

Received: 31.05.2019
Accepted: 24.02.2020
Published: 22.07.2020

Astma oskrzelowa – zasady rozpoznawania i leczenia choroby u pacjentów dorosłych i małych dzieci w oparciu o najnowsze wytyczne

Management and treatment of bronchial asthma in adults and children on the basis of new guidelines

Anna Książkiewicz^{1,2}, Edyta Kwilosz¹, Rafał Fornal², Ewa Dworżańska³

¹Zakład Pielęgniarstwa, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Krośnie

²Oddział Dziecięcy Wojewódzkiego Szpitala Podkarpackiego w Krośnie

³Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Astma oskrzelowa jest najczęstszą chorobą przewlekłą u dzieci i dorosłych poniżej 40. roku życia. Charakterystyczne objawy to: świszczący oddech, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej i kaszel zmienne w czasie i w nasileniu. Choroba pojawia się zwykle w dzieciństwie i trwa zazwyczaj przez całe życie, z okresami zaostrzeń i remisji. Astma może się pojawić w każdym wieku, jednak prawie w 80% przypadków do pierwszego napadu astmy dochodzi przed ukończeniem 5. roku życia. W ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się postęp w zakresie diagnostyki i monitorowania pacjentów z astmą. Poza stosowanymi od dawna obiektywnymi metodami oceny w postaci badań czynnościowych, wprowadzono szybkie kwestionariuszowe testy kontroli astmy zalecane do stosowania w codziennej praktyce oraz nieinwazyjne metody oceny reakcji zapalnej. Dostępność tych metod jak i ich stopień wykorzystywania w rutynowej praktyce są zróżnicowane. W rozpoznaniu choroby bardzo istotne jest zebranie dokładnego wywiadu od pacjenta lub opiekunów dziecka. Szczegółowy wywiad jest pierwszym i podstawowym etapem rozpoznawania astmy. U osób dorosłych okres obserwacji i dostępne metody pozwalają na ogół w sposób pewny rozpoznać chorobę, u młodszych dzieci rozpoznanie wiąże się z trudnościami wynikającymi z braku możliwości zastosowania niektórych narzędzi diagnostycznych. W pracy omówiono dostępne metody diagnozowania oraz monitorowania przebiegu astmy, z uwzględnieniem najnowszych i tych, które znajdują zastosowanie w najmłodszej grupie wiekowej. Scharakteryzowano leki stosowane w leczeniu chorych, mając na uwadze nowe opcje terapeutyczne w postaci leków biologicznych. Szczególną uwagę zwrócono na edukację pacjenta i opiekunów, która poza właściwie ustalonym leczeniem warunkuje dobrą kontrolę astmy.

Słowa kluczowe:

astma oskrzelowa • diagnostyka astmy • leczenie astmy • immunoterapia alergenowa • diagnostyka molekularna w alergologii

Summary

Bronchial asthma is the most common chronic disease in children and adults under 40 years of age. Characteristic symptoms include wheezing, shortness of breath, tightness of the chest and a cough varying in time and intensity. The disease usually begins in childhood and lasts a lifetime, with periods of exacerbation and remission. Asthma can occur at any age, but in

approximately 80% of cases the first asthma attack occurs before the age of 5. Over the past several years, progress in the diagnosis and monitoring of patients with asthma has been made. In addition to the long-established objective assessment methods, such as functional tests, rapid asthma control questionnaires recommended for use in daily practice and non-invasive methods for assessing inflammation have been introduced. The availability of these methods and their degree of use in routine practice are variable. Taking careful history with the child and parents is very important. A detailed history is the first and primary step of asthma recognition. While in the case of adults, the observation period and available methods usually allow us to make reliable diagnosis of the disease, in younger children the diagnosis is associated with difficulties resulting from the inability to use some diagnostic tools. The paper discusses the currently available diagnostic methods and those used for monitoring the disease, especially the most current ones used in the youngest children. Medications used in asthma treatment have been characterized, including new therapeutic options, especially biological treatment. Particular attention was paid to the education of the patient and caregivers, which, apart from well-established treatment, determines good asthma control.

