

Czy można osiągnąć kontrolę astmy?

Can asthma control be achieved?

Iwona Grzelewska-Rzymowska

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 300–303

Słowa kluczowe: kontrola astmy, długo działający β_2 -agoniści, wziewne glikokortykosteroidy, leczenie astmy jedynym inhalatorem.

Abstract

International guidelines for asthma management and prevention – GINA 2006 (Global Strategy for Asthma) currently recommend low-dose ICS as a first line therapy for patients with mild persistent asthma (the second step of therapy), and medium-dose of ICS or combination therapy with LABAs as the preferred therapy for moderate asthma (the third step of therapy). Achieving asthma control is a main therapeutic goal. Although combination of ICS and LABA is generally effective pharmacotherapy, many patients fail to achieve partial or full control with available therapies. Experiments have led to the development of a fixed combination in a single inhalator (single inhalator therapy – SIT) of fluticasone/salmeterol and budesonide/formoterol. Single inhalator therapy is more convenient to use, and may also improve adherence to long-term therapy. The Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study assessed the impact of achieving and maintaining a guideline-defined measure for control. The treatment regimen (fluticasone vs. fluticasone/salmeterol) applied in the GOAL study facilitated the achievement of control for 70% of the patients, but 30% of patients remained uncontrolled at the end of the study. The patients treated with the combination of fluticasone/salmeterol achieved a great level of well-controlled asthma at each cumulative dose step compared to fluticasone alone. Recently a new model of asthma treatment has been proposed. Its name is SMART (single maintenance and relief therapy). In the SMART model therapy a combination of budesonide/formoterol is given twice a day and as needed. This method allows better control of asthma to be achieved. The GINA report pays attention to the importance of a close partnership between doctor and patient, self-management education and creation of a written plan in achieving asthma control.

Key words: asthma control, long-acting β_2 -agonist, inhaled glucocorticosteroids, single inhaler therapy.

Astma jest chorobą, której rozpowszechnienie stale się zwiększa. Ocenia się, że na świecie dotyczy ona ok. 300 mln ludzi, ale w 2025 r. dodatkowo na to schorzenie zachoruje 100 mln osób [1]. Stałym elementem rozważań dotyczących astmy jest ocena ciężkości, która odzwierciedla naturalną historię choroby. W raporcie GINA (*Global Initiative for Asthma* – GINA) wyróżniono cztery stopnie ciężkości astmy: sporadyczny, łagodny, umiarkowany i ciężki [2]. Podział ten opierał się na ocenie nasilenia objawów klinicznych astmy oraz wielkości i zmienności parametrów czynnościowych płuc. W badaniu *Astma Insights and Reality in Europe* (AIRE) ustalono, że astma sporadyczna łagodna dotyczy 37%, łagodna przewlekła 19,3%, umiar-

kowana 23,2%, a ciężka 20,5% ankietowanych chorych [3]. Badanie to rozszerzono na kraje Europy Wschodniej, w tym Polskę, w której stwierdzono: astmę sporadyczną u 21%, łagodną u 24%, umiarkowaną u 26%, a ciężką u 29% badanych [4]. Z badania tego uzyskano bardzo niepokojące informacje, że wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) przyjmuje ogółem 23% chorych, a w Polsce 27%.

W raporcie GINA z 2002 r. leczenie astmy zależało od stopnia ciężkości. Wyniki badań nad nasileniem zapalenia nie wykazały jednak ścisłej zależności między stopniem ciężkości a wykładnikami zapalenia, takimi jak liczba eozynofili w płwocinie indukowanej oraz stężenie ECP (*eosinophil cationic protein*) [5]. Nie stwierdzono także ko-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel. +48 42 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

relacji między występowaniem objawów astmy a długo-terminową oceną stopnia jej ciężkości [6]. Wynika to z faktu, że astma jest chorobą o zmiennym przebiegu i dlatego jej ciężkość może zmieniać się w czasie, nie dopasowując się elastycznie do odpowiedzi na leczenie. Ta heterogeniczność astmy, która znalazła swoje ujęcie w wyróżnieniu fenotypów choroby, doprowadziła do zmiany koncepcji postępowania z chorymi na astmę [8]. Obecnie wg zaleceń GINA główna uwaga skupiona powinna być na dobrej kontroli astmy, czyli opanowywaniu objawów i wykładników patofizjologicznych choroby [7]. W najnowszych rekomendacjach pojawiły się pojęcia, takie jak ciężkość (*severity*), kontrola (*control*), pogorszenie (*impairment*) i ryzyko (*risk*) [9, 10]. Pojęcia „ciężkość” i „kontrola” astmy zawierają w sobie dwa komponenty. Pierwszy z nich to „pogorszenie” odnoszące się do częstości i nasilenia objawów choroby z ograniczeniem czynności płuc i aktywności życiowej, natomiast drugi „ryzyko” to prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń astmy, działań niepożądanych stosowanego leczenia oraz stopniowego pogarszania się wskaźników wentylacji. Zmniejszenie lub wyeliminowanie tych składowych pozwala na uzyskanie kontroli astmy, która jest głównym celem leczenia tej choroby.

