

Przewlekła obturacyjna choroba płuc u osób starszych *Chronic Obstructive Pulmonary disease in elderly*

Wojciech Lubiński

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Centralny Szpitala Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest złożoną jednostką chorobową charakteryzującą się postępującym nieodwracalnym zwężeniem oskrzeli wywołanym głównie przez palenie papierosów. Profilaktyka, wczesne wykrywanie i prawidłowe leczenie są niezbędne w celu ograniczenia w przyszłości liczby chorych z ciężką postacią choroby. Stałe napięcie ścian oskrzeli u osoby zdrowej jest regulowane przez układ nerwu błędnego i receptory muskarynowe. Mechanizm działania cholinolityków polega na blokowaniu tych receptorów. Stosowanie tiotropium zmniejsza rozdęcie płuc (RV, FRC, zwiększenia IC) zarówno w spoczynku jak i w czasie wysiłku fizycznego. Tiotropium wywołuje większe rozszerzenie oskrzeli, zmniejszenie duszności, poprawę zależnej od zdrowia jakości życia w porównaniu zarówno do ipratropium jak i salmeterolu. Tiotropium w połączeniu z rehabilitacją oddechową powoduje znaczące zmniejszenie duszności i wydłużenie możliwości kontynuowania stałego wysiłku w porównaniu do samej rehabilitacji. Wiele badań klinicznych potwierdza tezę, że lek ten (używany raz na dobę) powinien stanowić lek pierwszorazowy w leczeniu farmakologicznym chorych na POChP. *Geriatrics 2008; 2: 151-156.*

Słowa kluczowe: POChP u osób starszych, patofizjologia, leczenie, tiotropium

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is heterogenous syndrome characterised by irreversible progressive airflow limitation caused mainly by tobacco smoking. Prophylaxis, early detection and proper treatment are necessary for the limitation of group of patients with severe COPD in the future. The resting bronchomotor tone in normal airways has a cholinergic component mediated via muscarinic cholinergic receptors. The use of tiotropium is associated with sustained reduction of lung hyperinflation (RV, FRC and increased IC) at rest and during exercise. Thiotropium produces superior bronchodilation, improvements in dyspnea, health related QoL compared to ipratropium, salmeterol in patients with COPD. Tiotropium in combination with pulmonary rehabilitation improvement produces clinically meaningful improvements in dyspnea, health status endurance of constant work compared to pulmonary rehabilitation alone. Many studies support the use of tiotropium once -daily as first line maintenance treatment in patients with COPD. *Geriatrics 2008; 2: 151-156.*

Keywords: COPD in elderly, pathophysiology, management, tiotropium

Obturbacja w wieku podeszłym - fizjologia czy choroba?

Istotą przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) jest postępujące nieodwracalne zwężenie oskrzeli doprowadzające do niewydolności odde-

chowej, serca płucnego i zgonu. POChP występuje u ok. 10% całej populacji, ale częstość występowania co najmniej łagodnego stopnia obturbacji zwiększa się z wiekiem i u osób po 40 roku życia występuje już u 20% [1], a po 70 roku życia nawet u 50%. Zdecydowane zwiększenie odsetka osób, u których

stwierdza się obturację w badaniu spirometrycznym wynika w kilku przyczyn. Płuca osoby starszej tracą swoją sprężystość, ale w przeciwieństwie do osób chorych na POChP przyczyną nie jest zmniejszenie liczby przyczepów przegród międzypęcherzykowych do ścian drobnych oskrzelików tylko, ich zwiększona elastyczność. Powoduje to rozdęcie płuc, co bywa błędnie nazywane „rozedmą starczą”. Na skutek tych zmian małe oskrzela wykazują tendencję do zapadania się, co powoduje powstanie „pułapki powietrznej” i upośledza mechanikę oddychania. Częstość oddychania zwiększa się, głównie z powodu spłycenia oddechów na skutek usztywnienia klatki piersiowej, co jest szczególnie wyraźnie w czasie wysiłku. Z wiekiem zmniejsza się też masa i siła mięśni oddechowych ograniczając sprawność wentylacyjną [2,3].

