

Na astmę choruje na świecie ponad 300 mln osób, w tym około 5% to chorzy na astmę ciężką i około 1% na astmę bardzo ciężką. Stale zwiększa się liczba chorych, rosną koszty leczenia, zwłaszcza leczenia chorych na astmę ciężką, trudną, które stanowią ponad 50% wszystkich kosztów przeznaczonych na opiekę chorych na astmę. Szacuje się, że w ciągu najbliższych 20 lat liczba chorych zwiększy się o dalsze 100 mln osób.

## Definicja astmy ciężkiej i trudnej

### Kiedy należy rozpoznać astmę ciężką?

Dla rozpoznania astmy ciężkiej wg ATS wymagane jest spełnienie jednego lub obu kryteriów głównych oraz dwóch kryteriów mniejszych:

#### Kryteria główne

- Stałe lub niemal stałe ( $\geq$ pół roku) leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (GKS).
- Konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS), Kryteria mniejsze
- Konieczność dodatkowego codziennego leczenia lekiem kontrolującym objawy np. długo działające  $\beta_2$ -mimetyki (LABA – *long-acting  $\beta_2$ -agonists*), teofilina lub leki przeciwlukotrienowe (anty-LT).
- Objawy astmy wymagające codziennego lub prawie codziennego stosowania krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków (SABA – *short-acting  $\beta_2$ -agonists*).
- Przewlekła obturacja dróg oddechowych (FEV<sub>1</sub> <80%wn, dzienna zmienność PEF >20%).
- Co najmniej jedna pilna wizyta lekarska z powodu astmy w ciągu roku.
- Co najmniej trzy rzuty leczenia doustnymi steroidami w ciągu roku.
- Szybkie nasilenie objawów po  $\leq$  25% zmniejszeniu dawki GKS.
- Niemal śmiertelny napad astmy w przeszłości.

### Kiedy należy rozpoznać astmę trudną?

Określenie astma ciężka nie jest równoznaczne z określeniem astma trudna.

Pod pojęciem „astmy trudnej” rozumiemy chorobę, w której dochodzi do ciężkich, zagrażających życiu napadów duszności lub częstych hospitalizacji albo istnieje konieczność przewlekłego stosowania GKS doustnie, tzn. której objawów nie udaje się opanować poprzez zastosowanie maksymalnych dawek wGKS.

Chorzy z astmą trudną mogą też chorować na przewlekłą łagodną lub umiarkowaną astmę z ostrymi ciężkimi zaostrzeniami choroby.

## Fenotypy zapalne astmy ciężkiej

Nie istnieje jednoznaczny standard metodyczny oceny fenotypu zapalnego astmy.

Przyjmujemy umowny podział jakościowy zapalenia na typ eozynofilowy, w obrębie którego istnieją: klasyczna postać zapalenia eozynofilowego i postać mieszana, oraz typ nieeozynofilowy w postaci zapalenia neutrofilowego lub też zapalenia ubogokomórkowego. Typ zapalenia występujący u poszczególnych chorych wydaje się być dla danej osoby stabilny.

Określenie typu zapalenia oparte jest na badaniu morfologii płwociny indukowanej. Za wartość graniczną podziału zapalenia na typ eozynofilowy i nieeozynofilowy przyjmuje się obecność w płwocinie 1,9% eozynofili. Kryterium to nie ma mocy standardu, a ponadto trzeba pamiętać, że nawet niewielkie różnice w technice indukcji płwociny, zależne między innymi od zastosowanej aparatury, wpływają na kryteria ilościowe oceny morfologicznej zapalenia.

Typ morfologiczny reakcji zapalnej wiąże się z istotnymi odmianami przebudowy dróg oddechowych. Wprawdzie zapalenie eozynofilowe i nieeozynofilowe nie różnią się liczbą komórek metachromatycznych w nabłonku i w obrębie mięśni gładkich, to jednak w zapaleniu eozynofilowym pod błoną podstawną nabłonka stwierdza się zdecydowanie grubszą warstwę złogów białkowych. Z zapaleniem eozynofilowym łączy się więc większa destrukcja i następcza przebudowa dróg oddechowych. Eozynofilowemu typowi zapalenia towarzyszy też większy stopień nadreaktywności oskrzeli i mniejsza odwracalność po podaniu  $\beta_2$ -mimetyków.

### Czy typ zapalenia pozwala na różnicowanie stopnia ciężkości astmy?

Jeśli wraz z eozynofilią obserwuje się większą nadreaktywność oskrzeli i szczególną skłonność do przebudowy dróg oddechowych, to należałoby się spodziewać także gorszego przebiegu klinicznego i poważniejszego rokowania. Istotnie, niektórzy badacze sugerują, że cięższej astmie towarzyszy większa eozynofilia w płwocinie, jednak inni stwierdzali u najciężej chorych typ zapalenia zarówno eozynofilowy, jak i neutrofilowy. Obecnie przeważa pogląd, że „żadne kryteria histologiczne nie różnicują typu ciężkiego od form łagodniejszych astmy”.

### Czy typ zapalenia zmienia odpowiedź na leczenie?

Różnicowanie typu zapalenia przyniosło praktyczne korzyści w zakresie przewidywanej

skuteczności terapii. Zarówno u chorych na astmę, jak i na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) liczba eozynofiliów w płwocinie determinuje skuteczność leczenia GKS. U tych osób, u których w oskrzelach występuje wysoki odsetek eozynofiliów, można oczekiwać większej skuteczności po podaniu zarówno systemowych, jak i wziewnych GKS. Dotyczy to astmy, POChP, zapalenia eozynofilowego oskrzeli, a także kaszlu niejasnego pochodzenia. Odwrotnie: tam, gdzie liczba tych komórek jest niewielka, do wygaszenia zapalenia potrzeba znacznie większych dawek GKS.

Na aktywność i liczbę neutrofilów istotny wpływ mają  $\beta_2$ -mimetyki. Stwarza to szczególnie pole do wspomagania przez długo działające  $\beta_2$ -mimetyki działania wGKS w neutrofilowym typie astmy.

Wprawdzie kliniczne wskazania do leczenia pokrywają się często z laboratoryjnymi znamionami poszczególnych typów zapalenia, ale nie musi tak być w każdym przypadku. Wydaje się, że określenie typu zapalenia w drogach oddechowych może znaleźć zastosowanie w praktyce w przypadku występowania klinicznej oporności na GKS. Sugeruje się, że liczba eozynofiliów w płwocinie indukowanej niższa niż 3% wyznacza granicę mniejszej skuteczności GKS.

Postępowanie terapeutyczne prowadzone w oparciu o wynik badania indukowanej płwociny wiąże się ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń w przebiegu astmy w stosunku do leczenia opartego na kryteriach klinicznych.

W praktyce dla oceny nasilenia procesu zapalnego bardzo przydatnym obok metody płwociny indukowanej okazał się pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

## **Astma steroidooporna**

### **Kiedy należy rozpoznać astmę steroidooporną?**

Astmę steroidooporną definiujemy jako przewlekłą ciężką astmę, oporną na leczenie wysokimi dawkami wziewnych i systemowych GKS. Zwyczajowo przyjmujemy, że jest to postać astmy, w której po zastosowaniu prednizolonu w dawce 20 mg przez pierwszy tydzień oraz 40 mg przez następny nie uzyskuje się wzrostu  $FEV_1$  powyżej 15% w stosunku do wartości wyjściowej.

Oporność na GKS u chorych na astmę występuje rzadko – szacowana jest na 1 przypadek na 1000-10000 osób. Jednak oporność dotyczy około 50% chorych na astmę ciężką i trudną.

Wyróżnia się dwie postacie oporności na GKS:

- Typ 1 – oporność indukowana przez cytokiny.
- Typ 2 – oporność związana z mutacją genu dla receptora glikokortykosteroidowego (GKR).

Typ 1 oporności występuje u 90-95% chorych. Jest to nabyte, odwracalne zmniejszenie zdolności przyłączania GKS przez limfocyty T. Charakteryzuje się wzrostem wytwarzania IL-2, IL-4 i IL-5 oraz czynników transkrypcyjnych. Klinicznie dominuje zespół Cushinga.

Typ 2 dotyczy wszystkich komórek i jest związany z defektem genetycznym – mutacją genu dla receptora GKR lub genów modulujących funkcje GKR i jest nieodwracalna.

Należy podkreślić, że oporność na GKS może być spowodowana zaburzeniem każdego etapu procesów biochemicznych wywołanych działaniem GKS, a część z nich nie została dotychczas poznana. Opisano przypadki rodzinnej oporności na GKS, zmniejszone powinowactwo receptora do liganda i związane z tym wpływ kinazy p38MAPK, zmniejszenie liczby receptorów dla GKS, polimorfizm genu pierwszego receptora dla kortykoliberyny i wiele innych.

W świetle aktualnych badań w tworzeniu oporności na GKS kluczowe znaczenie mają pozareceptorowe czynniki transkrypcyjne – białko aktywatorowe AP-1 oraz białko NF- $\kappa$ B. Zahamowanie syntezy białek inhibitorowych dla czynników transkrypcyjnych prowadzi do wzrostu ich stężeń w komórkach oraz blokowania GKR. Tym samym GKS nie mogą się połączyć z GRE (*glucocorticoid response element*), co prowadzi do upośledzenia kontroli zapalenia w astmie.

Do czynników ryzyka stymulujących oporność na GKS zalicza się zakażenia wirusowe i palenie tytoniu – dym tytoniowy zmniejsza działanie deacetylazy histonowej (HDAC – *histone deacetylase*).

Chory na astmę z opornością na GKS:

- choruje na astmę minimum 5 lat,
- częściej jest kobietą,
- astma występuje u innych członków rodziny (zarówno bliższej, jak i dalszej),
- wykazuje większą nadreaktywność oskrzeli niż inni chorzy na astmę,
- najgorsze wskaźniki funkcji płuc stwierdza się w godzinach porannych.

### **Różnicowanie objawów astmy steroidoopornej**

Przed rozpoznaniem astmy steroidoopornej należy wykluczyć:

- POCHP, w której dominującymi komórkami w zapaleniu są neutrofile, niewrażliwe na działanie GKS,
- dysfunkcję strun głosowych,
- refluks żołądkowo-przełykowy,
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych,
- czynniki emocjonalne,
- interakcje GKS z lekami (ryfampicyna, leki przeciwpadaczkowe),
- choroby przyspieszające wydalanie GKS (nadczynność tarczycy),
- stałą ekspozycję na alergeny,
- brak współpracy z lekarzem.

### **Postępowanie u chorych na astmę steroidooporną**

Podstawowym lekiem kontrolującym przebieg astmy, także steroidoopornej, jest GKS. Należy dążyć do stosowania takiego GKS, który ma największe powinowactwo do receptora i osiąga największą koncentrację w płucach, a jednocześnie ma małą biodostępność systemową. Podajemy GKS wziewnie w skutecznej i możliwie akceptowalnej przez chorego dawce oraz doustny GKS w dawce 5-20 mg (w przeliczeniu na prednizolon). Upośledzenie wchłanianie doustnych GKS jest wskazaniem do podawania domięśniowych wstrzyknięć GKS w postaci depot. Zalecane jest równoległe stosowanie długo działających  $\beta_2$ -mimetyków, teofiliny i leków przeciwleukotrienowych. U tych chorych, którzy wymagają stosowania wysokich dawek systemowych GKS, należy rozważyć włączenie do terapii: cyklosporyny A, metotreksatu lub przeciwciała monoklonalnego anty-IgE, choć brak jest mocnych dowodów naukowych na skuteczność tych terapii w astmie odpornej na GKS.

Postępowanie z chorym na astmę steroidooporną może być trudne, dlatego powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych przez doświadczonych lekarzy. W tym typie astmy szczególnie istotna jest współpraca lekarz-pacjent i edukacja chorych.

### **Asthma z nadwrażliwością na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**

Asthma z nadwrażliwością na aspirynę (ASA) to bardzo często astma tzw. trudna.

W piśmiennictwie europejskim używa się też określenia astma indukowana przez aspirynę (AIA – *aspirin-induced asthma*), a w piśmiennictwie amerykańskim pojawiło się ostatnio pojęcie: choroba dróg oddechowych zaostrzana przez

aspirynę (AERD – *aspirin exacerbated respiratory disease*).

Występowanie ASA szacuje się na około 2% (dane w piśmiennictwie są rozbieżne, wahają się od 1 do nawet kilkunastu procent), częściej chorują kobiety (stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 2,3:1), głównie między 30 a 50 rokiem życia. Co trzeci przypadek ASA ma podłoże atopowe.

Przebieg kliniczny choroby jest u wielu chorych ciężki, charakteryzuje się zaostrzeniami, które wymagają czasami leczenia w oddziałach intensywnej terapii. Rozpoznanie przyczynowe często jest ustalane późno, a jego potwierdzenie wymaga czasochłonnych testów diagnostycznych, które powinny być wykonywane w specjalistycznych ośrodkach.

### **Patogeneza nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ**

Patomechanizm nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ jest przedmiotem wielu badań. Wiemy, że nie ma on u chorych na ASA podłoża immunologicznego. Bronchospastyczna postać nadwrażliwości na aspirynę wiązana jest od ponad 30 lat z ingerencją tego leku i innych NLPZ w metabolizm kwasu arachidonowego. Hipoteza tzw. „cyklooksygenazowa” jest ściśle powiązana z koncepcją „shuntu” metabolicznego, który polega na przesunięciu przemian kwasu arachidonowego ze szlaku cyklooksygenazowego na 5-lipooksygenazowy. Na tym szlaku dokonuje się synteza leukotrienów cysteinylowych (Cys-LT's), które odgrywają ważną rolę w skurczu oskrzeli oraz w rozwoju zapalenia w drogach oddechowych. Nie potwierdziły się wcześniejsze sugestie, że za „shunt” metaboliczny odpowiada niedobór prostaglandyny ( $PGE_2$ ), która wykazuje właściwości przeciwzapalne, w tym także hamowanie aktywności 5-LO i aktywacji komórek tucznych. Stężenia  $PGE_2$  i jej metabolitów po prowokacji aspiryną nie różnią się u chorych na ASA w porównaniu z osobami dobrze tolerującymi aspirynę.

Nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ jest wiązana z blokowaniem izoformy enzymu cyklooksygenazy – COX-1. Jednak w bioptatach oskrzeli chorych na ASA i dobrze tolerujących aspirynę ekspresja obu izoform COX-1 i COX-2, chociaż zwiększona, jest podobna, a także dostrzelowa prowokacja Lys-ASA nie wykazała, aby w komórkach pochodzących z płukania oskrzeli chorych na ASA była zwiększona ekspresja COX-1 lub COX-2. Jednak nowe NLPZ, np. refekoksib, które wybiórczo blokują COX-2,

są dobrze tolerowane przez chorych na ASA, stąd istnieje pogląd, że nadwrażliwość na NLPZ wiąże się jednak z blokowaniem COX-1.

