

Pohledy na léčbu stabilní CHOPN podle strategie GOLD 2017

MUDr. Ondřej Kudela, MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D., MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

Plicní klinika FN Hradec Králové, LF HK UK v Praze

Tento článek se zaměřuje na popis změn a léčebné strategie stabilní CHOPN, jak je přináší nová doporučení Globální iniciativy pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD) 2017.

Klíčová slova: CHOPN, léčba, doporučení, fenotyp.

Different aspects of treatment of stable COPD according to GOLD 2017 strategy

This article examines changes in therapeutic strategies in stable COPD, as presented in The Global Initiative For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2017 revised document.

Key words: COPD, treatment, recommendations, phenotype.

Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) vydala první strategii pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci již v roce 2001, následně revidována v roce 2006. Paralelně s doporučeními GOLD vznikají doporučení lokálních odborných společností reflektující možnosti země svého vzniku, která se od GOLD, v různé míře, odlišují. Ani v České republice není zcela přejímána strategie GOLD. Nyní platná doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti se od GOLD liší ve vnímání a popisu jednotlivých atributů nemoci (tzv. klinických fenotypů), které mají pro léčebnou strategii své specifické dopady (3). V takovém přístupu nejsme zdaleka osamoceni, obdobná doporučení mají například Španělé a několik dalších zemí (4). Fenotypově cílený přístup se snaží rozbit obraz CHOPN coby univerzální nemoci a pacientům nabídnout skutečně individualizovanou léčbu cílenou na jeho typ postižení.

Nicméně ani doporučení GOLD však nezůstává zcela rigidní. První „revoluční“ změnou ve verzi GOLD 2011 byla úprava do té doby zařazeného klasifikačního schématu (stupně GOLD I-III-IV), založeného čistě na tíži bronchiální obstrukce podle

hodnoty FEV1 (FEV1 – objem vzduchu vydechnutý usilovným výdechem za jednu vteřinu). Protože parametr FEV1 sám o sobě je nedostatečným prediktorem stavu a prognózy onemocnění, byla implementována kompozitní klasifikace do čtyřech kategorií „ABCD“. Terapeutické zohlednění tak mimo funkčního postižení dostala i tíže symptomů a míra budoucího rizika související s onemocněním (tj. prognosticky nepříznivý výskyt akutních exacerbací). Už v této úpravě z roku 2011 lze tušit určitý směr k fenotypovému vnímání CHOPN. Avšak do skupin C a D (skupiny s vysokou mírou budoucího rizika) byli řazeni pacienti na základě dvou různých kritérií. Podle tíže bronchiální obstrukce (FEV1 < 50%) a/nebo historie minimálně dvou akutních exacerbací v předešlém roce. Tímto druhým kritériem bývá *de facto* popisován právě fenotyp četných exacerbací.

Dalším přiblížením se fenotypům byl i společný dokument GOLD a GINA (Globální iniciativa pro astma) z roku 2015. Ten vyčlenil a definoval překryvný syndrom CHOPN a bronchiálního astmatu (ACOS; Astma-COPD Overlap Syndrome) (6).

Poslední verze se rovněž rozhodla přinést určité změny. Nový revidovaný dokument GOLD 2017, který vyšel již v listopadu loňského roku, platí

od ledna tohoto roku. Upravuje samotnou definici CHOPN, ale především opět mění – inovuje klasifikaci ABCD. Do terapie přináší nově strategii eskalace a deeskalace léčby. Následující text se věnuje důležitým bodům tohoto mezinárodního dokumentu, který sice v České republice v detailech zcela nerespektujeme, nicméně jehož informační hodnota je nepochybná. Navíc, jak bylo uvedeno výše, jeho sbližování s fenotypickými doporučeními může být pro nás určitou pozitivní satisfakcí a ověřením, že personalizovaný přístup k CHOPN je správnou cestou.

Upravená definice CHOPN (dle GOLD 2017):

■ Chronická obstrukční plicní nemoc je časté onemocnění, kterému lze předcházet a léčit jej. Je charakterizováno přetrvávajícími respiračními symptomy a omezením průtoku vzduchu v dýchacích cestách, v důsledku abnormalit dýchacích cest anebo alveolů, obvykle způsobených významnou expozicí škodlivým částicím nebo plynům.

