

Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Chazan

Nowe możliwości terapeutyczne w POChP

New therapeutic possibilities

Praca nie była finansowana.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 154–161

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to wieloczynnikowa, ogólnoustrojowa choroba zapalna. Światowa Organizacja Zdrowia oszacowała, że na świecie na POChP choruje około 80 mln osób. Choroba dotyczy 8–10% populacji powyżej 45. roku życia, występuje więc często [1]. Wbrew panującym poglądom na POChP chorują nie tylko ludzie starsi, co druga osoba chora ma mniej niż 65 lat, a zatem znajduje się wieku produkcyjnym. Z raportu *BMC Public Health* z 2011 roku wynika, że w ciągu roku na rentę z powodu postępu choroby przeszło około 40% spośród pracujących chorych na POChP, a średnia wieku tych osób nie przekroczyła 54 lat [2]. Według wielokrotnie cytowanych danych szacunkowych POChP znajdzie się w 2020 roku na piątym miejscu wśród najczęstszych chorób i będzie trzecią przyczyną zgonu na świecie zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, tuż za chorobami układu krążenia i chorobami nowotworowymi POChP stanowi więc ogromny problem społeczny i wielkie wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej.

Zgodnie z powszechnie przyjętą definicją POChP charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy [3]. U większości chorych na POChP dochodzi do nieodwracalnej obturacji oskrzeli, która prowadzi do postępującego obniżenia FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*),

a w konsekwencji często do niewydolności oddychania i niewydolności serca. Postęp choroby wiąże się przede wszystkim z nawracającymi zaostrzeniami, a jak wiadomo zaostrzenia zwiększają chorobowość i umieralność [4]. Częste zaostrzenia przyczyniają się do przyspieszenia obniżania FEV₁ [5], pogarszają jakość życia [6]. Rośnie liczba hospitalizacji i koszty leczenia [7].

Na stopień ciężkości POChP wpływa też współwystępowanie innych chorób — związanych bezpośrednio, jak również niezwiązanych z POChP. Najczęściej są to choroby sercowo-naczyniowe, zmniejszenie masy i osłabienie mięśni szkieletowych, zaburzenia stanu odżywienia, depresja/lęk, zaburzenia metabolizmu mózgowego spowodowane hipoksją, zaburzenia snu, osteoporoza i niedokrwistość.

Chorzy na POChP nie stanowią jednorodnej grupy. Są wśród nich osoby, u których obniżona wartość FEV₁ długo utrzymuje się na stałym poziomie, oraz takie, u których dochodzi do szybkiej progresji choroby, a obniżenie FEV₁ postępuje bardzo szybko.

Wyniki badania ECLIPSE, które zostało przeprowadzone u około 2200 chorych na POChP w wieku 40–75 lat wykazały, że częstość występowania zaostrzeń zależy od stopnia ciężkości choroby. Wskaźnik zaostrzeń/na rok w grupie chorych w stadium łagodnym wyniósł 0,84, w umiarkowanym 1,34, a w stadium ciężkim 2,0. Jednak najlepszym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia każ-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii WUM, ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 10 69, faks: 22 599 15 60, e-mail: rchazan@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.09.2012 r.
 Copyright © 2013 Via Medica
 ISSN 0867-7077

dego kolejnego zaostrzenia była liczba poprzednich zaostrzeń. Rodzaj fenotypu, tak zwane *frequent exacerbator* i *infrequent exacerbator*, w mniejszym stopniu zależały od wyników badań czynnościowych płuc. W grupie, w której częstość zaostrzeń w roku wyniosła 2–3 incydenty, było 22% osób w stadium umiarkowanym, 33% w stadium ciężkim i 47% w stadium bardzo ciężkim [8].

W prospektywnym pięcioletnim badaniu osób, które wymagały hospitalizacji z powodu zaostrzenia, wykazano, że ich liczba miała wpływ na przeżycie również w stabilnym okresie choroby. Osoby z liczbą zaostrzeń co najmniej 3 na rok miały też wyższe wskaźniki śmiertelności. Ryzyko zgonu było w tej grupie było 4,3 raza wyższe (95% CI 2,62–7,02) ($p < 0,001$) [9]. Do nawracających zaostrzeń choroby dochodzi częściej u osób z nasilonymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz nasilonym kaszlem.

Konsekwencje zaostrzeń to nie tylko nasilenie objawów choroby, pogorszenie funkcji płuc, pogorszenie jakości życia, ale również stale rosnące koszty leczenia. Dlatego, w ocenie skuteczności działania leków należy brać pod uwagę przede wszystkim ich wpływ na częstość zaostrzeń choroby, co znalazło wyraz w nowym podziale chorych na grupy ABCD [3].

