

Kontrola leczenia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Treatment's control of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

dr n. med. Michał Panek, prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
kierownik kliniki i katedry: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolisce.pl

Oddano do publikacji: 19.05.2014

Słowa kluczowe: choroby niezakaźne, przewlekłe choroby układu oddechowego, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie, kontrola objawów, farmakoterapia.

Streszczenie: Choroby niezakaźne, a w szczególności przewlekłe choroby układu oddechowego, są poważnym, współczesnym i globalnym problemem w wymiarze medycznym, społecznym i ekonomicznym. Na całym świecie setki milionów pacjentów cierpią z powodu astmy (300 mln), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (80 mln), alergicznego nieżyty nosa (400 mln) i innych. WHO, WHA, GARD i inne międzynarodowe organizacje szerzą wiedzę na temat przewlekłych chorób układu oddechowego wśród personelu medycznego, służby zdrowia i całych narodów. Celem nowych standardów w zakresie diagnostyki, terapii i profilaktyki astmy (GINA) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (GOLD) jest obniżenie zachorowalności i śmiertelności, a także stymulowanie wielośrodkowych badań naukowych. Wczesna diagnostyka oraz leczenie dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjentów na podstawie aktualnych światowych zaleceń przyczyniają się do opanowania postępu choroby, kontroli objawów klinicznych oraz w istotny sposób redukują ekonomiczne i społeczne koszty przewlekłych chorób układu oddechowego. Wprowadzenie przez Wytyczne GINA 2009 i Raport GOLD 2011 holistycznego ujęcia astmy oraz wielowymiarowego podejścia do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc najlepiej odzwierciedla klinikę tych chorób i daje nowe narzędzia diagnostyczno-terapeutyczne zarówno samym pacjentom, jak i lekarzom praktykom. Nowe podejście do całościowego rozumienia fenomenów klinicznych wraz z innymi badaniami dodatkowymi pozwala na wieloparadygmatyczne spojrzenie na chorego człowieka, zapewniając tym samym lekarzom sukces terapeutyczny.

Key words: non-communicable diseases, chronic respiratory diseases, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, control of symptoms, pharmacotherapy.

Abstract: The non-communicable diseases, particularly chronic respiratory diseases, are the serious, contemporary and global problem in the medical, social and economic dimension. Around the world, hundreds of millions of patients suffering from asthma (300 million), chronic obstructive pulmonary disease (80 million), allergic rhinitis (400 million) and others. WHO, WHA, GARD and other international organizations are spreading knowledge on chronic respiratory diseases among medical staff, health professionals and entire nations. The aim of the new standards in the diagnosis, treatment and prevention of asthma (GINA) and chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) is to reduce morbidity and mortality, and to stimulate multicenter research. Early diagnosis and treatment tailored to the individual needs of patients based on the current global recommendations contributes to the limitation of disease progression and the control of clinical symptoms. It significantly reduces the economic and social costs of chronic respiratory diseases. Introduction by the GINA Guidelines 2009 and GOLD Report 2011 holistic regard to asthma, and multidimensional approach to chronic obstructive pulmonary disease, is the best reflection of these disease clinic, and provides new diagnostic and therapeutic tools for both, the patients and medical practitioners. A new approach to a holistic understanding of clinical phenomena, along with other additional examinations allows for multi-paradigmatic view of the sick man, thus providing physicians the therapeutic success.

Wprowadzenie

Choroby niezakaźne (ang. *thenon-communicable diseases*, NCDs) według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) są pierwszą przyczyną zgonów na całym świecie, przede wszystkim w krajach rozwijających się. NCDs to choroby serca, incydent naczyniowo-mózgowy, przewlekłe choroby układu oddechowego, nowotwory, cukrzyca i inne [1,2,3]. W 2008 r. na świecie zmarło 57 mln ludzi, z czego choroby niezakaźne uśmierciły 36 mln (63%). WHO szacuje wzrost liczby zgonów z 36 mln (63%) do 41 mln (72%) w latach 2008-2015 [1,4,5,6,7]. Epidemia chorób niezakaźnych może zabijać każdego roku 52 mln ludzi, czyli do 2030 r. możemy się spodziewać miliarda zgonów! 80% zgonów ma miejsce w krajach nisko i średnio uprzemysłowionych. 33% zgonów dotyczy ludzi przed 60. r.ż., a 50% śmierci przed 70. r.ż., z czego połowę stanowią kobiety. Głównymi przyczynami śmierci w 2008 r. były choroby: sercowo-naczyniowe (17 mln – 48%), nowotwory (7,6 mln – 21%), przewlekłe choroby układu oddechowego (4,2 mln – 12%) i cukrzyca (1,3 mln – 4%). Te cztery grupy chorób odpowiadają za 80% wszystkich zgonów wywołanych przez choroby niezakaźne [1,8,9,10].

