

Received: 06.12.2012

Accepted: 20.12.2012

Published: 31.12.2012

## Skuteczność montelukastu w ambulatoryjnym leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów powyżej 15. roku życia w warunkach codziennej praktyki lekarskiej (real life study)

Real life study on the effectiveness of montelukast in the treatment of outpatients suffering from bronchial asthma over 15 years old

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr n. med. Izabela Kupryś-Lipińska, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, e-mail: izabela.kuprys-lipinska@umed.lodz.pl

Badanie zrealizowano we współpracy z Medical Marketing Services (MMS), w ramach grantu ufundowanego przez firmę Sandoz Polska

### Streszczenie

Astma oskrzelowa jest chorobą o podłożu zapalnym, dlatego leki o właściwościach przeciwzapalnych stanowią podstawę w terapii tej choroby. Takie działanie wykazują leki antyleukotrienowe. Leki te są rekomendowane przez ekspertów GINA w monoterapii alternatywnie do niskich dawek wGKS w 2. stopniu intensywności terapii lub jako terapia dodana do wGKS w wyższych stopniach intensywności leczenia astmy. Celem obecnego badania obserwacyjnego była ocena skuteczności montelukastu w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych w wieku 15 lat i więcej, leczonych w Polsce z powodu przewlekłej astmy oskrzelowej. Do badania włączono 11 250 pacjentów, u których lekarze z przyczyn medycznych niezależnych od udziału pacjenta w obserwacji włączyli montelukast w ostatnim miesiącu przed rozpoczęciem obserwacji. Dane były zbierane od pacjentów przez ich lekarzy prowadzących w ramach dwóch rutynowych wizyt lekarskich przeprowadzonych średnio w odstępnie 8 tygodni. Zastosowano jednolite, specjalnie przygotowane dla potrzeb badania kwestionariusze. Średnia wieku uczestników badania wyniosła  $36,79 \pm 15,62$  roku (przedział od 15 do 90 lat). Kobiety stanowiły 52,09% respondentów. W chwili włączenia do obserwacji czas trwania astmy najczęściej wynosił między 2 a 5 lat. W 83,39% przypadków astma miała charakter atopowy. Przyczyną włączenia montelukastu u większości pacjentów (58,74%) była niedostateczna kontrola choroby, w 47,99% lekarze włączyli lek z powodu objawów astmy prowokowanych wysiłkiem, a w 40,85% wskazywali na istotny wpływ na decyzję współwystępowania alergicznego nieżyty nosa. W 11,35% przypadków montelukast stosowano w monoterapii, a u 87,6% badanych jako lek dodany do wziewnych glikokortykosteroidów. W ciągu 8 tygodni obserwacji istotnie wzrosła liczba pacjentów z całkowitą bieżącą kontrolą astmy z 8,22% (695) podczas pierwszej wizyty do 44,48% (3808), zmalała też liczba pacjentów z częściowo kontrolowaną astmą – z 60,33% (5104) do 46,77% (4004) i wyraźnie zmniejszyła się liczba chorych z niekontrolowaną astmą – z 31,45% (2661) do 8,75% (749). W opinii samych pacjentów istotnie poprawił się ich stan zdrowia, nastąpiła redukcja nasilenia objawów. W przedstawionym tu badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na dużej grupie chorych potwierdzono wysoką skuteczność montelukastu w poprawie kontroli astmy, zarówno stosowanego w monoterapii, jak i jako leku dodanego do wcześniejszego leczenia.

**Słowa kluczowe:** montelukast, leki przeciwleukotrienowe, kontrola astmy, terapia ambulatoryjna, badanie obserwacyjne

### Summary

Bronchial asthma is an inflammatory disease, therefore the anti-inflammatory agents are crucial in its management. Antileukotriene modifiers reveal such activity. They are recommended by GINA experts for usage in the monotherapy alternatively to low doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS) on the 2<sup>nd</sup> step of asthma treatment or as the add-on therapy to ICS on higher levels. The goal of this study was the evaluation of montelukast efficacy in outpatients aged 15 years and over suffering from persistent asthma in Poland. 11 250 patients were included to the observational program. The main inclusion criterion was previously treat-

ment with montelukast no longer than one month. The physicians' decision on the beginning of montelukast therapy had to be made independently of the patients' participation in the study. The data was collected using uniform self-prepared questionnaires during two routine visits in outpatient clinic performed in 8 week interval. The mean age of subjects was  $36.79 \pm 15.62$  years (range from 15 to 90). More than a half of participants (52.09%) were women. The asthma duration was usually between 2 and 5 years. Eighty three percent of subjects had atopic asthma. The main reason for beginning of montelukast therapy was insufficient asthma control (58.74%), the next was exercise induced symptoms (47.99%), in 40.85% of cases physicians indicated on allergic rhinitis coexistence. Montelukast was recommended as monotherapy in 11.35% of cases, and in 87.6% as add-on therapy to ICS. During 8 weeks of observation the number of patients with currently completely controlled asthma increased from 8.22% (695) at visit 1 up to 44.48% (3808), the number of patients with partly controlled asthma decreased from 60.33% (5104) to 46.77% (4004), and the number of patients with uncontrolled asthma markedly decreased from 31.45% (2661) to 8.75% (749). In patients' opinion the their overall health status markedly improved and the symptoms decreased. This observational study conducted in large group of asthmatics confirmed very good effectiveness of montelukast in achieving asthma control both in monotherapy and as add-on therapy to the previous treatment.

**Key words:** montelukast, antileukotriene agents, asthma control, outpatient therapy, observational study

**A**stma oskrzelowa stanowi jeden z poważniejszych problemów zdrowotnych współczesnych społeczeństw. Dotyka ludzi w różnym wieku, niezależnie od płci i rasy. Ma przewlekły, choć zmienny przebieg, z okresami zaostrzeń i remisji. Powszechnie uważana jest za chorobę nieuleczalną<sup>(1)</sup>.

Od kilkudziesięciu lat na całym świecie obserwowany jest gwałtowny wzrost zapadalności na astmę. WHO szacuje, że choruje na nią obecnie 300 mln ludzi na świecie i liczba ta będzie jeszcze rosła w kolejnym dziesięcioleciu<sup>(2)</sup>. W przeprowadzonym w latach 2006-2008 ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) częstość astmy wyniosła około 10%, co daje szacunkowo 4 mln chorych w naszym kraju<sup>(3)</sup>. Dane GUS pokazują, że astma oskrzelowa jest w Polsce najczęstszym problemem zdrowotnym dzieci i dorosłych do 40. roku życia i to nawet w odniesieniu do chorób układu krążenia i chorób narządu ruchu<sup>(4)</sup>.