Strategia postępowania u chorych na POChP

Najważniejszym celem działania u chorych na POChP jest zwiększenie wczesnej wykrywalności, poprawa w zakresie postępowania z chorym, co powinno prowadzić do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności. Żeby ten cel osiągnąć, należy zastąpić dotychczasowy sposób postępowania skoncentrowany na usuwaniu epizodycznych objawów i poprawie FEV₁, działaniem bardziej aktywnym, skoncentrowanym na: zapobieganiu zaostrzeniom, wcześniejszym rozpoczynaniu leczenia oraz stosowaniu takiej terapii, która poprawia jakość życia i wydłuża przeżycie, ale w dobrym stanie zdrowia.

Jeśli chcemy poprawić skuteczność leczenia chorych na POChP decyzje terapeutyczne powinny uwzględniać nowy podział chorych na 4 grupy ABCD o różnym fenotypie [3].

Przynależność do grupy ABCD określa się na podstawie oceny: objawów, stopnia ograniczenia przepływu powietrza, który określa ryzyko wystąpienia zaostrzeń oraz liczby zaostrzeń w ostatnim roku.

Do oceny nasilenia objawów posługujemy się zmodyfikowaną skalą duszności MRC (*medical research council*) lub testem CAT (*chronic obstructive pulmonary disease assessment test*).

Zmodyfikowana skala duszności mMRC (*modified MRC dyspnea scale*) [10] ocenia stopień duszności w punktach od 0 do 4:

1. duszność występująca przy dużych wysiłkach,
2. duszność występuje przy wchodzeniu na niewielkie wzniesienie lub przy szybkim marszu,
3. pacjent musi się zatrzymywać do nabrania tchu, z powodu duszności chodzi wyraźnie wolniej od rówieśników,
4. chory nie może przejść 100 m po płaskim terenie bez zatrzymania się w celu nabrania powietrza,
5. duszność spoczynkowa uniemożliwia choremu opuszczenie domu lub samodzielne ubranie się.

Test CAT zawiera 8 pytań, które dotyczą nasilenia kaszlu, wykrztuszania plwociny, uczucia ucisku w klatce piersiowej, występowania zadyszki, wykonywania prostych czynności życiowych, poczucia bezpieczeństwa, oceny jakości snu oraz energii do działania. Odpowiedzi oceniane są w skali 1–5 punktów [11].

Chorych do odpowiedniej grupy według *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) stratyfikuje się jak dotychczas na podstawie oceny stopnia ograniczenia przepływu powietrza na podstawie spirometrii wykonanej po leku rozkurczowym: GOLD I — FEV₁ > 80%wn; GOLD II — FEV₁ < 80%wn > 50%wn; GOLD III — FEV₁ < 50%wn > 30%wn; GOLD IV — FEV₁ < 30%wn. Ten podział służy dzisiaj ocenie ryzyka zaostrzeń i nie stanowi już podstawy do oceny stopnia ciężkości choroby. Przy wyborze terapii należy zawsze brać pod uwagę współwystępowanie innych chorób, które w znacznym stopniu wpływają na wyniki leczenia u chorych na POChP.

Stratyfikacja chorych do grup ABCD

Do grupy A kwalifikowani są chorzy: skąpoobjawowi (0–1 punkt wg modyfikowanej skali MRC lub < 10 punktów wg CAT), stopień obturacji: 1–2 stadium według GOLD i mają nie więcej niż jedno zaostrzenie na rok.

Do grupy B kwalifikowani są chorzy: z nasilonymi objawami (> 2 punkty wg modyfikowanej skali MRC lub co najmniej 10 punktów wg CAT), stopień obturacji: 1–2 stadium według GOLD i mają nie więcej niż jedno zaostrzenie na rok.

Do grupy C kwalifikowani są chorzy: skąpoobjawowi (0–1 punkt wg modyfikowanej skali MRC lub < 10 punktów wg CAT) stopień obturacji: 3–4 stadium według GOLD i mają co najmniej 2 zaostrzenia na rok.

Do grupy D kwalifikowani są chorzy z nasilonymi objawami (> 2 punkty wg modyfikowanej

skali MRC lub co najmniej 10 punktów wg CAT), stopień obturacji: 3–4 stadium wg GOLD i mają co najmniej 2 zaostrzenia na rok.

Postępowanie nefarmakologiczne

U wszystkich chorych na POChP w każdym okresie zawansowania choroby zaleca się bezwzględne zaprzestanie palenia. Farmakoterapia (wareniklina, bupropion) i terapia nikotynozastępcza (guma, inhalator, aerozol donosowy, plastry) zwiększają szanse na długoterminową abstynencję.