Jako główną przyczynę powstawania zaburzeń przepływu powietrza charakterystycznych dla POChP należy wymienić zmniejszenie liczby elementów sprężystych, które utrzymują światło oskrzelików o niewielkiej średnicy (obturacja płucn pochodna).

Drożność oskrzelików, które nie mają elementów chrzęstnych utrzymywana jest głównie dzięki korzystnemu gradientowi ciśnień pomiędzy ich wnętrzem, a ciśnieniem w klatce piersiowej. Przyczepy pęcherzyków płucnych dzięki swojej sprężystości działają jak dodatkowa siła odśrodkowa utrzymująca drożność oskrzeli. Podczas wdechu gradient ciśnienia zawsze jest korzystny – ciśnienie w jamie opłucnej jest niższe niż we wnętrzu oskrzelika. Podczas wydechu dochodzi do odwrócenia różnicy ciśnień. W jamie opłucnej narasta ciśnienie, a sprężynujące przegrody międzypęcherzykowe przyczepione do ściany oskrzelików chronią przed zapadaniem. Fizjologicznie wydech jest fazą bierną, w której nie biorą udziału mięśnie oddechowe, a jedynie siły sprężystości mięszu płuc nasilające się podczas wdechowego ich rozciągnięcia. Doprowadzają one płuca do pozycji spokojnego wydechu. Przy natężonym wydechu w wyniku dodatkowego działania mięśni wydechowych dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia w klatce piersiowej, co powoduje niekorzystny gradient ciśnień doprowadzający do zapadania się części oskrzelików nawet u osób zdrowych i młodych, a zjawisko to zaczyna mieć duże znaczenie o osób starszych.

Obecnie niezwykle trudno jest rozpoznawać precyzyjnie POChP u osób starszych, ponieważ nie można zdefiniować jednoznacznie czy obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC jest wynikiem starzenia się

płuc czy choroby? Z tego względu w aktualnych zaleceniach uwzględniono zmienność wskaźnika FEV_1/FVC z wiekiem i wartość wskaźnika $<65\%$ jest dolną granicą normy u osób starszych, a 70% u osób w średnim wieku [4]. Pomimo obniżenia kryterium rozpoznawania obturacji u osób starszych nadal nie mamy pewności czy rozpoznana np. łagodna obturacja jest wynikiem choroby czy starzenia szczególnie, jeśli osoba badana nie paliła papierosów. Wydaje się, że rozwiązaniem tych wątpliwości diagnostycznych może być powszechne użycie nowego wskaźnika służącego do rozpoznawania zwężenia dróg oddechowych wstępnie nazwanego GL (od pierwszych nazwisk autorów Gólczewski i Lubiński), [badania własne w trakcie publikacji]. Wykazano, że zależność wskaźnika FEV_1/FVC od wieku wynika ze sposobu jego obliczania, a nie zależności samej relacji FEV_1 i FVC od wieku. W każdym wieku FEV_1 jest tak samo zależne od FVC . Wykorzystano to w konstrukcji nowego własnego wskaźnika oceny obturacji, którego idea jest prosta. Znając wartość FVC możemy przewidzieć wartość FEV_1 dla każdej osoby. Nowy wskaźnik jest obliczany jako różnica wartości FEV_1 należnej (obliczonej dla danej FVC , czyli tej uzyskanej w badaniu) i wartości FEV_1 obserwowanej, czyli uzyskanej w trakcie tegoż badania. Jego dolna granica normy nie zależy od wieku, co powoduje, że ocena badania spirometrycznego stanie się prostsza i bardziej precyzyjna, ponieważ pozwoli na odróżnienie starzenia się od choroby na co nie pozwala obecny wskaźnik FEV_1/FVC .

