

Leczenie astmy w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej: nowe wytyczne

Pacjenci z astmą często pozostają pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W wielu przypadkach lekarze ci są w stanie rozpoznać niedostatecznie kontrolowaną astmę i odpowiednio zmodyfikować leczenie. U znacznej części pacjentów astma nie jest jednak dostatecznie kontrolowana.¹⁻⁴ W Stanach Zjednoczonych u prawie ¾ pacjentów chorych na astmę (73%; 46 227/63 324) co najmniej raz w ciągu 3 lat obserwacji wystąpiły objawy spełniające kryteria niekontrolowanej astmy.³

Pacjenci często przeceniają stopień kontroli astmy, tolerując nasilone objawy choroby, lub mają zaniżone oczekiwania co do możliwego stopnia kontroli.^{5,6} Nie zawsze przestrzegają też planu leczenia.⁷ Do innych czynników zależnych od pacjenta należą: umiejętność prowadzenia samokontroli, palenie tytoniu, technika przyjmowania leków wziewnych, stosowanie leków w zaleconych dawkach, dostęp do lekarza w celu uzyskania recepty na leki, zasoby finansowe.⁶

Czynniki zależne od lekarza to zaniżona ocena częstości występowania objawów lub zawyżona ocena stopnia kontroli choroby.^{1,6} Ich konsekwencją są niewłaściwe zalecenia dotyczące terapii.⁷ Innym częstym problemem jest niedostateczna wiedza na temat etiologii lub słaba komunikacja z pacjentem, co utrudnia ustalenie schematu leczenia farmakologicznego.⁵

W 2007 r. opublikowano aktualizację wytycznych diagnostyki i terapii astmy (Expert Panel Report 3 [EPR3])⁹ przygotowaną przez National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), w których położono nacisk na ocenę kontroli choroby. Niniejsza praca ma na celu ułatwienie lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej osiągnięcie poprawy kontroli astmy u pacjentów.

Omówienie zaktualizowanych wytycznych

NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) powstał w 1989 r. z inicjatywy National Heart, Lung, and Blood Institute. W 1991 r. opracowano pierwsze wytyczne leczenia astmy, w 1997 r. opublikowano ich rewizję (Expert Panel Report 2), a w 2002 r. aktualizację. W wytycznych zalecano schemat farmakoterapii oparty na 4-stopniowej klasyfikacji ciężkości astmy (łagodna epizodyczna, łagodna przewlekła, umiarkowana przewlekła, ciężka przewlekła). Takie podejście do leczenia było pomocne, pojawiła się jednak potrzeba lepszego dopasowania leczenia do zmieniającego się nasilenia objawów astmy.^{8,10,11} Wytyczne Expert Panel Report 3 z 2007 r. opierają się również na stopniowanym modelu terapii, ale dokonano w nich istotnych zmian.

Kluczową modyfikacją jest rozróżnienie między ciężkością astmy, która jest wewnętrzną cechą procesu chorobowego, a poziomem kontroli astmy, który zmienia się w czasie. Klasyfikacja ciężkości choroby jest pierwszym etapem postępowania u pacjentów, którzy nie stosowali stale leków kontrolujących. Po wprowadzeniu terapii większy nacisk kładzie się na ocenę kontroli astmy. Na jej podstawie podejmuje się decyzję o utrzymaniu lub modyfikacji terapii i ocenia skuteczność leków przeciwastmatycznych.⁹ W wytycznych pojawiło się rozróżnienie między upośledzeniem stanu zdrowia a ryzykiem zaostrzenia i działań niepożądanych leków; oba czynniki należy uwzględnić podczas oceny ciężkości astmy i kontroli choroby. Wpływ astmy na jakość życia, wydolność i ryzyko są oceniane osobno.⁹

W kwestii farmakoterapii najistotniejszymi zmianami w wytycznych Expert Panel Report 3 są osobne rekomendacje dla trzech grup wiekowych

Michael E. Wechsler, MD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

Managing Asthma in Primary Care: Putting New Guideline Recommendations Into Context *Mayo Clin Proc.* 2009;84(8):707-717

Tłum. dr n. med. Izabela Kupryś-Lipińska

Tabela 1. Najważniejsze czynniki, które należy uwzględnić przy rozpoznawaniu astmy^a

Świsty

Świsty o wysokich tonach podczas wydechu, w szczególności u dzieci (brak świstów i prawidłowe badanie klatki piersiowej nie wykluczają astmy).

Którykolwiek z objawów w wywiadzie:

kaszel, szczególnie nasilający się w nocy
nawracające świsty
nawracające trudności w oddychaniu
nawracający ucisk w klatce piersiowej

Związek pomiędzy pojawieniem się lub nasileniem objawów a następującymi czynnikami:

wysiłek fizyczny
infekcje wirusowe
alergeny zwierzęce
roztocza kurzu domowego (materace, poduszki, tapicerowane meble, dywany)
pleśnie
dym (tytoniowy, drzewny)
pyłki
zmiany pogody
silne emocje (śmiech albo głośny płacz)
lotne chemikalia lub pył
cykl menstruacyjny

Objawy pojawiają się lub pogarszają w nocy, budzą pacjenta.

^a Rozważ rozpoznanie astmy i przeprowadź spirometrię, jeśli którykolwiek z tych czynników jest obecny. Obecność kilku głównych objawów zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania astmy. W celu ustalenia rozpoznania niezbędne jest wykonanie spirometrii. Wyprysk, pyłkowica często współwystępują z astmą. Prawdopodobieństwo rozpoznania astmy zwiększa się, gdy astma lub choroby atopowe występują w rodzinie pacjenta.

Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

(dzieci do 4. r.ż., od 5. do 11. r.ż. i pacjenci od 12. r.ż.) i rozszerzenie stopni terapii z 4 do 6, co pozwoliło na uproszczenie leczenia na każdym z nich.^{9,11,12} Utrzymano istotną pozycję wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS). Opierając się na nowych danych dotyczących bezpieczeństwa długodziałających β -mimetyków (LABA – *long-acting β -agonists*) u pacjentów <12. r.ż., u których małe dawki wGKS są niewystarczające do kontroli astmy, rekomenduje się zwiększenie dawki wGKS do dawki średniej albo dodanie LABA do małej dawki wGKS. Podkreśla się, że LABA nie powinny być stosowane w monoterapii. Immunoterapię alergenową dodano do 2., 3. i 4. stopnia terapii u pacjentów >5. r.ż., natomiast omalizumab należy rozważyć w 5. i 6. stopniu terapii u chorych od 12. r.ż.⁹

Ustalenie rozpoznania

Prawidłowe rozpoznanie astmy jest pierwszym krokiem do osiągnięcia kontroli choroby. Astmę rozpoznaje się, gdy napadowo pojawiają się objawy obturacji dróg oddechowych lub nadreaktywności oskrzeli, obturacja jest co najmniej częściowo odwracalna i zostały wykluczone inne rozpoznania. W wytycznych zaleca się,

aby ustalając rozpoznanie, uwzględniać szczegółowy wywiad chorobowy, wyniki badania przedmiotowego (skoncentrowanego na górnych drogach oddechowych, klatce piersiowej i skórze) i spirometrii (u pacjentów ≥ 5 . r.ż.). Powinno się również przeprowadzić dodatkowe badania potrzebne do wykluczenia innych przyczyn objawów (np. zdjęcie RTG klatki piersiowej, badania krwi).⁹ Lekarz POZ może skierować pacjenta do specjalisty na spirometrię lub inne badania.

Tabela 1 zawiera listę najważniejszych kryteriów rozpoznawania astmy, np.: nawracający kaszel, świsty, trudności w oddychaniu i ucisk w klatce piersiowej w wywiadzie; pojawianie się lub nasilenie objawów w obecności czynników prowokujących.⁹

Podczas zbierania wywiadu należy uwzględnić kilka ważnych elementów, takich jak: czas pojawiania się objawów (przebieg całoroczny, sezonowy, obie postaci nakładające się na siebie; astma przewlekła, epizodyczna, obie postaci nakładające się na siebie; zmienność dobową), czynniki prowokujące (np. ekspozycja na alergeny wyzwalające objawy), astma, alergia lub inne choroby atopowe w wywiadzie rodzinnym.⁹

Astma jest częstą przyczyną nawracającego kaszlu i świstów, ale przy ustalaniu rozpoznania powinno się brać pod uwagę również inne przyczyny obturacji dróg oddechowych. Tabela 2 zawiera najczęstsze jednostki chorobowe brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej astmy, zgodnie z wytycznymi EPR3. Dysfunkcja strun głosowych, która charakteryzuje się epizodycznymi napadami duszności i świstów spowodowanymi przemijającym paradoksalnym skurczem strun głosowych w czasie wdechu, często naśladuje astmę i może być trudna do rozpoznania. Najlepszą metodą diagnostyczną w tym wypadku jest bezpośrednia lub pośrednia wizualizacja strun głosowych podczas napadu, a leczenie polega głównie na ćwiczeniach logopedycznych i technikach relaksacyjnych.