Przewlekłe choroby układu oddechowego

Uwzględniając powyższe dane, należy zwrócić szczególną uwagę na fakt narastania w ostatnich dziesięcioleciach epidemii przewlekłych chorób układu oddechowego (ang. *chronic respiratory diseases*, CRDs). Ponad 500 mln chorych żyje w krajach rozwijających się lub należy do grup o niskim statusie społecznym [3,11,12]. CRDs stanowią dużą grupę ciężkich schorzeń układu oddechowego oraz innych jego struktur. Zapadalność na te zaburzenia wciąż wzrasta, stanowiąc istotny pro-

blem medyczny, społeczny i ekonomiczny [1,11,12,13]. Do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego należą: astma oskrzelowa, rozstrzenie oskrzeli, przewlekłe obturacyjne choroby płuc (włączając w to przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, zapalenie oskrzeli i rozedmę), przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, rak płuca, nowotwory układu oddechowego i śródpiersia, włóknienie płuc, przewlekłe choroby optucnej, pylice płuc, eozynofilię płucną, zespół sercowo-płucny oraz choroby krążenia płucnego (włączając w to zatorowość płucną, nadciśnienie płucne i serce płucne), nieżyt nosa, sarkoidoza i obturacyjny bezdech podczas snu [11,14].

Wielu spośród CRDs można zapobiegać. Dlatego WHO uświadamia oraz wspiera organizacje i działania międzynarodowe, a także rządy i narody w podejmowaniu różnorodnych inicjatyw mających na celu skuteczną profilaktykę przewlekłych chorób układu oddechowego. Na świecie, w Europie, a także w Polsce promowane są liczne projekty badawcze, przyczyniające się i dające merytoryczne podstawy do zaprogramowania narzędzi klinicznych oraz naukowych, umożliwiających wdrożenie wczesnej diagnostyki oraz leczenia chorych na CRDs. Przykładami takich strategii są m.in.: Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy POLASTMA (Polska) oraz Światowy Sojusz przeciwko Przewlekłym Chorobom Układu Oddechowego (ang. *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*, GARD), którego stworzenie zaproponowało 53. Światowe Zgromadzenie Zdrowia (ang. *World Health Assembly*, WHA), zwracając się do Dyrektora Generalnego Światowej Organizacji Zdrowia o nadanie najwyższego priorytetu działaniom w zakresie profilaktyki i kontroli przewlekłych schorzeń układu oddechowego [1,11]. Szacuje się, że dziś jesteśmy

w stanie podjąć skuteczne działania profilaktyczne w zakresie następujących chorób CRDs: astma (chorobowość w 2004 r. – 300 mln), przewlekła obturacyjna choroba płuc (chorobowość w 2000 r. – 80 mln), alergiczny nieżyt nosa (chorobowość w 2006 r. – 400 mln), inne przewlekłe choroby układu oddechowego (chorobowość w 2006 r. – ponad 50 mln) i obturacyjny bezdech podczas snu (chorobowość w 2006 r. – ponad 100 mln) [11,15,16,17,18,19,20,21,22,23].

Na całym świecie wiele milionów chorych jest dotkniętych CRDs, którym można już skutecznie zapobiegać poprzez eliminację głównych czynników ryzyka przewlekłych chorób układu oddechowego, do których należą: alergeny, palenie tytoniu (w tym bierne palenie tytoniu), zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach mieszkalnych, zwłaszcza pochodzące ze spalania substancji biologicznych używanych jako opał, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, narażenie na zawodowe czynniki ryzyka oraz czynniki infekcyjne [11,15,24,25,26,27,28].

W związku z ustanowieniem światowej inicjatywy program GARD podzielono na 3 etapy, które będą realizowały zadania krótko-, średnio- i długoterminowe w ramach sześciu grup roboczych (GR), co przedstawiono w tab. 1 [11].

Narzędzia oceny i kontroli klinicznej wybranych CRDs

W świetle światowych wytycznych oraz międzynarodowych standardów potwierdzonych licznymi obserwacjami i badaniami klinicznymi – celem leczenia CRDs jest opanowanie objawów ze strony dróg oddechowych. W licznych klasyfikacjach przewlekłych chorób układu oddechowego coraz częściej zwraca się uwagę nie tylko na ciężkość przebiegu samej choroby, ale przede wszystkim na stopień klinicznej kontroli objawów, liczbę zaostrzeń i funkcjonowanie pacjentów [1,11,29,30].

Współcześnie astmę klasyfikuje się ze względu na etiologię, ciężkość i przebieg choroby, cechy toczącego się zapalenia w drogach oddechowych oraz cechy fizjologiczne. Tabela 2 przedstawia klasyfikację ciężkości astmy na podstawie obrazu klinicznego przed leczeniem według światowej strategii rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (ang. *the Global Initiative for Asthma*, GINA 2006) [29,30,31].

Aktualizacja GINA 2008 podkreśla nie tylko problem prewencji i redukcji klinicznych znamion choroby, ale także konieczność uzyskania normalizacji poziomów laboratoryjnych markerów zapalenia oraz kontrolę patofizjologicznych cech astmy oskrzelowej [31,32]. Należy zauważyć, że GINA 2006 wprowadziła nową i praktyczną klasyfikację objawów astmy oskrzelowej.

Etapy realizacji ramowego programu GARD

Tabela 1

Etap	Nazwa	Grupy robocze (GR)
1	Ocena potrzeb społecznych i wsparcie działań lokalnych	GR-1. Występowanie, czynniki ryzyka oraz monitorowanie przewlekłych chorób układu oddechowego i alergii wziewnych GR-2. Działania na rzecz poprawienia stanu wiedzy na temat przewlekłych chorób układu oddechowego.
2	Tworzenie i przyjęcie programu polityki zdrowotnej	GR-3. Promocja zdrowia oraz zapobieganie przewlekłym chorobom układu oddechowego i alergiom wziewnym GR-4. Rozpoznawanie przewlekłych chorób układu oddechowego i alergii wziewnych GR-5. Leczenie przewlekłych chorób układu oddechowego i alergii wziewnych oraz dostępność leków GR-6. Przewlekłe choroby układu oddechowego i alergii wziewne u dzieci.
3	Wdrażanie programu polityki zdrowotnej – implementacja programu na poziomie krajowym i/lub regionalnym.	