W patogenezie nadwrażliwości na aspirynę udowodniona została także istotna rola komórek tucznych. Dowodami na aktywację tych komórek i uwalnianie de novo mediatorów są: wzrost stężenia histaminy i aktywności chemotaktycznej dla granulocytów obojętnochłonnych oraz stężenia tryptazy we krwi żyłnej po prowokacji aspiryną, a także wzrost stężenia histaminy i tryptazy w materiale z płukania nosa oraz płukania oskrzeli po miejscowej prowokacji aspiryną. Ponadto w błonie śluzowej oskrzeli chorych na ASA stwierdza się 3-krotnie większą liczbę komórek tucznych niż u chorych na astmę bez nadwrażliwości.

Patogeneza nadwrażliwości na aspirynę wymaga dalszych badań struktury COX-2, polimorfizmu receptorów dla CystLT, polimorfizmu genu C-444 kodującego syntazę leukotrienu C<sub>4</sub>, która decyduje o przemianie LTA<sub>2</sub> w LTC<sub>4</sub>. Również wymaga zbadania hipoteza, że obecność allelu DPB1\*0301 może warunkować nadwrażliwość na aspirynę (u chorych na ASA stwierdzono wzrost częstości występowania genotypu HLA klasy DPB1\*0301, a zmniejszenie genotypu HLA-DPB1\*0401).

Rozwój fenotypu ASA może wiązać się także z genotypem tzw. „dzikim” ALOX5, który odpowiada za zwiększoną zdolność do wytwarzania CystLT i nadreaktywność oskrzeli.

### **Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu ASA**

Rozwój ASA zazwyczaj poprzedzony jest okresem przewlekłego uporczywego nieżyty nosa z formowaniem polipów nosa i zatok, a jako ostatni element zespołu ujawnia się nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ. Niekiedy astma i nadwrażliwość na aspirynę ujawniają się jednocześnie, a polipy nosa i zatok rozwijają się później.

Nadwrażliwość na aspirynę objawia się silnym i długo trwającym napadem duszności, któremu często towarzyszą objawy pozaoskrzelowe: wodnisty katar nosa z jego blokadą (u 42% badanych), łzawienie (u 15% badanych), zaczerwienienie twarzy, szyi i klatki piersiowej oraz pokrzywka (u 42%). Do rzadszych objawów należą bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Najbardziej dramatycznym objawem nadwrażliwości jest spadek ciśnienia tętniczego krwi, utrata przytomności i rozwój wstrząsu anafilaktoidalnego. W obrazie klinicznym zespołu zwraca uwagę występowanie migreny i innych bólów głowy.

Najistotniejszym elementem zespołu ASA, określanym często jako triada Virchowa, są polipy, które stwierdzamy u około 50–80% chorych. Polipy rozwijają się w błonie śluzowej nosa, w zatokach przynosowych i w sitowiu. Powstają prawdopodobnie w wyniku zaburzeń metabolizmu kwasu arachidonowego komórek błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Polipy utrudniają oddychanie przez nos i doprowadzają do przewlekłego zapalenia zatok.

Obok ASA wyizolowany został zespół przewlekłego nieżyty nosa z nadwrażliwością na aspirynę, w którym nadwrażliwość objawia się tylko wodnistym katarom nosa. Jednak zespół ten zazwyczaj wyprzedza rozwój ASA, do której dochodzi wtedy, gdy rozwija się nadreaktywność oskrzeli uznawana za fundamentalną cechę astmy.

ASA rozwija się prawdopodobnie w wyniku spotkania się u jednej osoby dwóch niezależnych cech, np. nadreaktywności oskrzeli zależnej od atopii lub infekcji oraz nadwrażliwości na ASA.

ASA to nie tylko nadwrażliwość na aspirynę, ale również na większość NLPZ.

Testy ekspozycyjne wykazały, że u chorych na ASA napady duszności i pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości wywołują inne NLPZ: indometacyna, diklofenak, ibuprofen, kwas mefenamowy i flufenamowy, fenylobutazon, a także piroksydam, zomepirak i diflunizal. Objawy nadwrażliwości wywołują tylko te spośród NLPZ, które in vitro w preparatach mikrosomalnych tkanek hamują syntezę enzymu cyklooksygenazy. Pozostałe są dobrze tolerowane przez chorych na ASA. Do leków tych należą: paracetamol, salicylamid, salicylan sodu, chlorochina, benzydamina, dekstropropoksyfen.

### **Test diagnostyczny wykonywany w nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ**

Ważną rolę w procesie diagnostycznym nadwrażliwości na NLPZ spełnia prawidłowo przeprowadzony wywiad, ale ostateczne rozpoznanie ustala się po wykonaniu testów ekspozycyjnych z kwasem acetylosalicylowym, które uznawane są za „złoty standard” w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ.

Testy diagnostyczne należy przeprowadzać metodą ślepej próby z użyciem *placebo*. Testy można wykonać drogą doustną lub wziewną, podając aspirynę lizynową (Lys-ASA) dooskrzelowo lub donosowo. W testach ekspozycyjnych zaleca się stosowanie tylko kwasu acetylosalicylowego, ponieważ testy z tym lekiem charakteryzują się 100% czułością i swoistością. Wyso-

ka czułość i swoistość dotyczy też testu z indometacyną, jednak testy z tym lekiem (nawet z małymi dawkami) mogą wywołać bardzo burzliwe objawy nadwrażliwości. Testy z pozostałymi NLPZ mogą dawać wyniki fałszywie ujemne, gdyż nadwrażliwość na nie wykazuje tylko 40-60% chorych na ASA.

Warunkiem wykonania testu ekspozycyjnego jest stabilny charakter astmy i prawidłowe lub zbliżone do prawidłowych wskaźniki wentylacji. Pacjent poddawany testom ekspozycyjnym nie powinien mieć zmienionego leczenia przeciwastmatycznego, chociaż należy się w tej sytuacji liczyć z możliwością wyników fałszywie ujemnych.

Testy ekspozycyjne obciążone są możliwością wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, dlatego powinny być przeprowadzane tylko w doświadczonych ośrodkach specjalistycznych, w których istnieje zaplecze umożliwiające natychmiastowe podjęcie intensywnego leczenia.

### Doustny test ekspozycyjny

Podajemy wzrastające dawki kwasu acetylosalicylowego aż do dawki, która wywołuje duszność z co najmniej 20% spadkiem FEV<sub>1</sub> i ewentualnie pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości. Test należy rozpocząć od 1 do 30 mg kwasu acetylosalicylowego. Dawki te podwyższa się, według różnych protokołów, co 30 lub 150 minut, aż do uzyskania dawek kumulacyjnych rzędu od 500 mg do 1165 mg. Ta procedura kryje w sobie niebezpieczeństwo wystąpienia burzliwych objawów nadwrażliwości. Bezpieczniejsze dla chorego są testy wykonywane w odstępach 24-godzinnych, ze wzrastającymi o 20 mg dawkami kwasu acetylosalicylowego. Za ujemny wynik doustnego testu ekspozycyjnego uznaje się taki, w którym dawka 600-650 mg kwasu acetylosalicylowego nie wywołuje objawów nadwrażliwości. Objawy nadwrażliwości, a szczególnie skurcz oskrzeli, zazwyczaj pojawiają się po 60 minutach od ekspozycji chorego na kwas acetylosalicylowy.

### Wziewny test ekspozycyjny

Wziewna próba prowokacyjna, w porównaniu z ekspozycją doustną, wiąże się z mniejszym nasileniem i rzadszym występowaniem objawów pozaoskrzelowych.

**Test dooskrzelowy** – wykonujemy z aspiryną lizynową (Lys-ASA), która jest lepiej rozpuszczalna niż kwas acetylosalicylowy, a jej pH jest zbliżone do obojętnego, dzięki czemu nie drażni błon śluzowych (preparat *Aspisol*). Lek podaje się metodą wziewną przez dozometr pozwalający na podanie ściśle określonej dawki prowokacyjnej.

Lys-ASA powinna być podawana w odstępach 30-minutowych w dawkach wzrastających, dając dawkę kumulacyjną od 0,18 do 182 mg. Za dodatni wynik testu przyjmuje się co najmniej 20% spadek FEV<sub>1</sub> w porównaniu z roztworem kontrolnym (0,9% NaCl).

**Test donosowy** – polega na podaniu na błonę śluzową nosa Lys-ASA w dawkach od 80 µg do 16 mg. Objawem nadwrażliwości jest przede wszystkim wodnisty katar nosa i jego blokada, którą można ocenić w skali punktowej i akustycznej oraz przy użyciu przedniej rinomanometrii. Objawom nosowym nadwrażliwości może towarzyszyć duszność ze spadkiem FEV<sub>1</sub>. Za dodatni wynik testu przyjmuje się 40% spadek przepływu w co najmniej jednym z badanych przewodów nosowych z rozwinięciem w ciągu 2-3 godzin klinicznych objawów nadwrażliwości (w porównaniu z wynikiem ekspozycji na płyn kontrolny). Test donosowy charakteryzuje czułość rzędu 78% przy swoistości około 95% i wysokiej wartości predykcyjnej dodatniej sięgającej 97%, a mniejszej wartości predykcyjnej ujemnej wynoszącej około 78%.

Test donosowy zalecany jest głównie u osób, u których przewiduje się dużą nadwrażliwość na aspirynę i wynikające z tego prawdopodobieństwo wystąpienia burzliwych objawów systemowych.

### Inne metody diagnostyczne

#### w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę

Testy skórne z aspiryną lub innymi NLPZ nie znalazły zastosowania. Testy laboratoryjne *in vitro* charakteryzują się, obok konieczności posiadania wysokospecjalistycznego sprzętu oraz umiejętności wykonywania tych badań, stosunkowo niską czułością rzędu 20-40%. Należą do nich:

1. Test uwalniania leukotrienów (Cys-LT) z leukocytów izolowanych z krwi obwodowej pod wpływem działania aspiryny w obecności interleukiny 3.
2. Test degranulacji bazofilów (BDT – *basophil degranulation test*), w którym za wynik dodatni przyjmuje się degranulację większą o ponad 30% w porównaniu z kontrolą.
3. Test aktywacji bazofilów, w którym markerem jest wzrost na powierzchni badanych komórek CD6<sub>3</sub> ocenianego przy użyciu cytofluorymetrii przepływowej.
4. Test tzw. ASPITest TM (*Aspirin Sensitive Patient Identification Test*), sprowadzający się do oznaczenia wzrostu uwalniania kwasu hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE) z inkubowanych z aspiryną leukocytów krwi obwodowej; czułość i swoistość tego testu oceniana

jest na 83% i 82% przy wartości predykcyjnej dodatniej 79%, a ujemnej 86%.

### **Wytwarzanie tolerancji na aspirynę i inne NLPZ**

U chorych na ASA poprzez podawanie doustnie wzrastających dawek kwasu acetylosalicylowego można uzyskać stan dobrej tolerancji na ten lek, czyli stan desensytyzacji.

Wskazania do wytwarzania i podtrzymania tolerancji na aspirynę są bardzo ograniczone, a za główne należy uznać uporczywe bóle głowy, chorobę zwyrodnieniową stawów oraz nawracające polipy nosa. Jednak nawet te wskazania, wobec wprowadzania nowych form terapii, wymagają bardzo ostrożnego decydowania o podjęciu takiej metody leczenia.

### **Leczenie ASA**

Chorzy na ASA powinni zdecydowanie unikać przyjmowania aspiryny i innych NLPZ, które indukują napady duszności. W tym celu należy udostępnić im stale uaktualnianą listę takich leków. Wśród leków, które można zalecać chorym na ASA, znajdują się: paracetamol, tramadol i leki narkotyczne. Jednak także te leki mogą dawać objawy nadwrażliwości. Dlatego zaleca się u chorych na ASA wykonanie w warunkach kontrolowanych prób ekspozycyjnych z zalecanymi lekami przeciwbólowymi. Przewlekłe leczenie tych chorych powinno być ściśle powiązane ze stopniem ciężkości i przebiegac zgodnie z zaleceniami prezentowanymi w raporcie GINA 2006. Przebieg kliniczny ASA w wielu przypadkach jest ciężki. Systematyczne leczenie wGKS i LABA pozwala uzyskać u znacznej większości chorych dobrą kontrolę astmy. Jednak część chorych wymaga przewlekłego leczenia systemowymi GKS.

Poprawę przebiegu klinicznego ASA-astmy, a także złagodzenie dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych można uzyskać poprzez dodanie do wGKS leku blokującego receptory Cys-LT<sub>1</sub> w połączeniu z LABA.

Polipy leczone są operacyjnie, jednak polipektomia nie stanowi radykalnej metody leczenia polipów, ponieważ po jej wykonaniu często dochodzi do szybkiego ich odrostu. GKS stosowane donosowo mogą opóźniać odrost polipów. Polipektomie mogą być bezpiecznie wykonane tylko wtedy, gdy astma jest dobrze kontrolowana, często kosztem zwiększenia dawki GKS.

### **Zespół nakładania astma/POChP**

Semantycznie „zespół nakładania” postuluje, że na chorobę już istniejącą nakłada się druga

choroba. Astma jest w większości przypadków chorobą pierwotną (raczej zespołem objawów), do której w określonych warunkach dołącza się trend genetyczny oraz czynna lub bierna ekspozycja na dym tytoniowy czy też na inne toksyczno-zapalne czynniki środowiskowe.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęściej również chorobą pierwotną (rozwijają się zwykle u palaczy tytoniu).

Potocznie o zespole nakładania mówimy, jeśli te choroby ze sobą współistnieją.

### **Różnice remodelingu oskrzeli (RO) w przebiegu astmy i POChP**

Zmiany strukturalne w drogach oddechowych chorych na astmę przyjęło się od lat 90. ubiegłego wieku (wg M. Saetta) nazywać remodelingiem (przebudową) oskrzeli (RO). Zmiany te sięgają jednak głębiej i powinno się je nazywać „przemodelowaniem płuc”.

Istnieje tendencja do utożsamiania astmy z przebudową oskrzeli o ciężkim przebiegu z POChP. Jest to pogląd niesłuszny. Wskaźniki spirometryczne (wartość FEV<sub>1</sub> i FEV<sub>1</sub>/FVC) będą wprawdzie takie same, natomiast zmiany strukturalne dotyczące oskrzeli i pęcherzyków płucnych chorych na astmę i POChP chociaż podobne, to jednak jest w nich sporo odrębności.