Keywords: bronchial asthma • asthma diagnostics • asthma treatment • allergen immunotherapy • molecular diagnostics in allergology

GICID: 01.3001.0014.3290
DOI: 10.5604/01.3001.0014.3290
Word count: 11637
Tables: 2
Figures: –
References: 75

Adres autora dr n. med. Rafał Fornal, Oddział Dziecięcy, Wojewódzki Szpital Podkarpacki, 38-400 Krosno, ul. Korczyńska 57; e-mail: rafalfor@interia.pl

Wykaz skrótów: **ACT** – test kontroli astmy (Asthma Control Test), **ANN** – alergiczny nieżyt nosa, **API** – wskaźnik przewidywania astmy API (asthma predictive index), **asIgE** – alergenowoswoiste przeciwciała IgE, **AZS** – atopowe zapalenie skóry, **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index), **CACT** – test kontroli astmy u dzieci (Childhood Asthma Control Test), **CRD** – diagnostyka molekularna oparta na oznaczeniu komponent alergenowych (component-resolved diagnostics), **DPI** – inhalator suchego proszku (dry powder inhaler), **EAACI** – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), **EBC** – kondensat powietrza wydechowego (exhaled breath condensate), **ECAP** – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, **ECP** – eozynofilowe białko kationowe (eosinophil cationic protein), **ECRHS** – European Community Respiratory Health Survey (Europejski Program Epidemiologiczny Oceny Układu Oddechowego), **ERS** – European Respiratory Society (Europejskie Towarzystwo Oddechowe), **FeNO** – tlenek azotu w powietrzu wydychanym z oskrzeli, **FEV1** – natężona objętość wydechowa w trakcie pierwszej sekundy (forced expiratory volume in the 1st second), **FEV1%VC** – stosunek FEV1 do pojemności życiowej płuc (forced expiratory volume in one second % of vital capacity), **FOT** – metoda oscylacji wymuszonych (forced oscillation technique), **FVC** – natężona pojemność płuc (forced vital capacity), **GINA** – Światowa Inicjatywa dla Astmy (Global Initiative for Astma), **GKS** – glikokortykosteroidy, **IgE** – immunoglobulina E, IL-4, -5, -13 – interleukiny-4, -5, -13, **iNOS** – indukowalna syntaza NO, **ISAAC** – Międzynarodowe Badanie nad Występowaniem Astmy i Alergii w Dzieciństwie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), **ITA** – immunoterapia alergenowoswoista, **KI** – komora inhalacyjna, **LABA** – długo działające beta-2 mimetyki (long-acting beta agonists), **LAMA** – długo działający lek antycholinergiczny wziewny (long acting muscarinic antagonist), **LPH1 p.o.** – doustne leki przeciwhistaminowe, **LTRA** – antagoniści receptora leukotrienowego, **NHLBI** – Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych (National Heart, Lung, and Blood Institute), **NO** – tlenek azotu, **OAS** – zespół alergii jamy ustnej (oral allergy syndrome), **PEF** – szczytowy przepływ wydechowy (Peak Expiratory Flow), **PFAS** – zespół pyłkowo-pokarmowy (pollen food allergy syndrome), **pMDI** – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pressurized metered dose inhaler), **POCHP** – przewlekła obturacyjna choroba płuc, **POZ** – Podstawowa Opieka Zdrowotna, **RSV** – wirus syncytium nabłonka oddechowego (Respiratory Syncytial Virus), **RTG** – zdjęcie radiologiczne, **SABA** – krótko działające beta2-mimetyki wziewne (short-acting β2-agonists), **SAMA** – krótko działające leki antycholinergiczne wziewne (short acting muscarinic

antagonist), **Sat. O2** – saturacja krwi tętniczej tlenem, **SCIT** – alergenowo swoista immunoterapia podskórna (subcutaneous immunotherapy), **SLIT** – alergenowo swoista immunoterapia podjęzykowa (sublingual immunotherapy), **SMART** – leczenie za pomocą budesonidu i formoterolu w jednym inhalatorze stosowanych przewlekłe i w razie potrzeby (Single Maintenance and Relief Therapy), **SPT** – punktowe testy skórne (skin prick test), **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization), **VC** – pojemność życiowa płuc (vital capacity).