Stávající definice lépe postihuje různé patofyziologické aspekty nemoci. Chronický neinfekční zánět, důsledek dlouhodobé inhalační iritace (nejčastěji tabákovým kouřem), vede

k morfologickým změnám: zúžení průdušek (obstrukční bronchiolitida), zmnožení žlázek a nadprodukci hlenu (chronická bronchitida), ztráta plicní elasticity při destrukci plicního parenchymu (plicní emfyzém). Tyto morfologické abnormality jsou u nemocných zastoupeny různě variabilním poměrem, u CHOPN však vždy vedou k nezvratnému omezení průtoku vydechaného vzduchu, obstrukční ventilační poruše. Nová definice zároveň vyzdvihuje význam přítomnosti respiračních symptomů.

Stanovení diagnózy (dle GOLD 2017):

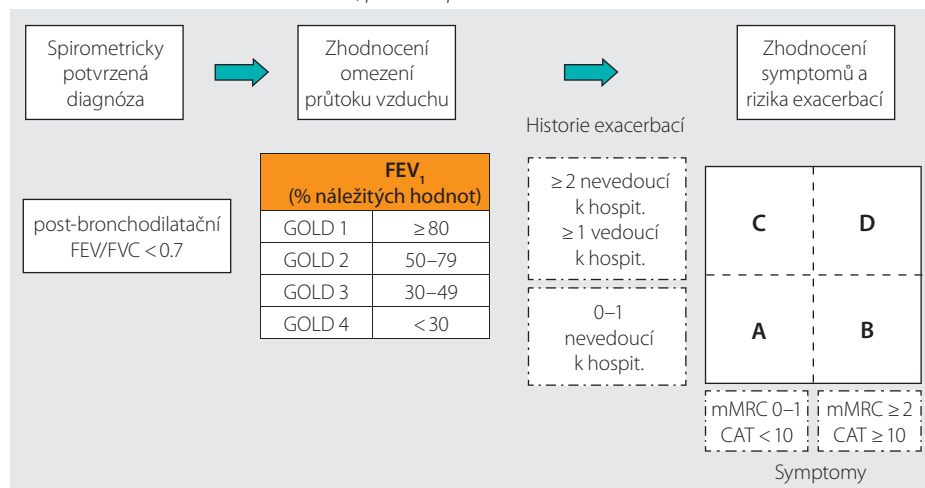
- Pro stanovení diagnózy je nezbytné provedení spirometrie; přítomnost post-bronchodilatačního $FEV_1/FVC < 0,7$ potvrzuje přítomnost omezení průtoku vydechaného vzduchu v dýchacích cestách.
- Cílem celkového posouzení CHOPN je stanovit stupeň obstrukční ventilační poruchy, posoudit důsledky nemoci na zdravotní stav a určit míru budoucího rizika (jako jsou akutní exacerbace, hospitalizace, úmrtí), na základě toho pak řídit léčbu.

Snížení poměru post-bronchodilatačního $FEV_1/FVC < 0,7$ GOLD 1 a nadále (především pro jednoduchost) akceptuje jako průkaz přítomnosti bronchiální obstrukce, i když s vědomím úskalí tohoto přístupu oproti porovnání s dolními limity normality. Klasifikace tíže obstrukční ventilační poruchy zůstává nezměněna (obr. 1). Symptomy je doporučeno kvantifikovat alespoň jednou ze dvou jednoduchých dotazníkových metod, obě jsou pro CHOPN validovány. Dotazník mMRC (Modified Medical Research Council Questionnaire) hodnotí úroveň dušnosti a toleranci zátěže (stupně 0–4). Více komplexní, proto i upřednostňovaný, dotazník CAT (COPD Assessment Test) skóruje osm oblastí symptomů (bodové hodnocení 0–40). Riziko akutních exacerbací je na základě výsledků studie ECLIPSE jednoznačně doporučeno stanovit podle četnosti jejich výskytu v posledním roce (5). GOLD však poukazuje i na zvýšení počtu eozinofilů v periferní krvi, coby slibný biomarker rizika exacerbací a současně i pozitivní prediktor jejich prevence inhalačními kortikosteroidy. Mimo to GOLD klade důraz i na diagnostiku případných komorbidit.

