

Zespół nakładania

– czy wymaga odmiennego podejścia w terapii inhalacyjnej



**Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński**

Kierownik
Centrum Alergologii,
Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej
Ośrodek Symulacji CMKP

COPD overlap syndrome – does it require a special approach in inhalation therapy?

S U M M A R Y

The coexistence of asthma and COPD is seen more often especially in elderly and smoking patients. This new disease entity is termed the overlap syndrome. Patients demonstrate unique traits of both diseases. The overlap syndrome is a heterogeneous group of diseases, with different clinical features, intensity of exacerbations, pathophysiological features and probably of different phenotypes. The quality of life seen in these patients is much more lower of that seen in asthma and COPD, even when comparing similar airway flow limitations. These factors underline the need to introduce quick and effective inhalation therapy. Lack of objective clinical trials in overlap patient is the outcome of strict exclusion criteria in asthma and COPD trials. Single clinical trials carried out in overlap patients demonstrate the ability of these patients' to effectively use inhalers. The Easyhaler DPI with 400 µg salbutamol has been shown to be useful in providing data on reversibility challenges in overlap patients.

.....

Występowanie obu jednostek chorobowych astmy oraz POChP jest częste zwłaszcza u chorych starszych oraz palących tytoń. Zespół taki nazywamy zespołem nakładania. Chorzy bowiem demonstrują objawy wspólne dla obu jednostek chorobowych. Należy podkreślić, że zespół ten jest grupą heterogennych schorzeń, o różnym przebiegu klinicznym, prawdopodobnie o odmiennej patofizjologii, a zatem odmiennych fenotypach. Jakość życia chorych na zespół nakładania jest znacznie bardziej upośledzona w porównaniu z chorymi na astmę lub POChP, u których obserwujemy podobne ograniczenia w czynności układu oddechowego. Przemawia to za koniecznością wdrażania szybkiego, i łatwiej z punktu widzenia chorego terapii inhalacyjnej. Jednak do chwili obecnej brak jest jednoznacznych wyników prac omawiających korzyści terapeutyczne z stosowanego leczenia u chorych na zespół nakładania. Zespół nakładania jest przedmiotem szerszych analiz dopiero od niedawna. Nie dziwi zatem brak prac oceniających poszczególne inhalatory stosowane przez chorych na zespół nakładania. Wśród tych nielicznych prac wykazano, że chorzy na zespół nakładania również chętnie korzystali z inhalatora DPI Easyhaler podobnie jak chorzy na astmę czy POChP.

Pirożyński M.: Zespół nakładania - czy wymaga odmiennego podejścia w terapii inhalacyjnej. *Alergia*, 2016, 4: 40-42

Współwystępowanie astmy oraz POChP jest częste zwłaszcza u chorych starszych oraz palących tytoń. Zespół taki nazywamy zespołem nakładania. Chorzy demonstrują objawy wspólne dla obu jednostek chorobowych. Należy podkreślić, że zespół ten jest grupą heterogennych schorzeń, o różnym przebiegu klinicznym, prawdopodobnie o odmiennej patofizjologii, a zatem odmiennych fenotypach. Ten zespół chorobowy charakteryzuje się utrwalonymi zaburzeniami w przepływie powietrza w drogach oddechowych z cechami charakterystycznymi zarówno dla astmy, jak i dla POChP. Podkreśla się, że nie określono dotychczas definicji tego zespołu. Głównie z uwagi na niedostatek wiedzy na temat fenotypów zespołu, jak również jego patofizjologii (1, 2). Podobnie jak astma i POChP, zespół nakładania prawdopodobnie jest heterogennym zespołem schorzeń, o odmiennym przebiegu (Tabela 1) (3).

Zespół nakładania obserwuje się u około 15 – 20% chorych na POChP / astmę. Przebieg tej choroby jest bardzo dynamiczny, procesy toczące się w układzie oddechowym w przebiegu tego zespołu cechuje większy dynamizm, w porównaniu do sytuacji w której mamy do czynienia tylko z astmą lub tylko z POChP (4). Biorąc pod uwagę,

że w Europie około 17 milionów osób choruje na I stadium POChP, a 23 miliony na II – IV stadium choroby i szacuje się, że wzrost zachorowań będzie jeszcze się nasilał co najmniej do roku 2030 zagadnienia związane z rozpoznawaniem, oraz leczeniem zespołu nakładania nabierają bardzo dużego znaczenia (5).

