

# Astma oskrzelowa u dzieci – odrębności diagnostyczno-terapeutyczne

Wanda Balińska-Miśkiewicz

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Wrocław

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

## Differences in diagnosis and treatment of childhood asthma

Childhood asthma is the most common chronic disease in the industrialized countries. It is chronic inflammatory disorder leading to recurrent episodes of wheezing, cough and breathlessness.

In children 5-year-old and younger asthma has non-specific and diverse symptoms. A confident diagnosis of asthma is difficult particularly in infants. Diagnostic procedures encounter limitations in cooperation with young children.

Difficulties in diagnosis result in necessity of long-term follow-up, requiring the differential diagnosis and observing the child's response to bronchodilator and anti-inflammatory treatment. Asthma treatment should be individualized. However, the evidence base for pharmacotherapy in small children is very limited. Comparing with adults the pharmacokinetics of anti-asthmatic drugs is also different.

**Keywords:** asthma, children, asthma phenotypes, diagnosis, treatment.

© Farm Pol, 2010, 66(7): 504-513

## Wstęp

Astma oskrzelowa jest najczęstszą chorobą przewlekłą wieku dziecięcego [1]. Jest to choroba niejednorodna, której charakterystyka wymaga uwzględnienia wieku chorego. Obraz kliniczny astmy oraz stosowane metody diagnostyczne i terapeutyczne są odmienne u dzieci, zwłaszcza w najmłodszej grupie wiekowej – poniżej 5. roku życia [2]. Trudności diagnostyczne, dobór bezpiecznych i efektywnych leków, z uwzględnieniem odrębności ich metabolizmu u dzieci, stanowią szczególne wyzwanie w postępowaniu w tej jednostce chorobowej.

## Epidemiologia

W pierwszych badaniach dotyczących występowania astmy przeprowadzonych w Stanach

Zjednoczonych na przełomie lat 20. i 30. XX w. wśród 9000 rodzin choroba ta występowała u 0,5% dzieci w wieku 5–9 lat. Od tego czasu liczne badania epidemiologiczne wykazywały stopniowy wzrost zachorowań na astmę. W ostatnich dziesięcioleciach wzrost zachorowalności gwałtownie przyspieszył, osiągając rozmiary epidemii.

Badaniem o zasięgu ogólnosiwiatowym dotyczącym epidemiologii astmy, przeprowadzonym w latach 90. XX w. w 56 krajach wśród dzieci w wieku 6–7 i 13–14 lat, było badanie ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*). W badaniu tym po raz pierwszy na tak szeroką skalę określono występowanie astmy oskrzelowej. Stwierdzono wówczas, że odsetek dzieci z astmą był wysoki w krajach anglojęzycznych – USA, Wielkiej Brytanii, Australii, Nowej Zelandii oraz w kilku krajach Ameryki Południowej. Najmniej dzieci chorowało na astmę w Albanii, Łotwie, Indonezji, Grecji, Chinach, Tajwanie, Uzbekistanie, Indiach i Etiopii. Najwyższy odsetek chorych na astmę odnotowano w Australii w grupie dzieci 13–14 lat (28,2% badanych), najniższy w tej samej grupie wiekowej w Albanii (1,6% badanych). Różnice te tłumaczono odmiennymi warunkami socjoekonomicznymi i stylem życia, który promował lub chronił przed zachorowaniem na astmę [3].

W Polsce, w wieloośrodkowym badaniu PMSEAD (*Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases*) przeprowadzonym w latach 1998–1999, stwierdzono występowanie astmy oskrzelowej u 8,6% dzieci w wieku 3–16 lat [4]. W rozpoczętym w 2005 r. ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym ECAP (*Epidemiology of Allergic Disorders in Poland*), którym objęto dzieci w wieku 6–7 i 13–14 lat, występowanie astmy na terenie największych miast polskich szacuje się odpowiednio na 20,1% i 10,5% [5]. W świetle tego badania Polska należy do grupy najbardziej zalergizowanych społeczeństw. Skłania to do

zwrócenia szczególnej uwagi na najpoważniejszą chorobę alergiczną, jaką jest astma.

### Charakterystyka astmy dziecięcej

Astma u dzieci charakteryzuje się nawracającymi epizodami obturacji drzewa oskrzelowego oraz okresowo występującymi objawami zwiększonej reaktywności oskrzeli w odpowiedzi na czynniki drażniące, takie jak wysiłek, ekspozycja na alergeny czy infekcje wirusowe [6]. Jest to choroba zapalna dróg oddechowych o złożonym patomechanizmie immunologicznym.

Przebieg astmy u dzieci różni się od astmy dorosłych. Na szczególną uwagę zasługują odrębności astmy u małych dzieci do lat 5. Różnice te są uwarunkowane odmienną budową anatomiczną i niedojrzałością układu immunologicznego. U małych dzieci łatwo dochodzi do obturacji oskrzeli spowodowanej zmniejszeniem przewodności dróg oddechowych (mały przekrój oskrzeli), zapadaniem się oskrzeli (mały przekrój i mniejsza sprężystość płuc) oraz łatwiejszym zaciopowaniem oskrzeli wydzieloną śluzową. Częściej też występuje niedodma (nadmiar śluzu, niewystarczająco rozwinięta wentylacja oboczna z powodu niedoboru porów Kohna i kanałów Lamberta) i hipoksemia (niedorozwinięta wentylacja oboczna, słabe mięśnie przepony, zapadająca się z nadmiaru podatności klatka piersiowa) [7]. Niedojrzały układ immunologiczny niewystarczająco chroni przed infekcjami, w tym wirusowymi.

U dzieci astma częściej ma podłoże atopowe, choć występuje też postać nieatopowa choroby. Astma o podłożu atopowym może być poprzedzona objawami alergii pokarmowej, atopowym zapaleniem skóry, alergicznym nieżytem nosa. Mamy wówczas do czynienia z tzw. marszem alergicznym.

W przypadku podejrzenia astmy u małych dzieci znaczącym utrudnieniem są ograniczone możliwości diagnostyczne, zwłaszcza wykonanie badań dodatkowych, w tym spirometrii, z próbą odwracalności oskrzeli oraz testów nieswoistej prowokacji oskrzeli (testy wysiłkowe, testy z histaminą lub metacholiną). Stąd też rozpoznanie astmy z większym prawdopodobieństwem może być postawione u dzieci powyżej 5 lat. Rozpoznanie astmy oskrzelowej u małych dzieci jest stawiane na podstawie obrazu klinicznego i potwierdzane poprawą po zastosowaniu leczenia przeciwastmatycznego w postaci wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) i beta<sub>2</sub>-mimetyków krótkodziałających (SABA), a także obserwowanego pogorszenia po zaprzestaniu przyjmowania tych leków.

