

Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych

Wanda Balińska-Miśkiewicz

I Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Wanda Balińska-Miśkiewicz, I Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu, ul. Hoene-Wrońskiego 13 c, 50-376 Wrocław, e-mail: wand1@wp.pl

Wstęp

Astma oskrzelowa należy do najczęściej występujących chorób przewlekłych i stanowi poważny problem medyczny na całym świecie. Wg danych WHO na świecie choruje na nią obecnie ok. 300 mln osób. Natomiast szacuje się, że do roku 2025 zachoruje kolejne 100 mln osób [1, 2]. Astma stanowi poważny problem społeczny i ekonomiczny. Nieleczona lub leczona niewystarczająco znacznie pogarsza jakość życia chorych, jest przyczyną częstych hospitalizacji, inwalidztwa, a nawet zgonów.

Pomimo powszechnej dostępności leków, odsetek zgonów z powodu astmy w Stanach Zjednoczonych wzrósł od 2,1 w latach 1980–1984 do 2,6 w latach 2000–2001 na 1 000 000 mieszkańców rasy białej i odpowiednio w tym czasie z 9,9 do 13,2 na 1 000 000 mieszkańców rasy czarnej [3]. Wg danych WHO na świecie w 2005 r. odnotowano 255 000 zgonów z powodu astmy i byli to głównie mieszkańcy krajów słabiej rozwiniętych. Przewiduje się, że liczba zgonów z powodu astmy będzie nadal rosła, jeśli nie podejmie się odpowiednich środków w skali ogólnoświatowej [2].

Zarówno na świecie, jak i w Polsce astma wiąże się ze ogromnymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Koszty astmy można podzielić na: bezpośrednie, do których zalicza się m.in. leczenie szpitalne i ambulatoryjne, płace personelu medycznego, transport chorych, leki oraz koszty pośrednie, które wiążą się z niezdolnością do pracy i nauki w szkole, zmniejszeniem wydajności w pracy, wydatkami zasiłków chorobowych, przejazdami do lekarza, zgonami. W USA bezpośredni koszt leczenia astmy u dzieci i dorosłych w 2007 r. wyniósł 37,2 mld dolarów [4].

Diagnosis and treatment of bronchial asthma in adults · Asthma is the chronic inflammatory disease with the prevalence rapidly increasing worldwide. The disease causes enormous social and economical costs for societies. The paper describes the basis of pathogenesis and is focused on the risk factors, diagnostic procedures and modern treatment of asthma in adults. Aspirin induced asthma and occupational asthma is also discussed. Nowadays asthma can not be completely cured but may be effectively treated. The goals of asthma diagnosis and appropriate treatment are reduction and control of symptoms, inhibition of the disease development and improvement of the patient's life quality.

Keywords: asthma, adults, aspirin induced asthma, occupational asthma.

© Farm Pol, 2009, 65(11): 793-803

Epidemiologia

Jeszcze na początku XX wieku astma występowała rzadko, nie przekraczając 0,5% badanych. Wraz z dynamicznym wzrostem gospodarczym i ekonomicznym w drugiej połowie ubiegłego stulecia w niektórych krajach zaczęto obserwować stopniowy wzrost występowania choroby. Gwałtowny wzrost zapadalności na astmę nastąpił w ostatnich dziesięcioleciach, osiągając rozmiary epidemii. W latach 90. zostało przeprowadzone międzynarodowe wieloośrodkowe badanie European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), dotyczące występowania astmy oskrzelowej u osób dorosłych w wieku 22–44 lata w 48 centrach na świecie. Występowanie astmy różniło się znacząco pomiędzy badanymi krajami. Astmę oskrzelową rozpoznano od 2,0 do 3,3% badanych w Estonii, Niemczech, Hiszpanii, Grecji, Austrii, Algierii i we Włoszech oraz od 8,0 do 11,9% w Wielkiej Brytanii, Nowej Zelandii i Australii [5].

Zarówno na świecie, jak i w Polsce astma wiąże się ze ogromnymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Koszty astmy można podzielić na: bezpośrednie, do których zalicza się m.in. leczenie szpitalne i ambulatoryjne, płace personelu medycznego, transport chorych, leki oraz koszty pośrednie, które wiążą się z niezdolnością do pracy i nauki w szkole, zmniejszeniem wydajności w pracy, wydatkami zasiłków chorobowych, przejazdami do lekarza, zgonami.

W Polsce w wieloośrodkowym badaniu epidemiologicznym PMSEAD (Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases) przeprowadzonym w latach 1998–1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego stwierdzono występowanie astmy oskrzelowej u 5,4% badanych dorosłych w wieku 17–80 i u 8,6% dzieci w wieku 3–16 lat [6]. W ostatnio przeprowadzonym ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym ETAC, do którego włączono pacjentów w wieku 6–7, 13–14 i 22–44 lat, astmę stwierdzono łącznie u 4,6% badanych, co w przeliczeniu na populację polską stanowi 1,7 mln osób chorych. Ponadto z badania wynika również, że ok. 2 mln osób ma nierozpoznaną astmę, pomimo występowania objawów sugerujących jej istnienie. Łącznie stanowi to prawie 4 mln osób chorych [7].

Definicja

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłemu zapaleniu towarzyszy nadreaktywność oskrzeli, prowadząca do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlane, zmienne ograniczenie przepływu powietrza w płucach, często ustępujące samoistnie lub pod wpływem leczenia [8]. Objawy astmy mogą pojawiać się i zanikać, ale stan zapalny w drogach oskrzelowych trwa stale. Do objawów najczęściej zgłaszanych przez pacjentów należą: świszczący oddech, kaszel, który często nasila się nocą, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej. Nieleczeni pacjenci skarżą się na częste przeziębienia przechodzące w zapalenia oskrzeli.

Podstawy patogenezy astmy

Astma oskrzelowa może mieć podłoże atopowe, związane z nadmierną produkcją immunoglobuliny E (IgE) w organizmie (astma atopowa, czyli alergiczna) lub podłoże nieatopowe, o prawidłowym poziomie IgE (astma nieatopowa, niealergiczna). Postać nieatopowa częściej ujawnia się w wieku dorosłym, nierzadko po infekcji dróg oddechowych. Ma ona zwykle cięższy przebieg.

W patogenezie astmy bierze udział szereg komórek zapalnych, w tym mastocyty, eozynofile, limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile, które uwalniają liczne mediatory reakcji zapalnej, odpowiedzialne za objawy choroby. Do głównych mediatorów reakcji zapalnej w astmie należą: chemokiny, leukotrieny cysteinylowe, cytokiny (IL-1, TNF- α , GM-CSF oraz interleukiny wytwarzane przez limfocyty Th₂: IL-4, IL-5, IL-13), histamina, tlenek azotu oraz prostaglandyny [9].

Jednym z objawów astmy jest nadreaktywność oskrzeli, która decyduje o upośledzeniu funkcji płuc. Nadreaktywność oskrzeli jest to skłonność do obturacji oskrzeli w odpowiedzi na działanie czynników fizycznych lub chemicznych. Im stopień nadreaktywności jest większy, tym astma ma cięższy przebieg. Do czynników ryzyka nadreaktywności oskrzeli należą atopia, u osób dorosłych: płeć żeńska, palenie tytoniu oraz niedobór IgA [10]. Występuje ona również w innych jednostkach chorobowych, przykładowo w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), mukowiscydozie, po infekcjach wirusowych i bakteryjnych. W patomechanizmie nadreaktywności oskrzeli biorą udział mediatory zapalenia, w tym m.in. IL-4, IL-5, IL-9, histamina, prostaglandyny D₂, F_{2 α} , tromboksan A₂ oraz leukotrieny LTC₄, LTD₄, LTE₄ [11]. Istotną rolę pełnią również komórki mięśni gładkich oskrzeli. Ich przerost prowadzi do zwiększenia grubości drzewa oskrzelowego oraz nadmiernej odpowiedzi skurczowej i niepełnego rozkurczu prowadzącego do upośledzenia drożności oskrzeli.

