

Obravnava astme v Sloveniji – prospektivna opazovalna raziskava

Managing of asthma in Slovenia – prospective observational study

Stanislav Šuškovič

Povzetek: Veliko bolnikov ima kljub zdravlilom slabo urejeno astmo. V opazovalni prospektivni raziskavi smo preučevali v kolikšni meri se da urejenost astme še dodatno izboljšati. V raziskavo je bilo vključenih 425 bolnikov z neurejeno astmo, katerim so zdravniki po lastni presoji spremenili terapijo. Izkazalo se je, da so zdravniki veliki večini bolnikom, ki so imeli do vključitve v raziskavo predpisan olajševalec, inhalacijski glukokortikoid brez ali z dolgodelujočim simpatikomimetikom dodatno predpisali montelukast 10 mg/dan. Bolnikom se je statistično signifikantno (vse $p < 0.001$) po 6 tednih dodanega montelukasta ne glede na izhodiščno terapijo izboljšala pljučna funkcija (merjena s PEF in/ali FEV1), zmanjšala pogostnost dnevnih in nočnih simptomov ter popravila telesna zmogljivost. Bolniki so ocenili, da se jim je kakovost življenja pomembno izboljšala. Menimo, da je potrebno redno razkrivanje stopnje urejenosti astme ter da montelukast pomembno izboljša parametre urejenosti astme ne glede na predhodno terapijo, celo pri bolnikih, ki imajo neurejeno astmo ob prejetju fiksne kombinacije inhalacijskega glukokortikoida z dolgodelujočim simpatikomimetikom beta2.

Gljučne besede: Urejenost astme, montelukast, inhalacijski glukokortikoid, dolgodelujoči simpatikomimetik beta2

Abstract: Many patients have in spite of regular treatment still poorly controlled asthma. In prospective observational study we questioned the possibility of further improving the level of asthma control. 425 patients with uncontrolled asthma were included. At first visit the treatment plan was changed according to physician's preference. As patients were before the entry in to the study treated with short acting bronchodilators, inhaled glucocorticoids alone or in fixed combination with long acting beta2 sympathicomimetics most of the included patients were additionally treated for next 6 weeks with montelukast 10 mg/day. In that period control of asthma statistically significantly improved with less day or night symptoms, improved exercise tolerance and heightened quality of life (all $p < 0.001$). Lung function also statistically significantly improved (PEF or/and FEV1, $p < 0.001$). It was concluded, that addition of montelukast is useful in patients with uncontrolled asthma even in patients, treated with fixed combination of inhaled glucocorticoid and long acting sympaticomimetic beta2.

Key words: Control of asthma, montelukast, inhaled glucocorticoid, long acting sympaticomimetic beta2.

1 Uvod

Astma je bolezen za katero je značilno persistentno vnetje bronhijev, ki se kaže s simptomi težkega dihanja, piskanja, kašljanja in tiščanja v prsih. Vnetje prispeva k zapori dihalnih poti, bronhialni preodzivnosti in zvečani cirkadijalni variabilnosti. Osnovni vzrok vnetja je neznan, vnetje pa najpogosteje poslabšajo virusi ter redkeje vdihani alergeni. Sprožilci pri astmi izzovejo aktivacijo limfocitov T, eozinofilcev, mastocitov in makrofagov iz katerih se sproščajo vnetni mediatorji, kot so citokini in levkotrieni. Tako citokini kot levkotrieni so pomembni mediatorji vnetja. Citokini stimulirajo proliferacijo in diferenciacijo vnetnih celic (limfociti B in T, makrofagi, nevtrofilci, eozinofilci) in vplivajo na njihovo delovanje. Levkotrieni pomembno zmanjšajo ciliarno aktivnost, zvečajo izločanje sluzi, povečajo prepustnost žil, kar vodi v nastanek edema, ter v vnetišče privablja vedno nove

vnetne celice. Levkotrieni so močni bronhokonstriktorji, saj je njihov učinek 1000-krat močnejši od učinka histamina. Ob zmanjšanju vnetja se astma klinično in funkcijsko izboljša (1-3).