Według naszej opinii są 3 możliwości klasyfikacji utrwalonych zmian obturacyjnych:

- astma z ujawnionym remodelingiem oskrzeli,
- astma z zespołem nakładania POChP,
- POChP z zespołem nakładania astmą.

### **Możliwości rozpoznania i monitorowania remodelingu w astmie**

#### **1. Astma z ujawnionym remodelingiem**

W remodelingu oskrzeli (RO) muszą odgrywać rolę czynniki genetyczne, ponieważ czasem, mimo wczesnego i prawidłowego leczenia, RO ujawnia się bardzo wcześnie, a czasem, mimo długoletniego przebiegu choroby, remodeling nie występuje.

RO w astmie jest na ogół proporcjonalny do stopnia ciężkości choroby, choć i od tej reguły występują odstępstwa. Liczne badania wykazały, że RO w astmie może wystąpić na każdym etapie choroby, a nawet wyprzedzać jej objawy.

RO można podejrzewać na podstawie upośledzonych wskaźników drożności oskrzeli – FEV<sub>1</sub> i FEV<sub>1</sub>/FVC (odpowiednio <80%wn i <70%).

Tab. 1. Zmiany czynności płuc w przebiegu astmy z remodelingiem i w przebiegu zaawansowanej postaci POChP.

	Asthma z RO	Zaawansowane POChP
FEV <sub>1</sub>	↓	↓
FEV <sub>1</sub> /FVC	↓	↓
Sat HbO <sub>2</sub>	N	N lub ↓
DLCO	N	↓

Tab. 2. Zmiany strukturalne w oskrzelach w astmie i POChP.

	Asthma	POChP
Przerost gruczołów śluzowych	++	++++
Podnabłonkowe nagromadzenie kolagenu	+++	+
Angiogeneza	+++	+
Wzrost masy mięśni	+++	+
Wzrost depozycji proteoglikanów	+++	+
Wzrost elastyny	++	?
Uszkodzenie nabłonka	+++	++

+ łagodne, ++ umiarkowane, +++ znaczne, ++++ ciężkie, ? – nie badano

RO można rozpoznać na podstawie biopsji śluzówki oskrzela z oceną grubości błony podstawnej. Jest to jednak badanie inwazyjne, które nie zawsze może i nie zawsze powinno być wykonywane. Z pomocą przychodzą nam techniki obrazowe, które w odróżnieniu od biopsji pozwalają na ocenę grubości całej ściany oskrzeli, w tym również oskrzeli drobnych, a dodatkowo pozwalają ocenić miąższ płucny (densytometria). HRCT umożliwia rozpoznanie zmian oraz monitorowanie wpływu leczenia na RO u chorych na astmę. Zmniejszenie grubości ściany oskrzela oceniane metodą HRCT w wyniku leczenia wGKS należy jednak wiązać ze zmniejszeniem zmian zapalnych, a nie cofnięciem się RO. Do oceny grubości ściany oskrzela ostatnio wykorzystywana jest metoda ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (REBUS), co niestety wymaga zastosowania techniki bronchoskopowej.

Nadzieje na rozpoznanie i bezpieczne monitorowanie RO wiąże się z dalszym rozwojem technik obrazowania. Inne metody, takie jak badanie spirometryczne, ocena stopnia nadreaktywności oskrzeli, pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO), umożliwiają raczej ocenę aktualnego stanu zapalenia dróg oddechowych, a nie ich remodelingu.

Oczywiście lekarz opieki podstawowej może na podstawie wywiadu i badań czynnościowych

układu oddechowego rozpoznać astmę z RO, jednakże powinno to nastąpić dopiero po wyłączeniu sytuacji sprzyjających występowaniu POChP (genetyka, czynne i bierne palenie tytoniu, ekspozycja środowiskowa).

Niestety, na podstawie jednej pracy (G. Silva i wsp.) obejmującej 192 chorych na astmę (bez uwzględnienia wywiadów na temat palenia) popularyzuje się w Polsce ryzykowną i szkodliwą tezę, że astma jest najczęstszą przyczyną POChP. Jest to typowy efekt fetyszycacji FEV<sub>1</sub> i FVC-FEV<sub>1</sub> oraz nieuwzględnienia wystąpienia RO w astmie. Nieumiejętna interpretacja badań spirometrycznych przyczynia się do nadrozpoznawalności POChP u osób w wieku podeszłym.

## 2. Astma z zespołem nakładania POChP

RO u chorych na astmę zaczyna się bardzo wcześnie (już u dzieci) i praktycznie możemy tylko optymistycznie zakładać, że leczenie przeciwzapalne (GKS) może temu zapobiec. Palenie tytoniu przyspiesza RO u chorych na astmę i utrudnia leczenie (inicjuje odporność na GKS).

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że na zmiany czynnościowe RO u chorego na astmę mogą się nakładać elementy dodatkowe, RO w POChP i wówczas możemy rozpoznać zespół nakładania astma/POChP.

Rozpoznanie POChP z pominięciem kliniki, tylko w oparciu o wyniki badania spirometrycznego (wskaźnik FEV<sub>1</sub> i FEV<sub>1</sub>/FVC), czasem z nie-

Tab. 3. Metody monitorowania kontroli astmy.

Monitorowanie zapalenia	Monitorowanie objawów
<b>Metody inwazyjne</b>	<b>Metody nieinwazyjne</b>
Biopsja błony śluzowej oskrzela (histologiczne wykładniki zapalenia)	Badanie lekarskie (duszność, kaszel, świsty, zużycie leków doraźnych, zaostrzenia)
BAL (cytologiczne i chemiczne wykładniki zapalenia pęcherzyków płuc i obwodowych dróg oddechowych)	Dzienniczek obserwacji pacjenta (jw.)
<b>Metody małoinwazyjne</b>	PEF ( <i>peak expiratory flow</i> ) – zmienność obturacji i jej stopień
Badanie krwi (krążące wskaźniki zapalenia)	ACT ( <i>Asthma Control Test</i> ) – uproszczona metoda łącząca 5 elementów z p. 1-3
<b>Metody nieinwazyjne</b>	<b>Metody małoinwazyjne</b>
Badanie moczu (wydalane wskaźniki zapalenia)	Prowokacyjne próby oddechowe
Skład powietrza wydechowego (wydychane gazowe wskaźniki zapalenia)	
Skład kondensatu powietrza wydechowego (wydychane wskaźniki zapalenia)	
Badanie płwociny indukowanej (cytologiczne i chemiczne wykładniki zapalenia obwodowych i centralnych dróg oddechowych)	

Tab. 4. Biomarkery zapalenia wykorzystywane w mało- i nieinwazyjnym monitorowaniu kontroli astmy.

Metoda	Biomarker
Badanie krwi – krążące markery	Eozynofile Białko kationowe eozynofila (ECP) Peroxidaza eozynofilowa (EPO) Rozpuszczalny receptor interleukiny 2 IgE
Badanie moczu – wydalane markery	Prostaglandyna 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF <sub>2</sub> Leukotrien E <sub>4</sub> (LTE <sub>4</sub> ) EPX
Skład powietrza wydechowego – wydychane markery gazowe	NO CO Wodorowęglany
Skład kondensatu powietrza – wydychane markery rozpuszczalne	Nadtlenek wodoru Metabolity leukotrienów cysteinowych Izoprostan 8 Nitrotyrozyna
Badanie płwociny indukowanej – eozynofilia oskrzelowa, markery rozpuszczalne komórek zapalnych	Skład komórkowy Rozpuszczalne markery komórek zapalnych (ECP, LT)

realnymi zaleceniami wykonania w próbie przepływowej wydechu nie krótszego od 6 sekund (szczególnie u osób starszych), doprowadza do rozpoznania choroby tam, gdzie jej nie ma.

### 3. POChP z zespołem nakładania astmą

Późne ujawnienie się astmy u chorego w starszym wieku aktualnie palącego lub byłego palacza sugeruje rozpoznanie POChP z zespołem nakładania astmą.

### Stanowisko wobec metod monitorowania kontroli astmy ciężkiej

Asthma jest chorobą zapalną dróg oddechowych, więc oznaczanie stężenia markerów zapalenia jest racjonalną metodą jej monitorowania.

**Postacie astmy ciężkiej podlegające monitorowaniu:**



- astma atopowa,
- astma nieatopowa,
- astma z nadwrażliwością na aspirynę,
- astma zawodowa,
- astma u kobiet w ciąży,
- astma u dzieci,
- astma sportowców.

Praktyczne znaczenie w monitorowaniu zapalenia oskrzeli w astmie mają metody nieinwazyjne, w tym:

- badanie płwociny indukowanej – cytofilia oskrzelowa, rozpuszczalne markery komórek zapalnych,
- skład powietrza wydechowego – wydychane markery gazowe,
- skład kondensatu powietrza – wydychane markery rozpuszczalne.

**Badanie płwociny indukowanej** służy monitorowaniu kontroli astmy łagodnej i umiarkowanej, ponieważ jest metodą wystandaryzowaną i dostarcza więcej informacji niż inne metody nieinwazyjne. Wynik badania płwociny indukowanej koreluje z wynikami badań inwazyjnych. Ograniczeniem tej metody jest trudność indukcji płwociny w astmie ciężkiej.

**Badania składu powietrza wydechowego i składu jego kondensatu** są bezpiecznymi metodami monitorowania kontroli astmy ciężkiej. Ograniczeniem jest brak standaryzacji. Leczenie astmy w oparciu o monitorowanie FeNO wg wcześniejszych obserwacji pozwala na zmniejszenie objawów bez wzrostu całkowitej dawki inhalacyjnych GKS. Według nowszych doniesień dołączenie oceny FeNO skutkuje zwiększeniem zużycia wGKS bez klinicznie istotnego wpływu na objawy. Konwencjonalne metody monitorowania pozwalają na ogół na kontrolę objawów u większości chorych.

### **Wpływ infekcji na fenotyp astmy**

Asthma jest chorobą heterogenną. Na jej fenotyp wpływają w różnym stopniu czynniki genetyczne, dojrzałość układu oddechowego i sprawność mechanizmów immunologicznych organizmu, ale także czynniki środowiskowe, do których należą kontakt z alergenami, zanieczyszczenie środowiska zewnętrznego, kontakt z dymem tytoniowym (czynny lub bierny) i infekcje dróg oddechowych.

Wpływ infekcji na rozwój i przebieg chorób alergicznych znany jest od dawna, ale dopiero wprowadzenie czułych i swoistych metod molekularnych w diagnostyce zakażeń pozwoliło na lepszą identyfikację drobnoustrojów i lepszą ocenę ich udziału w przebiegu alergizacji.

Choroby alergiczne są wynikiem zaburzonej regulacji immunologicznej, a kontakt z drobnoustrojami dostarcza silnego bodźca dla układu immunologicznego ze środowiska, pobudzając dojrzewanie komórek prezentujących antygen i komórek regulatorowych (T reg), które programują i regulują odpowiedź zależną od limfocytów T i równowagę komórek Th1/Th2.

Chorzy na astmę częściej niż osoby zdrowe chorują na zakażenia wirusowe, częściej też występują u nich cechy infekcji drobnoustrojami atypowymi, jak *Mycoplasma pneumoniae* czy *Chlamydia pneumoniae*.

Zakażenia wirusowe i bakteryjne, w tym drobnoustroje atypowe, mają swój udział w rozwoju astmy i w jej zaostrzeniach, wywołują i podtrzymują powstałą nadreaktywność oskrzeli, wpływają więc na ciężkość przebiegu choroby oraz mogą nasilać remodeling.

### **Wpływ infekcji na fenotyp astmy wczesnodziecięcej**

Udział wirusów RV (*rhinovirus*) w tzw. świszczącym oddechu małych dzieci jest znacznie większy, niż dotąd przypuszczano. Wydaje się, że mają one swój udział w patogenezie astmy, odgrywają też kluczową rolę w jej zaostrzeniach.

Wirus RSV (*respiratory syncytial virus*) zakaża większość dzieci już w pierwszym roku życia, a przed ukończeniem 2 lat dowody przebytej infekcji RSV stwierdza się u wszystkich dzieci. Zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS w pierwszym półroczu życia, które wymaga hospitalizacji, zwiększa wielokrotnie ryzyko wystąpienia astmy (nawet 20-krotnie). Przebyte ciężkiego zakażenia RSV dolnych dróg oddechowych jest niezależnym czynnikiem ryzyka nawracającej obturacji oskrzeli i astmy do 10 rż. Ma tu znaczenie stan dojrzałości układu oddechowego i sprawność odpowiedzi immunologicznej, a także fakt, że RSV w określonych warunkach może indukować odpowiedź Th2, a nie Th1.

Infekcje wywołane innymi wirusami oddechowymi (PIV, MPV) mogą również być przyczyną zaostrzenia przebiegu astmy.

Wśród trzech fenotypów astmy wczesnodziecięcej, wyodrębnionych 15 lat temu przez Martineza, infekcje kształtują przede wszystkim typ drugi (świsty przetrwała).

**W pierwszym fenotypie** (świsty przemijające) infekcje nie mają tak dużego znaczenia jak dojrzałość układu oddechowego dziecka, opóźniona przez niekorzystne warunki rozwoju w łonie matki (np. wpływ dymu tytoniowego palącej

matki, wcześniactwo, ciąża mnoga i inne). Dolegliwości na ogół ustępują wraz z rozwojem układu oddechowego, przeważnie przed 3 rokiem życia. Jednak opóźnione dojrzewanie układu immunologicznego, jakie często ma miejsce u tych dzieci, i zwiększona podatność na infekcje wirusowe może ten okres występowania objawów wydłużyć.

**Typ drugi** (świsty przetrwałe) występuje u dzieci nieobciążonych atopią, ale u tych, które przebyły ciężką wirusową infekcją dolnych dróg oddechowych w pierwszych miesiącach życia. Ciężka infekcja wirusowa, która atakuje niemowlę z niewykształconym w pełni układem odpornościowym zarówno ogólnym, jak i miejscowym, może prowadzić do zmian w układzie oddechowym, utrzymywania się nadreaktywności i dużej wrażliwości na kolejne infekcje. Nawracającą obturację oskrzeli obserwuje się u tych dzieci przynajmniej do 6 roku życia, a często dolegliwości ustępują dopiero w wieku 10-12 lat.

W tym fenotypie astmy wczesnodziecięcej ciężkie zakażenie wirusowe może być czynnikiem inicjującym chorobę, być przyczyną zaostrzeń, a często może warunkować ciężkość jej przebiegu. Łagodna infekcja rinowirusami ulega zwykle samoograniczeniu bez dalszych konsekwencji w dolnych drogach oddechowych.