U podłoża astmy leży przewlekły proces zapalny toczący się w oskrzelach, którego przyczyną jest najczęściej alergia na zewnątrzpochothane, wziewne antygeny. Odkrycie zapalnego podłoża astmy całkowicie zmieniło podejście do terapii tej choroby i przyczyniło się do poprawy jej skuteczności i bezpieczeństwa. Podstawą terapii są obecnie leki o działaniu przeciwzapalnych. Takie właściwości posiadają stosowane w astmie glikokortykosteroidy, leki przeciwleukotrienowe (LTRA), kromony, teofilina i przeciwciała anti-IgE. Różnią się one mechanizmem działania, skutecznością i bezpieczeństwem oraz zaleceniami do ich stosowania<sup>(5)</sup>.

Za najskuteczniejsze uważane są glikokortykosteroidy. U większości chorych dobry efekt terapeutyczny uzyskuje się stosując je w postaci preparatów wziewnych w niskich dawkach. Są jednak chorzy, u których efekt działania jest niepełny lub którzy mają objawy niepożądane lub boją się, że takie objawy mogą u nich wystąpić, czy też nie potrafią przyjmować leków wziewnych,

wówczas stosuje się terapie łączone lub alternatywne leki o działaniu przeciwzapalnym.

Drugą grupą leków wykazujących efekt przeciwzapalny są leki przeciwleukotrienowe. Mają one właściwości przeciwzapalne słabsze od wGKS, ale wykazują równocześnie działanie bronchodylatoryjne i bronchoprotekcyjne, choć słabsze od długo działających beta2-mimetyków. Działanie leków antyleukotrienowych związane jest z blokowaniem receptora dla leukotrienów cysteinylowych LTD4 lub hamowaniem 5-lipoksygenazy uczestniczącej w syntezie leukotrienów<sup>(5)</sup>. Do leczenia astmy oskrzelowej zostały wprowadzone na początku lat dziewięćdziesiątych. W układzie oddechowym leukotrieny cysteinylowe kurczą mięśnie gładkie drzewa oskrzelowego 1000 do 5000 razy silniej niż histamina, zwiększają przepuszczalność naczyń i wydzielanie gruczołów śluzowych, są czynnikiem chemoaktywnym dla komórek zapalnych, w szczególności dla eozynofili, stymulują proliferację komórek mięśni gładkich oskrzeli i uszkodzają komórki nabłonka oddechowy. W przypadku chorych na astmę oskrzelową wydzielanie podstawowe leukotrienów jest wyższe niż u osób zdrowych i wzrasta w zaostrzeniach; wzrasta także po prowokacji alergenowej, aspirynowej oraz pod działaniem czynników nieswoistych, jak wysiłek czy zimne powietrze<sup>(6)</sup>. Wziewne glikokortykosteroidy mają ograniczony wpływ na produkcję leukotrienów w organizmie i ich działanie, w przeciwieństwie do leków antyleukotrienowych<sup>(7)</sup>.

Udowodniono, że leki antyleukotrienowe hamują poalergenowy i powysiłkowy skurcz oskrzeli. U osób z nadwrażliwością na aspirynę zmniejszają/hamują reakcję na aspirynę. Przewlekłe stosowane poprawiają czynność układu oddechowego, zmniejszają nadreaktywność oskrzeli i zapalenie w drogach oddechowych. Włączenie ich do terapii zmniejsza zużycie beta2-mimetyków, redukuje częstość zaostrzeń, pozwala na redukcję dawki steroidów systemowych i wziewnych<sup>(6)</sup>.

Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone badaniami klinicznymi i metaanalizami sprawiły,

że znalazły się one w rekomendacjach Światowej Strategii Zwalczania Astmy (GINA)<sup>(8)</sup>. Zaliczane są do leków kontrolujących astmę i zalecane do stosowania na 2. stopniu intensywności terapii alternatywne do niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów, a od 3. stopnia jako leki uzupełniające do stosowanych glikokortykosteroidów. Leki antyleukotrienowe szczególnie polecane są u chorych, którzy nie mogą lub nie chcą przyjmować wziewnych glikokortykosteroidów, albo mają uciążliwe skutki uboczne po wGKS, takie jak chrypka, oraz u pacjentów ze współistniejącym nieżytem nosa i nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Podobne stanowisko zajęła grupa ekspertów PRAC-TALL<sup>(9)</sup> powołana do tworzenia standardów diagnostyki i terapii astmy o dzieci. W jej wytycznych LTRA zaliczone zostały do grupy leków kontrolujących astmę, które można stosować jako terapię pierwszego rzutu u dzieci już od 2. roku życia.

Ze względu na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa oraz łatwość stosowania leki antyleukotrienowe coraz częściej zalecane są przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów pacjentom chorującym na przewlekłą astmę, w szczególności jeśli astmie towarzyszy alergiczny nieżyt nosa, chętnie też są przyjmowane przez samych chorych. Celem obecnego badania obserwacyjnego jest ocena skuteczności montelukastu w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych w wieku 15 lat i więcej leczonych w Polsce z powodu przewlekłej astmy oskrzelowej.

## GRUPA BADANA I METODY

Badanie zaplanowano jako prospektywne, obserwacyjne, ogólnopolskie i wielośrodkowe. Prowadzone było w placówkach lecznictwa otwartego podstawowej opieki zdrowotnej i poradniach specjalistycznych chorób płuc oraz alergologii. Dane zbierane były od pacjentów przez ich lekarzy prowadzących w ramach rutynowych wizyt lekarskich. Zastosowano jednolite, specjalnie przygotowane dla potrzeb badania kwestionariusze zawierające pytania w formie zamkniętej. Protokół badania nie przewidywał żadnej interwencji (diagnostycznej, terapeutycznej ani edukacyjnej) związanej z udziałem pacjenta w badaniu, natomiast ewentualne zmiany w terapii w okresie prowadzenia obserwacji u pacjentów wynikały wyłącznie z ich stanu klinicznego i były niezależną od udziału w badaniu decyzją lekarza prowadzącego. Program trwał od 13 kwietnia 2011 do 30 września 2011 roku, obserwacja pacjenta w badaniu trwała średnio około 8 tygodni.

Do programu włączani byli pacjenci, którzy spełniali następujące kryteria włączenia:

- wiek od 15. roku życia (kwalifikacja pacjenta poniżej 18. roku życia tylko w przypadku wizyty z opiekunem i wyrażenia przez niego zgody);
- rozpoznana astma;

- pacjent ambulatoryjny;
  - wskazanie do przewlekłego stosowania leków antyleukotrienowych (LTRA);
  - stosowanie montelukastu (niezależnie od podmiotu go produkującego) od nie więcej niż 1 miesiąca.
- Do badania nie mogły być włączone osoby, które spełniały co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
- nadwrażliwość na lek lub jego podłoże;
  - kobieta w ciąży lub w okresie karmienia;
  - istotne stany uniemożliwiające według opinii lekarza udział pacjenta w obserwacji;
  - aktualny udział w badaniu klinicznym.