W przebiegu astmy, niekiedy jeszcze przed pojawieniem się jej objawów, występuje zjawisko przebudowy dróg oddechowych, tzw. remodeling. Zmiany zapalne toczące się w oskrzelach powodują uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, przerost gruczołów śluzowych potężonych w błonie podśluzowej i nadprodukcję śluzu, włóknienie podnabłonkowe, nasilają angiogenezę, powodują przerost mięśni gładkich oskrzeli, zmiany w macierzy pozakomórkowej, w tym zmianę składu i struktury wypełniających przestrzeń międzykomórkową białek i proteoglikanów [12]. Wynikiem tych zmian jest wzrost grubości ścian oskrzeli i narastająca ich sztywność upośledzająca zdolność skurczu, jak i rozkurczu oskrzeli. Remodeling jest zmianą nieodwracalną, niepoddającą się leczeniu i zależy od stopnia ciężkości astmy – im cięższa astma, tym zwykle intensywniejszy remodeling.

Wg przedstawionej w 2003 r. teorii Holgate'a i wsp. [13] oraz Daviesa i wsp. [14] dotyczącej patogenezy astmy oskrzelowej, nabłonek dróg oddechowych u osób chorych jest bardziej podatny na uszkodzenia w wyniku aktywacji apoptozy i równoczesnego upośledzenia procesów naprawczych. Uszkodzenia mogą być spowodowane przez działanie cytotoksyczne mediatorów powstających w wyniku reakcji atopowej lub przez czynniki środowiskowe, jak

Astma oskrzelowa może mieć podłoże atopowe, związane z nadmierną produkcją immunoglobuliny E (IgE) w organizmie (astma atopowa, czyli alergiczna) lub podłoże nieatopowe, o prawidłowym poziomie IgE (astma nieatopowa, niealergiczna). Postać nieatopowa częściej ujawnia się w wieku dorosłym, nierzadko po infekcji dróg oddechowych.

zanieczyszczenia powietrza, palenie tytoniu oraz infekcje wirusowe. W odpowiedzi na te czynniki uszkadzające nabłonek produkuje nadmierną ilość cytokin o profilu Th₂ (m.in. Il-4, Il-5, Il-13), szereg czynników wzrostu oraz białka szoku termicznego, powodując rozwój zapalenia alergicznego i pojawienie się objawów astmy. Upośledzenie procesów naprawczych powoduje utrzymywanie się stanu przewlekłego zapalenia i odpowiada za postępowanie przebudowy dróg oddechowych [13, 15].

Czynniki genetyczne i środowiskowe

Do czynników wpływających na rozwój astmy należą zarówno czynniki genetyczne, jak i współdziałające z nimi czynniki środowiskowe, przyczyniające się do rozwoju choroby u osób predysponowanych. Liczne badania nad bliźniętami oraz badania rodzin, a także badania kliniczne, przyczyniły się do poznania genetycznego podłoża choroby.

Genom człowieka zawiera kilka miejsc, które mogą warunkować rozwój astmy. Atopia, czyli genetycznie uwarunkowana predyspozycja do nadprodukcji specyficznych immunoglobulin E (IgE) skierowanych przeciwko alergenom środowiskowym, jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju astmy. Synteza IgE wymaga sygnału pomiędzy limfocytami T i B, którego dostarcza interleukina 4 (IL-4). Gen dla tej interleukiny znajduje się na chromosomie 5 (5q31.1). Są tam również zlokalizowane geny dla Il-3, Il-5, Il-9, Il-13, GM-CSF [16]. Do innych stosunkowo dobrze zbadanych należą geny na chromosomach: 6p, 11q, 12q, 14q, 16p, 20p. Są to m.in. geny dla interleukin, receptorów glikokortykosteroidowego i beta₂-adrenergicznego, receptorów dla limfocytów T. Badania wskazują na genetyczne uwarunkowanie nadreaktywności oskrzeli [17]. Poznane zostały również geny związane z odpowiedzią na leczenie przeciwastmatyczne.

Do czynników ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej należą czynniki środowiskowe, które mogą powodować reakcje alergiczne lub podrażnienie dróg oddechowych u osób predysponowanych. Należą do nich:

- alergeny zewnątrzpoходne (pyłki traw, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych),
- alergeny wewnątrzpoходne (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, zarodniki grzybów pleśniowych),
- dym tytoniowy,
- czynniki drażniące w miejscu pracy,
- zanieczyszczenie powietrza, zwłaszcza spalinami samochodowymi.

Do innych czynników wywołujących zaostrzenie astmy należą ćwiczenia fizyczne, zimne powietrze, czynniki emocjonalne (śmiech, strach) oraz leki: aspiryna i inne niesterydowe leki przeciwzapalne, a także beta-blokerzy.

Rozpoznanie

Wywiad

Podstawę rozpoznania astmy stanowi prawidłowo przeprowadzony wywiad lekarski. W wywiadzie powinny zostać uwzględnione pytania dotyczące charakteru i częstości pojawiających się objawów, wpływu czynników zaostrzających, jak: wysiłek fizyczny, alergeny, czynniki drażniące, przyjmowanie niektórych leków. Ważne są również dane dotyczące występowania atopii u pacjenta i u jego rodziny. Należy również ustalić, od kiedy pojawiają się objawy. U osób dorosłych może wystąpić nawrót objawów astmy dziecięcej, która uległa remisji w okresie dojrzewania. Informacja ta ułatwia postawienie rozpoznania. Istotne znaczenie w rozpoznaniu ma odpowiedź na zastosowanie właściwego leczenia przeciwastmatycznego, które w przypadku astmy przynosi znaczące złagodzenie lub ustąpienie objawów.

Badanie fizykalne

W astmie kontrolowanej, bez zaostrzeń lub pomiędzy nimi, pacjent może nie wykazywać żadnych odchyśleń od stanu prawidłowego. Podczas zaostrzenia astmy osłuchowo nad polami płucnymi można stwierdzić wydłużoną fazę wydechu, świsty i fuczzenia. W przypadku ciężkiego napadu astmy można nie wysłuchać żadnych fenomenów osłuchowych, co świadczy o głębokim upośledzeniu wentylacji. Można natomiast zaobserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.

Badania dodatkowe

Badanie czynnościowe dróg oddechowych jest pomocne w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej. Najczęściej wykonuje się badanie spirometryczne metodą natężonego wydechu z oceną natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), natężonej pojemności życiowej (FVC) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF). Istotnym parametrem wentylacyjnym służącym do oceny stopnia obturacji oskrzeli jest wskaźnik Tiffenau, czyli iloraz FEV₁/FVC%. Obniżenie tego wskaźnika o 80% świadczy o zaburzeniach wentylacji typu obturacyjnego, charakterystycznych dla astmy oskrzelowej. Uzupełnieniem tego badania jest próba odwracalności obturacji z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Można ją zastosować, jeżeli FEV₁ <70% normy. Dla astmy charakterystyczna jest odwracalność obturacji dróg oddechowych, czyli wzrost FEV₁ o co najmniej 12%

W przebiegu astmy, niekiedy jeszcze przed pojawieniem się jej objawów, występuje zjawisko przebudowy dróg oddechowych, tzw. remodeling. Zmiany zapalne toczące się w oskrzelach powodują uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, przerost gruczołów śluzowych położonych w błonie podśluzowej i nadprodukcję śluzu, włóknienie podnabłonkowe, nasilają angiogenezę, powodują przerost mięśni gładkich oskrzeli, zmiany w macierzy pozakomórkowej, w tym zmianę składu i struktury wypełniających przestrzeń międzykomórkową białek i proteoglikanów.

w badaniu spirometrycznym wykonanym przed podaniem leku i 15 min po inhalacji beta₂-mimetyku krótko działającego (400 µg salbutamolu) [18].