**W trzecim fenotypie** (świsty późne, przetrwałe) związek z przebytymi wcześniej infekcjami wirusowymi nie jest tak oczywisty. Główną rolę w inicjacji choroby spełniają alergeny. Chorują przeważnie dzieci z cechami atopii, u których epizody obturacji utrzymują się lub nawracają. Ten fenotyp astmy wczesnodziecięcej w późniejszym okresie (powyżej 5-6 r.ż.) kwalifikujemy jako astmę atopową, która może dać długą remisję po okresie dojrzewania lub wymaga leczenia przez całe życie. W takiej postaci astmy infekcje wirusowe lub wywołane bakteriami atypowymi (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) powodują zaostrzenia choroby, często ciężkie, wymagające hospitalizacji, ale nie ustalono ostatecznie, czy biorą udział w patogenezie choroby, czy też są czynnikiem wywołującym chorobę.

Obecnie jednak wielu badaczy uważa, że zmiany w układzie oddechowym i immunologicznym do jakich prowadzą zakażenia wirusowe, mogą być odpowiedzialne za kształtowanie atopii i powstawanie chorób atopowych.

Niektórzy wyróżniają **fenotyp astmy ostrej**, która może wystąpić pod wpływem zakażenia wirusami lub bakteriami atypowymi, ale częściej

dotyczy chorych, u których astma jest niedostatecznie zdiagnozowana lub/i niewłaściwie leczona. Tacy chorzy trafiają do oddziałów intensywnej opieki medycznej.

### **Infekcje jako przyczyna zaostrzeń astmy**

Zaostrzenia choroby mogą występować w każdym fenotypie astmy. Obok zakażeń prowokują je także różne czynniki środowiskowe: alergeny, zanieczyszczenia powietrza i inne.

### **Zakażenia wirusowe**

Z zakażeniem wirusowym wiąże się 80% zaostrzeń astmy, w tym 2/3 stanowią zakażenia rinowirusami. Obecność wirusów w dolnych drogach oddechowych chorych na astmę powoduje cięższy jej przebieg.

Wśród przyczyn zwiększonej podatności na infekcje wirusowe wymienia się zwiększoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 na komórkach nabłonka oddechowego osób z alergią, co ułatwia rinowirusom przełamanie bariery nabłonka i replikację wewnątrz komórek (cząsteczki ICAM-1 są receptorami komórkowymi RS). Rinowirus dobrze replikuje się w komórkach nabłonka dolnych dróg oddechowych, co powoduje, że jest czynnikiem przedłużającego się zapalenia i może decydować o stopniu ciężkości astmy, a więc ma swój udział w fenotypie astmy ciężkiej, a także astmy przewlekłej. Replikujące się wirusy w komórkach nabłonka dolnych dróg oddechowych mogą utrzymywać przewlekły stan zapalny oraz powodować i przedłużać nadreaktywność oskrzeli.

Wyzwalane z zakażonych komórek nabłonka cytokiny prozapalne przyciągają komórki efektorowe (eozynofile, neutrofile) i nasilają ekspresję komórek odporności nieswoistej (makrofagi, komórki cytotoksyczne NK), które odpowiadają za eliminację wirusów i zniszczenie komórek. Komórki nabłonka oddechowego, produkujące wiele cytokin prozapalnych w obronie przed inwazją wirusów, u osób z alergią wytwarzają mniej INF i są bardziej wrażliwe na oksydanty (w porównaniu z komórkami nabłonkowymi u osób zdrowych).

Czy można powiedzieć, że istnieje fenotyp astmy wywołanej przez wirusy (*virus induced asthma*)? Wydaje się, że tak można by określić astmę, której bezpośrednią przyczyną jest przebycie ciężkiego zakażenia dolnych dróg oddechowych wirusem RS, który może stymulować cytokiny Th2 zależne. Wirus RS odgrywa decydującą rolę w zaostrzeniach astmy, ale tylko w określonych okolicznościach może ją inicjować, np. podczas

okresowych infekcji jesiennych u dzieci z rodziną predyspozycją do astmy.

Infekcje wywołane wirusami oddechowymi (RV, RS, PIV) mogą prowadzić zarówno do krótko, jak i długo utrzymujących się zmian w drogach oddechowych z towarzyszącą nadreaktywnością oskrzeli, zaburzeniami przepływu powietrza i objętości płuc lub wymiany gazowej i mogą być przyczyną zaostrzenia przebiegu astmy.

### **Zakażenia bakteryjne**

Bakterie, zwłaszcza atypowe, częściej współdziałają z wirusami, niż są pierwotną przyczyną zaostrzeń przebiegu astmy. Za ich udziałem w zaostrzeniach mogą przemawiać dobre wyniki leczenia makrolidami.

Podatność na zakażenia drobnoustrojami atypowymi u chorych na astmę wynika z łatwiejszego przenikania drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych do nabłonka oskrzelowego i innych komórek układu oddechowego. Za to zjawisko odpowiada obniżenie poziomu interferonów (alfa, beta i gamma), które są odpowiedzialne za apoptozę zainfekowanych komórek oraz zwiększenie odpowiedzi zapalnej komórek, zwłaszcza w powstawaniu zapalenia neutrofilowego.

Zakażenia bakteriami atypowymi występują częściej również u osób z astmą stabilną w porównaniu do osób bez astmy. Dotyczy to przede wszystkim zakażeń *Mycoplasma pneumoniae*, gdzie częstość zakażeń mykoplazmatycznych u chorych na astmę stabilną wynosi ponad 40%, a u osób zdrowych 5%, natomiast zakażenie *Chlamydia pneumoniae* dotyczy ponad 20% chorych i 9% zdrowych.

U dzieci z alergią, zwłaszcza w pierwszym okresie życia, obserwuje się pewną niedojrzałość mechanizmów odporności nieswoistej. Dzieci chore na astmę wydają się być również bardziej podatne na inwazyjne zakażenia pneumokokowe niż osoby z grupy kontrolnej. Mniej sprawne makrofagi i komórki NK gorzej eliminują wirusy i zniszczone komórki z dróg oddechowych. Istnieje wiele dowodów przemawiających za złożonymi przyczynami zaostrzeń astmy, jednak pierwszeństwo należy przyznać wirusom.

### **Wpływ chorób współistniejących na przebieg astmy**

Choroby współistniejące to wg Viegi inne przewlekłe stany medyczne, które występują u chorych z rozpoznaniem choroby podstawowej.

Od kilku lat podejmowane są próby określenia rodzaju i częstości występowania chorób współistniejących z astmą. W tym celu przeprowadzono kilka badań klinicznych. Choroby

współistniejące występują we wszystkich grupach wiekowych populacji chorych na astmę, ale stwierdza się je znacznie rzadziej niż u chorych na POChP, prawdopodobnie z powodu młodszego wieku chorych na astmę. Częściej chorzy na POChP podają w wywiadzie astmę niż chorzy na astmę zgłaszają POChP. Częściej chorzy na POChP byli palaczami papierosów niż chorzy na astmę. W wieku starszym profil chorób współistniejących u chorych na astmę zbliża się do profilu obserwowanego u chorych na POChP. Najczęściej występuje dusznica bolesna (3,5% chorych), zaćma (3%) i osteoporoza (2,7%). Występowanie chorób współistniejących wpływa na pogorszenie funkcjonowania chorych i jakości życia oraz na przebieg naturalny astmy. W grupie chorych na astmę częściej niż u osób bez astmy występują zakażenia dróg oddechowych oraz złamania kostne. Chorzy na astmę częściej niż osoby bez tej choroby zgłaszają występowanie takich chorób jak cukrzyca, zapalenie stawów, choroby serca, udar mózgu, rak czy osteoporoza. Współistnienie któregoś z innych chorób przewlekłych wiąże się z dalszym znaczącym statystycznie i klinicznie pogorszeniem jakości życia i obniżeniem codziennej aktywności życiowej u osób powyżej 35 roku życia. Częstsze, niż się spodziewano, występowanie chorób współistniejących z astmą skutkuje gorszą kontrolą jej przebiegu i jest przyczyną zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie. Choroby współistniejące z astmą, jak nieżyt nosa, zapalenie zatok, łęk lub depresja, otyłość, zaburzenia snu, refluks żołądkowo-jelitowy oraz zaburzenia oddychania mają duże znaczenie w planowaniu leczenia astmy i mogą być markerami ryzyka złej odpowiedzi na leczenie. Znaczące pogorszenie jakości życia u chorych na astmę związane z chorobami współistniejącymi wskazuje konieczność zmiany podejścia do leczenia i opieki nad tą grupą chorych na bardziej holistyczne niż obecnie.

### **Choroby, które wpływają na złą kontrolę astmy**

#### **Nieżyt nosa u chorych na astmę**

Częstość występowania astmy jest większa u chorych z nieżytem nosa zarówno alergicznym, jak i niealergicznym i wynosi wg różnych autorów 10-40% (vs poniżej 2% u osób bez nieżytku nosa). Nieżyt nosa jest niezależnym czynnikiem ryzyka astmy, a większość chorych na astmę zgłasza objawy nieżytku nosa. Jednak nie wszyscy chorzy na nieżyt nosa mają astmę. Współistnienie nieżytku nosa i astmy utrudnia kontro-

łę astmy, zaś alergiczny nieżyt nosa zaostrza jej przebieg, zwiększa ryzyko napadów, doraźnych wizyt lekarskich i hospitalizacji z powodu astmy. Tak więc klinicznymi konsekwencjami współistnienia nieżytu nosa i astmy oskrzelowej jest pogorszenie jakości życia u chorych z tymi chorobami i obniżenie ich codziennej aktywności życiowej.

### **Refluks żołądkowo-przełykowy u chorych na astmę (GERD)**

GERD jest jedną z najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Około 4 do 7% osób dorosłych cierpi regularnie (codziennie lub prawie codziennie) na objawy refluksu. W grupie chorych na astmę GERD występuje znacznie częściej i dotyczy 40-80% chorych. Refluks żołądkowo-przełykowy u chorych na astmę nie musi dawać typowych objawów klinicznych (zgaga, dyskomfort w okolicy mostka, nieprzyjemny zapach z ust). Jedynym jego objawem u chorego na astmę może być kaszel, a w jego wyniku duszność. Astma również sprzyja występowaniu GERD. Obturacja oskrzeli zwiększa gradient ciśnienia wywieranego przez przeponę i tym samym nasila tłocznię brzuszną. Na skutek napadów duszności płuca chorych na astmę często ulegają rozdęciu, powodując spłaszczenie i obniżenie przepony. W ten sposób powstają warunki sprzyjające cofaniu się trawionej w żołądku treści pokarmowej do światła przełyku oraz jej mikroaspiracji do drzewa oskrzelowego. Kaszel może zmniejszać napięcie zwieracza przełyku i wywoływać lub nasilać refluks. Także teofilina i agoniści receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego zmniejszają napięcie dolnego zwieracza przełyku. Teofilina dodatkowo zwiększa wydzielanie soku żołądkowego, zaś doustne glikokortykosteroidy przyczyniają się do przedłużenia kontaktu kwaśnej treści pokarmowej z błoną śluzową przełyku. Refluks żołądkowo-przełykowy współistniejący z astmą to duży problem praktyczny, często niedostrzegany przez chorych, czasem też przez lekarzy. Wykazano, że refluks żołądkowo-przełykowy może mieć wpływ na przebieg i kontrolę astmy. Badania kliniczne potwierdzają, że kilkumiesięczne leczenie chorych na astmę, u których współistnieje przewlekły kaszel i refluks żołądkowo-przełykowy, zmniejsza objawy zarzucania treści pokarmowej, poprawia parametry wentylacyjne układu oddechowego oraz zmniejsza potrzebę stosowania leków doraźnych. Z drugiej strony należy zwrócić uwagę, że leczenie GERD w astmie może nie przynosić efektu klinicznego

w niektórych przypadkach niepoddających się kontroli oraz w „astmie trudnej”.

### **Lęk i depresja u chorych na astmę**

Wiele przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących zmian psychopatologicznych u chorych na astmę potwierdziło częste występowanie u nich objawów depresyjnych (nawet do 50% chorych), a podwyższony poziom lęku występował u co najmniej kilkunastu procent chorych z tym rozpoznaniem. Poziom depresji u chorych na astmę jest pozytywnie skorelowany ze stopniem ciężkości astmy, lękiem, stopniem neurotyczności i subiektywnym poczuciem duszności mierzonym za pomocą skali Borga. U chorych hospitalizowanych z powodu astmy ciężkiej u około 75% występuje zespół lęku napadowego, a u około 30% zespół depresyjny. Zaburzenia lękowe u chorych na astmę są elementem procesów adaptacyjnych i bardzo często współistnieją z depresją o różnym stopniu nasilenia. Chorzy na zaawansowaną postać astmy mają stale poczucie zagrożenia kolejnym zaostrzeniem choroby, co powoduje częstsze występowanie stanów lękowych i depresyjnych. Znaczenie czynników emocjonalnych i stopień ograniczenia aktywności społecznej mogą być jeszcze większe, gdy objawy astmy nie są wystarczająco kontrolowane.

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że problemy psychiatryczne i psychologiczne traktowane łącznie mają większy wpływ na nasilenie ciężkości astmy, niż dotychczas uważano. Występowanie urazu, np. takiego jak choroba i/lub śmierć bliskiej emocjonalnie osoby, wrotnie wpływa na nasilenie się objawów lękowych i depresyjnych.

Mimo jednoznacznych wyników badań klinicznych rozpoznawanie i leczenie depresji i innych zaburzeń psychicznych jest zbyt rzadkie w stosunku do nasilenia tego zjawiska. Częste występowanie u chorych na astmę objawów depresyjnych i lękowych uzasadnia konieczność włączenia do procesu diagnostycznego oceny stanu psychicznego chorych. W przypadku występowania zaburzeń psychicznych zastosowanie odpowiedniego leczenia ma na celu uzyskanie nie tylko subiektywnej poprawy samopoczucia chorego i jakości życia, ale również wymiernej poprawy stanu somatycznego.

W kompleksowym leczeniu chorych na astmę nie należy omijać działań psychoterapeutycznych, które mogą stanowić skuteczny sposób rozwiązywania problemów zdrowotnych osób chorych na astmę oskrzelową.

