

Razina kontrole astme kao mjera primjerenosti terapijskog odabira

Asthma Control Level as an Indicator of the Appropriateness of Therapy

Ivan Gudelj¹, Neven Tudorić²

¹Klinika za plućne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

²Zavod za pulmologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

Sažetak Sve veći broj prikupljenih činjenica o prirodnom tijeku astme potvrđuje upalu, hiperreaktivnost, remodeliranje i ireverzibilno slabljenje plućne funkcije kao linearni slijed zbijanja tijekom dužeg vremena u većine bolesnika s astmom. Pravodobna i dugotrajna primjena inhalacijskih kortikosteroida kao najsnažnijih protuupalnih lijekova učinkovito kontrolira simptome te prevenira remodeliranje i ireverzibilni gubitak plućne funkcije. Liječenje usmjereno samo nestanku simptoma i poboljšanju plućne funkcije često ne osigurava optimalnu kontrolu astme. Terapijske odluke treba temeljiti na pokazateljima koji uzimaju u obzir različite aspekte kontrole te izravno ili neizravno daju uvid u razinu upalne reakcije u dišnim putovima bolesnika. Loša kontrola astme odražava neprimjereno liječenje, tj. neadekvatno liječenje upale u dišnim putovima. To je u znatnoj mjeri posljedica neopravdano skromnih očekivanja bolesnika i neprimjereno niskih ciljeva liječenja. Potpuna kontrola astme uz adekvatnu primjenu temeljnih lijekova, u odgovarajućoj dozi i dovoljno dugo, ostvariv je cilj liječenja u većine bolesnika.

Ključne riječi: astma, kontrola astme, upala, hiperreaktivnost, remodeliranje, liječenje

Summary An increasing number of facts on the natural course of asthma confirms that inflammation, hyperreactivity, remodelling and irreversible loss of lung function are linear events occurring over a long period of time in the majority of asthma patients. A timely and long-term use of inhaled corticosteroids, as the most potent anti-inflammatory drugs, provides an efficient control of symptoms and prevents remodeling and irreversible loss of lung function. Often, the treatment focused only on alleviation of symptoms and improvement of lung function does not ensure optimal asthma control. Therapeutic decisions should be based on indicators which take into account various aspects of asthma control and which, either directly or indirectly, show the level of inflammatory reactions in airways. Poor asthma control is a sign of inappropriate treatment, i.e. inadequate treatment of airway inflammation. To a significant extent it results from unreasonably modest patient expectations and inappropriately low treatment goals. Full asthma control can be achieved in most patients if the appropriate doses of basic medicines are used over a sufficiently long period of time.

Key words: asthma, asthma control, inflammation, hyperreactivity, remodeling, treatment

Tijekom posljednjih desetljeća postignut je znatan napredak u razumijevanju prirode astme i njezinu liječenju. Afirmacija kronične upale kao osnovnoga patogenetskog mehanizma astme preusmjerila je liječenje ove bolesti sa simptomatskog k temeljnom, protuupalnomu. Cilj je ovog liječenja postizanje dobre, po mogućnosti potpune kontrole astme. U Hrvatskoj je višegodišnjom implementacijom smjernica za liječenje astme (1, 2) značajno ujednačeno i poboljšano dijagnosticiranje i zbrinjavanje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Pri tome je promica-

nje važnosti pravodobne i učinkovite primjene protuupalnih lijekova, poglavito inhalacijskih kortikosteroida (ICS), bilo osobito važno. Ipak, svakodnevna praksa pokazuje da u znatnog broja bolesnika postavljeni cilj, zadovoljavajući stupanj kontrole astme, nije dostignut. Čini se da je to u velikoj mjeri posljedica tradicionalne orijentacije smjernica korekciji nalaza plućne funkcije pri čemu se ne akceptira kompleksnost manifestacija astme. Nasuprot tomu, recentne smjernice GINA nalažu procjenu ukupne kontrole astme kao glavnu mjeru uspješnosti liječenja i kriterij

odabira terapije (1). Karakteristike različitih razina kontrole astme prikazane su u tablici 1. U nastavku ovog teksta razmatraju se aspekti kontrole astme, ostvarivost potpune kontrole te značenje procjene kontrole astme kao mjere učinkovitosti liječenja.