Ocena wskaźnika zmienności szczytowego przepływu wydechowego (PEF) jest wykonywana samodzielnie przez pacjenta za pomocą indywidualnych mierników przepływu wydechowego tzw. pikfłometrów. Analiza pomiarów rannych i wieczornych odzwierciedla dobową zmienność obturacji oskrzeli a wskaźnik PEF może stanowić kryterium rozpoznania i oceny ciężkości astmy. Dobowe wahania PEF przekraczające 20% są charakterystyczne dla astmy oskrzelowej [19]. Obniżone wartości wskazują na konieczność intensyfikacji leczenia i kontroli lekarskiej.

Testy prowokacji swoistej mogą być wykonane przy zastosowaniu określonych wziewnych alergenów inhalacyjnych, czynników narażenia zawodowego lub kwasu acetylosalicylowego [20]. Częściej stosuje się testy prowokacji nieswoistej z metacholi-

ną lub histaminą oraz testy prowokacji wysiłkiem. Histamina powoduje skurcz mięśni gładkich oskrzeli przez pobudzenie receptorów histaminowych H₁, a metacholina przez pobudzenie receptorów muskarynowych M₃ [20]. Podczas wykonywania testu stosuje się wziewnie wzrastające stężenia histaminy lub metacholiny, a w 30. i 90. sekundzie po każdej inhalacji wykonuje się pomiar FEV₁. Następnie oblicza się % spadku FEV₁. Test uważa się za dodatni, jeżeli dojdzie do spadku wartości FEV₁ o 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Zwężenie oskrzeli po wysiłku jest związane z utratą wody z dróg oddechowych i związane z tym zjawiskiem chłodzenie oraz zmiana warunków osmotycznych w drogach oddechowych. Ich następstwem jest uwalnianie mediatorów powodujących skurcz oskrzeli (histamina, leukotrieny) [21]. Test prowokacji wysiłkiem jest wykonywany na bieżni lub ergome-

trze rowerowym przy jednoczesnym pomiarze tętna i wentylacji. Wysiłek powinien być submaksymalny i trwać 6–8 minut. W celu wykrycia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykonuje się badanie spirometryczne w 1, 3, 5, 10 i 15 minucie od zakończenia obciążenia [21]. Test wysiłkowy upoważnia do rozpoznania astmy, jeżeli nastąpi spadek FEV₁ o więcej niż 15% lub PEF o więcej niż 20% wartości wyjściowej [20].

Do innych badań pomocniczych w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej należy pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Do określenia czy astma ma podłoże atopowe należy ocena punktowych testów skórnych, a w wybranych przypadkach również ocena poziomu

immunoglobulin E swoistych indukowanych alergenami wziewnymi i pokarmowymi. Rozpoznanie alergii na konkretne alergeny ułatwia leczenie i kontrolę astmy.

Rozpoznanie różnicowe

Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi:

- niewydolność lewokomorowa,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zwłaszcza u osób palących papierosy bądź narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy,
- odma opłucnowa,
- ciało obce w drogach oskrzelowych,
- aspergiloza oskrzelowo-płucna,
- refluks żołądkowo-przełykowy (GERD),
- alergiczne zewnątrzopłucnowe zapalenie pęcherzyków płucnych,
- zespół Churga-Straussa,
- hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogenne.

Szczególnie trudne jest rozróżnienie astmy i POChP, wymaga czasem próbnego włączenia leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. Rozpoznanie i osiągnięcie kontroli astmy jest trudniejsze u osób starszych, ze względu na częstsze współistnienie innych chorób utrudniających rozpoznanie. Ponadto osoby starsze, pomimo występowania objawów umiarkowanej do ciężkiej obturacji z towarzyszącym kaszlem, świszczącym oddechem lub uczuciem ściskania w klatce piersiowej, często nie zgłaszają duszności, ponieważ adaptują się do długo występujących objawów. Również oczekiwania w stosunku do sprawności i mobilności obniżają się wraz z wiekiem.

Astma aspirynowa

Astma aspirynowa jest określana inaczej jako astma z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ujawnia się najczęściej u osób dorosłych, pomiędzy 3. i 4. dekadą życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku 2,5:1). Wśród chorych na astmę występuje z częstością 7–15% [22]. Ma ona nierzadko ciężki przebieg i bywa glikokortykosterydozależna. W przebiegu astmy aspirynowej szybciej postępuje remodeling dróg oddechowych oraz pogorszenie funkcji płuc [23]. Zespół objawów, jak: astma, nadwrażliwość na NLPZ oraz zapalenie błony śluzowej zatok z nawracającymi polipami i zapaleniem zatok obocznych nosa jest określany jako triada aspirynowa lub inaczej triada Widala, od nazwiska badacza, który w 1922 r. po raz pierwszy opisał tę jednostkę chorobową [24].

Powszechnie przyjętą hipotezą, zaproponowaną przez Szczeklika, dotyczącą etiopatogenezy astmy aspirynowej jest hipoteza cyklooksyzogenazowa [25,

Podstawę rozpoznania astmy stanowi prawidłowo przeprowadzony wywiad lekarski. W wywiadzie powinny zostać uwzględnione pytania dotyczące charakteru i częstości pojawiających się objawów, wpływu czynników zaostrzających, jak: wysiłek fizyczny, alergeny, czynniki drażniące, przyjmowanie niektórych leków. Ważne są również dane dotyczące występowania atopii u pacjenta i u jego rodziny. Należy również ustalić, od kiedy pojawiają się objawy.

26]. Kwas acetylosalicylowy i większość NLPZ są silnymi inhibitorami izoform enzymu cyklooksyzgenazy COX-1 i COX-2, wchodzących w skład szlaku przemian kwasu arachidonowego [27]. U pacjentów nadwrażliwych dochodzi do zahamowania syntezy prostaglandyn i nadprodukcji leukotrienów cysteinylowych (Cys-LT). Leukotrieny wywołują aktywację komórek prozapalnych i są odpowiedzialne za skurcz oskrzeli. Rozwój nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy może być zainicjowany przez infekcję wirusową [27], jednak rozważa się inne mechanizmy prowadzące do jego rozwoju.

W rozpoznaniu astmy aspirynowej istotną rolę stanowi wywiad, a podstawę rozpoznania zastosowanie doustnej próby prowokacyjnej ze wzrastającymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. Stosowane są również próby prowokacyjne donosowe i wziewne. Najbezpieczniejsze są próby donosowe z aspiryną lizynową. Próba doustna pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu astmy aspirynowej, jednak może wywołać ostrą reakcję bronchospastyczną, dlatego powinna być wykonywana wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach diagnostycznych [28].

Istotne jest zapobieganie napadom astmy przez unikanie aspiryny i większości NLPZ. Jest to jednak trudne dla pacjenta, ponieważ leki te wchodzą w skład popularnych leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych. Są to nierzadko leki złożone, wydawane bez recepty. Chory powinien otrzymać listę leków przeciwwskazanych i leków dla niego bezpiecznych. Leki te zostały zamieszczone w tabelach 1 i 2. W leczeniu astmy aspirynowej stosuje się typowe leki przeciwastmatyczne, z tym, że częściej wymagane są wstawki steroidów systemowych [23]. Ze względu na nadmiar produkcji leukotrienów leżących u podłoża astmy aspirynowej za skuteczne uważa się leki antyleukotrienowe.

