

Izabela Kupryś-Lipińska, Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Wczesna diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej w gabinecie lekarza POZ w świetle najnowszych wytycznych GINA 2019

## Early diagnosis and treatment of asthma by primary care physicians according to the newest guidelines GINA 2019

### Streszczenie

Astma jest chorobą cywilizacyjną, której częstość występowania w Polsce stale rośnie. Dla zmniejszenia skutków choroby konieczne jest jej wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie. Istotną rolę w tym procesie przypada lekarzom POZ. W artykule szczegółowo omówiono problemy diagnostyki i leczenia na podstawie najnowszych wytycznych ekspertów Światowej Inicjatywy na rzecz Zwalczania Astmy – GINA 2019. Mimo dużego postępu w diagnostyce i leczeniu astmy choroba ta wciąż wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu. W niektórych krajach śmiertelność z powodu astmy w ostatnim dziesięcioleciu nawet rośnie, co wynika z nadużywania przez chorych krótko działających  $\beta$ -mimetyków (SABA) i niestosowania wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) w odpowiednich dawkach. Dlatego odtąd SABA nie są już zalecane przez ekspertów do stosowania w monoterapii w żadnej postaci tej choroby, nawet jako leki ratunkowe. W nowych wytycznych eksperci zalecają, aby wszyscy dorośli i młodzież chorujący na astmę, niezależnie od stopnia kontroli choroby i intensywności leczenia, otrzymywali wGKS – okresowo lub przewlekłe, najlepiej w sztywnym połączeniu z formoterolem, w dawkach i schemacie dostosowanych do stopnia intensywności leczenia, zapewniających dobrą kontrolę choroby.

### Słowa kluczowe

astma, GINA 2019, SABA, formoterol, budesonid

### Abstract

Asthma is a complex disease whose incidence is constantly increasing in Poland. To reduce the effects of the disease, it is necessary to recognize it early and treat it properly. Primary healthcare physicians play an important role in this process. This article discusses in detail the problems of diagnosis and treatment based on the latest guidelines of experts from the Global Initiative for Asthma GINA 2019. Despite the great progress in the diagnosis and treatment of asthma, this disease is still associated with a risk of premature death. Asthma mortality has even increased in some countries over the past decade, which is associated with the patients abusing short-acting  $\beta$ -mimetics (SABA) and not using inhaled glucocorticosteroids (ICS) at appropriate doses. Therefore, since then SABA are no longer recommended by experts for use as monotherapy, in any form of this disease, even as rescue medications. In the new guidelines, experts recommend that all adults and adolescents suffering from asthma, regardless of the degree of control and intensity of treatment, receive ICS – periodically or chronically, preferably in a rigid combination with formoterol, in doses and a schedule depending on the degree of intensity of treatment providing good disease control.

### Key words

asthma, GINA 2019, SABA, formoterol, budesonide

## Wstęp

Na przełomie XX i XXI wieku w Polsce odnotowano gwałtowny wzrost zapadalności na astmę oskrzelową. W ogólnopolskich badaniach epidemiologicznych PMSEAD przeprowadzonych w latach 1998–1999 częstość występowania astmy w populacji ogólnej w grupie dzieci oszacowano na 8,6%, a w grupie dorosłych na 5,4% [1]. Niespełna dziesięć lat później w badaniu ECAP częstość występowania astmy w grupie dzieci i młodzieży wynosiła już ok. 11%, a w grupie dorosłych 9,5% [2]. Według danych GUS w Polsce astma stanowi najpoważniejszy problem zdrowotny dzieci i dorosłych do 45. roku życia, i to nawet w porównaniu z chorobami układu krążenia i chorobami narządu ruchu [3]. Dlatego tak ważne jest, by lekarze pierwszego kontaktu mieli świadomość tego problemu i skuteczne narzędzia do wczesnej diagnostyki i leczenia tej choroby, która w większości przypadków poddaje się leczeniu niskimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, ale nierozpoznana i niewłaściwie leczona może być groźna dla zdrowia i życia chorych. Tymczasem z badań epidemiologicznych wynika, że znaczny odsetek chorych mimo występowania charakterystycznych dla astmy objawów nie ma postawionej właściwej diagnozy i w związku z tym nie jest właściwie leczony [4]. Nawet ci pacjenci, którzy wiedzą o chorobie, nie biorą systematycznie leków o działaniu przeciwzapalnym, co skutkuje wzrostem ryzyka ciężkich zaostrzeń, hospitalizacji z powodu astmy, a nawet zgonu [5].