U wszystkich chorych na POChP rekomenduje się aktywność fizyczną oraz zaleźnie od zaleceń lokalnych szczepienia przeciw grypie i pneumokokom. Jak wykazały liczne obserwacje z regularnej aktywności fizycznej korzyść odnoszą wszyscy chorzy niezależnie od stadium choroby [12]. Natomiast w stadium B, C i D wskazana jest rehabilitacja pulmonologiczna. Program rehabilitacyjny w formie przynajmniej 6-tygodniowych treningów poprawia tolerancję wysiłku, zmniejsza nasilenie duszności i zmęczenia. Wydłużenie czasu programu daje jeszcze lepsze efekty. Jeżeli trening jest kontynuowany w domu, stan chorego poprawia się w stosunku do stanu sprzed rehabilitacji. Czteroletnia obserwacja (badanie prospektywne) potwierdziła, że codzienna aktywność fizyczna jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wydłużającym przeżycie chorych na POChP [13]. Rehabilitacja wpływa korzystnie na pracę mięśni oddechowych, których osłabienie u chorych na POChP stale postępuje. Z ogólnym osłabieniem mięśni wiąże się też niedobór witaminy D. Badacze belgijscy wykazali, że suplementacja witaminy D podczas rehabilitacji u chorych na POChP przynosi dodatkowe korzyści [14]. Każdego chorego na POChP należy zachęcać do większej aktywności fizycznej. Ostatnio opublikowane wyniki badania kohortowego *Dallas Heart Study* wskazują na korzyści będące wynikiem aktywności fizycznej w ogólnej populacji. Większa aktywność fizyczna była związana z 34% redukcją zgonu niezależnie od przyczyny i 44% redukcją zgonów sercowo-naczyniowych w całej populacji badanej [15].

Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci POChP

Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci POChP powinno uwzględniać powyższą stratyfikację. Leczenie należy rozpocząć według następującego schematu:

- w grupie A: doraźnie krótkodziałające leki rozkurczające: cholinolityki (SAMA, *short acting*

muscarinic anticholinergic) lub β_2 -mimetyki (SABA, *short acting beta agonists*),

- w grupie B: długodziałające β_2 -mimetyki (LABA, *long acting beta agonists*) lub długo-działające cholinolityki (LAMA, *long acting muscarinic anticholinergic*).
- w grupie C i D: LAMA lub połączenie LABA plus wziewny glikokortykosteroid (wGKS).
W przypadku braku poprawy po zastosowanym leczeniu należy zastosować leczenie II rzutu:
 - w grupie A: LAMA lub LABA lub połączenie SABA i SAMA,
 - w grupie B: leczenie skojarzone LAMA i LABA,
 - w grupie C: leczenie skojarzone LAMA i LABA lub LAMA i wGKS,
 - w grupie D: leczenie skojarzone LAMA i LABA lub LAMA i wGKS lub LAMA i inhibitor PDE4 lub tak zwana potrójna terapia LAMA i LABA/wGKS lub LABA/wGKS i inhibitor PDE4.

W przypadku braku poprawy należy zastosować leczenie III rzutu.

We wszystkich grupach trzeba dodać do dotychczasowego leczenia teofilinę oraz u chorych objawowych zwiększyć liczbę wziewów rozkurczowych SABA, SAMA lub oba łącznie. W grupie C należy dodać inhibitor PDE4, a w grupie D można dodać karbocysteinę.

Zgodnie z wytycznymi GOLD [3] wybór odpowiedniego leku w obrębie każdej z grup zależy od dostępności, kosztów oraz odpowiedzi klinicznej. Podobnie wybór rodzaju inhalatora (MDI [*metered dose inhaler*], DPI [*dry powder inhaler*], SMI [*soft mist inhaler*]) zależy od dostępności i kosztu inhalatora, preferencji lekarza oraz zdolności pacjenta do używania inhalatora.

Nie wykazano w długotrwałym leczeniu przewagi stosowania nebulizacji nad innymi formami terapii wziewnej. Nebulizację zatem powinno się zalecać tylko, jeśli chory zgłasza wyraźną poprawę, której nie uzyskuje po innych lekach wziewnych. Warto pamiętać, że krzywa dawka — odpowiedź jest płaska, więc zwiększanie dawki leku przynosi korzyść terapeutyczną tylko w nagłym zaostrzeniu.

Na podstawie zaleceń GOLD nie zaleca się stosowania antybiotyków profilaktycznie. Należy je stosować tylko w zaostrzeniu o etiologii infekcyjnej (kat. B). Nie rekomenduje się też długotrwałego stosowania ani mukolityków, ani leków przeciwkaszlowych. Bez wpływu na częstość i ciężkość zaostrzeń POChP pozostawały w randomizowanych badaniach również antyoksydanty, chociaż wykazano, że N-acetylocysteina i erdosteina mogą zmniejszać częstość zaostrzeń w grupie chorych nieleczonych wGKS (kat. B wg EBM [*evidence based medicine*]) [16].

Nie ma obecnie rekomendacji do stosowania leków immunostymulujących i immunoregulujących. Wprawdzie wyniki badania klinicznego wykazały zmniejszenie ciężkości i częstości zaostrzeń, jednak nie ma badań, które oceniałyby odległe skutki ich stosowania. Nie wykazano też skuteczności leków ziołowych, homeopatii i akupunktury.