Temeljna protivnetna zdravila so glukokortikoidi in antilevkotrieni. Oboji so primerni za začetno zdravljenje astme. V kolikor astma samo z enim preprečevalcem ni zadovoljivo urejena lahko bolnik prejema kombinacijo inhalacijskega glukokortikoida in antilevkotriena, saj je s tem zagotovljen boljši nadzor nad vnetjem v pljučih (4-6).

V Sloveniji nimamo natančnega podatka o prevalenci astme pri odrasli populaciji. Nekatere raziskave kažejo na slabšo urejenost astme od pričakovane (prepogosti dnevni in nočni simptomi, poslabšanja zaradi katerih bolniki izostajajo od dela/šole, motene vsakodnevne telesne aktivnosti, slabšanje/upadanje pljučne

funkcije...) in to kljub prejemanju inhalacijskih glukokortikoidov oz. tudi že fiksni kombinaciji inhalacijskega glukokortikoida z dolgodelujočimi simpatikomimetiki (7).

Odločili smo se, da bomo z neintervencijsko opazovalno raziskavo poskušali odkriti bolnike s slabo nadzorovano astmo in jim izboljšati kvaliteto življenja. Pri obravnavi bolnikov so zdravniki ocenjevali simptome astme, parametre pljučne funkcije, urejenost astme in kakovost življenja.

2 Metode

V neintervencijski opazovalni raziskavi, ki je bila izvedena med oktobrom 2005 in marcem 2006 je sodelovalo 67 naključno izbranih zdravnikov (pulmologov in splošnih/družinskih zdravnikov) iz vse Slovenije. Za raziskavo so bili primerni vsi bolniki z astmo, za katere so zdravniki ob pregledu ugotovili kazalce neurejenosti astme. V raziskavi sodelujoči zdravniki so za vsakega bolnika ob vključitvi v raziskavo (»1. obisk«) zabeležili njegovo trenutno terapijo zoper astmo, kazalce urejenosti astme (dnevne in nočne simptome, uporabo olajševalca, telesno zmogljivost bolnika), bolnikovo oceno o kakovosti življenja, pljučno funkcijo (FEV1 in/ali PEF) in svetovano nadaljevalno terapijo zoper astmo. PEF (največji ekspiratorni pretok – peak expiratory flow) smo merili s prenosnim Mini-Wrightovim merilcem. FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi) smo merili s spirometri, ki so bili na voljo v posameznih raziskovalnih centrih. Parne vrednosti FEV1 so bile izmerjene vselej z istim aparatom ter z enako merilno tehniko.

Kriteriji za urejenost astme so bili: brez dnevnih ali nočnih simptomov, brez uporabe olajševalca ter z normalno telesno zmogljivostjo. Odstopanje od kateregakoli kriterija je pomenilo, da ima bolnik astmo neurejeno ter da se ga lahko vključi v raziskavo.

Vsi bolniki so bili po načelih dobre prakse obveščeni, da se njihovi podatki zbirajo v anonimizirani bazi podatkov. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije.

Zdravnik je ob vključitvi bolnika v raziskavo lahko po svoji presoji zdravljenje spremenil. Po 4 do 6 tednih je sledil kontrolni obisk (»2. obisk«) in zdravnik je zabeležil iste parametre, kot ob vključitvi bolnika v raziskavo.

Izpolnjene protokole smo analizirali z studentovim t testom ali hi-kvadrat testom. Pri analizi smo uporabljali Excel 2003.

3 Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 425 bolnikov. Povprečna starost bolnikov vključenih v raziskavo je bila 47,3 let.