Sytuacja w Polsce nie jest wyjątkowa, z podobnymi problemami zmagają się również inne kraje. W 1993 r. Światowa Organizacja Zdrowia podjęła działania na rzecz poprawy sytuacji chorych na astmę na świecie przez tworzenie standardów jej diagnostyki i leczenia użytecznych w codziennej praktyce lekarskiej. Powołała w tym celu międzynarodową grupę ekspertów, których zalecenia w postaci raportu po raz pierwszy ukazały się w 1995 r. Od tego czasu wytyczne te były wielokrotnie aktualizowane na podstawie nowych doniesień z badań klinicznych i obserwacyjnych, a w latach 2002, 2006 i 2014 ukazały się ich rewizje, które w istotny sposób zmieniły podejście do oceny przebiegu tej choroby i prowadzenia leczenia. Również w raporcie opublikowanym w 2019 r. wprowadzono istotne zmiany w leczeniu astmy, których głównym celem jest zapobieganie zgonom i ciężkim zaostrzeniom oraz poprawa bieżącej kontroli astmy i bezpieczeństwa terapii [6]. Do wprowadzenia ostatnich zmian przyczyniły się m.in. alarmujące dane z Anglii i Walii

dotyczące wzrostu liczby zgonów z powodu astmy aż o 25% w ostatniej dekadzie, co oznacza, że roczny wskaźnik śmiertelności z powodu astmy osiągnął najwyższą wartość w tym stuleciu [7].

Analiza Dussera i wsp. [8] wykazała, że istotny procent pacjentów doświadczających śmiertelnych lub bezpośrednio zagrażających życiu ataków astmy stanowią chorzy z tzw. łagodną postacią choroby. Autorzy przytaczają dane epidemiologiczne świadczące o tym, że 30–37% chorych w stanie astmatycznym przed jego wystąpieniem miało sporadyczne objawy astmy – rzadziej niż raz w tygodniu w poprzedzającym kwartale, u 16% pacjentów z astmą bezpośrednio zagrażającą życiu (*near fatal asthma*) i aż u 15–20% osób, które umarły z powodu astmy, choroba wcześniej miała przebieg skąpoobjawowy. U tych pacjentów poprzednie rekomendacje dopuszczały stosowanie leków z grupy krótko działających  $\beta_2$ -agonistów (SABA) w monoterapii, choć już wcześniej wykazano, że również astma łagodna wiąże się ze zmianami zapalnymi w drogach oddechowych [9], a stosowanie SABA w monoterapii nasila ten proces [10] i zwiększa ryzyko zaostrzeń [11]. Dodatkowo nadużywanie SABA silnie korelowało z ryzykiem zgonu [12, 13].

Niniejszy artykuł jest poświęcony aktualnym zaleceniom dotyczącym rozpoznawania i leczenia astmy oskrzelowej w świetle najnowszych wytycznych Światowej Inicjatywy na rzecz Zwalczenia Astmy (*Global Initiative for Asthma*) GINA 2019 [6], z podkreśleniem istotnych zmian w podejściu do terapii łagodnej postaci tej choroby i specyfiki zasad refundacji leków w Polsce.

## Rozpoznanie astmy

Eksperci GINA definiują astmę jako heterogenną chorobę, zwykle związaną z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, dla której charakterystyczny jest wywiad objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świsty, duszności, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, zmieniających się w czasie i o różnym nasileniu, którym towarzyszy zmiana obturacja dróg oddechowych [6].

Definicję tę ustalono w drodze konsensusu, biorąc pod uwagę cechy charakterystyczne dla astmy przed rozpoczęciem leczenia przeciwzapalnego i odróżniające ją od innych chorób układu oddechowego. Ograniczenie przepływu powietrza może jednak utrwalić się później, w trakcie trwania choroby.

Różnorodność kliniczna astmy wynika z różnych patomechanizmów tej choroby. Eksperci definiują

fenotypy astmy (klastery cech demograficznych, objawów klinicznych i patofizjologicznych), które są istotne przy prowadzeniu pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą, a w przypadku terapii astmy łagodnej i umiarkowanej mają znaczenie drugorzędne.

Rozpoznanie astmy opiera się na charakterystycznym wywiadzie klinicznym i zwykle potwierdzone jest badaniami czynnościowymi układu oddechowego wykazującymi zmienną obturację dróg oddechowych, która występuje w okresie nasilenia objawów choroby.

Istotne jest nie samo występowanie objawów ze strony układu oddechowego, ale ich charakterystyczny dla astmy obraz i przebieg, bo te same objawy mogą występować w różnych ostrych i przewlekłych chorobach układu oddechowego, a nawet w przewlekłych chorobach innych układów i narządów.

Za rozpoznaniem astmy przemawia [6]:

- występowanie więcej niż jednego objawu ze strony układu oddechowego (świszczący oddech, duszność, kaszel, ucisk w klatce piersiowej), szczególnie u osób dorosłych (izolowany kaszel u dorosłych rzadko jest objawem astmy),
- pojawianie się objawów zmiennie w czasie i o różnej intensywności,
- nasilanie się objawów w nocy lub po przebudzeniu,
- wywoływanie objawów przez wysiłek fizyczny, śmiech, kontakt z alergenem, zimne powietrze, zmiany pogody lub substancje drażniące, takie jak spaliny samochodowe, dym lub silny zapach,
- pojawianie się lub nasilanie objawów podczas infekcji wirusowych.

Przeciwno rozpoznaniu astmy przemawia:

- izolowany kaszel bez innych objawów ze strony układu oddechowego,
- przewlekła produkcja plwociny,
- duszność związana z zawrotami głowy, uczucie pustki w głowie lub mrowienie obwodowe (parestezje),
- ból w klatce piersiowej,
- duszność wywołana wysiłkiem fizycznym z głośnym wdechem.