Odczulanie na kwas acetylosalicylowy jest stosowane u pacjentów, którzy ze względu na współwystępowanie innych przewlekłych chorób muszą otrzymywać NLPZ, np. w chorobach reumatoidalnych czy w przypadku wskazań kardiologicznych wymagających podawania kwasu acetylosalicylowego. Podając chorym wzrastające dawki aspiryny uzyskuje się przejściową tolerancję leku. Poprzez codzienne podawanie aspiryny w dawce ok. 600 mg można utrzymywać tolerancję przez kilka lat [29]. Dzięki zjawisku krzyżowej tolerancji, w grupie NLPZ osiągnięcie tolerancji na aspirynę umożliwia podawanie innych NLPZ, bez konieczności odczulania tymi lekami [29].

Astma zawodowa

Astma zawodowa stanowi prawie 10% astmy u osób dorosłych. Występowanie astmy zawodowej wiąże się przyczynowo z czynnikami specyficznymi dla miejsca pracy. Dla wielu związków chemicznych

Tabela 1. Najważniejsze leki przeciwwskazane w astmie aspirynowej [22, 24]

Grupa leków	Nazwa leku i przykłady preparatów
Pochodne kwasu acetylosalicylowego	– kwas acetylosalicylowy (Aspiryn, Alka-Prím, Alka-Seltzer, Ascodan, Bestpirin, Etiopiryna, Polopiryna, Upsarin C, Acard)
Pochodne kwasu propionowego	– ibuprofen (Ibuprofen, Ibum, Nurofen, Bolinet, Ibupar, Ardinex) – naproksen (Apo-Naproxen, Naproxen, Natrax, Pabi-Naproxen) – ketoprofen (Febrofen, Ketonal, Ketores, Profenid) – deksketoprofen (Dexak) – kwas tiaprofenowy (Surgam)
Pochodne kwasu octowego	– indometacyna (Metindol) – diklofenak (Apo-Diclo, Cataflam, Diclac, Dicloberl, Diclofenac, Dicloratio, Dicloream, Majami, Naklofen, Olfen, Voltaren)
Oksykamy	– piroksydam (Apo-Piroxicam, Feldene, Piroxicam, Flamexin)
Pochodne kwasu fenamowego	– kwas mefenamowy (Mefacit)
Alkalony	– noramidopiryna, metamizol (Gardan, Pyralgina, Spasmalgon) – fenylobutazon (Butapirazon) – propyfenazon (Saridon)
Pochodne pirazonu	– nabumeton (Coxalgan, Coxeton, Nabuton, Rexox, Relifex, Rodanol S)

Tabela 2. Leki dobrze tolerowane w astmie aspirynowej [22, 24]

Lek	Uwagi
Paracetamol (Acenol, Apap, Codipar, Efferalgan, Coldrex, Panadol, Paracetamol)	– nie należy przekraczać dawki 1000 mg – wskazana obserwacja chorego przez 2 godz. po podaniu dawki 125 mg, a następnie 250 mg
Celekoksyb (Celebrex)	– selektywny inhibitor COX-2; w niektórych badaniach wykazano, że lek ten wywalał duszność u niektórych chorych na astmę aspirynową
Nimesulid (Aulin, Minesulin, Nimesil) Meloksycam (Aglan, Aspica, Meloksam, Movalis)	– mniej selektywne inhibitory COX-2 mogą wywołać napad duszności u niektórych chorych
Salicylamid (Scorbolamid) Benzydamina (Hascosept, Tantum Verde, Tantum Rosa) Chlorochina (Arechin) Salicylan choliny (Sachol, Cholinx)	– słabe działanie analgetyczne

ustalono dopuszczalne stężenia w miejscu pracy, powyżej których często dochodzi do uczulenia. Znanych jest około 400 czynników etiologicznych astmy zawodowej. Czynniki te dzieli się na alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej. Szczególnie istotne w rozwoju astmy zawodowej z czynników o dużej masie cząsteczkowej są: mąka, alergeny zwierząt hodowlanych i laboratoryjnych, antybiotyki, lateks, żywice, detergenty, enzymy i ziarna roślin oleistych, a spośród alergenów o małej masie cząsteczkowej: sole metali (sole platyny, niklu, chromu, manganu, kobaltu), diizocyjaniany, barwniki, nadsiarczany, henna, pył drewna, środki odkażające, bezwodniki kwasowe [30]. Do czynników predysponujących należą: atopia, palenie papierosów i czynniki genetyczne. Znane są dwa typy astmy zawodowej: astma zawodowa o typie immunologicznym, wywoływana najczęściej przez czynniki o małej i dużej masie cząsteczkowej oraz astma zawodowa o typie

nieimmunologicznym, wywołana przez czynniki drażniące. Diagnostykę astmy zawodowej przeprowadza się w Wojewódzkich Ośrodkach Medycyny Pracy, a w razie konieczności wykonuje się dodatkowe badania w Instytucie Medycyny Pracy. Istotną częścią diagnostyki jest wywiad z ustaleniem początku wystąpienia choroby. Jeżeli astma ma zostać uznana za chorobę zawodową, jej rozpoczęcie musi nastąpić w trakcie ekspozycji na czynniki zawodowe. Jeżeli pacjent chorował na astmę przed rozpoczęciem narażenia, to rozpoznanie astmy zawodowej nie może być potwierdzone. Istotna jest także próba czasowego przerwania kontaktu z alergenem, po której nasilenie objawów najczęściej zmniejsza się. Wykonuje się również punktowe testy skórne oraz ocenę poziomu immunoglobulin E-specyficznych dla odpowiednich alergenów. Złotym standardem w diagnostyce astmy zawodowej są wziewne próby prowokacyjne, którym zawsze towarzyszy próba z placebo [30]. Przeprowadza się je w miejscu pracy lub w warunkach klinicznych. Polegają one na narażeniu badanego na prawdopodobny alergen i obserwacji zmian, które u niego występują.

Leczenie farmakologiczne jest takie samo, jak astmy niewywołanej czynnikami zawodowymi, jednak nie może zastąpić unikania ekspozycji na szkodliwe

czynnik. U większości pacjentów nawet wiele lat po zaniechaniu ekspozycji występuje nadreaktywność oskrzeli i objawy zapalenia dróg oddechowych [31].

Leczenie astmy oskrzelowej

Astma jest chorobą przewlekłą, której na poziomie obecnej wiedzy medycznej nie można całkowicie wyleczyć, można jednak za pomocą leczenia kontrolować jej objawy. Większość leków przeciwastmatycznych to leki podawane wziewnie, bezpośrednio do miejsca, gdzie toczy się proces zapalny. Głównym celem leczenia farmakologicznego jest uzyskanie kontroli astmy. Astmę kontrolowaną określa się, gdy objawy choroby występują rzadko lub nie występują wcale. Raport GINA z 2006 r. podaje nową klasyfikację astmy na podstawie stopnia kontroli objawów i wskaźników czynności płuc (tabela 3).

Każdemu choremu przypisuje się jeden z 5 stopni leczenia, w zależności od aktualnego poziomu kontroli astmy [9]. Leczenie dostosowuje się do obecnego stanu chorego dodając lub odejmując odpowiednie leki. W zależności od stopnia leczenia, do osiągnięcia kontroli astmy wybierany jest jeden (w stopniu 1) lub więcej leków (tabela 4).