3.1 Terapija - zdravila, ki so jih jemali bolniki

Pri prvem obisku je 52 bolnikov uporabljalo le kratkoddelujoči simpatikomimetik (SABA), 168 bolnikov le inhalacijski glukokortikoid (IGK), 175 kombinacijo IGK s dolgodelujočim simpatikomimetikom (IGK/LABA) ter 30 druga zdravila (antihistaminik, peroralni glukokortikoid itd). Nihče ni imel predpisanega antilevkotriena

Pri vseh bolnikih z ugotovljeno neurejeno astmo so se zdravniki ob prvem pregledu odločili za dodatek antagonist levkotrienskih receptorjev montelukast, opažene pa so bile tudi nekatere druge manjše terapevtske spremembe (tabela 1).

3.2 Vpliv na pljučno funkcijo

PEF in/ali FEV1 so merili pri 266 od 425 vključenih bolnikov. PEF se je od prvega do drugega obiska v povprečju povišal za 55 L/min oziroma za 13,5 % ($p < 0,001$). FEV1 se je od prvega do drugega obiska v povprečju povišal za 306 ml oziroma za 12,4 % ($p < 0,001$).

3.3 Primerjava kazalcev urejenosti astme ob prvem in drugem obisku

3.3.1 Dnevni simptomi

Zdravniki so pogostnost dnevnih simptomov ocenjevali s pomočjo petih kategorij. Ob prvem obisku je imela večina bolnikov (67%) simptome večkrat dnevno oz. večkrat tedensko, le četrtnina (26 %) nekajkrat mesečno oz. nikoli. Ob drugem obisku je bilo ravno nasprotno: kar 71% bolnikov je imelo dnevne simptome le nekajkrat mesečno oz. nikoli, 28% pa je bilo še vedno takih, ki so imeli dnevne simptome večkrat dnevno oz. večkrat tedensko. Razlika je bila statistično visoko pomembna ($p < 0,001$) (slika 1).

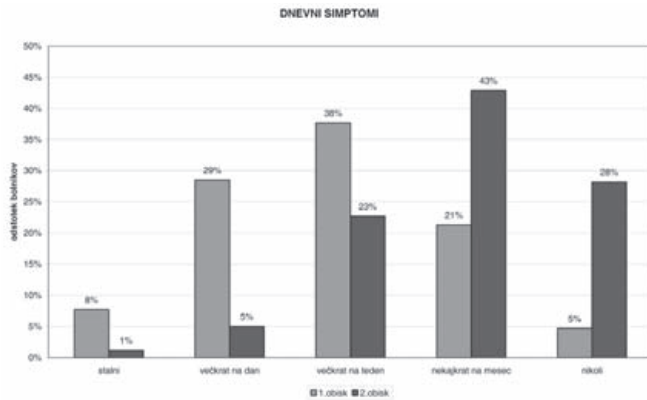
3.5.2 Nočni simptomi

Podoben trend izboljšanja se je pokazal pri nočnih simptomih. Podobno kot v primeru dnevnih simptomov so imeli zdravniki na voljo pet kategorij. Pri prvem obisku je skoraj polovica bolnikov poročala o nočni astmi vsako noč oz. večkrat na teden (49%), pri drugem obisku

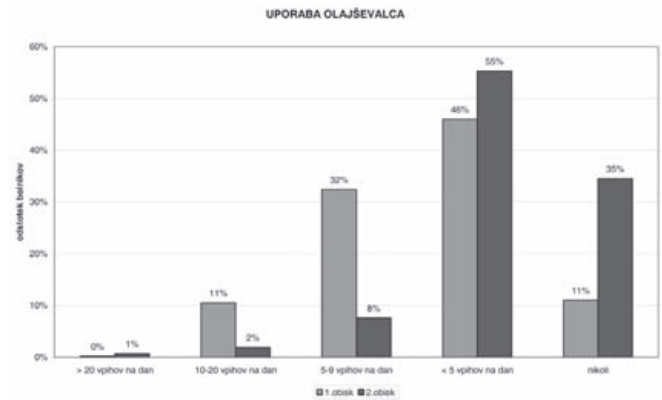
Tabela 1. Sprememba terapije ob vključitvi v raziskavo. Legenda: kratkoddelujoči bronhodilatator (SABA), inhalacijski glukokortikoid (IGK), dolgodelujoči bronhodilatator (LABA), montelukast (MTL).