Z astmą może współwystępować wiele innych chorób, utrudniając jej rozpoznanie i leczenie. Szczególnie łatwo przeoczyć kaszlowy wariant astmy. Przewlekły kaszel może być objawem wielu chorób, w tym głównym (albo jedynym) objawem astmy, szczególnie u małych dzieci. Rozpoznanie kaszlowego wariantu astmy potwierdza skuteczność leczenia przeciwastmatycznego. Farmakoterapia w tym wypadku powinna się opierać na typowym schemacie leczenia astmy.

Inne częste choroby współwystępujące, które utrudniają rozpoznanie astmy, to przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, bezdech senny i zakażenia układu oddechowego. Należy też wykluczyć aspergillozę oskrzelowo-płucną, której mogą towarzyszyć podobne do astmy objawy oraz zwiększone stężenie IgE.^{9,13} Kolejną jednostką chorobową, którą należy uwzględnić w ocenie pacjenta z trudną do kontroli astmą, jest zespół Churga–Strauss. Ta rzadko występująca choroba charakteryzuje się zapaleniem eozynofilowym dróg oddechowych oraz martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń. Wyniki badań laboratoryjnych wykazują wtedy eozynofilię, a obraz kliniczny obejmuje: astmę, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, nacieki płuc, obwodową neuropatię oraz zajęcie skóry, serca i przewodu pokarmowego.¹⁴

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa w astmie

Noworodki i dzieci

- Górne drogi oddechowe
 - Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok
- Zwężenie dużych dróg oddechowych
 - Ciało obce w tchawicy lub oskrzelach
 - Dysfunkcja strun głosowych
 - Pierścienie naczyniowe i przepona krtani
 - Laryngotracheomalacja, zwężenie tchawicy lub oskrzeli
 - Powiększone węzły chłonne lub guz
- Zwężenie drobnych dróg oddechowych
 - Wirusowe zapalenie oskrzelików lub zarostowe zapalenie oskrzelików
 - Mukowiscydoza
 - Dysplazja oskrzelowo-płucna
 - Choroby serca
- Inne przyczyny
 - Nawracający kaszel niespowodowany astmą
 - Aspiracja do dróg oddechowych z powodu zaburzenia czynności połykania lub refluksu żołądkowo-przetykowego

Dorośli

- Przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - (przewlekłe zapalenie oskrzeli lub rozedma)
- Zastoinowa niewydolność serca
- Zatorowość płucna
- Mechaniczne zwężenie dróg oddechowych
 - (łagodny lub złośliwy guz)
- Eozynofilowe nacieki w płucach
- Kaszel spowodowany przyjmowanymi lekami
 - (np. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę)
- Dysfunkcja strun głosowych

Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

Leczenie astmy

Jak ocenia się i monitoruje stopień ciężkości i kontroli astmy?

Zgodnie z nowymi wytycznymi stopień ciężkości i kontroli astmy należy oceniać niezależnie od siebie, uwzględniając upośledzenie stanu zdrowia i ryzyko. Stan zdrowia określa się, biorąc pod uwagę częstość i nasilenie objawów oraz ograniczeń doświadczanych obecnie lub w ostatnim czasie. Ryzyko określa się, uwzględniając prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń astmy, progresji upośledzenia czynności płuc (a u dzieci rozwoju płuc) lub działań niepożądanych przyjmowanych leków. W nowych wytycznych podkreśla się, że leki mogą w różny sposób wpływać na oba parametry oceny.⁹

Kryteria oceny stopnia ciężkości astmy przedstawiono na rycinie 1.⁹ Stopień ciężkości ustala się, biorąc pod uwagę parametr, który najbardziej odbiega od normy. Ocena ryzyka opiera się na częstości występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia doustnymi glikokortykosteroidami i stanowi ważny element oceny ciężkości astmy. Częstość występowania zaostrzeń może zmie-

niać się w czasie i znacznie różnić u poszczególnych pacjentów. Ciężkie zaostrzenia astmy mogą występować u wszystkich pacjentów, bez względu na stopień ciężkości choroby, dlatego w nowych wytycznych usunięto określenie „łagodna” z „łagodna epizodyczna astma”.

W nowych wytycznych podkreśla się, że nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie związku między częstością zaostrzeń a stopniem ciężkości astmy. Powszechnie uważa się jednak, że im częstsze i bardziej nasilone zaostrzenia, tym cięższy przebieg choroby.^{9,15} W jednym badaniu wykazano, że u pacjentów z postacią astmy umiarkowaną do ciężkiej częstość hospitalizacji, doraźnej pomocy i absencji chorobowej była 2-4 razy większa niż u pacjentów z łagodną epizodyczną astmą.¹⁵ Do celów klasyfikacji w wytycznych sprecyzowano, że jeśli co najmniej dwa razy w roku wystąpią zaostrzenia wymagające leczenia doustnymi glikokortykosteroidami, astmę należy uznać za przewlekłą, nawet jeśli pozostałe kategorie definiujące upośledzenie stanu zdrowia wskazują na jej epizodyczny charakter.⁹

Jeśli pacjent otrzymuje leki przeciwastmatyczne, objawy powinny być monitorowane okresowo na podstawie: upośledzenia stanu zdrowia i ryzyka (z dodatkowymi kategoriami dla każdego parametru: patrz rozdz. „Jak wygląda dobra kontrola astmy?”). Terapię modyfikuje się na podstawie oceny kontroli astmy. Do tego natomiast oraz do monitorowania przestrzegania zaleceń i dopasowania terapii do przebiegu choroby można wykorzystywać badania o niewielkim stopniu inwazyjności, takie jak pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO – *fractionated exhaled nitric oxide*) i eozynofilii w płwocinie. Wspomina się o konieczności dalszej oceny tych badań,⁹ jednak FeNO już jest wykorzystywany w diagnostyce astmy i jako wskaźnik kontroli choroby.¹⁶ Wskaźniki te prawdopodobnie zyskają na znaczeniu, gdy zwiększy się dostępność przenośnych urządzeń do oceny FeNO i możliwości interpretacji znaczenia pomiarów.

Przeszkody w osiągnięciu dobrej kontroli astmy

W astmie najważniejsza jest uważna obserwacja objawów, która ułatwia osiągnięcie celów terapeutycznych i umożliwia korygowanie zaleceń.

Wielu pacjentów uważa, że nieunikniony jest pewien poziom nasilenia objawów i ograniczenia aktywności życiowej. W badaniu ankietowym AIR (Asthma Insights and Reality) 39-70% respondentów uważało, że ich astma jest zadowalająco lub całkowicie kontrolowana, mimo że doświadczali objawów o umiarkowanym nasileniu.² Można więc sądzić, że pacjenci ze źle kontrolowaną astmą nie zawsze otrzymują adekwatne zalecenia terapeutyczne lub nie stosują się do nich. Mniej niż 1/3 respondentów badania AIR, włączając w to pacjentów z ciężką przewlekłą astmą, deklaruowała regularne stosowanie leków prewencyjnych (kontrolujących astmę); częstość zażywania leków waha się od 26% w Europie Zachodniej do 9% w Japonii.² Analiza kilku innych badań obserwacyjnych wykazała, że co najmniej 40% pacjentów przyznaje się do stosowania zaleconych leków rzadziej lub w mniejszych dawkach, głównie z powodu uciążliwości przewlekłego stosowania wziewnych gliko-