## Otyłość i zespół bezdechu śródsewnego u chorych na astmę

Astma i otyłość współistnieją dość często. Otyłość należy zaliczyć do czynników ryzyka astmy i jest ona związana z częstszym występowaniem objawów choroby. Badania wykazały, że ciężka postać astmy częściej występuje u chorych z otyłością (w porównaniu z tymi o prawidłowej masie ciała), a BMI pozytywnie koreluje z kliniczną ciężkością astmy. Chorzy z cięższą postacią astmy mają ponadto większe BMI w porównaniu do tych z astmą łagodną. U otyłych chorych z astmą częściej występują cięższe objawy astmy lub astma trudna. Przyczyny współistnienia astmy i otyłości są niewyjaśnione, podobnie jak wpływ otyłości na przebieg astmy trudnej. Potwierdzono, że w grupie otyłych chorych na astmę z objawami utrzymującymi się mimo intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego, liczba chorób współistniejących jest większa niż u chorych na astmę z prawidłową masą ciała. Ryzyko wystąpienia GERD było 2,3 razy większe, a zespołu bezdechu śródsewnego 3,1 razy większe.

Zespół bezdechu śródsewnego należy zaliczyć do czynników ryzyka wystąpienia zaostrzeń astmy, a leczenie za pomocą CPAP może poprawiać funkcję mięśni gładkich dróg oddechowych i wpływać pozytywnie na kontrolę astmy.

Wyniki badań sugerują, że powinna nastąpić zmiana podejścia terapeutycznego do grupy otyłych chorych z astmą, gdyż ciężkość astmy u tych chorych nie jest związana z większym nasileniem zapalenia i obturacji dróg oddechowych, lecz z redukcją objętości płuc oraz z obecnością chorób współistniejących. Skuteczne leczenie powinno zatem, zamiast intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego, uwzględnić redukcję masy ciała i kontrolę chorób współistniejących.

## Ciężka astma a zespół Churga i Straussa

Zespół Churga i Straussa (ZCS) jest klasyfikowany jako jedna z postaci ogólnoustrojowego (systemowego) zapalenia naczyń, w której najczęściej zajęte są drobne naczynia płuc, a także nerwy obwodowe, skóra, serce i przewód pokarmowy.

Już w pierwszym opisie zespołu zwrócono uwagę na jego występowanie wyłącznie u chorych na astmę, co zostało potwierdzone w późniejszych obserwacjach. Dokładne określenie częstości występowania tego zespołu jest trudne ze względu na rzadkość występowania i trudno-

ści diagnostyczne. Analiza amerykańskiego materiału blisko 200 000 chorych na astmę wykazała, że zachorowalność na ZCS wynosiła w badanej grupie 34,6/1 000 000/rok. Mężczyźni i kobiety chorują jednakowo często, a średnia wieku wynosi 50 lat, chociaż opisano też zachorowania w wieku dziecięcym.

Patogeneza ZCS nie jest dokładnie poznana. Zwykle najpierw występuje astma, potem eozynofilia i na końcu martwicze zapalenie naczyń. Czynniki przyczynowe jest nieznan, może nim być infekcja, antygen wziewny, a nawet niektóre leki (na pierwszym miejscu wymieniane są leki przeciwleukotrienowe). Czynniki przyczynowe (lub czynniki) aktywują limfocyty T i wydzielanie cytokin, które mogą być jedną z przyczyn chemotaksji eozynofiliów, zahamowania apoptozy, wzrostu liczby eozynofiliów we krwi i ich degranulacji. Produkty degranulacji aktywowanych eozynofiliów i neutrofilów są główną przyczyną uszkodzenia tkanek oraz zapalenia naczyń. Przemawia za tym związek zaostrzeń choroby ze wzrostem stężenia markerów aktywacji eozynofiliów we krwi.

## Związek między ciężką astmą a zespołem Churga i Straussa

Zespół Churga i Straussa występuje u chorych na ciężką, trudną do leczenia astmę steroidozależną, która często wymaga stosowania maksymalnego leczenia przeciwzapalnego GKS. Retrospektywna analiza przebiegu astmy u chorych na ZCS wykazała, że 88% chorych ma astmę ciężką w okresie zanim wystąpią u nich objawy ZCS, częściej niż inni chorzy na astmę leczeni są dostępnymi GKS, kilkakrotnie częściej wymagali w przeszłości intubacji oraz częściej mają przewlekłe zapalenia zatok przynosowych. Znacznie rzadziej są uczuleni na alergeny wziewne, a większość z nich ma rozpoznawaną astmę nieatopową.

Często obserwuje się znaczne złagodzenie objawów astmy w okresie przed wystąpieniem objawów zapalenia naczyń. Zespół Churga i Straussa u chorych bez astmy należy do rzadkości. Współwystępowanie eozynofilii we krwi oraz nacieków eozynofiliowych w płucach u chorych powinny budzić podejrzenie ZCS. Należy jednak podkreślić, że ZCS jest jedną z postaci ogólnoustrojowego zapalenia naczyń i dopiero udokumentowanie zapalenia naczyń i eozynofilii ponad  $1500/\text{mm}^3$  u chorego na astmę pozwala na rozpoznanie zespołu Churga i Straussa. Swoistość tego zestawu objawów dla rozpoznania ZCS wynosi 99%, a czułość 90%.

Najczęściej obserwowaną zmianą w płucach są nacieki, które występują u ponad 2/3 chorych. Widoczne są w badaniu radiologicznym jako obustronne, wieloogniskowe zaciemnienia, zlokalizowane zwykle obwodowo, blisko opłucnej, podobne do spotykanych w eozynofilowym zapaleniu płuc. Zmiany te występują częściej w dolnych niż w górnych polach płuc. U kilkunastu procent chorych występuje krwawienie pęcherzykowe, rzadziej wysięk w opłucnej.

Często zmianom w układzie oddechowym towarzyszy zajęcie obwodowego układu nerwowego (50-75% chorych) w postaci mononeuropatii wieloogniskowej (*mononeuritis multiplex*) lub polineuropatii. Chorzy zgłaszają zaburzenia czucia, osłabienie siły mięśniowej, opadanie stopy. Przyczyną tych objawów jest zapalenie naczyń odżywiających nerwy obwodowe.

U 10-50% chorych stwierdza się zajęcie serca. Pierwszym objawem może być nagłe zatrzymanie krążenia. Częściej jednak występują cechy zastoinowej niewydolności serca jako objaw zapalenia mięśnia serca lub/i uszkodzenia zastawek, zawał serca w wyniku zapalenia naczyń wieńcowych oraz zapalenie osierdzia z wysiękiem. Zajęcie serca pogarsza rokowanie w ZCS.

U około połowy chorych występują objawy skórne. Są to guzki, wybroczyny, plamica, wrzodziejące grudki, najczęściej na skórze kończyn dolnych. Badanie mikroskopowe wycinków ze zmian skórnych wykazuje cechy zapalenia naczyń z naciekami eozynofilowymi.

U około jednej trzeciej chorych występują objawy ze strony przewodu pokarmowego pod postacią bólów brzucha, biegunki lub krwawienia. Najczęściej przyczyną jest eozynofilowe zapalenie jelit z martwiczym zapaleniem naczyń ściany jelit, co może prowadzić do perforacji.

U 25% chorych dochodzi do zajęcia nerek – ma ono najczęściej postać martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych, rzadko powoduje ich niewydolność. Objawy nefropatii występują częściej u chorych z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała ANCA w porównaniu do chorych z ujemnym wynikiem.

### **Kryteria rozpoznania ZCS**

Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) z 1999 roku:

1. Astma.
2. Eozynofilia  $> 10\%$  w rozmazie białym krwinkowym.
3. Mononeuropatia lub polineuropatia związana z zapaleniem naczyń.
4. Migrujące nacieki w płucach.

5. Choroba zatok przynosowych (przewlekły ból, tkliwość, zaciemnienia w radiogramie zatok).
6. Wynik biopsji (skóry, płuca) wykazujący zewnątrznaczyniowe nacieki z eozynofilów wokół tętnic, tętniczek lub żyłek.

Spełnienie czterech spośród sześciu podanych kryteriów upoważnia do rozpoznania zespołu Churga i Straussa u chorego na systemowe zapalenie naczyń.

### **Proponowane leczenie ZCS**

Leczenie wstępne: prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę. U chorych w ciężkim stanie pulszy z metylprednizolonu w dawce 15 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym raz na dobę przez 1-3 dni, następnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę.

Z chwilą uzyskania poprawy, po 3-4 tygodniach, można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu. Leczenie prednizonem należy prowadzić nie krócej niż przez rok. Część chorych wymaga stałego podawania GKS systemowych z powodu nasilonych objawów astmy. W przypadku braku poprawy dodajemy cyklofosfamid.

### **Niekorzystne czynniki prognostyczne:**

- proteinuria  $> 1$  g/dobę, stężenie kreatyniny w krwi  $> 1,58$  mg/dl,
- objawy zajęcia serca, przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Wystąpienie u chorego przynajmniej jednego z wymienionych niekorzystnych czynników prognostycznych jest wskazaniem do zastosowania od początku leczenia skojarzonego: cyklofosfamid + prednizon.

Zaleca się podawanie cyklofosfamidu w cyklach dożylnie w dawce 0,6 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 2 tygodnie przez miesiąc, potem raz w miesiącu do roku. Cyklofosfamid może być podawany doustnie w dawce 2 mg/kg m.c. na dobę przez rok. Leczenie pulsami jest uważane za lepiej tolerowane od codziennego leczenia doustnego. Można też zastosować 6 cykli cyklofosfamidu i następnie kontynuować leczenie azatiopryną doustnie przez 6-12 miesięcy.

U chorych opornych na leczenie prednizonem i cyklofosfamidem pomocne może być dożylnie podanie preparatów immunoglobulin w dawce 400 mg/kg m.c./dobę przez 5 dni; alternatywą jest inne leczenie immunomodulujące (cyklosporyna, interferon  $\alpha$ , mykofenolat mofetilu).

Dzięki intensywnemu leczeniu około 70% chorych z ciężką postacią choroby przeżywa okres 5 lat.

## Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna u chorych na astmę (ABPA)

ABPA jest wykrywana wg różnych autorów u 1-14% chorych na steroidozależną astmę. ABPA jako choroba o tle alergicznym jest związana z występowaniem nadwrażliwości oskrzeli, prawie zawsze wywołaną kolonizacją dróg oddechowych grzybami pleśniowymi z rodzaju *Aspergillus*, najczęściej gatunku *Aspergillus fumigatus*. Konsekwencje tej choroby są o wiele poważniejsze niż w przebiegu innych chorób o podłożu alergicznym. Kliniczna manifestacja choroby podstawowej jest znacznie bardziej nasiloną aniżeli w przypadku niepowikłanej astmy. Choroba charakteryzuje się długim przebiegiem z okresami zaostrzeń i wyciszenia symptomów.

Objawy podmiotowe zgłaszane przez chorego na astmę, które sugerują rozpoznanie ABPA:

- umiarkowany wzrost ciepłoty ciała, obniżenie łaknienia,
- duszność,
- nasilenie kaszlu lub kaszel z odkrztuszaniem śluzowych czopów bądź śluzu o brązowym zabarwieniu, a także krwioplucie.

Kliniczna manifestacja choroby podstawowej jest znacznie bardziej nasiloną aniżeli w przypadku niepowikłanej astmy. Zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej mogą mieć charakter nawracających nacieków płucnych lub cieni pasmowatych. Kolejne epizody mogą powodować nawrót nacieków w tym samym lub innym miejscu, mogą prowadzić również do powstania zmian o charakterze przewlekłym i do powstania centralnych rozstrzeni oskrzeli, a w końcowym stadium do włóknienia i zniszczenia miąższu płucnego widocznego w obrazie RTG i HRCT.

Stopień nasilenia objawów klinicznych w czasie trwania choroby bywa różny. Obserwuje się okresy bezobjawowego przebiegu choroby lub objawy ABPA nakładają się na objawy choroby podstawowej. W okresach objawowych obserwuje się zazwyczaj kliniczne zaostrzenie astmy.

ABPA jest jednostką stosunkowo mało znaną szerokim kręgiem lekarskim. Jest wielce prawdopodobne, że choroba ta występuje częściej niż dotychczas opisywano. Prawidłowe jej rozpoznawanie może poprawić wyniki leczenia i zmniejszyć dolegliwości chorych na astmę. Odpowiednie monitorowanie i leczenie w przebiegu ABPA może zmniejszyć tempo remodelingu drzewa oskrzelowego w przebiegu tych chorób.

## Leczenie ABPA

Leczenie obejmuje stosowanie kortykosteroidów systemowych oraz itrakonazolu (zależnie od okresu klinicznego choroby). W ostrej fazie choroby zarówno dawka, jak i czas podawania GKS powinny być ustalane indywidualnie, w zależności od klinicznego przebiegu choroby. Zależy się, aby dobową dawkę prednizonu nie była mniejsza niż 10 mg na dobę. U chorych na astmę steroidozależną konieczne jest dłuższe leczenie podtrzymujące w dawce 5-15 mg prednizonu (zapobieganie rozwojowi nieodwracalnej choroby przewlekłej). Chorzy w okresie włóknienia płuc wymagają podobnego leczenia jak chorzy ze zwłóknieniem płuc z innych przyczyn (fizykoterapia, drenaż ułożeniowy, mukolityki, okresowa antybiotykoterapia). Najlepszym wskaźnikiem pozwalającym na monitorowanie odpowiedzi organizmu na terapię, jak i pozwalającym przewidywać nawrót choroby jest seryjny pomiar poziomu IgE całkowitej w surowicy krwi. Racjonalnym uzasadnieniem powtórnych oznaczeń poziomu IgE w czasie klinicznej remisji ABPA jest fakt, że 35% zaostrzeń ABPA przebiega asymptomatycznie, a prowadzić może do nieodwracalnego upośledzenia funkcji dróg oddechowych. Wzrost poziomu IgE skłaniać powinien do ponownego wdrożenia leczenia.

## Leczenie astmy ciężkiej

### Czy wszystkie GKS działają tak samo?

#### Mechanizm działania GKS

Genomowe działanie GKS wyraża się wpływem na transkrypcję i translację genów kodujących mediatory zapalenia (Ryc. 1). Nieaktywne receptory łączą się z GKS w cytoplazmie, a następnie aktywny kompleks GKS/GKR przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie dimeryzuje. Homodimery przyłączają się do sekwencji regulatorowych DNA (GRE – *glucocorticoid response element*), co prowadzi do tzw. transaktywacji lub transrepresji genów. Jednym z mechanizmów skutecznego działania GKS u chorych na astmę jest też wpływ na aktywność deacetylazy histonów (HDAC – *histone deacetylase*) oraz hamowanie transferazy histonów (HAT – *histone acetyltransferase*).

