

Dobrze kontrolowana astma – istota współpracy lekarza z pacjentem

Well-controlled asthma – principle of doctor and patient cooperation

Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Streszczenie:

Podstawowe cele terapii astmy oskrzelowej obejmują osiągnięcie i utrzymanie dobrej kontroli choroby oraz redukcję ryzyka związanego z zaostrzeniami i upośledzeniem wydolności układu oddechowego, przy jednocześnie jak najmniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych wynikających z zastosowanego leczenia. W przypadku braku optymalnej kontroli, mimo zastosowania odpowiedniej terapii, przed rozważeniem zwiększenia dawki leku lub zmiany preparatu w pierwszej kolejności należy sprawdzić poprawność wykonywania inhalacji, a także ocenić stosowanie się chorego do zaleceń, ewentualne narażenie na czynniki zaostrzające przebieg choroby (dym tytoniowy, alergen, leki), choroby współistniejące pogarszające przebieg astmy oraz poprawność rozpoznania choroby podstawowej. W codziennej praktyce klinicznej najczęstszą przyczyną braku skuteczności zastosowanego leczenia u pacjentów z astmą oskrzelową jest brak *compliance* lub nieprawidłowa technika inhalacji leku. Zgodnie ze standardami GINA podawanie leku złożonego (glikokortykosteroid wziewny + formoterol w jednym inhalatorze) jako leczenie podtrzymujące i doraźne jest optymalną formą terapii.

Abstract:

The main goals of asthma therapy include achieving good disease control, and reduction of the risks due to exacerbations and impaired lung function. At the same time the risk of side effects associated with the treatment should be minimized. In case of lack of optimal control despite appropriate treatment, before considering an increase in the dose or change in the medication, the first step is to check the correctness of the inhalation techniques, to evaluate patients' compliance, possible exposure to factors exacerbating the disease (tobacco smoke, allergens, drugs), co-morbidities that could deteriorate the course of asthma and correctness of the diagnosis. In the everyday clinical practice, the most common cause of lack of effectiveness of the treatment in patients with bronchial asthma is the lack of "compliance" or the wrong drug inhalation technique. In line with the GINA guidelines administration of the combo drugs (inhaled corticosteroid plus formoterol in one inhaler) as baseline treatment and reliever represents the optimal form of treatment.

Słowa kluczowe: astma oskrzelowa, farmakoterapia, leki złożone, kontrola astmy oskrzelowej

Key words: bronchial asthma, pharmacotherapy, combo medication, asthma control

Wstęp

Astma oskrzelowa jest przewlekłą zapalną chorobą dróg oddechowych. Celem terapii astmy jest osiągnięcie dobrej kontroli choroby przy zachowaniu

optymalnego profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Pod pojęciem dobrej kontroli astmy, zgodnie ze standardami GINA [1], rozumiemy zmniejszenie

obciążeń dla pacjenta wynikających z choroby, czyli spadek nasilenia objawów dziennych (duszności, kaszlu, ucisku w klatce piersiowej), a także objawów nocnych (przebudzenia nocne wynikające z symptomów astmy), minimalne zużycie leków ratunkowych, dobrą tolerancję wysiłku i codziennych aktywności – w pracy, szkole – oraz możliwość rekreacyjnego uprawiania sportu. W dłuższej perspektywie dążymy do minimalizacji ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby, potrzeby nieplanowanych wizyt lekarskich, wizyt pogotowia ratunkowego lub na SOR, hospitalizacji, konieczności stosowania glikokortykosteroidów systemowych, jak również zahamowania utraty wydolności układu oddechowego. Ze względu na przewlekły charakter astmy powyższe cele osiągamy przy zastosowaniu leków o optymalnym profilu bezpieczeństwa w celu zminimalizowania potencjalnych działań niepożądanych długotrwałej terapii.

Standardy diagnostyki i leczenia astmy GINA [1] zwracają uwagę, że skuteczna terapia astmy wymaga partnerstwa i współpracy z chorym, a kluczem do sukcesu jest rozpoznanie potrzeb pacjenta oraz odpowiednie dostosowanie schematu leczenia i przekazu edukacyjnego. Po ustaleniu rozpoznania astmy kolejne etapy opieki uwzględniają wdrożenie terapii, ocenę odpowiedzi na leczenie (ocena stopnia kontroli), a także ewentualną modyfikację terapii w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych. Istotne są nie tylko rozpoznanie fenotypu choroby i zaproponowanie odpowiednich leków, ale również nauka techniki inhalacji, rozpoznanie i odpowiednie leczenie chorób współwystępujących oraz przygotowanie wspólnie z pacjentem planu postępowania na wypadek utraty kontroli choroby, szczególnie w grupach ryzyka częstych zaostrzeń (tab. 1).

Na czym polega skuteczna kontrola astmy?