Tabela 3. Przegląd klas leków przeciwastmatycznych

Klasy leków	Przykład	Mechanizm działania	Schemat podawania
Leki kontrolujące astmę stosowane długoterminowo			
wGKS	Budezonid Beklometazon Cyklezonid Flunizolid Flutykazon Mometazon Triamcynolon	Działanie przeciwzapalne	Wziewnie raz lub dwa razy dziennie
LABA	Salmeterol Formoterol	Działanie rozkurczające oskrzela	Wziewnie dwa razy dziennie
Leczenie skojarzone wGKS/LABA	Flutykazon/salmeterol Budezonid/formoterol Beklometazon/formoterol [lek dostępny w Polsce, niedostępny w USA – przyp. red.]	Połączenie działania przeciwzapalnego z rozszerzającym oskrzela	Wziewnie dwa razy dziennie
Leki przeciwleukotrienowe	Montelukast [Zafirlukast dostępny w Polsce, niedostępny w USA – przypis tłum.] Zileuton [niedostępny w Polsce – przyp. tłum.]	Działanie przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela	Doustnie (montelukast raz dziennie; zileuton dwa razy dziennie) [zafirlukast dwa razy dziennie – przyp. tłum.]
Leki o działaniu immunomodulującym			
Anty-IgE	Omalizumab	Działanie immunomodulacyjne/przeciwzapalne	Iniekcje podskórne co 2 lub 4 tyg.
Stabilizatory komórek tucznych	Kromoglikan/Nedokromil	Działanie przeciwzapalne (stabilizatory komórek tucznych, wpływają na działanie kanałów chlorkowych)	Wziewnie 4 razy dziennie
Metyloksantyny	Teofilina	Rozszerzają oskrzela; mogą mieć słabe działanie przeciwzapalne	Krople, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Leki stosowane doraźnie (ratunkowe)			
SABA	Salbutamol Lewosalbutamol [w Polsce niedostępny – przyp. tłum.] Pirbuterol [w Polsce niedostępny – przyp. tłum.] Fenoterol [przyp. red.]	Rozszerzają oskrzela	Wziewnie co 4-6 godz. w razie potrzeby
Leki cholinolityczne	Bromek ipratropium	Rozszerzają oskrzela (inhibitory receptorów muskarynowych), redukują wewnętrzne napięcie nerwu błędnego w drogach oddechowych	Wziewnie co 6 godz. podczas umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń
Doustne glikokortykosteroidy	Metyloprednizolon Prednizolon Prednizon	Działanie przeciwzapalne	Doustnie (często podawane krótko w czasie zaostrzeń)

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy, LABA – długodziałające β -mimetyki (long-acting β -agonists), SABA – krótkodziałające β_2 -mimetyki (short-acting β_2 -agonists)
Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

Komponenty ciężkości		Klasyfikacja ciężkości astmy (pacjenci od 12. r.ż.)			
		Epizodyczna	Przewlekła		
			Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Stopień upośledzenia wartości FEV_1/FVC 8-19 lat 85% 20-39 lat 80% 40-59 lat 75% 60-80 lat 70%	Objawy	≤2 dni/tydz.	>2 dni/tydz., ale nie codziennie	Codziennie	Przez cały dzień
	Nocne przebudzenia	≤2 razy/mies.	3-4 razy/mies.	>1 razy/tydz., ale nie każdej nocy	często 7 razy w tyg.
	SABA stosowane do kontroli objawów (nie profilaktycznie w indukowanym wysiłkiem skurczu oskrzeli)	≤2 dni/tyg	>2 dni/tydz. ale nie codziennie i nie >1/24h	Codziennie	Kilka razy dziennie
	Wpływ na aktywność życiową	Brak	Niewielkie ograniczenia	Średnie ograniczenia	Duże ograniczenia
	Czynność płuc	Prawidłowe FEV_1 pomiędzy zaostrzeniami $FEV_1 >80%$ wartości należnej FEV_1/FVC prawidłowe	$FEV_1 >80%$ wartości należnej FEV_1/FVC prawidłowe	$FEV_1 >60%$ i <80% wartości należnej FEV_1/FVC redukcja 5%	$FEV_1 <60%$ wartości należnej FEV_1/FVC redukcja >5%
Ryzyko	Zaostrzenia wymagające stosowania doustnych GKS	0-1/rok ^a	≥2/rok ^a →		
		← Należy wziąć pod uwagę ciężkość ostatniego zaostrzenia i czas, jaki upłynął od jego wystąpienia. Częstość i ciężkość mogą się zmieniać w czasie u pacjentów z astmą o różnym stopniu ciężkości →			
		Względne ryzyko roczne zaostrzeń może zależeć od FEV_1			

^a Schemat ten został stworzony po to, by wspomagać decyzje terapeutyczne.

Stopień ciężkości jest zależny od upośledzenia stanu zdrowia i ryzyka zaostrzeń. Ocena upośledzenia stanu zdrowia powinna zostać dokonana na podstawie wyników spirometrii i wywiadu dotyczącego ostatnich 3-4 tyg. Ciężkość astmy należy klasyfikować na podstawie parametru, który uległ największemu pogorszeniu.

Nie ma wystarczających danych wskazujących na związek pomiędzy częstością zaostrzeń a różnymi poziomami ciężkości astmy. Częstsze i cięższe zaostrzenia (wymagające naglej nieplanowanej pomocy medycznej, hospitalizacji lub przyjęcia na OIOM) wskazują na cięższy przebieg choroby. Jeśli w ostatnim roku nastąpiły ≥2 zaostrzenia wymagające zastosowania doustnych glikokortykosteroidów, astmę należy zakwalifikować jako przewlekłą.

Rycina 1. Ocena ciężkości astmy

FEV_1 – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa, FVC – natężona objętość życiowa, GKS – glikokortykosteroidy, OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej, SABA – krótkodziałające β-mimetyki (*short-acting β-agonists*)

Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

kortykosteroidów. Ok. 50% pacjentów podaje, że gdy lekarz przepisuje im glikokortykosteroidy w większych dawkach, nie przestrzegają tych zaleceń, obawiając się działań niepożądanych.⁵ Innym problemem jest niewłaściwa technika stosowania inhalatorów.

Wśród innych przeszkód w osiągnięciu dobrej kontroli wymienia się ekspozycję na czynniki zawodowe i środowiskowe. Czynniki

zawodowe należy brać pod uwagę u pacjentów z niekontrolowaną astmą, szczególnie gdy objawy są słabsze w dni wolne od pracy.

Na rozwój astmy, jej przewlekły charakter i nasilenie mogą wpływać zakażenia wirusowe układu oddechowego. U pacjentów z astmą zaleca się w związku z tym szczepienia przeciwko grypie. Nie należy się jednak spodziewać, że szczepienie zmniejszy czę-

Komponenty kontroli		Klasyfikacja kontroli astmy (dzieci 0-4. r.ż.)		
		Dobrze kontrolowana	Niezadawalająco kontrolowana	Źle kontrolowana
Upośledzenie stanu zdrowia	Objawy	≤2 dni/tydz.	>2 dni/tydz.	Przez cały dzień
	Nocne przebudzenia	1/mies.	>1/mies.	>1/tydz.
	Wpływ na aktywność życiową	Brak	Niewielkie ograniczenia	Duże ograniczenia
	SABA stosowane do kontroli objawów (nie w prewencji skurczu indukowanego wysiłkiem)	≤2 dni/tydz.	>2 dni/tydz.	Kilka razy dziennie
Ryzyko	Zaostrzenie wymagające leczenia doustnymi GKS	0-1/rok	2-3/rok	>3/rok
	Działania niepożądane farmakoterapii	Działania niepożądane leków mogą mieć różne nasilenie: od braku objawów do bardzo dokuczliwych i niepokojących objawów. Ich nasilenie nie koreluje z poziomem kontroli, ale powinny zostać uwzględnione podczas szacowania ryzyka.		

Rycina 2. Ocena kontroli astmy

Kryteria astmy dobrze kontrolowanej, niezadawalająco kontrolowanej i źle kontrolowanej u dzieci od 0 do 4. r.ż. Poziom kontroli jest ustalany na podstawie parametru oceny stanu zdrowia, który uległ największemu pogorszeniu, lub najbardziej obciążającej kategorii ryzyka. Ocena upośledzenia stanu zdrowia opiera się na wywiadzie uzyskanym od pacjenta lub opiekuna dotyczącym ostatnich 2-4 tygodni. GKS – glikokortykosteroidy, SABA – krótkodziałające β₂-mimetyki (*short-acting β₂-agonists*)

Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

stość występowania i ciężkość zaostrzeń podczas trwania grypy.⁹ Astma może zaostrzać się w wyniku stosowania różnych leków, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne i β-adrenolityki. Astma z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy może być związana ze swoistym polimorfizmem genetycznym i często występuje w Europie Wschodniej i Japonii. Mechanizm astmy indukowanej β-adrenolitykami nie został do końca poznany, ale u chorych na astmę należy unikać antagonistów β-receptorów, nawet β₁-selektywnych.¹⁷ Astma może być również trudna do kontroli u osób z nieleczonym refluksem żołądkowo-przełykowym i innymi chorobami współistniejącymi.

Jak wygląda dobra kontrola astmy?