Tablica 1. Karakteristike različitih razina kontrole astme prema smjernicama GINA (za detalje vidi ref. 1).
Legenda: SABA – simpatomimetik kratkog djelovanja, FEV₁ – forsrani ekspiratorni volumen u 1. sekundi, PEF – vršni ekspiratorni protok.

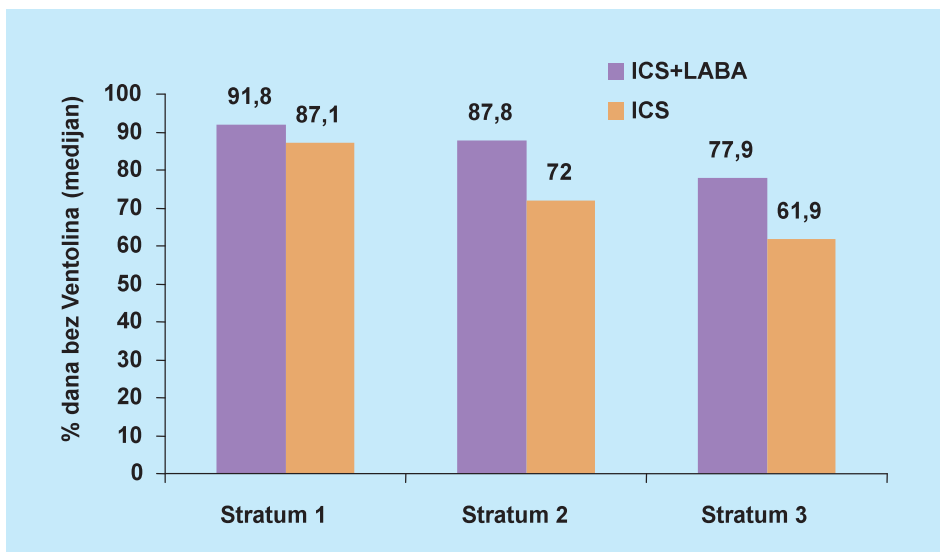
Karakteristike astme	Kontrolirana	Djelomično kontrolirana	Nekontrolirana
Dnevni simptomi	Ništa (≤ 2x na tjedan)	≥ 2x na tjedan	≥ 3 karakteristike djelomično kontrolirane astme u bilo kojem tjednu
Ograničenje fizičkih aktivnosti	Ništa	Bilo koje	
Noćni simptomi - buđenja	Ništa	Bilo koji	
Potreba za hitnim lijekom (SABA)	Ništa (≤ 2x na tjedan)	≥ 2x na tjedan	
Plućna funkcija (FEV ₁ ili PEF)	Normalna	< 80%	
Egzacerbacije	Ništa	≥ 1x na god.	

Je li kontrola astme ostvariv cilj?

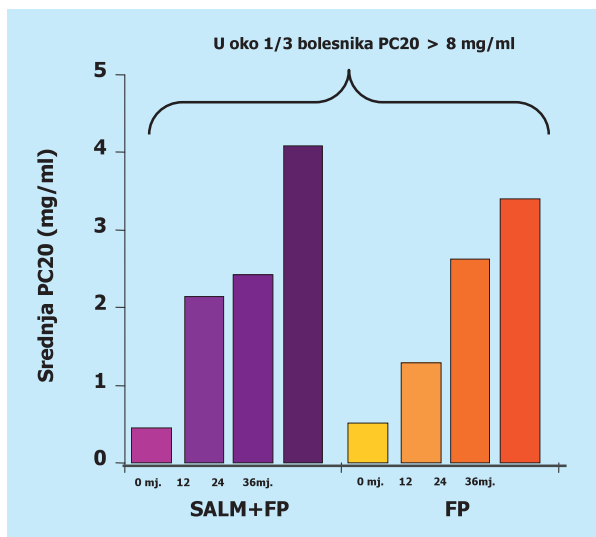
Na početku rasprave valja odgovoriti na logično pitanje je li, i u kojem opsegu, kontrola astme moguća te postoje li u prihvaćenim smjernicama ograničenja koja nas u tome onemogućuju. Kliničko ispitivanje GOAL (*Gaining Opti-*

