

# Zespół nakładania astma – POCHP - nowy fenotyp obturacyjnej choroby płuc. (część II)

Prof. dr hab. n. med.  
**Iwona Grzelewska-  
Rzymowska**

prof. dr. hab. n. med.  
Paweł Górski

Klinika Pneumonologii i  
Alergologii  
I Katedra Chorób Wewnętrznych  
UM w Łodzi

Kierownik Kliniki i Katedry: Prof.  
dr hab. n. med. Paweł Górski

## D I A G N O S T Y K A

### Asthma-COPD overlap syndrom – a new phenotype obstructive lung disease. (part II).

#### S U M M A R Y

In the paper the new phenotype asthma – COPD also called Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS) according reports GINA 2014 and GOLD 2014 is presented. Asthma and COPD are considered distinct diseases but in some asthmatics who are smokers coexistence of these both disease is observed. Patients with ACOS have the combined risk factors of smoking and atopy, are younger than patients with COPD. Some major and minor criteria for clinical recognition of ACOS are suggested. Risk factors are atopy, history of current or past cigarette smoking (>10 pack-years), severe persistent asthma during childhood. The symptoms of ACOS are chronic cough or wheezing, dyspnoea and exercise intolerance, reduction in daily activities of living, frequent need for inhaled albuterol, and acute exacerbations with higher frequency despite adherence to pharmacotherapy. Major criteria for clinical recognition of ACOS are: a physician diagnosis of asthma and COPD in the same patient, history or evidence of atopy, age  $\geq 40$  years, smoking > 10 pack-years, postbronchodilator FEV1<80% predicted and FEV/FVC<70%. Minor criteria are:  $\geq 15$  % increase in FEV1 or  $\geq 12$ % and  $\geq 200$ ml increase in FEV1 postbronchodilator treatment with albuterol. First-line pharmacotherapy of ACOS includes inhaled corticosteroids, LABA and LAMA, smoking cessation and pulmonary rehabilitation.

W artykule przedstawiono nowy fenotyp astma – POCHP, określany także jako zespół nakładania astma – POCHP według raportów GINA 2014 i GOLD 2014. Astma i POCHP są to dwie odmienne choroby, ale u niektórych chorych na astmę, którzy są palaczami papierosów obserwuje się ich współistnienie. Pacjenci z zespołem nakładania mają dwa czynniki ryzyka: palenie tytoniu i atopię. Są młodszy niż pacjenci z POCHP. Dla rozpoznania zespołu nakładania proponowane są kryteria duże i małe. Czynnikiem ryzyka są atopia, wywiad o paleniu papierosów obecnie lub w przeszłości (>10 paczkolet), ciężka przewlekła astma w dzieciństwie. Objawy zespołu nakładania to przewlekły kaszel i świsty, duszność i nietolerancja wysiłku, zmniejszenie dziennej aktywności życiowej, potrzeba częstego stosowania salbutamolu, częste ciężkie

**zaostrzenia mimo stosowania standardowej farmakoterapii. Duże kryteria to: rozpoznanie przez lekarza u tego samego pacjenta astmy i POCHP, wywiad lub dowody istnienia atopii, wiek  $\geq 40$  lat, palenie papierosów  $>10$  paczkolet,  $FEV_1 < 80\%$  wartości należnej po zastosowaniu leku rozkurczowego i  $FEV_1/FVC < 70\%$ . Małe kryteria to: wzrost  $\geq 15\%$   $FEV_1$  lub  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$ ml po zastosowaniu leku rozkurczowego. Pierwszą linię leków stosowanych w zespole nakładania stanowią wziewne kortykosteroidy, długo działający  $\beta_2$  agoniści i długo działające leki przeciwcholinergiczne, ważne jest zaprzestanie palenia papierosów i stosowanie rehabilitacji oddechowej.**

Grzelewska-Rzymowska: Zespół nakładania astma – POCHP – nowy fenotyp obturacyjnej choroby płuc. (część II). Alergia, 2015, 2: 4-14

W roku 2014 po raz pierwszy Komitety Naukowe GINA i GOLD opracowały wspólny rozdział pt. „Asthma – COPD overlap syndrom” i przedstawiły go w raporcie GINA opublikowanym 6 maja 2014 roku (1). Problem ten przedstawiono także w raporcie GOLD z 2014 roku (2). Jest to pierwsza próba przedstawienia dokładnej charakterystyki zespołu, który powstaje w następstwie rozwoju u jednej osoby dwóch chorób o różnych czynnikach ryzyka i etiopatogenezie. Poważne problemy pojawiają się na poziomie klinicznym, ponieważ astma, POCHP i zespół nakładania astma – POCHP (ZNAP) bardzo często upodobniają się do siebie co stwarza poważne trudności dla lekarzy, którzy muszą precyzyjnie ustalić rozpoznanie ponieważ od tego zależy ogólne postępowanie z chorym i farmakoterapia.

Definicja zespołu nakładania astma – POCHP (ACOS – Asthma – COPD Overlap Syndrome) według raportu GINA 2014: „ACOS to zespół charakteryzujący się utrwaloną obturacją dróg oddechowych oraz występowaniem kilku cech związanych z astmą i kilku związanych z POCHP. ACOS jest rozpoznawny biorąc pod uwagę cechy występujące w astmie i w POCHP.

W latach 60. XX wieku Dick Orie i wsp. (3) postawili hipotezę, tzw. „hipotezę holenderską” która nadal stanowi poważną inspirację intelektualną dla badaczy zajmujących się obturacyjnymi chorobami układu oddechowego. Zakłada ona, że astmę, przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc należy rozważać jako odmienny obraz kliniczny tej samej choroby, w której wrodzona predyspozycja do atopii i nadreaktywność oskrzeli oraz oddziaływanie środowiska, a głównie palenie tytoniu odgrywają główną rolę w kształtowaniu objawów klinicznych chorobowych. Tak więc hipoteza ta zakłada, że te trzy choroby mają prawdopodobnie wspólne podłoże genetyczne, a o ich odmiennościach klinicznych decydują środowiskowe czynniki ryzyka, takie jak dym tytoniowy, alergen czy infekcje. Odmienny pogląd na patogenezę astmy i POCHP ujęto w tzw. „hipotezie brytyjskiej” w której założono, że te dwie choroby mają odmienną patogenezę (4).

Dziś dzięki rozległym badaniom genetycznym wiemy, że za rozwój astmy i POCHP odpowiadają różne uwarunkowania wielogenowe (5), ale sugeruje się, że rozwój zespołu nakładania astma – POCHP może wynikać z patomechanizmu, który jest swoisty tylko dla tego zespołu (6).

Zatem można stwierdzić, że mimo dużego postępu w badaniach podstawowych, nadal nasza wiedza dotycząca etiopatogenezy zespołu nakładania astma – POCHP pozostaje niepełna.

Zespół nakładania astma – POCHP wymaga bardzo dokładnego rozpoznania ponieważ nie wykrycie u pacjenta chorego na POCHP komponentu astmatycznego może doprowadzić do poważnych następstw zdrowotnych z powodu nie zastosowania

wziewnych kortykosteroidów (wGKS). Astma to choroba której rozwój ma uwarunkowania genetyczne (choroba wielogenowa), a więc nie zależne od działań pacjentów, ale u znaczącej ich większości poddaje się dobrej kontroli właśnie dzięki wczesnemu zastosowaniu wGKS. Natomiast POCHP rozwija się u 85-90% chorych jako następstwo palenia papierosów, czyli rozwój tej choroby zdecydowanie zależy od czynników zewnętrznych. U chorych na ZNAP nie można uzyskać dobrej kontroli choroby, ale stosując właściwe leczenie, głównie wGKS i leki rozkurczowe z różnych grup, a także porzucenie nałogu palenia, można doprowadzić do znacznego opanowania objawów, a także zwolnienia postępu choroby.

## **Zespół nakładania astma – POCHP – fenotyp astma – POCHP**

Główna cecha różnicująca astmę od POCHP to brak pełnej odwracalności ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych niezależnie od kaszlu, odkrztuszonej wydzieliny, a także obecności rozedmy.

