

BPOC – abordare prin prisma noilor ghiduri internaționale

COPD – APPROACH THROUGH THE NEW INTERNATIONAL GUIDELINES

Prof. Dr. Florin Mihălțan, Dr. Roxana Maria Nemeș

Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală caracterizată prin limitarea fluxului de aer care e incomplet reversibilă. Limitarea este progresivă și se asociază cu un răspuns inflamator anormal al plămânului la particule nocive sau noxe. Această definiție propusă de GOLD (Global initiative for **C**hronic **O**bststructive **L**ung **D**isease) aduce o abordare nouă prin prisma acceptării caracterului incomplet reversibil și accentuează latura inflamatorie a acestei patologii.

Necesitatea unei abordări unitare a BPOC a dus, în 1998, cu inițiativa US National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) și a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), la înființarea unui grup de lucru ce a avut ca efect apariția în 2001 a primului raport privind Inițiativa Globală pentru bronhopneumopatia obstructivă cronică (GOLD), raport revizuit periodic.

În 2011 a apărut ultimul raport GOLD ce păstrează

împărțirea în vechile grade de severitate în funcție de VEMS (volumul de aer expirat în prima secundă a unui expir maximal și forțat) exprimat ca procent din valoarea prezisă, dar aduce nou stadializarea complexă pe clase de risc: A, B, C și D (A – clasa de risc cel mai mic, D – clasa de risc cel mai mare). Valoarea VEMS luată în calcul este cea postbronhodilatator. Valoarea de *cut-off* pentru VEMS este de 50% din prezis. În această nouă clasificare, simptomele sunt evaluate cu ajutorul chestionarului CAT sau a scalei mMRC. Frecvența exacerbărilor BPOC întregește, alături de scorul simptomelor și severitatea obstrucției cuantificată prin VEMS, cele trei dimensiuni de evaluare a categoriilor de risc pentru pacienții cu BPOC. Existența a minimum două exacerbări moderate într-un an la pacienții cu BPOC crește automat clasa de risc. Prin prisma actualelor medicații moderne se va prezenta și analiza modul de integrare a acestora și algoritmurile de terapie

conform claselor de risc amintite.

Ghidul GOLD recomandă ca tratament de elecție bronhodilatatoarele de lungă durată, în prima linie de tratament, începând din stadiul II și până în stadiul IV de boală, toate celelalte medicații adăugându-se treptat la terapia cu bronhodilatatoare, care rămâne cheia managementului în BPOC. În plus, combinarea diferitelor tipuri de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune este superioară asocierii cu bronhodilatatoarele de scurtă durată (GOLD).

Combi-națiile de bronhodilatatoare sunt din ce în ce mai frecvente în ghidurile de BPOC, dar și în practica medicală. Ele pleacă de la principii de acțiune complementare ale celor două clase de bronhodilatatoare inhalatorii: beta 2 adrenergicele și anticolinergicele.

Practicianul este asaltat de noile medicații, cu care trebuie să se familiarizeze,

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Florin Mihălțan, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, Șoseaua Viilor nr. 90, București

dacă ne gândim doar la grupul mare de noi bronhodilatatoare precum: indacaterolul, glycopironiumul, combinația celor două (QVA – indacaterol/glycopironium), vilanterolul, olodaterolul, aclidiniumul, glicopirilatul sau la corticoizii inhalatori cu administrare unică pe zi. Relația pacient-medic și încrederea inspirată de cel care oferă medicația este un factor important, alături de vârstă, educație, rasă, statusul de fumător și încrederea în posibilitatea de autoîngrijire și rezolvare a problemelor de respirație (1). Cum ar putea, de fapt, să adere medicii la noul ghid GOLD, dacă extrem de puțini folosesc în continuare spirometria, ca instrument de diagnostic (doar 3% din pneumologi repetă spirometria la monitorizarea pacienților)? (2). Să nu uităm ca există o subutilizare a bronhodilatatoarelor și o suprautilizare a corticoizilor (3).

Intrarea în competiție a bronhodilatatoarelor de lungă și ultralungă durată a atras și alte studii în consecință, de verificare a condițiilor de siguranță. Datele din studiile cu durata de 6 luni (INHANCE) și mai ales, cele din brațul cu doză crescută de indacaterol, 600 μg administrat pe durată de 1 an (INVOLVE) au fost utilizate pentru demonstrarea profilului de siguranță al acestui nou beta-2 agonist cu durată ultralungă de acțiune. Indacaterolul a demonstrat un profil bun de siguranță, cu efect minim asupra funcției cardiace, tradusă prin modificarea intervalului QTc și efecte

sistemice minime, fără diferențe față de efectele de clasă ale beta-2 adrenergicelor.