Dotychczas stosowane leczenie farmakologiczne zmniejsza objawy, częstość i ciężkość zaostrzeń, poprawia ogólny stan zdrowia i tolerancję wysiłku, niestety nie wpływa na naturalny przebieg choroby.

Co możemy zrobić dzisiaj, a jakie są perspektywy?

Wydaje się, że jeśli celem jest poprawa wyników leczenia chorych na POChP, należy zwrócić większą uwagę na fenotypy chorych. Fenotypowanie na podstawie czynników ryzyka i objawów pozwoli zwiększyć identyfikację osób z ryzykiem rozwoju POChP, co umożliwi przeprowadzenie wcześniejszej diagnostyki i wczesnego leczenia. Pomocne w tym działaniu są nowe narzędzia diagnostyczne: kwestionariusze.

Istnieje wiele przesłanek, które wskazują na potrzebę wczesnego rozpoczynania leczenia u chorych na POChP. Wiadomo, że aktywne zapalenie w drobnych drogach oddechowych obserwuje się u osób w łagodnym i umiarkowanym stadium choroby [17], a cechy hiperinflacji (wzrost RV [*residual volume*], FRC [*functional residual lung capacity*], Raw [*airway resistance*]) w spoczynku stwierdza się już u osób z łagodną postacią choroby [18].

U chorych objawowych w I stadium POChP według GOLD stwierdza się w porównaniu z osobami zdrowymi obniżoną tolerancję wysiłku oraz dynamiczną hiperinflację podczas wysiłku [19].

Istnieje też wiele dowodów, które wskazują na korzyści płynące z wczesnej interwencji terapeutycznej. Po podaniu jednej dawki (50 µg) bromku ipratropium u chorych z umiarkowaną spoczynkową hiperinflacją (TLC [*total lung capacity*] oraz RV > 120% wn) obserwowano w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wzrost wartości FEV₁, Raw i RV w spoczynku. Jeśli chorych w grupie, która otrzymała bromek ipratropium, poddano stałemu wysiłkowi (80–85% obciążenia maksymalnego), to stwierdzono znamienne obniżenie oporu, zmniejszenie dynamicznej hiperinflacji, co wiązało się z obniżeniem wysiłku oddechowego dla tego samego poziomu wentylacji [20]. Retrospektywny przegląd wyników badań potwierdził podobne korzyści terapeutyczne również po inhalacji SABA (salbutamol).

Istotną i utrzymującą się poprawę FEV₁ wykazano w grupie chorych z łagodnym i umiarkowanym POChP, kiedy jako pierwszy lek w podtrzymującej terapii zastosowano tiotropium. Po 4 latach leczenia różnica między grupą, która otrzymywała tiotropium a grupą otrzymującą placebo wynosiła 134 ml przed lekiem rozkurczowym i 96 ml po leku rozkurczowym, była więc statystycznie istotna — $p < 0,001$ [5].

Analiza wyników badania *Understanding Potential Long-Term Impacts on Function* (UPLIFT) wykazała, że największe spowolnienie spadku FEV₁ obserwowano w grupie chorych poniżej 50. roku życia; roczny spadek FEV₁ w grupie otrzymującej tiotropium wyniósł 38 ml v. 58 ml w grupie otrzymującej placebo. Różnica również była statystycznie istotna ($p = 0,01$) [21]. Zmniejszenie objawów, poprawę wyników badań czynnościowych i lepszą jakość życia obserwowano po 12 tyg. stosowaniu nowego cholinolityku bromku acclidinium w dawce 2 × dziennie 200 mg u chorych w umiarkowanym i ciężkim stadium POChP [22], jednak kliniczna poprawa podczas jego stosowania była porównywalna z uzyskiwaną podczas stosowania 18 mg tiotropium 1 × dziennie [23].

Trudności w ocenie odpowiedzi na leczenie

W przypadku chorych na POChP często istnieją trudności w interpretacji odpowiedzi na leczenie. U ponad połowy osób, u których według kryteriów *American Thoracic Society* (ATS) rozpoznano nieodwracalną obturację podczas kontrolnych wizyt w czasie 2-miesięcznej obserwacji, przynajmniej raz stwierdzano odwracalność. Odsetek tak zwanych *responders* po lekach bronchodylatacyjnych jest wyższy, jeśli chory stosuje dwa leki rozkurczowe, niż jeśli stosuje jeden.