mal Asthma Control) provedeno je s namjerom da odgovori upravo na ovo pitanje (3). Ovo 12-mjesečno, stratificirano, randomizirano, dvostrukoslijepo ispitivanje paralelnih grupa na gotovo 3.500 bolesnika s astmom različita stupnja težine, pokazalo je da se dobra kontrola može postići u velike većine bolesnika, a u njih 47-70%, ovisno o stupnju težine bolesti, i potpuna kontrola astme. U odnosu prema ICS-u, potpuna kontrola postignuta je brže i uz nižu ukupnu dozu kortikosteroida primjenom kombinacije ICS-a i simpatomimetika dugog djelovanja (LABA). Ova kombinacija omogućila je u većine bolesnika normalnu kakvoću života, odsutnost egzacerbacija i odsutnost potrebe za lijekovima za nuždu (slika 1). Rezultati ispitivanja GOAL sugeriraju potpunu kontrolu kao ostvariv cilj liječenja astme u znatnog broja bolesnika, a ICS ili kombinaciju ICS-a i LABE, primijenjenu u pravoj dozi i dovoljno dugo, kao optimalan odabir za postizanje ovog cilja. Rezultati studije GOAL nadalje sugeriraju prolongirano liječenje, bez potrebe čestih korekcija doze. To u velike većine bolesnika znatno reducira potrebu za bronhodilatatorima kratkog djelovanja i dramatično smanjuje učestalost egzacerbacija.

Pri analizi rezultata ispitivanja GOAL često se raspravlja o njihovoj primjenjivosti na stvarni život osobito zbog činjenice da je značajan broj ispitanika pri kraju ispitivanja primao visoke doze ICS-a. Klinička studija planirana tako da oponaša stvarni život potvrdila je dobivene rezultate. Tijekom ovoga trogodišnjeg ispitivanja liječnicima je bilo dopušteno modificirati (smanjiti ili povećati) postojeću terapiju astme sukladno procjeni razine kontrole (4). Na kraju ispitivanja čak je 73% bolesnika primalo kombinaciju ICS-a i LABE, 21% samo ICS, a njih 5% samo LABU. U bolesnika na kombinacijskom liječenju znatno je smanjena stopa egzacerbacija, a u velikom broju njih normalizirana je reaktivnost bronha (BHR), inače najtvrdokorniji pokazatelj aktivnosti upalnih zbivanja u dišnim putovima astmatičara (slika 2) (4).



Slika 1. Tijekom jednogodišnjeg liječenja modificiranog prema razini kontrole astme značajno je smanjena uporaba kratko djelujućih simpatomimetika. Kombinacija ICS-a i LABE bila je učinkovitija od ICS-a. Stratum 1, 2 i 3 odgovaraju blagoj, srednje teškoj i teškoj astmi (prema WOODCOCK AA i sur. *Prim Care Respir J* 2007., za detalje vidi ref. 3)



Slika 2. Kontinuirano i dugotrajno protuupalno liječenje značajno je smanjilo hiperreaktivnost bronha u bolesnika s astmom. U trećine je bolesnika na kraju liječenja reaktivnost bronha normalizirana: PC20 metakolina >8 mg/ml (4).
Legenda: SALM - salmeterol, FP - flutikazon propionat

Pokazatelji razine upale u dišnim putovima

U kliničkoj se praksi pri odlukama o korekciji doze liječni- ni najčešće oslanjaju na anamnestičke podatke o razini simptoma i nalaze plućne funkcije. Pri tome se često ne vodi računa da su simptomi astme samo jedna od posljedica kronične upalne reakcije u dišnim putovima zbog čega ne mogu poslužiti kao dostatan pokazatelj uspješnosti njezina liječenja. Podaci o simptomima i njihovu intenzitetu često su manjkavi. Bolesnici svjesno ili nesvjesno "pristaju" na određenu razinu simptoma. U želji da ih izbjegnu oni smanjuju fizičke aktivnosti te izbjegavaju boravak na otvorenome kako bi izbjegli kontakt s okolišnim alergenima ili onečišćenjima zraka. Često se događa da bolesnik na redovitim kontrolama izjavljuje da je dobro, da bi se poslije ciljanim pitanjima ustanovilo da je životne navike prilagodio bolesti: prestao se baviti nekom fizičkom aktivnošću, sportom, reducirao socijalne kontakte ili da postoje znakovi aktivne bolesti, nekvalitetan san, povremena potreba za simpatomimeticima kratkog djelovanja (SABA) i sl.