ASTMA OSKRZELOWA – DEFINICJA

Światowa Inicjatywa dla Astmy (Global Initiative for Asthma, GINA) powstała w 1993 roku z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) i Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO). Już w 1995 r. opublikowano pierwsze wytyczne dotyczące całokształtu astmy, czyli tzw. raport GINA. Kolejne znowelizowane wraz z postępem wiedzy raporty ukazują się systematycznie, ostatni zaś został opublikowany w 2019 r. [28].

Według definicji zaproponowanej przez międzynarodowy zespół ekspertów GINA astma oskrzelowa jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, zdefiniowaną przez wywiad o objawach ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej i kaszel, które są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych [28]. Przewlekły proces zapalny dróg oddechowych skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, a w miarę upływu czasu prowadzi do patologicznej przebudowy tkanek (remodeling).

Astma jest chorobą towarzyszącą ludzkości od zawsze. Słowo astma wywodzi się z języka greckiego i oznaczało krótkie, szybkie oddychanie. Pierwsze spisane informacje na temat choroby, która mogła być astmą oskrzelową pochodzą z papirusu Elbersa z ok. 1500 r. p.n.e. Rozwój immunologii w ostatnich dziesięcioleciach pozwolił dokładnie poznać istotę astmy, choć wciąż jeszcze istnieje niejasności [60].

Astma oskrzelowa jest najczęstszą chorobą przewlekłą u dzieci i dorosłych poniżej 40. roku życia. Choroba rozpoczyna się zwykle w dzieciństwie i trwa zazwyczaj przez całe życie, z okresami zaostrzeń i remisji. Może się pojawić w każdym wieku, jednak w około 80% przypadków do pierwszego napadu astmy dochodzi przed ukończeniem 5. roku życia [29]. W celu uzyskania optymalnej kontroli choroby kluczowe znaczenie ma systematyczna opieka nad chorymi. Monitorowanie astmy oskrzelowej opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz na okresowych badaniach czynnościowych układu oddechowego.

EPIDEMIOLOGIA

Choroby alergiczne cechuje dynamiczny wzrost zachorowań. Na całym świecie (w tym w Polsce) obserwuje się także wzrost zachorowań na astmę. Choroba staje się

poważnym problemem zdrowia publicznego, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Ocenia się, że na świecie choruje około 300 milionów osób, w Europie około 30 milionów, natomiast liczba chorych w Polsce może sięgać 4 milionów [61]. Dwa najistotniejsze badania w skali ogólnoświatowej dotyczące epidemiologii astmy i chorób alergicznych to International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) oraz European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) [24, 68]. Te przeprowadzone w kilku krajach i kilku etapach badania wykazały tendencję wzrostową występowania chorób alergicznych. W Polsce badania epidemiologiczne prowadzone w latach 2006–2008 (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce – ECAP) dowodzą, że w naszym kraju choroby alergiczne także są poważnym problemem, a częstotliwość ich występowania jest zbliżona do średniej europejskiej [61].

ETIOLOGIA

Etiologia astmy jest wieloczynnikowa, na jej rozwój wpływają zarówno czynniki środowiskowe, jak i osobnicze (m.in. genetyczne). Do czynników środowiskowych o potencjalnym wpływie na rozwój astmy należą alergenów oraz ekspozycja na czynniki infekcyjne. Infekcje spełniają rolę protekcyjną, ale niektóre zakażenia wirusowe są związane z rozwojem astmy (np. zakażenia powodowane przez RSV i rinowirusy). Znaczącą rolę w rozwoju choroby pełni zanieczyszczenie środowiska. Zidentyfikowano także około 300 substancji związanych z rozwojem astmy zawodowej. Jedną z bardziej znanych teorii jest tzw. „teoria higieniczna” zakładająca, że znaczny wzrost występowania schorzeń alergicznych wynika z wyeliminowania mikroorganizmów wpływających na układ immunologiczny człowieka [64].