Rekrutacja odbywała się w trakcie rutynowej wizyty lekarskiej, w czasie której za pomocą kwestionariusza zbierano dane demograficzne oraz dane kliniczne dotyczące wywiadu chorobowego w kierunku astmy i alergii, nasilenia objawów astmy, wpływu choroby na aktywność fizyczną i życiową oraz stosowanych leków przeciwastmatycznych, a także oceniano stopień ciężkości i kontroli choroby zgodnie z kryteriami GINA. Raportowano również zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem montelukastu. Pacjenci sami kupowali zalecone leki przez cały okres obserwacji, a na zalecenia lekarskie nie mógł mieć wpływu fakt uczestniczenia pacjenta w programie obserwacyjnym.

Po około 8 tygodniach od pierwszej wizyty w ramach rutynowej wizyty lekarskiej ponownie za pomocą jednolitych kwestionariuszy zbierano dane o przebiegu choroby. Odnotowywano zmiany w leczeniu farmakologicznym, jakie nastąpiły od pierwszej wizyty, oceniano wpływ zastosowanej terapii na stan zdrowia pacjenta z uwzględnieniem wpływu terapii na objawy astmy, wydolność wysiłkową i aktywność życiową, stopień kontroli astmy. Oceniano subiektywną i obiektywną (na podstawie kryteriów kontroli astmy) poprawę kontroli choroby. Raportowano zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem montelukastu.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem metod statystyki opisowej. Do oceny istotności statystycznej różnic wykorzystano testy:  $\chi^2$ , kolejności par Wilcoxa dla grup zależnych, McNemara dla zmian cechy pomiędzy wizytami, ANOVA Kruskala-Wallisa dla zmiennych niezależnych oraz obliczono współczynnik korelacji Spearmana.

Brakujące dane usuwano przypadkami (*casewise deletion of missing data*). Przedział ufności przyjęto na poziomie 95% (95% confidence interval, 95% CI). W przypadku porównań i testów niezależności braki danych usuwano parami. Jako istotne statystycznie uznawano wyniki dla których wartość p-value była mniejsza od 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## WYNIKI

W programie wzięło udział 225 lekarzy i 11 250 pacjentów. Na podstawie zgromadzonego materiału

wylosowano próbę zawierającą 8561 obserwacji. Okres obserwacji między pierwszą i drugą wizytą wynosił średnio 8 tygodni.

### **DANE DEMOGRAFICZNE I ANTROPOMETRYCZNE**

Średnia wieku uczestników ( $\pm$  odchylenie standardowe) wyniosła  $36,79 \pm 15,62$  roku (przedział od 15 do 90 lat). Najliczniejszą grupą byli pacjenci w wieku od 21 do 30 lat (24,73% obserwowanych osób). Kobiety stanowiły 52,09% respondentów. Czynnych palaczy wśród uczestników badania, którzy przyznali się do nałogu, było 17,87%, bierne narażenie deklarowało 31,86%. Prawidłową masę ciała (BMI 18,5-25) miało 52,54% badanych, u 34,97% stwierdzono nadwagę, u 9,5% otyłość, pozostali mieli zbyt niską masę ciała.

### **WYWIAD CHOROBY I DOTYCHCZASOWE LECZENIE**

W chwili włączenia do obserwacji czas trwania astmy najczęściej wynosił między 2 a 5 lat (29,84% ogółu badanych). U 83,39% pacjentów rozpoznano uczulenie na co najmniej jeden z ocenianych alergenów, najczęściej były to pyłki roślin (55,04%) i roztocze kurzu domowego (46,23%). U 61,80% badanych z astmą współwystępował alergiczny nieżyt nosa, u 19,99% alergiczne zapalenie spojówek, a u 8,62% atopowe zapalenie skóry. Objawy astmy najczęściej były indukowane przez ekspozycję na alergeny (tak deklarowało 75,17% respondentów), wysiłek (57,56%) lub infekcje (44,78%).

Przyczyną włączenia montelukastu u większości pacjentów (58,74%) była niedostateczna kontrola astmy, w 47,99% lekarze włączyli lek z powodu objawów astmy prowokowanych wysiłkiem, a w 40,85% wskazywali na istotne znaczenie współwystępowania alergicznego nieżytu nosa. U 99,48% obserwowanych dawka była dobrana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (10 mg/dobę).

W 11,35% przypadków montelukast stosowany był w monoterapii, a u 87,6% badanych jako lek dodany do wziewnych glikokortykosteroidów, zwykle w średniej dawce dobowej, bez długo działającego beta2-antagonisty (32,98%) lub w połączeniu z tym lekiem (4,67%). Niespełna 1,3% obserwowanych stosowało doustne glikokortykosteroidy w momencie kwalifikacji do programu.

### **OBJAWY ASTMY I STOPIEŃ KONTROLI CHOROBY W MOMENCIE WEJŚCIA DO PROGRAMU**

W momencie włączania do obserwacji 59,30% pacjentów twierdziło, że w ostatnich czterech tygodniach objawy astmy w ciągu dnia występowały u nich częściej

niż dwa razy w tygodniu, nocne przebudzenia z powodu astmy zgłaszało 32,86% respondentów, 31,44% stosowało leki ratunkowe częściej niż dwa razy w tygodniu, ograniczenie aktywności fizycznej z powodu astmy podawało 62,7%, a zaburzenia wentylacji w badaniach czynnościowych płuc lekarze odnotowali u 17,93% swoich pacjentów. Kryteria kontroli astmy wg GINA 2011 spełniało zaledwie 8,34% uczestników badania, u 60,37% uczestników projektu astma była częściowo kontrolowana, a u 31,29% stwierdzono całkowity brak kontroli choroby.

Najczęściej spośród objawów astmy pacjenci zgłaszali kaszel – 83,35% respondentów, kolejno: duszność – 75,94%, świsty – 60,35% i ucisk w klatce piersiowej – 48,99%. Występowanie kaszlu codziennie, a nawet kilka razy dziennie zgłaszało 11,14% pacjentów, duszności – 5,67%, świstów – 4,42%, a ucisku w klatce piersiowej – 3,34%. Wśród respondentów 6% codziennie musiało zażywać lek ratunkowy, a 17,81% twierdziło, że astma znacznie wpływa na ich codzienną aktywność, 21,72% zgłaszało, że umiarkowany albo niewielki wysiłek często prowokuje u nich duszności. Ciężkich zaostżeń astmy w ostatnim roku doświadczyło 15,02% uczestników badania.

