

Próba rozkurczowa w klasyfikacji stopnia zaawansowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – kontrowersje.

Bronchial obstruction reversibility test in the assessment of COPD severity – controversies.

Marta Maskey-Warzęchowska*, Monika Pankowska**, Ryszarda Chazan*

* Katedra i Klinika Ch. Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii AM w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med. R. Chazan

**Studenckie Koło Naukowe przy w/w Katedrze
Opiekunowie Koła: dr hab. med. J. Domagała-Kulawik, dr med. K. Wrotek.

Summary: The GOLD and ERS/ATS guidelines recommend the post-bronchodilator FEV₁ (% predicted) to define the severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Yet in various publications authors analyze the pre-bronchodilator value or do not clearly state which value was used when the bronchial reversibility test was performed. The guidelines established by the Polish Respiratory Society (PRS) do not specify if performing the reversibility test is necessary to estimate the COPD severity and suggest a reversibility test evaluation which differs from that in the ERS/ATS and GOLD recommendations.

Aim: to assess the changes in the degree of severity of COPD in the classification based upon the pre- and post-bronchodilator FEV₁ and to compare the interpretation of the reversibility test as suggested by GOLD and ATS/ERS and the PRS.

Methods: 145 COPD patients (67F, 78M, mean age 67.5±8.9 yrs) with a negative bronchial obstruction reversibility test (salbutamol 400 µg) were enrolled to the study. For each patient the degree of COPD severity using the pre- and postbronchodilator FEV₁ was established. The pre- and post-bronchodilator classifications were compared. Differences in the interpretation of the reversibility test according to the GOLD and ATS/ERS and the Polish guidelines were analyzed.

Results: In 22 subjects (15.2%) the degree of disease severity changed after salbutamol. The changes were most frequent in the group of severe and very severe COPD (77.3% of changes). In 1 patient (0.7%) post-bronchodilator severity was greater than before salbutamol intake. In 7 patients (4.8%) the post-bronchodilator FEV₁/FVC exceeded 70%, thus excluding the diagnosis of COPD.

Of all the 145 negative (according to the ATS/ERS and GOLD criteria) reversibility tests in 24 cases (16.6%) the test was positive when the criteria recommended by PRS were applied.

Conclusions: the bronchial obstruction reversibility test is essential in the diagnosis and assessment of severity of COPD. Despite poor obstruction reversibility in this disease the use of pre-bronchodilator FEV₁ in the assessment of COPD severity may be misleading and is an obstacle in the comparative analysis of studies in the domain of this disease. Differences in the guidelines for the management of COPD may also hinder comparative studies and influence epidemiologic data.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 68:71

Key words: COPD, reversibility test, GOLD, Polish guidelines

Wstęp

Odwracalność obturacji oskrzeli oceniana w próbie rozkurczowej ma zasadnicze znaczenie w diagnostyce chorób układu oddechowego. W czasie próby rozkurczowej dwukrotnie wykonuje się badanie spirometryczne – przed i 15 minut po podaniu β₂-mimetyku krótkodziałającego w dawce 400 µg (salbutamol lub fenoterol w inhalacji z inhalatora ciśnieniowego, optymalnie przez spejser) [8, 11, 12]. Jako kryteria dodatniej próby rozkurczowej, tj. znamiennej poprawy po leku bronchodilatacyjnym przyjęto przyrost wartości FEV₁ i/ lub FVC o co najmniej 12% wartości należnej i 200ml wartości bezwzględnej [8, 11, 12, 14].

Spirometria oraz próba rozkurczowa należą do podstawowych badań w diagnostyce przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHp). W POChP wynik próby rozkurczowej jest zwykle ujemny. Jest ona przydatna nie tylko w rozpoznaniu choroby, ale także w różnicowaniu z innymi chorobami obturacyjnymi układu oddechowego i ocenie stopnia zaawansowania procesu chorobowego [1, 5]. Według zaleceń Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD) z 2003 r. [5] oraz zaleceń American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS) z 2004 r. [1] wykonanie próby rozkurczowej jest niezbędne do rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania POChP. Jako kryterium podziału na stopnie zaawansowania

Tabela I Stopnie zaawansowania POChP na podstawie wartości spirometrycznych według GOLD i ATS i ERS [1, 5]
Table I Spirometric classification of COPD according (COPD) to the GOLD and ATS/ERS guidelines [1, 5].