Dodatni pokazatelji kontrole astme jesu egzacerbacije, varijabilnost plućne funkcije (FEV₁, PEF), BHR, remodeliranje (reverzibilnost bronhoopstrukcije) te uporaba SABE. Iako su ovi pokazatelji obično teže prepoznatljiv i teže mjerljiv indikator upalnih zbivanja, čini se opravdanim nastojati što objektivnije "izmjeriti" razinu upalnih zbivanja u dišnim putovima. Dvije često citirane kliničke studije pokazuju da se astma uspješnije liječi ako se terapija odabere na temelju objektivnih pokazatelja upale nego prema intenzitetu simptoma. Sont i sur. 1999. godine (5) dokazali su tijekom dvogodišnjeg perioda uspješnije liječenje astme u bolesnika u kojih je doza lijeka određena prema na-

lazu BHR-a u odnosu prema bolesnicima liječenim prema nalazu plućne funkcije. Autori sugeriraju da liječenje temeljeno samo na simptomima i s ciljem poboljšanja plućne funkcije često ne osigurava optimalnu kontrolu astme. Autori nadalje sugeriraju mjerenje BHR-a kao dobar pokazatelj suboptimalne kontrole astme i prilagodbe doze temeljnih lijekova nalazu ovog testa. Green i sur. 2002. godine (6) liječili su tijekom 12 mj. bolesnike sa srednje teškom/teškom astmom prema simptomima, sukladno smjernicama Britanskoga torakalnog društva (BTS) ili u odnosu prema razini eozinofila u iskašljaju. Bolesnici u kojih je doza lijekova prilagođena razini eozinofila imali su značajno manji broj egzacerbacija i hospitalizacija te za 63% nižu razinu eozinofila u iskašljaju. Ukupno propisana doza inhalacijskih i sustavnih kortikosteroida nije se razlikovala, što znači da je bolji terapijski učinak postignut bez dodatnih temeljnih lijekova.

S obzirom na važnost dobivenih rezultata treba istaknuti da navedene dijagnostičke metode (učestalo mjerenje BHR-a i određivanje eozinofila u iskašljaju) nisu prikladne za svakodnevnu kliničku primjenu. Stoga su kliničari u potrazi za objektivnim pokazateljem aktivnosti upale u dišnom sustavu rado prihvatili znatno jednostavniju dijagnostičku metodu, mjerenje izdisajne frakcije NO (FeNO). U rukama iskusnog kliničara ova metoda uvelike olakšava terapijske odluke u liječenju astme, barem u nekim kategorijama bolesnika (7). Utvrđene su ove činjenice: inicijalne vrijednosti FeNO iznad 40-50 ppb dobar su prediktor povoljnog terapijskog odgovora na ICS, redukcija FeNO za 40% inicijalnih vrijednosti pokazatelj je da terapija kojom je ovaj rezultat postignut vodi optimizaciji kontrole bolesti, osobito u bolesnika koji primaju niske do srednje visoke doze ICS-a, u stabilnih bolesnika u kojih je FeNO manji od 30 ppb vrlo je malena vjerojatnost egzacerbacije tijekom 90 dana, porast FeNO veći od 30% predznak je težeg pogoršanja itd. (7-9). Treba ipak istaknuti da recentne meta-analize osporavaju korist sustavnog mjerenja FeNO u donošenju diferentnih terapijskih odluka u svih bolesnika s astmom (10, 11).

ACT: jednostavna integralna mjera kontrole astme

Zbog navedenoga posljednjih se godina učestalo nalaže potreba jednostavnog i primjenjivog pokazatelja kontrole astme. Čini se da će Asthma Control Test (ACT) ispuniti upravo ovu zadaću (12). U izradi ovog upitnika inicijalno su postavljena 22 pitanja: 8 pitanja o specifičnim simptomima, 9 pitanja o utjecaju astme na specifične aktivnosti, 4 pitanja o uporabi lijekova i medicinskih usluga za liječenje astme te jedno pitanje za ocjenu opće kontrole astme. Konačni oblik ovoga validiranog upitnika sadržava samo 5 pažljivo odabranih pitanja koja vrlo pouzdano diskriminiraju bolesnike s obzirom na razinu plućne funkcije i ukupnu kontrolu bolesti. Noviji radovi pokazuju da ACT vrlo dobro korelira s razinom kontrole astme definiranom u smjernicama GINA, kao i s nekim pokazateljima upale (13, 14). Uz navedeno, ACT je jednostavna, brza i jeftina metoda pa se

može ponoviti pri svakom kontrolnom pregledu.