Kolejnym problemem w ocenie objawów u małych dzieci jest utrudniona komunikacja z nimi i opieranie się w wywiadzie lekarskim na objawach zgłaszanych przez rodziców lub opiekunów.

Konsekwencją tego jest częste pomijanie objawów obturacji powysiłkowej, ponieważ zdarzają się one głównie poza domem [8]. Niezauważona może być także duszność, na którą małe dziecko nie umie się skarżyć. Objawy nocnego kaszlu są zgłaszane wówczas, gdy rodzice nie śpią lub kaszel jest na tyle głośny, że ich budzi. Badania wykazują, że aż 85% rodziców, u których dzieci nagranie wykazało kaszel w nocy, nie zauważyło wcześniej tego objawu [8].

Objawy charakterystyczne dla astmy oskrzelowej to kaszel, świszczący oddech i duszność. Są one jednak mało swoiste i stanowią równocześnie o trudności w różnicowaniu. U niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym często występują nawracające objawy ze strony oskrzeli, jak świszczący oddech i kaszel spowodowane zakażeniami dolnych dróg oddechowych. Kaszel w przypadku astmy występuje w okresie poza infekcjami, jest suchy, najczęściej pojawia się po wysiłku, w nocy lub nad ranem. Objawy świszczącego oddechu u 2/3 małych dzieci są przemijające. Z badań wynika, że wśród dzieci, u których w wieku niemowlęcym i przedszkolnym nawracały epizody świszczącego oddechu i kaszlu, aż 60% nie będzie miało tych objawów w wieku szkolnym [9]. Częstość i nasilenie objawów ustala się do 6 roku życia i zwykle pozostają niezmienione do 16 roku życia. Wszystkie dzieci z nawracającymi objawami świszczącego oddechu we wczesnym dzieciństwie mają jednak obniżone parametry funkcji płuc po 6 roku życia, w porównaniu z ich rówieśnikami, u których nie występowały takie objawy [9].

### Rozpoznanie astmy – fenotypy świszczącego oddechu

Jak dotąd brakowało jednego spójnego dokumentu dotyczącego diagnostyki, leczenia i monitorowania astmy, zwłaszcza u małych dzieci, co stanowiło istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny w tej grupie wiekowej. W międzynarodowych raportach, takich jak GINA (Global Initiative for Astma) zbyt mało uwagi w stosunku do astmy dorosłych poświęcano astmie wieku dziecięcego. W 2008 roku międzynarodowa grupa ekspertów z Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) i Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii (AAAAI) opracowała nowe zalecenia dotyczące astmy u dzieci – konsensus PRACTALL [1].

Wg raportu PRACTALL wyróżnia się cztery fenotypy świszczącego oddechu u dzieci [1]:

W rozpoczętym w 2005 r. ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym ECAP (*Epidemiology of Allergic Disorders in Poland*), którym objęto dzieci w wieku 6–7 i 13–14 lat, występowanie astmy na terenie największych miast polskich szacuje się odpowiednio na 20,1% i 10,5%. W świetle tego badania Polska należy do grupy najbardziej zalergizowanych społeczeństw. Skłania to do zwrócenia szczególnej uwagi na najpoważniejszą chorobę alergiczną, jaką jest astma.

- Świszczący oddech przemijający – pojawia się u dzieci w pierwszych 2–3 latach życia i ustępuje po tym okresie.
- Świszczący oddech niezwiązany z atopią, który jest wywoływany najczęściej przez infekcje wirusowe i zwykle ustępuje w późniejszych latach życia dziecka.
- Astma przewlekła, czyli świszczący oddech związany z obecnością co najmniej jednego z czynników:
  - klinicznych objawów atopii (atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa i spojówek, alergia pokarmowa), eozynofilii lub podwyższonego poziomu immunoglobuliny E (IgE) całkowitej w surowicy,
  - obecności podwyższonych immunoglobulin E specyficznych (sIgE) indukowanych alergenami pokarmowymi we wczesnym dzieciństwie, a następnie alergenami powietrznych pochodnymi,
  - rozpoznaną astmą u rodziców.
- Okresowe napady świszczącego oddechu o ciężkim przebiegu, związane z:
  - infekcjami dróg oddechowych (pomiędzy kolejnymi infekcjami obecne są jedynie niewielkie objawy),
  - objawami atopii [1].

W przypadku wystąpienia objawów świszczącego oddechu należy mieć również na uwadze przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w stosunku do innych jednostek chorobowych, jakimi są: ostre zapalenie oskrzelików, dysplazja oskrzelowo-płucna, wady wrodzone układu oddechowego, wady wrodzone układu krążenia, refluks żołądkowo-przetykowy, aspiracja ciała obcego, niedobór  $\alpha$ -1 antytrypsyny, mukowiscydoza, niedobory odporności, zaburzenia ruchomości rzęsek, guzy klatki piersiowej.

**Tabela 1.** Kryteria rozpoznania astmy u niemowląt i małych dzieci [10, 11]

Grupa badaczy	Stein i Martinez [10]	Castro-Rodriguez i wsp. [11]
Kryteria rozpoznania	Jedno z dwóch pierwszych kryteriów dużych + jakiegokolwiek kryterium duże lub + dwa kryteria małe	Częste epizody świszczącego oddechu + 1 kryterium duże lub + 2–3 kryteria małe
Kryteria duże	Kryteria duże: (1) zapalenie oskrzelików (bronchiolitis) lub epizod ciężkiej obturacji, (2) trzy epizody świszczącego oddechu w przebiegu infekcji w ciągu 6 miesięcy, (3) występowanie astmy u rodziców, (4) rozpoznanie atopowego zapalenia skóry u dziecka	Kryteria duże: (1) występowanie astmy u rodziców, (2) rozpoznanie atopowego zapalenia skóry u dziecka
Kryteria małe	Kryteria małe: (1) wodnisty wyciek z nosa niezależnie od zakażenia, (2) świst wydechowy bez zakażenia, (3) eozynofilia powyżej 4%, (4) płeć męska	Kryteria małe: (1) wodnisty wyciek z nosa niezależnie od zakażenia, (2) świst wydechowy bez zakażenia, (3) eozynofilia powyżej 4%

W rozpoznaniu astmy oskrzelowej u małych dzieci poniżej 5 r.ż. dodatkowo mogą być przydatne kryteria Castro-Rodrigueza i Martinez [10, 11]. Wg Castro-Rodrigueza i wsp. [11] o rozpoznaniu astmy możemy mówić, jeżeli u dziecka w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiły więcej niż 4 epizody świszczącego oddechu trwające ponad 1 dzień, a także w nocy oraz stwierdza się co najmniej jeden duży czynnik ryzyka:

- rozpoznanie atopowego zapalenia skóry u dziecka,
- obecność astmy u rodziców, lub dwa z mniejszych:
- wodnisty wyciek z nosa poza okresem zakażenia,
- eozynofilia powyżej 4%,
- świszczący oddech poza okresami infekcji.

