

Parametry oceny kontroli astmy

Asthma control endpoints

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu.

Kierownik: dr hab. n. med. B. Panaszek, profesor nadzwyczajny

Correspondence to: Andrzej M. Fal, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław, tel. 071 370 01 28

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Nie ma jednoznacznego stanowiska, które z oznaczanych obecnie parametrów w przebiegu astmy najlepiej odzwierciedlają efektywność leczenia i mogą być powszechnie uznanymi kryteriami oceny tej choroby. Do tej pory najczęściej stosowano w tym celu parametry spirometryczne (FEV₁, PEF), występowanie wybranych objawów choroby (nocne lub dzienne napady duszności, nocne przebudzenia) oraz przyjmowanie „na ratunek” β₂-agonistów. Nie odzwierciedlają one jednak w pełni złożonych procesów patogenetycznych leżących u podłoża astmy. Artykuł niniejszy przedstawia znaczenie i wzajemne korelacje innych parametrów, szczególnie monitorujących przebieg zapalenia alergicznego: eozynofilia w płwocinie, stężenie eozynofilowego białka kationowego (ECP) w surowicy krwi i/lub w płwocinie, stężenie wydychanego tlenu azotu (eNO), nadreaktywność oskrzeli (PC₂₀, PD₂₀), parametry spirometryczne (FEV₁, PEF), parametry jakości życia (częstość hospitalizacji, częstość i nasilenie zaostrzeń). Autorzy zwracają także uwagę na wzrastającą rolę oceny jakości życia pacjentów w monitorowaniu terapii astmy szczególnie w kontekście współpracy pacjenta i relacji pacjent – lekarz. Ocenie zostaje poddany szereg badań analizujących poszczególne parametry i zależności pomiędzy nimi. W podsumowaniu analizowany jest sposób właściwego kojarzenia parametrów z różnych grup w celu uzyskania pełnego obrazu poziomu kontroli astmy, co jest szczególnie podkreślane przez GINA 2006, i podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych. Autorzy sugerują, że dla pełniejszej indywidualizacji leczenia konieczna jest jednoczesna ocena parametrów, co najmniej po jednym, z przedstawionych grup. Dalsze badania są konieczne dla uzyskania bardziej obiektywnych połączeń parametrów w ocenie leczenia i kontroli astmy.

Słowa kluczowe: astma oskrzelowa, kryteria oceny, parametry spirometryczne, jakość życia

Summary

It's being discussed which parameters should be considered most relevant in asthma and asthma treatment monitoring, so called end-points. So far spirometric values, symptom presence (eg., night awakenings, night or day-time dyspnea) and rescue-medication-need were the most commonly used end-points in asthma. They do not, however monitor all aspects of the disease. Therefore monitoring of inflammatory and QoL parameters should be added. Authors present a wide panel of possible end-points, divided into several groups of parameters: inflammatory (blood/sputum ECP, sputum eosinophilia, eNO), bronchial reactivity (PC₂₀, PD₂₀), spirometric parameters (FEV₁, PEF), QoL (hospitalization rate, rate and magnitude of exacerbations). In the paper it is also demonstrated, that QoL monitoring seems to gain an increasing interest of clinicians as far as asthma controlling is concerned. It is well documented that life quality correlates with several other parameters as well as it is crucial for patients compliance and good patient-doctor relations. Many clinical trials showing the accuracy and correlations of different asthma-control-parameters are further analyzed. Also data are presented to show the necessity of combining various end-points to obtain a more accurate clinical evaluation that is especially stressed by GINA 2006 and is also crucial for accurate treatment adjustment. In conclusion authors suggest that optimal asthma monitoring requires monitoring of at least one parameter of each presented group and further that research is needed to obtain accurate asthma-monitoring-strategy.

Key words: bronchial asthma, evaluation criteria, end-points, spirometry parameters, QoL

Przewlekłe alergiczne zapalenie w astmie jest przyczyną m.in. nadreaktywności oskrzeli prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia⁽¹⁾.