Ale u części chorych na astmę dochodzi do utrwalenia obturacji oskrzeli z ujemnym testem odwracalności obturacji, a u części chorych na POCHP występuje znacząca nadreaktywność oskrzeli i częściowa odwracalność obturacji co upodabnia POCHP do astmy. Te cechy stwarzają duże trudności w rozpoznawaniu ZNAP.

Jedno z ważnych pytań, które pojawiło się wiele lat temu to czy astma może być czynnikiem rozwoju POCHP? W długoterminowym, prospektywnym, kontrolowanym badaniu Tuscon Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease stwierdzono u dorosłych chorych na astmę 12-krotnie większe ryzyko zachorowania na POCHP niż u osób bez astmy po uwzględnieniu palenia tytoniu (7). Biorąc pod uwagę, że etiopatogeneza tych dwóch chorób jest różna, to należy przyjąć, że jedna choroba przechodzi w inną chorobę. Zatem wniosek postawiony przez autorów tej pracy budzi poważne wątpliwości ponieważ rozpoznanie POCHP prawdopodobnie pomyłono z astmą w której dochodzi do przebudowy oskrzeli (ang. remodelling) czego klinicznym dowodem są utrwalone zaburzenia wentylacji. Należy jednak mocno podkreślić, że u każdego pacjenta z POCHP należy zawsze szukać dowodów na istnienie astmy. Zespół nakładania astma – POCHP to jeden z wielu fenotypów chorób obturacyjnych, który przez niektórych badaczy określany jest jako fenotyp POCHP-astma (8). Takie określenie należy uznać za nieprawidłowe, gdyż biorąc pod uwagę historię naturalną fenotypu astma – POCHP należy przyjąć, że najpierw rozwija się astma, a później nakłada się na astmę POCHP jako wynik palenia papierosów. Astma często pojawia się w wieku dziecięcym, a nałóg palenia jest charakterystyczny dla wieku dorosłego. Dlatego za prawidłowe określenie tego fenotypu należy przyjąć astma – POCHP a nie POCHP-astma.

## **Obraz kliniczny zespołu nakładania astma – POCHP**

Astma o późnym początku wystąpienia, a zwłaszcza jej fenotyp z utrwalonymi zaburzeniami wentylacji często mylona jest z POCHP ponieważ choroby te podobne są do siebie zarówno w obrazie klinicznym jak we wskaźnikach wentylacji (1). Stąd odróżnienie tych dwóch chorób często natrafia na poważne trudności, a niekiedy jest nawet niemożliwe.

### **Badania Hardin i wsp. 2011**

Kliniczną charakterystykę fenotypu astma – POCHP w oparciu o badanie 119 chorych wybranych z grupy 915 chorych na POCHP (13% całej grupy), u których lekarze rozpoznali wcześniej astmę z Genetic Epidemiology of COPD Study (COPDGene) podali w 2011 roku Hardin i wsp. (9). Pacjenci z fenotypem astma – POCHP byli znacząco

młodszy niż z POCHP (61,3 lat vs 64,7 lat), wypalali mniej papierosów (43,7 vs 55,1 paczkolet), prezentowali gorszą jakość życia określaną kwestionariuszem Szpitala Świętego Jerzego (SGRQ – the St. George's Respiratory Questionnaire), w ostatni roku mieli cięższe zaostrzenia choroby obturacyjnej oceniane na podstawie hospitalizacji lub dokumentacji ze szpitalnych oddziałów ratunkowych, a ponadto doświadczali więcej zaostrzeń. U pacjentów tych badanie tomograficzne klatki piersiowej wykazało większą „pułapkę powietrza”, chociaż nie różnili się w zakresie wielkości rozedmy oraz grubości ścian oskrzeli. Nie stwierdzono także różnic w zakresie wskaźników wentylacji.

Tak więc w badaniu tym wykazano, że pacjenci ze ZNAP stanowią odrębną klinicznie populację charakteryzującą się gorszą jakością życia, doświadczając częstszych i cięższych zaostrzeń pomimo młodszego wieku i mniejszej ilości wypalanych papierosów.

## Badania Hardin i wsp. 2014

W 2014 roku Hardin i wsp. (10) przedstawili badania kliniczne i genetyczne u 450 osób ze ZNAP, u których astmę rozpoznano przed 40 rokiem życia, palaczy tytoniu obecnie lub w przeszłości, z rozpoznaną POCHP w porównaniu do grupy 3120 chorych na POCHP. I tak chorzy ze ZNAP byli młodszy (60,0 ± 8,7 vs 64,0 ± 8,4 lat), więcej było kobiet (252-56% vs 1335- 42,8%), chorzy ci mieli większe BMI (28,2 vs 27,9), mniej palili papierosów (47,5 ± 25, vs 54,2 ± 27,8), więcej wśród nich było Afro-amerykanów (37,0% vs 20,0%). Badania wentylacji ujawniły, że w obu grupach chorych podobne były wartości FEV1 wyrażone w litrach (1,40 ± 0,62 vs 1,45 ± 0,63) i w % (50,3 ± 18,0 vs 50,3 ± 17,9), a także FEV1/FVC (0,51 ± 0,13 vs 0,49 ± 0,13), podobny był odsetek osób z dodatnim testem odwracalności obturacji (TOO) ( 177 osób- 39,42% vs 1120 osób -36,13%), i wartość poprawy FEV1 po TOO w litrach (0,11 ± 0,16 vs 0,09 ± 0,16). Charakterystyka kliniczna wykazała, że pacjenci ze ZNAP doświadczali cięższego przebiegu choroby, ponieważ stwierdzono u nich większy wskaźnik BODE (Body mass index- indeks masy ciała, Obstruction – obturacja, Dyspnoea – duszność, Exercise- wysiłek) (3,1 ± 2,0 vs 2,9 ± 2,1), większy score SGRQ ( 47,4 ± 22,7 vs 39,7 ± 21,5), więcej zaostrzeń na rok (1,2 ± 1,2 vs 0,7 ± 1,6), większy odsetek osób z ciężkimi zaostrzeniami (34,0% vs 20,7%). Badanie metodą tomografii komputerowej wykazało, biorąc po uwagę wiek, płeć, BMI, i rodzaj TK skanów, że osoby ze ZNAP miały mniejszą rozedmę ( log rozedmy 1,44 ± 1,6% vs 1,9 ± 1,4), ale bardziej zaawansowaną chorobę dróg oddechowych tzn. odsetek ściany dróg oddechowych segmentarnych (63,6 ± 3,3 vs 62,8 ± 2,3), i podsegmentarnych (66,4 ± 2,70mm vs 65,6 ± 2,3).

W podsumowaniu tej pracy można stwierdzić, że osoby ze ZNAP doświadczają częściej i cięższych zaostrzeń POCHP pomimo podobnych wskaźników wentylacji i mniejszej ilości paczkolet. Ponadto miały grubszą ścianę oskrzeli ale mniej zaawansowaną rozedmę płuc.

Rozważania własne nad patogenezą fenotypu astma – POCHP uzyskane z przedstawionych dwóch prac prezentowanych przez Hardin i wsp. (9, 10) pozwalają stwierdzić, że to właśnie komponent astmatyczny decyduje o cięższym przebiegu ZNAP, który w dużym stopniu zostaje wywołany paleniem papierosów.

Zatem u chorych na astmę papierosy czynią większe szkody niż u osób bez astmy nawet gdy doprowadzają u nich do rozwoju POCHP. Prawdopodobnie decyduje o tym nadreaktywność oskrzeli, która składa się z komponentu mediatorowego, zapalnego, remodelingowego (uwaga własna I. Grzelewska-Rzymowska, P. Górski).

Nadreaktywność oskrzeli uważana jest za jeden z czynników ryzyka rozwoju POCHP, dlatego chorzy na astmę łatwiej rozwijają POCHP gdy palą papierosy (2). Ponadto ZNAP rozwija się wcześniej niż POCHP i do jego pojawienia się wystarczy mniejsza ilość

wypalanych papierosów (9). Ostatecznie chorzy na ZNAP mają gorsze rokowanie co może głównie wynikać ze współwystępowania innych chorób (11).