Podobne założenia przedstawili Stein i Martinez [10]. Porównanie tych kryteriów zostało przedstawione w **tabeli 1**.

### Czynniki ryzyka wystąpienia astmy u dzieci

Do czynników mających wpływ na rozwój astmy należą zarówno predyspozycje genetyczne, jak i współdziałające z nimi czynniki środowiskowe, inicjujące rozwój choroby u osób predysponowanych. Liczne badania nad bliźniętami oraz badania rodzin potwierdzają genetyczne podłoże astmy. Jej dziedziczenie jest poligenowe. Jednym z ważnych czynników wystąpienia astmy są wiek i płeć. W pierwszej dekadzie życia astma częściej występuje u chłopców. Liczba nowych zachorowań wyrównuje się u obu płci w okresie dojrzewania, natomiast po tym okresie nowe przypadki astmy pojawiają się częściej u dziewcząt niż u chłopców. Otyłość i przedwczesne dojrzewanie także zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia astmy [12]. Obecność alergii pokarmowej jest udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy [13]. Badania wskazują, że karmienie piersią w wieku niemowlęcym może zapobiegać wystąpieniu astmy oskrzelowej ujawniającej się w wieku szkolnym [14]. Metaanaliza badań z lat 1966–1999 wykazała, że wyłączne karmienie piersią przez co najmniej 3 miesiące korelowało ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia astmy w wieku od 2 do 5 lat. Zależność ta była wyraźniej widoczna u dzieci z rodzin obciążonych chorobami alergicznymi [15]. Leczenie antybiotykami w pierwszym roku życia dziecka również powoduje podwyższenie ryzyka wystąpienia astmy [16]. Natomiast wpływ infekcji na astmę oskrzelową nie jest jednoznaczny. Zakażenia niektórymi patogenami, jak wirusy (WZW A, odra), mykobakterie czy pasożyty mają protekcyjny wpływ na rozwój astmy oskrzelowej [1]. Zakażenia dróg oddechowych innymi wirusami (rhinowirusy, RSV, wirusy grypy) przyczyniają się do zaostrzenia astmy, a nawet mogą stanowić czynnik ryzyka jej wystąpienia.

Do czynników środowiskowych powodujących istotne zwiększenie ryzyka astmy należy zaliczyć:

- palenie tytoniu przez matkę w ciąży oraz narażenie na dym tytoniowy w dzieciństwie.
- narażenie na zanieczyszczenia powietrza zewnętrzne i wewnętrzne.
- alergeny powietrzno pochodne: pyłki traw, drzew, zarodniki grzybów pleśniowych, roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych.

Unikanie alergenów jest uzasadnione w przypadku, gdy udaje się wykazać związek między ekspozycją na alergen, a obserwowanymi objawami u dziecka. Działania zapobiegawcze powinny dotyczyć zwłaszcza ograniczenia narażenia na zanieczyszczenia powietrza, promowania karmienia piersią oraz zaniechania palenia tytoniu, szczególnie przez kobiety w ciąży oraz w miejscu zamieszkania dziecka.

### Fenotypy kliniczne astmy wg raportu PRACTALL [1]

W zależności od wieku, charakteru objawów i stopnia ciężkości astmy wyróżnia się następujące fenotypy kliniczne astmy:

- indukowana zakażeniem wirusowym,
- indukowana wysiłkiem,
- indukowana alergenem,
- o innej etiologii.

U niemowląt najczęstszą przyczyną objawów nawracającego świszczącego oddechu są infekcje wirusowe. Wśród dzieci w wieku przedszkolnym występują zaostrzenia związane z infekcjami wirusowymi oraz objawy związane z wysiłkiem i alergią. U dzieci w wieku szkolnym i młodzieży najczęściej występuje astma o podłożu alergicznym, ale też pojawiają się objawy astmy powysiłkowej i w przebiegu infekcji wirusowych.

### Astma indukowana zakażeniem wirusowym

Wirusowe zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną chorób przebiegających z obturacją drzewa oskrzelowego u dzieci. Badania donoszą, że dzieci, które przeszły wirusowe zapalenie oskrzeli lub inną postać zakażenia układu oddechowego manifestującą się świszczącym oddechem w pierwszych 2–3 latach życia mają podwyższone ryzyko wystąpienia astmy [17]. Zakażenie wirusami może być również przyczyną zaostrzeń astmy oskrzelowej. Wśród wirusów szczególną rolę odgrywają rinowirusy (RV), które wywołują zakażenia przez cały rok, jednak najczęściej powodują zaostrzenia astmy u dzieci na początku roku szkolnego. Badania epidemiologiczne wykazały, że największa liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy oskrzelowej ma miejsce we wrześniu, po rozpoczęciu roku szkolnego. Wzmożenie zachorowań w tym okresie określono jako „wrześniowy atak astmy” lub „jesienną epidemię astmy” [18]. U małych dzieci częstą przyczyną zaostrzenia astmy

oskrzelowej są wirusy RSV (*respiratory syncytial virus*). Mniejszą, choć istotną rolę pełnią wirusy grypy i paragrypy. Jak dotąd badania dowodziły, że infekcja RSV w okresie niemowlęcym ma istotny związek z podwyższonym ryzykiem późniejszego wystąpienia astmy [19, 20]. Badania z ostatnich lat wskazują jednak, że to dzieci z zakażeniami rinowirusem mają wyższe ryzyko pojawienia się nawracającego świszczącego oddechu w porównaniu z zakażeniami wirusem RS [21]. Ponadto zakażenie rinowirusami powoduje wytwarzanie w nabłonku dróg oddechowych czynników wzrostu odpowiedzialnych za nieodwracalną przebudowę dróg oddechowych (ang. *remodeling*) [17].

### Astma indukowana wysiłkiem

Skurcz oskrzeli w wyniku wysiłku jest typową dla astmy formą nadreaktywności oskrzeli. Objawy wywołane wysiłkiem, jak ucisk w klatce piersiowej, świsty i duszność, mogą być u dzieci pierwszymi objawami wcześniej niezdiagnozowanej choroby. Hiperwentylacja zimnym powietrzem podczas wysiłku fizycznego powoduje zwiększenie parowania wody z dróg oddechowych, co prowadzi do wzrostu osmolalności płynu pozakomórkowego, a w konsekwencji wywołuje degranulację komórek tucznych i uwolnienie mediatorów kurczących oskrzela [22].

Skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem może być spowodowany źle kontrolowaną astmą, wymagającą intensywniejszego leczenia wziewnymi GKS, beta<sub>2</sub>-mimetykami krótko- lub długodziałającymi, lekami przeciwleukotrienowymi.

Należy jednak podkreślić, że astma prawidłowo leczona nie jest uzasadnieniem do zwalniania dzieci z zajęć wychowania fizycznego. Umiarkowana aktywność fizyczna wpływa korzystnie na rozwój płuc i poprawia wydolność oddechową [23].

### Astma indukowana alergenami

Alergeny wewnątrz- i zewnątrzdomowe są poważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia astmy. Szczególnie negatywnie oddziałują alergeny roztoczy kurzu domowego, zarodniki grzybów pleśniowych, pyłki roślin, alergeny karaluchów, alergeny zwierząt domowych [1]. W okresie

Do czynników mających wpływ na rozwój astmy należą zarówno predyspozycje genetyczne, jak i współdziałające z nimi czynniki środowiskowe, inicjujące rozwój choroby u osób predysponowanych. Liczne badania nad bliźniętami oraz badania rodzin potwierdzają genetyczne podłoże astmy. Jej dziedziczenie jest poligenowe. Jednym z ważnych czynników wystąpienia astmy są wiek i płeć. W pierwszej dekadzie życia astma częściej występuje u chłopców. Liczba nowych zachorowań wyrównuje się u obu płci w okresie dojrzewania, natomiast po tym okresie nowe przypadki astmy pojawiają się częściej u dziewcząt niż u chłopców. Otyłość i przedwczesne dojrzewanie także zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia astmy. Obecność alergii pokarmowej jest udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy.

niemowlęcym częściej występuje alergia na pokarmy, niż na alergeny powietrzno pochodne, dotyczy ona 8% dzieci [24]. Alergia na niektóre alergeny pokarmowe we wczesnym dzieciństwie, zwłaszcza alergeny jajka kurzego i mleka krowiego, jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy w okresie późniejszym [24, 25].

### Leczenie astmy oskrzelowej

Astmy nie można całkowicie wyleczyć, jednak prawidłowe leczenie pozwala u większości pacjentów osiągnąć ustąpienie objawów choroby. U wszystkich pacjentów z potwierdzoną astmą celem leczenia choroby jest utrzymanie kontroli objawów klinicznych przy uwzględnieniu bezpieczeństwa i kosztów leczenia.

W przypadku podawania leków wziewnych w astmie oskrzelowej u dzieci istotne jest dostosowanie sposobu leczenia do wieku dziecka, jego umiejętności i cierpliwości do przyjmowania leków.

### Sposoby podawania leków

W przypadku astmy optymalną drogą podania leku jest terapia inhalacyjna. Podanie leku do oskrzeli umożliwia bezpośrednie działanie w miejscu toczącego się zapalenia, uzyskanie większego stężenia leku oraz ograniczenie działań niepożądanych. Początek działania leków rozszerzających oskrzela występuje wcześniej w przypadku podania wziewnego, niż w przypadku podania doustnego [26].

W zależności od wieku dziecka i możliwości współpracy oraz koordynacji czynności podczas przyjmowania leku preferowane są różne typy inhalatorów (tabela 2). [2]. Niemowlęta i małe dzieci w wieku przedszkolnym powinny otrzymywać leczenie wziewne w postaci nebulizacji lub inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem pMDI (ang. *pressurized metered dose inhaler*) przez komorę inhalacyjną (spejser) z odpowiednią do wieku maską twarzową lub po skończeniu 4 r.ż. z ustnikiem. Dzieci powyżej 6 r.ż. potrafią już zwykle używać

inhalatorów suchego proszku DPI (ang. *dry powder inhaler*) lub inhalatorów ciśnieniowych aktywowanych wdechem.

Tabela 2. Wybór inhalatora u dzieci [2]

Grupa wiekowa	Preferowany typ inhalatora	Urządzenia alternatywne
<4 lat	MDI z przystawką i maską twarzową	Nebulizator z maską twarzową
4–6 lat	MDI z przystawką i ustnikiem	Nebulizator z maską twarzową
>6 lat	DPI, MDI aktywowany wdechem, MDI z przystawką i ustnikiem	Nebulizator z ustnikiem

W przypadku niemowląt i małych dzieci oczekuje się biernej współpracy, polegającej na akceptacji maski twarzowej. Czynnej współpracy związanej z wykonaniem aktywnego wdechu i wyzwoleniem dawki leku z inhalatora można oczekiwać u dzieci w wieku szkolnym [2]. pMDI ze spejserem wymaga ścisłego przylegania maseczki do twarzy. Nawet drobne rozszczelnienie do 0,2 cm<sup>2</sup> powoduje znaczący spadek depozycji płucnej – powyżej 50% [27].

Komorę inhalacyjną (spejser) jest pomocniczym urządzeniem inhalacyjnym stosowanym w przypadku podawania leków przez pMDI. W przypadku jej zastosowania nie jest konieczna koordynacja wdechu w celu wyzwolenia dawki leku z pMDI. Pozwala też na znaczącą redukcję depozycji ustno-gardłowej oraz poprawę depozycji płucnej. Spejsery zalecane są zwłaszcza u małych dzieci oraz u chorych niewspółpracujących. Prawidłowe zastosowanie spejserów umożliwia skuteczne podanie wziewnych leków przeciwastmatycznych (ryciny 1 i 2).

Nebulizatory zalecane są szczególnie podczas zaostrzeń, natomiast nie są polecane w leczeniu przewlekłym. Dostarczają one lek do płuc nieprecyzyjnie, za wyjątkiem inhalatorów zaopatrzonych w dozometr [2]. Maskę w nebulizatorze nie przylega tak ściśle do twarzy jak w pMDI ze spejserem. W zaostrzeniach choroby, gdy ze względu na stan dziecka współpraca z nim może być utrudniona, podaje się krótko leki w dużych dawkach i brak szczelnego przylegania maski nie ma tak istotnego znaczenia [2].

Utrudnieniem w leczeniu astmy są reakcje niepokojące u płaczu na leczenie inhalacyjne występujące u 30% niemowląt i małych dzieci. Podczas płaczu zwiększa się przepływ wdechowy, pojawiają się dłuższe przerwy pomiędzy oddechami, powodując zmniejszenie depozycji płucnej leku i zwiększenie depozycji ustno-gardłowej. Stąd też płacz podczas inhalacji znacząco zmniejsza efektywność leczenia przeciwastmatycznego [28].