Opracowanie własne na podstawie [11].

Wyróżniono trzy stopnie kontroli choroby: astma kontrolowana, astma częściowo kontrolowana i astma niekontrolowana [30,31,32]. Stopnie kontroli astmy oskrzelowej przedstawia tab. 3.

Aby pacjentom z astmą zapewnić optymalny poziom terapii, kluczowym zadaniem jest ocena stopnia nasilenia zapalenia w układzie oddechowym. Monitorowanie choroby umożliwiają nam metody inwazyjne (biopsja błony śluzowej oskrzela, popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe), mało-inwazyjne (badania z krwi – eozynofile, białko kationowe eozynofilowe, peroksydaza eozynofilowa, rozpuszczalny receptor interleukiny 2, IgE) oraz nieinwazyjne (badanie moczu – wydalane markery: prostaglandyna 9 α , leukotrien E4; skład powietrza wydychanego – NO, CO, wodorowęglany; skład kondensatu powietrza wydychanego – markery metabolitów cysteinowych, izoprostan 8, nitrotyrozyna; badania płwociny indu-

kowanej – skład komórkowy, eozynofilowe białko kationowe, leukotrieny) [33,34]. Do metod monitorowania objawów astmy należą: badanie lekarskie, dzienniczek objawów choroby pacjenta, spirometria, pomiar PEF, test ACT™ (ang. *Asthma Control Test*, Test Kontroli Astmy, ACT). Mało-inwazyjnym sposobem oceny symptomów astmy są prowokacyjne próby oddechowe [33,35].

Użytecznym i prostym narzędziem monitorującym objawy kliniczne astmy, dostępnym zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy, jest test ACT™ [31,35]. Został on opracowany oraz wystandaryzowany przez Nathana i współpracowników [31,35]. Test składa się z pięciu pytań. Za każde z pytań można uzyskać od 1 do 5 punktów, w zależności od stopnia nasilenia danego objawu [31,35,36,37]. Tabela 4 przedstawia pytania składające się na ACT™.

Test ten w rękach lekarzy praktyków, jak i samych pacjentów stanowi szybkie narzędzie

Klasyfikacja ciężkości astmy na podstawie obrazu klinicznego przed leczeniem, GINA 2006

Tabela 2

Stopień ciężkości astmy	Objawy dzienne	Objawy nocne	Zaostrzenia	Czynność płuc	Zalecana dawka jednorazowa	
					PEF ¹ lub FEV ₁ ² w.n. ³	Zmiennosc PEF
Sporadyczna	1 w tygodniu	≤ 2 w miesiącu	krótkotrwałe	≥ 80%	20%	
Przewlekła lekka	1 w tygodniu, ale 1 dziennie	2 w miesiącu	mogą zaburzać aktywność dzienną i sen	≥ 80%	20-30%	
Przewlekła umiarkowana	codziennie, konieczność codziennych inhalacji SABA ⁴	1 w tygodniu	mogą zaburzać aktywność dzienną i sen	60-80%	30%	
Przewlekła ciężka	codziennie, ograniczenie wydolności fizycznej	częste	częste zaostrzenia	≤ 60%	30%	

¹ PEF – (ang. peak expiratory flow) szczytowy przepływ wydechowy.

² FEV₁ – (ang. forced expiratory volume in 1 second) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa.

³ w.n. – wartość nalezna.

⁴ SABA – (ang. short-acting β_2 -agonists) szybko i krótkodziałające β_2 -mimetyki.

Stopnie kontroli astmy oskrzelowej na podstawie GINA 2006 i 2008

Tabela 3

Cechy	dobra kontrola (wszystkie z poniższych)	częściowa kontrola (jeden z poniższych w tygodniu)	brak kontroli
Objawy dzienne	bez (maksimum dwa lub mniej w tygodniu)	więcej niż dwa w tygodniu	trzy lub więcej cech z tej kontroli choroby w tygodniu
Ograniczenie aktywności	bez ograniczenia	tak	
Objawy nocne/przebudzenia	bez	tak	
Zapotrzebowanie na leki ratunkowe	bez (maksimum dwa lub mniej w tygodniu)	więcej niż dwa w tygodniu	
Parametry spirometryczne (PEF lub FEV1)	w zakresie normy	< 80% wartości należnych lub najlepszych wartości danego pacjenta (o ile są znane)	
Zaostrzenia	bez	jedno lub więcej rocznie	jedno w tygodniu

Opracowano na podstawie [30,31,32].

do oceny stopnia kontroli astmy. ACT™ może być stosowany już od wieku 12 lat. Wynik testu uzyskuje się sumując punkty odpowiadające wszystkim odpowiedziom [31,35]. W zależności od liczby uzyskanych punktów można monitorować stopień kontroli astmy oskrzelowej. Liczba punktów: 25 – pełna/optymalna kontrola (nie wystąpiły żadne objawy astmy ani też żadne utrudnienia w życiu codziennym, spowodowane chorobą), 20-24 – w ciągu ostatnich 4 tygodni astma była dobrze kontrolowana, jednak nie była to pełna kontrola, poniżej 20 punktów – astma niekontrolowana, należy skontaktować się z lekarzem celem omówienia uzyskanego wyniku oraz ustalenia odpowiedniego postę-

powania, aby uzyskać lepszą kontrolę astmy [31,35].