## **Polskie badania zespołu nakładania astma – POCHP.**

Ostatnio zostały opublikowane polskie badania epidemiologiczne typu przekrojowego (cross sectional study), które wykonano w 2012 roku z inicjatywy Takedy Polska. Analizą objęto 12 103 pacjentów w wieku powyżej 46 roku życia (średni wiek  $61 \pm 9,3$  lat), 46,9% kobiet i 53,1% mężczyzn, palaczy tytoniu obecnie lub w przeszłości (średnie nasilenie nałogu palenia  $28,4 \pm 13,5$  paczkolet) (12). Celem pracy było zbadanie rozpoznawania i występowania ZNAP w populacji polskich pacjentów, pozostających pod opieką pneumonologów. Badanie miało charakter nieinterwencyjny, a sprowadzało się do wypełnienia kwestionariusza, zawierającego listę cech klinicznych astmy i POCHP. Głównym objawem pozwalającym lekarzom na rozpoznanie astmy była obecność napadowej duszności ze świstami (62,9% badanych), oraz dobra odpowiedź na leczenie wGKS (52,%) ujawnione w wywiadzie, a także zmienność obturacji (41,8%). Ważne miejsce zajmowały także dodatkowo testy skórne, atopia w wywiadzie rodzinnym i inne objawy alergii, wczesny początek choroby oskrzeli i npadowy kaszel bez wykrztuszania. Inne objawy, takie jak prawidłowe badanie radiologiczne klatki piersiowej, eozynofilia we krwi i w płwocinie oraz stężenie IgE  $>100$  IU miały znacznie mniejsze znaczenie w diagnozowaniu astmy. Za główne kryterium rozpoznania POCHP przyjęto utrwaloną obturację oskrzeli (78,5% badanych), a także kaszel z odkrztuszaniem (71,8%) i postępującą duszność wysiłkową (68%). Ważne były także kliniczne objawy rozedmy. Natomiast cechy rozedęcia w badaniach czynnościowych, stwierdzone kiedykolwiek poza zaostrzeniem cechy serca płucnego w EKG lub w RTG i niewydolność oddechowa, cechy zmniejszenia gęstości płuc w tomografii komputerowej płuc o dużej rozdzielczości (HRCT – High Resolution Computed Tomography), słaba reakcja na wGKS miały mniejsze znaczenie w diagnozowaniu POCHP.

Wiek badanych ze ZNAP najczęściej mieścił się w granicach 56-65 lat (36,0%), a rzadziej pacjenci byli w wieku 46-55 lat (29,2%) oraz w wieku 66-75 lat (25,9%). Oceniając przebieg kliniczny choroby stwierdzono, że 68,6% badanych przebyło w ostatnim roku zaostrzenie choroby oskrzelowej, średnio  $2,11 \pm 1,76$  zaostrzenia w ciągu ostatniego roku, a hospitalizacji podlegali średnio niemal 4-krotnie ( $3,82 \pm 3,67$ ). Choroby współistniejące stwierdzono u 85% badanych, najczęstszą było nadciśnienie tętnicze (62,9% badanych), choroby metaboliczne, takie jak cukrzyca, otyłość, zespół metaboliczny dotyczyły 46,4%, następnie występowały kolejno: alergiczny nieżyt nosa (35,7%), choroba niedokrwienna serca (28,0%), choroba refluksowa (21,4%) i niewydolność serca (13,9%). Tak częste występowanie chorób współistniejących jest charakterystyczne dla POCHP a nie dla astmy. W dużym badaniu klinicznym o akronimie TORCH (Toward a Revolution in COPD Health) obejmującym kohortę 6 120 chorych na POCHP obserwowanych przez trzy lata, choroby współistniejące stwierdzono u 84% badanych i podobnie jak w prezentowanym badaniu najczęściej były to choroby narządu krążenia (choroby układu oddechowego – 35%, choroby serca – 27%, rak płuca – 21%, inne choroby -10%) (13).

Zatem u chorych na ZNAP należy się liczyć z bardzo częstym występowaniem innych chorób ponieważ, jak wykazały badania kliniczne, ZNAP podobnie jak POCHP jest chorobą wielonarządową co należy zawsze uwzględniać rozpatrując występowanie u badanego pacjenta tego zespołu.

To samo dotyczy zaostrzeń, które znacząco pogarszają stan pacjenta. Występowanie dwóch zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy kwalifikuje pacjenta z POCHP, według raportów GOLD z 2011-2014 roku, do kategorii C lub D w których należy stosować intensywne, wielokierunkowe leczenie obejmujące leki rozszerzające oskrzela i wGKS, rehabilitację, a także szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (1,14).

Autorzy prezentowanej pracy analizowali także najczęściej stosowane schematy leczenia. Stwierdzili, że

- 41,3 % badanych otrzymywało skojarzenie trójlekowe, które obejmowało wGKS oraz leki rozszerzające oskrzela z grupy długo działających  $\beta_2$  agonistów (LABA) i cholinolityk długo- lub krótko działający,
- 35,1% leczono dwoma lekami wśród których znajdowały się wGKS i LABA.
- u 5,4% badanych stosowano tylko monoterapię wGKS (fakt ten budzi zdziwienie).

Należy mocno podkreślić, że taka terapia jest zdecydowanie przeciwwskazana zarówno u chorych na astmę jak i na POCHP, w których przede wszystkim należy zlecić choremu leki rozszerzające oskrzela, a następnie przeanalizować konieczność włączenia wGKS.

W astmie wGKS są niezwykle ważnymi lekami przeciwzapalnymi (ang. controllers), które należy stosować w każdej postaci astmy, w każdym stopniu jej ciężkości i w każdym wieku pacjenta (1, 15).

Jedyny wyjątek stanowi tzw. pierwszy stopień leczenia astmy, który odnosi się do astmy bardzo łagodnej z objawami pojawiającymi się nie częściej niż jeden raz w miesiącu i o małym nasileniu. Ale nawet w tej postaci astmy należy zastosować wGKS, jeśli chory doświadczył zaostrzenia choć jeden raz w ostatnim roku. Prezentowana praca podjęta przez Brzostek i Kokota, wykonana w dużej, polskiej populacji chorych ze ZNAP stanowi poważny wkład w badania nad tym zespołem. Po pierwsze autorzy wyodrębnili dużą kohortę chorych z tym zespołem, a następnie dokonali dokładnej jej charakterystyki. I tak wykazali, że ZNAP dotyczył kobiet niemal tak często jak mężczyzn co potwierdza powszechnie znaną opinię, że coraz większy odsetek kobiet pali papierosy i co jest szczególnie niepokojące nałóg ten może wywoływać u nich więcej zmian patologicznych (16).

- Odnosnie nałogu palenia autorzy pracy także poczynili ciekawe i niepokojące obserwacje wykazując, że w populacji chorych z chorobą oskrzelową prowadzącą do duszności i inwalidztwa oddechowego nałóg palenia, mimo rozpoznania astmy wynosił aż  $28 \pm 13$  paczkolet.
- Taką samą obserwację poczynili także inni autorzy wskazując, że palenie tytoniu znacząco pogarsza przebieg astmy i dodatkowo czyni ją oporną na leczenie (17).

Ważnym elementem pracy Brzostek i Kokota, który należy podkreślić to fakt, że autorzy dokonali gradacji cech ZNAP pod kątem częstości ich występowania, czego nie dokonano ani w rozdziale odnoszącym się do tego zagadnienia w raporcie GINA ani w raporcie badaczy hiszpańskich (1,18). W ten sposób przedstawiono cechy ZNAP, które pozwolą lekarzom specjalistom na rozpoznanie tego zespołu tylko w oparciu o wywiad.