POChP w stopniu umiarkowanym i wyższym łatwiej rozpoznać w badaniu spirometrycznym ale osoby starsze często bagatelizują objawy i nie zgłaszają się na badanie. Głównym objawem choroby jest kaszel, który nie niepokoi chorych, a narastająca duszność początkowo związana tylko z wysiłkiem jest akceptowana i uznawana za naturalny proces starzenia się czy wzrostu masy ciała. Chorzy akceptują nową sytuację adoptując się do niej i nie szukają pomocy u lekarza, co sprawia, że POChP rozpoznawana jest zdecydowanie zbyt późno.

Jak przerwać kaskadę zaburzeń w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc?

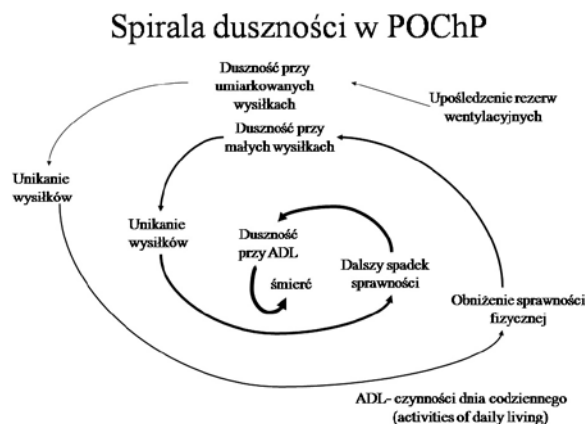
Któż z nas nie odczuwa bezradności szczególnie wobec chorego na ciężką i bardzo ciężką POChP gdy

maksymalne dawki dostępnych leków nie przynoszą istotnej poprawy. Postawione pytanie: *Jak przerwać kaskadę zaburzeń w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc?* wydaje się bardzo aktualnym. Tym bardziej, że zmodyfikowana w 2006 roku (zalecenia GOLD) definicja POChP daje zarówno chorym jak i lekarzom nadzieję poprzez umieszczenie w niej frazy, że POChP to choroba poddająca się prewencji i leczeniu, przebiegająca z istotnymi zmianami pozapłucnymi [4]. O ile zagadnienia związane z prewencją są oczywiste i powszechnie wiadomo, że zaprzestanie palenia tytoniu jest podstawowym elementem przyczyniającym się do zmniejszenia, a nawet zahamowania postępu choroby w każdym stopniu zaawansowania, to twierdzenie, że choroba poddaje się leczeniu wydaje się większości lekarzy nieco abstrakcyjne. Ale czy słusznie?

Z powodu zmniejszenia liczby przegród międzypłuczkowych u chorych na POChP w trakcie wysiłku, gdy rośnie ciśnienie w jamie opłucnej dochodzi do zapadania się oskrzelików znacznie szybciej niż podczas spokojnego oddychania. Zjawisko to jest nazywane dynamicznym rozdęciem płuc w wyniku, którego chory nie jest w stanie w trakcie wysiłku pogłębić oddechów, a nawet paradoksalnie ulegają one spłyceniu. Z każdym wydechem, gdy chory stara się mocniej wypuścić powietrze z płuc, co powoduje wzrost ciśnienia w opłucnej, a oskrzela zapadają się szybciej. W efekcie chory może jedynie zwiększyć częstość oddechów w odpowiedzi na rosnące zapotrzebowanie na tlen związane z wysiłkiem. Występowanie objawów w trakcie wysiłku fizycznego powoduje, że chory zaczyna unikać wysiłków. Wykazano, że osoba zdrowa w ciągu dnia chodzi przeciętnie ok. 90 minut. Chory na POChP już tylko 60 minut, a chory na POChP w trakcie zaostrzenia praktycznie przestaje chodzić z powodu duszności, a ograniczenie zdolności do wysiłku utrzymuje się długo. W dwa miesiące od zaostrzenia średni czas chodzenia wynosi tylko ok. 25 minut dziennie [5]. Dusznosc jest główną przyczyną ograniczania wysiłków, a to ograniczenie powoduje dalsze pogorszenia sprawności i występowanie duszności po mniejszych wysiłkach. Tak powstaje nakręcająca się spirala duszności w POChP (Rycina 1.).