Przytoczony powyżej fragment definicji astmy wg GINA wskazuje na skomplikowaną oraz wieloczynnikową patogenezę tej choroby. Każdy z biorących w niej udział czynników można monitorować osobno za pomocą odpowiednich badań pracownianych, testów, ankiet itp. Do oceny natężenia procesu zapalnego najczęściej stosuje się pomiar eozynofilii w płwocinie, stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP) w płwocinie i/lub surowicy krwi, stężenia wydychanego tlenu azotu (eNO). Nadreaktywność oskrzeli ocenia się za pomocą wziewnych prób prowokacyjnych z histaminą bądź metacholiną, a obturację drzewa oskrzelowego za pomocą parametrów spirometrycznych (FEV₁, PEF). Dodatkowo istotne znaczenie ma także ocena jakości życia (QOL) dokonywana za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy przez samego pacjenta.

Ostatnio trwa dyskusja, które ze znanych parametrów najlepiej odzwierciedlają prawidłowość leczenia astmy oskrzelowej i mogą być powszechnie uznanymi punktami końcowymi w leczeniu tej choroby. Większość obowiązujących obecnie wytycznych zaleca ocenę efektywności leczenia opartą na parametrach spirometrycznych: FEV₁, PEF; objawach chorobowych (np. nocne napady duszności) oraz częstości przyjmowania „na ratunek” wziewnych β₂-agonistów.

Już w 1994 r., a następnie w 1997 r., Apter i wsp.^(2,3) wykazali u 34 pacjentów słabą zależność pomiędzy standardowo do tej pory używanymi parametrami – PEF, przyjmowanie interwencyjne β₂-agonistów – a skalą klinicznych objawów choroby. Następnie Santangelo i wsp.⁽⁴⁾ wykazali korelację pomiędzy testami czynnościowymi płuc a jakością życia (QOL), co zostało poparte informacją zespołu Hołgate’a w 2002 roku⁽⁵⁾. Badanie zaprojektowane przez jego zespół zakładało ustalenie zależności pomiędzy różnymi punktami końcowymi stosowanymi do oceny terapii astmy oraz znalezienie takich parametrów lub ich kombinacji, które umożliwiłyby najbardziej obiektywną ocenę długoterminowej odpowiedzi na leczenie. W tym celu przeanalizowano dane pochodzące z dwóch wcześniej przeprowadzonych badań (montelukast, beklometazon, placebo u chorych na łagodną i umiarkowaną astmę)^(6,7). Stwierdzono korelację pomiędzy FEV₁ i porannym PEF, a także pomiędzy intensywnością objawów klinicznych ocenianą za pomocą specjalnych kwestionariuszy (*daily symptom score*, DSS) a FEV₁ oraz pomiędzy DSS a zużyciem β₂-agonistów stosowanych „na żądanie”. U znacznej części pacjentów mimo poprawy funkcji płuc nie stwier-

dzono zmniejszenia objawów oraz użycia β₂-agonistów. I odwrotnie: występowała duża zmienność wartości parametrów DSS i liczby inhalacji β₂-agonistów u pewnej grupy pacjentów uczestniczących w badaniu przy jednocześnie stabilnych wartościach parametrów spirometrycznych. W ocenie autorów taki stan rzeczy jest związany z wieloczynnikowym patomechanizmem przebiegu astmy, gdzie poszczególne parametry mogą odzwierciedlać różne, często tylko luźno powiązane ze sobą komponenty tej choroby. Na podstawie uzyskanych wyników należy wnioskować, że do oceny skuteczności leczenia najlepiej stosować co najmniej kilka parametrów. Shingo i wsp.⁽⁸⁾ wyznaczyli sobie jako cel zbadanie korelacji pomiędzy FEV₁, PEF, ilością przyjmowanych „na ratunek” β₂-agonistów, objawami choroby, a także zależności pomiędzy oceną funkcji płuc (FEV₁, PEF) oraz subiektywną oceną efektywności leczenia dokonywaną przez pacjentów. Praca ta ma szczególną wartość, gdyż objęła bardzo dużą grupę pacjentów (ok. 1600) w badaniach trwających 12 miesięcy. Istotną korelację, zgodnie z oczekiwaniami, wykazano pomiędzy FEV₁ oraz PEF natomiast słabiej wyrażoną – pomiędzy ilością przyjmowanych „na ratunek” β₂-agonistów, skalą objawów a parametrami spirometrycznymi. Wnioski są więc niemal identyczne jak w badaniu grupy Hołgate’a.