Tabela 3. Stopnie kontroli astmy wg Raportu GINA [9]

Stopnie kontroli astmy	Astma kontrolowana muszą być spełnione wszystkie kryteria	Astma częściowo kontrolowana musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu	Astma niekontrolowana
Objawy dzienne	występują nie częściej niż 2 razy w tygodniu	występują nie częściej niż 2 razy w tygodniu	≥ 3 kryteria astmy częściowo spełnione w którymkolwiek tygodniu
Ograniczenie aktywności życiowej	nie ma	jakikolwiek	
Objawy nocne, przebudzenia	nie występują	jakikolwiek	
Potrzeba leczenia doraźnego	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	
Czynność płuc (PEF lub FEV ₁)	prawidłowa	<80% wn lub wm	
Zaostrzenia	nie występują	występują częściej niż raz w roku ^a	1 w którymkolwiek tygodniu ^a

wm – wartość maksymalna, wn – wartość należna

^a Każdy tydzień z zaostrzeniem uznaje się za astmę niekontrolowaną

Tabela 4. Leczenie w zależności od stopnia kontroli astmy u dorosłych i dzieci powyżej 5 roku życia wg raportu GINA [9]

Stopnie intensywności leczenia				
Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Edukacja chorego Kontrola czynników środowiskowych				
Szybko działający beta ₂ -mimetyk		szybko działający beta ₂ -mimetyk w razie potrzeby		
Wybór leków kontrolujących przebieg choroby*	wybierz 1	wybierz 1	dodaj 1 lub więcej	dodaj 1 lub oba do leczenia stopnia 4
	wGKS w małej dawce	wGKS w małej dawce + LABA	wGKS w średniej lub dużej dawce + LABA	GKS doustny (najmniejsza dawka)
	lek przeciwleukotrienowy	wGKS w średniej lub dużej dawce	lek przeciwleukotrienowy	przeciwciało anti-IgE
		wGKS w małej dawce + lek przeciwleukotrienowy	teofilina o przedłużonym uwalnianiu	
		wGKS w małej dawce + teofilina o przedłużonym uwalnianiu		

* zaciemnione pola oznaczają preferowane opcje

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS)

GKS wziewne są najważniejszą grupą leków stosowaną przewlekle w leczeniu astmy. Działają bezpośrednio w drogach oddechowych, w miejscu toczącego się zapalenia. Oddziałują poprzez receptory obecne we wszystkich komórkach ciała, z wyjątkiem komórek nieposiadających jąder. Wysoki poziom ekspresji receptorów GKS jest charakterystyczny dla nabłonka oskrzeli i śródbłonka naczyń oskrzeli. Po dotarciu do oskrzeli i płuc GKS wnikają do wnętrza komórek, gdzie wiążą się z receptorem cytoplazmatycznym dla GKS (GR), powodując uaktywnienie receptora. Powstaje wówczas homodimer złożony z dwóch cząsteczek receptora (GR α), który przemieszcza się do jądra komórkowego i powoduje zmianę transkrypcji genów kodujących cytokiny prozapalne. W ten sposób, poprzez hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych i mediatorów reakcji alergicznych, GKS wpływają na zmniejszenie stanu zapalnego w drogach oskrzelowych [32].

Ponadto GKS hamują syntezę enzymów syntetyzujących tlenku azotu, fosfolipazy A2 oraz cyklooksygenazy (COX-2). Zmniejszają liczbę eozynofiliów i monocytów w miejscu toczącego się zapalenia poprzez redystrybucję oraz nasilenie apoptozy spowodowanej hamowaniem wydzielania IL-5 oraz GM-CSF. Poprzez zahamowanie stanu zapalnego w drogach oddechowych wpływają na zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli. GKS aktywują również receptory adrenergiczne. Powodują wzrost ilości mRNA dla receptora beta₂-adrenergicznego [33] i wzrost liczby tych receptorów w błonie komórkowej, dzięki czemu współdziałają z beta₂-mimetykami. Hamują uwalnianie mediatorów, w tym histaminy z bazofiliów i zmniejszają syntezę IgE.

Korzyści terapeutyczne ze stosowania wGKS obejmują: zmniejszenie procesu zapalnego w drogach oddechowych, zmniejszenie częstości ciężkich zaostrzeń, zmniejszenie liczby hospitalizacji, poprawę parametrów funkcji płuc, zmniejszenie zużycia krótkodziałających beta₂-mimetyków oraz poprawę jakości życia pacjentów. Ponieważ jednak nie powodują trwałego wyleczenia choroby, a po ich odstawieniu odnawia się proces zapalny i nawracają objawy, muszą być stosowane przewlekle. Stąd też istotna jest zarówno ich skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania.

Objawy niepożądane po stosowaniu wGKS występują stosunkowo rzadko. Do miejscowych objawów niepożądanych, związanych z depozycją części leku w jamie ustnej należą: kandydoza jamy ustnej i gardła, chrypka, dysfonia, kaszel [34]. W celu uniknięcia tych objawów zaleca się płukanie jamy ustnej wodą, bezpośrednio po zastosowaniu leku oraz stosowanie przystawek (spejserów), w przypadku preparatów MDI, które zwiększają dostępność biologiczną leku. Objawy systemowe po stosowaniu wGKS

w dawkach terapeutycznych występują bardzo rzadko. W dużych dawkach i przy długim okresie stosowania możliwe jest zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej, ścieńczenie skóry i skłonność do wybroczyn, przejściowe zahamowanie wzrostu u dzieci i osteopenia [35].

Preparaty wGKS stosowane w astmie różnią się między sobą siłą działania, biodostępnością i efektem pierwszego przejścia w wątrobie [8]. Dostępne są preparaty wGKS w postaci inhalatorów ciśnieniowych (MDI – *metered dose inhalers*) i inhalatorów proszkowych (DPI – *dry powder inhalers*) oraz preparaty GKS w postaci roztworów stosowane w nebulizatorach. Inhalatory ciśnieniowe są obecnie produkowane jedynie w oparciu o hydrofluoroalkany (HFA). Ze względu na udział chlorofluorowęglanów (CFC) w zubażaniu warstwy ozonowej, zgodnie z Protokołem montrealskim w 2005 r. zaprzestano produkcji inhalatorów pMDI z nośnikiem CFC. Do wGKS dostępnych w Polsce należą: dipropionian beklometazonu, budezonid, cyklezonid, flutikazon, pirośluzan mometazonu. Dawka leku zależy od rodzaju preparatu wGKS (tabela 5).

W opracowywaniu nowych wGKS istotną rolę odgrywają parametry wpływające na bezpieczeństwo i skuteczność, które należą do najbardziej pożądanych cech leku. Bezpieczeństwo stosowania można zapewnić zmniejszając depozycję leku w jamie ustnej. Uzyskuje się to poprzez zmniejszenie średnicy cząsteczek leku, zwiększając frakcję leku docierającego do drobnych oskrzeli. Objawom niepożądanym zapobiega tworzenie pro-leków aktywnych wyłącznie w płucach. Do wGKS w postaci pro-leku należą dipropionian beklometazonu (BDP) i cyklezonid, które dzięki aktywności esteraz w płucach zostają przekształcone z pro-leku do jego aktywnej postaci. Bezpieczeństwo stosowania leku zależy również od zwiększenia wiązania leku z białkami osocza, które zmniejszają wolną frakcję leku w krążeniu dostępną

Astma aspirynowa jest określana inaczej jako astma z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ujawnia się najczęściej u osób dorosłych, pomiędzy 3. i 4. dekadą życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku 2,5:1). Wśród chorych na astmę występuje z częstością 7–15%. Ma ona nierzadko ciężki przebieg i bywa glikokortykosterydozależna. Zespół objawów, jak: astma, nadwrażliwość na NLPZ oraz zapalenie błony śluzowej zatok z nawracającymi polipami i zapaleniem zatok obocznych nosa jest określany jako triada aspirynowa lub triada Widala.