### **SAMOOCENA STANU ZDROWIA PACJENTÓW**

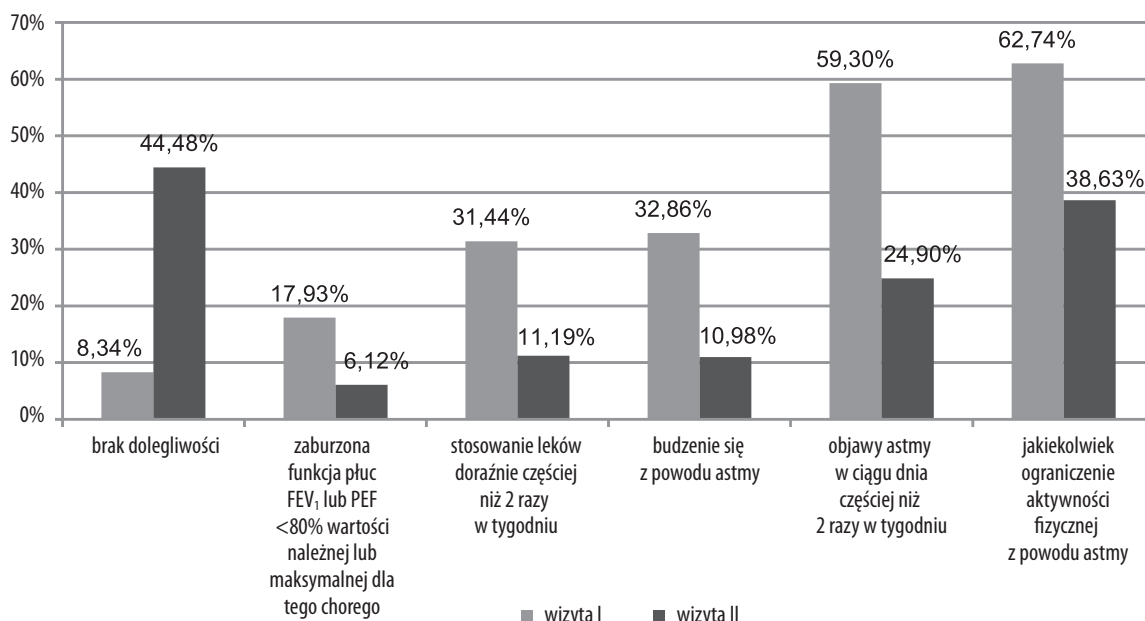
Generalnie pacjenci dobrze oceniali swój stan zdrowia – blisko połowa (65,91%) oceniła go jako dobry, bardzo dobry lub doskonały. Stosunkowo często chorzy opisywali swój ogólny stan zdrowia jako średni (29,08% obserwacji), a w 4,57% przypadków jako zły.

### **UPORCZYWOŚĆ/WYTRWAŁOŚĆ (PERSISTENCE) TERAPII MONTELUKASTEM**

Spośród pacjentów włączonych do obserwacji leczenie montelukastem na drugiej wizycie kontynuowało 8443 (98,62% ogółu) osób. W większości przypadków do odstawienia leku doszło z inicjatywy samego pacjenta, a najczęstszymi powodami podawanymi przez respondentów takiej decyzji było zapomnienie o konieczności przyjęcia leku i objawy uboczne związane ze stosowaniem preparatu. Jednak w obu przypadkach częstość zjawisk nie przekraczała 0,5% ogółu badanych.

### **ZMIANY W INTENSYWNOŚCI TERAPII POZOSTAŁYMI LEKAMI PRZECIWZAPALNYMI W OKRESIE OBSERWACJI**

W okresie 8-tygodniowej obserwacji zmiany w leczeniu przeprowadzono u 21,20% ogółu obserwowanych pacjentów (1815), z czego u 60,88% (1105) zredukowano



Rys. 1. Dolegliwości związane z chorobą – porównanie wyników uzyskanych podczas pierwszej i drugiej wizyty

leczenie, a u 39,12% (710) je zintensyfikowano. Zmiana najczęściej dotyczyła dawkowania wziewnych glikokortykosteroidów i polegała na zmniejszeniu dawki z zakresu dawek średnich w kierunku dawek niskich.

#### ZMIANA NATĘŻENIA OBJAWÓW ASTMY I STOPNIA KONTROLI CHOROBY ODNOTOWANA PODCZAS DRUGIEJ WIZYTY

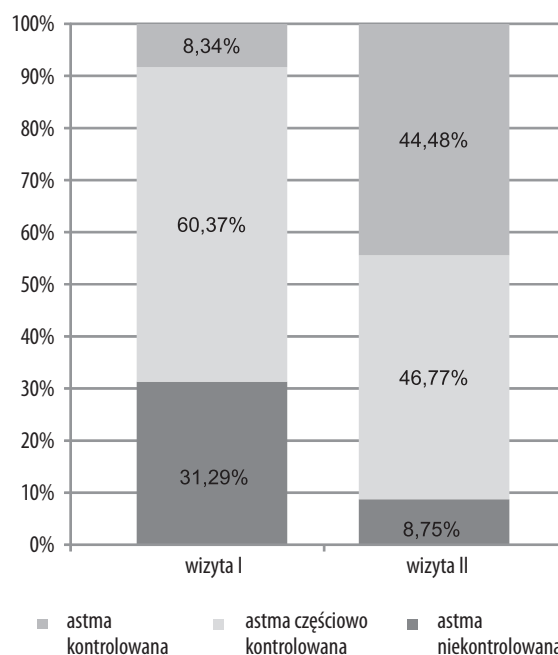
W czasie drugiej wizyty pacjenci istotnie rzadziej zgłaszali objawy astmy oskrzelowej (rys. 1). Tylko 24,90% obserwowanych zgłaszało występowanie objawów astmy w ciągu dnia częściej niż 2 razy w tygodniu w porównaniu z 59,30% takich odpowiedzi w czasie pierwszej wizyty (-58,01%). Również rzadziej zgłaszane były przebudzenia nocne z powodu astmy: 10,98% vs 32,86% (-66,58%), a także konieczność stosowania leków ratunkowych częściej niż 2 razy w tygodniu: 11,19% vs 31,44% (-64,41%). Ograniczenie aktywności fizycznej z powodu astmy zgłaszało 38,63% vs 62,74% chorych (-38,43%), a zaburzenia wentylacji lekarze rozpoznali u 6,12% vs 17,93%.