Warto zauważyć, że w chwili obecnej zmieniło się również stanowisko Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc w zakresie całościowej oceny tej choroby. Nowe rekomendacje GOLD 2011 (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc, GOLD) ujmują chorobę w sposób wielowymiarowy, gdzie pierwszym wymiarem jest klasyfikacja według stopnia ciężkości, drugim jest liczba zaostrzeń i trzecim – funkcjonowanie pacjenta [38].

Pięć pytań składających się na test kontroli astmy – Asthma Control Test (ACT™). Do każdego pytania dołączony jest zestaw pięciu możliwych odpowiedzi stopniujących częstość występowania dolegliwości lub stopień kontroli astmy. Maksymalna ocena wynosi 25 punktów i świadczy o bardzo dobrej kontroli astmy.

Tabela 4

1. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni astma powstrzymała Pana(nią) od wykonywania zwykłych czynności w pracy, w szkole/uczelnii lub domu?
2. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni miał(a) Pan(i) duszność?
3. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni budził(a) się Pan(i) w nocy lub rano, wcześniej niż zwykle, z powodu objawów związanych z astmą (np. świszczący oddech, kaszel, duszności, ucisk lub ból w klatce piersiowej)?
4. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni używał(a) Pan(i) doraźnie szybko działającego leku wziewnego?
5. Jak ocenił(a) by Pan(i) swoją kontrolę nad astmą w ciągu ostatnich 4 tygodni?

Test kontroli astmy (ACT™) jest chroniony prawami autorskimi: (c)2002, by QualityMetric Incorporated. Asthma Control Test (TM) is a trademark of QualityMetric Incorporated.

Na przykładzie zmian GOLD w zakresie rozumienia klinicznego POChP i strategii terapeutycznych należy zauważyć, że przedstawiony powyżej podział astmy ma zatem prawdopodobnie charakter tymczasowy. Myślę, że ujęcie wielowymiarowe astmy najlepiej odzwierciedla klinikę tej choroby. Jest to jednak tylko postulat.

W nowej wersji wytycznych GOLD światowi eksperci potwierdzili, że do rozpoznania POChP w kontekście klinicznym konieczna jest spirometria. Zaproponowali dodatkowo nową strategię holistycznego podejścia do choroby. Globalna ocena POChP, służąca do wyboru optymalnej terapii, obejmuje: aktualne nasilenie objawów podmiotowych, ciężkość zaburzeń w badaniu spirometrycznym, ryzyko zaostrzeń choroby i występowanie chorób współistniejących [39,40]. Pierwszym wymiarem ujęcia choroby jest zatem wartość FEV₁ (dotychczasowe kryterium ciężkości ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych/obturacyj/ /w POChP) i liczba zaostrzeń infekcyjnych. Drugim wymiarem jest nasilenie objawów POChP mierzonych za pomocą skali CAT (ang. *COPD Assessment Test*, Test Oceny POChP) albo skali mMRC (ang. *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, Modyfikowana Skala Nasilenia Duszności) [38,39,40,41,42,43,44].

Raport GOLD 2011 potwierdził, że liczba zaostrzeń infekcyjnych jest równie dobrym predykatorem długości życia, jak wartość FEV₁. Tabela 5 przedstawia stopień obturacji dróg oddechowych według klasyfikacji GOLD na podstawie kryteriów spirometrycznych [38,39].

Tabela 6 przedstawia test CAT, który szczegółowo i precyzyjnie opisuje wpływ POChP na życie codzienne i samopoczucie pacjentów. Wynik CAT ≥ 10 punktów (zakres

Stopień obturacji dróg oddechowych wg GOLD Tabela 5

Stopień ciężkości	Kryteria spirometryczne*
GOLD 1 lekka POChP	FEV ₁ \geq 80% N
GOLD 2 umiarkowana POChP	50% \leq FEV ₁ < 80% N
GOLD 3 ciężka POChP	30% \leq FEV ₁ < 50% N
GOLD 4 bardzo ciężka POChP	FEV ₁ < 30% N

*Spirometria wykonana przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; N – wartość należna obliczona dla każdego pacjenta indywidualnie z parametrów jego wzrostu, wagi i płci. Opracowano na podstawie [38,39,40].

punktów: 0-40) wskazuje na istotne klinicznie nasilenie objawów choroby [38,39,40].

Wytyczne GOLD 2011 do oceny nasilenia objawów podmiotowych zalecają również skalę mMRC, która dobrze klasyfikuje poziom niesprawności chorych z powodu nasilenia duszności. Wynik mMRC ≥ 2 punkty (zakres punktów: 0-4) wskazuje na duże nasilenie objawów [38,39,40]. Tabela 7 prezentuje skalę nasilenia duszności mMRC.

Wprowadzona przez Raport GOLD 2011 całościowa ocena POChP umożliwia optymalizację leczenia. Dobrze odzwierciedla kliniczną ocenę choroby. Zaproponowane zalecenia odpowiednio opisują fenomeny kliniczne na podstawie nasilenia symptomów choroby (CAT, mMRC), ryzyka zaostrzeń, zaburzeń wentylacyjnych oraz współistniejących stanów zdrowotnych [38,39,40].