Ostra odpowiedź na krótkodziałające leki rozszerzające zmienia się w ciągu doby, zależy od sposobu leczenia i ma ograniczoną wartość w prognozowaniu odpowiedzi na leki długodziałające. U 73% z ponad 800 chorych na POChP wykazano klinicznie znamienne ostrą odpowiedź bronchodylatacyjną (wzrost FEV₁ ≥ 12% lub 200 ml) u 11% po bromku ipratropium, u 27% po albuterolu i u 35% po obu lekach [24]. W badaniach klinicznych wykazano, że zarówno LABA (formoterol) i LAMA (tiotropium) powodują u chorych na umiarkowane i ciężkie POChP z nieodwracalną obturacją stwierdzaną w spirometrii wzrost: wentylacji minutowej, przepływu wdechowego i wydechowego podczas spokojnego oddychania (met. optoelektroniczna, pletyzmografia) [25].

Od lat trwają poszukiwania nowych leków, nowych połączeń, nowych urządzeń podających

leki, które w większym stopniu wpłynęłyby na naturalny przebieg choroby, ponieważ żaden ze stosowanych dotychczas leków w obserwacji długoterminowej nie zapobiega obniżaniu się czynności płuc.

W badaniach klinicznych znajduje się wiele połączeń nowych leków (kombinacje) i nowych obiecujących cząsteczek (leki antycytokinowe, retinoidy). Wprowadzane są nowe strategie w rehabilitacji, NIMV (*non-invasive mechanical ventilation*), leczeniu operacyjnym [26].

W III fazie badań klinicznych znajdują się liczne połączenia dwulekowe LABA/LAMA (indakaterol/glicopyrronium, formoterol/dexpyrronium, formoterol/bromek aclidinium, carmoterol/tiotropium, milveterol/darotropium) oraz LABA/wGKS (formoterol/cyklezonid, formoterol/mometazon, indakaterol/mometazon, indakaterol/flutikazon/fuorate) oraz połączenia trójlekowe LABA/LAMA/WGKS (indakaterol/glicopyrronium bromide/mometazon oraz milveterol/darotropium/fluticasone fuorate) połączenie PDE-4/LAMA (tafamilast/tiotropium), a także teofilina/GKS.

Na początku września 2012 roku przedstawiono wyniki badania klinicznego o akronimie SPARK w którym oceniano wpływ stosowania raz na dobę QVA149 (połączenie indacaterol maleate z glicopyrronium bromide) na przebieg i liczbę zaostrzeń u chorych w umiarkowanym i ciężkim stadium POChP. Badanie prowadzono przez 64 tygodnie. Wyniki potwierdziły większą redukcję odsetka umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u chorych leczonych QVA 149 w porównaniu z osobami, które otrzymywały glicopyrronium bromide (Seebri Breezhaler) w dawce 50 mg ($p = 0,038$) w monoterapii. Wyniki tego badania wykazały również, że odsetek umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń był niższy ($p = 0,096$) u chorych, którzy otrzymywali OVA149 w stosunku do osób, które stosowały tiotropium 18 mcg. Analiza wyników wykazała, że OVA149 był statystycznie istotnie skuteczniejszy w redukcji łącznie wszystkich zaostrzeń (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) w porównaniu z glicopyrronium ($p = 0,001$) i tiotropium ($p = 0,002$). Profil ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia QVA149 był podobny do objawów w grupach leczonych glicopyrronium i tiotropium.

Na kongresie *European Respiratory Society* w Wiedniu 2012 roku przedstawiono wyniki pięciu zakończonych badań nowej kombinacji leków LABA/LAMA QVA149 (badania SPARK, SHINE, BRIGHT, ENLIGHTEN, ILLUMINATE) [27–31] u ponad 2 tysięcy chorych. Badania prowadzone były w ramach kompleksowego programu IGNITE, który

zakłada łącznie wykonanie 10 badań klinicznych w 42 krajach u 7 tysięcy chorych na umiarkowane i ciężkie POChP. Celem tych prób jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa, wpływu na wydolność wysiłkową, jakość życia i redukcję zaostrzeń. Trzy badania (BLAZE, ARISE, BEACON) zakończą się do końca 2012 roku, a pozostałe w 2013 roku.

Przedstawiono też wstępne wyniki leczenia skojarzonego: tiotropium z nowym betamimetykiem o szybkim początku działania, które utrzymuje się powyżej 24 godzin: (olandaterol) podawanych za pomocą inhalatora „Respimat”. Dodanie deandrolu powodowało wzrost FEV₁ [32].

Na rejestrację oczekuje też kombinacja LABA/WGKS-Relvar (100/25 mcg) (połączenie vilanterolu z fluticasone do stosowania 1 × na dobę). Wyniki badań potwierdziły redukcję zaostrzeń w wyniku stosowania Relvaru, a rezultaty prób klinicznych wykazały zwiększenie liczby zapaleń płuc. Zgony, które wystąpiły w trakcie zapalenia płuc u osób leczonych Relvarem, dotyczyły osób, u których dawka leku była większa niż obecnie rekomendowana dla chorych na POChP.

Jak poprawić wyniki leczenia? Jakie są najbliższe perspektywy terapeutyczne?