Zgodnie z wynikami badania AIRCEE [2], przeprowadzonego w 2000 r., 79% ankietowanych pacjentów twierdziło, że ich astma jest całkowicie lub dobrze kontrolowana. Co istotne, w tej grupie jednocześnie aż u 56% badanych występowało co najmniej jedno istotne nasilenie objawów choroby w ostatnim tygodniu, 45% zgłaszało co najmniej jedną duszność nocną, a u 79% miał miejsce przynajmniej jeden ciężki atak astmy w ostatnim roku. Wśród stosowanych leków dominowały leki doraźne (56% badanej grupy), a nie przeciwzapalne (27%). Mimo takich wyników Polska plasowała się i tak w czołówce badanych krajów Europy Środkowo-Wschodniej, gdy porównamy częstość stosowania leków przeciwzapalnych względem Rumunii (2%), Ukrainy (4%) czy Bułgarii (8%).

Przeprowadzone 10 lat później badanie CASPER [3] obejmowało grupę 16 834 dorosłych chorych z rozpoznaną astmą oskrzelową. W badanej grupie astmę niekontrolowaną miało 64%, a częściowo kontrolowaną – 28% pacjentów. Do najistotniejszych czynników ryzyka nieoptymalnej kontroli choroby należały: nadwaga i otyłość, palenie tytoniu oraz nieprawidłowa technika inhalacji leku. W badaniach europejskich astmę niekontrolowaną rozpoznawano u ok. 30%, aż do 80% badanych, w zależności od włączonej populacji i metodyki badania (badanie telefoniczne vs kwestionariusz) [4], a co ciekawe – brak optymalnej kontroli nie zależał od stopnia ciężkości astmy. Odpowiedzią na nieoptymalną kontrolę astmy oskrzelowej była modyfikacja standardów GINA w 2019 r. Kolejne edycje tych standardów potwierdzają wprowadzone zalecenia, które wychodzą naprzeciw potrzebom pacjentów i są dostosowane do zmiennego charakteru astmy oskrzelowej.

Tabela 1. Czynniki ryzyka zaostrzeń astmy (na podstawie [1, 2, 11]).

• duże zużycie SABA: wzrost śmiertelności, gdy > 200 dawek miesięcznie (> 12 opakowań rocznie)
• zużycie SABA > 3 opakowania rocznie = 2 razy większe ryzyko ciężkiego zaostrzenia astmy z hospitalizacją
• niedostosowanie dawki wGKS (brak preskrypcji, compliance, nieprawidłowe techniki inhalacji)
• niska wartość FEV ₁ (< 60%)
• wysoka odwracalność obturacji/zmienność obturacji (parametrów spirometrycznych)
• problemy psychospołeczne i socjoekonomiczne
• ekspozycja na dym tytoniowy, alergen u osób uczulonych
• współchorobowości: otyłość, niezbyt błony śluzowej nosa i zatok, alergia na pokarmy i inne
• eozynofilia w płwocinie lub we krwi
• podwyższony poziom FeNO
• ciąża
• intubacja/ICU z powodu astmy
• ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w ostatnim roku

FeNO (fractional exhaled nitric oxide) – poziom tlenu azotu w powietrzu wydechowym; FEV₁ (forced expiratory volume in one second) – nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu; ICU (intensive care unit) – oddział intensywnej terapii; SABA (short acting β -agonist) – krótko działający agonista receptorów β -adrenergicznych; wGKS – wziewny glikokortykosteroid.

Jak dostosować leczenie do zmiennego charakteru choroby?

Podstawą terapii przewlekłych postaci astmy są leki kontrolujące przebieg choroby, w tym szczególnie glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) w różnych dawkach podawane w połączeniu z długo działającym agonistą receptora β -adrenergicznego (LABA, *long acting β -agonists*) w jednym inhalatorze. Pomocnicze znaczenie mają leki antyleukotrienowe, metyloksantyny, leki antycholinergiczne, glikokortykosteroidy systemowe czy nowoczesne leki biologiczne (humanizowane monoklonalne przeciwciała, takie jak: omalizumab, mepolizumab, benralizumab i dupilumab) stosowane u pacjentów z najcięższymi postaciami choroby. Podstawową zasadą jest intensyfikacja terapii (zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków lub dołączenie nowych grup leków) w przypadku braku kontroli astmy. Po osiągnięciu i utrzymaniu dobrej kontroli choroby w okresie 3 miesięcy obserwacji należy rozważyć zmniejszenie dawki stosowanego wGKS. Charakterystyczny dla astmy oskrzelowej jest zmienny przebieg choroby: okresy dobrej kontroli są przeplatane okresami zaostrzeń. Zaostrzenia astmy są indukowane najczęściej przez infekcje wirusowe, alergeny, zanieczyszczenie środowiska czy odstawienie dotychczas stosowanych leków kontrolujących.