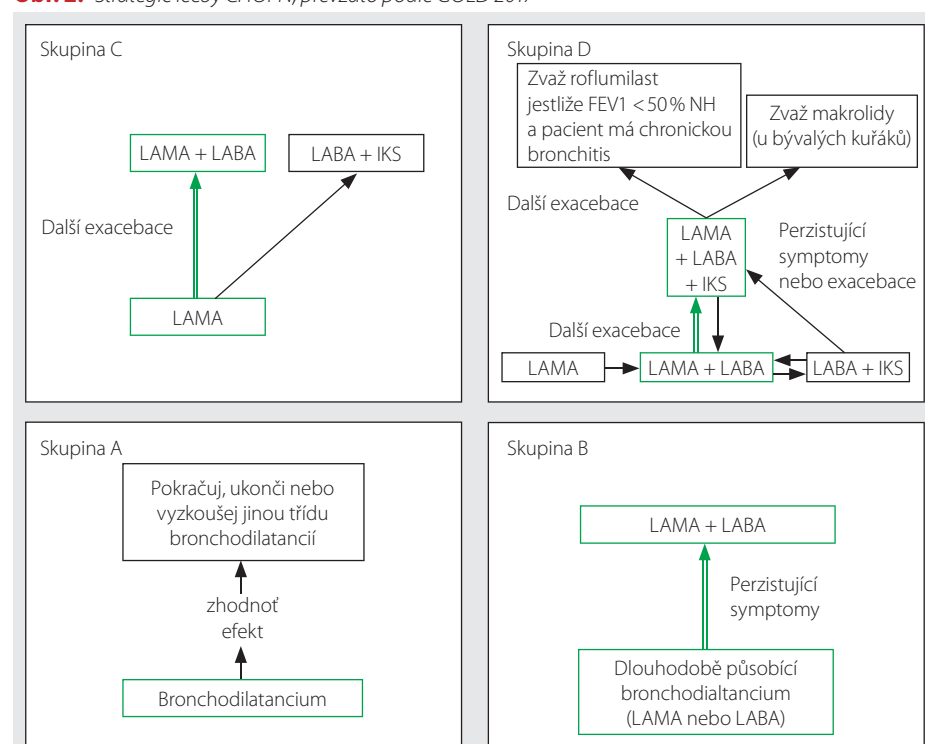
Revidovaná klasifikace (dle GOLD 2017):

- Skupiny ABCD jsou nově definovány výlučně na základě přítomnosti symptomů či akutních exacerbací (AE).

Obr. 1. Hodnocení závažnosti CHOPN, převzato podle GOLD 2017



Obr. 2. Strategie léčby CHOPN, převzato podle GOLD 2017



Klasifikace ABCD (GOLD 2011) oproti předešlé klasifikaci GOLD 1–4 nevedla ke zlepšení predikce mortality ani jiných ukazatelů. Podle GOLD 2011 nebylo zároveň zřejmé, které kritérium rozhodlo o zařazení pacienta do skupiny C a D. Do těchto skupin byli řazeni nemocní, kteří splňovali anamnézu častých exacerbací (AE) nebo kritérium tíže bronchiální obstrukce ($FEV_1 < 50\%$). Analýzy poukazovaly na to, že většina pacientů je do těchto skupin řazena právě na základě tíže bronchiální obstrukce, nikoli rizika AE (7, 8). To budilo diskuse o neopodstatněném riziku, kterému byli takoví pacienti následně vystaveni léčbou inhalačními kortikosteroidy (IKS). Nová klasifikace, která zcela odlučuje spirometrické hodnoty od zařazení do skupin ABCD, je podle našeho názoru dalším

přiblížením se fenotypově cílené léčbě. Svými kritérii poměrně jasně definuje skupiny C, D jako tzv. fenotyp častých exacerbací, i když jej takto explicitně nepojmenovává. Změny zřejmě povedou k revizi skupiny u některých nemocných (pacienti s $FEV_1 < 50$, ale bez exacerbací ze skupin C, B do A, B) (9), avšak dají tak další opodstatnění pro deeskalaci léčby těchto nemocných o IKS, což je u takových pacientů považováno za bezpečný postup. Celkově by nová klasifikace měla přispět k omezení nadužívání IKS, které je v léčbě CHOPN známým a často kritizovaným fenoménem.