Inne badania, takie jak badanie podłoża atopowego, eozynofilia we krwi i w płwocinie, badania obrazowe klatki piersiowej stanowią uzupełnienie, ale nie pierwszy wybór. To samo dotyczy badania wskaźników wentylacji z testem odwracalności obturacji, chociaż z badania tego nie wolno rezygnować w żadnym przypadku podejrzenia choroby obturacyjnej, ponieważ POCHP zdecydowanie można rozpoznać dopiero wtedy, gdy  $FEV_1/FVC < 0,70$  po teście odwracalności obturacji. Ta sama zasada dotyczy ZNAP, w którym obturacja może mieć charakter odwracalny, ale tylko w zakresie zwężenia oskrzeli wynikającego z komponentu astmatycznego, natomiast komponent POCHP decyduje o nieodwracalności obturacji, czyli braku jej powrotu do stanu prawidłowego określanego po TOO lub po dłuższym leczeniu przeciwzapalnym, co zostało ujęte w raporcie GINA 2014 (10).

26446.png

- **Test odwracalności obturacji nie pozwala w rzetelny sposób na odróżnienie astmy i POCHP (2). Wiadomo bowiem, że u chorych na astmę TOO nie zawsze wypada dodatkowo co może wynikać z czasowej obturacji jako następstwa stanu zapalnego lub z przebudowy drzewa oskrzelowego. Raport GINA 2014 wyróżnia fenotyp astmy z utrwalonymi zaburzeniami wentylacji, takimi jakie występują w POCHP (1).**
- **Z drugiej strony 25-50% chorych na POCHP ma znaczącą odwracalność obturacji oskrzeli (19,20). Omawiając kryteria rozpoznawania astmy autorzy prezentowanej pracy podkreślają, że do najważniejszych kryteriów rozpoznawania astmatycznego elementu ZNAP należy stwierdzenie napadowego i zmiennego charakteru choroby, wczesnego jej początku i dobrej odpowiedzi na leczenie wGKS.**

Jednak polscy specjaliści to kryterium stosują zaledwie w około 42% przypadków. Rozpoznawanie astmy w tym także jako komponentu ZNAP opiera się dodatkowo na badaniu atopowego podłoża choroby w oparciu o stwierdzenie dodatnich testów skórnych z pospolitymi alergenami wziewnymi, osobniczych i rodzinnych dodatnich wywiadów atopowych. Elementy dowodzące obecności składowej POCHP w ZNAP to utrwalona obturacja, czyli nieulegająca odwróceniu po TOO, a także kaszel z odkrztuszaniem i postępująca duszność. Należy podkreślić, że raport GINA z 2014 roku oraz raport GOLD z roku 2011-2014 zalecają aby astmę lub POCHP rozpoznawać przede wszystkim w oparciu o wywiady, a badania dodatkowe traktować jako uzupełniające i potwierdzające rozpoznanie (1,2,14). Następny problem przedstawiony w prezentowanej pracy dotyczy zaostrzeń choroby obturacyjnej. Hurst i wsp. (21) w 2010 roku analizując przez 3 lata grupę 2138 chorych na POCHP wyodrębnili dwa nowe fenotypy tej choroby to jest chorych z częstymi i chorych z rzadkimi zaostrzeniami (ang. frequent exacerbators i infrequent exacerbators). Zaostrzenia POCHP stanowią poważne zdarzenie w naturalnej historii POCHP, mogąc doprowadzić nawet do zgonu, a zawsze do stałego zmniejszenia wskaźników wentylacji (20). Chorzy na ZNAP doświadczają częstych i ciężkich zaostrzeń co wynika głównie z utrwalonej obturacji a zostało wykazane przez wielu badaczy (22,23,24,25). Autorzy przedstawionej pracy wykazali, że pacjenci ze ZNAP z analizowanej przez nich populacji blisko w 70% prezentowali fenotyp z częstymi zaostrzeniami, które często wymagały hospitalizacji. Z piśmiennictwa wynika, że zaostrzenia u chorych na ZNAP wiążą się z dużą śmiertelnością i dużymi kosztami leczenia (25,26). Niewątpliwie stan kliniczny pacjentów ze ZNAP znacznie pogarszają choroby współistniejące i decydują one o ograniczeniu leczenia systemowymi kortykosteroidami, które niekiedy są konieczne w leczeniu zaostrzeń.

## **Biomarkery w surowicy i plwocinie**

Pierwsze badanie biomarkerów charakterystycznych dla POCHP w osoczu i indukowanej plwocinie wykonali Iwamoto i wsp. (27), określając:

**Białko czynnika powierzchniowego** – surfactant A (SP-A) – białko to jest wytwarzane przez pneumocyty II typu, prezentuje ono wiele czynności immuno modulujących w systemie obronnym płuc, jest powiązana z uszkodzeniem płuc w POCHP przez dym tytoniowy,

**Rozpuszczalny receptor dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji** – (glycation-receptor for advanced glycation-end products- sRAGE) – jest multi ligandem w pneumocytach typu I. Jego stężenie znacząco obniża się w POCHP, szczególnie ciężkiej . Prezentuje ważny marker POCHP, ponieważ obniża się w POCHP, a dalszy spadek występuje podczas zaostrzeń.

**Lipocalinę powiazaną z neutrofilową żelatynazą** – (neutrophil gelatinase-associated lipocalin- NGAL) jest to białko wytwarzane przez neutrofile, hamując wzrost bakterii bierze udział w reakcji zapalnej w drogach oddechowych. Wzrost lipokaliny występuje w wyniku uszkodzenia komórek nabłonka oskrzelowego będącego wynikiem działania dymu tytoniowego,

**Mieloperoksydazę neutrofilową** – (myeloperoxidase – MPO) – enzym występujący w ziarnistościach neutrofilii, jest on wskaźnikiem uszkodzenia płuc w POCHP, jego stężenie wzrasta w zaostrzeniach POCHP.

Autorzy oceniali opisane wyżej biomarkery w surowicy oraz w indukowanej plwocinie u pacjentów z POCHP, astmą i ze ZNAP. I tak:

- sRAGE był znacząco obniżony w POCHP i ZNAP vs astma,
- SP-A – było znacząco zwiększone stężenie w POCHP i ZNAP (nie było różnic w tych dwóch grupach w plwocinie),
- NGAL – stwierdzono znacząco zwiększone stężenie w ZNAP vs POCHP w plwocinie,
- MPO – zwiększone stężenie wykazano w POCHP i w ZNAP vs astma.

Pacjenci z POCHP i ZNAP mieli podobne nieprawidłowości w SP-A, sRAGE w osoczu i MPO w plwocinie. Badania tych biomarkerów w plwocinie wykazały, że NGAL był znacząco podwyższony w ZNAP vs POCHP, stężenie NGAL w POCHP i w astmie nie różniły się znacząco między sobą. Tak więc stężenie NGAL w plwocinie może odróżniać ZNAP (fenotyp POCHP – astma) od POCHP i od astmy, wzrost w plwocinie NGAL był niezależny od stężenia MPO w plwocinie (tabela I).

Rozważając patogenezę zespołu nakładania należy stwierdzić, że dla POCHP charakterystyczne jest neutrofilowe zapalenie błony śluzowej oskrzeli, które nakłada się na różne patomorfologiczne fenotypy astmy. Zatem rodzi się pytanie czy decyduje o tym NGAL? Jeśli tak to dym tytoniowy decyduje o ekspresji NGAL i w ten sposób proces przemiany astmy w fenotyp astma- POCHP ma z pewnością podłoże biochemiczne, a także genetyczne.

## **Diagnozowanie chorób obturacyjnych dróg oddechowych**

Badania nad rolą biomarkerów w patogenezie ZNAP ma niezwykle ważne znaczenie w rozumieniu zjawisk odpowiedzialnych za rozwój, ale obecnie nie jest przydatne dla lekarza praktyka, który na podstawie zebranego wywiadu i badań wskaźników wentylacji musi postawić prawidłowe rozpoznanie, które stanowi podstawę do zastosowania właściwych leków. Badania kliniczne pacjentów z chorobą obturacyjną dróg oddechowych w celu ustalenia klinicznych fenotypów były wykonywane przez wielu autorów. I tak Weatherall i wsp. (28) badając populację 175 chorych w wieku 25-75 lat wyodrębnili pięć klinicznych fenotypów obturacji dróg oddechowych.