Stosowane w tej chorobie leki rozszerzające skrzela stanowiące podstawę leczenia poprawiają opróżnianie się płuc i opóźniają powstawanie rozdęcia dynamicznego płuc. W efekcie chory może zdecydowanie zwiększyć swoją zdolność do wysiłku, czyli dystans,

jaki może przejść bez duszności. Leki rozszerzające oskrzela działają, pomimo że nie stwierdza się istotnej poprawy w wartości FEV₁. Pomiar FEV₁ odbywa się podczas bardzo natężonego wydechu, co powoduje natychmiastowe zamknięcie części oskrzeli w „wiotkich” płucach niezależnie czy chory przyjął lek rozszerzający oskrzela czy nie. Z tego samego powodu wydaje się, że FEV₁ lepiej ocenia nasilenie się stopnia choroby (dodatkowe zmniejszenie sprężystości, szybsze zapadanie oskrzeli i w efekcie wzrost tempa spadku FEV₁) niż realny stopień poprawy, jaki chory uzyskuje po stosowaniu leków rozszerzających oskrzela. Poprawa opróżnienia płuc poprzez stosowanie leków rozszerzających oskrzela i aktywizacja ruchowa chorego są podstawowymi działaniami, jakie należy podjąć w celu przerwania spirali duszności i zahamowania postępu choroby.



Rycina 1. Spirala duszności w POChP

Aktywizacja czy leczenie ruchem ma znaczenie na każdym etapie choroby. Blisko 25% chorych na POChP nie jest w stanie kontynuować wysiłku z powodu zmęczenia mięśni (czworogłowych ud) a nie duszności. Mechanizm doprowadzający do osłabienia mięśni jest złożony (zmniejszenie aktywności fizycznej spowodowane chorobą, kortykosteroidoterapia, kacheksja, zwiększenie w mięśniach enzymów glikolitycznych i zmniejszenie liczby naczyń włosowatych), niedobór enzymów oksydacyjnych. Dodatkowo w trakcie wysiłku fizycznego czynnościowe rozdęcie płuc powoduje pogorszenie mechaniki oddychania i retencję CO₂.

Połączenie rehabilitacji polegającej na półgodzinnych spacerach lub jeździe na rowerze stacjonarnym w domu zdecydowanie zwiększa skuteczność leczenia

farmakologicznego, co zostało potwierdzone w wielu aktualnych publikacjach [6].

Czy osobę starszą z łagodną obturacją w badaniu spirometrycznym należy leczyć?

Jak wykazano rozdzęcie dynamiczne płuc to nie tylko cecha ciężkich postaci POChP, lecz występuje również u osób z łagodną postacią choroby [7], co powoduje to, że nawet ci chorzy muszą odczuwać pewien dyskomfort w trakcie wysiłku i z pewnością może nawet podświadomie zaczynają go unikać. Skuteczne leczenie na tym etapie poprzez stosowanie leku rozszerzającego oskrzela i zachęcanie do wysiłków fizycznych może zmienić naturalny przebieg POChP. Osoba starsza leczona w ten sposób może odnieść potencjalnie znacznie szersze korzyści polegające na normalizacji ciśnienia tętniczego, dyslipidemii, stopnia zaawansowania miażdżycy, poprawę tolerancji glukozy, zmniejszenie otyłości, depresji i leku.

Jaki lek wybrać?