Rozdělení na méně a více symptomatické nemocné podle nové klasifikace zůstává nezměněno. Mez pro symptomatické nemocné (skupiny B, D) je CAT ≥ 10 bodů a nadále i mMRC

≥ 2 , přestože takové pacienty vystihuje lépe mez stanované jako mMRC ≥ 1 (10).

Spirometrii zůstává nezastupitelná role pro potvrzení diagnózy, stanovení tíže obstrukce, sledování jejího vývoje, ale i v rozhodování o terapeutickém postupu (zvažování nefarmakologických intervencí, např. volumredukčních výkonů apod.).

Nomenklaturní označení např. pacienta symptomatického bez četných exacerbací s FEV1 57 % bude: GOLD stupeň 2 skupina B. Přiblíží se u nás již zažitému popisu CHOPN 2/B.

Doporučení pro léčbu stabilní CHOPN (dle GOLD 2017):

Žádná farmakologická léčba zatím nedokázala ovlivnit dlouhodobou deklinaci plicních funkcí, i když post-hoc analýzy některých studií takový efekt naznačují.

- Strategie léčby stabilní CHOPN by měla být především založena na individuálním hodnocení symptomů a rizika budoucích exacerbací.
- Všichni, kteří kouří, by měli být podporováni v tom, aby přestali.
- Hlavní cíle léčby jsou zmírnění symptomů a rizika budoucích exacerbací.
- Léčebné strategie nejsou omezeny na farmakoterapii a měly by být doplněny správnými nefarmakologickými intervencemi.

Skupina A:

- Všem pacientům by měl být nabídnut libovolný (krátkodobě, nebo dlouhodobě působící) bronchodilatační lék. V léčbě je doporučeno pokračovat, pokud byl dokumentován její příznivý efekt.

Skupina B

- Léčbu je vhodné začít dlouhodobě působícími cholinergními antagonisty (LAMA) nebo beta2 agonisty (LABA). Ani jedna skupina není upřednostňována pro úvodní léčbu symptomů. Přetrvávají-li symptomy, monoterapii je doporučeno eskalovat na kombinaci LABA/LAMA.
- Nevede-li eskalace ke zmírnění symptomů, je možné zvážit navrácení monoterapie. U pacientů s těžkou dušností možno zvážit zahájení léčby kombinací LABA/LAMA. Komorbidit mohou zhoršovat symptomy a prognózu pacientů v této skupině.

Skupina C

- Upřednostňuje se zahájit monoterapií LAMA pro lepší efekt na prevenci AE oproti LABA.

Při perzistujících exacerbacích léčbu je vhodné rozšířit na kombinaci LABA/LAMA nebo změnit na LABA/IKS. Kombinace LABA/LAMA je upřednostňována vzhledem k riziku pneumonií při léčbě IKS.

Skupina D

- Doporučení jasně upřednostňují kombinaci LABA/LAMA. U pacientů s perzistujícími exacerbacemi léčbu eskalovat na trojkombinaci LABA/LAMA/IKS nebo změnu na LABA/IKS, a nedojde-li k poklesu AE, pak LABA/IKS rozšířit na trojkombinaci.
- Pro případ trvajících exacerbací při trojkombinaci jsou navrženy tři alternativy: léčbu rozšířit o iPDE-4 (roflumilast), makrolid (preferován je azitromycin) (11, 12), anebo IKS vysadit pro neúčinnost a riziko nežádoucích účinků (takový postup je považován za bezpečný).
- U pacientů s překryvným syndromem ACOS může být terapie LABA/IKS první volbou. Vysoký počet eozinofilů v periferní krvi může být rovněž parametrem pro nasazení IKS.

Nad výše uvedené schéma léčby je třeba si uvědomit, že terapie chronické obstrukční plicní nemoci musí být komplexní. Zahrnout i intenzivní edukaci pacienta s cílem snahy o příznivou behaviorální změnu. Všem pacientům se závislostí na tabáku je třeba nabídnout poradenství a možnost farmakoterapie (náhradní nikotinová léčba, vareniklin, bupropion), která zvyšuje celkovou úspěšnost léčby závislosti. Nemocnost, ale i úmrtnost pacientů s CHOPN snižuje vakcinace proti chřipce, doporučená je pro všechny pacienty. Pacientům starším 65 let anebo mladším s FEV1 < 40 %, komorbidním je vhodné nabídnout protipneumokokovou vakcínu. Fyzická aktivita je vhodná pro všechny pacienty s CHOPN, skupinám BCD je doporučována komplexní plicní rehabilitace.