Pacjentów należy uczyć, aby nie traktowali zwiększonego nasilenia objawów, konieczności częstszego stosowania krótkodziałających β-mimetyków (SABA – *short-acting β-agonists*) i zmniejszenia aktywności życiowej jako normalnego stanu u osoby chorej na astmę.

Ryciny 2, 3 i 4 zawierają szczegółowe kryteria stosowane w wytycznych Expert Panel Report 3 do klasyfikacji astmy na dobrze kontrolowaną, niezadawalająco kontrolowaną i bardzo źle kontrolowaną w trzech grupach wiekowych.

U pacjentów ≥12. r.ż. astmę określa się jako dobrze kontrolowaną, jeśli:

- objawy nie występują częściej niż 2 razy w tygodniu,

- nocne przebudzenia zdarzają się nie częściej niż 2 razy w miesiącu,
- krótkodziałające β₂-mimetyki są stosowane nie częściej niż 2 razy w tygodniu,
- pacjent nie odczuwa jakiegokolwiek ograniczenia aktywności życiowej z powodu astmy,
- pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa (FEV₁) lub szczytowy przepływ wydechowy (PEF) wynoszą >80% wartości należytnej lub najlepszego wyniku pacjenta,
- w ciągu ostatniego roku wystąpiło najwyżej jedno zaostrzenie choroby.⁹

Jeśli jakiegokolwiek z kryteriów kontroli astmy nie jest spełnione, kontrola astmy nie jest dobra, a lekarz powinien rozważyć zmianę planu leczenia.

Podczas wizyty kontrolnej można również sprawdzić, jak pacjent ocenia poziom kontroli astmy. Służą do tego walidowane kwestionariusze do samooceny. Oceniają one bieżący stan zdrowia, ale nie można za ich pomocą określić ryzyka. Najczęściej stosuje się: ACQ (Asthma Control Questionnaire; Kwestionariusz Kontroli Astmy),¹⁸ ATAQ (Asthma Therapy Assessment Questionnaire; Kwestionariusz Oceny Terapii Astmy)¹⁹ i ACT (Asthma Control Test; Test Kontroli Astmy).²⁰ ACT jest prostym kwestionariuszem składającym się z 5 pytań. Każda z odpowiedzi jest oceniana w skali 1-5 punktów. Pytania dotyczą poziomu aktywności, częstości występowania obja-

Komponenty kontroli		Klasyfikacja kontroli astmy (dzieci 5.-11. r.ż.)		
		Dobrze kontrolowana	Niezadawalająco kontrolowana	Źle kontrolowana
Upośledzenie stanu zdrowia	Objawy	≤2 dni/tydz., ale nie więcej niż raz dziennie	>2 dni/tydz. albo ≤2 dni/tydz. wielokrotnie	Przez cały dzień
	Nocne przebudzenia	1/mies.	≥2/mies.	≥2/tydz.
	Wpływ na aktywność życiową	Brak	Niewielkie ograniczenia	Duże ograniczenia
	SABA stosowane do kontroli objawów (nie w prewencji skurczu indukowanego wysiłkiem)	≤2 dni/tydz.	>2 dni/tydz.	Kilka razy dziennie
	Czynność płuc FEV ₁ lub PEF	>80% WN/najlepszego indywidualnego wyniku	60-80% WN/najlepszego indywidualnego wyniku	<60% WN/najlepszego indywidualnego wyniku
	FEV ₁ /FVC	>80%	75-80%	<75%
Ryzyko	Zaostrzenie wymagające leczenia doustnymi GKS	0-1/rok	≥2/rok	
		Należy wziąć pod uwagę ciężkość ostatniego zaostrzenia i czas, jaki upłynął od jego wystąpienia		
	Upośledzenie rozwoju płuc	Ocena wymaga długotrwałej obserwacji		
	Działania niepożądane farmakoterapii	Działania niepożądane leków mogą zmieniać nasilenie: od braku objawów do bardzo dokuczliwych i niepokojących objawów. Ich nasilenie nie koreluje z poziomem kontroli, ale powinny zostać uwzględnione podczas szacowania ryzyka		

□ Rycina 3. Ocena kontroli astmy

Kryteria astmy dobrze kontrolowanej, niezadawalająco kontrolowanej i źle kontrolowanej u dzieci od 5. do 11. r.ż. Poziom kontroli ustala się na podstawie parametru oceny stanu zdrowia, który uległ największemu pogorszeniu lub najbardziej obciążającej kategorii ryzyka. Ocena upośledzenia stanu zdrowia opiera się na wywiadzie uzyskanym od pacjenta lub opiekuna dotyczącym ostatnich 2-4 tygodni i spirometrii lub pomiarze szczytowego przepływu wydechowego u pacjentów ≥5. r.ż. FEV₁ – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa, FVC – natężona pojemność życiowa, GKS – glikokortykosteroidy, PEF – szczytowy przepływ wydechowy, SABA – krótkodziałające β₂-mimetyki, WN – wartość należąca Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

wów dziennych i nocnych, konieczności użycia leków ratunkowych oraz kontroli astmy w ostatnich 4 tygodniach ocenianej z perspektywy pacjenta. Wynik jest sumą punktów z testu; wartości mieszczą się w przedziale 5-25 punktów. Wynik ≥20 wskazuje (w połączeniu z kliniczną oceną lekarza) na dobrze kontrolowaną astmę. Ustalenie wyższej granicy odcięcia powoduje, że test jest bardziej czuły, ale mniej swoisty w wykrywaniu braku kontroli (osoby z dobrą kontrolą identyfikowane są mylnie jako źle kontrolowane), podczas gdy niższy punkt odcięcia ma mniejszą czułość, ale większą swoistość. Zgodność między wynikami ACT a klasyfikacją lekarzy wynosi 69,5% dla punktu odcięcia na poziomie ≤20.²⁰ Metoda ta pozwala nie tylko poznać ocenę własną stanu zdrowia pacjenta, ale także uzyskać wynik w skali punktowej, którego zmiany można wykorzystywać do modyfikacji planu leczenia.

Ograniczeniem wymienionych metod jest to, że opierają się na samoocenie objawów z ostatnich 4 tygodni i nie uwzględnia-

ją długoterminowych objawów czy ograniczeń aktywności życiowej. Z tego powodu mogą zaniżać ocenę wpływu astmy na życie pacjentów.¹⁵

Jak można poprawić kontrolę astmy: farmakoterapia

Celem tego artykułu nie jest szczegółowe omówienie leków stosowanych w astmie. Tabela 3 zawiera przegląd głównych grup leków i zasady ich stosowania, a na rycinie 5 przedstawiono 6-stopniowy schemat leczenia według wytycznych Expert Panel Report 3 (po informacje na temat postępowania u dzieci w wieku 0-4 lata i 5-11 lat odsyłamy do wytycznych).⁹

Ogólne zasady farmakoterapii w astmie przedstawiają się następująco:

1. Wziewne glikokortykosteroidy działają przeciwwzapalnie.
2. Lek z grupy β-mimetyków (zarówno krótko-, jak i długo-działających) są substancjami rozszerzającymi oskrzela:

Komponenty kontroli		Klasyfikacja kontroli astmy (pacjenci >12. r.ż.)		
		Dobrze kontrolowana	Niezadawalająco kontrolowana	Źle kontrolowana
Upośledzenie stanu zdrowia	Objawy	≤2 dni/tydz	>2 dni/tydz.	Przez cały dzień
	Nocne przebudzenia	≤2/mies.	1-3/mies.	≥4/tydz.
	Wpływ na aktywność życiową	Brak	Niewielkie ograniczenia	Duże ograniczenia
	SABA stosowane do kontroli objawów (nie w prewencji skurczu indukowanego wysiłkiem)	≤2 dni/tydz.	>2 dni/tydz.	Kilka razy dziennie
	Czynność płuc FEV ₁ lub PEF	>80% WN/najlepszego indywidualnego wyniku	60-80% WN/najlepszego indywidualnego wyniku	<60% WN/najlepszego indywidualnego wyniku
	Walidowane kwestionariusze ATAQ ACQ ACT	0 ≤0,75 ^a ≥20	1-2 ≥1,5 16-19	3-4 N/A ≤15
Ryzyko	Zaostrzenie wymagające leczenia doustnymi GKS	0-1/rok	≥2/rok	
		Należy wziąć pod uwagę ciężkość ostatniego zaostrzenia i czas, jaki upłynął od jego wystąpienia		
	Upośledzenie rozwoju płuc	Ocena wymaga długotrwałej obserwacji		
	Działania niepożądane farmakoterapii	Działania niepożądane leków mogą zmieniać nasilenie: od braku objawów do bardzo dokuczliwych i niepokojących objawów. Ich nasilenie nie koreluje z poziomem kontroli, ale powinny zostać uwzględnione podczas szacowania ryzyka		