Jeśli na podstawie wywiadu zostanie wysunięte podejrzenie astmy, to pacjent powinien zostać skierowany na badania czynnościowe układu oddechowego (do ośrodka zatrudniającego wykwalifikowany personel, posiadającego certyfikowane i regularnie kalibrowane urządzenia), które mogą

potwierdzić istotną zmienność wydechowych parametrów funkcji płuc lub wykazać odwracalność obturacji. Inną opcją – szczególnie jeśli stan chorego wymaga pilnej interwencji farmakologicznej lub gdy ograniczony jest dostęp do badań czynnościowych płuc, co mogłoby istotnie opóźnić leczenie – jest włączenie empirycznie leczenia przeciwdziałającego niską dawką steroidu wziewnego i ocena odpowiedzi po 1–3 miesiącach. Leczenie farmakologiczne powinno być również włączone u chorych z prawidłowym wynikiem badania czynności płuc wykonywanego w okresie bezobjawowym. Zdarza się to dość często w przypadku łagodnej postaci astmy, kiedy chory ma tzw. sporadyczne napadowe objawy, ale może wymagać pilnej terapii ze względu na ich ciężki przebieg, a także u chorych z utrwaloną obturacją i typowym obrazem objawów klinicznych. W takich sytuacjach badania czynnościowe powinny być powtórzone w następnych tygodniach obserwacji chorego [6].

Trzeba podkreślić, że nadmierne poleganie na wynikach badań dodatkowych, bez uwzględniania obrazu klinicznego, może prowadzić do błędnych rozpoznań. Zarówno zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego (w tym również częściowo, a nawet całkowicie odwracalne), jak i nieswoista nadreaktywność dróg oddechowych nie są patognomoniczne dla astmy i występują w innych przewlekłych chorobach układu oddechowego i w chorobach układu krążenia. Dlatego badania czynnościowe płuc, choć są ważnym narzędziem diagnostyki astmy i oceny efektów leczenia, mają wartość pomocniczą, a o rozpoznaniu i leczeniu decyduje przede wszystkim wywiad i ocena kliniczna dokonana przez lekarza. Pomaga w tym obserwacja chorego i ocena odpowiedzi na leczenie empiryczne.

### **Nowe zasady leczenia w świetle wytycznych GINA 2019 – koniec ze stosowaniem jedynie leków objawowych**

12 kwietnia 2019 r. ukazała się kolejna nowelizacja wytycznych diagnostyki i leczenia astmy oskrzelowej GINA [6]. Początkowo dostępna była tylko w formie skróconej (*Pocket guide*), ale zawarte w niej zmiany powtórzono w raporcie głównym. Najistotniejsze zmiany dotyczą leczenia astmy sporadycznej i łagodnej oraz astmy ciężkiej. Utrzymano 5-stopniowy podział intensywności leczenia i terapię opartą na ocenie stopnia kontroli choroby. Eksperti podkreślają konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na bezpieczeństwo chorych – zarówno

związane ze stopniem kontroli choroby (a raczej jej brakiem, w tym ryzyko nagłego zgonu), jak i z ryzykiem odległych działań niepożądanych prowadzonej farmakoterapii.

Właśnie ze względów bezpieczeństwa dokonano dość radykalnej, choć długo oczekiwanej zmiany i obniżono pozycję SABA. Odtąd SABA nie są zalecane do stosowania w monoterapii w żadnej postaci tej choroby, nawet jako leki ratunkowe. W nowych wytycznych eksperci zalecają, aby wszyscy dorośli i młodzież chorujący na astmę, niezależnie od stopnia kontroli choroby i intensywności leczenia, otrzymywali wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) okresowo lub przewlekłe, w dawkach i schemacie dawkowania zależnych od stopnia intensywności leczenia zapewniającego dobrą kontrolę choroby.

W stopniu 1. eksperci zalecają stosowanie wGKS w niskiej dawce w schemacie doraźnym zawsze wtedy, kiedy jest konieczność zastosowania leku ratunkowego (niska dawka wGKS/formoterol albo niska dawka wGKS zawsze z SABA w jednym lub w osobnych inhalatorach). Ostatecznie wycofano się z rekomendacji dla SABA w monoterapii, co było archaizmem z okresu, kiedy astmę uważano za chorobę o czysto patofizjologicznym podłożu. Obecnie eksperci nie rekomendują również stosowania przewlekłe niskiej dawki wGKS, bo w przypadku sporadycznych objawów bardzo często występuje zjawisko niskiej adherencji, co w praktyce prowadzi do stosowania przez chorych wyłącznie SABA objawowo. W przypadku dzieci w wieku 6–11 lat nie ma preferowanej terapii, ale w alternatywnych schematach pojawił się zapis o stosowaniu wGKS w niskiej dawce zawsze w razie konieczności podania SABA lub na stałe.