W badaniu Reddel i wsp. [5] wykazano, że w grupie chorych na astmę łagodną, nieleczonych dotychczas wGKS, dodanie małej dawki budesonidu do leku doraźnego zmniejsza ryzyko zaostrzeń astmy, hospitalizacji, spowalnia tempo spadku parametrów wentylacyjnych i poprawia kontrolę choroby, niezależnie od wyjściowego nasilenia objawów. W praktyce więc po ustaleniu rozpoznania astmy terapia nie powinna się opierać wyłącznie na lekach ratunkowych, ale powinna uwzględniać również długofalową redukcję ryzyka i kontrolę symptomów. W badaniach znanych pod akronimami SYGMA 1 [6] i SYGMA 2 [7] oceniono w grupie pacjentów z astmą łagodną skuteczność terapii doraźnej kombinacją budesonidu z formoterolem w porównaniu z lekiem ratunkowym oraz w porównaniu z systematycznym leczeniem budesonidem w dawce 400 μ g.

Preparaty złożone typu kombo zawierające wGKS w połączeniu z formoterolem charakteryzują się szybkim początkiem działania, zbliżonym do salbutamolu. Standardy GINA 2021 [1] jako preferowany wskazują schemat terapii MART, leczenie podtrzymujące i doraźne, obejmujące zwiększanie dawek w przypadku nasilenia objawów przy użyciu jednego inhalatora. Taki schemat terapii gwarantuje optymalne efekty kliniczne. Wiele badań wykazało skuteczność

schematów leczenia opartych na kombinacji wGKS z formoterolem. W badaniach klinicznych u dorosłych i młodzieży obserwowano wydłużenie czasu do wystąpienia zaostrzenia, zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń, potrzeby stosowania GKS systemowych, hospitalizacji i wizyt na SOR lub dodatkowych nieplanowanych wizyt lekarskich. Co istotne, schemat ten jest w praktyce skuteczniejszy od każdej dostępnej alternatywnej metody terapii, m.in. wyższych dawek wGKS [8]. Wynika to z faktu, że leczenie MART jest dostosowane do zmiennego obrazu astmy oskrzelowej, a główny i skuteczny bodziec do modyfikacji dawek stanowi nasilenie symptomów. Pacjent sam reguluje dawkowanie kombinacji tych leków w zależności od nasilenia objawów klinicznych, stymulowany przez dolegliwości, odczuwając istotną poprawę w krótkim czasie po inhalacji (efekt szybko działającego LABA – formoterolu) oraz jednocześnie przyjmując zwiększoną dawkę glikokortykosteroidu, który hamuje nasilenie zapalenia w drogach oddechowych.

W 2013 r. Papi i wsp. [9] przeanalizowali skuteczność terapii MART przy zastosowaniu kombinacji beklometazonu (nośnik HFA) z formoterolem. W badanej grupie 1714 pacjentów stwierdzono dłuższy o 75 dni czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz obniżenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia o 36% w przypadku zastosowania beklometazonu + formoterolu przewlekłe i doraźnie w porównaniu z leczeniem beklometazonem + formoterolem i salbutamolem na żądanie, jako leczenie ratunkowe. Istotnie spadła również liczba kursów glikokortykosteroidoterapii systemowej, hospitalizacji czy wizyt pogotowia ratunkowego ($p < 0,001$).

Najczęstsze błędy terapeutyczne

Mimo publikacji standardów diagnostyki i leczenia astmy GINA wiele badań wskazuje na to, że dobra kontrola choroby u wielu chorych nie jest osiągnięta. Wynika to z przeszacowania stopnia kontroli choroby zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów, braku dostępności badań spirometrycznych, nadmiernego polegania na lekach objawowych (SABA, *short acting β -agonists*), braku *compliance/adherence* do zalecanych schematów terapii, braku umiejętności prawidłowego stosowania leków wziewnych, steroidofobii, zastosowania zbyt niskich dawek leków kontrolujących (wGKS) lub błędnych schematów terapeutycznych. Konsekwencjami opisanych zjawisk mogą być: zaostrzenia choroby, potrzeba stosowania GKS systemowych, a także obciążenie pacjentów, ich rodzin i systemów opieki zdrowotnej. Identyfikacja przy-

czyn nieoptymalnej kontroli choroby przy współpracy z chorym jest kluczem do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego w leczeniu astmy [10–12].