Mechanizm transaktywacji, tzn. pobudzenie genów transkrypcyjnych przez DNA do receptora GKR, ma warunkować obecność działań ubocznych. Zjawisko transrepresji jest zaś odpowiedzialne za pobudzenie receptora GKR do wiązania czynników transkrypcyjnych, a konse-

kwencją tego działania jest zmniejszenie proliferacji i przepuszczalności naczyń oraz napływu komórek zapalnych do miejsc toczonego się procesu zapalnego.

Wziewne GKS wykazują wyższe powinowactwo do swojego receptora w porównaniu do preparatów stosowanych systemowo, co sprzyja ujawnianiu się niegenomowych mechanizmów działania GKS już po kilku minutach od ich zastosowania. Działanie niegenomowe ujawnia się przy wysokich stężeniach leku, tzn. podczas stosowania wysokich dawek wGKS, co znajduje zastosowanie w leczeniu astmy ciężkiej. Wówczas wskazane jest zastosowanie czterokrotnie wyższej dawki wGKS przez kilka dni (7-10 dni).

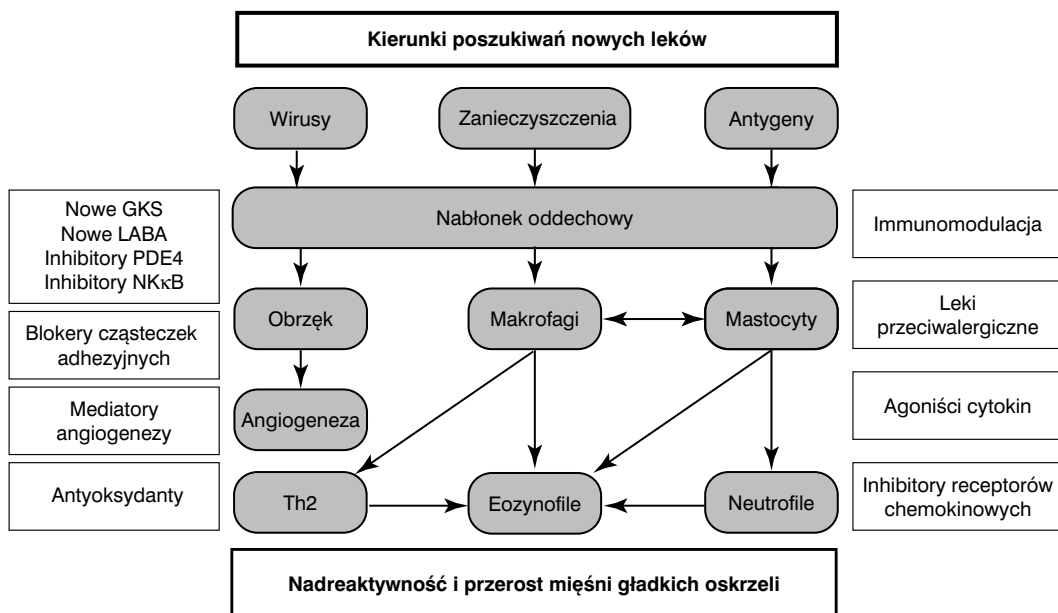
W praktyce klinicznej stosujemy kilka preparatów wGKS, stale poszukując leku o lepszych cechach farmakokinetycznych, tzw. idealnego steroidu. Taki związek powinien charakteryzować się z jednej strony długotrwałą i wysoką koncentracją leku w oskrzelach, a z drugiej wykazywać minimalne stężenie leku w tkankach obwodowych, zwłaszcza jego postaci aktywnej biologicznie.

Minimalna absorpcja systemowa i niska depozycja pozapłucna przyczyniają się do ograniczenia działań niepożądanych leku. Ma to szczególne znaczenie w leczeniu chorych na astmę ciężką, gdzie musimy stosować duże dawki wGKS.

O klinicznych efektach działania wGKS decyduje jego depozycja w oskrzelach, okres półtrwania i zdolność łączenia się z lipidami. O objawach niepożądanych decyduje jego biodostępność, klirens, okres półtrwania oraz czy lek stosowany jest w formie proleku. Te wGKS, które dostają się do oskrzeli jako proleki i ulegają miejscowej aktywacji, powodują mniej objawów niepożądanych w obrębie jamy nosowo-gardłowej, pozostałe wykazują swoją aktywność już w momencie podania. Im większa jest cząsteczka leku, tym szansa osadzenia się jej w gardle jest wyższa, a depozycja w płucach mniejsza. Dotyczy to głównie cząsteczek o wymiarze  $>6 \mu\text{m}$ .

Okres pozostawania steroidu w płucach zależy od jego lipofilności i wewnątrzkomórkowej koniugacji z lipidami. Wysoka lipofilność jest związana z długim czasem przebywania leku w płucach. Wewnątrzkomórkowe koniugaty lipidowe powstają w wyniku tworzenia estrów z kwasami tłuszczowymi. Jest to odwracalna reakcja enzymatyczna, a zatem koniugaty stanowią swoisty rezerwuuar wewnątrzkomórkowy leku, z którego lek może się wolno uwalniać (tzw. leki *depot*).

Żaden z obecnie znanych i stosowanych wGKS nie jest metabolizowany w płucach do trwałych, nieczynnych biologicznie metabolitów.



Ryc. 1. Kierunki poszukiwań nowych leków w astmie.



Aktywne formy wGKS w różnym stopniu łączy się z białkami osocza, część z nich pozostaje jednak wolna. Wolna frakcja leku podlega dystrybucji do tkanek obwodowych i jest odpowiedzialna za niepożądane działania systemowe, między innymi zahamowanie produkcji kortyzolu czy zmiany metabolizmu kostnego.

Działania niepożądane występują po zastosowaniu leków w formie inhalacyjnej zdecydowanie rzadziej niż po podaniu ich parenteralnie. Biodostępność systemowa po inhalacyjnym podaniu leku waha się w zależności od rodzaju preparatu od 12 do 39%, a biodostępność po podaniu doustnym od <1 do 23%.

Stosowane steroidy wziewne różnią się wymienionymi cechami farmakokinetycznymi.

W formie proleku występują dwuproponian beklometazonu i cyklezonid. Cyklezonid w ponad 90% aktywowany jest tylko w płucach.

Najdłuższe czasy półtrwania, wynoszące około 14 godzin, mają proponian flutikazonu i cyklezonid. Ta najwyższa w stosunku do innych preparatów retencja leku w płucach związana jest z ich wysoką lipofilnością, a także ze zjawiskiem wewnątrzkomórkowej koniugacji z lipidami. Do substancji tworzących estry należą budezonid i cyklezonid. Zdolność do tworzenia estrów dotyczy około 10% leku, który dostaje się do układu oddechowego.

Największą frakcją wolną charakteryzuje się beklometazon (13%), budezonid (12%) i proponian flutikazonu (10%). Wartości te są zbliżone i nie stanowią istotnego elementu różnicującego. W przeciwieństwie do wymienionych steroidów frakcja wolna des-izomaślanu cyklezonidu

(aktywnej formy leku) jest wyraźnie mniejsza i wynosi około 1%.

Eliminacja steroidów z krwiobiegu zależy od ich klirensu. Budezonid, beklometazon i flutikazon charakteryzują się zbliżonym klirensiem. Największy klirens, który wielokrotnie przekracza wielkość przepływu wątrobowego, wykazuje cyklezonid. Jest on intensywnie metabolizowany w tkankach poza wątrobą. Metabolizmowi poza wątrobą podlega również beklometazon.

### **Czy stosowanie LABA w astmie jest bezpieczne?**

Standardem leczenia astmy ciężkiej jest leczenie skojarzone wGKS plus LABA uzupełnione stosowaniem GKS doustnie oraz podawaniem przeciwciał anti-IgE, stąd też niezwykle ważna jest odpowiedź na pytanie, czy stosowanie LABA u chorych na astmę jest bezpieczne?

W 1993 roku pojawiło się pierwsze, obszerne badanie Serevent Nationwide Surveillance, które wykazało większą liczbę zgonów wśród osób przyjmujących salmeterol (12/16 787 osób *vs* 2/28 393 osób przyjmujących salbutamol). Za prawdopodobny czynnik ryzyka zgonu przyjęto brak jednoczesnego leczenia wGKS lub stosowanie ich w niedostatecznej dawce. W roku 2006 duży niepokój wzbudziły wyniki badania SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*), które wskazały na zwiększenie ryzyka zgonu chorych przyjmujących salmeterol *vs placebo*. Po dokładnej analizie wyników uznano, że za wzrost śmiertelności odpowiedzialne było stosowanie LABA w monoterapii, zwłaszcza w grupie afroamerykanów, którzy *a priori* mieli cięższą postać

Tab. 5. Wybrane cechy farmakokinetyczne najczęściej stosowanych wGKS.

Parametry farmakokinetyczne	BDP CFC	BDP HFA	BUD TH	FP HFA	CIC HFA	Mometazon HFA
Depozycja leku w płucach	8%	52%	28%	26%	52%	13,9%
Prolek, aktywowany tylko w miejscu choroby	nie	nie	nie	nie	tak	nie
Lipofilność	wysoka	wysoka	niska	bardzo wysoka	bardzo wysoka	bardzo wysoka
Tworzenie estrów w płucach	nie	nie	tak	nie	tak	nie
Frakcja związana z białkami	13%	13%	12%	10%	<1%	9-16%
Biodostępność po podaniu doustnym	41%	41%	11%	<1%	<1%	<1%
Intensywna systemowa eliminacja (klirens w l/godz.)	54*	54	84/117**	69	228	53,5

BDP – dwuproponian beklometazonu, BUD – budezonid, FP – proponian flutikazonu, CIC – cyklezonid, TH – turbuhaler, CFC – chlorfluorokarbon, HFA – hydrofluoroalkan

astmy i byli częściej hospitalizowani z powodu jej zaostrzeń. Te doniesienia spowodowały pojawienie się wielu publikacji analizujących dotychczasowe badania kliniczne. Salpeter i wsp., analizując wyniki 19 badań, w tym badania SMART, stwierdził wzrost liczby zaostrzeń astmy, które wymagały hospitalizacji, intubacji lub wentylacji oraz zgonów w grupie osób stosujących LABA. Krytycy tej metaanalizy zarzucali autorom, że grupy badane były niejednorodne, nie wszyscy chorzy przyjmowali wGKS (stosowało je tylko 53,9% badanych, a na wynik metaanalizy wpłynęły głównie wyniki dużego liczebnie badania SMART).

Przegląd piśmiennictwa w bazie Cochrane z 2008 roku, w którym dokonano analiz poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie regularnego stosowania LABA, wykazał zwiększenie ich występowania w grupie otrzymującej zarówno salmeterol, jak i formoterol w porównaniu do osób otrzymujących placebo oraz wzrost ryzyka zgonu u chorych leczonych salmeterolem, którzy nie stosowali jednocześnie wGKS. Powstałe pytanie, czy w terapii skojarzonej chorych na astmę (wGKS plus LABA) dodanie LABA może zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Wydaje się, na podstawie wielu przeprowadzonych dotychczas badań oraz metaanaliz, że leczenie skojarzone jest bezpieczne, a zużycie krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków stosowanych doraźnie, objawy kliniczne oraz liczba zaostrzeń i hospitalizacji z powodu astmy zmniejszają się.

W leczeniu astmy ciężkiej leczenie skojarzone wydaje się być złotym standardem. Na podstawie wyników badań i obserwacji klinicznych wydaje się, że podczas terapii skojarzonej nie ma sugerowanego wcześniej zjawiska maskowania procesu zapalnego przez stosowane  $\beta_2$ -mimetyków. Zjawisko maskowania miało polegać na braku objawów klinicznych w wyniku rozkurczowego działania LABA, pomimo nasilania się zapalenia. Jednak w kolejnych obserwacjach te koncepcje się nie potwierdziły. W ostatnio publikowanych wynikach badań w grupie otrzymującej salmeterol plus wGKS stwierdzono wraz z poprawą wentylacji zmniejszenie liczby naczyń w błonie śluzowej oskrzeli w porównaniu do pozostałych grup badanych, nie wykazano wzrostu eozynofiliów, limfocytów, neutrofilów, wzrostu stężeń GM-CSF, IL-8; udowodniono też brak zwiększenia stężenia ECP i eNO – wskaźników mogących świadczyć o nasileniu stanu zapalnego. Autorzy tych prac udowodnili, że LABA nie maskuje zapalenia w drogach oddechowych,

a ponadto wysunęli hipotezę, że skojarzone leczenie wGKS plus LABA może być korzystne dla przebiegu klinicznego choroby.

Formoterol z powodu szybkiego początku działania może być również stosowany doraźnie w przypadku napadów duszności. W wielu badaniach o różnych modelach badawczych przyjmowanie formoterolu na żądanie w porównaniu do salbutamolu lub terbutaliny nie różniło się liczbą zaostrzeń, czasem jaki upływa do pierwszego ciężkiego zaostrzenia oraz wartością wskaźników FEV<sub>1</sub> i PEF. Stężenie potasu w surowicy, zapisy ekg, średnia częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi również były podobne.

Leczenie skojarzone: budezonid plus formoterol stosowane regularnie i na żądanie jest skuteczne i bezpieczne, a objawy niepożądane łagodne i umiarkowane.

Reasumując: LABA powinny być stosowane tylko w skojarzeniu z wGKS u osób, u których objawy astmy nie są kontrolowane średnimi dawkami wGKS. Raport GINA zaleca stosowanie terapii skojarzonej (wGKS plus LABA) w 3. stopniu leczenia.

Dodanie LABA do regularnie przyjmowanego wGKS zmniejsza dzienne i nocne objawy astmy, poprawia czynność płuc, zmniejsza zużycie krótko działających  $\beta_2$ -agonistów stosowanych doraźnie, zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz poprawia jakość życia. Zapewnia także szybszą kontrolę astmy w porównaniu do stosowania samego wGKS. W leczeniu skojarzonym zmniejszenie dawki wGKS nie powoduje wyraźnego spadku kontroli astmy lub zwiększenia liczby zaostrzeń, natomiast zmniejszenie dawki wGKS u chorych leczonych samymi wGKS powoduje gorszą kontrolę astmy. U dzieci, u których astma jest niedostatecznie kontrolowana, wGKS oraz LABA stosuje się w leczeniu skojarzonym dopiero po 5 roku życia. Nie ma bowiem wystarczającej liczby badań na temat bezpieczeństwa LABA u małych dzieci.

## Nowe kierunki leczenia astmy oskrzelowej

Okolo 5-10% chorych na astmę ma ciężką postać choroby i nie odpowiada na standardowe leczenie. Z tego powodu wciąż trwają badania nad nowymi lekami lub modyfikacją już istniejących (zwłaszcza GKS i  $\beta_2$ -mimetyków).