Do osiągnięcia kontroli astmy konieczne jest jej monitorowanie i odpowiednio dostosowana terapia. Raport GINA zaleca pięć stopni intensywności leczenia przeciwastmatycznego, które charakteryzują się innym zakresem. Zazwyczaj terapia rozpoczyna się od stopnia drugiego lub trzeciego [7]. Lekami pierwszego wyboru są wGKS i β_2 -agoniści krótko i długo działający. Racjonalne zastosowanie tych leków doprowadziło do zmniejszenia śmiertelności z powodu astmy. Wyniki międzynarodowych badań wskazują jednak, że ustalenie standardów leczenia nie wiąże się z uzyskaniem kontroli astmy. I tak, w badaniu AIRE [3] spośród 2803 badanych chorych na astmę objawy występujące w ciągu dnia co najmniej raz w tygodniu podawało aż 46%, a w nocy 30% respondentów. W ostatnich 12 mies. z niezaplanowanych wizyt lekarskich korzystało 25% chorych, a 7% podlegało hospitalizacji. Cele skutecznego leczenia wyznaczone przez GINA osiągnęło zaledwie 5,3% respondentów. W badaniu AIRCEE w Polsce ponad 70% badanych stwierdzało występowanie objawów astmy w dzień, co najmniej raz w tygodniu, a 20% codziennie. Połowa respondentów doświadczała objawów nocnych, a 20% podawało, że objawy astmy pojawiają się u nich każdej nocy [4].

W międzynarodowym badaniu START (*Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma*) z udziałem 7241 chorych na astmę łagodną w wieku 5–66 lat wykazano, że wczesna interwencja wGKS (budezonid) poprawia kontrolę astmy, redukując ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń wynikających z astmy [11]. Dużym przetłumaczonym w leczeniu tego schorzenia było dołączenie do wGKS długo działających β_2 -agonistów (*long acting β_2 -agonist* – LABA). Stwierdzono to w wielu dużych, międzynarodowych bada-

niach klinicznych, przy czym w badaniu FACET (*Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*) udowodniono nie tylko skuteczność, ale i bezpieczeństwo takiej terapii [12]. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w badaniu OPTIMA (*Oxis and Pulmicort Turbuhaler In the Management of Asthma*) [13]. Dołączenie LABA do leczenia wGKS pozwoliło na zmniejszenie dawki wGKS. I tak, u chorych otrzymujących duże dawki budezonidu lub dwupropionianu beklometazonu (1000–1500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) wyraźną poprawę kliniczną uzyskiwano, stosując 2-krotnie mniejszą dawkę flutikazonu, przy czym dawki 500 i 1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ tego leku dawały w 6-miesięcznej obserwacji podobną poprawę. U chorych leczonych flutikazonem w dawce 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ z salmeterolem w dawce 100 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ poprawa kliniczna była znacząco większa [14]. Spostrzeżenie to było niezwykle ważne, ponieważ leczenie dużymi dawkami wGKS wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, a ponadto skuteczność kliniczna dużych dawek budzi poważne wątpliwości. Badania nad skutecznością połączenia wGKS z LABA doprowadziły do uznania w raporcie GINA z 2002 r. leczenia skojarzonego, niezależnie od rodzaju leku, jako stałego sposobu leczenia astmy [2]. Ten model zaleca się obecnie w trzecim stopniu terapii, łącząc małe dawki wGKS z LABA. Leczenie to charakteryzuje się większą skutecznością i bezpieczeństwem niż stosowanie dużych dawek wGKS [7].

Ustalenie nowych standardów leczenia astmy nie łączyło się jednak ściśle z uzyskaniem kontroli astmy. W badaniu INSPIRE (*International Asthma Patient Insight Research*) po raz pierwszy udowodniono, że połączenie wGKS z LABA (70% badanych) lub terapia tylko wGKS nie wiąże się z uzyskaniem kontroli astmy [15]. Autorzy badania wykazali, że u połowy badanych (51%) astma była niekontrolowana, a u 21% kontrola astmy była niepełna, tak więc zaledwie u 6,3% osób astmę oceniono jako w pełni kontrolowaną. Należy bardzo mocno podkreślić, że każde zaostrzenie tej choroby, które określa się jako zwiększenie objawów powyżej odczuwanych, dowodzi utraty kontroli astmy. Obecnie dopuszcza się, aby chory miał nie więcej niż dwa zaostrzenia w roku.