W stopniu 2. jako terapia preferowana również zalecane są wGKS w niskiej dawce w schemacie doraźnym, zawsze kiedy jest konieczność zastosowania leku ratunkowego (formoterol lub SABA), lub przewlekła terapia niskimi dawkami wGKS i SABA jako lekiem ratunkowym. Ten pierwszy schemat jest płynną kontynuacją terapii ze stopnia 1., tylko z większą intensywnością pod względem konieczności użycia leku doraźnego i dalszym płynnym przejściem do terapii SMART/MART w stopniu 3. i 4. Z alternatywnych schematów leczenia eksperci wymieniają podawanie niskiej dawki wGKS w razie konieczności zastosowania SABA (w jednym lub w osobnych inhalatorach) oraz leki antyleukotrienowe i SABA jako leki ratunkowe, które jednak nie są równie skuteczne w profilaktyce zaostrzeń jak niska dawka wGKS. W grupie dzieci w wieku 6–11 lat eksperci utrzymali

zalecenie przewlekłego stosowania wGKS w niskiej dawce z SABA jako lekiem ratunkowym i do schematów alternatywnych, które wcześniej zawierały leki antyleukotrienowe i SABA, dodali wGKS w niskiej dawce, zawsze kiedy jest zapotrzebowanie na SABA. W stopniu 3. nie ma istotnych zmian. Już wcześniej preferowaną terapią na tym stopniu była niska dawka wGKS/formoterol w leczeniu podtrzymującym i doraźnym (SMART/MART) lub niska dawka wGKS z długo działającym  $\beta_2$ -agonistą (LABA). U pacjentów z wywiadem ciężkich zaostrzeń w poprzedzającym roku schemat niska dawka wGKS/formoterol podtrzymująco i doraźnie zdaniem ekspertów jest skuteczniejszy niż schemat wGKS/formoterol oraz SABA doraźnie lub wysoka dawka wGKS oraz SABA doraźnie. Z alternatywnych terapii na tym stopniu utrzymano średnią dawkę wGKS w monoterapii i niską dawkę wGKS z lekiem antyleukotrienowym oraz zalecenie dodania immunoterapii podjęzykowej (SLIT) u chorych z objawami alergii na roztocze kurzu domowego i natężoną objętością wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ ) > 70% wartości należnej. U dzieci w wieku 6–11 lat eksperci rekomendują przewlekłe stosowanie wGKS w średniej dawce lub schemat wGKS w niskiej dawce w połączeniu z LABA, którego efektywność jest zbliżona do pierwszej opcji. Jako terapię alternatywną proponują niską dawkę wGKS w połączeniu z lekami antyleukotrienowymi. W stopniu 4. jest jedna istotna zmiana – eksperci nie rekomendują już stosowania wysokich dawek wGKS jako terapii preferowanej, pozostając przy dawkach średnich w połączeniu z LABA i doraźnie SABA lub alternatywnie terapii niską dawką wGKS w połączeniu z formoterolem podtrzymująco i doraźnie. Wysokie dawki wGKS w połączeniu z LABA pozostają w schemacie alternatywnym, ale w praktyce przyjmowanie przez chorego takich dawek wGKS klasyfikuje go do astmy ciężkiej, leczonej wg terapii stopnia 5. Jako dodatkowe opcje u pacjentów od 6. roku życia z wywiadem zaostrzeń w poprzedzającym roku eksperci zalecają dodanie tiotropium w inhalatorze typu Respimat i/lub dodanie leków antyleukotrienowych. U chorych z objawami alergii na roztocze kurzu domowego i  $FEV_1$  > 70% wartości należnej zalecają dodanie immunoterapii swoistej przeciwko alergenom, które odpowiadają za wywoływanie objawów astmy. U dzieci w wieku 6–11 lat eksperci rekomendują przewlekłe stosowanie wGKS w średniej dawce w połączeniu z LABA i wskazują na konieczność konsultacji specjalisty. W schematach alternatywnych zalecanych dla dzie-

ci jest leczenie wysoką dawką wGKS w połączeniu z LABA oraz dodanie do terapii tiotropium lub leków antyleukotrienowych.

W stopniu 5. eksperci zalecają stosowanie wysokich dawek wGKS w połączeniu z LABA i ocenę fenotypu astmy w celu uzupełnienia terapii o leki zgodne z fenotypem, tj. tiotropium (fenotyp częstych zaostrzeń), terapie biologiczne: anty-IgE (fenotyp astmy alergicznej – wskazanie: alergia na alergenów całorocznych), anty-IL-5 i anty-IL-5R (fenotyp astmy eozynofilowej), anty-IL-4R (fenotyp astmy eozynofilowej lub steroidozależnej). Jako terapię alternatywną lub w przypadku innego fenotypu astmy niż wymienione powyżej eksperci zalecają rozważenie niskich dawek doustnych GKS, podkreślając jeszcze wyraźniej niż w poprzednich raportach ryzyko ich działań niepożądanych. U dzieci w grupie wiekowej 6–11 lat w stopniu 5. terapii w pierwszej kolejności należy rozważyć możliwość zastosowania omalizumabu, jeśli potwierdzi się fenotyp astmy alergicznej, a w dalszej kolejności mepolizumabu lub doustnych GKS w niskiej dawce, mając jednak na uwadze wysokie ryzyko działań niepożądanych doustnych GKS [6].