Coraz większa wiedza o mechanizmach astmy doprowadziła do zastosowania przeciwciał monowalentnych, wziewnych antyoksydantów i nowych leków w kombinacji z GKS. Podobnie

czynniki biologiczne ukierunkowane przeciwko IL-13 czy immunomodulatory oddziałujące na limfocyty T-reg wydają się być przydatne w przyszłej terapii.

### **Jakie jest uzasadnienie dla wprowadzenia nowych cząsteczek?**

Aktualne kierunki poszukiwań nowych preparatów powinny uwzględniać możliwość kontrolowania mechanizmów zapalenia. Wyniki prowadzonych badań ENFUMOSA (*European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma*) oraz SARP (*Severe Asthma Research Program*) wskazują na konieczność poznania mechanizmów komórkowych i molekularnych astmy ciężkiej, które pomogą wyznaczyć nowe cele badawcze nad wprowadzeniem nowych leków.

Nowe leki powinny oddziaływać na uwalnianie mediatory i czynniki, które znajdują się w strukturach komórkowych i tkankowych układu oddechowego i mają zdolność wpływania na kształtowanie nadreaktywności oskrzeli.

- Konieczne jest określenie znaczenia czynników genetycznych i środowiskowych, które wpływają na przebudowę dróg oddechowych w różnych postaciach astmy, aby nowe leki miały możliwość ich blokowania.
- Oczekiwane jest wyłonienie najlepszych biomarkerów, które odzwierciedlają postęp choroby, a także odpowiedź na stosowane leczenie.
- Wyjaśnienia wymaga też fakt, dlaczego jedni chorzy dobrze reagują na standardowe leczenie, a inni nie. Podnoszone jest tu coraz częściej znaczenie fenotypu astmy.

Łączne podawanie LABA i wziewnych GKS jest skuteczne u ponad 90% chorych na astmę. Dla tych, u których nie uzyskuje się poprawy, zwłaszcza u chorych na ciężką astmę, konieczne jest wprowadzenie nowej terapii z uwzględnieniem innych grup leków, przede wszystkim przeciwciał anty-IgE.

### **Nowe leki stosowane w leczeniu ciężkiej astmy**

#### **Nowe długo działające bronchodilatory**

Prowadzone są badania nad długo działającymi  $\beta_2$ -mimetykami, które wykazują działanie dłuższe niż 24 godziny, takimi jak indakterol, karmoterol oraz GKS 159797. Połączenie działania tych nowych preparatów z wziewnymi GKS umożliwi większą skuteczność leczenia oraz poprawi *compliance* chorych.

W fazie badań przedklinicznych znajdują się: naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP – *vasoactive intestinal peptide*), nowe analogi neuropeptydów oraz tzw. otwieracze kanału potasowego. Jednak ich stosowanie stwarza pewne problemy, w obecnej postaci powodują bowiem silne działania rozszerzające naczyń i wywołują obrzęki śródtkankowe.

#### **Nowe GKS**

Powodem poszukiwania nowych preparatów GKS są ich liczne działania niepożądane, które ograniczają szerokie stosowanie. Udało się już w znacznym stopniu ograniczyć ich działania systemowe poprzez wprowadzenie preparatów, które uczynniane są dopiero w drogach oddechowych przez esterazy płucne. Takim lekiem jest cyklezonid.

Podobny efekt kliniczny jak konwencjonalne GKS, ale bez działań ubocznych, dają zdysocjowane GKS. W badaniach znajdują się preparaty AL-438 (*Abbott*) i ZK 216348 (*Bayer-Schering Pharma*).

Dodanie grupy NO do cząsteczki prednizolonu (preparat NCX1015, *NiCox Research Institute*, Włochy) oraz do cząsteczki budezonidu (NCX1020, *NiCox Research Institute*) zwiększa skuteczność działania przeciw zapaleniu wywołanemu przez bakteryjne lipopolisacharydy (LPS), a to zapobiega napływowi eozynofili i neutrofilów i rozwojowi nadreaktywności oskrzeli.

#### **Inhibitory fosfodiesterazy 4**

Inhibitory fosfodiesterazy (PDE4) – roflumilast i cilomilast – skutecznie hamują wczesną i późną fazę reakcji alergicznej, ale w niewielkim stopniu przekłada się to na efekt kliniczny. Oba preparaty hamują istotnie zapalenie neutrofilowe, co może być korzystne nie tylko w POChP, ale również w leczeniu ciężkiej postaci astmy.

#### **Inhibitory mediatorów reakcji alergicznej**

##### **Leki blokujące receptory lub syntezę leukotrienów**

W odróżnieniu od wcześniej badanych inhibitorów tachykin, czynnika aktywującego płytki, bradykininy czy prostaglandyn, które okazały się mało skuteczne, badania nad nowym inhibitorem białka aktywującego 5-lipooksygenazę FLAP (*5-lipoxygenase-activating protein*) zakodowanym jako DG031 (*DeCode Genetics*, Islandia) wskazują, że może być bezpieczny i skuteczny w tzw. terapii dodanej u chorych z zaostreniem astmy.

## Antagoniści receptora tromboksanu

Ramatroban – antagonist receptoru tromboksanu i częściowy antagonist prostaglandyny PGD<sub>2</sub> jest stosowany tylko w Japonii w zapaleniu błony śluzowej nosa i w astmie. Bardziej selektywne działanie wykazują nowe blokery receptora tromboksanu, będące w fazie badań preparaty: TM30089 (*7TM Pharma*, Dania) i OD9101 (*Oxagen*, Wielka Brytania). W trakcie badań klinicznych znajduje się też oligosacharyd heparynopochodny IVX 0142 (*IVAX Research*, USA.), który wykazuje hamujące działanie na powysiłkowy skurcz oskrzeli.

**Rozpuszczalny receptor TNF** (*tumor necrosis factor*) – etanercept, jako terapia dodana poprawia kontrolę choroby u chorych na ciężką astmę, u których leczenie w sposób konwencjonalny nie przynosi efektu.

## Agoniści i antagoniści interleukin

U chorych na ciężką astmę stwierdza się obniżoną ekspresję interleukiny 10 (IL-10) i 12 (IL-12). Z tego powodu zakładano, że przywrócenie stężenia obu mediatorów może być pomocne w kontrolowaniu ciężkiej postaci choroby. Stosowanie obu interleukin powodowało bardzo nasilone objawy uboczne, które dyskwalifikują je z dalszego badania i aplikacji klinicznej.

Istotnie mniejsze wytwarzanie IL-10 stwierdza się u chorych korytkosteroidoopornych, ale podanie im witaminy D3 wraz z deksametasolem odbudowuje zdolność limfocytów T regulacyjnych do uwalniania IL-10. To spostrzeżenie wskazuje kolejny kierunek badań. Wytwarzanie interleukiny 10 (IL-10) w limfocytach T regulacyjnych nasila też immunoterapia.

## Przeciwciała przeciw cytotokinom prozapalnym

Nie spełniły pokładanych w nich nadziei przeciwciała anty-IL-4 i anty-IL-5. Na etapie badań klinicznych i przedklinicznych znajduje się kilka monoklonalnych przeciwciał przeciwko interleukinie 13 (IL-13), w tym CAT-354 i IMA-638. Ich niewielkie cząsteczki warunkują większą selektywność preparatów niż dotychczas badane duże cząsteczki. Muteiny IL-4, np. pitrakinra, mają zdolność hamowania wiązania IL-4 i IL-13 do pojednostki alfa receptora IL-4, co umożliwia redukowanie późnej fazy odpowiedzi alergicznej pod wpływem indukcji alergenem u chorych na astmę.

W badaniach klinicznych znajdują się też związki blokujące cząsteczki adhezyjne. Pierwsze badania przyniosły również duże rozczarowania, ich skuteczność była niewielka, a jeden z prepara-

tów (natalizumab) powodował nawet wieloogniskową leukoencefalopatię. Te spostrzeżenia spowodowały zahamowanie wielu rozpoczętych badań.

## Przeciwciała anty-IgE

Osoby z atopią mają wyższe stężenie IgE całkowite i swoiste. Podwyższenie poziomu IgE wiąże się z występowaniem napadów astmy i zwiększonym stopniem nadreaktywności oskrzeli. IgE indukuje naciek eozynofilów w płucach oraz produkcję cytokin przez komórki Th2 (IL-4, IL-5). Zwiększeniu poziomu IgE towarzyszy wzrost liczby receptorów o wysokim powinowactwie dla IgE (FceRI) a zmniejszeniu poziomu IgE towarzyszy mniejsza liczba FceRI na powierzchni komórek tucznych. Stwierdzenie liniowej korelacji między poziomem IgE a ekspresją receptorów dla IgE na powierzchni komórek tucznych legło u podstaw nowej koncepcji leczenia – terapii anty-IgE.

**Terapia anty-IgE** polega na obniżeniu poziomu IgE, które zapobiega kumulowaniu FceRI na powierzchni komórek tucznych i hamuje wyzwalać sygnału efektorowego.

Omalizumab (*Novartis*) łączy się z wolną IgE (siła wiązania IgE-anty-IgE jest równa sile wiązania cząsteczki IgE z FceRI), w konsekwencji zmniejsza ekspresję FceRI na bazofilach o 95-98%, hamuje indukowaną alergenem syntezę IgE i obniża poziom IgE do wartości nieoznaczalnych; hamuje degranulację komórek tucznych oraz wczesną i późną fazę reakcji alergicznej i zmniejsza nadreaktywność oskrzeli podczas odpowiedzi wczesnej i późnej.

Wyniki licznych wieloośrodkowych badań klinicznych potwierdziły, że omalizumab zmniejsza objawy choroby i zużycie leków stosowanych doraźnie, redukuje dawkę sterydów nawet do całkowitego odstawienia, zmniejsza liczbę zaostżeń choroby i poprawia jakość życia. Lek jest bezpieczny. Częstość i charakter objawów niepożądanych jest podobna jak w grupie placebo. Reakcja anafilaktyczna, choć zdarza się rzadko, może wystąpić bezpośrednio lub w parę godzin po iniekcji, dlatego lek powinien być podawany tylko przez lekarza w jego gabinecie, a chory musi być poddany obserwacji.

Zgodnie z międzynarodowymi standardami (2009 r.) wskazania do stosowania omalizumabu są następujące:

Dorośli i dzieci >12 r.ż. z umiarkowaną i ciężką astmą:

- mający dodatnie testy skórne lub potwierdzenie *in vitro* nadreaktywności na całoroczne alergeny wziewne,

- u których objawy nie są kontrolowane mimo stosowania dużych dawek GKS.

### **Antybiotyki makrolidowe w leczeniu astmy**

Od wielu lat makrolidy są stosowane w leczeniu przewlekłych zapalnych chorób płuc, jak: rozlane zapalenie oskrzelików (DPB – *diffuse panbronchiolitis*), mukowiscydoza, POChP. Znalazły też niekwestionowane miejsce w leczeniu zaostrzeń astmy wywołanych przez bakterie. Już w dawkach subklinicznych poprawiają czynność płuc i zmniejszają częstość zaostrzeń. Wpływają hamująco na czynność leukocytów, produkcję mediatorów zapalnych, regulują wytwarzanie śluzu, oddziałują na procesy cofania się stanu zapalnego i mechanizmy obronne gospodarza. Należą do nich: erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, roksytromycyna, a w ostatnich latach również nowy antybiotyk z grupy ketolidów – telitromycyna.

Ujawnione dodatkowo, immunomodulujące spektrum działania tej grupy leków spowodowało, że rozpoczęto badania nad ich stosowaniem u chorych na astmę oskrzelową. Wykazano, że stosowane w niskich dawkach nawet przez kilka tygodni wykazują supresyjne działanie na uwalnianie m.in. IL-8, zmniejszając liczbę neutrofilów i poprawiają jakość życia chorych na astmę.

Mimo dowodów na zakażenie bakteriami atypowymi (*Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*) u ponad 60% chorych nie ma związku między zakażeniem a odpowiedzią na leczenie.

Metaanaliza Cochrane'a, czyli 7 badań przeprowadzonych u ponad 400 chorych na astmę, którzy otrzymywali makrolidy ponad 4 tygodnie, wykazała, że stosowanie makrolidów podczas zaostrzeń astmy zmniejsza objawy i poprawia jakość życia, ale nie wpływa na poprawę wskaźników spirometrycznych. W chwili obecnej brak danych dla rutynowego stosowania makrolidów w celu poprawy kontroli astmy.

### **Kierunki przyszłych badań**

Wykazano, że również przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IgE o niskim powinowactwie – preparat lumiliksimumab (*Biogen Idec*, Wielka Brytania), są skuteczne w redukowaniu wysokich stężeń IgE u chorych atopowych.

### **Inhibitory kinaz**

Jako potencjalne leki mogące kontrolować zapalenie u chorych na astmę są badane inhibitory kinaz mediatorów, które wpływają na

transkrypcję czynników uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej.

Selektywne inhibitory p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) drugiej generacji, zaktodowane jako SB2439063 (*GlaxoSmithKline*) i ISIS 101757 (*SIS Pharmaceuticals*, USA), znamienne redukują uwalnianie mediatorów zapalnych.

Inhibitor JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), kinazy obecnej u chorych na astmę sterydoporną, jako SP600125 (*Celgene*, USA) zmniejsza gromadzenie się eozynofiliów i limfocytów w materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, hamuje uwalnianie cytokin, wytwarzanie IgE oraz nasilenie proliferacji mięśni gładkich pod wpływem ekspozycji alergicznej.

Hamowanie śledzionowej kinazy tyrozynowej (SYK – *spleen tyrosine kinase*) powoduje zablokowanie degranulacji komórek tucznych. Podanie preparatu BAY 61-3606 (*Bayer*, Japonia) selektywnie hamuje uwalnianie mediatorów lipidowych, syntezę cytokin oraz napływ bazo-filów, eozynofiliów i monocytów.

### **Związki hamujące czynniki transkrypcyjne**

Nowy kierunek badań nad lekami kontrolującymi proces zapalny stanowi hamowanie czynników transkrypcyjnych. W badaniach znajdują się nowe preparaty, które wpływają na przekazywanie swoistych sygnałów pobudzających geny regulujące wytwarzanie cytokin, a w tym oligonukleotydy o nazwie AVT-01 (*Avonec*, Niemcy).

Teofilina w dawkach subterapeutycznych ma zdolność oddziaływania wraz z receptorem GKR na regulację genetyczną syntezy mediatorów. Zdolność przywracania glikokortykosteroidom zredukowanej przez dym tytoniowy aktywności wykazują też nowe antyoksydanty. W badaniach klinicznych znajduje się preparat AEOL 10150 (*Aeolus Pharmaceuticals*, USA).