Istotnie wzrosła liczba pacjentów z całkowitą bieżącą kontrolą astmy – z 695 (8,22%) podczas pierwszej wizyty do 3808 (44,48%) po 8 tygodniach leczenia montelukastem, natomiast zmalała liczba pacjentów z częściowo kontrolowaną astmą – z 5104 (60,33%) do 4004 (46,77%) – i wyraźnie zmniejszyła się liczba chorych z niekontrolowaną astmą – z 2661 (31,45%) do 749 (8,75%) (rys. 2).

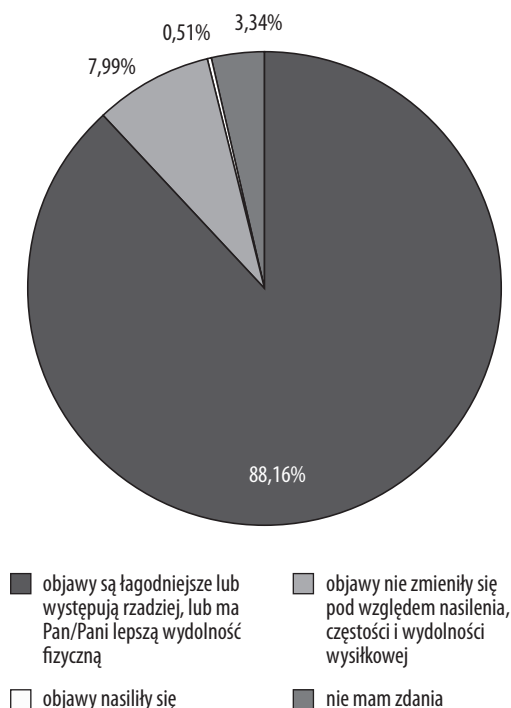
U tych pacjentów, u których nadal występowały objawy astmy (kaszel, duszność, świsły, ucisk w klatce

piersiowej, objawy nocne astmy), zmniejszyła się ich częstotliwość (odpowiednio kaszel u 32,52%, duszność u 32,43%, świsły u 26,48%, ucisk w klatce 20,31%), zmalało też zużycie leków ratunkowych.

Istotnie też zmniejszyła się grupa pacjentów, u których wysiłek często prowokował objawy astmy (22,92% vs 9,03%), a choroba znacznie wpływała na codzienną aktywność życiową (17,81% vs 8,17%).



Rys. 2. Stopień kontroli astmy – porównanie wyników uzyskanych na podstawie kryteriów bieżącej oceny klinicznej GINA podczas pierwszej i drugiej wizyty



Rys. 3. Opinia pacjentów na temat zmiany nasilenia objawów w okresie od pierwszej do drugiej wizyty

Zmniejszyła się też częstość ciężkich zaostrzeń, choć okres obserwacji był krótki, zaledwie 8-tygodniowy, a zaostrzenia odnoszono do poprzedzającego roku.

### SUBIEKTYWNA OPINIA PACJENTÓW I LEKARZY O ZMIANIE NASILENIA OBJAWÓW LUB KONTROLI CHOROBY W TRAKCIE TERAPII MONTELUKASTEM

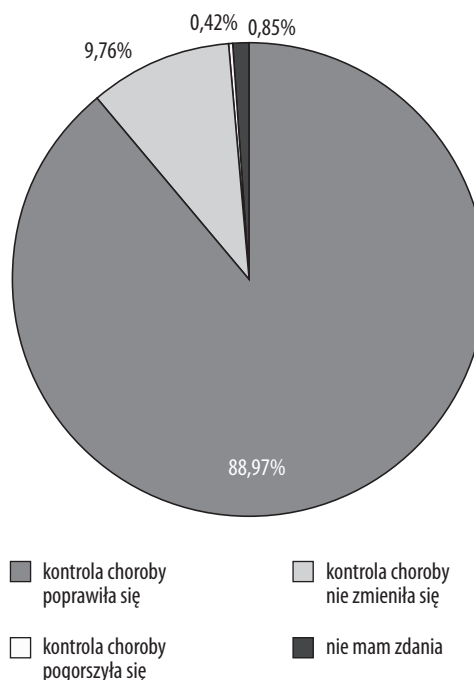
Po 8 tygodniach terapii montelukastem pacjentów zapytano, czy mają poczucie, że od ostatniej wizyty zmieniło się nasilenie objawów astmy. Zdecydowana większość obserwowanych (88,16%) oceniła objawy jako łagodniejsze lub występujące rzadziej oraz uznała, że ma lepszą wydolność fizyczną, zaledwie 0,51% twierdziło, że się pogorszyło (rys. 3).

### ZMIANA W SAMOOOCENIE STANU ZDROWIA PACJENTÓW

W okresie 8 tygodni terapii montelukastem istotnie zmieniła się ocena stanu zdrowia pacjentów na korzyść oceny doskonałej (wzrost między z 1,16% w czasie pierwszej wizyty do 8,93% w czasie drugiej wizyty) i bardzo dobrej (odpowiednio z 15,53% do 37,71%) (rys. 5).

### OBJAWY NIEPOŻĄDANE

W czasie pierwszej wizyty 150 pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem



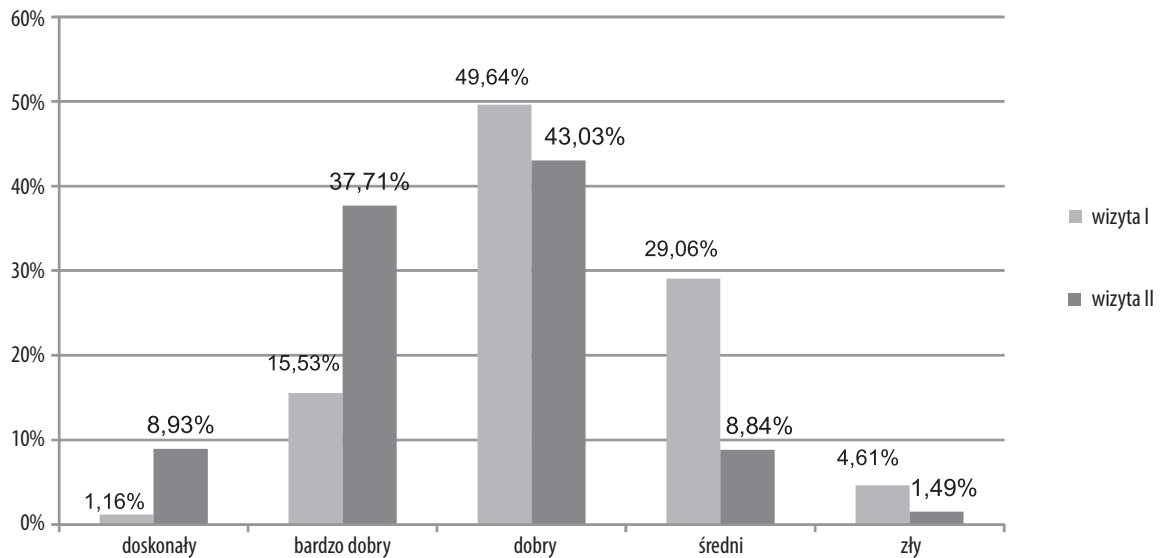
Rys. 4. Opinia lekarzy na temat zmiany kontroli choroby u pacjentów w okresie od pierwszej do drugiej wizyty