Zapalenie inicjowane przez czynniki drażniące, które znajdują się w powietrzu, najczęściej przez dym tytoniowy, toczy się przede wszystkim w obrębie drobnych dróg oddechowych. Cząsteczki drażniące, takie jak dym papierosowy, pobudzają komórki nabłonka i makrofagi do uwalniania licznych prozapalnych cytokin i chemokin CCL2, CXCL1, CXCL8 i CXCL9, które przyciągają krążące komórki do płuc; CCL2 poprzez receptor CCR2 przyciąga monocyty, które różnicują się do makrofagów, CXCL1 i CXCL8 poprzez receptor CXCR2 przyciągają neutrofile i monocyty; CXCL9 przyciągają limfocyty T, szczególnie komórki CD8, które uczestniczą w uszkodzeniu pęcherzyków. Makrofagi i neutrofile także uwalniają proteazy, które przyczyniają się do destrukcji ścian pęcherzyków płucnych. Komórki nabłonka uwalniają też czynniki wzrostu; TGF- α (*transforming growth factor alfa*), FGFs (*fibroblasts growth factor*) i CTGF (*connective tissue growth factor*), które stymulują proliferację fibroblastów, prowadząc do włóknienia (remodelingu) drobnych dróg oddechowych, głównie oskrzelików o średnicy < 2 mm [33].

Niestety, budzące wielkie nadzieje inhibitory wielu cytokin zaangażowanych w proces zapalny *cell-to-cell* okazały się nieskuteczne w leczeniu chorych na POChP lub powodowały istotne działania niepożądane. Nie znaleziono korzystnych

efektów stosowania przeciwciał anty TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), wykazano natomiast ich działania niepożądane (infliksimumab). Inhibitory neutrofilowych proteaz testowane na modelach eksperymentalnych okazały się również bez efektu. Badania antagonisty LTB₄ oraz chemokin CXCR2 przerwano z powodu braku skuteczności. Nadal prowadzone są badania kliniczne monoklonalnych przeciwciał anty IL-5 w grupie chorych z częstymi zaostrzeniami i towarzyszącą eozynofilią w płucach [34].

Nie potwierdzono też w badaniach klinicznych korzystnego działania retinoidów, które wykazywały tendencje do odwracania rozedmy w rekonstruowalnej tkance na niektórych modelach zwierzęcych, a jednocześnie podczas ich stosowania obserwowano nasilone działania niepożądane [35].

Obecnie, obiecujące wydają się wstępne wyniki badania wpływu inhibitorów kinaz białkowych, w tym zwłaszcza inhibitora kinazy p38 MAPK, która w makrofagach pęcherzykowych od chorych na POChP wykazuje działanie synergistycznie z glikokortykosteroidami, hamuje napływ neutrofilów, hamuje aktywność IL-6 i metaloproteinazy MMP9 [36] oraz innych inhibitorów: czynnika jądrowego NF- κ B oraz enzymu IKK-2, który aktywuje NF- κ B, a także inhibitora kinaz lipidowo-białkowych PI3K δ /PI3K δ , zaangażowanych w regulację licznych procesów biologicznych, między innymi wzrost i chemotaksję leukocytów [37]. Niestety, liczne działania niepożądane wynikające z ich stosowania sugerują, że trzeba szukać innej drogi ich podawania — w trakcie są prace nad formą wziewną. Trwają badania kliniczne nad antagonistami receptora czynnika wzrostu nabłonka EGFR (*epithelial growth factor receptor*). Miejscowe zahamowanie zwiększonej produkcji MMP14 w nabłonku dróg oddechowych przez antagonistów EGFR stwierdzone w badaniach eksperymentalnych może być wykorzystane w leczeniu nadprodukcji mucyny w POChP [38].

Przed kilkoma laty duże nadzieje wiązano z podawaniem komórek macierzystych zarodka ludzkiego, ponieważ wykazano, że mogą ulegać transformacji do pęcherzykowych pneumocytów typu II i mają zdolności odbudowy uszkodzonych pęcherzyków, zwłaszcza w obecności kwasu retinowego i/lub czynników wzrostu GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [39]. Okazało się, że podanie komórek macierzystych wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju nowotworów, a zwłaszcza potworniaków [40]. Ponadto, dzisiaj już wiadomo, że do naprawy uszkodzeń, które prowadzą do rozedmy, konieczny jest jednoczesny wzrost komórek: pęcherzykowych i śródbłonka [41].

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej dowodów na udział receptorów PPAR- γ w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej, a zwłaszcza przebiegu reakcji zapalnej. Receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów, oznaczane skrótem PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), to czynniki transkrypcyjne należące do rodziny jądrowych receptorów hormonów. Receptory PPAR- γ są umiejscowione w licznych strukturach układu immunologicznego. W eksperymentalnych modelach zwierzęcych udowodniono przyczynowy związek pomiędzy PPAR- γ a powstawaniem i przebiegiem tych chorób. Co więcej, wykazano skuteczność agonistów PPAR- γ w ich farmakoterapii. Sugeruje to, że PPAR- γ mogą stać się punktem uchwytu nowych substancji o działaniu przeciwzapalnym [42].