Można wnioskować, że normalizacja FEV₁ oraz PEF (parametry funkcji płuc) nie jest wystarczającym miernikiem kontroli astmy i istnieją procesy patofizjologiczne wpływające na przebieg choroby, nieulegające normalizacji wraz z tymi parametrami.

Kolejne badanie obrazuje pewne ograniczenia w używaniu najbardziej powszechnych do tej pory punktów końcowych. Wśród pacjentów poddanych leczeniu salmeterolem uzyskano znaczącą poprawę wartości PEF, zmniejszenie natężenia objawów oraz przyjmowania β₂-agonistów „na ratunek” w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Jednak liczba zaostrzeń choroby była w obu grupach porównywalna, stwierdzono również wzrost parametrów natężenia zapalenia alergicznego (liczba eozynofili w płwocinie, stężenie ECP, stężenie tryptazy). W ten sposób uzyskano pośredni dowód na to, że poprawa parametrów spirometrycznych oraz złagodzenie objawów klinicznych maskowały aktywność procesu zapalnego, który toczył się w błonie śluzowej oskrzeli i w konsekwencji był przyczyną częstszych zaostrzeń i utraty kontroli przebiegu choroby. Obserwacja ta wskazuje na dużą przydatność równoległego monitorowania parametrów związanych z natężeniem procesu zapalnego⁽⁹⁾.

Najistotniejszym elementem patofizjologii astmy jest przewlekły stan zapalny toczący się w ścianie oskrzeli. Powoduje on związane z reakcją przewlekłą (obrzęk, nadprodukcja śluzu) ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność, która predysponuje do skurczu pod wpływem szeregu bodźców, a ponadto stanowi ważny czynnik promujący przebudowę ścian oskrzeli (*remodeling*). Charakterystyczne

cechy stanu zapalnego w oskrzelach mogą być obecne nawet w bezobjawowym okresie choroby, a ich nasilenie koreluje z klinicznym stopniem ciężkości astmy⁽¹⁾. Do oceny natężenia stanu zapalnego używa się w praktyce klinicznej przede wszystkim: odsetka eozynofiliów w płwocinie oraz stężenia wydychanego NO.

W zdecydowanej większości decyzje terapeutyczne w astmie są podejmowane na podstawie oceny objawów podanych w anamnezie oraz łatwo dostępnych parametrów czynnościowych płuc (np. PEF). Jak wykazały cytowane powyżej badania, parametry te nie korelują jednak ściśle z natężeniem zapalenia alergicznego (eozynofilowego). Green i wsp.⁽¹⁰⁾ zaprojektowali badanie, w którym parametrem ocenianym miało być obniżenie liczby eozynofiliów w płwocinie pod wpływem leczenia przeciwzapalnego oraz kontrola, czy spowoduje to złagodzenie objawów klinicznych i zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy. W tym celu zrandomizowano 74 pacjentów do dwóch grup. Jedna z nich była standardowo leczona zgodnie z wytycznymi BTS, w drugiej dostosowywano leczenie przeciwzapalne (wziewne kortykosteroidy) do liczby eozynofiliów w płwocinie, tak aby ich odsetek mieścił się w przedziale 1-3%. W efekcie liczba eozynofiliów w płwocinie była średnio o 63% mniejsza w drugiej grupie pacjentów. Odnotowano też znacząco mniejszą liczbę zaostrzeń oraz hospitalizacji u pacjentów z tej grupy. Zaskakujące było natomiast to, że średnia dawka dobową wziewnych kortykosteroidów w całym okresie badania nie różniła się pomiędzy grupami. Warto także zauważyć, że jakość życia, wartości PEF, FEV₁ oraz używanie β₂-agonistów „na ratunek” były takie same w obu grupach. Uzyskane wyniki wskazują, że strategia leczenia oparta na utrzymywaniu niskiego poziomu aktywności zapalenia alergicznego (niski odsetek eozynofiliów w płwocinie) zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy oraz liczbę hospitalizacji z tego powodu. Odsetek eozynofiliów może więc być lepszym od pozostałych, oznaczanych w tym badaniu parametrów, markerem prawidłowej kontroli astmy.