Table 1: Change of therapy at enrolment into the study. Legend: short acting bronchodilator (SABA), inhaled corticosteroid (IGK), long acting bronchodilator (LABA), montelukast (MTL).

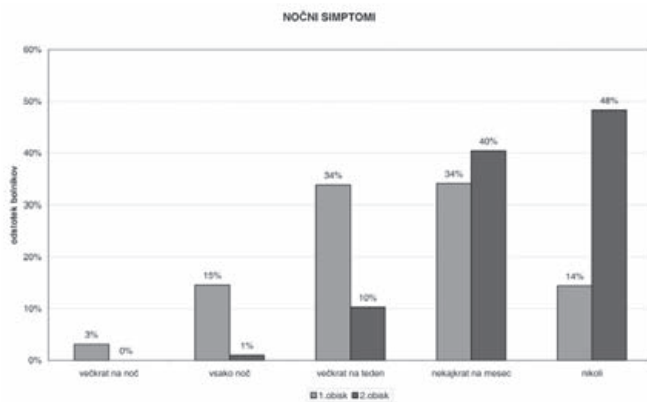
	SABA	IGK	IGK/LABA	MTL	OSTALO	IGK + MTL	IGK/LABA + MTL
1.obisk	52	168	175	0	30	0	0
2.obisk	0	0	0	107	0	164	154



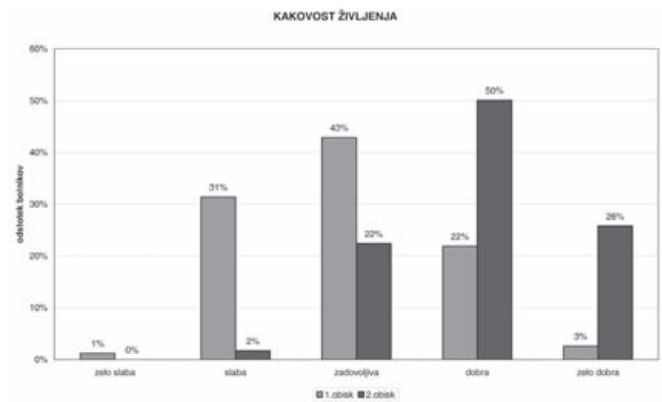
Slika 1: Pogostnost dnevnih simptomov je po uvedbi montelukasta statistično pomembno upadla ($p<0.001$).
 Picture 1: Frequency of daily symptoms has statistically significant decreased after initiation of montelukast ($p<0.001$).



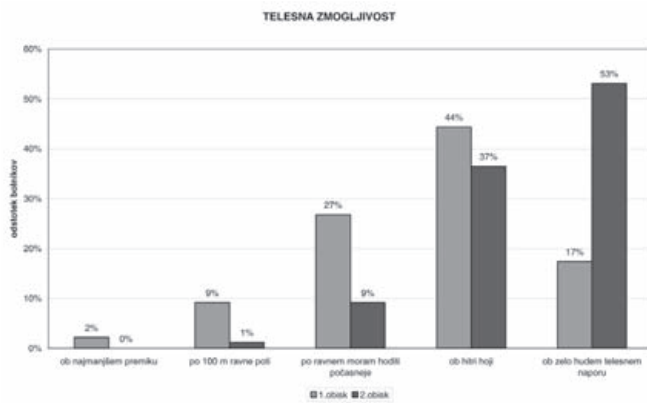
Slika 4: Uporaba olajševalca je po uvedbi montelukasta statistično pomembno upadla ($p<0.001$).
 Picture 4: Frequency of reliever consumption has statistically significant decreased after initiation of montelukast ($p<0.001$).



Slika 2: Pogostnost nočnih simptomov se je po uvedbi montelukasta statistično pomembno zmanjšala ($p<0.001$).
 Picture 2: Frequency of night symptoms has statistically significant decreased after initiation of montelukast ($p<0.001$).