### **Fenotypy obturacji dróg oddechowych:**

- 1. ciężka, odwracalna obturacja z cechami astmy atopowej, przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmą,**
- 2. sama rozedma,**
- 3. astma atopowa z eozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych,**
- 4. łagodna obturacja dróg oddechowych bez innych dominujących cech fenotypowych,**



## 5. przewlekłe zapalenie oskrzeli u osób niepalących papierosów.

Wyodrębnienie tych pięciu fenotypów wskazuje, że poszczególne fenotypy prezentują różne objawy i tylko dwa fenotypy charakteryzowały się rozedmą, która wystąpiła wtórnie do nałogu palenia. I tak fenotyp 2. prezentował cechy typowe dla rozedmy, bez wytwarzania plwociny, minimalną odwracalność obturacji z małym stężeniem IgE i FeNO. Ten fenotyp znany jest już od lat 60. XX wieku, a ostatecznie został zdefiniowany w 1962 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Układu Oddechowego (ATS- American Thoracic Society ) (29). Natomiast fenotyp 1. wykazuje największą odwracalność obturacji i zmienność w PEF, obecność podłoża atopowego z dużym stężeniem IgE, obecność atopowego zapalenia skóry i przewlekłego nieżytu nosa a także przewlekłe wytwarzaniem plwociny. Te dwie grupy mogą wynikać z nakładania innych chorób dróg oddechowych , takich jak rozedma, astma atopowa i przewlekłe zapalenie oskrzeli. Fenotyp 5. nie jest ściśle powiązany z paleniem papierosów, nie ma cech rozedmy, a charakteryzuje się przewlekłym wytwarzaniem plwociny. Ten fenotyp też znany jest od ponad 20 lat, po raz pierwszy został zdefiniowany przez Fletchera, a potem przez ATS jako przewlekłe zapalenie oskrzeli (29). Fenotyp 3. prezentuje astmę alergiczną z eozynofilowym zapaleniem i znacznym wzrostem FeNO, oraz ze znaczącą odwracalnością obturacji. Fenotyp 4. charakteryzuje się łagodną obturacją z minimalną odwracalnością obturacji, bez cech sugerujących przewlekłe zapalenie oskrzeli lub fenotyp rozedmowy, z małą wartością FeNO. Wyodrębnienie tych pięciu różnych fenotypów wskazuje na istnienie nakładania astmy atopowej/rozedmy/przewlekłego zapalenia oskrzeli u osób z ciężką obturacją i znaczącą odwracalnością. Tak więc ten fenotyp można uznać za fenotyp astma – POCHP, ponieważ chorzy ci z jednej strony są palaczami tytoniu, a z drugiej strony charakteryzuje ich duża odwracalność obturacji, która jest charakterystyczna dla astmy. W 2011 roku McDonalds i wsp.(30) badając 100 chorych w wieku >55 lat z objawami choroby obturacyjnej dróg oddechowych, wykazali, że dla dokładnej diagnostyki należy stosować ocenę wielowymiarową obejmującą właściwe kwestionariusze np. kwestionariusz szpitala Świętego Jerzego ( SGRQ – the St. George’s Respiratory Questionnaire), który pozwala na ocenę zależnej od choroby jakości życia (HRQoL- Health-related quality-of life), i kwestionariusz SF-36, który jest także instrumentem oceniającym jakość życia składającym się z dwóch części to jest oceny fizycznej (PCS – Physical Component Summary) i części mentalnej (MCS – Mental Component Summary). Punktowa ocena jakości życia mieści się w wartościach od 0 do 100 przy czym wyższa wartość wykazuje gorszą jakość życia. Choroby współwystępujące określano stosując the Charlson Co-morbidity Index (CCI). Dalsza ocena obejmowała badanie kliniczne, w którym uwzględniono nadreaktywność oskrzeli, wywiad dotyczący nałogu palenia i obiektywny pomiar wydychanego tlenku węgla przy użyciu smokelyzera. Wykonano także 6-minutowy test chodu z pomiarem ciśnienia parcjalnego tlenu. Badania biomarkerów obejmowały ocenę nasilenia zapalenia oskrzeli poprzez badanie indukowanej plwociny, którą oceniano także bakteriologicznie (ocena ilościowa i jakościowa), oceniano stężenie w pełnej krwi białka C (hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein), a w surowicy badano przesiewowy biomarker oceniający dysfunkcję serca (NT-pro-BNP – N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide). W tym wielostronnym badaniu wykazano, że nadreaktywność oskrzeli dotyczyła 80% badanych, zapalenie oskrzeli 74%, ograniczenie aktywności – 74%, a systemowe zapalenie 60,5% badanych. Ostatecznie badacze stwierdzają, że starsze osoby z chorobami obturacyjnymi oskrzeli , takimi jak astma, POCHP i zespół nakładania doświadczają wielu klinicznych następstw, które znacząco pogarszają stan zdrowia. Wiele z tych następstw może ulec poprawie, ale pozostaje potrzeba ich rozpoznania i skutecznego leczenia. Badania wykonane przez Chunga i wsp.(31) wykazały, że własna ocena stanu zdrowia (self-rated health) pacjentów ze ZNAP jest znacznie mniejsza niż dokonana osobno przez chorych na astmę i na POCHP.

Wszyscy badacze zajmujący się chorobami obturacyjnymi oskrzeli podkreślają, że należy stworzyć proste kryteria ich rozpoznawania czemu naprzeciw wychodzą kolejne raporty

GINA i GOLD. Jednak dopiero w tych ostatnich raportach z 2014 roku uwzględniono problemy wynikające z istnienia zespołu nakładania astmy i POCHP, czyli fenotypu astma – POCHP. Badacze amerykańscy Zeki i wsp. (32) w 2011 roku, na podstawie własnych doświadczeń zaproponowali wyróżnianie dwóch fenotypów ZNAP: .

1. astma z częściowo odwracalnym ograniczeniem przepływu przez drogi oddechowe opartego na ocenie zmian w FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela z obecnością lub bez obecności rozedmy lub z ograniczeniem pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO) <80% wartości należnej

2. POCHP z rozedmą, której towarzyszy odwracalne lub częściowo odwracalne ograniczenie przepływu przez drogi oddechowe z lub bez alergii na alergeny środowiskowe, albo z ograniczeniem pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO).

Badacze hiszpańscy Miravittles i wsp. (33) w pracy określonej jako „Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD” fenotyp mieszany POCHP-astma określili jako niecałkowicie odwracalną obturację dróg oddechowych, której towarzyszą objawy odwracalności. W innych zaleceniach pacjenci z zespołem nakładania są opisani jako ”pacjenci z POCHP z dominującym komponentem astmatycznym” lub jako „astma, która komplikuje POCHP”. Ostatecznie badacze hiszpańscy stworzyli dokument, który stanowi zalecenia dla zespołu nakładania POCHP-astma w POCHP (18). Nazwa tego fenotypu jest przez nas uważana za nieprawidłową, ponieważ zgodnie z naszą koncepcją to POCHP komplikuje astmę i dlatego ten zespół nakładania powinien nosić nazwę fenotyp astma -POCHP lub zespół nakładania astmy – POCHP (ZNAP). Hiszpańskie zalecenia obejmujące czynniki ryzyka i i większe i mniejsze kryteria rozpoznania fenotypu astma POCHP podano w tabeli II.