Korzyści wynikające z prowadzenia leczenia w oparciu o markery zapalenia potwierdziła praca Leuppi i wsp.⁽¹¹⁾ U każdego pacjenta oceniano nadreaktywność oskrzeli, liczbę eozynofiliów w płwocinie, stężenie wydychanego NO oraz parametry spirometryczne. Jedynie pomiar wskaźników natężenia stanu zapalnego – odsetka eozynofiliów w płwocinie oraz nadreaktywności oskrzeli – może stanowić czynnik predykcji występowania zaostrzeń astmy. Korelacji takiej nie wykazano w stosunku do parametrów spirometrycznych oraz (co dziwne) stężenia wydychanego NO.

Grupa badaczy z McMaster University wykazała, że pośrednia ocena nasilenia stanu zapalnego w oparciu o obraz kliniczny nie koreluje z wynikami oznaczenia eozynofiliów w płwocinie. Zgodność pomiędzy tymi dwoma czynnikami występowała jedynie u 30 z 67 pacjentów biorących udział w badaniu. Ponadto wśród 36 pacjentów, u których oceniono na podstawie parametrów kli-

nicznych, że astma jest dobrze kontrolowana – 5 miało wyraźne cechy zapalenia eozynofilowego, a 3 neutrofilowego. Jednocześnie wśród 40 pacjentów, których astma określona była klinicznie jako źle kontrolowana, 15 nie miało eozynofiliów w płwocinie. Wyniki te podkreślają ponownie, że prowadzenie leczenia w oparciu o markery stanu zapalnego jest korzystniejsze, ponieważ zapobiega niepotrzebnemu stosowaniu kortykosteroidów u pacjentów, u których nie stwierdza się cech eozynofilowego zapalenia, a także chroni przed zaniechaniem podawania tych leków przeciwzapalnych u chorych z cechami zapalenia⁽¹²⁾. Rzadziej wykorzystywanymi w praktyce markerami zapalenia alergicznego są: stężenie eozynofilowego białka kationowego (ECP) w płwocinie i stężenie eozynofilowego białka X (EPX, EDN) w moczu. Stężenie tych białek wykazuje ścisłą korelację z liczbą eozynofiliów w płwocinie, czyli spełnia kryteria monitorowania natężenia zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych. Wspomnianym już parametrem, dotychczas zbyt rzadko używanym przede wszystkim ze względu na koszt analizatora, jest stężenie wydychanego NO (eNO). U pacjentów chorych na astmę, leczonych wziewnymi kortykosteroidami, stężenie eNO koreluje dodatnio ze stężeniem ECP w płwocinie i EPX w moczu⁽¹³⁾. Natomiast nie stwierdza się statystycznie istotnej różnicy w stężeniu eNO u pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących wziewnych kortykosteroidów ani korelacji pomiędzy FEV₁ i eNO. Pozytywnie koreluje eNO i nadreaktywność oskrzeli niezależnie od faktu przyjmowania lub nie inhalacyjnych kortykosteroidów przez pacjenta⁽¹⁴⁾. Z przewlekłym procesem zapalnym w astmie związana jest nadreaktywność oskrzeli (BHR). Klinicznie nadreaktywność oskrzeli najczęściej ocenia się, przeprowadzając prowokacyjne próby wziewne (np. z histaminą, metacholiną). Najczęściej ocenianym wskaźnikiem wyniku prób wziewnych jest procentowy spadek FEV₁, a nadreaktywność oskrzeli określa się stężeniem lub dawką powodującą zmniejszenie FEV₁ o 20% (odpowiednio: PC₂₀, PD₂₀)⁽¹⁾. Opublikowano dotychczas niewiele badań oceniających związek pomiędzy nadreaktywnością oskrzeli i długotrwałą terapią astmy. W badaniu naukowców z Genui wzięło udział 70 pacjentów chorych na przewlekłą, łagodną astmę. Pacjenci ci byli leczeni β₂-agonistami, glikokortykosteroidami wziewnymi, 14 pacjentów nie otrzymywało żadnego leczenia. U wszystkich pacjentów wykonano wziewną próbę prowokacyjną z metacholiną. BHR było oznaczane na początku badania (PD₂₀, FEV₁) oraz po dwóch latach. Piętnastu pacjentów było obserwowanych przez 5 lat (kontrola co 12 miesięcy). Mimo że pod wpływem leczenia uzyskano poprawę kliniczną u chorych, nie stwierdzono znaczącego zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli. Ponadto nie wykazano korelacji pomiędzy klinicznym przebiegiem choroby a wartościami PD₂₀ i FEV₁. Według autorów badania nie powinno się stosować nadreaktywności oskrzeli jako markera aktywności astmy oraz użytecznego punktu końcowego