Farmakologiczna kontrola objawów

Opierając się na światowych zaleceniach WHO i wytycznych GARD, międzynarodowe organizacje działające we współpracy z ekspertami z zakresu pulmonologii, alergologii, immunologii, epidemiologii, patomorfologii, ekonomii i zdrowia publicznego opracowali najnowsze standardy GINA i GOLD. Nowe rekomendacje dotyczą wielu obszarów działalności lekarskiej. Aktualne raporty GINA i GOLD zebrane w światowych wytycznych

COPD Assessment Test (CAT)*

Tabela 6

Objawy	Pola odpowiedzi	Objawy	Wynik
Nigdy nie kaszlę	0-1-2-3-4-5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny w oskrzelach	0-1-2-3-4-5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0-1-2-3-4-5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0-1-2-3-4-5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0-1-2-3-4-5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodzę z domu i czuję się pewnie	0-1-2-3-4-5	Z powodu choroby płuc czuję się niepewnie wychodząc z domu	
Sypiam dobrze	0-1-2-3-4-5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0-1-2-3-4-5	Nie mam w ogóle energii do działania	

Pozycje testowe opracowano na podstawie oryginalnej wersji COPD Assessment Test dostępnej na http://www.catestonline.org/english/index_Polish.htm
 *COPD Assessment Test and CAT logo is a trademark of the GlaxoSmithKline group of companies. ©2009 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved. Specific medical advice should always be sought from a qualified medical practitioner. GlaxoSmithKline Services Unlimited. Registered in England. Company No. 01047315. Registered office: 980 Great West Road, Brentford, Middlesex. TW8 9GS, United Kingdom. C/09/136 Date of preparation: September 2009.

precyzują klinikę CRDs w zakresie definicji, rozpoznania, oceny ciężkości choroby, leczenia i rehabilitacji, a także profilaktyki.

Zgodnie z wytycznymi GINA 2009 stopień leczenia astmy przewlekłej jest wypadkową natężenia objawów i intensywności farmakoterapii [29,30,40]. Stopnie leczenia przewlekłego astmy na podstawie GINA 2009 [29,30,40]:

Stopień 1

- edukacja pacjenta
- identyfikacja i kontrola czynników ryzyka
- szybko działający β 2-mimetyk, wziewnie i doraźnie

Stopień 2

- leczenie jak w stopniu 1 oraz GKS wziewny w małej dawce
- alternatywnie do GKS wziewnego w małej dawce → lek antyleukotrienowy

Stopień 3

- leczenie jak w stopniu 1 oraz GKS wziewny w małej dawce i β 2-mimetyk długodziałający
- alternatywnie do GKS wziewnego w małej dawce i β 2-mimetyku długodziałającego → GKS wziewny w średniej lub dużej dawce
- alternatywnie do GKS wziewnego w małej dawce i β 2-mimetyku długodziałającego → GKS wziewny w małej dawce oraz lek antyleukotrienowy
- alternatywnie do GKS wziewnego w małej dawce i β 2-mimetyku długodziałającego → GKS wziewny w małej dawce oraz teofilina o przedłużonym działaniu

Stopień 4

- leczenie jak w stopniu 1 oraz GKS wziewny w średniej lub dużej dawce oraz β 2-mimetyk długodziałający
- alternatywnie do GKS wziewnego w śred-

niej lub dużej dawce oraz β_2 -mimetyku długodziałającego → GKS wziewny w średniej dawce oraz β_2 -mimetyk dłu-
godziałający i lek antyleukotrienowy

- alternatywnie do GKS wziewnego w średniej lub dużej dawce oraz β_2 -mimetyku dłu-
godziałającego → GKS wziewny w średniej lub dużej dawce i β_2 -mimetyk długodziałający oraz teofilina o przedłużonym działaniu
- alternatywnie do GKS wziewnego w śred-
niej lub dużej dawce oraz β_2 -mimetyku dłu-
godziałającego → GKS wziewny w średniej lub dużej dawce oraz lek anty-
leukotrienowy

Stopień 5

- leczenie jak w stopniu 4 oraz GKS syste-
mowy albo przeciwciała anti-IgE.

Kluczową rolę w terapii astmy odgrywają glikokortykosteroidy (GKS). Egzogenne gliko-
kortykosteroidy są najważniejszymi lekami przeciwzapalnymi, kontrolującymi przebieg astmy oskrzelowej. Zatem interakcja glikokor-
tykosteroid – receptor dla glikokortykostero-
idów ma w chwili obecnej istotne znaczenie w rozumieniu terapii astmy oskrzelowej. Jeśli przyjąć kryterium pragmatyczne użyteczności glikokortykosteroidów, to okazuje się, że ich zastosowanie było przełomowym momentem w historii leczenia astmy oskrzelowej.

Świadomość znaczenia tej grupy leków przyczyniła się do rozwoju koncepcji astmy

jako choroby zapalnej, co w chwili obecnej stanowi najważniejszy paradygmat rozumie-
nia patogenezy tej choroby. Nowoczesne leki działające na receptor glikokortykosteroidowy (GKR) charakteryzują się dużym powinowactwem do swoich receptorów oraz małą biodostępnością [45]. Są to związki lipofilne o dużej objętości dystrybucji. Niektóre gliko-
kortykosteroidy mają zdolność do tworzenia wewnątrzkomórkowych koniugatów z tłuszczem, co wpływa na ich wydłużone działanie przeciwzapalne [45].