Dziedzicznie uwarunkowana skłonność do nadmiernego wytwarzania immunoglobuliny E w odpowiedzi na kontakt z powszechnie występującymi w środowisku alergenami określana jest jako atopia. Jest to najistotniejszy czynnik ryzyka rozwoju astmy. Osobniczy wywiad atopowy (atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa) jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. U dzieci z atopowym zapaleniem skóry (AZS) prawdopodobieństwo astmy wzrasta 5-krotnie, a gdy AZS współistnieje z alergicznym nieżytem nosa (ANN) – ryzyko wzrasta 15-krotnie [2]. Uważa się, że 36–79% udziału w rozwoju astmy mają uwarunkowania genetyczne [74]. Z badań wynika, że w rodzinie, w której jeden z rodziców choruje na astmę ryzyko zachorowania jest trzykrotnie większe niż w rodzinie bez astmy, natomiast gdy astma dotyczy

obojsza rodziców ryzyko zachorowania przez dziecko zwiększa się sześciokrotnie. Bardziej obciążająca jest obecność choroby w wywiadzie u matki. U dzieci poddanych już w okresie ciąży wpływowi dymu tytoniowego przez palącą matkę ryzyko astmy wzrasta 2-krotnie. Do czynników ryzyka rozwoju choroby zaliczane są także: rodzaj porodu (cięcie cesarskie), wcześniactwo, wczesne zakończenie karmienia piersią [43, 45].

PODZIAŁ

Ze względu na etiologię, astmę dzieli się na alergiczną (atopową) i niealergiczną (nieatopową). Astma oskrzelowa alergiczna najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często towarzysząc jej inne choroby atopowe (np. alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry), charakteryzuje ją dobra odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi. W płwocinie indukowanej u pacjentów z astmą atopową stwierdza się eozynofilię, a główną przyczyną jest uczulenie na alergeny wziewne (można ją wykryć u około 90% pacjentów). Astma niealergiczna częściej występuje u dorosłych, obserwowana jest gorsza odpowiedź na glikokortykosteroidy. Wyodrębnianych jest wiele fenotypów astmy, w której podtypy choroby są definiowane na podstawie obrazu klinicznego. Patofizjologicznie wyróżnia się trzy podstawowe fenotypy astmy: eozynofilowy, neutrofilowy i ubogokomórkowy. W innym ujęciu wśród najważniejszych fenotypów wymieniane są: astma o późnym początku, astma z utrwaloną obturacją oskrzeli, czy też astma współistniejąca z otyłością. Klasyfikacja podtypów astmy na podstawie fenotypów ułatwia charakterystykę i pomaga praktykującym lekarzom w skutecznym podejściu do pacjentów. Podejście oparte na klasyfikacji fenotypów może prowadzić w kierunku stosowania medycyny spersonalizowanej w grupie pacjentów z astmą [16, 28, 41].

Ze względu na stopień ciężkości choroby wyróżnia się astmę: sporadyczną, łagodną, umiarkowaną i ciężką. Ten podział uwzględnia nasilenie objawów, stopień ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych i zmienność parametrów czynności płuc, jednak nie obejmuje odpowiedzi na leczenie i nie jest przydatny w monitorowaniu jego skuteczności. Ponadto stopień ciężkości astmy nie jest cechą stałą, może się zmieniać w ciągu miesięcy lub lat. Klasyfikacja uwzględniająca stopnie ciężkości była z powodzeniem stosowana w praktyce klinicznej do 2006 r., jednak eksperci GINA zastąpili ją podziałem na stopnie kontroli astmy, który wyróżnia astmę: kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną. Nowa klasyfikacja uwzględnia dolegliwości w ciągu dnia, ograniczenie aktywności fizycznej, objawy nocne/przebudzenia, konieczność sięgania po leki doraźne, czynność płuc FEV1 (natężona objętość wydechowa w trakcie pierwszej sekundy, forced expiratory volume in the 1st second) oraz ilość zaostrzeń. Pełna kontrola astmy jest celem terapii, oznacza optymalny stan kliniczny pacjenta i najlepsze rokowanie [28].