**TABELA 1** Wybrane biomarkery w indukowanej plwocinie i w osoczu u chorych na astmę, POChP i fenotyp astma – POCHP (9)

Biomarker	POChP	fenotyp astma – POCHP
NGAL – indukowana plwocina	zwiększona vs astma	znacząco zwiększona vs POChP i astma
MPO – plwocina	zwiększone vs astma	zwiększone vs astma
sRAGE – osocze	znacząco obniżony vs astma	znacząco obniżony vs astma
SP-A – osocze	znacząco zwiększone	znacząco zwiększone

**TABELA 2** Czynniki ryzyka większe i mniejsze kryteria rozpoznania fenotypu astma – POCHP (15)

<b>Czynniki ryzyka</b>	atopia np. sezonowy, alergiczny nieżyt nosa, podwyższone całkowite stężenie IgE, dodatnie testy RAST lub skórne testy z alergenem
------------------------	---

	<p>Palenie tytoniu – w przeszłości lub obecnie (&gt;10 paczkołat)</p> <p>Ciężka, przewlekła astma w dzieciństwie</p>
<b>Objawy</b>	<p>przewlekły kaszel lub świsty z/lub bez wydzieliny (wczesny objaw)</p> <p>duszność lub nietolerancja wysiłku (późny objaw)</p> <p>zmniejszenie dziennej aktywności</p> <p>częsta potrzeba przyjmowania albuterolu</p> <p>częste ostre zaostrzenia pomimo dobrej adherencji do standardowej farmakoterapii</p>
<b>Duże kryteria</b>	<p>rozpoznanie przez lekarza astmy i POChP u tego samego pacjenta</p> <p>wywiad lub dowody istniejącej atopii np. sezonowy nieżyt nosa, podwyższone całkowite stężenie IgE</p> <p>wiek <math>\geq 40</math> roku życia</p> <p>nałóg palenia &gt; 10 paczkołat</p> <p>FEV1 &lt; 80% w.n. i FEV1/FVC &lt; 70% po leku rozkurczowym</p>
<b>Małe kryteria</b>	<p><math>\geq 15\%</math> wzrost FEV1 i <math>\geq 200</math>ml po leczeniu lekiem rozszerzającym oskrzela lub albuterolem</p>

## Diagnozowanie zespołu nakładania astma – POChP według raportów GINA 2014 i GOLD 2014

Chorych na ZNAP (fenotyp astma – POChP) charakteryzują: częste zaostrzenia, gorsza jakość życia, większy spadek wskaźników wentylacji, większa śmiertelność. Ponadto „konsumują” oni większe środki z ochrony zdrowia niż sama astma lub POChP (26).

Odróżnienie astmy od POChP często jest trudne (problematyczne) szczególnie u palaczy papierosów i osób starszych (np. astma osób starszych) oraz u chorych na astmę z przebudową dróg oddechowych (ang. remodeling), którą charakteryzuje utrwalone zmniejszenie wskaźników wentylacji.

Rozpoznanie ZNAP (fenotypu astma – POChP) powinno przebiegać cztero-stopniowo:

**1 – stopień** – należy odpowiedzieć na pytanie czy pacjent ma przewlekłą chorobę dróg oddechowych? Rozpoznanie opiera się o dokładny wywiad, badanie przedmiotowe, badanie radiologiczne klatki piersiowej, przesiewowe kwestionariusze.

**2 – stopień** – rozpoznanie należy opierać na dokładnym wywiadzie dotyczącym wieku pacjenta, objawów: początku objawów, ich postępu, zmienności, sezonowości, okresowości lub przewlekłości, socjalnych i zawodowych czynników ryzyka szczególnie palenia papierosów, wcześniejszego rozpoznania, wcześniejszego leczenia, odpowiedzi na wcześniejsze leczenie:

1. Objawy pojawiają się w dzieciństwie lub wczesnej młodości (składnik astmy) – POCHP zazwyczaj nie występuje u młodych palaczy tytoniu, natomiast astma rzadko jest rozpoznawana u starszych osób
2. Objawy kliniczne to przewlekła duszność wysiłkowa, ale może być zmienność objawów (poza podstawową charakterystyczną dla składowej POCHP).
3. Ograniczenie wskaźników wentylacji jest nie w pełni odwracalne – dodatni jest wywiad o ich zmienności obecnie lub w przeszłości.
4. Częsty wywiad o rozpoznawaniu przez lekarza astmy lub alergii, dodatni wywiad rodzinny o astmie, wywiad o drażniących czynnikach szczególnie dymie tytoniowym.
5. Objawy ustępują częściowo lub znacząco po leczeniu wziewnymi GKS i LABA. Postęp choroby wymaga coraz bardziej intensywnego leczenia. Słaba odpowiedź na wGKS jest następstwem palenia tytoniu.
6. Obraz rtg klatki piersiowej jak w POCHP (w badaniu TK klatki piersiowej nie stwierdzono różnic w stopniu rozedmy płuc między chorymi na POCHP, a chorymi na fenotyp astma – POCHP) (9, 10). Dowodzi to, że w postępującym spadku FEV1 w fenotypie astma – POCHP większy udział ma zapalenie w małych drogach oddechowych, co jest charakterystyczne zarówno dla astmy jak i dla POCHP, a nie zmiany rozedmowe.
7. Zaostrzenia częstsze niż w POCHP, zapalenie dróg oddechowych od eozynofilowego do neutrofilowego w płwocinie indukowanej.

**3 – stopień** – badanie wskaźników wentylacji pozostaje podstawowym badaniem u pacjentów z podejrzeniem przewlekłej choroby dróg oddechowych. Spirometrię należy wykonać na pierwszej lub następnej wizycie i jeśli to możliwe przed i po leczeniu. W ZNAP dochodzi do szybszego spadku FEV1 co jest charakterystyczne dla POCHP jeśli chory nadal pali papierosy.

Astmę charakteryzuje znacząca odwracalność obturacji w teście odwracalności obturacji po leku rozkurczowym (TOO – Test Odwracalności Obturacji) lub inne dowody na zmienność obturacji (choć w momencie badania może już mieć miejsce zaawansowany remodeling i niemożliwe staje się wykazanie odwracalności w TOO). W takim przypadku badanie spirometryczne wykonane np. po leczeniu może wykazać odwracalność obturacji, ale zjawisko to może być nieuchwytnie i może doprowadzić do błędnego rozpoznania POCHP u chorego na astmę lub na fenotyp astma – POCHP. Dla POCHP – charakterystyczna jest wartość  $FEV1/FVC < 0,7$  po TOO.

**4 – stopień** – w przypadkach, w których nie ma pewnego rozpoznania astmy lub POCHP (to jest ZNAP) to należy rozpocząć leczenie początkowe, które może doprowadzić do właściwego rozpoznania. W tej początkowej fazie leczenia „diagnostycznego” jeżeli zespół objawów wskazuje na astmę lub ZNAP czyli u pacjenta z cechami astmy – konieczne są wGKS (leki kontrolujące) w małych lub średnich dawkach i leki rozszerzające oskrzela – długo działających  $\beta_2$  agonistów, które należy kontynuować jeśli chory wcześniej był nimi leczony lub leki te dodać do wziewnych kortykosteroidów. Natomiast nie należy stosować w monoterapii długo działających  $\beta_2$  agonistów (LABA) ponieważ takie leczenie może doprowadzić do zaostrzenia astmy. Według raportów GINA z lat 2006-2014 (1,33) długo działających  $\beta_2$  agonistów należy stosować dopiero od 3. stopnia leczenia tzn. wtedy gdy chory otrzymuje średnie dawki wziewnych kortykosteroidów. U pacjenta z cechami POCHP – głównie należy stosować leki rozszerzające oskrzela same lub w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami (wGKS + LABA) i długo działające leki przeciwcholinergiczne (LAMA – long acting muscarinic

antagonists) wg kategorii A, B, C, D (2). Nie należy stosować wGKS w monoterapii co także dotyczy astmy.

Jeśli nie ma pewności co do rozpoznania astmy, POCHP czy fenotypu astma – POCHP (ciężka astma może być w wielu aspektach podobna do POCHP), a w astmie lub w POCHP może być POCHP lub astma, czyli fenotyp astma- POCHP (późny początek astmy, palenie tytoniu, obecność cech alergii, ujemny TOO, brak dowodów na odwracalność obturacji np. po leczeniu wGKS) to nigdy nie należy stosować samych LABA, które można stosować jako jedyne leki tylko w POCHP, a nigdy w astmie lub fenotypie astma – POCHP, w których zawsze należy stosować wGKS + LABA.