Treba istaknuti da se prije spomenute Smjernice pretežitom bave načinom postizanja optimalne kontrole astme pri čemu nude znatno manje podataka o dužini liječenja, načinu smanjivanja terapije i njezinu eventualnom izostavljanju. U daljnjem tekstu raspravlja se kako održati optimalnu kontrolu astme, koliko dugo propisivati lijekove te na koji način smanjiti terapiju, a da se pritom razina kontrole ne pogorša.

Posljedice neprimjerenog liječenja

Valja imati na umu da se radi o odlukama koje mogu imati dalekosežne posljedice. Neadekvatno liječena i loše kontrolirana astma može s vremenom značajno oslabiti plućnu funkciju. U ispitivanju Roorde i sur. u 76% ispitanika u kojih je astma dijagnosticirana do 10 god. utvrđeni su simptomi bolesti i u odrasloj dobi. Više simptoma, manji FEV₁ i jači BHR u djetinjstvu bili su povezani s lošijom prognozom i značajnijim padom plućne funkcije u odrasloj dobi (15). Sličan nalaz progresivnog slabljenja plućne funkcije, neovisan o pušenju, utvrđen je i u odraslih astmatičara. 20-godišnjim praćenjem 1.059 bolesnika utvrđeno je da je prosječan nepušač bez astme (muškarac, 60 god., 175 cm) imao FEV₁ od 3,05 L, a odgovarajući pušač s astmom samo 1,99 L (16). Ulrik i sur. utvrdili su među nepušačima s astmom ispitanike s osobito brzim slabljenjem plućne funkcije i ireverzibilnom bronhoopstrukcijom nalik onoj u KOPB-u (17). U ovih je bolesnica inicijalno utvrđena osobito varijabilna plućna funkcija i loše kontrolirana upalna reakcija u dišnim putovima. Ovo podupire pretpostavku da loše kontrolirana upala pogoduje ubrzanom remodeliranju bronha koje je odgovorno za progresivno i ireverzibilno slabljenje plućne funkcije. Na sreću, utvrđeno je da pravodobna i dugotrajna primjena ICS-a poboljšava plućnu funkciju i smanjuje razinu BHR-a, dok zakasnjelo uvođenje ICS-a uzrokuje trajno lošiju plućnu funkciju koju nije moguće nadoknaditi njihovom naknadnom prolongiranom uporabom (18). U prilog navedenoj vezi između aktivne upale i ireverzibilnog slabljenja plućne funkcije govori i nalaz da viša razina eozinofila u iskašljaju djece s astmom korelira s razinom pada plućne funkcije u odrasloj dobi (19).

Kako terapiju prilagoditi stupnju kontrole astme?

Liječenje je astme dugotrajno. Mnogo je studija, uključujući prije citirane, pokazalo potrebu i korist dugotrajnog liječenja, osobito ako se želi smanjiti BHR, surogatni marker aktivne upale u dišnim putovima (3, 4). Obustavljanje protuupalne terapije u bolesnika s teškom trajnom astmom u pravilu nije moguće, dok je u onih sa srednje teškom trajnom astmom još uvijek predmet diskusije. Pri odluci o prekidu protuupalnog liječenja savjetuje se prikupiti objektivne pokazatelje kontrole upale (normalizacija broja eozinofila u iskašljaju, normalan nalaz FeNO, normalna reaktivnost bronha) te ih kontrolirati nekoliko tjedana nakon prekida liječenja. Ako se jave pokazatelji reaktivacije upale čak i bez znakova kliničkog pogoršanja, potrebno je intenzivirati terapiju do razine uz koju je bolest bila pod kontrolom. Više je odgovora na pitanje kako smanjiti terapiju. Više studija uspoređuje, u bolesnika liječenih kombinacijom ICS-a i LABE, prijelaz na kombinirani preparat s nižom dozom ICS-a i nastavak liječenja ICS-om u monoterapiji (20-22). Čini se da je korisnije prijeći na kombinirani preparat s nižom dozom ICS-a. Za razliku od bolesnika koji su prevedeni na monoterapiju ICS-om, u ovih bolesnika nije došlo do pogoršanja razine kontrole astme, slabljenja plućne funkcije (PEF) i povećanja potrebe za salbutamolom (20-22).