Stopień zaawansowania POChP Severity COPD	FEV ₁ / FVC po bronchodilatatorze (%) Post-bronchodilator FEV ₁ /FVC (%)	FEV ₁ % należnej po bronchodilatatorze Post-bronchodilator FEV ₁ % predicted
Zagrożenie / At risk	> 70	≥ 80
Postać łagodna / Mild COPD	≤ 70	≥ 80
Postać umiarkowana / Moderate COPD	≤ 70	50-80
Postać ciężka / Severe COPD	≤ 70	30-49
Postać bardzo ciężka / Very severe	≤ 70	< 30

choroby przyjęto wartość procentową natężonej objętości pierwszosekundowej (FEV₁) po leku bronchodilatacyjnym (tabela I). Z kolei zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego (PTF) z 2004 r. [15] nie precyzują, czy stopień zaawansowania POChP oparto na FEV₁ po podaniu β₂-mimetyku krótkodziałającego. W zaleceniach tych wspomina się o roli próby rozkurczowej w rozpoznaniu choroby i przydatności w różnicowaniu z innymi chorobami obturacyjnymi. Ponadto jako kryteria znamiennej odwracalności obturacji (tj. dodatniej próby rozkurczowej) wskazano różnicę względną w wartości FEV₁ i/lub FVC przed i po podaniu leku wyliczoną z według wzoru:

$$\frac{\text{FEV}_1 \text{ po inhalacji} - \text{FEV}_1 \text{ przed inhalacją}}{\text{FEV}_1 \text{ przed inhalacją}} \times 100\%$$

Za próbę dodatnią uznano przyrost FEV₁ i/lub FVC o co najmniej 15% wartości wyjściowej i 200ml w wartościach bezwzględnych. Jest to sprzeczne z zaleceniami tego samego Towarzystwa opublikowanymi również w 2004 r., dotyczącymi badania spirometrycznego [14], które jako kryteria dodatniej próby rozkurczowej proponują zwiększenie wyżej wymienionych parametrów przekraczające 12% wartości należnej i co najmniej 200ml wartości bezwzględnej, a odnoszenie wzrostu wartości tych parametrów do wartości wyjściowych uznają za źródło błędnej interpretacji próby u chorych z niskimi wartościami FEV₁ i/ lub FVC przed podaniem leku.

Różnice w zaleceniach poszczególnych towarzystw naukowych mogą być powodować trudności interpretacyjne badań czynnościowych układu oddechowego i skutkować błędną oceną sytuacji epidemiologicznej w wyniku nadrozpoznawalności POChP u chorych, u których nie wykonano próby rozkurczowej. Utrudniają także analizę porównawczą badań naukowych u chorych na POChP. Niedawno Sterk zwrócił uwagę, że niektórzy autorzy publikacji dotyczących POChP wykorzystują do analiz wartość FEV₁ przed podaniem leku broncho-

dilatacyjnego, w innych nie są umieszczone dane na temat wykonywania próby rozkurczowej lub którą wartość FEV₁ wykorzystano do obliczeń [13].

Celem pracy było ustalenie częstości zmiany stopnia zaawansowania POChP w klasyfikacji opartej o wartość FEV₁ przed i po podaniu salbutamolu oraz analiza różnic w ocenie próby rozkurczowej i stopnia ciężkości POChP według wytycznych międzynarodowych: GOLD [5] i ATS/ERS [1] i zaleceń PTF [15].

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano 145 spirometrii z próbą rozkurczową wykonanych u chorych ze stabilną POChP (67K, 78M, średni wiek 67,5±8,9 lat), byłych lub czynnych palaczy tytoniu. Rozpoznanie choroby oparte było na wywiadach i obecności typowych objawów klinicznych, obecności obturacji w badaniu spirometrycznym oraz ujemnym według kryteriów GOLD i ATS/ERS wyniku próby rozkurczowej – u wszystkich chorych przyrost wartości FEV₁ i/ lub FVC po inhalacji salbutamolu w dawce 400 µg z inhalatora ciśnieniowego był mniejszy niż 12% wartości wyjściowej i 200ml.

Dla każdego chorego ustalono stopień zaawansowania choroby w oparciu o FEV₁ przed i po podaniu salbutamolu. Podobną analizę przeprowadzono dla danych uzyskanych po zastosowaniu kryteriów zawartych w wytycznych PTF dotyczących postępowania w POChP.

Wyniki

Wśród 145 chorych z ujemną wg kryteriów GOLD i ATS/ ERS próbą rozkurczową, u 24 osób (16,6%) próba była dodatnia w świetle wytycznych PTF. W grupie tych 24 chorych u 8 stwierdzono znamienne poprawę FEV₁, a u 16 znamienne przyrost wartości FVC.

Po salbutamolu zmianę stopnia ciężkości POChP stwierdzono u 22 osób (15,2%), głównie wśród

chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby (77,3% zmian). U 7 (4,8%) chorych po podaniu leku stosunek FEV_1/FVC przekroczył 70%, co wyklucza rozpoznanie POChP. (Ryc.1)

Omówienie

Przedstawiona wyżej analiza potwierdziła rolę próby rozkurczowej w rozpoznawaniu i diagnostyce różnicowej POChP. Autorzy stwierdzili znaczne różnice w ocenie stopnia zaawansowania POChP w zależności od przyjętych kryteriów zawartych w zaleceniach poszczególnych towarzystw naukowych i opinii ekspertów.