Kompleksy GKR-GKS mogą pośrednio albo bezpośrednio wpływać na transaktywację lub transrepresję około 100 genów [46]. Ich tkan-
kowe interakcje uwarunkowane są działaniem wielu białek aktywatorowych, aktywnością cAMP (cykliczny AMP lub 3',5'-
cykliczny adenozylationofosforan), powiązaniem ze szlakami sygnałowymi kinaz białek, stanem ufosforylowania samego receptora oraz obecnością i aktywnością czynników regulujących transkrypcję genów [45,47,48].

W przewlekłym leczeniu astmy stosuje się zatem leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane regularnie (stałe, codzienne) – GKS wziewne i doustne, wziewne β_2 -mimetyki długodziałające (ang. *long acting* β_2 -*agonists*, LABA), leki przeciweleukotrieno-
we, metyloksantyny o przedłużonym działaniu, monoklonalne przeciwciała anti-IgE, czasem kromony (bardzo rzadko stosowane u doro-

Skala nasilenia duszności mMRC

Tabela 7

Stopień	Objawy
0	Duszność występująca przy dużych wysiłkach
1	Duszność występuje przy wchodzeniu na niewielkie wzniesienie lub przy szybkim marszu
2	Pacjent musi się zatrzymywać do nabrania tchu, z powodu duszności chodzi wyraźnie wolniej od rówieśników
3	Chory nie może przejść 100 m po płaskim terenie bez zatrzymania się celem nabrania oddechu
4	Duszność spoczynkowa, uniemożliwiająca choremu opuszczenie domu lub samodzielne ubranie się

stych) [40,45]. Do grupy wziewnych GKS należą: beklometazon, budesonid, cyklesonid, flutykazon, zaś do LABA zalicza się: formoterol i salmeterol [40,45]. Do grupy leków przyjmowanych doraźnie (objawowo) zalicza się wziewne szybko działające β_2 -mimetyki (ang. *short-acting β_2 -agonists*, SABA) oraz krótkodziałające wziewne leki przeciwochłoniergiczne. Do SABA należą: fenoterol i salbutamol [40,45]. Skuteczność tych grup leków wykazano w wielu obserwacjach i badaniach klinicznych. Wybór leków zależy od stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia danego pacjenta.

Ocena skuteczności leczenia możliwa jest poprzez precyzyjne monitorowanie choroby i efektów jej leczenia. Ważne jest też rejestrowanie ewentualnych działań niepożądanych po stosowanych lekach. W klinicznej ocenie kontroli objawów u pacjentów z astmą praktyczne zastosowanie znajdują skale oceny kontroli astmy (np. ACT™), dzienniczki objawów astmy, codzienne pomiary PEF oraz rejestry występujących objawów i zużytych dawek/opakowań leków [40,45].

Leczenie pacjentów z POChP zależy od ciężkości przebiegu choroby i obejmuje terapię nefarmakologiczną oraz farmakologiczną. Do pierwszej grupy należą: zaprzestanie palenia tytoniu, usprawniające ćwiczenia fizyczne, szczepienia ochronne i rehabilitacja pulmonologiczna [38,40,49,50,51,52]. Celem leczenia jest minimalizacja objawów, redukcja liczby zaostrzeń oraz ich ciężkości. Wielokierunkowa terapia przyczyniać się ma również do poprawy ogólnego stanu zdrowia. Nowy raport GOLD 2011 zaproponował model terapii indywidualnie dostosowanej do danego chorego. Przewlekłe leczenie farmakologiczne POChP z uwzględnieniem klasyfikacji pacjentów według GOLD 2011 na 4 grupy chorych (A, B, C, D) przedstawia tab. 8.

Stosowanie leków wziewnych przez chorych na POChP jest skuteczne i bardzo wygodne. W terapii choroby znajdują zastosowanie: SABA (salbutamol, fenoterol), LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol), SAMA (bromek ipratropium), LAMA (tiotropium) oraz teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Warto zauważyć, że dysponujemy dziś nowym LAMA, stanowiącym kolejną alternatywę dla tiotropium – bromkiem akolidyny. Jest to kompetycyjny, selektywny antagonistą receptorów muskarynowych. Lek ten ma silne powinowactwo do receptora M_3 . Czas wiązania bromku akolidyny z receptorem M_3 jest dłuższy niż z M_2 (6 razy). Wdychany wywołuje rozkurcz oskrzeli. Powinowactwo bromku akolidyny do receptora M_3 jest porównywalne z tiotropium i od 8 do 16 razy większe niż ipratropium.

Wziewne GKS stosuje się tylko u chorych w grupach C i D w celu zapobiegania zaostrzeniom POChP (budesonid, flutykazon). Terapia łączona (skojarzenie LABA+GKS) jest skuteczniejsza niż stosowanie tych leków osobno. Nie rekomenduje się przewlekłej systemowej glikokortykosteroidoterapii. Brak jest obecnie dowodów na korzyści z tego typu leczenia. Obserwowane są natomiast liczne powikłania [38,39,40].