Do zmiany schematów leczenia sporadycznej i przewlekłej astmy łagodnej przyczyniły się niewątpliwie wyniki badań klinicznych SYGMA 1 [14] i SYGMA 2 [15] oraz BEST [16] i TREXA [17], a także analiza *post-hoc* badania START [18].

O’Byrne i wsp. w badaniu SYGMA 1 [14] wykazali, że doraźne leczenie chorych na łagodną astmę niską dawką budesonidu w połączeniu z formoterolem o 64% zmniejsza częstość zaostrzeń w porównaniu z SABA stosowanymi w monoterapii, natomiast w obu badaniach SYGMA – O’Byrne’a i wsp. [14] i Batemana i wsp. [15] udowodniono, że ten schemat leczenia (budesonid/formoterol doraźnie) w grupie dorosłych chorych na łagodną postać astmy jest równie skuteczny w profilaktyce zaostrzeń jak wGKS w niskiej dawce stosowane przewlekłe.

Innym badaniem wspierającym koncepcję doraźnego stosowania wGKS do SABA jest wcześniejsze niż opisywane powyżej badanie BEST (Papi i wsp.) [16]. W badaniu tym wykazano, że połączenie beklometazonu z salbutamolem w pojedynczym inhalatorze stosowane doraźnie jest skuteczniejsze niż salbutamol stosowany doraźnie w monoterapii, a równie skuteczne jak regularne stosowanie wGKS lub połączenia wGKS z SABA jako lekiem ratunkowym w poprawie czynności płuc i profilaktyce zaostrzeń. W badaniu TREXA [17] wykazano, że najskuteczniejszą formą profilaktyki zaostrzeń u dzieci jest stosowanie przewlekłe niskiej dawki beklometazonu,

ale podawanie wGKS doraźnie z SABA może być skuteczną strategią profilaktyki zaostrzeń u dzieci z dobrze kontrolowaną łagodną postacią astmy, skuteczniejszą niż SABA w monoterapii. Dlatego SABA nie powinny być stosowane w monoterapii, a w przypadku wGKS można uniknąć ich codziennego stosowania i zredukować ryzyko działań niepożądanych, takich jak upośledzenie wzrostu.

Analiza badania START [18] pokazała, że stosowanie wGKS w niskiej dawce nawet u pacjentów ze sporadycznymi objawami (do 1 w tygodniu) zmniejsza o połowę ryzyko zaostrzenia choroby.

Wprowadzenie w obecnym raporcie przez ekspertów leków kontrolujących chorobę już od 1. stopnia intensywności leczenia ma na celu zwiększenie bezpieczeństwa chorych poprzez zmniejszenie ryzyka zaostrzeń i nagłych zgonów spowodowanych niedostatecznym leczeniem przeciwzapalnym i nadużywaniem przez chorych SABA. Traktowanie astmy jako choroby wymagającej leczenia przeciwzapalnego dopiero od 2. stopnia terapii, gdy zapalenie obecne nawet w okresie remisji objawów powoduje błędną ocenę astmy przez lekarzy i pacjentów jako choroby wymagającej tylko okresowego leczenia przeciwzapalnego. Wycofanie się z SABA jako leków ratunkowych w monoterapii w 1. stopniu leczenia ma przeciwdziałać utrwaleniu się patologicznego trendu wśród pacjentów polegania wyłącznie na lekach ratunkowych, co skutkuje przerywaniem stosowania wGKS jako leków mniej skutecznych w odczuciu pacjentów, a jednocześnie niosących ryzyko objawów niepożądanych. Preferowanie w terapii doraźnej połączenia wGKS/formoterol zapobiega samodzielnej redukcji przez chorych terapii tylko do SABA. Podążanie za schematami zachowań pacjentów w celu poprawy adherencji i bezpieczeństwa jest wg ekspertów GINA kluczowym elementem poprawy efektywności leczenia.

Obecnie żaden preparat wGKS z formoterolem nie ma rejestracji do stosowania tylko doraźnego, natomiast połączenie jest zarejestrowane do leczenia doraźnego u pacjentów stosujących je w terapii podtrzymującej. Należy się tylko domyślać, że dość powszechną praktyką pacjentów w okresie bezobjawowym, którzy mieli zaleconą terapię SMART/MART, było i jest stosowanie tych preparatów tylko doraźnie. Zalecenia ekspertów stanowią zatem potwierdzenie zjawiska występującego już wcześniej, a jak pokazały badania SYGMA 1 i SYGMA 2 – również efektywnego klinicznie.

Czy zatem możemy i powinniśmy leczyć naszych chorych zgodnie z najnowszymi standardami i kto



powinien to robić – lekarz specjalista czy lekarz pierwszego kontaktu?