Jakość życia chorych na zespół nakładania jest znacznie bardziej upośledzona w porównaniu z chorymi na astmę lub POChP, u których obserwujemy podobne ograniczenia w czynności układu oddechowego (6). Przemawia to za koniecznością wdrażania szybkiej, i łatwiej z punktu widzenia chorego terapii inhalacyjnej. Tylko w ten sposób możemy opóźnić toczący się proces chorobowy dróg oddechowych w przebiegu zespołu nakładania. *Suzuki* i wsp. w swojej pracy udowodnili, korzystny wpływ budesonidu i formoterolu w poprawie jakości życia chorych na zespół nakładania. Udowodnili oni również istotny wpływ tej formy leczenia w zmniejszaniu grubości ścian dróg oddechowych, co dowodzi wpływu na *remodeling* dróg oddechowych (7).

Wydaje się, że sposób postępowania w przypadku chorych na zespół nakładania jest podobny do tego stosowanego u chorych na astmę czy POChP (8). Biorąc jed-

Słowa kluczowe:

POChP; zespół nakładania; Easyhaler

Keywords:

COPD; overlap, Easyhaler



nak pod uwagę, wiek chorych na ten zespół, wykorzystanie terapii inhalacyjnej może napotykać trudności, wywołane kłopotami z wykorzystaniem inhalatorów czy też występowaniem objawów niepożądanych miejscowych jak i ogólnych. Zaawansowanie toczącego się procesu zapalnego w drogach oddechowych, współistnienie innych schorzeń stawia przed lekarzem duże wyzwanie prawidłowej inicjacji aerozoterapii, jak również doboru stosowanych leków. Większość uważa, że właśnie ta grupa chorych nie jest w pełni zdiagnozowana, i bywa nieoptymalnie leczona (9, 10). Dlaczego to zagadnienie jest tak istotne? Brak jest prac oceniających wpływ terapii inhalacyjnej na przebieg zespołu nakładania. Stąd te braki? Chociażby z powodu eliminowania tych właśnie chorych z badań randomizowanych, w których wykazywano przydatność wziewnej terapii inhalacyjnej u chorych na astmę lub pacjentów u których rozpoznano POChP (11).

Brak jest opracowań dotyczących przydatności wGKS w zespole nakładania. Część autorów podkreśla konieczność jak najszybszego włączenia wziewnych steroidów

do leczenia chorych. Między innymi *Martinez* i wsp twierdzą, że właśnie w tej grupie chorych należy szybko wdrażać leki w postaci stałego połączenia wGKS i LABA (12). Do podobnych wniosków doszli *Kokot* i *Brzostek* uważając, że leczenie przeciwwzapalne jest podstawą terapii u tych chorych (13).

Kluczowa rola wGKS została już udowodniona wcześniej, ale fakt eliminowania chorych na POChP z analiz pozbawiło nas oceny wpływu tego leku na naturalny przebieg zespołu nakładania.

Chorzy na POChP rutynowo nie są leczeni wGKS. Dopiero ci z zaawansowaną postacią choroby, o znacznym ograniczeniu czynności układu oddechowego, z licznymi zaostrzeniami, niekontrolowani dostatecznie długodziałającymi β_2 mimetykami otrzymują zgodnie z zaleceniami te leki. Według aktualnych zaleceń u chorych na POChP to LABA uważane są za pierwszą linię terapeutyczną, ale tak nie jest w przypadku zaleceń dotyczących astmy, w których monoterapia LABA nie jest akceptowana (3, 14). Korzyści wynikające z stosowania wGKS u chorych na POChP nie są

1

TABELA

Najbardziej typowe cechy astmy, POChP i zespołu nakładania wg GINA 2016 (3)