Zaključak

Može se zaključiti da je kronična upala dišnih putova temeljno patofiziološko obilježje astme. Ona uzrokuje simptome bolesti, BHR, a u konačnici i morfološke promjene dišnih putova (remodeliranje). Liječenje usmjereno samo nestanku simptoma i poboljšanju plućne funkcije često ne osigurava optimalnu kontrolu astme. Terapijske odluke treba temeljiti na pokazateljima koji uzimaju u obzir različite aspekte kontrole te izravno ili neizravno daju uvid u razinu upalne reakcije u dišnim putovima bolesnika. Loša kontrola astme odražava neprimjerenost liječenja, tj. neadekvatno liječenje upale u dišnim putovima. To je u znatnoj mjeri posljedica neopravdano skromnih očekivanja bolesnika i neprimjerenost niskih ciljeva liječenja. Potpuna kontrola astme uz adekvatnu primjenu temeljnih lijekova, u odgovarajućoj dozi i dovoljno dugo, ostvariv je cilj liječenja u većini bolesnika.

Literatura

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2006. Dostupno: www.ginasthma.org; accessed January 09 2007.
2. TUDORIĆ N, VRBICA Z, PAVIČIĆ F i sur. M. Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society. *Liječ Vjesn* 2007;129:315-21.
3. BATEMAN ED, BOUSHEY HA, BOUSQUET J i sur. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
4. LUNDBÄCK B, RÖNMARK E, LINDBERG A i sur. Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respir Med* 2009;103:348-55.
5. SONT JK, WILLEMS LN, BEL EH i sur. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
6. GREEN RH, BRIGHTLING CE, MCKENNA S i sur. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
7. MICHILS A, LOUIS R, PECHÉ R i sur. Exhaled nitric oxide as a marker of asthma control in smoking patients. *Eur Respir J* 2009;33:1295-301.
8. JONES SL, KITTELSON J, COWAN JO i sur. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-43.
9. GELB AF, FLYNN TAYLOR C, SHINAR CM i sur. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006;129:1492-9.
10. PETSKY HL, CATES CJ, LI A i sur. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006340.
11. PETSKY HL, CATES CJ, LASSERSON TJ i sur. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2010 (u tisku).
12. NATHAN RA, SORKNESS CA, KOSINSKI M i sur. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
13. SHIOTA N, YOKOYAMA A, HARUTA Y i sur. Association of airway inflammation with asthma control level evaluated by the asthma control test. *J Asthma* 2011;48:907-13.
14. MIEDINGER D, NEUKOMM E, CHHAJED PN i sur. The use of the Asthma Control Test in General Practice and its Correlation with Asthma Control according to the GINA Guidelines. *Curr Med Res Opin* 2011 (u tisku).
15. ROORDA RJ, GERRITSEN J, Van AALDEREN WM i sur. Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:575-84.
16. LANGE P, PARNER J, VESTBO J i sur. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
17. ULRİK CS, BACKER V. Non-reversible airflow obstruction in life-long non-smokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J* 1999;14:892-6.
18. HAAHTELA T, JARVINEN M, KAVA T i sur. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
19. ULRİK CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
20. BATEMAN ED, JACQUES L, GOLDFRAD C i sur. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:563-70.
21. GODARD P, GREILLIER P, PIGEARIAS B i sur. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med* 2008;102:1124-31.
22. KOENIG SM, OSTROM N, PEARLMAN D i sur. Deterioration in asthma control when subjects receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg Diskus are "stepped-down". *J Asthma* 2008;45:681-7.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Gudelj, dr. med.
 Klinika za plućne bolesti Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Splitu
 KBC Split
 21000 Split, Spinčićeve 1
 e-mail: ivan.gudelj.1956@gmail.com

Primljeno/Received:

28. 10. 2011.
 October 28, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

2. 11. 2011.
 November 2, 2011