Nową jakość w farmakoterapii astmy przyniosło wprowadzenie LABA i wGKS w jednym inhalatorze. Leczenie skojarzone przy użyciu jednego inhalatora określane w skrócie SIT (*single inhaler therapy*) przynosi szybszą poprawę w klinicznym przebiegu astmy oraz we wskaźnikach wentylacji, niż czyniłyby to te same leki zastosowane w identycznych dawkach, ale podane w osobnych inhalatorach [16, 17]. Wyniki innych badań, takich jak CONCEPT i EXEL, potwierdziły dużą skuteczność terapii połączenia flutikazonu z salmeterolem i budezonidu z formoterolem [18, 19]. Szczególnie cenne jest międzynarodowe badanie GOAL (*The Study Gaining Optimal Asthma Control Study*) wykonane z udziałem 3416 chorych na niekontrolowaną astmę, u których porównywano leczenie samym flutikazonem z połączeniem w jednym inhalatorze flutikazonu z salmeterolem [20]. Wykazano, że kombina-

cja lekowa miała zdecydowaną przewagę nad samymi wGKS, ponieważ dawała ona szybką całkowitą kontrolę astmy z utrzymaniem jej u większego odsetka chorych, a ponadto u tak leczonych osób obserwowano mniej zaostrzeń. Leczenie skojarzone dawało u większości chorych znaczącą poprawę jakości życia i nie wiązało się z dodatkowymi objawami niepożądanymi. Należy jednak bardzo mocno podkreślić, że w badaniu GOAL u ok. 30% chorych nie udało się uzyskać dobrej lub pełnej kontroli astmy, co dowodzi, że zastosowany reżim leczniczy nie daje pełnego sukcesu i nakazuje poszukiwanie bardziej skutecznych metod terapii.

Jedną z nowszych koncepcji leczenia astmy jest elastyczne stosowanie wGKS z LABA, co odnosi się do budezonidu podanym z formoterolem w jednym inhalatorze. Metoda ta zyskała określenie SMART (*single inhaler for maintenance and relief therapy*). Metoda ta polega na stosowaniu u chorego stałych dawek wGKS z LABA 2 razy dziennie i dodatkowo tego samego połączenia w razie wystąpienia duszności. Metodę SMART zastosowały liczne zespoły badawcze w dużych grupach chorych, wykazując jej przewagę nad leczeniem stałymi dawkami wGKS z LABA [21–24]. Okazało się, że leczenie tą metodą zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy i związaną z tym potrzebę stosowania systemowych glikokortykosteroidów (sGKS), poprawia kliniczny przebieg astmy oraz czynność płuc. Jednak i ta metoda terapii nie pozwala na uzyskanie u wszystkich osób z astmą dobrej kontroli choroby.

Duży problem kliniczny i terapeutyczny stanowią osoby z ciężką astmą, określaną jako astma trudna do leczenia (*severe asthma, asthma difficult to treat, brittle asthma*). Pacjenci z tą postacią astmy są 4-krotnie częściej hospitalizowani niż chorzy na astmę łagodną, mają podczas roku 2-krotnie częstsze prawdopodobieństwo zgonu, przy czym 80–85% zgonów z powodu tej choroby dotyczy astmy ciężkiej niekontrolowanej [25]. Astma ciężka niekontrolowana pochłania ponadto 3-krotnie więcej pieniędzy i powoduje duże koszty społeczne. Obecnie termin „astma ciężka” odnosi się do pacjentów, u których astma jest trudna do kontroli, mimo ponownej oceny rozpoznania, podejścia do choroby z czasem obserwacji co najmniej przez 6 mies. przez alergologa (specjalisty od astmy). Chory na ciężką astmę to osoba wymagająca leczenia sGKS lub dużymi dawkami wGKS, u której choroba nadal nie podlega kontroli. Astma ciężka może wynikać z wielu różnorodnych czynników, wśród których znajdują się zanieczyszczenia zawodowe, choroby współistniejące (zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, refluks żołądkowo-jelitowy), otyłość, nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne, stosowanie β_1 -adrenolityków i palenie tytoniu [26, 27]. Z tego powodu zaleca się, aby u każdego pacjenta, u którego nie udało się uzyskać astmy kontrolowanej, ponownie przeprowadzić wszystkie badania w celu potwierdzenia lub wykluczenia przyczyn ciężkiej astmy.