Tabela 5. Równoważne dawki dobowe glikokortykosteroidów wziewnych u osób dorosłych wg GINA [8, 9]

Lek	Dawka mała (μg)	Dawka średnia (μg)	Dawka duża (μg)
Dipropionian beklometazonu	200–500	>500–1000	>1000–2000
Budezonid	200–400	>400–800	>800–1600
Cyklezonid	80–160	>160–320	>320–1280
Flutikazon	100–250	>250–500	>500–1000
Pirośluzan mometazonu	200–400	>400–800	>800–1200

Astma zawodowa stanowi prawie 10% astmy u osób dorosłych. Występowanie astmy zawodowej wiąże się przyczynowo z czynnikami specyficznymi dla miejsca pracy. Znanych jest około 400 czynników etiologicznych astmy zawodowej. Czynniki te dzieli się na alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej. Szczególnie istotne w rozwoju astmy zawodowej z czynników o dużej masie cząsteczkowej są: mąka, alergeny zwierząt hodowlanych i laboratoryjnych, antybiotyki, lateks, żywice, detergenty, enzymy i ziarna roślin oleistych, a spośród alergenów o małej masie cząsteczkowej: sole metali (sole platyny, niklu, chromu, manganu, kobaltu), diizocyjaniany, barwniki, nadsiarczany, henna, pył drewna, środki odkażające, bezwodniki kwasowe.

dla receptorów GKS. Cyklezolid wiąże się z białkami osocza w 99%, flutikazon – w 90%, budesonid – w 88% i BDP – w 87% [34].

Aby uzyskać największą skuteczność działania preparatu wGKS powinien osiągnąć największą biodostępność płucną leku. Biodostępność płucna jest odmienna dla poszczególnych preparatów i wynosi: 28% dla budesonidu, 36% dla beklometazonu, 16-30% dla flutikazonu i 51% dla cyklezolidu [34]. Natomiast niewielka biodostępność ustna jest korzystna, ponieważ zmniejsza działanie niepożądane leku. Wynosi ona: 11% dla budesonidu, 26% dla beklometazonu, 1% dla flutikazonu i 1% dla cyklezolidu [34]. Skuteczność wGKS zależy również od rozmiaru cząstek leku generowanych przez inhalatory. Optymalna średnica cząstek wynosi 1–5 μm i tylko te cząsteczki mają działanie terapeutyczne. Cząstki leku o średnicy 2–5 μm ulegają osadzeniu w drobnych oskrzelach i oskrzelikach, cząstki o średnicy 1–2 μm docierają do obwodowych części płuc. Cząstki o średnicy powyżej 5 μm osadzają się w jamie ustnej i gardle, powodując miejscowe objawy niepożądane. Najmniejsze cząstki o średnicy poniżej 1 μm zostają usunięte z płuc z powietrzem wydychanym i nie mają działania leczniczego [34]. Skuteczność leku jest tym większa im większe powinowactwo leku do receptora steroidowego w płucach, natomiast wysokie powinowactwo do receptora w innych tkankach sprzyja występowaniu działań niepożądanych [34].

GKS stosowane ogólnoustrojowo

GKS stosowane ogólnoustrojowo to leki stosowane doustnie (metyloprednizolon, prednizolon, prednizon). Wyjątkowo są podawane pozajelitowo. Ich długotrwałe stosowanie (powyżej 2 tygodni) może być konieczne w astmie źle kontrolowanej, jednak jest ograniczone przez ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych. Krótkotrwałe leczenie doustnym GKS w zaostrzeniu astmy polega na podaniu prednizolonu w dawce 40–50 mg/dobę przez 5–10 dni [8], a następnie redukcji dawki. Po uzyskaniu poprawy leczenie kontynuuje się GKS wziewnym.

Beta₂-mimetyki długodziałające (LABA)

Beta₂-mimetyki długodziałające odgrywają znaczącą rolę w leczeniu i kontrolowaniu objawów astmy. Należą do nich formoterol i salmeterol, stosowane

w postaci wziewnej, które charakteryzuje 12-godzinny okres działania bronchodilatoryjnego. Formoterol jest pełnym agonistą receptora beta₂ zlokalizowanego na komórkach mięśni gładkich i nabłonka dróg oddechowych, a jego działanie rozpoczyna się po około 3 minutach. Salmeterol, który jest niepełnym agonistą receptora beta₂, rozpoczyna działanie po około 30 minutach. Ich działanie polega na rozkurczu mięśni gładkich dróg oddechowych, zwiększeniu oczyszczania śluzowo-rzęskowego, zmniejszeniu przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych oraz hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznej, powodując niewielki efekt przeciwzapalny [24]. Beta₂-mimetyki powodują relaksację mięśniówki oskrzeli za pośrednictwem cAMP przez modulację śródkomórkowego wapnia i wpływ na kurczliwe białka kanałów potasowych, a także w drugim mechanizmie przez skupianie się receptorów beta₂ wokół białka G i działanie na wapniowo zależne kanały potasowe o dużym przewodnictwie [36].

Badania dowodzą, że podwojenie dawki GKS w leczeniu zaostrzeń astmy jest mniej skuteczne niż dodanie beta₂-mimetyku długodziałającego [37]. Leczenie skojarzone LABA i wGKS umożliwia zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów dla zapewnienia efektu terapeutycznego i ograniczenia działań niepożądanych. Podstawą leczenia skojarzonego są interakcje obu grup leków na poziomie komórkowym, dotyczące zarówno działania rozkurczowego, jak i aktywności przeciwzapalnej. LABA nie powinny być stosowane w monoterapii w leczeniu astmy, a jedynie z odpowiednią dawką wGKS. Jak wykazało badanie o akronimie SMART [38] liczba zgonów z powodu zaostrzeń astmy oskrzelowej wzrosła u pacjentów stosujących salmeterol i niestosujących równocześnie wGKS. LABA wykazują efekt maskujący stan zapalny w drogach oddechowych, poprzez działanie rozszerzające oskrzela i niwelowanie objawów choroby. Obecnie na polskim rynku są dostępne preparaty zawierające wGKS i LABA w jednym inhalatorze, co ułatwia pacjentowi przestrzeganie zaleceń i jednocześnie poprawia kontrolę astmy. Objawy niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania beta₂-mimetyków to: drżenia mięśniowe, hipokaliemia i tachykardia [9].

Beta₂-mimetyki krótkodziałające (SABA)

Działanie beta₂-mimetyków krótkodziałających polega na relaksacji mięśniówki ściany oskrzeli, zwiększeniu klirensu śluzowo-rzęskowego, zmniejszeniu przepuszczalności ściany naczyń krwionośnych oraz hamowaniu uwalniania mediatorów z mastocytów [39]. Wg zaleceń GINA [9] krótkodziałające beta₂-mimetyki wziewne powinno się stosować tylko w razie potrzeby w najmniejszej skutecznej dawce w celu szybkiego opanowania ostrych objawów lub w zapobieganiu powysiłkowemu skurczowi oskrzeli.

Powodują one ustąpienie skurczu oskrzeli już po około 5 minutach, a czas ich działania wynosi 4–6 godzin. Zwiększone zużycie tych leków świadczy o niewłaściwej kontroli astmy i konieczności zweryfikowania leczenia. Do zarejestrowanych w Polsce beta₂-mimetyków krótkodziałających należą salbutamol i fenoterol. Do działań niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu SABA można zaliczyć drżenia mięśniowe, tachykardię i zaburzenia rytmu serca [9].