Wydaje się, że w Polsce nadal decydujący wpływ na wybór leczenia ma cena jednostkowa leku, poziom refundacji i często przyzwyczajenie lekarzy do leczenia chorób obturacyjnych o różnej etiologii w ten sam sposób. Zjawisko to nie jest korzystne i prowadzi do powstania znacznych różnic w leczeniu chorych na POChP w Polsce w porównaniu z innymi krajami. W Europie Zachodniej i USA lekarze zdecydowanie częściej stosują cholinolityki jako leki pierwszego rzutu. W Hiszpanii [8] porównywano sposób leczenia POChP (umiarkowanej i ciężkiej) przez lekarzy rodzinnych i pneumonologów. Najczęściej stosowanym lekiem były cholinolityki (bromek ipratropium u 77,8% chorych). W Polsce niestety tylko niewielki odsetek chorych przyjmuje cholinolityki. W badaniach Słomińskiego i wsp. [9] 17% chorych z postacią stabilną POChP stosuje ten rodzaj leczenia. W badaniach własnych u 21% chorych z postacią umiarkowaną, 12% średnio-ciężką i 17% z ciężką, potwierdzono leczenie cholinolitykiem (w trakcie publikacji obowiązywał powyższy podział stopni ciężkości POChP) [10]. Dodatkowo paradoksalnie odsetek ten zmniejsza się w miarę narastania ciężkości choroby [10]. Nadal najczęściej POChP w Polsce leczona jest nieprawidłowo, czyli β_2 mimitykiem krótko działającym i/lub teofiliną, a ostatnio

β_2 mimitykiem długo działającym w połączeniu ze steroidem. Szczególnie niekorzystne z punktu widzenia skuteczności, objawów niepożądanych i ekonomii jest stosowanie steroidów wziewnych w łagodnej i umiarkowanej postaci POChP. Jak wykazano w badaniu KOMPAS oceniającym opiekę nad chorymi na astmę i POChP (3008 chorych) aż 60% chorych z łagodną postacią i 65% chorych z umiarkowaną postacią POChP otrzymało sterydy wziewne [11].

Wybór cholinolityku jako leku pierwszorzutowego jest zarówno teoretycznie jak i klinicznie najbardziej uzasadniony. Leki cholinolityczne są znane w leczeniu chorób obturacyjnych od dawna, ponieważ jednym z elementów wpływających na napięcie ścian oskrzeli jest fizjologiczna stymulacja receptorów układu cholinergicznego. Układ ten jest również odpowiedzialny za skurcz oskrzeli wywołany czynnikami drażniącymi w tym dymem tytoniowym. Cholinolityki to jedyna grupa leków, której mechanizmy działania przeciwdziałają procesom patofizjologicznym doprowadzającym do rozwoju POChP. Ich regularne stosowanie powoduje zwiększenie wartości FEV_1 , zmniejszenie czynnościowego rozdzęcia płuc, zmniejszenie objawów (odczuwania duszności, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawę jakości życia). Wprowadzony w roku 2001 selektywny cholinolityk długo działający jest „siedmiomilowym” krokiem w leczeniu chorych z POChP, o czym świadczą liczne próby kliniczne porównujące go z dostępnymi dotychczas lekami. W większości porównań prospektywnych cholinolityk długo działający jest skuteczniejszy niż β_2 mimityk, ponieważ w długo trwałym leczeniu, jakiego wymaga chory na POChP występuje efekt tachyfilaksji przy stosowaniu β_2 mimityków i powoduje stopniowe pogarszanie się ich skuteczności [12]. Zjawiska tego nie obserwuje się w przypadku leczenia cholinolitykami. Roczna obserwacja chorych na POChP, u których stosowano tiotropium dała bardzo zachęcające wyniki, ponieważ wykazano zdecydowane zmniejszenie tempa spadku FEV_1 do 19 ml/rok, a więc takiej wartości, jaką obserwuje się u ludzi zdrowych niepalących [13]. Wyniki te stały się podstawą kontynuacji badań w dłuższym okresie czasu (badanie UPLIFT), które zakończono w tym roku. Wyniki 4 letniej obserwacji 6 tys chorych będą znane jesienią. Być może będziemy mieli do dyspozycji lek, który hamuje postęp choroby. Cholinolityk długo działający jest również bardziej skuteczny w zmniejszaniu częstości zaostrzeń u cho-

rych na POChP niż wszystkie stosowane dotychczas pozostałe leki lub ich połączenia.