Mezi specifické farmakologické postupy patří substituce alfa-1 antitrypsinu, která je opodstatněná při průkazu jeho deficiencie u nekuřáků či exkuřáků s FEV1 35–60 %. Mukoaktivní léky (carbocystein a N-acetylcystein) mají při pravidelném užívání podle posledních metaanalýz malý efekt na snížení počtu akutních exacerbací a zlepšení kvality života. Antitusika vůbec nejsou doporučována. Stejně tak i farmaka pro léčbu

sekundární plicní hypertenze. Ani teofyliny nejsou v případě dostupnosti jiné bronchodilatační léčby rutinně doporučovány.

Dlouhodobá domácí oxygenoterapie a neinvazivní ventilační léčba je určena pro pacienty s chronickým respiračním nebo ventilačním selháním. Léčba pozitivním přetlakem (CPAP) je jednoznačně vhodná pro pacienty zároveň trpícími syndromem spánkové apnoe.

Své specifické indikace mají intervenční volumredukční výkony: bulektomie, chirurgická volumredukce, bronchoskopická volumredukce (endobronchiální chlopně, nitinolové coily). Výběr vhodné metody závisí nejen na plicních funkcích a celkovém stavu nemocného, ale i na charakteru postižení. Rozhoduje homogenita, resp. heterogenita plicního emfyzému a jeho predilekce, kompletnost plicních fisur a nepřítomnost kolaterální plicní ventilace. Všechny metody ve svém principu zmírňují plicní hyperinflaci, zlepšují plicní elasticitu, plicní funkce i toleranci zátěže. Na místě intervenčních metod nelze opomenout transplantaci plic. V neposlední řadě GOLD dává doporučení i pro vedení paliativní léčby pacientů v terminální fázi CHOPN.

Závěr

Nová revize pozičního dokumentu GOLD 2017 přináší řadu nových změn vč. upravené definice CHOPN. V obecné rovině jsou důležitým pro všechny pneumology. Stávají se, ač to sami ani slovem nezmiňují, poněkud více blízké fenotypově orientovaným národním doporučením. GOLD 2017 revize zpřesňuje indikace protizánětlivých léků (zejména IKS), dokladem je jasné vymezení „exacerbačních“ skupin C a D nebo doporučení pro léčbu pacientů s atributy ACOS nebo zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi. Cílem těchto změn je další individualizace léčby a zlepšení prognózy pacientů s CHOPN. Vzhledem k vyjmutí FEV1 z klasifikace ABCD lze jistě očekávat i naši lokální diskuzi na toto téma. Vzhledem ke koncepci našich doporučených postupů vidím takový krok jako možný. O této problematice se bude diskutovat mezi pneumology ČR na několika celostátních konferencích a zejména v listopadu 2017 na II. konsenzuální konferenci o CHOPN na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (více na webu ČPFS).

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011), <http://goldcopd.org>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017 Report, dostupné z: <http://goldcopd.org>.
3. Koblížek V, et al.: Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN, dostupné z: www.pneumologie.cz.
4. Miravittles M. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD, Arch Bronconeumol 2012; 48: 247–257 – Vol. 48 Num.7 DOI: 10.1016/j.arbr.2012.05.00.
5. Hurst J. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2010; 363: 1128–1138, September 16, 2010, DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
6. Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS), dostupné z: <http://ginasthma.org>.
7. Augusti A. Clinical and prognostic heterogeneity of C and D GOLD groups, Eur Respir J 2015; 46: 250–254 | DOI: 10.1183/09031936.00012215.
8. Lange P. Prediction of the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using the New GOLD Classification A Study of the General Population, Am J Respir Crit Care Med 2012.
9. Zatloukal J. Komentář k nové strategii GOLD 2017, Studia pneumologica et phthiseologica, vol. 76, 01/2017, v tisku.
10. Jones P. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification, European Respiratory Journal 2013; 42: 647–654; DOI: 10.1183/09031936.00125612.
11. Han MK. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy, Am J Respir Crit Care Med., 2014; 189(12): 1503–1508.
12. Albert RK. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD, N Engl J Med., 2011; 365(8): 689–698.