□ Rycina 4. Ocena kontroli astmy

Kryteria astmy dobrze kontrolowanej, niezadawalająco kontrolowanej i źle kontrolowanej u osób >12. r.ż. Poziom kontroli ustala się na podstawie parametru oceny stanu zdrowia, który uległ największemu pogorszeniu lub najbardziej obciążającej kategorii ryzyka. Ocena upośledzenia stanu zdrowia opiera się na wywiadzie uzyskanym od pacjenta lub opiekuna dotyczącym ostatnich 2-4 tygodni i spirometrii lub pomiarze szczytowego przepływu wydechowego. ACQ – Asthma Control Questionnaire (Kwestionariusz Kontroli Astmy), ACT – Asthma Control Test (Test Kontroli Astmy), ATAQ – Asthma Therapy Assessment Questionnaire (Kwestionariusz Oceny Terapii Astmy), FEV₁ – pierwszosekundowa natężona objętość wydechu, FVC – natężona pojemność życiowa, GKS – glikokortykosteroidy, PEF – szczytowy przepływ wydechowy, SABA – krótko-działające β₂-mimetyki (*short-acting β₂-agonists*), WN – wartość należna;

^a Uzyskanie w ACQ wartości w granicach 0,76-1,4 nie zawsze jest uważane za dobrą kontrolę astmy

Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁹

- krótko-działające β-mimetyki (SABA) powodują szybkie ustępowanie objawów, *podczas gdy*
 - długo-działające β-mimetyki (LABA) zapewniają długotrwałą kontrolę i są stosowane w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami.
3. Leki przeciwleukotrienowe działają przeciwzapalnie i rozszerzają oskrzela.²¹ Omalizumab jest rekombinowanym humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem anti-IgE, które łączy się swoiście z wolnymi immunoglobulinami klasy E rozpoczynającymi reakcję alergiczną przez przyłączenie się do

komórek efektorowych, takich jak komórki tuczne czy bazofile. U pacjentów z astmą alergiczną omalizumab blokuje kaskadę reakcji zależnych od IgE, zapobiegając zapaleniu w drogach oddechowych.²¹

Podstawą codziennej terapii przeciwzapalnej u pacjentów z przewlekłą astmą, niezależnie od grupy wiekowej, są wciąż wziewne glikokortykosteroidy. W wytycznych zaleca się, aby u pacjentów ≥5. r.ż. na 3. stopniu terapii – którzy przyjmując glikokortykosteroidy w małych dawkach, nie osiągnęli wystarczającej kontroli astmy – zintensyfikować terapię, przecho-

dząc na jej kolejny stopień i stosując wGKS w średnich dawkach albo w małych dawkach w połączeniu z LABA. Jednym z kluczowych celów w wytycznych Expert Panel Report 3 jest zwiększenie bezpieczeństwa stosowania LABA. Istotne jest, aby stosować je wyłącznie w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami. Ostrzeżenie przed stosowaniem LABA w monoterapii jako leków kontrolujących astmę wydała Food and Drug Administration.⁹

Kolejną zmianą jest dodanie omalizumabu jako dodatkowej opcji terapeutycznej na 5. i 6. stopniu terapii (duże dawki wGKS i LABA) u pacjentów >12. r.ż. z IgE-zależną astmą alergiczną (pacjenci z alergiami w wywiadzie i z podwyższonym poziomem IgE oraz dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych z alergenami lub dodatnim testem radioalergosorpcji [RAST]). Omalizumab zaleca się u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej, u których terapia wziewnymi glikokortykosteroidami nie zapewniła dostatecznej kontroli objawów i u których wynik testów skórnych jest dodatni lub występuje reaktywność *in vitro* (RAST) na aeroalergeny całoroczne. Koszty terapii biologicznej są wprawdzie wyższe niż klasycznej farmakoterapii, wykazano jednak, że jej stosowanie zmniejsza liczbę zaostrzeń, nawet u pacjentów z najcięższą postacią astmy. Stosunek korzyści do ryzyka jest elementem parametru ryzyka w nowelizacji wytycznych Expert Panel Report 3.

Uważa się, że wGKS stosowane w małych dawkach są bezpieczne. U większości pacjentów z przewlekłą astmą korzyści z ich stosowania przeważają nad ryzykiem. Obawy pacjentów związane z ich przewlekłym stosowaniem mogą jednak wpływać na przestrzeganie zaleceń lekarskich, a ryzyko działań niepożądanych (np. zmniejszenie tempa wzrostu u dzieci i zmniejszenie gęstości mineralnej kości u dorosłych) zwiększa się przy stosowaniu dużych dawek.²² Z tego względu u pacjentów z dobrą kontrolą astmy należy zredukować terapię o stopień niżej, a u pacjentów z astmą nie-

kontrolowaną intensyfikować o stopień wyżej.

Lekarze POZ powinni mieć na uwadze, że u niektórych pacjentów podanie glikokortykosteroidów w większych dawkach może w niewielkim stopniu zwiększyć korzystne działanie leków, natomiast znacznie nasilić jego ogólnoustrojowe działania niepożądane.

W metaanalizie badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność flutykazonu u młodzieży i dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią astmy wykazano, że największy efekt kliniczny obserwuje się, stosując dawkę 200 µg/24h. Po zwiększeniu jej do 500 µg/24h lub 1000 µg/24h dodatkowy efekt terapeutyczny jest niewielki, chociaż zaobserwowano istotne różnicowanie osobnicze.²³ U jednej trzeciej pacjentów obserwuje się ponadto częścią oporność na glikokortykosteroidy; w tej grupie można nie osiągnąć pożądanej skuteczności, nawet przy stosowaniu dużych dawek.²⁴

Obserwacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem wGKS w dużych dawkach przekonują do stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów ze złą kontrolą astmy. U pacjentów na 4. stopniu terapii do wziewnych glikokortykosteroidów stosowanych w średnich dawkach można dodać LABA, leki przeciwleukotrienowe lub teofilinę; na 5. stopniu terapii do wGKS stosowanych w dużych dawkach łącznie z LABA można dodać omalizumab. U pacjentów stosujących zileuton [lek niedostępny w Polsce – przyp. tłum.] należy monitorować wydolność wątroby. U pacjentów stosujących teofilinę należy monitorować jej stężenie w surowicy.⁹ Food and Drug Administration zaleciła umieszczenie w charakterystyce omalizumabu specjalnego ostrzeżenia (*black-box warning*) o niewielkim ryzyku wystąpienia anafilaksji (w postmarketingowych badaniach obserwacyjnych częstość jej występowania wyniosła 0,09%).²⁵ Podając omalizumab, lekarze muszą być więc przygotowani na możliwość wystąpienia anafilaksji i wyposażeni w odpowiednie leki oraz sprzęt. Pacjentów należy informować o ryzyku anafilaksji i właściwym postępowaniu

						↑
						Stopień w górę, gdy to konieczne (po pierwsze, sprawdzić stosowanie się do zaleceń, technikę inhalacji i obecność czynników środowiskowych) Oceń kontrolę Stopień w dół, jeśli to możliwe (jeśli astma jest dobrze kontrolowana przynajmniej przez 3 mies.)
Na każdym stopniu: edukacja pacjenta, kontrola środowiska i leczenie chorób współistniejących Stopnie 2-4: u pacjentów z astmą alergiczną rozważyć iniekcyjną immunoterapię alergenową						
Szybko działające leki doraźne (ratunkowe) u wszystkich pacjentów SABA w razie potrzeby – objawowo. Intensywność leczenia zależy od nasilenia objawów; nie mniej niż 3 kursy inhalacji co 20 min w razie potrzeby. Mogą też być potrzebne krótkie kursy doustnych glikokortykosteroidów. Stosowanie SABA >2/tydz. (nie dotyczy prewencji powysiłkowego skurczu oskrzeli) wskazuje na nieadekwatną kontrolę i potrzebę intensyfikacji leczenia na wyższym stopniu terapii						↓

Rycina 5. Stopniowana farmakoterapia astmy u pacjentów >12. r.ż.