montelukastu (1,78% obserwacji). Najczęściej były to bóle głowy (1,62% obserwacji). Z innych objawów zgłaszali również: bezsenność, bóle brzucha, koszmary senne i nudności. Wszystkie zgłaszane objawy były spodziewane, znajdują się wśród wymienionych w charakterystyce leku. Żaden z objawów nie występował częściej niż u 1:5000 pacjentów (rzadko). W okresie od pierwszej do drugiej wizyty objawy niepożądane wystąpiły zaledwie u 46 obserwowanych pacjentów (0,54%), a najczęściej zgłaszanymi były nadal bóle głowy.

### OMÓWIENIE

Celem terapii astmy wyznaczonym przez ekspertów GINA jest osiągnięcie i utrzymanie pełniej kontroli choroby<sup>(8)</sup>. Bieżącą kontrolę astmy określono przy pomocy takich kryteriów jak objawy dzienne i nocne, konieczność stosowania leków doraźnych, ograniczenie aktywności życiowych z powodu astmy, zaburzenia funkcji płuc. W aktualizacji z 2011 roku pojawia się również zapis o konieczności ograniczenia przyszłego ryzyka związanego z niestabilnością choroby, zaostrzeniami, upośledzeniem funkcji płuc oraz objawami ubocznymi po lekach przeciwastmatycznych. Cele te można osiągnąć tylko przez utrzymanie przez dłuższy czas dobrej kontroli, dzięki stosowaniu skutecznych i bezpiecznych leków, przy założeniu regularnego i prawidłowego ich przyjmowania przez pacjentów.

Rekomendacje ekspertów GINA i innych towarzystw naukowych dotyczące farmakoterapii opierają się



Rys. 5. Zmiana w samoocenie stanu zdrowia pacjentów w okresie obserwacji

w głównej mierze na wynikach wysokiej jakości randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych i ich metaanaliz. Tymczasem do badań klinicznych w związku z rygorystycznymi kryteriami włączenia i wyłączenia rekrutowana jest wąska grupa chorych nieodzwierciedlająca typowego profilu pacjenta chorującego na daną jednostkę chorobową. W przypadku astmy obliczono, że 95% chorych z rozpoznaną astmą oskrzelową zwykle nie spełnia kryteriów badań klinicznych, najczęściej z powodu palenia tytoniu, braku odwracalności obturacji lub upośledzenia parametrów wentylacyjnych płuc<sup>(10,11)</sup>. W astmie o przebiegu choroby i odpowiedzi na leki decydują liczne czynniki, takie jak wiek, masa ciała, narażenie na dym tytoniowy czynne i bierne, współwystępowanie innych chorób oraz technika przyjmowania leków (przede wszystkim w przypadku leków wziewnych) oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich. Bez uwzględnienia tych czynników ocena skuteczności terapii jest niepełna. Wykazanie skuteczności leku w wyselekcjonowanej dla potrzeb badania populacji chorych, szczegółowo nadzorowanej, z wysokim odsetkiem zgodności stosowania leku do zaleceń lekarskich nie gwarantuje jeszcze wysokiej skuteczności tego leku w szerokiej, zróżnicowanej populacji chorych leczonych w ramach rutynowej praktyki lekarskiej. Informacji o skuteczności terapii w codziennej praktyce lekarskiej dostarczają badania obserwacyjne. Oceniana w nich populacja jest heterogeniczna pod względem cech demograficznych, antropometrycznych, wywiadu chorobowego i stosowania innych leków. Również adherencja w tej grupie jest mniejsza niż optymalna, a technika stosowania leków przez chorych często nie gwarantuje pełnej ich efektywności<sup>(12)</sup>. Wyniki takich badań dają natomiast obraz efektywności danej terapii

u przeciętnego chorego, a szczegółowa analiza dostarcza również informacji o nietypowych wąskich grupach pacjentów, wykluczonych z badań klinicznych.

Przedstawione powyżej wyniki badania obserwacyjnego dostarczają dowodów na skuteczność terapii montelukastem w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w szerokiej grupie chorych na astmę oskrzelową.

W badaniu wzięło udział aż 11 250 pacjentów z całej Polski, średnia wieku wyniosła  $36,79 \pm 15,62$  roku, większość stanowiły kobiety (52,09%). W porównaniu z ogólnopolskim badaniem PMSEAD<sup>(13)</sup> poświęconym epidemiologii astmy w Polsce grupa chorych na astmę w projekcie była młodsza ( $36,79 \pm 15,62$  vs  $42,8 \pm 17,0$  lat) i nieco niższy był odsetek kobiet (52,09% vs 54,21%), co wynikało z młodszej wiekowej grupy.

Aż u 83,39% chorych na astmę rozpoznano uczulenie na co najmniej jeden z ocenianych alergenów, a u 75,17% miało ono znaczenie dla przebiegu astmy (ekspozycja na alergen indukowała objawy). Najczęściej były to pyłki roślin (55,04%) i roztocze kurzu domowego (46,23%). U 61,80% badanych z astmą współwystępował alergiczny nieżyt nosa, u 19,99% alergiczne zapalenie spojówek, a u 8,62% atopowe zapalenie skóry.

W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w województwie łódzkim częstość dodatnich testów skórnych w grupie osób chorujących na astmę była istotnie niższa i wynosiła 43,6%, przy czym i w tym badaniu najczęściej uczulającymi alergenami były roztocze kurzu domowego i pyłki traw, tyle że w odwrotnej kolejności<sup>(14)</sup>.