Cecha	Astma	POChP	Zespół nakładania
Wiek w którym objawy zostały rozpoznane	Zazwyczaj w dzieciństwie, mogą wystąpić w każdym wieku	Zazwyczaj > 40 roku życia	Zazwyczaj > 40 roku życia, ale mogły już wystąpić w dzieciństwie
Objawy chorobowe	Zmienność objawów w czasie. Zaostrzenia mogą być wywoływane emocjami, śmiechem, wysiłkiem, ekspozycją na alergeny, pyły	Objawy przewlekłe o stałym nasileniu, powolne pogarszanie się, dni dobre i złe	Objawy stałe, ale ewidentna obecność zmienności w przebiegu objawów
Czynność układu oddechowego	Odwracalność aktualnie stwierdzana / lub w przeszłości, np. próba odwracalności, obecność nadreaktywności	FEV ₁ ulega poprawie dzięki leczeniu ale stosunek FEV ₁ /FVC < 0,7 utrzymuje się	Odwracalność ograniczona, ale w przeszłości stwierdzana
Czynność układu oddechowego między objawami	Prawidłowa między napadami	Utrzymująca się obturacja	Utrzymującą się obturacja
Wywiad chorobowy, wywiad rodzinny	Obecność reakcji alergicznych na alergeny, astma często rozpoznawana w dzieciństwie i/lub obecność astmy w rodzinie	Wywiad czynnego palenia tytoniu lub ekspozycji na spalanie paliw organicznych	W wywiadzie rozpoznanie astmy przez lekarza, często obecność atopii, w wywiadzie rodzinnym obecność astmy, narażenie na wdychanie czynników toksycznych
Przebieg	Spontaniczna poprawa przebiegu choroby, poprawa po włączeniu leczenia, utrzymywanie się ograniczenie w wydolności	Powolna progresja pomimo wdrożenia leczenia	Objawy ulegają pod wpływem leczenia istotnemu zmniejszeniu, jednak progresja choroby wyraźna, konieczność leczenia bardzo ewidentna
Rtg klatki piersiowej	Najczęściej prawidłowy wynik	Nasilona hiperinflacja płatów płuc oraz inne objawy charakterystyczne dla POChP	Podobnie jak w POChP
Zaostrzenia	Zaostrzenia występują, ryzyko wystąpienia może być zredukowane dzięki wprowadzeniu leczenia	Zaostrzenia mogą być zredukowane dzięki wdrożeniu leczenia. Współistniejące schorzenia wpływają na duży stopień ograniczenia wydolności	Zaostrzenia częściej niż w przebiegu w POChP; intensywność wyraźnie maleje dzięki leczeniu. Współistniejące schorzenia wpływają na duży stopień ograniczenia wydolności
Proces zapalny	Nacieki składające się z granulocytów kwasochłonnych i/lub obojętnochłonnych	Granulocyty obojętnochłonne ± granulocyty kwasochłonne w płwocinie; limfocyty w sianach dróg oddechowych, objawy uogólnionego zapalenia	W płwocinie podwyższona liczba granulocytów kwasochłonnych i/lub obojętnochłonnych

tak widoczne. Wpływ wGKS na poprawę czynności układu oddechowego jest zdecydowanie mniejsza. Należy pamiętać, że o ile wGKS zmniejszają ryzyko zaostrzeń u chorych na POChP to jednak wpływ wGKS na długoterminową poprawę czynności układu oddechowego jest dużo mniejsza, a i wykazano wyższe ryzyko zachorowania na zapalenie płuc w przebiegu długotrwałej wziewnej steroidoterapii (15-18). Dlatego też w aktualnych zaleceniach, włączenie wGKS u chorych na POChP w monoterapii nie jest polecane. Natomiast połączenie w GKS w terapii z LABA rekomendowane jest wyłącznie dla chorych niedostatecznie kontrolowanych monoterapią LABA, u których obserwuje się znaczne ograniczenia w przepływach oskrzelowych, oraz występowanie częstych zaostrzeń (14).

Czy wolno nam traktować chorych na zespół nakładania, jak chorych na POChP

Praca Lee i wsp. została poświęcona temu zagadnieniu – porównywano skuteczność kliniczną stałego połączenia wGKS i LABA u chorych u których stwierdzono zespół nakładania, z monoterapią LABA stosowaną u chorych na POChP (11). Wykazano znamienne większą poprawę FEV_1 w grupie leczonej produktem łączonym (wGKS+LABA), w porównaniu z monoterapią LABA. Wyniki tej pracy odzwierciedlają nieco praktykę kliniczną – wbrew zaleceniom częste wcześniejsze stosowanie produktów łączonych zawierających wGKS i LABA u chorych na POChP (wcześniejsze stadia choroby, wyższe wskaźniki czynnościowe układu oddechowego) (19, 20).

- Biorąc pod uwagę przebieg kliniczny zespołu nakładania, jego wpływ na jakość życia, występowanie częstych zaostrzeń, i to w populacji zdecydowanie młodszej od chorych na POChP wu chorych na zespół nakładania należy podjąć leczenie produktami łączonymi (wGKS + LABA) jak najszybciej (4, 21-23).
- Wykazano bowiem, że właśnie ta grupa chorych nie leczona optymalnie (wGKS, LABA) jest częściej hospitalizowana, częściej korzysta z opieki lekarskiej w szpitalnych oddziałach ratunkowych (24, 25).
- Wykazano również, że chorzy ci częściej są leczeni licznymi produktami leczniczymi w porównaniu z chorymi na POChP (23, 26). A wdrażanie kilku produktów u chorego, z wykorzystaniem odmiennych inhalatorów prowadzi do błędów w tej terapii i przyczynia się do wzrostu zaostrzeń oraz pogorszenia kontroli procesu zapalnego w drogach oddechowych (27).