Osiągnięcie sukcesu leczniczego u chorych na astmę nie wynika jedynie z farmakoterapii. Aby terapia była skuteczna, raport GINA zaleca wypracowanie partnerskiej relacji między pacjentem i lekarzem. Pozwala to zrozumieć pacjentowi informacje i porady udzielane przez lekarza, ułatwia wprowadzenie ich w życie, sprzyja przestrzeganiu zaleceń, dzięki czemu zapobiega następstwom utraty lub pogarszania się kontroli astmy [7]. Duże znaczenie ma aktywny udział chorego, ponieważ skuteczne leczenie wynika ze ścisłej współpracy lekarza z pacjentem. Ważną rolę przypisuje się edukacji chorych na astmę, która powinna być stałym elementem każdego kontaktu pacjenta z pracownikiem opieki zdrowotnej. Dzięki szkoleniu pacjent nabywa umiejętności interpretowania objawów, oceny kontroli astmy oraz wiedzy ze sposobów stosowania leków. W badaniu INSPIRE aż 88% badanych pragnęło pozyskać wiedzę dotyczącą radzenia sobie w momencie nasilenia objawów [15], ale zaledwie 29% pacjentów było instruowanych, jak zwiększyć leczenie w razie wystąpienia objawów astmy. Dobrze wyszkolony pacjent może sam podejmować decyzje o wprowadzeniu zmian w terapii. Według raportu GINA, chory na astmę powinien otrzymywać osobisty plan działania, ponieważ prowadzi on do zmniejszenia liczby hospitalizacji, przyjęć na oddziały pomocy doraźnej, liczby niezaplanowanych wizyt lekarskich, dni opuszczonych w pracy i poprawia jakość życia. Mimo licznych korzyści płynących z wykorzystania osobistego planu leczenia w astmie, zaledwie 18% pacjentów otrzymuje taki plan [28].

Zaskakujące wyniki przyniosło badanie GAPP (*Global Asthma Physician and Patient Survey*), w którym wzięło udział 1726 pacjentów i 1733 lekarzy z 16 krajów [29]. Wykazano w nim istnienie dysproporcji dotyczącej wdrażania edukacji między odczuciami chorych a odczuciami lekarzy. I tak, 23% chorych stwierdziło, że lekarze nie omawiają z nimi sposobów osiągnięcia sukcesu leczniczego, natomiast aż 87% lekarzy wyraziło opinię, że temu problemowi poświęcają ponad połowę czasu spotkania z pacjentami. Przyczynę tej rozbieżności należy przede wszystkim upatrywać w złej komunikacji między chorym a lekarzem. Dowodzi tego np. niewielka wiedza uczestników badania GAPP o działaniach niepożądanych stosowanej steroidoterapii. O działaniach ogólnoustrojowych steroidów nie wiedzieli 31% badanych, a 20% o miejscowych działaniach tych leków.

Podsumowując, należy stwierdzić, że sukces w leczeniu astmy sprowadzający się do dobrej kontroli jest wynikiem działania z jednej strony właściwie zastosowanej farmakoterapii, a z drugiej – partnerskich relacji między chorym i lekarzem, sprowadzających się głównie do stałej edukacji pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The Global Initiative for Asthma (GINA) Program: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.

2. Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute World Health Organization. Publikacja nr 02-3569, 2002.
3. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-7.
4. Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cirić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE. *Alergia Astma Immunol* 2004; 9: 187-95.
5. Louis R, Lau LC, Bron AO. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9-16.
6. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL, et al. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long term asthma severity. *Chest* 1999; 115: 85-91.
7. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006. *Medycyna Praktyczna* 2007; 1 (wydanie specjalne).
8. Anderson GP. Endotyping asthma: New insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-19.
9. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. August 2007. NIH publication no 07-4051. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm. Accessed November 10, 2008.
10. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 94-139.
11. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-74.
12. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
13. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
14. Ind PW, Dal Negro R, Dolman NC, et al. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2003; 97: 555-62.
15. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 13.
16. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 29-36.
17. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18: 262-8.
18. FitzGerald JM, Boulet LP, R. Follows. The CONCEPT Trial: 1 – year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/flutikason propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonid in adults with persistent asthma. *Clin Therapeutics* 2005; 27: 393-406.
19. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, et al. A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 1152-62.
20. Bateman ED, Boushey HA, Bouquet J, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline -defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
21. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PD, et al. Budesonid/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-36.
22. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-53.
23. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, et al. Budesonide/formoterol is a single inhaler for Maintenance and Relief in Mild-to-Moderate Asthma. A randomised, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-56.
24. Vogelmeier C, D'Urzo AD, Pauwels RA, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819-28.
25. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimen (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 32-9.
26. The European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur J Respir* 2003; 22: 470-7.
27. Wenzel SE, Busse WW; National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the severe asthma research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21.
28. Price D, Wolfe S. Delivery of asthma care: patient's use of and views on healthcare services, as determined from a nationwide interview survey. *Asthma J* 2000; 5: 141-4.
29. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Blaiss MS, et al. GAPP Survey Working Group. Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy* 2007; 6: 668-74.