Według zaleceń hiszpańskich w leczeniu ZNAP (fenotypu astma – POCHP), dla poprawy przebiegu klinicznego, redukcji zaostrzeń oraz poprawy wskaźników wentylacyjnych, pierwsza opcja terapeutyczna powinna polegać na zastosowaniu wGKS i LABA (18). U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby należy włączyć LAMA.

## Leczenie zespołu nakładania astma – POCHP

Cele leczenia każdej obturacyjnej choroby dróg oddechowych z perspektywy pacjenta – redukcja objawów, poprawa tolerancji wysiłku oraz poprawa jakości życia natomiast z perspektywy lekarza – spowolnienie postępu choroby, zapobieganie zaostrzeniom, zmniejszenie śmiertelności. Leczenie POCHP oraz ZNAP obok raportów GINA, GOLD i raportu hiszpańskiego ujęto także w raporcie fińskim opublikowanym 13 czerwca 2014 roku (34).

### Leczenie astmy.

W astmie leczenie przeciwzapalne z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów może doprowadzić do uzyskania pełnej kontroli astmy. Jednak w 3-letnim, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu obejmującym 3416 chorych na astmę o akronimie GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study) (35) udało się uzyskać kontrolę u około 70% chorych, których leczono wziewnie kombinacją wGKS z LABA. U pacjentów u których nie uzyskano dobrej kontroli astmy stosując to połączenie leków, włączenie kortykosteroidów doustnych, dało kontrolę tylko u dalszych 7% chorych. Raport GINA z 2006 roku wprowadził 5 stopni leczenia astmy. Ta koncepcja farmakoterapii astmy została utrzymana w następnych raportach w tym także w ostatnim raporcie z 2014 (1,36).

**Stopień 1.** Objawy astmy lub potrzeba zażycia SAŁA występują mniej niż dwa razy w miesiącu, bez nocnych przebudzeń z powodu astmy w ostatnim miesiącu, bez ryzyka zaostrzeń, bez zaostrzeń w ostatnim roku, z prawidłową czynnością płuc. Leczenie obejmuje stosowanie tylko krótko działających  $\beta_2$  agonistów (SAŁA) na żądanie, bez wGKS. Gdy pacjent ma częstsze objawy astmy lub obniżoną wartość wskaźnika FEV<sub>1</sub> (<80% wartości należnej) lub miał zaostrzenie w ciągu ostatniego roku) to wskazane jest regularne leczenie wGKS (małe dawki).

**Stopień 2.** Objawy astmy występują nieczęsto ale pacjent ma jeden lub więcej czynników ryzyka zaostrzeń lub obniżone wskaźniki wentylacji lub zaostrzenia wymagające doustnych kortykosteroidów w ostatnim roku lub wreszcie kiedykolwiek był leczony z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii. Leczenie obejmuje małe dawki wGKS i SAŁA na żądanie. Leczenie małymi dawkami wziewnych kortykosteroidów łagodzi lub całkowicie redukuje objawy astmy, poprawia czynność płuc oraz jakość życia, redukuje ryzyko zaostrzeń astmy i hospitalizacji oraz zgonów z powodu astmy.

**Stopień 3.** Objawy astmy lub potrzeba przyjmowania SAŁA występują częściej niż 2 razy w tygodniu lub chorzy doświadczają przewlekłych objawów astmy, mimo leczenia małymi

dawkami wGKS, to należy zastosować małe dawki wGKS / LABA i SABA „na żądanie”. Dodanie LABA dostarcza dalszej poprawy w objawach klinicznych i redukcji zaostrzeń. Drugi model leczenia w tym stopniu to stosowanie małych dawek wGKS / formoterol (beklometazon lub budezonid) w leczeniu przewlekłym i doraźnym (LP i D). Leczenie to jest szczególnie skuteczne w redukcji zaostrzeń i ma przewagę nad stosowaniem stałych dawek wGKS / LABA jako leczenia przewlekłego i dużych dawek wGKS oraz SABA „na żądanie”.

**Stopień 4.** Jeśli objawy astmy pojawiają się przez większość dni lub przebudzenia  $\geq 1$  raz na tydzień, szczególnie, gdy istnieją różne czynniki ryzyka to należy stosować głównie w małych dawkach wGKS /LABA według modelu LP i D. Inna metoda leczenia to stosowanie i kombinacji średnich dawek wGKS/LABA z SABA „na żądanie”.

**Stopień 5.** Jeśli początkowe objawy astmy są typowe dla astmy ciężkiej, niekontrolowanej lub występują ciężkie zaostrzenie to należy zastosować krótki kurs GKS doustnie, a następnie rozpocząć leczenie dużymi dawkami wGKS lub średnimi dawkami wGKS / LABA. Należy także rozważyć inne leczenie, np. anty- IgE lub nawet przewlekłe leczenie małymi dawkami doustnych kortykosteroidów.

Pacjent chory na astmę powinien podlegać stałej kontroli lekarskiej, która odnosi się do objawów astmy, czynników ryzyka oraz częstości zaostrze a także odpowiedzi na zmiany leczenia. Poprawa po wGKS pojawia się po kilku dniach od ich podania, ale pełna korzyść występuje po 3-4 miesiącach, a niekiedy i później. Częstość wizyt lekarskich powinna zależeć od początkowego stopnia kontroli astmy, odpowiedzi na leczenie i stopnia zaangażowania pacjenta do samokontroli. Pierwsza wizyta u lekarza powinna mieć miejsce po 1-3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a potem co 3-12 miesięcy. Po zaostrzeniu astmy wizyta w gabinecie lekarskim powinna odbyć się po upływie jednego tygodnia.

Raporty GINA podają dawki poszczególnych wGKS, ale nie zalecają stosowania jednego z nich jako najlepszego. Należy jednak podkreślić, że liczne badania ostatnich lat wykazały, że astma jest chorobą zapalną małych dróg oddechowych powyżej siódmej generacji (36,37,38).

Dlatego w wielu przypadkach, zwłaszcza w ciężkiej astmie lepszą kontrolę można uzyskać stosując preparaty wGKS drobnocząstkowe, do których należą cyklezonid oraz dwupropanion beklometazonu w połączeniu z formoterolem (39,40). Leki te wykazują dużą depozycję płucną, która w odniesieniu do cyklezonidu wynosi ponad 50%. Ponadto co jest bardzo ważne w terapii inhalacyjnej leki te występują w postaci preleków, które aktywacji podlegają dopiero w oskrzelach poprzez działanie oskrzelowych esteraz, dzięki czemu są one lepiej tolerowane przez chorych. Cyklezonid w formie aktywnej posiada duże powinowactwo do receptora kortykosteroidowego i co należy brać pod uwagę stosując ten lek to fakt, że wykazuje on dużą rozpiętość dawki terapeutycznej i duże bezpieczeństwo (41).

Nową jakość w leczeniu astmy uzyskano z badań nad skutecznością długo działających leków przeciwcholinergicznymi (LAMA- Long acting muscarinic antagonist) w obturacji oskrzeli w przebiegu astmy. Skuteczność bromku tiotropium w leczeniu chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę została potwierdzona w kilku badaniach, w których lek ten w inhalatorze Respimat podawano jako tzw. leczenie „dodane” (42,43). Lek powodował 24 godzinną poprawę wskaźników wentylacji, zmniejszył ryzyko ciężkich zaostrzeń o 21% i wydłużał czas do pierwszego zaostrzenia. Poprawa FEV1 po tiotropium była podobna jak po salmeterolu (44,45). W 2014 roku bromek tiotropium (LAMA) w inhalatorze Respimat uzyskał rejestrację w leczeniu astmy na terenie Unii Europejskiej w przewlekłym leczeniu u osób dorosłych z ciężką astmą leczonych wGKS w dawce  $\geq 800\mu\text{g}$

budezonidu na dobę lub równoważną dawką innego wGKS w skojarzeniu z LABA jeśli u chorego wystąpiło w ostatnim roku jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń.