### **Uwarunkowania prawne prowadzenia diagnostyki i terapii oraz refundacji leków w Polsce**

Zgodnie z ustawą z 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997 Nr 28 poz. 152) wykonywanie zawodu lekarza polega na udzielaniu przez osobę posiadającą wymagane kwalifikacje, potwierdzone odpowiednimi dokumentami, świadczeń zdrowotnych, w szczególności: badaniu stanu zdrowia, rozpoznawaniu chorób i zapobieganiu im, leczeniu i rehabilitacji chorych, udzielaniu porad lekarskich, a także wydawaniu opinii i orzeczeń lekarskich. **Lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej**, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Obowiązek diagnostyki i leczenia dotyczy zatem każdego lekarza mającego kompetencje w danej dziedzinie, a diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej jest w zakresie kompetencji lekarzy rodzinnych, specjalistów chorób wewnętrznych, pediatrów, alergologów i pulmonologów, a w nagłych wypadkach specjalistów medycyny ratunkowej i każdego lekarza, który udziela pomocy medycznej w nagłych sytuacjach.

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, czasem trwa niemal przez całe życie. W Polsce choruje na nią ok. 4 mln osób, więc nie wszyscy oni mogą, a nawet powinni być leczeni w poradniach specjalistycznych. Dlatego nad częścią pacjentów całkowitą opiekę medyczną sprawuje lekarz pierwszego kontaktu, on jest odpowiedzialny za rozpoznanie, kontrolę efektów terapii i modyfikację leczenia i ma do tego uprawnienia wynikające z ustawy o zawodzie lekarza. Większość przypadków astmy to postać łagodna i umiarkowana, którą łatwo opłacać, stosując wGKS, w tym połączenia z LABA. W przypadkach trudnych lub z innych przyczyn wymagających opieki w poradni specjalistycznej lekarz pierwszego kontaktu musi mieć wiedzę dotyczącą terapii prowadzonej u chorego przez alergologa lub pulmonologa, by móc kontynuować leczenie, a w sytuacjach pilnych (np. w zaostrzeniach w przebiegu infekcji) ma obowiązek samodzielnie je modyfikować, bo wymaga tego stan chorego.

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i według najnowszych standardów efektywną i bezpieczną metodą leczenia astmy jest stosowanie wGKS

w połączeniu z formoterolem już od 1. stopnia terapii wg GINA, a więc również tylko doraźnie, gdy przebieg choroby na to pozwala, nawet jeśli tego schematu nie ma w ChPL. Co więcej, lekarz praktykujący w Polsce ma wszystkie narzędzia do tego, by taką terapię wprowadzić, bo leki te są u nas dostępne, a do tego refundowane dla chorych również w tym wskazaniu (leki są refundowane w rozpoznaniu „astma”).

Według obowiązujących przepisów [ustawa z 9 października 2015 r. o zmianie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. 2015 poz. 1991)] osobą uprawnioną do wystawiania recept na leki refundowane jest osoba posiadająca prawo wykonywania zawodu medycznego, która na podstawie przepisów dotyczących wykonywania danego zawodu medycznego jest uprawniona do wystawiania recept. Lekarz jest zatem obecnie z mocy posiadanego prawa wykonywania zawodu uprawniony do wystawiania recept na leki refundowane zgodnie z rozpoznaną u pacjenta w czasie badania jednostką chorobową lub na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej pacjenta, jak również na podstawie informacji o chorobie i prowadzonym leczeniu od lekarza specjalisty. W dokumentacji chorego musi być odnotowany fakt wystawienia recepty na lek refundowany z liczbą opakowań i zaleconym schematem dawkowania oraz wskazania merytoryczne do stosowania leku. Pacjent musi posiadać uprawnienia do otrzymywania leków z refundacją, czyli musi być ubezpieczony, a refundacja musi być zgodna z zapisami w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującym w danym miesiącu.

W przypadku wskazań do leku refundowanego możemy spotkać się z trzema sytuacjami:

- 1) lek jest refundowany „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach wydanych na dzień decyzji” [art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696 z późn. zm.)]. Oznacza to, że wskazania do refundacji są zgodne ze wskazaniami zapisanymi w ChPL w punkcie 4.1 „Wskazania do stosowania”. Dotyczy to również ograniczeń wiekowych populacji zapisanych w tym punkcie, np. lek jest wskazany wyłącznie u osób dorosłych, ale już nie ograniczeń populacyjnych

zapisanych w innych punktach ChPL (stanowisko MZ z dnia 17 grudnia 2013 r., pismo nr MZ-PLA-460-13099-181/BRB/13). Dla przykładu – taki zapis o refundacji jest w przypadku preparatu flutykazon propionianu w zawieszynie do nosa i w punkcie 4.1 nie zawiera ograniczeń dotyczących wieku, ale określa w zależności od postaci leku szczegółowo wskazania medyczne do jego zastosowania, które są inne dla aerozolu i inne dla kropli do nosa, i do nich też odnosi się tylko refundacja;