W przypadku dzieci niewspółpracujących alternatywne podawanie leku podczas snu w postaci pMDI ze spejserem i maseczką niestety nie przynosi wystarczających efektów. Z badań wynika, że aż 69% dzieci budzi się podczas przyłożenia maseczki do twarzy i jest zdenerwowane. U pozostałych nadal śpiących dzieci maska często nie przylega ściśle do twarzy. Ponadto podczas fazy snu REM (ang. *non-rapid eye movement*) oddech jest nieregularny – zmienia się częstość oddechów i objętość oddechowa oraz występują bezdechy pochodzenia centralnego, co w efekcie przyczynia się do zmniejszenia dawek leku inhalowanych przez spejser [29].

### Leki stosowane w astmie

Inaczej niż w przypadku astmy osób dorosłych, istnieje tylko niewielka liczba randomizowanych

W przypadku astmy optymalną drogą podania leku jest terapia inhalacyjna. Podanie leku do oskrzeli umożliwia bezpośrednie działanie w miejscu toczącego się zapalenia, uzyskanie większego stężenia leku oraz ograniczenie działań niepożądanych. Początek działania leków rozszerzających oskrzela występuje wcześniej w przypadku podania wziewnego, niż w przypadku podania doustnego.

badan klinicznych dotyczacych farmakoterapii astmy u dzieci do lat 5. Niewystarczajaca jest zwlaszcza liczba badan dotyczaca skutecznosci i bezpieczenstwa lekow. Konsekwencja tego problemu jest brak rejestracji niektorych lekow dla dzieci najmlodszych, a co sie z tym wiazze, ograniczenie puli dostepnych lekow w porownaniu z dziecmi starszymi i doroslymi.

W porownaniu z osobami doroslymi o rozniczy w leczeniu stanowi rowniez szybszy metabolizm wielu stosowanych lekow (np. glikokortykosteroidow,  $\beta_2$ -mimetykow, teofiliny). Mlodsze dzieci szybciej metabolizuja leki niz dzieci starsze, stad w przypadku lekow doustnych u malych dzieci nalezy zastosowac wieksza dawke niz u dzieci starszych i u doroslych [2].

W leczeniu astmy istotne sa dwie grupy lekow: leki kontrolujace proces zapalny i leki rozszerzajace oskrzela. Do lekow kontrolujacych naleza: wziewne i systemowe GKS, leki przeciwlukotrienowe (LTRA), dlugo dzialajace  $\beta_2$ -mimetyki (LABA) w potaczeniu z wziewnymi GKS, teofilina w postaci o przedluzonym dzialaniu, kromony, przeciwcialo anti-IgE, natomiast do lekow rozszerzajacych oskrzela zalicza sie: szybko dzialajace  $\beta_2$ -mimetyki (SABA), wziewne leki przeciwocholinergiczne, krótkodzialajace preparaty teofiliny [1]. Mechanizmy dzialania tych lekow zostaly omowione poprzednio [30].

### Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS)

Wziewne GKS sa lekami pierwszego wyboru w astmie przewlekłej [1]. Hamuja one proces zapalny w drogach oddechowych. Powoduja zmniejszenie reaktywnosci drzewa oskrzelowego, poprawiaja parametry funkcji pluc, zmniejszaja zuzycie lekow rozszerzajacych oskrzela oraz zmniejszaja czestosc zaostren i liczbe hospitalizacji. Uzasadnione jest ich stosowanie w przypadku podejrzenia astmy i wystepowania atopii u malych dzieci. Jednak nie kazde dziecko z nawracajacym swiszczacym oddechem tak samo reaguje na podawane wGKS. Wsród najmlodszych pacjentow z nawracajaca obturacja oskrzeli do leczenia wGKS najlepiej kwalifikuja sie dzieci obciazone atopia, u ktorych rozwija sie zapalenie alergiczne w drogach oddechowych oraz majace zwiększona eozynofilie i okrelony profil cytokin limfocytow  $Th_2$  [31]. Brak reakcji na wGKS u malych dzieci z nawracajacym swiszczacym oddechem, rowniez po infekcjach RSV, moze byc zwiazany z przewleklym wczesnym narazeniem na dym tytoniowy [31]. GKS sa skuteczne w leczeniu, ale nie w profilaktyce astmy. GKS stosowane u malych dzieci nie wplywaja na historie naturalna astmy i czestosc wystepowania choroby w latach pozniejszych [32]. W przypadku zaprzestania leczenia ich efekt dzialania zanika.



Rycina 1. Zastosowanie komory inhalacyjnej Babyhaler® z maseczką u niemowlęcia (fot. Autor)



Rycina 2. Zastosowanie komory inhalacyjnej Aeroscopic® z ustnikiem przez dziewczynkę w wieku szkolnym (fot. Autor)

### Działania niepożądane wGKS

Działania niepożądane po zastosowaniu wGKS zarówno miejscowe, jak i ogólnoustrojowe występują rzadko. Około 25% leku zainhalowanego przedostaje się do tkanki płucnej, a stamtąd do krążenia. Część GKS ulega degradacji i wiąże się z białkami. Niewielki odsetek wiąże się z receptorem GKS w narządach [33].

Do działań ogólnoustrojowych zaliczany jest dyskusyjny wpływ na tempo wzrostu u dzieci. wGKS wplywaja na krótkotrwałe spowolnienie wzrostu, nie mają jednak wpływu na wzrost ostateczny [34]. Mają one wpływ na proliferację i różnicowanie chondrocytów oraz uwapnienie macierzy zewnątrzkomórkowej w płytkach wzrostu kości długich. Jednak po 12 miesiącach leczenia zostają uruchomione mechanizmy kompensacyjne i ostateczny wzrost chorych jest taki sam jak bez stosowania wGKS. Bardzo rzadko opisywano

Utrudnieniem w leczeniu astmy są reakcje niepokoju i płaczu na leczenie inhalacyjne występujące u 30% niemowląt i małych dzieci. Podczas płaczu zwiększa się przepływy wdechowy, pojawiają się dłuższe przerwy pomiędzy oddechami, powodując zmniejszenie depozycji płucnej leku i zwiększenie depozycji ustno-gardłowej. Stąd też płacz podczas inhalacji znacząco zmniejsza efektywność leczenia przeciwastmatycznego.

niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na stan skóry, narządu wzroku i ośrodkowy układ nerwowy [35]. GKS wykazują miejscowe działania niepożądane w postaci grzybicy jamy ustnej, kaszlu oraz chrypki. W większości badań nie stwierdzono zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PNN) podczas przewlekłego stosowania wGKS u dzieci w dawkach  $\leq 400 \mu\text{g}/\text{dobę}$  budezonidu lub beklometazonu i  $\leq 200 \mu\text{g}/\text{dobę}$  flutikazonu [36]. Dawki te zwykle uznaje się za bezpieczne u dzieci. Niektóre dzieci mogą być jednak bardziej wrażliwe na działanie wGKS. Istnieje wówczas możliwość wystąpienia takiego problemu już podczas przewlekłego stosowania niskich i średnich

dawek wGKS, nawet pomimo braku wpływu na zahamowanie wzrostu [37]. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych wGKS powinny być stosowane w najniższej skutecznej dawce. W przypadku braku kontroli astmy należy przed zwiększeniem dawki wprowadzić leki oszczędzające wGKS, jak: LABA czy LTRA [2]. Na występowanie ewentualnych powikłań ma wpływ także sposób podawania leku. Im więcej leku osiąga obwodowe części układu oddechowego, co jest związane z typem stosowanego inhalatora, tym większe niebezpieczeństwo działań ogólnoustrojowych. Ponadto stosowanie spejserów i płukanie jamy ustnej po inhalacji zmniejszają wielkość frakcji połykanej, przechodzącej do krążenia systemowego [35].