GKS – glikokortykosteroidy, LABA – długodziałające β-mimetyki (long-acting β-agonists), LPL – leki przeciwleukotrienowe, SABA – krótkodziałające β-mimetyki (short-acting β-agonists);

Z Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma ⁹

w razie jej wystąpienia, konieczne jest również obserwowanie pacjenta po każdym podaniu leku.²⁶

W wytycznych Expert Panel Report 3 jako potencjalne działania niepożądane omalizumabu wymienia się choroby nowotworowe, ponieważ w pilotażowych badaniach klinicznych obserwowano wyższą zapadalność na nie u osób leczonych omalizumabem niż w grupie placebo. Grupa ekspertów onkologów po analizie przypadków postawiła wniosek, że tylko 3 z 25 nowotworów były słabo związane z badanym lekiem.^{27,28} Omalizumab jest jedynym zarejestrowanym do stosowania w astmie lekiem biologicznym i jest znacznie droższy niż inne leki służące do kontroli astmy. Podawany jest w iniekcjach podskórnych w gabinecie lekarskim. Ostatnie badania wykazały znacznie lepsze przestrzeganie planu leczenia u pacjentów stosujących omalizumab niż u tych, którzy stosowali wGKS w skojarzeniu z LABA. Może to się wiązać z koniecznością zgłoszenia się do lekarza w celu przyjęcia leku, co przekłada się na bezpośrednią kontrolę przestrzegania planu leczenia.²⁹

Jeśli u pacjentów z astmą alergiczną, potwierdzoną wynikami punktowych testów skórnych z alergenami lub *in vitro* testem RAST dla poszczególnych aeroalergenów, zostanie wykazany ścisły związek między objawami astmy a ekspozycją na alergen, korzystne może okazać się włączenie swoistej immunoterapii alergenowej. Zgodnie z wytycznymi Expert Panel Report 3 dowody na poprawę kontroli astmy w wyniku stosowania immunoterapii są silne u pacjentów z alergią monowalentną, w szczególności uczulonych na roztocza kurzu domowego, alergeny kocie lub pyłki.⁹ Pacjent z przewlekłą astmą, która może mieć związek z alergią, powinien zostać skierowany do alergologa w celu wykonania testów i rozważenia immunoterapii alergenowej, leczenia omalizumabem lub zastosowania obu tych terapii.

Kiedy lekarz POZ powinien skierować pacjenta z astmą do specjalisty?

Konsultację u specjalisty należy rozważyć u pacjentów z astmą trudną do kontroli, w tym u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć

dobrej kontroli pomimo stosowania wGKS w skojarzeniu z LABA i u których rozważa się zastosowanie omalizumabu. W wytycznych zaleca się także, aby lekarz POZ rozważył konsultację, gdy:

- więcej niż dwa razy w roku konieczne jest podjęcie leczenia glikokortykosteroidami doustnymi,
- ostatnie zaostrzenie wymagało hospitalizacji,
- pacjent wymaga zastosowania terapii 4. lub wyższego stopnia, aby osiągnąć zadowalającą kontrolę astmy,
- rozważana jest immunoterapia lub leczenie omalizumabem.⁹

Wnioski

Za brak kontroli astmy odpowiadają takie czynniki, jak specyfika procesu chorobowego, decyzje terapeutyczne lekarza, wiedza pacjenta na temat kontroli astmy, przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących samokontroli, koszt leków. Celem znowelizowanych wytycznych National Asthma Education and Prevention Program (Expert Panel Report 3) jest ułatwienie lekarzom efektywnej opieki nad pacjentami, ukierunkowanej na osiągnięcie i utrzymanie dobrej kontroli astmy.

Kluczowymi elementami postępowania są właściwa diagnoza i regularna ocena kontroli astmy. Pacjenci powinni wiedzieć, że

nasilenie objawów i ograniczenie aktywności życiowej nie muszą być nieuniknioną konsekwencją astmy.

Podjęcie decyzji o intensywności terapii, należy uwzględnić upośledzenie stanu zdrowia i ryzyko zaostrzeń astmy oraz działań niepożądanych leków, a także nowe wytyczne NAEPP dotyczące farmakoterapii. Podkreślono w nich znaczenie oceny, osiągnięcia kontroli astmy i jej monitorowania – służą temu kluczowe parametry upośledzenia stanu zdrowia i ryzyka.

Autrzyzują dr Marci Mikesell za pomoc merytoryczną w przygotowaniu artykułu. Firmy Genentech i Novartis udzieliły wsparcia w przygotowaniu trzeciej części publikacji.

Oświadczenie

Od 2007 do 2009 r dr Wechsler był członkiem rady doradczej, pełnił funkcję konsultanta lub rzecznika prasowego w firmach AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Schering-Plough, Novartis, Genentech, Merck, MediciNova i Sepracor.

Adres do korespondencji: Michael E. Wechsler, MD, Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 15 Francis St, PBB Lobby, Boston, MA 02115 (mwechsler@partners.org)

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008; 31(2):320-325. Epub 2007 Oct 24.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):40-47.
3. Stempel DA, McLaughlin TP, Stanford RH, Fuhlbrigge AL. Patterns of asthma control: a 3-year analysis of patient claims. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(5):935-939.
4. Sapra SJ, Broder MS and Chang E. Alignment with the revised NHLBI 2007 asthma guidelines, Expert Panel Report 3 (EPR 3) in a large payer database. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2)(suppl 1):S117.
5. Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys. *BMC Pulm Med.* 2006;6(suppl 1):S2.
6. Horne R, Price D, Cleland J, et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med.* 2007;7:8.
7. Barnes PJ. The size of the problem of managing asthma. *Respir Med.* 2004; 98(suppl 2):S4-S8.
8. Ohar JA. Asthma treatment guidelines: current recommendations, future goals. *P&T Digest.* 2005;2(6):23-27.
9. US Department of Health and Human Services, 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. NIH Publication No. 07-40511-440. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>. Accessed May 20, 2009.
10. Long AA. Addressing unmet needs in asthma care. *P&T Digest.* 2005;2(6):16-22.
11. Schatz M. Pharmacotherapy of asthma: what do the 2007 NAEPP guidelines say? *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(6):628-633.
12. Kelly HW. Rationale for the major changes in the pharmacotherapy section of the National Asthma Education and Prevention Program guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):989-994.
13. Berlow BA. Eight key questions to ask when your patient with asthma doesn't get better. *Am Fam Physician.* 1997;55(1):183-189, 192-194.
14. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):S1-S19.
15. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1044-1049.
16. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1693-1722.
17. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998;12(5):1209-1218.
18. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-907.
19. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(5, pt 1):1647-1652.
20. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.
21. Hanania NA. Targeting airway inflammation in asthma: current and future therapies. *Chest.* 2008;133(4):989-998.
22. Irwin RS, Richardson ND. Side effects with inhaled corticosteroids: the physician's perception. *Chest.* 2006;130(1)(suppl):41S-53S.
23. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax.* 2004;59(1):16-20.
24. Mjaanes CM, Whelan GJ, Szefer SJ. Corticosteroid therapy in asthma: predictors of responsiveness. *Clin Chest Med.* 2006;27(1):119-132, vii.
25. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1373-1377.
26. Prenner BM. Asthma 2008: targeting immunoglobulin E to achieve disease control. *J Asthma.* 2008;45(6):429-436.
27. Kuhn R. Immunoglobulin E blockade in the treatment of asthma. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1412-1424.
28. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):788-797. Epub 2009 Mar 17. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x.
29. Broder M, Chang E, Ory C, Kamath T, Sapra S. Adherence and persistence with omalizumab and fluticasone/salmeterol within a managed care population. [published online ahead of print January 16, 2009]. *Allergy Asthma Proc.* 2009 Mar-Apr; 30(2):148-157. Epub 2009 Jan 16. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3190



Komentarz:

dr n. med. Izabela Kupryś-Lipińska
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Astm i Alergii, Katedra
Pulmonologii i Alergologii UM,
Łódź

Astma oskrzelowa jest najczęstszą chorobą przewlekłą występującą u dzieci i dorosłych <40. r.ż. Według danych WHO choruje na nią na świecie 300 mln osób, a do 2025 r. zachoruje kolejnych 100 mln. W Europie choroba ta dotyczy 30 mln osób. W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) oszacowano, że częstość występowania astmy w Polsce wynosi 9% w grupie 6-7-latków, 10% u 13-14-latków i 7% u dorosłych w wieku 20-44 lat. Wynika z tego, że w Polsce na astmę mogą chorować nawet 4 mln osób.