O altă problemă rămâne atunci când se decide introducerea unui al doilea bronhodilatator, alături de primul. Și aici trebuie să cântărească suplimentul de posibile efecte adverse aduse de al doilea „combatant“, de multiplele contraindicații sau comorbidități, adăugate odată cu îmbătrânirea bolnavului, vârștnicul fiind foarte fragil. Se pune în primul rând problema dacă pacientul este suficient tratat sau mai are simptome reziduale necontrolate. Drumul fusese deschis de studiile *de asociere liberă* tiotropium cu formoterol sau tiotropium cu salmeterol (ultimul, mai puțin convingător ca beneficii – datorită duratei mai scurte a bronhodilatației) (4,5). Adăugarea indacaterolului, beta-2 agonist din seria de noi bronhodilatatoare de ultralungă durată, la tiotropium, a demonstrat că aduce o ameliorare semnificativă, la 12 săptămâni, a scorului simptomatic (evaluat pe chestionarele de la Medical Research Council – MRC sau scorul tranzițional de dispnee – TDI), funcției pulmonare și a capacității inspiratorii: îmbunătățirea VEMS-ului cu 90 și respectiv 110 ml, versus tiotropium monoterapie și creșterea distanței de mers, evaluată în testul de efort, cu 50 m în plus, comparativ cu monoterapia cu tiotropium, dovedind maximalizarea bronhodilatației, cu beneficii pentru pacienții cu BPOC (6). Era, de fapt, o prevestire a drumului deschis spre *combinații fixe de bronhodilatatoare*.

O privire de ansamblu asupra „noului patruleter“ al opțiunilor terapeutice impresionează prin multitudinea de combinații, care sunt încurajate să intre în practica cotidiană. Vorbim de combinații de doi agenți terapeutici sub formă de inhalatoare și, încet, ne mutăm atenția spre folosirea a trei clase terapeutice, în această variantă inhalatorie.

Lansarea acestei opțiuni ridică multiple probleme pentru viitor:

– momentul inițial de opțiune terapeutică, în gândirea practicianului; va avea de reflectat la utilizarea a două bronhodilatatoare inhalatorii (de obicei, un beta-2 adrenergic de lungă durată, cu un anticolinergic de lungă durată) sau va trece direct spre combinația clasică bronhodilatator (de obicei beta-2 adrenergic de lungă durată – corticoid)?

– va introduce toate medicațiile, indiferent de stadializare?

Un avantaj pe viitor în aceste combinații îl va avea și orientarea, din ce ce mai evidentă, spre asocieri de beta-2 adrenergice de lungă durată cu anticolinergice de lungă durată, administrate într-o singură priză, la 24 de ore (combinațiile în afară de indacaterol/glycopironium, rămân umeclidinium plus vilanterol, tiotropium/olodaterol). Lor li se vor opune combinațiile cu administrare la 12h, de tipul aclidinium/formoterol (studii de fază III și II) și glicopirilat/formoterol (studii de fază II) (7). Explodarea acestor combinații va induce în mintea practicianului două

schimbări posibile de atitudine: diversitatea acestora va crește posibilitatea de personalizare a medicației, cu adaptare mai bună la necesitățile individuale. În același sens, va modifica și momentul decizional la stadiile ABCD din ghidul GOLD 2011, deoarece, înainte de a aborda combinația clasică bronhodilatator de lungă durată/corticoid inhalator,

s-ar putea să opteze pentru combinație de beta-2 adrenergic de lungă durată și anticolinergic de lungă durată, cu atât mai mult cu cât au apărut și studii comparative între cele două tipuri de combinații, care arată superioritatea a două bronhodilatatoare (glycopironium/indacaterol versus salmeterol/fluticazonă) (8,9), pe VEMS

(creșteri suplimentare de 103 ml).

În ciuda discuțiilor pro și contra, stadializarea GOLD este o tentativă viabilă în efortul de a uniformiza criteriile de definire a severității în BPOC, iar testul real de validare a ghidurilor este însăși frecvența și corectitudinea cu care ele sunt utilizate în practică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Cecere L.M., Slatore C.G., Uman J., Evans L., Udriș E.M., Bryson C.L., Au D.H.** Factors Associated With Adherence To Long-Acting Inhaled Therapies Among Patients With COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183, A2259
2. **Plauschinat C., Leader S., Gause L., Lack D.** Of Adherence To Evidence-based Guidelines In COPD By Physician Type: Data From The 2006 National Ambulatory Medical Care Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 181; 2010:A4108
3. **Feifer R.A., Aubert R., Verbrugge R.R., et al.** Disease management opportunities for chronic obstructive pulmonary disease: gaps between guidelines and current practice. *Dis Manag.* 2002; 5:143-56
4. **Berton D.C., Reis M., Siqueira A.C., Barroco A.C., Takara L.S., Bravo D.M., Andreoni S., Neder J.A.** Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med.* 2010; 104:1288-96
5. **Cazzola M., Centanni S., Santus P., Verga M., Mondoni M., Di Marco F., Matera M.G.** The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med.* 2004. 98:1214-1221
6. **Ishii Y., Chibana K., Takemasa A., Hayashi Y., Arai R., Furihata T., Shiobara T., Fukuda T.** Add-On Indacaterol Further Improved Lung Function, Airway Resistance, Exercise-Endurance And Cat Score In The COPD Patients Already Treated With Tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187.A4368
7. **Bateman E., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Horton R., Henley M., Banerji D.** Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the SHINE study [abstract 2810], Presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 1-5. 2012.
8. **Dahl R., Chapman K., Rudolf M., Mehta R., Kho P., Alagappan V., Berhane I., Chen H., Banerji D.** QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: the ENLIGHTEN study [abstract 2896], Presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 1-5. 2012.
9. **Bateman E.D., Ferguson G.T., Welte T., D'Andrea P., Alagappan V., Chen H., Green Y., Banerji D.** Dual Bronchodilation With Once-Daily Qva149 Significantly Improves Lung Function Versus Single Bronchodilators And Salmeterol/fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187,A4271