### Glikokortykosteroidy systemowe (GKS)

Systemowe GKS (doustne lub dożylnie) są rekomendowane w przypadku zaostrzeń astmy we wszystkich grupach wiekowych. Do opanowania objawów choroby zwykle wystarcza kuracja np. z prednizonu lub prednizolonu, w dawce 1–2 mg/kg m.c. przez 3–5 dni [1]. Metaanaliza 12 badań przeprowadzonych na 863 pacjentach wykazała, że wczesne podanie dziecku (w ciągu godziny) systemowych GKS w przypadku zaostrzenia choroby zapobiega hospitalizacji [38]. Możliwość wystąpienia objawów niepożądanych po GKS systemowych, jak m.in.: zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i przebudowa tkanki kostnej skłania do ograniczenia stosowania tych leków u dzieci do przypadków niezbędnie koniecznych. Działania takie obserwuje się już po podaniu 5 mg prednizolonu. Dalsze zwiększenie dawki powoduje nasilenie tych zaburzeń [39]. Po uzyskaniu poprawy leczenie powinno być kontynuowane GKS wziewnym.

### Leki przeciwleukotrienowe (LTRA)

Do leków przeciwleukotrienowych należą antagoniści receptora leukotrienowego CysLT1 – montelukast i zafirlukast oraz inhibitor 5-lipooksygenazy – zileuton (nieдоступny w Polsce), które działają przeciwzapalnie, zapobiegając powstawaniu leukotrienów.

Wskazania do terapii inhibitorami receptora leukotrienowego u dzieci zostały w ostatnim czasie rozszerzone w programie PRACTALL. W oparciu o badania Bisgaard [40] podkreślono celowość stosowania montelukastu w obturacjach oskrzeli wywołanych zakażeniami wirusowymi, ponieważ lek ten łagodzi przebieg choroby i zmniejsza częstość zaostrzeń.

LTRA są zalecane również w przypadku astmy indukowanej wysiłkiem, której objawy nie są wystarczająco kontrolowane pomimo podawania wGKS [41]. Korzyści ze stosowania LTRA obserwowano już u niemowląt 6–24 miesięcznych z objawami astmy [42].

Leki antyleukotrienowe mogą być stosowane w monoterapii w astmie przewlekłej lekkiej. Należy jednak pamiętać, że u części pacjentów ze względu na polimorfizm genów odpowiedzialnych za syntezę i mechanizm działania leukotrienów występuje brak działania LTRA [43]. Skuteczność tych leków nie ustępuje wziewnym GKS. Metaanaliza Castro-Rodriguez i wsp. wykazała, że wśród dzieci w wieku szkolnym i młodzieży z astmą przewlekłą lekką i umiarkowaną (mild-moderate) stosowanie wGKS przez co najmniej miesiąc dawało mniej zaostrzeń astmy wymagających podania systemowych GKS, a także dzieci te miały lepsze parametry funkcji płuc i lepszą kontrolę objawów astmy niż dzieci leczone montelukastem [44].

### Metyloksantyny

Teofilina jest nieselektywnym inhibitorem fosfodiesteraz, której najważniejszym działaniem u pacjentów z astmą jest rozkurczanie mięśni gładkich oskrzeli, oskrzelików i naczyń krwionośnych płuc. Stosowanie teofiliny może być uzasadnione u dzieci w niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy nie można uzyskać kontroli astmy podczas stosowania GKS, LTRA i LABA [1]. Terapeutyczne stężenie teofiliny w surowicy, przy którym następuje optymalne rozszerzenie oskrzeli u pacjentów z objawami ostrej obturacji wynosi 10 do 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (56 do 112  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) [2]. W dawce o połowę mniejszej teofilina wykazuje działanie przeciwzapalne. Ze względu na duże różnice osobnicze w farmakokinetyce teofiliny i wąski indeks terapeutyczny, dawkowanie leku powinno się ustalać indywidualnie. Dawkę należy obliczać na podstawie beztłuszczowej masy ciała (tkanka tłuszczowa u dzieci stanowi 12%), ponieważ nie ma dystrybucji teofiliny do tkanki tłuszczowej. Szybki metabolizm teofiliny u dzieci wymaga częstszego podawania

leku (4–6 razy na dobę) lub zastosowania preparatów o przedłużonym działaniu (2 razy na dobę) [2]. Podczas przyjmowania teofiliny, z posiłkami obserwuje się większą u dzieci niż u dorosłych zmienność wchłaniania [45]. Z powodu wąskiego indeksu terapeutycznego teofiliny, należy monitorować jej stężenie w surowicy. Do objawów niepożądanych należą: jadłowstręt, ból głowy, nudności i wymioty, ból brzucha, biegunka, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, pobudzenie ośrodka oddechowego [2]. Teofilina w stężeniu większym niż 20 µg/ml (112 µmol/l) może działać toksycznie.

### **Krótkodziałające beta<sub>2</sub>-mimetyki (SABA)**

Krótkodziałające beta<sub>2</sub>-mimetyki (SABA) są najskuteczniejszymi lekami rozszerzającymi oskrzela i dlatego są preferowane w leczeniu zaostrzeń objawów astmy u dzieci, również u najmłodszych [46]. Najczęściej stosowane są w postaci inhalatorów pMDI ze spejserem, a w razie zaostrzeń lub braku współpracy ze strony dziecka w formie nebulizacji.

### **Leki antycholinergiczne**

Leki te powodują zmniejszenie napięcia mięśni gładkich ścian oskrzeli, poprzez blokowanie receptorów muskarynowych i hamowanie działania acetylocholiny. Są skuteczne w zaostrzeniach astmy w połączeniu z SABA [47]. Krótkotrwałe zastosowanie tych leków w zaostrzeniu astmy powoduje poprawę szczytowego przepływu wydechowego o 15% i zmniejsza konieczność hospitalizacji z powodu astmy o 30%, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [47]. Nie zaleca się jednak ich stosowania w leczeniu przewlekłym [48]. W najmłodszej grupie wiekowej, u dzieci poniżej 2 roku życia z objawami świszczącego oddechu metaanaliza prac nie wykazała jednoznacznych korzyści podczas stosowania bromku ipratropium [49]. Do objawów niepożądanych po stosowaniu wziewnie leków antycholinergicznych zalicza się suchość w jamie ustnej i gorzki smak [2].