W ostatnich latach lepiej poznano patomechanizmy tej choroby, dokonał się również znaczny postęp w zakresie farmakoterapii astmy, jednak pozostaje ona nieuleczalna. Wcześniej rozpoznana i właściwie leczona ma zwykle łagodny przebieg i w niewielkim stopniu wpływa na życie pacjenta. Źle kontrolowana znacznie upośledza jakość życia, stanowi dla pacjenta i jego rodziny obciążenie emocjonalne, czasowe i finansowe, jest przyczyną spadku wydajności pracy, częstej absencji chorobowej i hospitalizacji, może prowadzić do inwalidztwa, a nawet zgonu. Na świecie z powodu astmy umiera co roku 255 tys. osób. W Europie na skutek tej choroby co godzinę umiera człowiek. Podnosząc poziom opieki medycznej i zmniejszając narażenie na czynniki ryzyka, można by zapobiec 90% tych zgonów.

Jednym z głównych problemów jest zbyt późne rozpoznanie i niewłaściwe leczenie astmy. Z badania PMSEAD (Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Disease), prowadzonego m.in. na terenie województwa łódzkiego, wynika, że tylko u 50% osób dorosłych i 30% dzieci z objawami astmy ustalono właściwe rozpoznanie. Potwierdziły to wyniki badania ECAP, które pokazały, że u ok. 70% chorujących na astmę choroba pozostaje nierozpoznana.

Nie mniejszym problemem jest niedostateczna kontrola farmakologiczna astmy. W międzynarodowym badaniu AIRE (Asthma Insights Reality in Europe) z 1999 r. tylko 5,1% dorosłych respondentów osiągnęło cele skutecznego leczenia astmy wyznaczone przez Global Initiative for Asthma (GINA). Nic dziwnego, skoro tylko 23% badanych stosowało wziewne glikokortykosteroidy (wGKS), 41% stosowało jakiegokolwiek leki

przeciwzapalne w ostatnich 4 tygodniach, za to leki ratunkowe przyjmowało 2/3 badanej populacji. Choć GINA zaleca stosowanie wGKS jako podstawowych leków kontrolujących astmę na wszystkich stopniach terapii przewlekłej astmy, leki te stosowało tylko 25,4% osób z ciężką astmą, 22,7% z umiarkowaną i 27,6% z łagodną postacią choroby. W opublikowanym w 2004 r. badaniu AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe) oceniającym stopień kontroli choroby u pacjentów w Polsce >70% respondentów zgłaszało, że dzienne objawy astmy występują u nich co najmniej raz w tygodniu, a 20% zgłaszało codzienne objawy. Prawie połowa chorych zgłaszała objawy nocne, z czego u 11% pojawiały się one każdej nocy. Z powodu astmy w ostatnim roku hospitalizowanych było 18% badanych, a blisko połowa zmuszona była korzystać z pomocy doraźnej. Około 50% chorych przyjmowało leki rozkurczowe, a zaledwie 27% było leczonych wGKS.

Tymczasem zespół badaczy fińskich pod kierownictwem Tariego Haahteli wykazał, że opóźnienie w leczeniu wGKS powoduje nieodwracalne upośledzenie wentylacji płuc i przewlekłe zapalenie dróg oddechowych, z większym odsetkiem eozynofiliów i neutrofilów w badaniu cytologicznym płwociny, nawet po wielu latach późniejszego stosowania tych leków. Natomiast Schunemann i wsp. wykazali, że wartość FEV_1 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w populacji ogólnej – im mniejsza wartość, tylko krótsze przeżycie.

W celu poprawy opieki nad chorymi na astmę tworzone są krajowe i międzynarodowe wytyczne rozpoznawania, leczenia oraz prewencji tej choroby. W Polsce takie wytyczne opracowało Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA). Skierowane są one głównie do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, ponieważ to oni odgrywają kluczową rolę w opiece nad chorymi na astmę. Od ich pracy i umiejętności zależy wczesne rozpoznanie, a potem farmakologiczne opanowanie choroby.

Artykuł Michaela Wechslera jest oparty na wytycznych amerykańskich (Expert Panel Report 3 [EPR3]) przygotowanych przez National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Wytyczne te są w dużej mierze zbieżne z rekomendacjami GINA wykorzystywanymi w Europie, na których oparto standardy PTA.

Podstawą rozpoznania astmy jest dobrze zebrany wywiad chorobowy (rodzinny i zawodowy), dotyczący charakteru objawów i okoliczności ich pojawiania się.

Dla astmy charakterystyczne są napadowe objawy, tj. świsły, duszność, kaszel, ucisk w klatce piersiowej, występujące szczególnie w nocy i nad ranem oraz pojawiające się lub nasilające pod wpływem takich czynników, jak wysiłek fizyczny, infekcje wirusowe, alergen zwierzęcy, kurz domowy, pleśń, dym tytoniowy, pyłki roślin wiatroplnych, zmiany pogody, silne emocje, ostre zapachy; u kobiet występuje związek z cyklami menstruacyjnymi.

Astmę rozpoznaje się, jeśli objawy wskazują na zmienną, odwracalną obturację i nadreaktywność oskrzeli. Pomocne może być badanie przedmiotowe (stwierdzenie świstów oraz ich zmienność) i badania czynnościowe płuc (spirometria spoczynkowa z próbą rozkurczową, ocena zmienności parametrów czynnościowych PEF lub FEV_1 albo wziewne próby prowokacyjne). Badania dodatkowe bez wywiadu wskazującego na astmę nie wystarczają jednak do ustalenia rozpoznania, gdyż nie są swoiste dla tej choroby, choć odchylenia w ich wynikach najczęściej wiążą się z astmą. Dodatni wynik próby rozkurczowej czy nieswoistej prowokacyjnej można uzyskać także u ok. 30% pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), szczególnie w okresie zaostrzenia objawów.

Zdarza się też, że objawy i wywiad wskazują na astmę oskrzelową, natomiast podanie leku rozkurczowego nie powoduje istotnego wzrostu FEV_1 . Dzieje się tak u pacjentów chorujących na astmę od wielu lat. Przewlekły proces zapalny toczący się w drogach oddechowych prowadzi do przebudowy ścian oskrzeli, zwanej remodelingiem. Skutkiem jest zmniejszenie ich światła oraz usztywnienie uniemożliwiające pełny rozkurcz oskrzeli. Pomocna w rozpoznaniu może być próba farmakologiczna z β -mimetykiem stosowanym doraźnie lub z regularnie stosowanym wGKS. Reakcja na te leki przemawia za rozpoznaniem astmy.

Wechsler wymienia jeszcze inne, poza POChP, jednostki chorobowe, z którymi należy różnicować astmę. Zwraca szczególną uwagę na dysfunkcję strun głosowych, która często jest mylona z astmą oporną na leczenie. Obturacja w tej jednostce występuje na poziomie krtani i jest czynnościowa. Obraz kliniczny obejmuje epizodyczne napady duszności i świstu wdechowego spowodowane przemijającym paradoksalnym skurczem strun głosowych w czasie wdechu. Diagnostyka jest trudna i polega na wizualizacji zamknięcia krtani w czasie wdechu.

Autor wskazuje również na trudności diagnostyczne w kaszlowym wariantcie astmy (zespół Corrao), w którym kaszel jest dominującym albo jedynym objawem choroby. Podstawą rozpoznania jest wywiad oraz wykazanie zmiennej obturacji lub nadreaktywności oskrzeli. Konieczna jest też wnikliwa diagnostyka różnicowa, gdyż sam kaszel występuje w wielu jednostkach chorobowych, również niezwiązanych z układem oddechowym. Diagnostykę kaszlowego wariantu astmy potwierdza pozytywna odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne.

Autor zwraca uwagę na klasyfikację astmy i zależną od niej farmakoterapię. Według wytycznych EPR3 wstępne leczenie astmy jest uzależnione od stopnia ciężkości. Podział na stopnie ciężkości, w odróżnieniu od podziału rekomendowanego przez GINA i PTA, uzupełniono o kryterium częstotliwości zaostrzeń; rozbudowano również kryterium spirometryczne uwzględniające zmianę wskaźnika FEV_1/FVC .

W standardach GINA i PTA odchodzi się od uzależniania intensywności leczenia astmy od jej ciężkości. Terapię rozpoczyna się od wziewnych glikokortykosteroidów w małych dawkach

lub, w przypadku chorych z bardzo nasilonymi objawami, od leczenia skojarzonego wziewnymi glikokortykosteroidami w małych dawkach i długodziałającym β_2 -mimetykiem (LABA). Według GINA i PTA terapię modyfikuje się na podstawie stopnia kontroli i intensyfikuje się ją przy braku kontroli lub redukuje aż do minimalnych skutecznych dawek leków po osiągnięciu pełnej kontroli choroby. GINA przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych zaleca również szacowanie ryzyka zaostrzeń i obciążeń spowodowanych działaniami niepożądanymi leków. Eksperci EPR3 kładą na to nawet większy nacisk, włączając oba elementy do składowych kontroli astmy (oprócz bieżącej oceny kontroli objawów) i podkreślając konieczność łącznej oceny wszystkich elementów przy planowaniu terapii chorego. EPR3 definiuje kontrolę astmy w 3 grupach wiekowych: 0-4 lat, 5-11 lat i ≥ 12 lat, natomiast GINA w dwóch: do 5. r.ż. i > 5 . r.ż. EPR3 uwzględnia wyniki walidowanych kwestionariuszy oceniających kontrolę choroby (ACT, ACQ i ATAQ). GINA zaleca stosowanie tych kwestionariuszy jako prostych narzędzi do samokontroli astmy, natomiast nie włącza ich do klasyfikacji astmy.