- 2) wskazania do refundacji nie odnoszą się do charakterystyki leku, tylko do populacji chorych, w których dany lek może być stosowany ze zniżką (art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696 z późn. zm.)). W przypadku kiedy we wskazaniach refundacyjnych nie określono precyzyjnie żadnych ograniczeń w stosunku do populacji, stanu chorobowego czy wieku, wówczas takie wskazanie refundacyjne należy potraktować jako wskazanie dla całej populacji pacjentów z jednostką chorobową lub stanem chorobowym,

o których mowa we wskazaniu refundacyjnym, a zapisy w ChPL nie ograniczają tej refundacji (stanowisko MZ z dnia 17 grudnia 2013 r., pismo nr MZ-PLA-460-13099-181/BRB/13). Tak jest w przypadku preparatów stosowanych w leczeniu astmy zawierających wGKS i długo działające  $\beta_2$ -mimetyki razem lub osobno oraz krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków, krótko działających leków antycholinergicznym i leków antyleukotrienowych, w których refundacja odnosi się do jednostki chorobowej jaką jest astma, i nie podlega ograniczeniom wynikającym z ChPL tych leków, dotyczących ciężkości choroby (wGKS/LABA) czy wieku pacjentów (wGKS, wGKS/LABA, LABA). Z tego wynika m.in. że połączenie wGKS z formoterolem jest refundowane bez względu na stopień ciężkości astmy i na wszystkich stopniach terapii wg wytycznych GINA, czyli lek ma szersze wskazania do refundacji niż wskazania do stosowania zapisane w ChPL. Inaczej jest w przypadku tiotropium w inhalatorze typu Respimat, które jest zarejestrowane w leczeniu astmy niekontrolowanej mimo terapii wysokimi dawkami wGKS w połączeniu z LABA i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, ale refun-

**Tabela 1.** Zalecane przez ekspertów GINA schematy leczenia astmy u dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia (2019)

	Stopnie intensywności terapii				
	1	2	3	4	5
<b>Leki kontrolujące (profilaktyka zaostrzeń i kontrola objawów)</b>					
Leczenie preferowane	doraźnie niska dawka wGKS/FORM <sup>2</sup>	niska dawka wGKS <i>lub</i> doraźnie niska dawka wGKS/FORM	niska dawka wGKS/LABA	średnia dawka wGKS/LABA	wysoka dawka wGKS/LABA <i>ocena fenotypu astmy + dodatkowe terapie:</i> tiotropium, anty-IgE, anty-IL-5/5R, anty-IL-4R
Schematy alternatywne	niska dawka wGKS <sup>2</sup> stosowana do SABA	LTRA <i>lub</i> niska dawka wGKS stosowana do SABA	średnia dawka wGKS <i>lub</i> niska dawka wGKS/LTRA (+ SLIT <sup>1</sup> )	wysoka dawka wGKS/LABA <i>dodatkowo</i> tiotropium <i>lub</i> LTRA (+SLIT <sup>1</sup> )	niska dawka doustnych GKS, ale po rozważeniu ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych
<b>Leki ratunkowe</b>					
Leczenie preferowane	doraźnie niska dawka wGKS/FORM <sup>2</sup>		doraźnie niska dawka wGKS/FORM <sup>3</sup>		
Leczenie alternatywne	doraźnie SABA				

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy, FORM – formoterol, LABA – długo działający  $\beta_2$ -agoniści, SABA – krótko działający  $\beta_2$ -agoniści, LTRA – leki antyleukotrienowe, SLIT – immunoterapia podjęzykowa

<sup>1</sup>rozważyć u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego z FEV<sub>1</sub> > 70% wartości należnej

<sup>2</sup>na podstawie badań SYGMA 1 i SYGMA 2 z kombinacją budesonidu z formoterolem oraz badania START z budesonidem

<sup>3</sup>zalecenie dla pacjentów stosujących schemat SMART/MART

**Tabela 2.** Zalecane przez ekspertów GINA schematy leczenia astmy u dzieci w wieku 6–11 lat (2019)

	Stopnie intensywności terapii				
	1	2	3	4	5
Leki kontrolujące (profilaktyka zaostrzeń i kontrola objawów)					
Leczenie preferowane		niska dawka wGKS (sprawdzić tabelę dawek wGKS u dzieci)	niska dawka wGKS/LABA lub średnia dawka wGKS	średnia dawka wGKS/LABA i konsultacja specjalisty	wysoka dawka wGKS/LABA ocena fenotypu astmy + dodatkowe terapie: anty-IgE
Schematy alternatywne	niska dawka wGKS stosowana do SABA lub niska dawka wGKS	LTRA lub niska dawka wGKS stosowana do SABA	niska dawka wGKS/LTRA (+SLIT <sup>1</sup> )	wysoka dawka wGKS/LABA dodatkowo tiotropium lub LTRA	dotatkowo anty-IL5 lub niska dawka doustnych GKS ale po rozważeniu ryzyka objawów niepożądanych
Leki ratunkowe					
Doraźnie SABA					

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy, LABA – długo działający  $\beta_2$ -agoniści, SABA – krótko działający  $\beta_2$ -agoniści, LTRA – leki antyleukotrienne, SLIT – immunoterapia podjęzykowa

<sup>1</sup>rozważyć u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego z  $FEV_1 > 70\%$  wartości należnej

dacją objęci są wyłącznie pacjenci stosujący ten lek z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;