Próba rozkurczowa od lat budzi kontrowersje. Kryteria znamiennej poprawy parametrów spirometrycznych po leku bronchodilatoryjnym zmieniły się na przestrzeni czasu [8, 11] i w dalszym ciągu pozostają dyskusyjne. Brak przyrostu wartości FEV_1 lub FVC po β_2 -mimetyku u chorych na POChP nie wyklucza pozytywnych efektów klinicznych leczenia chorych lekami z tej grupy, gdyż zaburzenia czynności układu oddechowego leżące u podstawy objawów klinicznych POChP mają charakter złożony [3, 9, 10]. Podkreśla się znaczenie zmian w objętościach płuc pod wpływem leku bronchodilatoryjnego [3, 9]. Zmniejszenie oporu w drogach oddechowych i czynnościowej pojemności zalegającej powoduje wzrost pojemności wdechowej i zmniejszenie uczucia duszności [10, 11]. Dzięki redukcji czynnościowej pojemności zalegającej wzrasta pojemność życiowa płuc, dlatego też u chorych na POChP w próbie rozkurczowej czę-

Rycina 1 Weryfikacja stopnia zaawansowania POChP w badanej grupie po uwzględnieniu próby rozkurczowej.

Figure 1 Pre- and post-bronchodilator COPD severity in the study group

ściej niż u chorych na astmę oskrzelową obserwuje się większą poprawę w zakresie FVC niż FEV_1 [3, 10]. W przedstawionej pracy wśród 24 chorych, u których próba rozkurczowa była dodatnia według kryteriów PTF zawartych w zaleceniach dotyczących postępowania POChP, aż u 16 stwierdzono znamienne przyrost wartości FVC w porównaniu do badania przed podaniem salbutamolu.

Chociaż większość ekspertów zaleca wykonywanie próby rozkurczowej u chorych na POChP [1, 5], niektórzy autorzy podważają zasadność takiego postępowania. W opublikowanych w 2004 r. wytycznych brytyjskiej organizacji National Institute for Clinical Excellence zawierających zasady postępowania w POChP nie zaleca się rutynowej oceny odwracalności obturacji oskrzeli, gdyż kryteria znamiennej poprawy ustalono arbitralnie, nie stwierdzono korelacji między wynikiem próby i efektami przewlekłego leczenia, a wynik próby rozkurczowej nie jest powtarzalny i zmienia się na przestrzeni czasu [4]. Potwierdzają to wyniki pracy Calverleya i wsp. [2], którzy wykazali, że u chorych na POChP odpowiedź na leczenie przewlekłe nie zależała od stopnia poprawy parametrów spirometrycznych w próbie rozkurczowej, a wyniki próby rozkurczowej różniły się na kolejnych wizytach kontrolnych odbywanych co 12 tygodni.

Osobnym zagadnieniem są różnice w zaleceniach dotyczących postępowania w POChP. Celem raportu GOLD [5], w którego opracowaniu uczestniczyli eksperci z różnych stron świata było m. in. ujednoczenie tych wytycznych, tak aby ułatwić dokładną ocenę sytuacji epidemiologicznej i analizę porów-

nawczą badań w tej dziedzinie. Opublikowane w ostatnich latach wytyczne niektórych krajów [4, 15] jednak utrudniają realizację tego zadania. Różnice w definicji i kryteriach diagnostycznych dla POChP są wymieniane jako jeden z głównych czynników utrudniających określenie chorobowości i zapadalności na POChP [7]. Wyniki uzyskane przez autorów pracy wykazały, że różnice w interpretacji próby rozkurczowej mogły spowodować zmianę oceny wyniku próby u prawie 17% grupy badanej. Z kolei zaniechanie wykonania próby rozkurczowej mogło się przyczynić do błędnej oceny stopnia zaawansowania choroby u 15% chorych, a u kolejnych 5% – do rozpoznania POChP u chorych, u których nie istniały typowe dla tej choroby cechy upośledzenia czynności układu oddechowego. W niedawno opublikowanej pracy, Johannessen i wsp. wykazali, że wykonanie próby rozkurczowej przyczyniło się do weryfikacji rozpoznania POChP u 27% badanych [6].

Piśmiennictwo

1. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD; a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946
2. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664
3. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R i wsp. Mechanisms of isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1989-1995
4. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59, Suppl. 1: 1-232
5. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001. 2003 update, GOLD website (www.goldcopd.com)
6. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS i wsp. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60: 842-847
7. Lopez AD, Shibuya K, Rao C i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006 27: 397-412

Wnioski

Na podstawie przedstawionych wyników autorzy wyciągnęli następujące wnioski:

- 1 próba rozkurczowa jest niezmiernie przydatna w diagnostyce POChP,
- 2 różnice w zaleceniach postępowania w tej chorobie mogą być źródłem błędnych rozpoznań oraz odmiennej interpretacji wyników badań czynnościowych,
- 3 w celu umożliwienia analizy porównawczej wyników badań naukowych i dokładnej oceny sytuacji epidemiologicznej dotyczącej POChP wskazane jest ich ujednoczenie.

8. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144: 1202-1218.

9. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD – is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S-47S

10. Pellegrino R, Rodate JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607-1612

11. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V i wsp. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 948 – 968.

12. Standardised lung function testing. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: 1-100

13. Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 497 – 498.

14. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: supl. 2: 3-30

15. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol* 2004; 72, supl. 1: 3-28

e-mail: mmaskey@op.pl