Autor zwraca uwagę, że lekarze i pacjenci często błędnie oceniają nasilenie objawów astmy, czego efektem może być zbyt optymistyczna ocena kontroli choroby. Prowadzi to z kolei do błędów w terapii i zwiększa ryzyko zaostrzeń. Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród lekarzy różnych specjalności i o różnym doświadczeniu zawodowym wykazało, że $< 50\%$ badanych zna obowiązujące standardy leczenia astmy. Najgorzej wypadli rezydenci, ale także wśród specjalistów 30% badanych nie potrafiło właściwie oszacować stopnia ciężkości astmy.

Na kontrolę astmy wpływa również stała ekspozycja na czynniki zawodowe lub alergeny środowiskowe. Z badań epidemiologicznych wynika, że 1 na 10 przypadków astmy u osób w wieku produkcyjnym jest spowodowany ekspozycją na czynniki zawodowe. Do tej pory zidentyfikowano ponad 300 substancji odpowiedzialnych za rozwój astmy zawodowej, m.in. mąki, enzymy, izocyjaniiny, lateks i środki czystości.

Farmakoterapia astmy jest oparta na stopniach terapeutycznych; wytyczne amerykańskie uwzględniają 6 stopni, a GINA 5. Różnica w wytycznych EPR3 polega na dodaniu terapii biologicznej przeciwciałami monoklonalnymi anti-IgE (stopień 5) u osób z astmą alergiczną, jeszcze przed włączeniem doustnych glikokortykosteroidów do stałego stosowania (stopień 6). Inne różnice dotyczą dostępności niektórych leków.

We wszystkich wytycznych podstawą terapii astmy są leki o działaniu przeciwzapalnym podawane stale oraz leki rozkurczające oskrzela o szybkim początku działania stosowane doraźnie. Z leków stosowanych doraźnie w Polsce dostępne są salbutamol (w USA nazywany albuterolem) i fenoterol. Rejestrację do stosowania doraźnego ma również formoterol, choć zaliczana jest do grupy długodziałających β -mimetyków.

Za najskuteczniejsze leki o działaniu przeciwzapalnym uważa się wziewne glikokortykosteroidy (wGKS). W Polsce są do-

stępne: beklometazon, budezonid, cyklezonid i flutykazon. Jeśli nie uzyskuje się kontroli astmy, stosując wGKS w małych dawkach, to zarówno w standardach amerykańskich, jak i obowiązujących w Polsce zaleca się dodanie drugiego leku, zanim zwiększy się ich dawkę. Zwykle jest to długodziałający β_2 -mimetyk (LABA). W Polsce dostępne są dwa leki z tej grupy: formoterol i salmeterol. Zarówno w raporcie EPR3, jak i w dokumentach GINA i PTA podkreśla się, że LABA nie można stosować w monoterapii, gdyż zwiększają wtedy ryzyko ciężkich napadów duszności i zgonu w przebiegu napadu astmy. Dodane do glikokortykosteroidów pozwalają natomiast stosować mniejszą dawkę tych leków i zachować kontrolę choroby.

W ostatnich latach pojawiły się, także w Polsce, inhalatory zawierające wGKS i LABA (salmeterol z flutykazonem, budezonid z formoterolem i beklometazon z formoterolem). Ich stosowanie upraszcza schemat terapii, jest wygodniejsze dla pacjentów i zapobiega stosowaniu LABA bez równoczesnego przyjmowania glikokortykosteroidu. GINA zaleca stosowanie inhalatora zawierającego budezonid z formoterolem również w leczeniu podtrzymującym i doraźnym. Doraźne stosowanie formoterolu jest możliwe dzięki jego unikatowej właściwości – jest długodziałającym β -mimetykiem o szybkim początku działania i właściwościach rozkurczających oskrzela porównywalnych z salbutamolem. Dzięki takiemu schematowi uzyskuje się zmniejszenie częstości zaostrzeń i kontrolę astmy przy stosowaniu glikokortykosteroidu w mniejszej dawce kumulacyjnej, co ogranicza działania niepożądane. Wygodna forma terapii może zwiększyć odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich.

W przewlekłej terapii astmy stosuje się również leki przeciwleukotrienowe. W Polsce są dostępne montelukast i zafirlukast, natomiast zileuton, który jest inhibitorem 5-lipoksygenazy, nie został do tej pory zarejestrowany. W łagodnych postaciach astmy leki te można stosować w monoterapii, alternatywnie do wGKS w małych dawkach, a w cięższych postaciach jako drugi i kolejny lek kontrolujący dodany do wGKS. Szczególnie polecane są u osób ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa ze względu na ogólnoustrojowe działanie i w astmie aspirynowej, w której istotne znaczenie w mediowaniu reakcji zapalnej w oskrzelach mają leukotrieny. Z wyjątkiem zileutonu (może powodować zapalenie wątroby) są lekami bezpiecznymi i zostały zarejestrowane do stosowania nawet u małych dzieci (montelukast w Polsce od 6. m.ż.).

Omalizumab jest obecnie jedynym zarejestrowanym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w astmie. Wiąże wol-

ne IgE w surowicy i zapobiega ich przyłączaniu się do receptorów o wysokim i niskim powinowactwie na komórkach docelowych. W ten sposób blokuje kaskadę reakcji alergicznych, zapobiegając objawom astmy zależnym od ekspozycji na alergeny i zmniejszając stan zapalny w drogach oddechowych. Omalizumab został zarejestrowany w USA w 2003 r., a w Europie w 2005 r. Od tego czasu stosowano go z bardzo dobrym rezultatem u ponad 70 tys. chorych. Zalecany jest u osób z ciężką atopową astmą oskrzelową (cIgE 30-1500 IU/ml) uczulonych na alergeny całoroczne (roztocza kurzu domowego, pleśnie, sierść kota, psa), u których terapia wziewnymi glikokortykosteroidami w dużych dawkach w połączeniu z LABA nie zapewnia kontroli choroby. W badaniach klinicznych dodanie tego leku do zoptymalizowanej terapii zmniejszało o 38-50% częstość wszystkich zaostrzeń, o 43% liczbę nieplanowanych wizyt lekarskich, o 60% interwencje lekarskie w izbie przyjęć, na oddziale ratunkowym i w pogotowiu ratunkowym i o 51% hospitalizacje z powodu astmy. Z badania INNOVATE wynika, że aby zapobiec jednemu ciężkiemu zaostrzeniu, terapię omalizumabem należy prowadzić u 2 pacjentów, natomiast aby uniknąć konieczności jednorazowej interwencji medycznej – u 2,8 pacjentów. Kwalifikować do tego typu leczenia powinni lekarze specjalizujący się w terapii ciężkiej astmy.

W Polsce omalizumab stosuje tylko niewielka grupa chorych, bowiem brakuje jasnego systemu finansowania tego typu leczenia. Tymczasem dla pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą przyjmowanie omalizumabu jest jedyną szansą na powrót do pełnej aktywności życiowej, w tym na poprawę wydolności fizycznej, powrót do pracy zawodowej, a dla dzieci – na optymalny rozwój psychofizyczny. Stosując ten lek, należy pamiętać o możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej, choć ryzyko jest niewielkie.

Podstawą efektywnej terapii astmy jest wczesne ustalenie rozpoznania i farmakoterapia nakierowana na osiągnięcie oraz utrzymanie pełnej kontroli choroby przy stosowaniu najmniejszych skutecznych dawek leków. Ze względu na zmienny przebieg astmy konieczna jest regularna ocena poziomu kontroli choroby i bieżąca modyfikacja leczenia. Przygotowywanie i publikowanie standardów diagnostyki oraz leczenia astmy ma zwiększać świadomość i umiejętności personelu medycznego. Terapia oparta na wytycznych przynosi wymierne efekty terapeutyczne, zachęcam zatem do zapoznania się z artykułem oraz wytycznymi GINA i PTA, a także do wprowadzania teorii w życie.