- trzecia sytuacja dotyczy zapisu, kiedy wskazania zgodne z rejestracją zostają rozszerzone o wskazania pozarejestacyjne. W przypadku wskazań pozarejestacyjnych, dla których nie określono precyzyjnie ograniczeń, refundacja dotyczy całej populacji chorych, o której mowa we wskazaniu rejestracyjnym, a kiedy określono np. wiek, stan chorobowy lub populację – tylko wybranej grupy chorych (stanowisko MZ z dnia 17 grudnia 2013 r., pismo nr MZ-PLA-460-13099-181/BRB/13). Tak jest w przypadku m.in. cetyryzyny i lewocetyryzyny, dla których refundacja przysługuje we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach wydanych na dzień decyzji oraz dodatkowo w atopowym zapaleniu skóry, alergii pokarmowej (u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia), reakcji anafilaktycznej objawiającej się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego (u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia). W tym przypadku dla atopowego zapalenia skóry nie ma ograniczeń wiekowych, dla alergii pokarmowej i reakcji anafilaktycznej dolna granica wieku, od którego przysługuje refundacja, to 6. miesiąc życia, dla alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w przypadku cetyryzyny – 2. rok życia (ChPL pkt 4.1), a dla lewocetyryzyny

nie ma limitu wieku (ChPL w pkt 4.1 nie ogranicza populacji wiekowo).

Z analizy powyższych zapisów ustaw wynika zatem, że nie ma ograniczeń co do refundowania leczenia wGKS z formoterolem prowadzonego zgodnie z nowymi wytycznymi GINA od 1. stopnia terapii, pomimo braku obecnie zapisu o tym schemacie dawkowania w ChPL preparatów zawierających wGKS i formoterol. Leki te ze zniżką może zapisać zarówno lekarz POZ, jak i specjalista, który rozpoznał u chorego astmę lub kontynuuje jej leczenie na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej pacjenta.

### Podsumowanie

Choć od wielu lat wiadomo było, że stosowanie SABA w monoterapii wiąże się z poważnym ryzykiem zaostrzeń i zgonów, to taka terapia pokutowała w 1. stopniu leczenia wg rekomendacji GINA i w praktyce wielu pacjentów przez ostatnie 50 lat. Preparaty złożone są dostępne na rynku od wielu lat i wiadomo było, że zwiększają bezpieczeństwo chorych, bo zapobiegają stosowaniu LABA w monoterapii. Wiadomo było również, że połączenie wGKS z formoterolem może być stosowane doraźnie i taka opcja jest skuteczna i bezpieczna, a dodatkowo zmniejsza obciążenie organizmu GKS zarówno wziewnymi, jak i systemowymi w długoterminowej perspektywie. Obecne zmiany w zaleceniach wg ekspertów GINA 2019 mają się przyczynić do



zmniejszenia ryzyka zaostrzeń oraz nagłych zgonów poprzez eliminację sytuacji, w których pacjent stosuje SABA w monoterapii. Okazuje się, że uważna obserwacja i analiza zachowań pacjentów pozwala dostosować terapię do ich zwyczajów i potrzeb, a tym samym poprawić *adherence* i efektywność leczenia. Efektywność leczenia zależy bowiem nie tylko od skuteczności samego leku i systemów do jego podawania, lecz także od tego, czy pacjent będzie chciał stosować ten lek i będzie to robił. Leczy bowiem ten preparat, który pacjent właściwie stosuje, a nie ten, który wypisujemy na receptę przekonani o jego wyższości nad innymi. Prostota terapii lekiem podawanym w jednym inhalatorze i intuicyjna modyfikacja dawki wGKS w nowym schemacie leczenia zapewniają dobrą i efektywną współpracę z pacjentem chorującym na astmę.

#### Piśmiennictwo

- Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B i wsp.; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 367-374.
- Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F i wsp. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Astma Alergia Immunologia* 2009; 14: 27-34.
- Juszczak G. Analiza potrzeb zdrowotnych osób aktywnych zawodowo w wieku 20–40 lat jako prognoza zmian struktury epidemiologicznej w Polsce. Praca doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa 2008.
- Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. The underdiagnosis and undertreatment of asthma in general population of the Lodz Province (Poland). *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78: 21-27.
- Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Nieprzestrzeżenie zaleceń terapeutycznych w leczeniu chorób przewlekłych – pneumonologia. W: Nieprzestrzeżenie zaleceń terapeutycznych – od przyczyn do praktycznych rozwiązań. Gaciong Z, Kardas P (red.). Wyd. Index Copernicus, Warszawa 2015.
- <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Dostęp z dn. 4.09.2019].
- <https://www.asthma.org.uk/about/media/news/statement-asthma-deaths-in-england-and-wales-are-the-highest-this-century/>.
- Dusser D, Montani D, Chanez P i wsp. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62: 591-604.
- Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ i wsp. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 62-69.
- Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D i wsp. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1459-1464.
- Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM i wsp. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2017; 7: e016688.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P i wsp. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-506.
- Suissa S, Ernst P, Boivin JF i wsp. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (3Pt 1): 604-610.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED i wsp. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM i wsp. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887.
- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P i wsp.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Eng J Med* 2007; 356: 2040-2052.
- Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ i wsp. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-657.
- Reddel HK, Busse WW, Pedersen S i wsp. 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: 157-166.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Piotr Kuna  
dr n. med. Izabela Kupryś-Lipińska  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22  
90-153 Łódź  
e-mail: piotr.kuna@umed.lodz.pl;  
izabela.kuprys-lipinska@umed.lodz.pl