Slika 5: Po uvedbi montelukasta so bolniki kakovost življenja statistično pomembno bolje ocenili ($p<0.001$).
 Picture 5: The quality of life has statistically significant improved after initiation of montelukast ($p<0.001$).



Slika 3: Po uvedbi montelukasta se je bolnikom statistično pomembno povečala telesna zmogljivost ($p<0.001$).
 Picture 3: The exercise tolerance has statistically significant increased after initiation of montelukast ($p<0.001$).

se je delež teh bolnikov zmanjšal na 11%. Druga polovica bolnikov (48%) je pri prvem obisku poročala o simptomih nočne astme nekajkrat na mesec oz. nikoli, pri drugem obisku se je delež povečal na 88 %. Razlika je bila statistično visoko pomembna ($p<0.001$) (slika 2).

3.5.3 Telesna zmogljivost

Pri drugem obisku se je močno povečal delež bolnikov, ki so imeli težko sapo le ob zelo hudem telesnem naporu (iz 17% na 53%). Po uvedbi montelukasta so se znižali deleži bolnikov, ki so doživljali napor pri manj intenzivnih oblikah telesne aktivnosti, kot sta hoja po ravnem (iz 36% na 10%) in hitra hoja (iz 44% na 37%). Razlika je bila statistično visoko pomembna ($p<0.001$) (slika 3).

3.5.4 Uporaba olajševalca

Pri prvem obisku je bilo le 11% bolnikov, ki niso nikoli uporabljali olajševalca. Ob drugem obisku pa kar dobra tretjina (35%) bolnikov ni

več uporabljala olajševalca. Pri drugem obisku se je nekoliko znižal delež bolnikov, ki so olajševalec uporabljali vsakodnevno, a manj kot 10 vpihov na dan (iz 78 % na 63 %) in tistih, ki so olajševalec uporabljali vsakodnevno, a več kot 10 vpihov na dan (iz 11 % na 3 %) Razlika je bila statistično visoko pomembna ($p < 0.001$) (slika 4).

3.5.5 Kakovost življenja

Po terapiji se je izboljšala tudi percepcija bolnikov o njihovi kakovosti življenja. Pred dodatno terapijo je večina bolnikov ocenila svojo kakovost življenja kot zadovoljivo oz. slabo (74%). Po uvedbi montelukasta je bilo takih še 24%, večina pa je ocenila svojo kakovost življenja kot dobro oz. zelo dobro (76%) Razlika je bila statistično visoko pomembna ($p < 0.001$) (slika 5).

3.6 Varnost

Zdravilo montelukast se je izkazalo za varno. V času trajanja raziskave (okt 05 – mar 06) so zdravniki poročali o 4 (štirih) neželenih učinkih pri zdravljenju z montelukastom (glavobol, utrujenost in zgaga, bolečine in otekanje sklepov, žeja ter otekanje obraza), med njimi ni bilo resnih neželenih učinkov.

4 Razprava

V prospektivni opazovalni raziskavi smo ugotovili, da dodatek montelukasta k ustaljeni terapiji bolnikov z neurejeno astmo pripomore k zboljšani urejenosti astme, izboljšani kakovosti astme ter k izboljšanju pljučne funkcije.

Podatki, ki so pridobljeni z neintervencijskimi raziskavami so koristni, ker odražajo posnetek realnega dogajanja v populaciji bolnikov z astmo in s tem tudi učinkovitost terapije v realnem življenju (8-10). Podatki pridobljeni v opazovalnih raziskavah zato odlično dopolnjujejo rezultate nadzorovanih kliničnih raziskav.