Działania przeciwzapalne i antyoksydacyjne wykazuje także resweratrol, składnik czerwonego wina. Hamuje on uwalnianie cytokin z makrofagów pęcherzykowych u chorych na POChP. Przypuszcza się, że może być skuteczny również u chorych na ciężką astmę.

Pewne znaczenie w kontrolowaniu reakcji immunologicznej może mieć hamowanie pobudzenia komórek dendrytycznych, których rola w astmie jest bardzo istotna. Umożliwia to antagonistę receptora sfingozynowego pod nazwą FTY720 – fingolimod (*Novartis*, Szwajcaria),

który skutecznie hamuje czynność komórek dendrytycznych.

## Postępowanie w astmie ciężkiej u dzieci

### Astma ciężka u dzieci

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą wieku dziecięcego i, jak wynika z badań epidemiologicznych, występuje u 5-35% populacji. Od wielu lat szczególną troską otacza się dzieci, u których astma ma przebieg ciężki. Są to chorzy, u których dla uzyskania poprawy konieczne jest jednoczesne stosowanie kilku leków, a także chorzy, u których pomimo przestrzegania standardowego leczenia osiągnięcie kontroli nie jest możliwe.

W większości ogólnych stanowisk dotyczących zasad postępowania w astmie ciężkiej/trudnej nie uwzględnia się dzieci poniżej 5 roku życia z uwagi na fakt, że w tej grupie wieku rozpoznawanie astmy jest generalnie trudne i dyskusyjne. Najczęściej astmę ciężką definiuje się jako stan, w którym utrzymują się objawy choroby i istnieje konieczność podawania leków interwencyjnych pomimo przewlekłego systematycznego stosowania terapii skojarzonej uwzględniającej duże dawki wziewnych glikokortykosteroidów. W praktyce u dzieci oznacza to podawanie flutikazonu w dawce powyżej 500 mcg lub budezonidu powyżej 800 mcg lub bekolentazonu powyżej 1000 mcg na dobę w połączeniu z długodziałającym  $\beta_2$ -mimetykiem i lekiem antyleukotrienowym (ewentualnie teofiliną o wolnym uwalnianiu) przez okres co najmniej 6 miesięcy.

Zarówno konieczność przewlekłego stosowania dużych dawek steroidów wziewnych, jak i brak kontroli astmy stwarzają sytuację zagrożenia zdrowia i życia chorych i są wskazaniem do wnikliwej analizy klinicznej.

Zasadnicze kierunki postępowania diagnostycznego dzieci z astmą ciężką obejmują:

- weryfikację rozpoznania,
- identyfikację czynników i stanów chorobowych, które pogarszają przebieg astmy,
- uściślenie fenotypu astmy,
- ustalenie leczenia.

Takie postępowanie, wielokierunkowe i czasochłonne, należy poprzedzić oceną dotychczasowej współpracy z rodzicami chorego dziecka oraz z samym pacjentem. Należy upewnić się, czy zalecana dotychczas profilaktyka i leczenie były akceptowane, czy nie popełniano błędów w podawaniu leków oraz czy przestrzegano systematyczności leczenia. Brak współpracy może decy-

dować o niepowodzeniu w leczeniu. Korekta postaw chorego dziecka i jego rodziny wobec choroby pozwala czasem na odstąpienie od dalszych, obciążających chorego działań.

### 1. Weryfikacja rozpoznania

Sprawdzenie zasadności rozpoznania dokonujemy w oparciu o istniejącą dokumentację i ocenę kliniczną. Badania czynnościowe u chorych już leczonych mogą dać wyniki negatywne, a obserwacje poczynione w populacji dziecięcej wskazują na istnienie dysproporcji pomiędzy nasileniem objawów klinicznych a brakiem lub niewielkimi odchyleniami w badaniu spirometrycznym. Przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej ma istotne znaczenie w przypadku dzieci najmłodszych, u których rozpoznanie astmy ustalane jest w oparciu o kryteria kliniczne, a do występowania nawracających stanów obturacji oskrzeli usposabia szereg innych, ujawniających się w tej grupie wieku stanów patologicznych wymienionych w tabeli. Nie należy do rzadkości współistnienie astmy z inną chorobą przebiegającą z obturacją.

Tab. 6. Przyczyny obturacji oskrzeli u niemowląt i małych dzieci.

- Astma oskrzelowa
- Ostre zapalenie oskrzelików
- Zarostowe zapalenie oskrzelików
- Dysplazja oskrzelowo-płucna
- Wady wrodzone układu oddechowego
- Wady wrodzone układu krążenia
- Refluks żołądkowo-przelykowy
- Ciało obce
- Zaburzenia połykania
- Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
- Mukowiscydoza
- Zaburzenia ruchomości rzęsek
- Guzy klatki piersiowej

### 2. Identyfikacja czynników i stanów chorobowych pogarszających przebieg astmy

W poszukiwaniu przyczyn braku poprawy po adekwatnym leczeniu należy przede wszystkim uwzględnić ekspozycję na czynniki drażniące i alergenów. Wśród tych pierwszych szczególne znaczenie ma ekspozycja na dym tytoniowy, zwłaszcza w świetle ostatnich doniesień na temat mniejszej skuteczności GKS u palaczy. W poszukiwaniu źródeł alergenów należy poddać analizie bezpośrednio środowisko domowe, a także te wszystkie miejsca, w których dziecko przebywa, w tym przedszkole lub szkołę. Niebez-

pieczeństwo tkwić może także w pożywieniu, zwłaszcza w zawartych w nim ukrytych alergenach i dodatkach do żywności. Należy także zrewidować przyjmowanie innych leków, ze szczególnym uwzględnieniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych,  $\beta$ -blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Ciężki przebieg astmy może być rezultatem sumowania obturacji astmatycznej z obturacją spowodowaną inną chorobą (wymienioną w tabeli) braną pod uwagę w ramach diagnostyki różnicowej. Ponadto na nasilenie objawów może mieć wpływ współistnienie zmian zapalnych w obrębie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteriami atypowymi, a także refluks żołądkowo-przelykowy. Na przebieg astmy mogą mieć także wpływ czynniki psychogenne, których identyfikacja, a następnie eliminacja bywa szczególnie trudna.

### 3. Uściślenie fenotypu astmy

Asthma jest chorobą heterogenną tak pod względem nasilenia objawów, jak i udziału w jej patogenezie wielu różnych czynników. Określenie ich znaczenia u indywidualnego chorego może być wskazówką przy wyborze odpowiedniego leczenia. Precyzyjny opis choroby będący podstawą kwalifikacji do określonego fenotypu uwzględnia: charakterystykę cytologiczną zapalenia (eozynofilowe, neutrofilowe, mieszane), wrażliwość na terapię steroidami (steroidowrażliwość, steroidozależność, steroidooporność), udział atopii (astma atopowa, nieatopowa), stopień reaktywności oskrzeli (astma chwiejna), stopień odwracalności zmian (astma ciężka z utrwalonymi zmianami nieodwracalnymi), a także prostą kliniczną i spirometryczną obiektywizację zgłaszanych dolegliwości (astma psychogenna). Dla ustalenia fenotypu konieczne jest więc przeprowadzenie wszechstronnej oceny uwzględniającej ocenę kliniczną, badania czynnościowe oraz ocenę zapalenia przy pomocy metod nieinwazyjnych (eozynofilia płwociny, stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym), czasem też inwazyjnych (bronchofiberoskopia, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, badanie histopatologiczne biopatów błony śluzowej oskrzeli), badania obrazowe (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości).

### 4. Ustalenie leczenia

U chorych dotychczas nieleczonych stopień ciężkości astmy określa się w zależności od częstości występowania i nasilenia objawów, wyników badań czynnościowych (FEV<sub>1</sub>, PEF, zmienność

PEF) i zapotrzebowania na leki interwencyjne, którymi najczęściej są krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki. Jednak znacznie częściej ocena ciężkości dokonywana jest już po rozpoczęciu leczenia i wówczas podstawą kwalifikacji jest intensywność leczenia konieczna dla uzyskania kontroli objawów. W pediatrii obowiązują takie same zasady ustalania stopni ciężkości astmy jak u chorych dorosłych, z tym jednak zastrzeżeniem, że u dzieci poniżej 6 roku życia bierze się pod uwagę wyłącznie kryteria kliniczne.

Zmiana czy intensyfikacja terapii przeciwastmatycznej powinna być poprzedzona wdrożeniem uzupełniających działań profilaktycznych i korektą techniki podawania leków wcześniej zaleconych. Można oczekiwać, że udoskonalenie technik inhalacyjnych poprawi depozycję leków, zwłaszcza w obrębie dystalnych części drzewa oskrzelowego.

Wybór leczenia astmy ciężkiej dokonywany jest w oparciu o bilans korzyści i ryzyka wynikającego z działań niepożądanych terapii. Ponadto uwzględnić należy dane charakteryzujące fenotyp astmy.

Na ogół w pierwszym etapie dotychczasowe leczenie dużymi dawkami steroidów wziewnych w połączeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -mimetykami i lekami antyleukotrienowymi jest uzupełnione podaniem steroidów systemowych. U dzieci z udokumentowanym podłożem atopowym i powyżej 12 roku życia należy rozważyć podanie preparatu anti-IgE. W rzadkich na szczęście u dzieci przypadkach steroidooporności podejmowano próbę leczenia cyklosporyną lub metotrekساتem. Stwierdzenie zapalenia neutrofilowego uzasadnia próbę leczenia makrolidem lub teofiliną (stymulacja apoptozy neutrofilów).

Znaczna zmienność obturacji bez wyraźnych cech zapalenia była podstawą propozycji ciągłego podskórnego podawania  $\beta_2$ -mimetyków, aczkolwiek ta metoda leczenia nie została zaakceptowana w praktyce. Brak odwracalności obturacji po próbie leczenia steroidami systemowymi wskazuje na dokonane zmiany w ścianie oskrzeli i brak perspektywy poprawy. W takich przypadkach ustala się minimalną dawkę leków skutecznie kontrolującą objawy.

U dzieci nie stosowano dotąd terapii antycytokinowej (anty-TNF $\alpha$ , anty-IL 5) czy termoplastyki. U chorych wymagających długotrwałej steroidoterapii wziewnej z użyciem dużych dawek leków i u chorych leczonych steroidami systemowymi należy monitorować tempo wzrastania i ewentualnie rozważyć okresową ocenę czynności nadnerczy. Dzieci z rozpoznaniem astmy cięż-

kiej powinny pozostawać pod nadzorem ośrodków wysokospecjalistycznych.

### Koszty leczenia astmy ciężkiej

W 2005 roku koszty astmy – bezpośrednie i pośrednie – oszacowano na 17,5 mld euro. Koszty astmy ciężkiej stanowią około 60% kosztów astmy przeznaczonych dla chorych na astmę, wśród których dominują koszty pośrednie, wynikające z utraconych dni pracy, nieobecności w szkole, rent, emerytur i zgonów. W Czechach roczny koszt leczenia chorego na astmę ciężką wynosi 12000 euro, a w Holandii 10000 euro. Na koszty bezpośrednie wpływają głównie zaostrzenia choroby i hospitalizacje. Wykazano, między innymi w badaniu COAX (wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kosztów zaostrzeń astmy), że astma ciężka, źle kontrolowana, która wymaga hospitalizacji, kosztuje trzy razy więcej niż astma ciężka bez zaostrzeń i hospitalizacji. Także ciężkość zaostrzeń powoduje istotny wzrost kosztów.

W niektórych postaciach astmy ciężkiej leczeniem opcjonalnym pozostaje terapia przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE. Wykazano bowiem, że leczenie anti-IgE powoduje obniżenie

częstotliwości zaostrzeń choroby, wizyt w oddziałach nagłej pomocy lekarskiej oraz poprawę jakości życia. Koszty samego leku są wysokie. W 2007 roku roczny koszt omalizumabu podawanego w przeciętnej dawce 150 mg co 4 tygodnie u osoby o wadze poniżej 90 kg wynosił 3 100 funtów w Wielkiej Brytanii, 15 600 dolarów w Stanach Zjednoczonych, a 24 000 złotych w Polsce. Analiza użyteczności kosztów, mierzona wskaźnikiem QALY (zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość życia), była zróżnicowana w zależności od kraju, w którym była wykonana.

Według nowoczesnych kryteriów refundacji terapia jest wtedy opłacalna, jeśli wartość QALY jest niższa niż trzykrotna wartość PKB (produktu krajowego brutto), co w Polsce stanowiło w 2008 roku kwotę 87 500 złotych.

Terapia anti-IgE jest leczeniem drogim, niemniej jednak, uwzględniając wskaźnik koszt/efektywność, wydaje się, że jest również z ekonomicznego punktu widzenia zasadna. Terapia powinna być prowadzona jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach. Udowodniono również, że leczenie specjalistyczne zmniejsza koszty leczenia astmy ciężkiej.

Tab.7. Klasyfikacja ciężkości astmy u dzieci nieleczonych.

Parametr	Astma sporadyczna		Astma przewlekła	
	lekką	ciężką	umiarkowaną	ciężką
Objawy codzienne	<1 x /tydz.	≥1 x /tydz. nie codzienne	codziennie	codziennie
Nasilenie objawów	zaostrzenia krótkotrwałe	mogą występować zaburzenia snu i utrudnienia w aktywności	mogą występować zaburzenia snu i utrudnienia w aktywności	częste zaostrzenia
Objawy nocne	≤ 1 x /mies.	≥2 x/mies.	>1 x/tydz.	częste
FEV <sub>1</sub> lub PEF	≥80%	≥80%	60-80%	≤ 60%
Zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub>	<20%	20-30%	>30%	>30%

Tab. 8. Klasyfikacja ciężkości astmy na podstawie stosowanego leczenia i jego efektów.

Stopień ciężkości oceniony na podstawie objawów i wyników badań czynnościowych	Aktualny stopień intensywności leczenia		
	jak w astmie sporadycznej	jak w astmie przewlekłej lekkiej	jak w astmie przewlekłej umiarkowanej
Astma sporadyczna	sporadyczna	przewlekła lekka	przewlekła umiarkowana
Astma przewlekła lekka	przewlekła lekka	przewlekła umiarkowana	przewlekła ciężka
Astma przewlekła umiarkowana	przewlekła umiarkowana	przewlekła ciężka	przewlekła ciężka
Astma przewlekła ciężka	przewlekła ciężka	przewlekła ciężka	przewlekła ciężka