W lipcu 2012 roku opublikowano bardzo interesujące wyniki 20-letnich obserwacji z których wynika, że gorsza funkcja płuc i większy spadek FEV₁ u palących mężczyzn był związany z niedoborem witaminy D. Wykazano, że palacze z niedoborem witaminy D mieli niższe wartości wskaźników spirometrycznych (FEV₁, FVC [*forced vital capacity*], FEV₁/FVC; $p \leq 0,0002$) w porównaniu z palaczami, którzy mieli prawidłowe stężenie witaminy D. Za niedobór przyjęto stężenie witaminy D w surowicy 20 ng/ml lub poniżej. Witamina D wykazuje działania immunomodulujące i przeciwzapalne. Wykazano związek jej niedoboru z nowotworami i różnymi chorobami zapalnymi. Ustrój może wytwarzać witaminę D, kiedy skóra poddana jest bezpośrednio działaniu światła słonecznego. Jednak jej niedobór często stwierdza się również w obszarze, gdzie nasłonecznienie jest wysokie. Autorzy tej pracy sugerują, że witamina D może zapobiegać uszkodzeniu czynności płuc w wyniku działania dymu tytoniowego i innych czynników, które uszkadzają funkcje płuc [43].

W programie poprawy wyników leczenia należy uwzględnić i leczyć również choroby współwystępujące, pamiętając, że tylko u 30% chorych na POChP jest ona bezpośrednią przyczyną zgonu. W grupie 1664 chorych na POChP (obserwacja średnio 51 miesięcy) wykazano, że spośród 69 chorób towarzyszących, które stwierdzono u tych chorych, 12 zwiększało ryzyko zgonu — były to: rak płuca, trzustki, przełyku i piersi, włóknienie płuc, migotanie przedsionków i choroba niedokrwienna serca, choroba wrzodowa, marskość wątroby, cukrzyca oraz zaburzenia lękowe [44].

Nie spełniły oczekiwań próby edukacji chorych na POChP związane z samopomocą (*supported self management*), które miały na celu ograniczenie liczby hospitalizacji i korzystania z pomocy do-

rażnej oraz poprawę jakości życia edukowanych chorych. Okazało się, że nie było różnic w częstości przyjęć i liczbie zgonów w ciągu rocznej obserwacji w obu grupach chorych: edukowanej oraz pozostającej bez edukacji (111/232 (48%) v. 108/232 (47%). Zwrot kwestionariuszy oceniających jakość życia w grupie prawie 5000 edukowanych chorych był niski (57%). Nie pozwoliło to ocenić wpływu edukacji na jakość życia w sposób wiarygodny. W grupie, która miała niższe ryzyko powtórnej hospitalizacji, były osoby młodsze i posiadające opiekuna [45].

Jak wynika z wstępnych obserwacji, pozytywne na jakość życia i zmniejszenie liczby chorych korzystających z pogotowia ratunkowego oraz liczby hospitalizacji wpływa dostęp chorych na POChP do usług telemedycznych. Nie ma jednak badań, których wyniki oceniałyby telemedycynę łącznie jako terapię kompleksową [46].

Podsumowanie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc wiąże się z zapaleniem w układzie oddechowym i zapaleniem systemowym, które może sprzyjać występowaniu innych chorób. Żadna z obecnych terapii nie wpływa na pierwotną patologię i na naturalny przebieg POChP.

Nowe długodziałające leki rozkurczające oskrzela: tiotropium i indacaterol zmniejszają liczbę zaostrzeń i poprawiają jakość życia. Są dowody na korzyści z leczenia skojarzonego: ultra LAMA i LABA w grupach B, C oraz stosowania tak zwanej potrójnej terapii LAMA i LABA/GKS lub LAMA i inhibitor PDE-4 w grupach C, D.