Przy braku optymalnej kontroli astmy oskrzelowej, zanim zostaną zwiększone dawki leków, niezbędna jest uważna analiza wielu czynników, które mogą wpływać na nasilenie objawów choroby (tab. 2).

stępnymi danymi z badań klinicznych prowadzonych na wielotysięcznych grupach pacjentów standardy GINA w ostatnich latach wskazują na zalety i przewagę skojarzenia wGKS + formoterolu stosowanego podtrzymująco i doraźnie w leczeniu astmy. Możliwość stosowania wGKS + formoterolu z tego samego inhalatora to wczesna interwencja, najskuteczniej

Tabela 2. Czynniki leżące u podłoża braku optymalnej kontroli astmy (na podstawie [12]).

Czynniki obiektywne	<ul style="list-style-type: none"> dostępność leków urządzenia do inhalacji niewłaściwe zalecenia/schematy leczenia
Czynniki zależne od pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> brak wiedzy na temat choroby trudności w przestrzeganiu zaleceń, w tym dotyczących systematyczności terapii czy unikania czynników zaostrzających (np. palenie tytoniu, narażenie na alergen) obawa przed działaniami niepożądanymi (np. steroidofobia) błędna ocena stopnia kontroli choroby poleganie na lekach doraźnych (SABA), które w ocenie pacjenta są najważniejsze, ponieważ likwidują objawy choroby
Czynniki zależne od lekarza	<ul style="list-style-type: none"> błędna diagnoza, nierozpoznanie chorób współwystępujących i czynników zaostrzających nieznajomość wytycznych i w konsekwencji niezalecanie właściwego postępowania brak możliwości kontrolowania faktycznego zużycia SABA przez pacjenta brak oceny kontroli astmy i modyfikacji dotychczasowej terapii (<i>step-up/step-down</i>) brak edukacji pacjenta i planu postępowania na wypadek zaostrzenia

SABA (short acting β -agonist) – krótko działający agonista receptorów β -adrenergicznych.

Są to: czynniki środowiskowe (narażenie na alergen, dym tytoniowy, zanieczyszczenie środowiska), leki (np. nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), czynniki związane z narażeniem zawodowym (np. astma piekarzy) oraz choroby współistniejące (zapalenie zatok, alergiczny nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przetykowy). Do kluczowych, ale niedocenianych aspektów opieki nad pacjentem z astmą, tak jak w przypadku innych chorób przewlekłych, należą zagadnienia związane z *compliance* i *adherence*, czyli ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich, w szczególności z potrzebą systematycznego stosowania leków. Kolejne ważne zagadnienia to umiejętność prawidłowego korzystania z zastosowanych inhalatorów oraz opanowanie zasad intensyfikacji terapii w przypadku zaostrzenia (plan postępowania dla chorego). Zagadnienia te wymagają systematycznie powtarzanej w ciągu kolejnych wizyt edukacji i demonstracji praktycznych.

Podsumowanie

Kluczowe nieprawidłowości, które możemy zidentyfikować w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce, to: „uznaniowa” kontrola choroby, zawyżanie stopnia kontroli, kontynuacja nieoptymalnego leczenia, nadużywanie leków ratunkowych (SABA) oraz przyzwolenie na częste zaostrzenia i nadużywanie glikokortykosteroidów systemowych. Wraz z do-

zapobiegająca zaostrzeniom, która powinna zostać wykorzystana jako optymalizacja leczenia astmy. Kluczowe jest również zidentyfikowanie czynników obiektywnych, zależnych od pacjenta i lekarza, leżących u podłoża braku optymalnej kontroli choroby, oraz wdrożenie działań, w tym powtarzanej edukacji, w dążeniu do nawiązania współpracy z chorym w celu osiągnięcia dobrej kontroli lub remisji astmy.

Piśmiennictwo

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> (access: 19.10.2021).
2. Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cirić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alerg Astma Immunol.* 2004; 9(4): 187-95.
3. Kuna P, Kupryś-Lipińska I, Dębowski T. Control of asthma in adults treated with beclomethasone and formoterol in extra-fine particle aerosol formulation in a real-life setting in Poland – CASPER non-interventional, observational study. *Pol Arch Med Wew.* 2015; 125(10): 731-40.
4. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Res Med.* 2014; 24: 14009.

5. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017; 389(10065): 157-66.
6. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1865-76.
7. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1877-87.
8. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319(14): 1485-96.
9. Papi A, Carradi M, Pigeon-Francisco C et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 23-31.
10. Vanelli M, Pedan A, Liu N et al. The role of patient inexperience in medication discontinuation: a retrospective analysis of medication nonpersistence in seven chronic illnesses. *Clin Ther*. 2009; 31(11): 2628-52.
11. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109: 403-7.
12. Kupczyk M, Kuna P. Astma Zero – zero tolerancji dla zastrzeżeń astmy. *Terapia*. 2019; 27(4): 11-6.

ORCID

M. Kupczyk – ID – <http://orcid.org/0000-0003-0800-7867>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,
II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki
Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego w Łodzi
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22
e-mail: maciej.kupczyk@umed.lodz.pl