do monitorowania przebiegu astmy⁽¹⁵⁾. W opozycji do przedstawionej powyżej pozostaje praca Sont i wsp.⁽¹⁶⁾, w której przebadano 75 pacjentów chorych na łagodną i umiarkowaną astmę. Zgłaszali się oni do badania co 3 miesiące przez okres 2 lat. Podczas każdej wizyty oceniano BHR za pomocą wziewnej próby prowokacyjnej z metacholiną, oznaczano FEV₁, PEF, pacjenci wypełniali kwestionariusz objawów astmy (*asthma score*), odnotowywano zużycie β₂-agonistów w okresie między wizytami. Na początku i na końcu badania wykonano również bronchoskopię z pobraniem wycinków błony śluzowej oskrzeli. Pacjenci w grupie, w której leczenie dostosowywano do zmian BHR, mieli mniej okresów zaostrzeń choroby, nastąpiła u nich poprawa funkcji płuc (FEV₁), obserwowano korzystne zmiany w histopatologii błony śluzowej oskrzeli w stosunku do pacjentów leczonych na podstawie parametrów spirometrycznych i *symptom score*. BHR w obu grupach była skorelowana z liczbą eozynofili w biopsji oskrzeli.

Analiza tych wyników prowadzi do dwóch podstawowych wniosków. Po pierwsze, strategia leczenia oparta na aktualnych wytycznych, które zalecają leczenie według objawów oraz zmian parametrów spirometrycznych, przede wszystkim FEV₁ i PEF, nie u wszystkich chorych prowadzi do optymalnej kontroli astmy. Po drugie, wartość BHR może stanowić czynnik predykcji zaostrzeń choroby, których liczba jest większa u pacjentów z dużą nadreaktywnością oskrzeli. Leczenie prowadzone wg tego parametru pozwala na lepsze dostosowanie łącznej dawki kortykosteroidów i na redukcję ich dawek w okresach wygaszenia zapalenia oraz prowadzi do zahamowania remodelingu błony śluzowej oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli może więc stanowić istotny punkt końcowy w długoterminowym leczeniu astmy.

Bardzo ważnym, szczególnie dla pacjentów, i obecnie coraz częściej stosowanym punktem końcowym w leczeniu większości chorób, w tym astmy, jest jakość życia pacjenta (QOL). Parametr ten jest oceniany za pomocą kwestionariuszy, w których pacjenci odnoszą się do poszczególnych kwestii związanych z objawami choroby, a ostateczny wynik jest przeliczany na punkty w sposób półilościowy. Ostatnio przeprowadza się coraz więcej badań, aby ocenić przydatność tego parametru do oceny skuteczności leczenia pacjentów chorych na

astmę. Singh i wsp.⁽¹⁷⁾ przeprowadzili badanie, w którym porównywano poprawę jakości życia z poprawą obiektywnych parametrów funkcji płuc pod wpływem terapii wziewnymi kortykosteroidami u dzieci z przewlekłą astmą. FEV₁, FVC, PEF i jakość życia były oceniane u 20 dzieci z nowo rozpoznaną astmą oraz po 8 tygodniach terapii kortykosteroidami wziewnymi. Uzyskano znaczącą poprawę wszystkich wymienionych parametrów. Podczas każdej kontrolnej wizyty odnotowywano również porównywalną poprawę jakości życia. Autorzy wnioskują, że poprawa jakości życia może być czułym miernikiem poprawy czynności płuc i służyć do oceny efektywności leczenia pacjentów.