## Leczenie POCHP

Nowe podejście do POCHP przedstawiono w raporcie GOLD 2011 (46). Uwzględnia ono przede wszystkim całościową i zindywidualizowaną ocenę pacjenta co wynika z faktu, że POCHP jest chorobą kompleksową i różnorodną w swoim obrazie. Raport GOLD 2011 zaleca do oceny objawów POCHP stosować zwalidowane testy, takie jak MRC ( Medical Reseach Council) i CAT (COPD Assessment Test (46)). Wynik badania spirometrycznego wraz z wynikami testu CAT i MRC umożliwia usytuowanie pacjenta w jednej z czterech kategorii – A, B, C, D. Diagnozowanie POCHP zazwyczaj rozpoczyna się w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu, który nie zawsze ma możliwość wykonania badania spirometrycznego i musi opierać się tylko na objawach klinicznych. Według zaleceń ekspertów American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) i European Thoracic Society (ERS) rozpoznanie POCHP staje się prawdopodobne gdy w wywiadzie oraz w badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie świsłów, a nałóg palenia wynosi > 55 lat (47). Jednak ostatecznie raport GOLD 2013 oraz ACP, ACCP, ATS i ERS stoją na stanowisku, że dla potwierdzenia obturacji oskrzeli u pacjentów z objawami ze strony układu oddechowego, a głównie z dusznością, należy wykonać badanie spirometryczne, chociaż rutynowo tych badań nie należy wykonywać, ponieważ FEV1 zmniejsza się powoli, a nawet przez dłuższy czas. Jednakże wskaźniki wentylacji muszą być brane pod uwagę. Ważnym elementem oceny stanu zdrowia pacjenta wraz z rokowaniem jest określenie liczby zaostrzeń POCHP w ostatnich 12 miesiącach, ponieważ obok chorób współistniejących to właśnie zaostrzenie decydują o ciężkości choroby. POCHP określono jako chorobę o różnorodnym obrazie klinicznym (heterogenous), złożoną (complex) i wielonarządową (multimorbidity). Jako choroby współistniejące z POCHP określono obecność jednej lub więcej chorób lub zaburzeń, które są bezpośrednio powiązane z POCHP jak na przykład choroby narządu krążenia lub te które nie są typowe dla naturalnej historii POCHP. Leczenie POCHP według raportu GOLD 2011 jest ściśle uzależnione od stratyfikacji pacjentów do jednej z czterech kategorii A, B, C, D (46).

W badaniach Grzelewskiej-Rzymowskiej i wsp. (48) pacjenci z POCHP leczeni przez specjalistów chorób płuc najczęściej mieścili się w kategorii D – 53 % badanych, w kategorii A i B znajdowało się po 20% badanych, a kategorii C było zaledwie 7,6%.

Zalecenia raportów GOLD z lat 2011-2015 oraz zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc wyróżniają pierwszy i drugi wybór leczenia oraz dla każdej kategorii leczenie alternatywne, które jest jednak mniej skuteczne i kryje w sobie więcej działań niepożądanych (49,50). We wszystkich kategoriach należy stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela, które odgrywają podstawową rolę w leczeniu POCHP; w kategorii A stosuje się krótko działające leki rozszerzające oskrzela z grupy  $\beta_2$  agonistów i leków przeciwcholinergicznym (SABA – short-acting  $\beta_2$  agonists – salbutamol i SAMA short-acting anticholinergics – bromek ipratropium), w pozostałych kategoriach zaleca się leki rozkurczowe z grupy LABA i LAMA. Wśród LABA od dawna stosowane są salmeterol i formoterol, których skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w wielu badaniach. W ostatnich latach do leczenia POCHP wprowadzono nowe leki z grupy LABA, które ze względu na długie działanie określono jako bardzo długo (ultra długo) działających  $\beta_2$  agonistów (uLABA). Do leków tych należą indakaterol i wilanterol, które mogą być stosowane jako terapia pierwszego rzutu we wszystkich kategoriach w monoterapii lub w połączeniu z LAMA i wziewnymi kortykosteroidami. W cięższych postaciach POCHP (kategoria C i D) leki te podaje się w skojarzeniu z LAMA. Także w tej grupie leków obok dobrze znanego bromku tiotropium wprowadzono w ostatnich latach nowe leki z tej grupy. Należą do nich bromek glikopironium, bromek umeklidynium i bromek akolidynium (52). W

kategorii C i D do leków rozszerzających oskrzela dołącza się wziewne kortykosteroidy (budezonid, flutikazon, cyklezonid, beklometazon). Duże badania kliniczne wykazały, że zarówno LABA i LAMA, jak i wGKS zmniejszają ilość zaostrzeń, które wybitnie pogarszają przebieg POCHP. Redukcja ilości zaostrzeń jest według badacza amerykańskiego Barta Celli najważniejszym przesłaniem w leczeniu POCHP. W postępowaniu z chorym na POCHP konieczne należy zastosować wszystkie możliwe działania, które doprowadzą do porzucenia przez chorego nałogu palenia tytoniu. Ważne są także szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, które najczęściej odpowiadają za zaostrzenia. Innym, równie ważnym postępowaniem jest poddanie pacjenta okresowym cyklom rehabilitacji (2,14,46,49).

## Leczenie zespołu nakładania astma – POCHP

Podejście terapeutyczne do ZNAP przedstawia duży problem, ponieważ zespół ten nie jest brany pod uwagę w dużych badaniach klinicznych. Leczenie tego zespołu wymaga najpierw bardzo precyzyjnego rozpoznania. Następnie lekarz musi ustalić stopień zaawansowania choroby. Pacjent ze ZNAP zawsze musi obok leków rozszerzających oskrzela, otrzymać wziewne kortykosteroidy we właściwej dawce, którą lekarz powinien ustalić na podstawie stopnia zaawansowania choroby. W astmie dawkę wGKS ustala się według stopnia ciężkości od małej do dużej. Natomiast w POCHP kortykosteroidy włącza się dopiero w postaci zaawansowanej tzn. w kategorii C i D.

Jednak w ZNAP kortykosteroid należy zastosować już we wczesnej fazie choroby bo tego wymaga astmatyczny komponent choroby. Takie stanowisko zajmuje wielu badaczy (13,15). Jednak dawkę wziewnego kortykosteroidu u każdego pacjenta należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę, że POCHP jest także chorobą małych oskrzeli (18). Należy tu podkreślić, że w ZNAP ma miejsce systemowe zapalenie co jest także wskazaniem do stosowania kortykosterydów (53). Wydaje się, że najrozsądniejszym podejściem w stosowaniu wziewnych kortykosterydów jest podanie pacjentowi takiej dawki jaką stosuje się w astmie biorąc pod uwagę stopień leczenia, ale jeśli pacjent jest ze względu na komponent POCHP kwalifikowany do kategorii C lub D to dawkę kortykosterydu należy zwiększyć i podawać w stałej dawce.

W leczeniu ZNAP, podobnie jak w astmie i w POCHP, należy bezwzględnie unikać stosowania przewlekłe systemowych kortykosterydów leki te pozostawiając tylko do leczenia zaostrzeń.

U chorych ze ZNAP należy zastosować takie metody leczenia jak w POCHP, czyli obejmujące leczenie nałogu palenia tytoniu, szczepienia i rehabilitację. W POCHP i fenotypie astma – POCHP należy rozpoznać i leczyć choroby współwystępujące, wśród których najczęściej występują choroby układu sercowo- naczyniowego, ale nierzadko występują także choroby metaboliczne, depresja i rak płuca (54).

Dlatego pacjentów ze ZNAP należy z jednej strony traktować jak chorych na astmę, którzy wymagają wczesnego zastosowania kortykosterydów, a z drugiej strony należy uwzględnić komponent POCHP, który obok wGKS musi być objęty postępowaniem całościowym (1, 2,18,55,56). □

Pracę nadesłano 2015.05.30  
Zaakceptowano do druku 2013.06.05  
Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Zamknij

Drukuj