Stosowanie cholinolityku długo działającego nie powoduje groźnych dla życia objawów niepożądanych, które mogą wystąpić po β_2 mimetykach, co ma szczególne znaczenie w leczeniu osób starszych. Ponad to u osób w wieku podeszłym zdecydowanie zmniejsza się skuteczność β_2 mimetyków na skutek zmniejszenia liczby i reaktywności receptorów. U tych osób nie zmienia się skuteczność cholinolityków, co należy uwzględnić w wyborze leczenia.

Nie powiedzieliśmy jeszcze ostatniego słowa w leczeniu POChP, ale - żeby przekonać się, że to stwierdzenie jest prawdziwe - należy „mówić”, czyli leczyć i przekonać się co do skuteczności długo działających cholinolityków.

Jak łączyć leki w POChP?

W przewlekłym leczeniu POChP należy stosować długo działający lek rozszerzający oskrzela. Jeśli leczenie nie kontroluje w pełni objawów należy dołączyć drugi lek rozszerzający oskrzela z innej grupy, następnie trzeci, a na końcu tylko w postaci ciężkiej i bardzo ciężkiej z nawracającymi zaostrzeniami ste-

ryd wziewny. Praktycznie autor stosuje następujący schemat leczenia:

1. Tiotropium ew. bromek ipratropium,
Jeśli nie uzyskano zadowalającej kontroli objawów
2. β_2 mimetyk długo działający
3. teofilina o powolnym uwalnianiu podawana w jednej dawce wieczornej
w postaci ciężkiej i bardzo ciężkiej
4. steryd wziewny

Wykazano zdecydowanie korzystny wpływ terapii łączonej (salmeterol/formoterol + bromek ipratropium) na poprawę wskaźników spirometrycznych u chorych na POChP [14]. Tegoroczne publikacje potwierdzają i dodatkowo dowodzą, że efekt ten jest istotnie większy przy zastosowaniu cholinolityku w postaci tiotropium i β_2 mimetyku długo działającego niż połączenia steroidu z β_2 mimetyku długo działającego.

Adres do korespondencji:

Wojciech Lubiński
Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii
i Alergologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
2. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999; 13: 197-205.
3. Crapo RO. The aging lung. Ed Mahler DA. W: *Pulmonary diseases in the elderly patient*. Marcel Dekker Inc, New York, 1993, 1-25.
4. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006; www.copdgold.org (accessed 12 June 2007).
5. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, and Gosselink R, Physical Activity and Hospitalization for Exacerbation of COPD. *Chest*. 2006; 129: 536-44.
6. Casaburi R., Kukafka D., Cooper B.C, i wsp. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127: 809
7. Babb T. G., R. Viggiano, B. Hurley, B. Staats and Rodarte J. R. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity *J Appl Physiol* 1991; 70: 223-30.
8. Miguel Diez Jd.J., Izquierdo Alonso J.L., Rodriguez Gonzales-Moro J.M. I wsp.: Drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease on two levels of patient care: degree of compliance with recommended protocols. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(5): 195.
9. Słomiński JM, Gorzewska A, Pacek M, Wolf H. Leczenie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pol Merk Lek* 2004; XVI(92): 133.
10. Lubiński W, Toczyska I, Rożyńska R, Chciałowski A. Analiza sposobu leczenia chorych ma POChP. *Pol Merk Lek* 2003; XV(90): 547.
11. Mejza F, Niżankowska-Mogilnicka E, Górski P, Kurzawa R. Opieka nad chorymi na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w Polsce - badanie KOMPAS *Medycyna Praktyczna* 2006/10
12. Brusasco V, Hodder R, Miravitles M i wsp. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399.
13. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM i wsp. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209.
14. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium and formoterol to salmeterol and fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008 w druku