Każdego chorego na POChP należy zachęcać do rzucenia palenia i większej aktywności fizycznej.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Ko F.W.S., Hui D.S.C. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17: 395–401.
- Fletcher M.J., Upton J., Taylor-Fishwick J. i wsp. COPD uncovered: An International survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on a working age. Raport BMC Public Health 14 April 2011.
- (GOLD) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for diagnostics management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) <http://www.goldcopd.org/2012>
- Simoens S., Decramer M., De Coster S. Clinical and economic analysis of antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 200–206.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
- Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A., Bestall J.C., Jeffries D.J., Wedzicha J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
- Sullivan S., Ramsey S., Lee T. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117 (supl.): 5–9.
- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. i wsp. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
- Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Roman Sánchez P. i wsp. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
- Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale The MMRC Dyspnea Scale Assesses Patient's Level Of Dyspnea. Updated January 13; 2010.
- Jones P.W., Chen W.H., Wilcox T.K. i wsp. The relationship between COPD assessment test (CAT) scores and severity of airflow obstruction in stable COPD Patients. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501–507.
- Casaburi R., ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1329–1335.
- Waschki B., Kirsten A., Holz O. i wsp. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331–342.
- Hornikx M., Lehouck A., Carremans C. i wsp. Vitamin D supplementation during rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an intervention study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A2533.
- Mathieu R.A., Powell-Wiley T.M., Ayers C.R. i wsp. Physical activity participation, health perceptions, and cardiovascular disease mortality in a multiethnic population: The Dallas Heart Study. *Am. Heart. J.* 2012; 163: 1037–1040.
- Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. i wsp. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
- Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. i wsp. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
- Deesomchok A., Webb K.A., Forkert L. i wsp. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *J. Chronic. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 7: 1–10.
- Ofir D., Laveneziana P., Webb K.A. i wsp. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 622–629.
- O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. i wsp. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009; 64: 216–223.
- Morice A.H., Celli B., Kesten T. i wsp. COPD in Young patients: A pre-specified analysis of four-year trial of tiotropium UPLIFT. *Respir. Med.* 2010; 104: 11.
- Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. i wsp. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012; 9: 90–101.
- Fufh R., Magnussen H., Sarem K. i wsp. Efficacy of acclidinium bromide 400ug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012; 141: 745–752.
- Hanania N.A., Donohue J.F. Pharmacologic interventions in chronic obstructive pulmonary disease. *Bronchodilators. Proc. Amer. Thorac. Society* 2007; 4: 526–534.
- Dal Negro R.W., Turati C., Micheletto C., Menegoni F. Effects of tiotropium and formoterol on quiet breathing pattern assessed by optoelectronic plethysmography in COPD patients: a pilot study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6: 97–105.
- Rabe K.F., Wedzicha J.A. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1038–1047.
- ClinicalTrials.gov. Effect of QVA149 Versus NVA237 and tiotropium on chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) exacerbations (SPARK). NCT01120691.
- Vogelmeier C., Bateman E., Pallante J. i wsp. Once-daily QVA149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: The ILLUMINATE study NCT01315249. Abstract ERS Vienna 2012.
- Bateman E., Ferguson G.T., Barnes N. i wsp. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The SHINE study NCT01202188. Abstract ERS Vienna 2012.

30. ClinicalTrials.gov. Effect of QVA149 on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (BRIGHT). NCT01294787.
31. Dahl R., Chapman K., Rudolf M. R. QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The ENLIGHTEN study NCT01120717. Abstract ERS Vienna 2012.
32. AAlbers R., Malecki-Yazdi M.R., Hamilton A. i wsp. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered via the Respimat inhaler in patients with COPD. ERS Vienna 2012 Abstract 2882.
33. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 3546–3556.
34. Barnes P.J. Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest* 2008; 134: 1278–1286.
35. Roth M.D., Connett J.E., D'Armiento J.M. i wsp. Feasibility of retinoids for the treatment of emphysema study. *Chest* 2006; 130: 1334–1345.
36. Armstrong J., Harbon C., Lea S. i wsp. Synergistic effect of p38MAK inhibition with corticosteroids in alveolar macrophages from COPD patients. *JPET* 2011;111 published on May 24, 2011; as DOI:10.1124/jpet.111.180737.
37. Banerjee A., Koziol-White C., Panettieri R Jr. p38 MAPK inhibitors, IKK2 inhibitors, and TNF α inhibitors in COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 287–292.
38. Deshmukh H.S., McLachlan A., Atkinson J.J. Matrix Metalloproteinase-14 Mediates a Phenotypic Shift in the Airways to Increase Mucin Production. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 834–845.
39. Wang D., Haviland D.L., Burns A.R. i wsp. A pure population of lung alveolar epithelial type II cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 4449–4454.
40. Loebinger M.R., Janes S.M. Stem cells for lung disease. *Chest* 2007; 132: 279–285.
41. Weis D.J., Bartoncello I., Barok Z. i wsp. Stem Cells and Cell Therapies in Lung Biology and Lung Diseases. *Proc. Am. Thor. Soc.* 2011; 8: 223–272.
42. Barnes P.J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Princ. Pract.* 2010; 19: 330–338.
43. Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P., Litonjua A.A. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the normative aging study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 616–621.
44. Broder J. 12 Comorbidities Help Predict COPD Mortality Risk. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 104: 4449–4454.
45. Bucknall E., Miller S.M., Lloyd J. i wsp. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomized controlled trial. *BMJ.* 2012; 12: 344 published 6 March 2012.
46. Mc Lean S., Nurmatov U., Liu J.L. i wsp. Tele-healthcare for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 6: CD007718.