Leki antyleukotrienowe

Leukotrieny są eikozanoidami działającymi prozapalnie w drogach oddechowych. Opisano leukotrien B₄ (LTB₄) oraz leukotrieny cysteinylowe: LTC₄, LTD₄, LTE₄, działające przez swoiste receptory. LTB₄ – reguluje funkcje neutrofilów i eozynofili, LTC₄ i LTD₄ – powodują skurcz mięśni gładkich dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz zwiększanie przepuszczalności naczyń włosowatych, co sprzyja powstawaniu obrzęków zapalnych, LTE₄ – pobudza skurcz oskrzeli i jelit. Są one syntetyzowane w komórkach zapalnych, posiadających enzymy konieczne do metabolizmu kwasu arachidonowego w wyniku lipooksygenacji. Źródłem leukotrienów są m.in. mastocyty, eozynofile, monocyty, makrofagi, bazofile i neutrofile. Najsilniejszym endogennym związkami kurczącym oskrzela, stymulującym wytwarzanie śluzu i zwiększającym przepuszczalność naczyń jest leukotrien D₄ (LTD₄) [24]. Do leków antyleukotrienowych należą antagoniści receptora leukotrienowego CysLT₁ – montelukast i zafirlukast, których działanie polega na blokowaniu receptora cysteinylowego 1 (CysLT₁), znajdującego się na komórkach zapalnych, komórkach mięśni gładkich i nabłonka dróg oddechowych oraz inhibitor 5-lipooksygenazy – zileuton, który nie dopuszcza do powstania leukotrienów. Lek ten jest niedostępny w Polsce. Odpowiedź na leki antyleukotrienowe zależy od własności osobniczych, związanych z czynnikami genetycznymi. W badaniach klinicznych 35%–78% chorych na astmę wykazuje brak odpowiedzi na leki antyleukotrienowe, co wiąże się przynajmniej częściowo z polimorfizmem genów odpowiedzialnych za syntezę i mechanizm działania leukotrienów [40]. Stąd istotna jest kontrola ich skuteczności klinicznej.

Leki te są zalecane przez GINA, jako leki dodatkowe w astmie przewlekłej lekkiej, gdy wGKS nie zapewniają wystarczającej kontroli choroby. Mogą być stosowane, jako jedyny lek kontrolujący przebieg astmy, chociaż są na ogół mniej skuteczne niż wGKS w małych dawkach [41]. Dodanie leku przeciwleukotrienowego u chorych z astmą umiarkowaną lub ciężką może poprawić kontrolę astmy i zmniejszyć zapotrzebowanie na wGKS [42].

Leki antyleukotrienowe rzadko wywołują objawy niepożądane, do których można zaliczyć: łagodne bóle brzucha i głowy, zmęczenie, gorączkę,

zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Opisywano również występowanie zespołu Churga-Straussa podczas stosowania leków antyleukotrienowych, jednak obecnie nie jest pewne czy jest to związek przyczynowo-skutkowy, czy ujawnienie się choroby w wyniku zmniejszenia dawki GKS [43].

Leki przeciwcholinergiczne

Ich mechanizm polega na blokowaniu receptorów muskarynowych i hamowaniu działania acetylocholino. W ten sposób powodują zmniejszenie napięcia mięśni gładkich ścian oskrzeli. Bromek ipratropium należy do leków uzupełniających leczenie astmy. Maksymalne działanie uzyskuje się w dawkach 80–160 µg [44]. Skuteczne działanie rozszerzające oskrzela wykazuje połączenie beta₂-mimetyku z lekiem przeciwcholinergicznym, powodując poprawę funkcji płuc i zmniejszenie częstości hospitalizacji [45].

Metyloksantyny

Teofilina jest nieselektywnym inhibitorem fosfodiesteraz o działaniu bronchodilatacyjnym i przeciwzapalnym, w zależności od zastosowanej dawki. Teofilina wykazuje działanie przeciwzapalne przy stężeniu 10 mg/l (stężenie terapeutyczne w surowicy krwi wynosi zwykle 10–20 mg/l). Mechanizm działania przeciwzapalnego nie jest dokładnie poznany. Prawdopodobnie wiąże się on ze zwiększaniem (przywracaniem) aktywności deacetylaz histonowych (HDAC). W ciężkiej astmie w skutek stresu oksydacyjnego i azotynowego następuje zmniejszenie aktywności HDAC, podobnie jak u osób palących, w POCHP oraz w mukowiscydozie [46]. Teofilina zwiększając aktywność HDAC działa synergistycznie z GKS, które poprzez zaktywowanie receptora GKS zwiększają rekrutację HDAC do miejsca, w którym zachodzi transkrypcja genów cytokin prozapalnych i poprzez silniejsze nawinięcie nici DNA na rdzeniu histonowym uniemożliwiają dostęp czynnikom transkrypcyjnym [47]. W większych stężeniach we krwi (10–20 mg/l) teofilina wykazuje działanie rozszerzające oskrzela poprzez hamowanie fosfodiesterazy 3, 4 i 5 [48]. Wg raportu GINA, teofilinę i aminofilinę w postaci o przedłużonym działaniu można stosować jako leki kontrolujące astmę, zwłaszcza w astmie z utrzymującymi się objawami nocnymi, pomimo przewlekłego stosowania leków przeciwzapalnych. Znaczenie tych leków w leczeniu i kontroli astmy jest jednak zdecydowanie mniejsze niż beta₂-mimetyków długodziałających.

Beta₂-mimetyki długodziałające odgrywają znaczącą rolę w leczeniu i kontrolowaniu objawów astmy. Należą do nich formoterol i salmeterol, stosowane w postaci wziewnej, które charakteryzuje 12-godzinny okres działania bronchodilatacyjnego. Ich działanie polega na rozkurczu mięśni gładkich dróg oddechowych, zwiększeniu oczyszczania śluzoworzęskowego, zmniejszeniu przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych oraz hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznej, powodując niewielki efekt przeciwzapalny.

Metyloksantyny mogą wywoływać objawy niepożądane, jak: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, pobudzenie ośrodkowego, nudności i wymioty. Monitorowanie stężenia teofiliny we krwi jest wskazane w przypadku rozpoczęcia terapii dużymi dawkami teofiliny (>10 mg/kg/m.c.), okresowo w czasie terapii oraz w razie wystąpienia działań niepożądanych przy niższych dawkach [8].

Przeciwciało anty-IgE – omalizumab

Omalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, w klasie IgG (IgG1-kappa), które wiąże się wybiórczo z ludzką immunoglobuliną E (IgE) krążącą we krwi, powodując zmniejszenie ilości wolnej IgE zdolnej do wyzwolenia reakcji zapalnej. Przeciwciało to blokuje reakcję IgE z receptorem FcεRI w błonie komórkowej mastocytów i bazofilów, zapobiegając uwalnianiu mediatorów reakcji zapalnej [49]. Dzięki obniżeniu poziomu krążącej wolnej IgE omalizumab zmniejsza ekspresję receptorów FcεRI na bazofilach oraz znacząco zmniejsza uwalnianie histaminy z bazofilów po stymulacji alergenem. Omalizumab hamuje napływ eozynofili, remodeling tkanek oraz zapobiega zmianom funkcjonalnym w drogach oddechowych [49]. Stężenie wolnej IgE w surowicy zmniejsza się w zależności od dawki leku.

Wg raportu GINA [9] wskazaniem do stosowania omalizumabu jest ciężka astma alergiczna u osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia. Stosowany u tych pacjentów zmniejsza zapotrzebowanie na leki stosowane doraźnie, zmniejsza liczbę zaostrzeń i hospitalizacji w astmie ciężkiej. Działania niepożądane występują rzadko. Koszt tego preparatu jest na tyle wysoki (około 3,5 tys. zł miesięcznie), że w warunkach polskich bardzo ogranicza stosowanie leku.