Kluczowe w ocenie skuteczności leczenia jest monitorowanie objawów i postępu choroby. Do klinicznej oceny kontroli POChP służą wystandaryzowane testy (CAT, mMRC), badania czynnościowe układu oddechowego, badania gazometryczne oraz najważniejsze: badanie podmiotowe i przedmiotowe. Konieczne jest również monitorowanie występowania wszystkich zaostrzeń z precyzyjną oceną ich częstości, ciężkości i, o ile jest to możliwe, identyfikacją przyczyn [38,39,40].

Podsumowanie

Choroby niezakaźne są coraz poważniejszym problemem zdrowia publicznego w skali globalnej. W ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwuje się wzrastającą chorobowość w zakresie przewlekłych chorób układu oddechowego. Epidemiologia astmy i POChP staje się wyzwaniem dla współczesnej medycyny, zwłaszcza w zakresie pulmonologii i alergologii. Nowe wytyczne GINA oraz GOLD ułatwiają nam w istotny sposób prowadzenie wczesnej diagnostyki i leczenia. Wskazują także na konieczność wdrażania intensywnych działań profilaktycznych CRDs oraz rehabilitacji oddechowej. Współcześnie mamy do dyspozycji standaryzowane, proste i skuteczne narzędzia klinicznej oceny oraz kontroli objawów astmy (m.in. ACT™) oraz POChP (m.in. CAT, mMRC).

Międzynarodowe wytyczne ułatwiają lekarzom praktykom dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorych oraz umożliwiają skuteczne leczenie pacjentów z astmą, czy POChP. Światowe standardy wskazują również na konieczność identyfikacji i natychmiastowego leczenia wszystkich współistniejących dolegliwości, co potwierdza holistyczne podejście oraz wielowymiarowe spojrzenie na pacjenta, zgodnie z nowym paradygmatem leczenia. Współcześnie brak jest leków hamujących wieloletnią utratę czynności płuc. Zatem kardynalnym zadaniem lekarza praktyka jest kompleksowe i zindywidualizowane podejście do chorych na CRDs.

Warto podkreślić potencjalną rolę nowych markerów zapalenia w przebiegu wielu przewlekłych chorób układu oddechowego,

Przewlekłe leczenie farmakologiczne POChP wg GOLD 2011

Tabela 8

Leczenie farmakologiczne	Grupy pacjentów chorujących na POChP			
	A	B	C	D
pierwszego wyboru	SAMA PRN lub SABA PRN	LAMA lub LABA	iGCS+LABA lub LAMA	iGCS+LABA lub LAMA
drugiego wyboru	LAMA lub LABA lub SABA i SAMA	LAMA i LABA	LAMA i LABA	iGCS i LAA lubi GCS+LABA i LAMA- lub iGCS+LABA i PD-4I lub LAMA i LABA lub LAMA i PD-4I
alternatywne*	TH	SABA i/lub SAMA TH	PD-4I SABA i/lub SAMA TH	CC SABA i/lub SAMA TH

Opis: CC (ang. *carbocysteine*; *karbocysteina*), iGCS (ang. *inhaled glucocorticoids*; *wziewne glikokortykosteroidy*), LABA (ang. *long acting beta agonist*; *długodziałający β2-mimetyk*), LAMA (ang. *long acting muscarinic antagonist*; *długodziałający lek antycholinergiczny*), SABA (ang. *short acting beta agonist*; *krótkodziałający β2-mimetyk*), SAMA (ang. *short acting muscarinic antagonist*; *krótkodziałający lek antycholinergiczny*), PD-4I (ang. *phosphodiesterase-4 inhibitor*; *inhibitor fosfodiesterazy-4*), TH (ang. *theophylline*; *teofilina*), PRN (łac. *pro re nata*; *w razie potrzeby*).

* Leki w tym rzędzie mogą zostać użyte w monoterapii lub w połączeniu z innymi preparatami pierwszego i drugiego wyboru.

kórych ekspresja zależy od licznych genów, w procesie identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku cięższego przebiegu choroby oraz planowania indywidualnej farmakoterapii. Mogą one stać się już w niedalekiej przyszłości ważnym narzędziem diagnostycznym w rękach lekarzy klinicystów, co – miejmy nadzieję – znajdzie również swoje odzwierciedlenie w kolejnych aktualizacjach międzynarodowych wytycznych skupionych w światowym sojuszu GARD.

Piśmiennictwo:

- Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on noncommunicable diseases 2010. 1.Chronic disease - prevention and control. 2.Chronic disease - epidemiology. 3.Chronic disease - mortality. 4.Cost of illness. 5.Delivery of health care. 1.World Health Organization. ISBN 978 92 4 156422 9 (NLM classification: WT 500) ISBN 978 92 4 068645 8 (PDF). <http://www.who.int>
- World Economic Forum; Global Risks 2009: A Global Risk Network Report; July 2009.
- World Health Organization; Preventing Chronic Diseases a Vital Investment; World Health Organization Cataloguing-in-Publication Data, 2005.
- "Well-being-absenteeism, presenteeism, costs and challenges," *Oxford Journals* 58,8: 522-524.
- Bray, Helen, Office for National Statistics, "2006 based national population projections for the UK and constituent countries" <http://www.gad.gov.uk/Documents/Demography/Projections/PT1312006-basedNPP.pdf>
- "Well-being-absenteeism, presenteeism, costs and challenges," *Oxford Journals* 58,8: 522-524.
- Sainsbury Centre for Mental Health. *Mental Health at Work: Developing the Business Case*. Policy Paper 8. London: Sainsbury Institute for Mental Health, 2007.
- World Health Organization; Global Status Report on Noncommunicable Diseases; World Health Organization Cataloguing-in-Publication Data, 2011.
- Michael Gordoff and Michael R. Reich, "Partnerships to Provide Care and Medicine for Chronic Diseases: A Model For Emerging Markets," *Health Affairs* 29 (December 2010): 2206.
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, www.ifpma.org
- Światowy Sojusz przeciwko Przewlekłym Chorobom Układu Oddechowego. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Przewlekłowodzagaoda z: *European Respiratory Journal* 2007, 29: 233-239. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2008, tom 76, nr 3, strony 160-169.
- Strong K., Mathers C., Leeder S., Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet* 2005; 366: 1578-1582.
- Lee J. Global health improvement and WHO: shaping the future. *Lancet* 2003; 362: 2083-2088.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision Version for 2003*. Geneva, World Health Organization Press, 2003.
- 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: 469-478.
- The World Health Organization. *Preventing risks and taking action. W: The world health report. World Health Organization Press, Geneva 2002: 167.*
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
- Janson C., Anto J., Burney P. i wsp. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. Eur. Respir. J.* 2001; 18: 598-611.
- Ross M.H., Murray J. Occupational respiratory disease in mining. *Occup. Med. (Lond.)* 2004; 54: 304-310.
- Barbosa M.M., Lamounier J.A., Oliveira E.C. i wsp. Pulmonary hypertension in schistosomiasis mansoni. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; 90: 663-665.
- Powers D.R., Chan L.S., Hiti A., Ramicone E., Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 363-376.
- Gislason T., Almqvist M., Eriksson G., Taube A., Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men – an epidemiological study. *J. Clin. Epidemiol.* 1988; 41: 571-576.
- Enright P.L., Newman A.B., Wahl P.W., Manolio T.A., Haponik E.F., Boyle P.J. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996; 19: 531-538.
- Ezzati M., Lopez A.D. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-852.
- Janson C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8: 510-516.
- Bruce N., Perez-Padilla R., Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull. World Health Organ.* 2000; 78: 1078-1092.
- American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 665-673.
- Balmes J., Becklake M., Blanc P. i wsp. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 787-797.
- Global Initiative for Asthma /2006/. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków; 2007.
- Global Initiative for Asthma /2007/. GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008; 31: 143-178.
- Michał Panek, Tadeusz Pietras, Andrzej Witusik, Piotr Kuna. Test Kontroli Astmy – użyteczne narzędzie monitorujące objawy astmy oskrzelowej w rękach pacjentów i lekarzy praktyków. *TERAPIA* NR 4 (255), KWIECIEŃ 2011, Strona 17-20.
- Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2008. Wydanie specjalne 5/2009. *Med. Prakt. Kraków* 2009.
- Komisja Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Przewodnicząca Komisji: prof. Ryszarda Bożena Chazan. Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Astma ciężka. *Polska Akademia Nauk, Warszawa*; 2009.
- Ian M, Adcock I, Ford P, Bhavsar P, Ahmad T, Chung K. Steroid resistance in asthma: mechanisms and treatment options. *Curr Allergy Asthma.* 2008; 8:171-178.
- Nathan R, Sorkness C, Kosinski M, Schatz M, Li J, Marcus P, Murray J, Pendergraft T. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:59-65.
- Izabela Kupczyk-Lipińska, Piotr Kuna. Jak osiągnąć i utrzymać kontrolę astmy. *Terapia* 4 (191), kwiecień 2007, Strona 21-27.
- Kupczyk M., Kuna P.: Test kontroli astmy - Asthma Control Test (ACT™) - w codziennej praktyce lekarskiej. *Terapia* 2006, 4: 15-17.
- Michał Panek, Tadeusz Pietras, Piotr Kuna. Współczesne leczenie POChP w świetle nowych wytycznych GOLD. *TERAPIA* NR 4 (271), KWIECIEŃ 2012, Strona 71-82.
- The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from URL: <http://www.goldcopd.org>. 2011.
- Andrzej Szczekliki: *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2012.
- Jones P., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W., Kline Leidy N.: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009, 34: 648-654.
- Jones P., Harding G., Wiklund I., Berry P., Leidy N.: Improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardised assessment tool. *Prim Care Respir J* 2009, 18: 208-215.
- Dodd J., Hogg L., Nolan J., Jefford H., Grant A., Lord V., Falzon C., Garrod R., Lee C., Polkey M., Jones P., Man W., Hopkinson N.: The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011, 66: 425-429.
- Wedzicha J., Bestall J., Garrod R., Garnham R., Paul E., Jones P.: Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998, 12: 363-369.
- 1.45. Droszcz W. *Astma*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2007.
- Barnes P. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006; 148:245-254.
- Jenkins P, Pullen C, Darimont B. Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. *TEM.* 2001; 12:122-126.
- deRijk R, Schaaf M, de Kloet E. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 81:103-122.
- Young P, Dewese M, Fergusson W, Kolbe J. Respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: predictors of nonadherence. *Eur Respir J.* 1999 Apr;13(4):855-9.
- Young P, Dewese M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med.* 1999 Feb;29(1):59-65.
- Berry MJ, Rejski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Oct;160(4):1248-53.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 Jan 29;355(9201):362-8.

dr n. med. Michał Panek, prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna
e-mail: michalmp@poczta.onet.pl, pkuna@baricki.internetsd.pl