### **Długodziałające beta<sub>2</sub>-mimetyki (LABA)**

Działanie LABA polega na rozkurczu mięśni gładkich dróg oddechowych, zmniejszeniu przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych oraz zwiększeniu oczyszczania śluzowo-rzęskowego [50]. Wśród tych leków dostępne są salmeterol i formoterol.

Skuteczność LABA u dzieci nie została dostatecznie udokumentowana, dlatego nie zaleca się ich powszechnego stosowania u dzieci poniżej 6 roku życia [2]. Badania dowodzą, że LABA u dzieci wykazują niewielki skutek terapeutyczny, a nawet mogą zwiększać liczbę zaostrzeń astmy, niezależnie czy są łączone z wGKS. Metaanaliza trzydziestu badań

przeprowadzonych wśród dzieci nie wykazała działania rozszerzającego oskrzela podczas regularnego stosowania LABA [51], nie udowodniono również protekcyjnego wpływu regularnie przyjmowanych LABA na zaostrzenia astmy [52]. Co więcej, niektóre badania wykazały zwiększoną częstość zaostrzeń choroby i hospitalizacji u dzieci regularnie stosujących LABA [53, 54]. Również u starszych dzieci zaleca się ostrożne stosowanie LABA i to wyłącznie w połączeniu z wGKS [1]. Dostępne preparaty zawierające w GKS i LABA w jednym inhalatorze ułatwiają pacjentowi przestrzeganie zaleceń i jednocześnie poprawiają kontrolę astmy.

W przypadku tej grupy leków istotne jest także genetyczne uwarunkowanie odpowiedzi na leki. Chorzy posiadający genotyp Arg16/Arg16 receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego reagują paradoksalnie w odpowiedzi na wszystkie beta<sub>2</sub>-mimetyki. Po krótkotrwałym wzroście szczytowego przepływu wydechowego (PEF) następuje w ciągu kilku tygodni jego gwałtowny spadek [55]. Należy liczyć się z możliwością wystąpienia takiej reakcji u niektórych pacjentów.

Do działań niepożądanych po stosowaniu LABA należą tachykardia i drżenia mięśniowe.

### **Kromony**

Kromony nie są już praktycznie stosowane w leczeniu astmy. Metaanaliza Tasche i wsp. [56] wykazała, że skuteczność kromoglikanu sodowego w astmie nie różni się znamienne od placebo.

### **Przeciwciało monoklonalne anti-IgE (omalizumab)**

Omalizumab jest stosowany w astmie ciężkiej o udowodnionym podłożu alergicznym (IgE-zależnej). Stosowanie tego leku jest ograniczone u dzieci rejestracją od 12. roku życia, a także wysokimi kosztami terapii. Lek podawany jest w iniekcjach podskórnych. Badania w grupie dzieci młodszych (w wieku od 6 do 12 lat) nad skutecznością i bezpieczeństwem tego leku wykazują korzystny efekt w leczeniu zaostrzeń w astmie umiarkowanej i ciężkiej [57]. Omalizumab znacząco zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy, pozwala zmniejszyć ilość stosowanych systemowych GKS i jest dla nich korzystną alternatywą. Ma wysoki profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany [57].

### **Leki przeciwhistaminowe**

Leki przeciwhistaminowe nie są zalecane w podstawowym leczeniu astmy, mają natomiast zastosowanie wspomagające w astmie z udowodnionym podłożem alergicznym i towarzyszącym nieżytem nosa [2]. Korzyścią wynikającą z zastosowania leków antyhistaminowych u dzieci jest wykazane w badaniu o akronimie ETAC (*Early Treatment of the Atopic*



*Child*) zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej w grupie dzieci chorujących już na atopowe zapalenie skóry, obciążonych rodzinie atopią i uczulonych na alergeny powietrzno pochodne (roztocza i pyłki traw) [58]. Nie należy jednak zalecać leków przeciw-histaminowych, jako metody prewencji astmy wśród wszystkich dzieci chorujących na atopowe zapalenie skóry [59].

### Immunoterapia swoista

Immunoterapia swoista u dzieci zapobiega występowaniu nowych uczuleń i rozwojowi astmy. Może być stosowana w przypadku udowodnionej nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne.

Istotna jest również obecność korelacji pomiędzy ekspozycją na alergen, a występowaniem objawów. Dziesięcioletnia obserwacja dzieci poddanych immunoterapii wskazuje na skuteczne zapobieganie występowania astmy i nadreaktywności oskrzeli u dzieci z alergicznym nieżytem nosa [60]. Ze względu na brak badań wśród dzieci w wieku 5 lat i młodszych, immunoterapia nie jest zalecana w tej grupie wiekowej [46].

### Podsumowanie

Przyczyną innego niż u dorosłych obrazu klinicznego astmy u dzieci są odrębności anatomiczne i fizjologiczne układu oddechowego i immunologicznego. Trafne rozpoznanie i optymalne leczenie astmy u dzieci zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ pozwala zachować prawidłowy rozwój, sprawność fizyczną oraz dobre samopoczucie, pomimo występowania choroby przewlekłej. Trudności w postępowaniu z astmą stanowią ograniczenia we współpracy z dzieckiem w przebiegu badań diagnostycznych oraz inna niż u dorosłych odpowiedź na leki, a także niewystarczający w tej grupie wiekowej stan badań nad lekami przeciwastmatycznymi.

Otrzymano: 2010.03.28 · Zaakceptowano: 2010.04.20

### Piśmiennictwo

1. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H., Eigenmann P.A., Frischer T., Götz M., Helms P.J., Hunt J., Liu A., Papadopoulos N., Platts-Mills T., Pohunek P., Simons F.E., Valovirta E., Wahn U., Wildhaber J., European Pediatric Asthma Group.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008, 63: 5–34.
2. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Wydanie specjalne Medycyny Praktycznej 6/2002.
3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International

Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998, 351: 1225–32.