Leki antyhistaminowe

Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w podstawowym leczeniu astmy, mają natomiast zastosowanie wspomagające w astmie o podłożu alergicznym z towarzyszącym nieżytem nosa [8]. Starsze leki przeciwhistaminowe mogą wywoływać senność i przyrost masy ciała.

Kromony

Zastosowanie kromonów w leczeniu astmy dorosłych zostało wyraźnie ograniczone. Ich mechanizm działania nie jest dobrze poznany. Wiadomo,

że wywierają działanie hamujące na kanały chlorkowe błon komórek zapalnych [50]. Nedokromil sodu, obecnie już niedostępny w Polsce, zapobiega skurczowi oskrzeli indukowanego wysiłkiem fizycznym [51]. Leki te wykazują słabe działanie przeciwzapalne i są mniej skuteczne, niż wGSK w małych dawkach. Działania niepożądane, jakie mogą wystąpić w wyniku ich stosowania to kaszel i ból gardła.

Rola immunoterapii w astmie

Immunoterapia u osób z astmą oskrzelową jest zalecana u tych chorych, u których unikanie czynników środowiskowych i odpowiednie leczenie farmakologiczne, w tym glikokortykosteroidami wziewnymi, nie zapewniają odpowiedniej kontroli astmy [9].

Prowadzenie immunoterapii swoistej powinno się rozważyć u osób z udowodnioną alergią na pyłki roślin, roztocze kurzu domowego i niektóre gatunki grzybów pleśniowych, zwłaszcza u chorych z astmą i towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa. Warunkiem, który musi być spełniony, aby rozpocząć i kontynuować immunoterapię są stabilne wartości FEV₁, wyższe niż 70% wartości należącej. Przeciwwskazaniem do immunoterapii swoistej jest astma ciężka.

Podsumowanie

Astma jest chorobą przewlekłą o podłożu zapalnym, której nie można całkowicie wyleczyć, jednak prawidłowo rozpoznana i leczona umożliwia zahamowanie rozwoju choroby i zniesienie lub ograniczenie objawów oraz prawidłowe funkcjonowanie chorego. Stąd niezmiernie istotne jest wczesne rozpoznanie, prawidłowe leczenie i współpraca pacjenta z lekarzem w czasie stosowania leków. Odpowiednie leczenie astmy może również w znaczący sposób obniżyć koszty społeczne choroby.

Otrzymano: 2009.07.15 · Zaakceptowano: 2009.08.10

Piśmiennictwo

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004 May, 59(5): 469–78.
2. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
3. Gupta RS, Carrión-Carire V, Weiss KB. The widening black/white gap in asthma hospitalizations and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb, 117(2): 351–8.
4. Kamble S, Bharmal M. Incremental direct expenditure of treating asthma in the United States. *J Asthma.* 2009 Feb, 46(1): 73–80.
5. Burney P, et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996 Apr, 9(4): 687–95.
6. Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U. Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSE-AD study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007, 17(6): 367–74.

7. Samoliński B. i wsp. Epidemiologia alergii i astmy w Polsce – doniesienie wstępne badania ECAP. http://www.esculap.pl/PED/index.php?page=publ&content_id=3320
8. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Wydanie specjalne Medycyny Praktycznej 6/2002.
9. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Wydanie specjalne Medycyny Praktycznej 1/2008. Aktualizacja 2007.
10. Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004, 1(2): 77–87.
11. Rogala B, Brzoza Z. Nadreaktywność oskrzeli w Podstawy alergologii, red. Mędrala W., wyd. Górnicki, Wrocław 2006.
12. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest.* 2006 Apr, 129(4): 1068–87.
13. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jan; 111(1 Suppl): S18–34.
14. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb, 111(2): 215–25.
15. Liebhard J. Przebudowa płuc w astmie w Podstawy alergologii, red. Mędrala W., wyd. Górnicki, Wrocław 2006.
16. van Leeuwen BH, Martinson ME, Webb GC, Young IG. Molecular organization of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF genes, on chromosome 5. *Blood* 1989, 73: 1142–1148.
17. Gray L, Peat JK, Belousova E, Xuan W, Woolcock AJ. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Int J Exp Allergy.* 2000 Mar, 30(3): 393–9.
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug, 26(2): 319–38.
19. Kuziemska K. Szczytowy przepływ wydechow w Ocena czynności układu oddechowego w codziennej praktyce lekarskiej. red. Kuziemska K, Jassem E. wyd. Via Medica, Gdańsk 2005.
20. Kuziemska K. Testy wysiłkowe w rozpoznaniu astmy w Ocena czynności układu oddechowego w codziennej praktyce lekarskiej. red. Kuziemska K, Jassem E. wyd. Via Medica, Gdańsk 2005.
21. Standardy w alergologii. The UCB Institute of Allergy, Belgium 2003.
22. Niżankowska-Mogilnicka E. Astma aspirynowa. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. *Kwiecień* 2006, 135–139.
23. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Nov, 116(5): 970–5.
24. Droszcz W. Astma PZWL Warszawa 2007.
25. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J.* 1975 Jan 11, 1(5949): 67–9.
26. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977 Nov, 60(5): 276–84.
27. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 May, 111(5): 913–21; quiz 922.
28. Szczeklik A, Niżankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax.* 2000 Oct;55 Suppl 2: S42–4.
29. Niżankowska E, Bestyńska-Krypel A, Bochenek G, Szczeklik A. Astma aspirynowa – zapobieganie i leczenie. *Alergia, astma, immunologia* 1997, 2(3): 147–154.
30. Pańczyński C. Astma zawodowa w Podstawy alergologii, red. Mędrala W., wyd. Górnicki, Wrocław 2006.
31. Maghni K, Lemiere C, Ghezzi H, et al. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004, 169: 367.
32. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Mar, 157(3 Pt 2): S1–53.
33. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002 Jan, 19(1): 182–91.
34. Zitt MJ. W poszukiwaniu idealnego steroidu wziewnego. *Alergia Astma Immunologia.* 2005, 10(1): 11–20.
35. Leone FT, Fish JE, Szefer SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma. *Chest.* 2003 Dec, 124(6): 2329–40.
36. Krasnowska M. β-sympatykomimetyki w Choroby alergiczne i astma, red. Małolepszy J., wyd. Volumed, Wrocław 1996.
37. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet.* 1994 Jul 23, 344(8917): 219–24.
38. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006 Jan, 129(1): 15–26.
39. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24, 333(8): 499–506.
40. Lima JJ, Zhang S, Grant A, Shao L, Tantisira KG, Allayee H, Wang J, Sylvester J, Holbrook J, Wise R, Weiss ST, Barnes K. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Feb 15, 173(4): 379–85.
41. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, Rickard KA. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun, 105(6 Pt 1): 1123–9.
42. Löfdahl CG, Reiss TF, Jeff LA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, Capizzi T, Kundu S, Godard P. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ.* 1999 Jul 10, 319(7202): 87–90.
43. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, Kips JC, Drazen JM Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest.* 2000 Mar, 117(3): 708–13.
44. Karwat K. Próba optymalizacji dawki bromku ipratropium u chorych na astmę atopową. *Pneumonol Alergol Pol.* 1995, 63(9–10): 539–43.
45. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med.* 1999 Oct, 107(4): 363–70.
46. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J.* 2005 Mar, 25(3): 552–63.
47. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, Barnes PJ. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jun 25, 99(13): 8921–6.
48. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 15, 167(6): 813–8.
49. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med.* 2009 Aug, 103(8): 1098–113.
50. Szefer SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct, 102(4 Pt 2): S23–35.
51. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, (2): CD001183.