Do chwili obecnej brak jest jednoznacznych wyników prac omawiających korzyści terapeutyczne z stosowanego leczenia u chorych na zespół nakładania (23). Jak wspominałem, wynika to przede wszystkim z eliminowania tych chorych z badań klinicznych nad zastosowaniem leków inhalacyjnych w przewlekłych chorobach dróg oddechowych. Istnieje jednak kilka prac próbujących szerzej ocenić proces leczenia chorych na zespół nakładania.

Martinez i wsp oceniali korzyści wynikające z korzystania z połączenia wGKS + LABA u chorych na ten zespół. Oceniali chorych, którzy dodatkowo otrzymywali leki cholinolityczne. Wykazali, że sztywne połączenie wGKS i LABA jest korzystniejsze dla chorych u których rozpoznano zespół

nakładania (12). Do podobnych wniosków doszli Miravittles i wsp (28). Wykazali większą odpowiedź tych chorych na wGKS. Zwrócili uwagę, również na fakt, że u chorych tych dominuje eozynofilowe zapalenie oskrzeli, dlatego też uważają, że w tych przypadkach lek łączony (wGKS+LABA) powinien być zalecany bez względu na ciężkość zaburzeń czynnościowych, obserwowanych u chorych. Pogląd ten jest w zgodzie z zaleceniami GOLD / GINA z 2016 r. (3).

Należy jednak przytoczyć pracę odmiennie podchodzącą do tego zagadnienia. Lim i wsp w swojej analizie zaprzecza tym zaleceniom (29). Wykazali w swojej pracy, że dodanie wGKS do chorym na zespół nakładania nie zmniejszyło u nich częstości zaostrzeń, tempa rocznego spadku FEV_1 , oraz nie wpłynęło na parametry epidemiologiczne w porównaniu z grupą chorych nie otrzymujących wGKS. Praca ta jednak jest badaniem retrospektywnym zatem do wyników należy podchodzić niezwykle ostrożnie.

Czy istnieje potencjalna grupa chorych na zespół nakładania, którą skorzystała by najbardziej z wGKS? Próba odpowiedzi na tak postawione pytanie przynosi praca Kitaguchi i wsp (30). Wykazano w niej, że chorzy na zespół nakładania, u których w badaniu tomografii komputerowej stwierdzimy znaczne pogrubienie ścian dróg oddechowych a w płwocinie obecność granulocytów kwasochłonnych powinni mieć jak najszybciej włączone leczenie inhalacyjne steroidami.

Zespół nakładania jest przedmiotem szerszych analiz dopiero od niedawna, Nie dziwi zatem brak prac oceniających poszczególne inhalatory stosowane przez chorych na zespół nakładania. Pojedyncze prace dedykowane konkretnym generatorem to za mało żeby wyciągnąć daleko idące wnioski co do stosowania lub niestosowania jednak należy wspomnieć, że większość chorych, potencjalnych odbiorców inhalatorów proszkowych, korzystnie ocenia DPI w leczeniu astmy jak i POChP. Wśród tych – nielicznych prac wykazano, że chorzy na zespół nakładania również chętnie korzystali z inhalatora DPI Easyhaler podobnie jak chorzy na astmę czy POChP (5, 31).

Czy możemy wykorzystywać ten inhalator do badań diagnostycznych u chorych na zespół nakładania

Próbę odpowiedzi na to pytanie zawiera praca Müller i wsp (5). W pracy oceniano próbę odwracalności wykonywana u chorych na POChP (63 chorych) oraz tych u których podejrzewano zespół nakładania (12 chorych). Grupę kontrolną tworzyło 46 chorych na astmę. Próbę odwracalności wykonywano wykorzystując salbutamol w inhalatorze proszkowym Easyhaler (400 µg Buventol Easyhaler – Orion Pharma). Odwracalność wykazano u 21 spośród 63 chorych na POChP i 2 spośród 12, u których podejrzewano zespół nakładania. Przyrost FEV_1 był znacznie niższy w grupie chorych na POChP w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami. Udowodniono tym samym możliwość stosowania salbutamolu aerolizowanego z DPI do badań odwracalności u chorych na POChP oraz na zespół nakładania (5).

Biorąc pod wagę liczne badania nad zespołem nakładania istnieje pilna potrzeba oceny przydatności inhalatorów DPI w leczeniu tego zespołu (11, 32).

Pracę nadesłano
2016.12.15
Zaakceptowano
do druku 2016.12.16

Konflikt interesów nie występuje.

■
Piśmiennictwo na str. 22