Jak wynika z porównania z danymi epidemiologicznymi pozyskanymi z populacji ogólnej chorych na astmę (nieograniczonej kryteriami farmakologicznymi), montelukast jest chętniej przepisywany przez lekarzy osobom młodym, chorującym na astmę alergiczną,

ze współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa. Jest to o tyle słuszne, że lek ten wykazuje właściwości przeciwalergiczne, a u młodych astmatyków znaczenie kliniczne alergii dla przebiegu astmy jest istotnie wyższe. Ponadto udowodniono skuteczność montelukastu w alergicznym nieżycie nosa, szczególnie w jego postaci sezonowej. Lek ten znalazł się zarówno w rekomendacjach ekspertów GINA<sup>(8)</sup> i PRACTALL<sup>(9)</sup> dotyczących leczenia astmy oskrzelowej, jak i ekspertów ARIA<sup>(15)</sup> dotyczących opieki nad pacjentami chorującymi na alergiczny nieżyt nosa. Montelukast w szczególności zalecany jest chorym na astmę ze współwystępującym alergicznym nieżytem nosa. Jak wiadomo, współistnienie alergicznego nieżytu nosa z astmą pogarsza przebieg tej drugiej, zwiększając o około 50% ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń i koszty opieki nad chorym<sup>(16)</sup>. Dlatego konieczne jest skuteczne leczenie obu współistniejących chorób alergicznych. Leki antyleukotrienowe są jedyną grupą leków, która może być stosowana w tej samej postaci galeniczej w monoterapii w astmie oskrzelowej ze współwystępującym nieżytem nosa.

Jak już wspomniano, celem terapii astmy jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń. Tymczasem badania obserwacyjne prowadzone w warunkach codziennej praktyki lekarskiej pokazują, że tylko niewielki odsetek pacjentów osiąga ten cel. W 2007 roku badacze kanadyjscy oceniali stopień kontroli astmy u 10 tys. chorych leczonych ambulatoryjnie przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Na podstawie kwestionariuszy kontroli objawów astmy opartych na wytycznych kanadyjskich astmę całkowicie kontrolowaną stwierdzono tylko u 23% badanych, częściowo kontrolowaną – u 19%, a niekontrolowaną aż u 59% spośród ocenianych chorych. Ci pacjenci, u których astma nie była kontrolowana, częściej musieli korzystać w ostatnim roku z pomocy medycznej w nagłych przypadkach (pomocy w oddziałach ratunkowych i hospitalizacji)<sup>(17)</sup>.

Wcześniejsze doniesienia z Europy były jeszcze bardziej dramatyczne. W międzynarodowym badaniu AIRE z 1999 roku tylko 5,1% dorosłych pacjentów chorujących na astmę osiągnęło kontrolę choroby<sup>(18)</sup>. W Polsce sytuacja jest podobna – w opublikowanym w 2004 roku badaniu AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe) ponad 70% chorych na astmę zgłaszało objawy astmy występujące minimum raz w tygodniu, a 20% codziennie. Prawie połowa chorych zgłasza objawy nocne, z czego u 11% pojawiają się one każdej nocy. Z powodu astmy w przeciągu roku hospitalizowanych było około 18% chorych, a blisko połowa zmuszona była korzystać z pomocy doraźnej. To wpływało na ich codzienne życie rodzinne, społeczne i zawodowe – 19% dorosłych zmuszona była do wzięcia co najmniej jednego wolnego dnia w pracy z tego powodu<sup>(19)</sup>. W omawianym badaniu podczas pierwszej wizyty

kryteria kontroli astmy wyznaczone przez ekspertów GINA spełniało 8,34% chorych. Z tego względu w większości przypadków lekarze zdecydowali się na modyfikację dotychczasowej terapii i włączyli montelukast w monoterapii lub częściej jako leczenie dodane do wcześniej stosowanych leków. Decyzja okazała się słuszna, bowiem modyfikacja leczenia przyczyniła się do istotnej poprawy kontroli choroby w ciągu kolejnych 8 tygodni obserwacji. W czasie drugiej wizyty 44,48% chorych spełniało kryteria pełniej kontroli astmy, a całkowity brak kontroli astmy stwierdzono tylko u 8,75% vs 31,29% z pierwszej wizyty.

Trzeba podkreślić, że na efektywność leków antyleukotrienowych w przeciwieństwie do wGKS nie wpływa BMI<sup>(20)</sup>. W badanej grupie u 34,97% respondentów stwierdzono nadwagę, a u 9,5% otyłość. Gwałtowny wzrost występowania otyłości obserwowany jest równoległe do wzrostu zapadalności na astmę. Obie jednostki chorobowe są ściśle związane z postępem cywilizacyjnym, w szczególności ze zmianą stylu życia, nawykami żywieniowymi i mniejszą aktywnością fizyczną. W grupie osób otyłych astma występuje częściej, jednocześnie chorzy ci gorzej odpowiadają na leczenie wGKS. W omawianym tu badaniu zmniejszenie nasilenia objawów astmy oraz poprawę kontroli choroby obserwowano u pacjentów z prawidłową masą ciała, ale też u osób z nadwagą i otyłością, choć statystycznie lepiej odpowiadającą grupą były osoby z prawidłową masą ciała. W badaniu tym nie porównywano bezpośrednio skuteczności montelukastu z wGKS, ale w chwili włączania do badania 87,6% pacjentów stosowało wGKS i mimo to nie osiągnęło kontroli choroby. Czynnych palaczy wśród uczestników badania było 17,87%, a bierne narażenie deklarowało 31,86%. Odpowiada to częstości tego nałogu u astmatyków w USA i w Europie Zachodniej (17-35%)<sup>(21)</sup>, ale jest to wynik wyższy niż w badaniu KOMPAS prowadzonym wśród chorych na astmę leczonych ambulatoryjnie w Polsce (8%)<sup>(22)</sup>. Ekspozycja na dym tytoniowy zmniejsza efektywność terapii wGKS, natomiast nie wpływa istotnie na efektywność leków przeciwleukotrienowych<sup>(23)</sup>. I znów w badaniu poprawę kontroli astmy i zmniejszenie nasilenia jej objawów obserwowano w grupie bez narażenia na dym tytoniowy i na niego ekspozowanych. Statystycznie mniejsze objawy miały osoby z negatywnym wywiadem palenia tytoniu. Ale w grupie narażonej, stosującej wcześniej wGKS bez efektu, dodanie montelukastu u większości przyniosło istotną poprawę.

W ocenie efektywności leczenia coraz większe znaczenie przypisuje się opinii samego pacjenta. Medycyna uwzględnia pozycję pacjenta i leczenie z jego perspektywy jest powrotem do medycyny humanistycznej. Stwarza lepsze warunki do współpracy lekarza i pacjenta, co jest szczególnie ważne w chorobach przewlekłych, do których należą astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt

nosa<sup>(24)</sup>. W obecnym badaniu obserwacyjnym wykorzystano dwa punkty oceniane przez pacjenta: stan zdrowia oceniany w czasie obu wizyt oraz zmianę w nasileniu i częstości objawów ocenianą przez pacjentów w czasie drugiej wizyty.