4. Liebhart J., Małolepszy J., Wołyniak B., Pisiewicz K., Płusa T., Gładysz U. i wsp.: Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007, 17: 367–74.
5. Samoliński B., Bodzenta-Lukaszyk A., Szpak A., Emeryk A., Komorowski J., Tomaszewska A. i wsp.: Epidemiologia astmy w Polsce według programu ECAP. *Alergologia* 2009, 3: 13–16.
6. Illi S., von Mutius E., Lau S., Niggemann B., Gruber C., Wahn U.: Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006, 368: 763–770.
7. Astma u dzieci w: Astma, Droszcz W. PZWL Warszawa 2007: 155–156.
8. Skoner D.P.: Outcome measures in childhood asthma. *Pediatrics* 2002, 109(2 Suppl): 393–8.
9. Morgan W.J., Stern D.A., Sherrill D.L., Guerra S., Holberg C.J., Guilbert T.W., Taussig L.M., Wright A.L., Martinez F.D.: Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, 172: 1253–8.
10. Stein R.T., Martinez F.D.: Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Pediatr Respr Rev* 2000, 5:155–161.
11. Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez L.D.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Crit. Care Med.*, 2000, 162: 1403–1406.
12. de Marco R., Locatelli F., Sunyer J., Burney P.: Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 68–74.
13. Schroeder A., Kumar R., Pongracic J.A., Sullivan C.L., Caruso D.M., Costello J., Meyer K.E., Vucic Y., Gupta R., Kim J.S., Fuleihan R., Wang X.: Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009, 39: 261–70.
14. Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R., Yasumi T., Heike T., Mukaida K., Fujii T., Nakahata T.: Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol*. 2010, 21: 60–66.
15. Gdalevich M., Mimouni D., Mimouni M.: Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001, 139: 261–6.
16. Johnson C.C., Ownby D.R., Alford S.H., Havstad S.L., Williams L.K., Zoratti E.M. et al.: Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115: 1218–1224.
17. Leigh R., Oyelusi W., Wiehler S., Koetzier R., Zaheer R., Newton R., Proud D.: Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling *J Allergy Clin Immunol*. 2008, 121: 1238–1245.
18. Sears M.R., Johnson N.W.: Understanding the September asthma epidemic *Allergy Clin Immunol*. 2007, 120: 526–9.
19. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B.: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000, 161: 1501–7.
20. Henderson J., Hilliard T.N., Sherrill A., Stalker D., Al Shammari N., Thomas H.M. et al.: Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16: 386–392.
21. Valkonen H., Waris M., Ruohola A., Ruuskanen O., Heikkinen T.: Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy*. 2009, 64:1359–65.
22. Anderson S.D., Daviskas E.: The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol*. 2000, 106: 453–9.
23. Welsh L., Kemp J.G., Roberts R.G.: Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. *Sports Med*. 2005, 35: 127–41.
24. Rhodes H.L., Sporik R., Thomas P., Holgate S.T., Cogswell J.J.: Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108: 720–5.
25. Tariq S.M., Matthews S.M., Hakim E.A., Arshad S.H.: Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000, 11: 162–7.
26. Webb J., Rees J., Clark T.J.: A comparison of the effects of different methods of administration of beta-2-sympathomimetics in patients with asthma. *Br J Dis Chest*. 1982, 76: 351–7.
27. Bokiej J.: Dostępne systemy inhalacyjne w leczeniu zaostrzeń i w leczeniu przewlekłym astmy u matek dzieci. *Alergol Info* 2008, 3: 127–131.
28. Iles R., Lister P., Edmunds A.T.: Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. *Arch Dis Child* 1999, 81:163–165.

29. Esposito-Festen J., Ijsselstijn H., Hop W., van Vliet F., de Jongste J., Tiddens H.: Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? *Chest*. 2006, 130: 487–92.
30. Balińska-Miśkiewicz W.: Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. *Farm.Pol.* 2009, 65: 793–803.
31. Gold D.R., Fuhlbrigge A.L.: Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med*. 2006, 11(354): 2058–60.
32. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J., Morris J., Custovic A., IFWIN study team: Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006, 368(9537): 754–62.
33. Objawy uboczne leczenia astmy glikokortykosteroidami w: *Astma*, Droszcz W. PZWL Warszawa 2007: 64–265.
34. Wolthers O.D.: Growth problems in children with asthma. *Horm Res*. 2002, 57 (Suppl 2): 83–7.
35. Barnes P.J.: Inhaled glucocorticoids for asthma. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332: 868–875.
36. Crowley S.: Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paediatr Respir Rev*. 2003, 4: 153–61.
37. Priftis K.N., Papadimitriou A., Gatsopoulou E., Yiallourou P.K., Fretzayas A., Nicolaidou P.: The effect of inhaled budesonide on adrenal and growth suppression in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2006, 27: 316–20.
38. Rowe B.H.: Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD002178.
39. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ: Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1027.
40. Bisgaard H.: A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003, 167: 290–1.
41. Grzelewski T., Stelmach I.: Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options. *Drugs*. 2009, 69: 1533–53.
42. van Adelsberg J., Moy J., Wei L.X., Tozzi C.A., Knorr B., Reiss T.F.: Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005, 21: 971–979.
43. Lima J.J., Zhang S., Grant A., Shao L., Tantisira K.G., Allayee H., Wang J., Sylvester J., Holbrook J., Wise R., Weiss S.T., Barnes K.: Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 173: 379–85.
44. Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J.: The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2009, 27.
45. Pedersen S.: Effects of food on the absorption of theophylline in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1986, 78: 704–9.
46. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
47. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A.: Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005, 60: 740–6.
48. McDonald N.J., Bara A.I.: Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, (3): CD003535.
49. Everard M.L., Bara A., Kurian M., Elliott T.M., Ducharme F., Mayowe V.: Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, 20(3): CD001279.
50. Droszcz W.: Leki rozszerzające oskrzela w Astma PZWL Warszawa 2007, 219.
51. Bisgaard H.: Long-acting  $\beta_2$ -agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature, *Pediatr Pulmonol* 2000, 29: 221–234.
52. Bisgaard H.: Effect of long-acting  $\beta_2$ -agonists on exacerbation rates of asthma in children, *Pediatr Pulmonol* 2003, 36: 391–398.
53. Mann M., Chowdhury B., Sullivan E., Nicklas R., Anthracite R., Meyer R.J.: Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol, *Chest* 2003, 124: 70–74.
54. Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., Salpeter E.E.: Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006, 144: 904–12.
55. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr, Boushey H.A., Deykin A. et al.: National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 173: 519–26.
56. Tasche M.J., Uijen J.H., Bernsen R.M., de Jongste J.C., van der Wouden J.C.: Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax*. 2000, 55: 913–20.
57. Lanier B., Bridges T., Kulus M., Taylor A.F., Berhane I., Vidaurre C.F.: Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009, 124(6): 1210–6.
58. Warner J.O., ETAC Study Group.: Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108: 929–937.
59. Bręborowicz A., Emeryk A., Kulus M., Kurzawa R., Lis G., Mazurek H., Stelmach I.: Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. Stanowisko Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12: 129–141.
60. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., Ferdousi H.A., Halcken S., Høst A., Koivikko A., Norberg L.A., Valovirta E., Wahn U., Möller C. (The PAT investigator group): Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007, 62: 943–8.