Szerszym badaniem oceniającym przydatność tego parametru jest retrospektywna analiza prawie 9 tysięcy pacjentów chorych na astmę w 27 randomizowanych badaniach klinicznych. Została ona wykonana w celu sprawdzenia związku pomiędzy stosowanymi do kontroli przebiegu choroby parametrami obiektywnymi (spirometria) i subiektywnymi (ocena jakości życia). Analizę przeprowadzono pomiędzy FEV₁ a zgłaszanymi przez chorych objawami według „kwestionariusza jakości życia chorego na astmę” (*asthma quality of life questionnaire, AQLQ*). Wartości FEV₁ na początku leczenia słabo korelowały z liczbą dni wolnych od objawów (*symptom free days, SFD* i AQLQ; r=0,11 i r=0,09 odpowiednio, p<0,001). Zmiana FEV₁ w trakcie leczenia była w dalszym ciągu słabo skorelowana z SFD i nieco mocniej z AQLQ (r=0,26 i 0,38 odpowiednio, p<0,001). SFD korelowała z AQLQ. Z badania tego wynika, że wpływ astmy na jakość życia pacjentów nie jest w pełni odzwierciedlony przez obiektywne parametry, tj. funkcję płuc, i z tego powodu ocena jakości życia przy użyciu odpowiednich kwestionariuszy jest cennym uzupełnieniem monitorowania kontroli astmy oskrzelowej⁽¹⁸⁾.

W innym dużym badaniu ankietowym stwierdzono, że u pacjentów chorych na łagodną astmę wszystkie parametry: FEV₁, PEF, objawy oraz zużycie β₂-agonistów korelowały z QOL. Korelacja występowała między QOL i przyjmowaniem β₂-agonistów i była bardziej istotna niż pomiędzy QOL i FEV₁ (r=0,49 vs. 0,18), co oznacza, że parametry funkcji płuc nie wpływały znacząco na QOL. Przyjmowanie β₂-mimetyków „na ratunek”, krótki oddech, świsty i kaszel w znaczący statystycznie sposób determi-

ZAPALNE	KLINICZNE
<ul style="list-style-type: none"> • eozynofilia w płwocinie indukowanej • stężenie eNO • nadreaktywność oskrzeli • stężenie ECP w surowicy • eozynofilia w BAL-u • PH (i inne elementy) koncentratu powietrza wydychanego 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana parametrów spirometrycznych • zmiany w badaniu fizykalnym • liczba zaostrzeń astmy w danym okresie • potrzeba włączenia (lub zwiększenia dawki) kortykosteroidów • liczba interwencji lekarskich; liczba dni pomiędzy hospitalizacjami • dzienna potrzeba użycia β₂-agonisty „na żądanie” • liczba dni bezobjawowych • QOL

Tabela 1. Parametry oceny przebiegu i prawidłowości leczenia astmy

nowały QOL. W drugiej grupie uczestników (umiarkowana – ciężka astma) nie obserwowano związku pomiędzy FEV₁ i przyjmowaniem β_2 -mimetyków. Mniej wyrażony niż poprzednio był także związek pomiędzy intensywnością objawów a QOL. Jedynie krótki oddech oraz kaszel w znaczącym stopniu determinowały jakość życia. Wynika stąd, że sama czynność płuc nie jest niezależnym czynnikiem wpływającym na QOL we wszystkich stopniach ciężkości astmy. Jest ona wykładnikiem tylko jednego z wielu czynników mających wpływ na jakość życia pacjentów. Wobec tego powinno się posługiwać tym narzędziem nie osobno, lecz w połączeniu z innymi, aby w sposób pełniejszy monitorować proces leczenia⁽¹⁹⁾.

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono ankietowe badanie, w którym wzięło udział 160 tysięcy osób. Stwierdzono w nim znacznie obniżoną, w porównaniu z osobami zdrowymi, ocenę jakości życia u pacjentów chorych na astmę. Pacjenci podawali, że średnio 10 dni w każdym miesiącu odczuwają pogorszenia kondycji fizycznej lub psychicznej; jest to mniej więcej 2 razy częściej niż u osób zdrowych. Poza tym osoby, które nie mają objawów astmy już od dłuższego czasu, również podawały obniżony komfort życia w porównaniu ze zdrową populacją. Kobiety chorujące na astmę cierpią bardziej niż mężczyźni, stwierdzono bowiem, że występuje u nich blisko 3 razy więcej dni, kiedy według własnej oceny czują się gorzej, niż u mężczyzn. Podobne wyniki otrzymano u osób starszych. Wynika stąd, podobnie jak poprzednio, że ocena jakości życia jest bardzo ważnym punktem końcowym w monitorowaniu przebiegu i leczenia astmy oraz że nie może być ona zastąpiona innymi parametrami⁽²⁰⁾. Używając jednak tego parametru, należy zawsze pamiętać o tym, że spośród parametrów stosowanych dotychczas jest on najbardziej subiektywny i niewymierny.