Ocena stanu zdrowia pacjentów wyraźnie się poprawiła w czasie 8 tygodni obserwacji, co było związane ze zmniejszeniem nasilenia objawów astmy i poprawą jej kontroli. Zdecydowana większość obserwowanych (88,16%) oceniła objawy jako łagodniejsze lub występujące rzadziej, lub stwierdziła lepszą wydolność fizyczną. Zaledwie 0,51% badanych stwierdziło, że stan się pogorszył. Opinia pacjentów zgodna była z oceną lekarzy dotyczącą poprawy kontroli astmy. Satisfakcja pacjentów z prowadzonej terapii i ich przekonanie o jej skuteczności jest warunkiem koniecznym do przestrzegania zaleceń lekarskich. W omawianym badaniu 98,62% ogółu pacjentów utrzymało zalecenie stosowania leku w okresie obserwacyjnym i choć to był stosunkowo krótki okres obserwacji, to z wcześniejszych badań dotyczących adherencji w astmie wiemy, że problem niestosowania się do zaleceń lekarskich pojawia się już w pierwszych tygodniach terapii i w przypadku wGKS liczba pacjentów stosujących się do zaleceń w 6. tygodniu leczenia może spaść nawet poniżej 60%<sup>(25)</sup>. W terapii przewlekłej w warunkach codziennej praktyki lekarskiej adherencja do leków antyleukotrienowych jest istotnie wyższa w porównaniu do wGKS stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z LABA, choć w perspektywie rocznej też daleka od optimum<sup>(26)</sup>. Lepsza adherencja w przypadku leków przeciwleukotrienowych związana jest z ich wysokim profilem bezpieczeństwa, rzadko występującymi objawami niepożądanymi i z wygodą ich przyjmowania. W badaniu GAPP<sup>(27)</sup> 21% pacjentów jako przyczynę zmiany dawkowania leków lub zaprzestania ich stosowania podawało wystąpienie objawów ubocznych, a 18% tylko obawę przed wystąpieniem objawów, 9% chorych tłumaczyło swój brak adherencji zbyt trudnym i niewygodnym schematem leczenia, a także trudną techniką inhalacji.

Obecne badanie potwierdziło wysoki profil bezpieczeństwa montelukastu u pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Minimalizacja ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych jest jednym z priorytetów terapii chorób przewlekłych. Jest również celem wyznaczonym przez ekspertów GINA<sup>(8)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Postęp w terapii astmy, jaki dokonał się w ostatnich latach, zawdzięczamy lepszemu poznaniu patomechanizmów tej choroby, w szczególności jej zapalnego tła. Podstawą leczenia astmy są obecnie leki o działaniu przeciwzapalnych, wśród których istotną rolę przypisuje się lekom antyleukotrienowym. Choć leki

antyleukotrienowe wykazują właściwości przeciwzapalne słabsze od wGKS, to działają również bronchodylatoryjnie i bronchoprotekcyjnie. Udowodniono, że leki antyleukotrienowe stosowane w monoterapii zmniejszają nasilenie objawów astmy, poprawiają czynność płuc i zmniejszają częstość zaostrzeń, a ich siła działania przeciwzapalnego porównywana jest z niskimi dawkami wGKS. Z tych powodów leki te są rekomendowane przez ekspertów GINA jako alternatywne do wGKS na drugim stopniu intensywności terapii<sup>(8)</sup>. Niewątpliwą przewagą leków przeciwleukotrienowych nad wGKS jest ich wysoki profil bezpieczeństwa, nawet przy długotrwałym ich stosowaniu, i wygodna do zażycia forma leku. Nie ma więc problemów z odstawianiem leków z powodu objawów ubocznych przez samych pacjentów ani kłopotów z techniką inhalacji. Na efektywność leków antyleukotrienowych w przeciwieństwie do wGKS nie wpływa ani BMI, ani ekspozycja na dym tytoniowy. Toteż w badaniach prowadzonych w warunkach codziennej praktyki lekarskiej wykazują się wyższą skutecznością, niż pokazują badania kliniczne. W przedstawionym tu badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na dużej grupie chorych potwierdzono ich wysoką skuteczność w poprawie kontroli astmy, zarówno gdy są stosowane w monoterapii, jak i jako lek dodany do wcześniejszej terapii.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Kuna P., Kupryś-Lipińska I., Fal A.M. i wsp.: Astma oskrzelowa. W: Antczak A. (red.): Pulmonologia, cz. II. (seria: Wielka Interna). Medical Tribune, Warszawa 2010: 129-138, 144-171.
2. Adres: [www.who.int](http://www.who.int).
3. Samoliński B., Sybilski A.J., 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.
4. 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, 2008.
5. Kupryś-Lipińska I., Kuna P.: Jak wybrać optymalny lek kontrolujący w astmie oskrzelowej – czy wyniki badań pragmatycznych wpływają na naszą codzienną praktykę? Terapia 2012; 20 (4): 9-18.
6. Kupryś I., Kuna P.: Rola leukotrienów i działanie leków antyleukotrienowych w alergicznym nieżycie nosa. Pol. Merkuriusz Lek. 2001; 9: 717-720.
7. Ogawa Y., Calhoun W.J.: The role of leukotrienes in airway inflammation. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118: 789-798.
8. Adres: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
9. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. i wsp.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008; 63: 5-34.
10. Travers J., Marsh S., Williams M. i wsp.: External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? Thorax 2007; 62: 219-223.

11. Herland K., Akselsen J.P., Skjøsberg O.H., Bjermer L.: How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99: 11-19.
12. Price D., Musgrave S.D., Shepstone L. i wsp.: Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1695-1707.
13. Liebhart J., Malolepszy J., Wojtyniak B. i wsp.: Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17: 367-374.
14. Kupryś-Lipińska I., Elgalal A., Kuna P.: Wyniki punktowych testów skórnych z aeroalergenami w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 229-234.
15. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. i wsp.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 466-476.
16. Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. i wsp.: Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 282-287.
17. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E.: Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 320-325.
18. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C.: Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802-807.
19. Kowalski M.L., Jędrzejczak M., Cirić M.: Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9 (4): 187-195.
20. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. i wsp.: Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495-503.
21. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E.: Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 822-833.
22. Mejza F., Nizankowska-Mogilnicka E., Górski P., Kurzawa R.: Opieka nad chorymi na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w Polsce – badanie KOMPAS. *Medycyna Praktyczna* 2006; (10): 149-152.
23. Rabinovitch N., Strand M., Stuhlman K., Gelfand E.W.: Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1365-1371.
24. Braido F., Bousquet P.J., Brzoza Z. i wsp.: Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA<sup>2</sup>LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010; 65: 959-968.
25. Apter A.J., Reisine S.T., Affleck G. i wsp.: Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1810-1817.
26. Latry P., Pinet M., Labat A. i wsp.: Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. *Clin. Ther.* 2008; 30 Spec. No.: 1058-1068.
27. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Blaiss M.S. i wsp.: Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy* 2007; 62: 668-674.