Slabost opazovalne študije je v tem, da ni oblikovana dvojno slepo ter s placebo skupino. Vendar pa so bili po drugi strani v randomizirane farmakološke raziskave vključevani le močno selekcionirani bolniki z astmo. Zaradi številnih izključitvenih kriterijev (starost, predhodna terapija, nekadilci, brez komorbidnosti) je bilo v takšne raziskave vključenih le del bolnikov z astmo. S čimer pa veljajo izidi sicer metodološko brezhibno oblikovanih randomiziranih raziskav seveda le za majhen delež »realnih« bolnikov. Za večji del bolnikov, ki jih srečujemo ob našem vsakodnevnem delu, rezultatov randomiziranih »izključitvenih« raziskav ne moremo brez zadržkov sprejeti. To se je na primer jasno pokazalo ob spoznanju, da inhalacijski glukokortikoidi pri astmatikih, ki kadijo ne učinkujejo dobro, ali pa sploh ne učinkujejo. Ker so bili kadilci astmatiki dolgo časa izključeni iz randomiziranih raziskav, smo do tega spoznanja prišli relativno pozno. Za vključitev v našo opazovalno raziskavo ni bilo niti ene omejitve. Razen seveda ugotovitve, da je astma že urejena s trenutno predpisanimi zdravili.

Rezultati opazovalne raziskave so pokazali, da je v Sloveniji še vedno veliko bolnikov z astmo, ki imajo nenadzorovano astmo, a se jo da primerno urediti. Vsem bolnikom, ki so bili vključeni v raziskavo (ugotovljena neurejenost astme) so zdravniki ob prvem obisku predpisali antilevkotrien (montelukast). Rezultati potrjujejo pomembno vlogo levkotrienov kot mediatorjev vnetja pri astmi, katero so ugotovili v podobnih, nedavnih opazovalnih raziskavah drugi avtorji (8-10).

Uvedba oz. dodatek antilevkotriena je izboljšala vse opazovane parametre. Pomembno in statistično značilno se je povečal PEF in FEV1, zmanjšalo se je število bolnikov z dnevnimi in nočnimi simptomi, močno se je povečal delež bolnikov, ki so bili brez pomembnih težav ob telesnem naporu. Če pogledamo kazalce urejenosti astme lahko vidimo, da so se po uvedbi montelukasta vsi preučevani kazalci statistično pomembno izboljšali. Večina bolnikov je ob vključitvi v raziskavo že uporabljala inhalacijski glukokortikoid ali fiksno kombinacijo; z dodatkom antilevkotriena so dodatno pridobili na urejenosti. Samo montelukast je zadostoval 25% bolnikov, ki pred tem niso uporabljali nobenega protivnetnega zdravila za zdravljenje astme. V subanalizi podatkov se je tudi izkazalo, da je dodatek montelukasta koristil tako bolnikom, ki so prejeli inhalacijski glukokortikoid (N=168) kakor celo tudi bolnikom, ki so ob vključitvi v raziskavo prejeli fiksno kombinacijo inhalacijskega glukokortikoida z dolgodelujočim simpatikomimetikom (N=175). Takšne ugotovitve imajo tudi drugi (10).

5 Literatura

1. Moore WC, Peters SP. Update in asthma 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;7:649-54.
2. W. Glezen. Asthma, influenza, and vaccination. *J Allerg Clin Immunol* 2006;118: 1199-1206.
3. Ogawa Y, Calhoun WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation. 2006;118(4):789-98.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006, www.ginasthma.org.GINA,
5. Šuškovič S.Košnik M, Fležar M et al. Stališče Bolnišnice Golnik - KOPA, Združenja pnevmologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo *Zdrav Vestn* 2007; (6): 369-79.
6. Scow DT, Luttermoser GK, Dickerson KS. Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician*. 2007 Jan 1;75(1):65-70.
7. Šuškovič S. Raziskava o odraslih in otroških bolnikih z astmo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2003; 72(6):367-72.
8. Borderias L, Mincewicz G, Sazonov Kocevar V et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study. *Curr Med R Opinion* 2007;23:721-30.
9. Zhang Q, Thomas M, Price D. Treatment and outcomes in patients with asthma and allergic rhinitis in the United Kingdom. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:318-28.
10. Dupont L, Potvin E, Korn D. Singular as Complementary Therapy to Fixed Association in Real life Study Group. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting beta2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(6):863-9.