Podsumowując przedstawione badania dotyczące różnych punktów końcowych (parametrów kontroli) astmy ich miarodajności oraz związków pomiędzy poszczególnymi parametrami, należy zauważyć, że kształtują się obecnie co najmniej dwie grupy parametrów – parametry aktywności zapalenia alergicznego i parametry kliniczne (i pracowniane) (tabela 1). W tabeli parametry kliniczne uszeregowano w kolejności od najbardziej obiektywnych do najbardziej subiektywnych. Ponieważ celem leczenia jest przede wszystkim zatrzymanie postępu choroby oraz dobre bieżące samopoczucie pacjenta, właściwa wydaje się połączona ocena prawidłowości terapii za pomocą co najmniej trzech parametrów: zapalnego (np. eozynofilia płwociny), klinicznego obiektywnego (np. spirometria) i klinicznego subiektywnego (np. QOL). Naszym zdaniem właściwy dobór powinien zakładać łączenie parametrów najczęściej niekorelujących w dużych badaniach omówionych powyżej. Pozwoli to ocenić rozwój elementów patofizjologii i kliniki astmy nie zawsze bezpośrednio powiązanych między sobą. Takie podejście może w dużym stopniu wpływać na decyzje terapeutyczne; w najprostszym ujęciu – u pacjentów

z niskimi wartościami parametrów zapalnych, a nieprawidłowymi klinicznymi należy włączać do leczenia leki o mechanizmie działania innym niż przeciwzapalny (np. β_2 -agonistów); u pacjentów z wysokimi wartościami parametrów zapalnych – kortykosteroidy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Raport NHLBI/WHO. Medycyna Praktyczna, wydanie specjalne 2002; 6.
2. Apter A., Zu Wallack R., Clive J.: Common measures of asthma severity lack of association for describing its clinical course. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 732-737.
3. Apter A., Afflek G., Reisine S. i wsp.: Perception of airway obstruction in asthma: sequential daily analysis of symptoms, peak expiratory flow rate, and mood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 605-612.
4. Santanello N., Barber B., Reiss T. i wsp.: Measurement characteristics of two asthma symptom diary scale for use in clinical trials. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 646-651.
5. Zang J., Yu C., Holgate S. i wsp.: Variability and lack of predictive ability of asthma end-points in clinical trials. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1102-1109.
6. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. i wsp.: Montelukast, a once daily leukotriene receptor agonist, in the treatment of chronic asthma, a multicenter, randomized, double blind trial. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1213-1220.
7. Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. i wsp.: Oral Montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 487-459.
8. Shingo S., Zhang J., Reiss T.: Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 220-224.
9. Lazarus S., Boushey H., Fahy J. i wsp.: Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 20: 2583-2593.
10. Green R., Brightling Ch., McKenna S., i wsp.: Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 1715-1721.
11. Leuppi J., Salome Ch., Jenkins R.: Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 2: 406-412.
12. Parameswaran K., Pizzichini E., Pizzichini M. i wsp.: Clinical judgment of airway inflammation versus sputum cell counts in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 488-490.
13. Mattes J., Storm van's Gravesande K., Reining U. i wsp.: No in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1391-1395
14. Langley S., Goldthorp S., Custovic A.: Relationships among pulmonary function bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in large group of asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 398-404.
15. Carbone R., Luppi F., Monselise A. i wsp.: Bronchial hyper-responsiveness in asthmatic adults – a long-term correlation study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2005; 8: 125-131.
16. Sont J., Willems N., Bel E. i wsp.: Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyper-responsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1043-1051.

17. Singh M., Mathew J., Malhi P. i wsp.: Comparison of improvement quality of life score with objective parameters of pulmonary function in Indian asthmatic children receiving inhaled corticosteroid therapy. *Indian Pediatr.* 2004; 11: 1143-1147.
18. Carranza Rosenzweig J., Edwards L., Lincourt W. i wsp.: The relationship between health related quality of life, lung function and daily symptoms in patients with persistent asthma. *Respir. Med.* 2004; 123: 1157-1165.
19. Moy M., Lisrael E., Weiss S. i wsp.: Clinical predictors of health related quality of life depend on asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 924-929.
20. Ford E., Mannino D., Homa D.: Self-reported asthma and health related quality of life. *Chest* 2003; 123: 119-126.