ROZPOZNIANIE ASTMY OSKRZELOWEJ

W rozpoznaniu bardzo istotne jest zebranie dokładnego wywiadu od pacjenta lub opiekunów dziecka. Szczegółowy wywiad jest pierwszym i podstawowym etapem rozpoznawania astmy [28]. Należy ustalić czynniki ryzyka, choroby współtowarzyszące (AZS, ANN), zebrać wywiad rodzinny, uzyskać informacje o dotychczasowym przebiegu choroby, czynnikach prowokujących objawy oraz odpowiedzi na zastosowaną terapię. Głównymi objawami astmy oskrzelowej są wymienione w definicji tej choroby napady duszności, kaszel i świsty, których nasilenie może się zmieniać w czasie, od łagodnych do ciężkich i nieustępujących (stan astmatyczny). Typowe jest występowanie objawów w nocy i nad ranem, ich zmienność i nawrotowość, a także nadreaktywność oskrzeli pod postacią gotowości do skurczu oskrzeli (obturacyj) w związku z narażeniem na czynniki swoiste (alergeny), jak i nieswoiste (zimne powietrze, wysiłek, intensywny śmiech, dymy, zapachy, stres). Nierzadko pojawienie się obturacji jest poprzedzone objawami infekcji górnych dróg oddechowych, które „schodzą” na dolne drogi oddechowe. Nadreaktywność oskrzeli występuje także w innych chorobach, stąd kluczowe jest jej powiązanie z typowym dla astmy wywiadem. Niekiedy astma ujawnia się jedynie suchym kaszlem (zespół Corrao), powysiłkowym skurczem oskrzeli lub napadami duszności w miejscu pracy.

W badaniu fizykalnym w okresie bezobjawowym często nie stwierdza się odchyień, osłuchowo szmer pęcherzykowy nad płucami jest prawidłowy. Podczas zaostrzenia zwraca uwagę splotenie i przyspieszenie oddechu, zmniejszona tolerancja wysiłku, upośledzenie codziennej aktywności oraz zła odpowiedź na leki interwencyjne (bronchodilatatory). Osłuchowo stwierdza się świsty i wydłużenie wydechu. W ciężkim zaostrzeniu świsty mogą być niesłyszalne, szmer pęcherzykowy ściszony (tzw. cicha klatka piersiowa). Obserwuje się wdechowe ustawienie klatki piersiowej z powodu rozdęcia płuc, widoczna jest praca dodatkowych mięśni oddechowych, tętno jest przyspieszone (bradykardia w ciężkim niedotlenieniu).

W raporcie GINA zwrócono uwagę, że optymalne jest ustalenie rozpoznania astmy przed włączeniem wziewnych glikokortykosteroidów [28]. Jednak istnieją sytuacje, gdy ze względu na nasilenie objawów u zgłaszającego się pacjenta takie postępowanie nie jest możliwe i należy pilnie włączyć leczenie przeciwwzapalne i leki rozszerzające oskrzela. Wówczas ostateczną diagnozę należy postawić w toku leczenia i obserwacji pacjenta.

Wykonanie zdjęcia RTG klatki piersiowej, którego wynik jest zwykle w astmie prawidłowy, jest istotne z powodu wykluczenia innych niż astma patologii (m.in. guzy w klatce piersiowej, wady układu oddechowego, układu krążenia, przewlekłe zakażenia – np. gruźlica).

W ustaleniu rozpoznania astmy istotne miejsce zajmuje badanie spirometryczne. Termin spirometria pochodzi z języka greckiego i oznacza pomiar (metro)

oddychania (spiro). Badanie spirometryczne jest jednym z częściej wykonywanych badań czynnościowych w medycynie. Po raz pierwszy za pomocą skonstruowanego przez siebie urządzenia badanie pojemności życiowej płuc przeprowadził Hutchinson w 1846 r. [32]. Badanie umożliwia zmierzenie pojemności życiowej płuc (vital capacity, VC) i jej składowych. Można także zarejestrować manewr natężonego wdechu-wydechu umożliwiającą rejestrację krzywej maksymalny przepływ – objętość oraz wartości z nią związanych. Pozwala też na pomiar maksymalnej wentylacji dolnej. Umożliwia również ocenę zaburzeń wentylacji o typie obturacji, a także jej odwracalności i zmienności. Obturację definiuje się jako ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co powoduje zmniejszenie maksymalnych wartości przepływu oraz objętości powietrza w jednostce czasu podczas natężonego wydechu w proporcji do pojemności życiowej. Rozpoznaje się ją na podstawie zmniejszenia wskaźnika Tiffeneau, czyli FEV1/VC (lub FEV1/FVC) poniżej dolnej granicy normy dla płci, wieku i wzrostu [39]. Badanie spirometryczne jest wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu astmy i POChP. Prawidłowe wykonanie badania wymaga odpowiednio przygotowanego sprzętu, ale przede wszystkim doświadczonego w wykonywaniu badań personelu (pielęgniarka, lekarz). Należy pamiętać, że nie każdy chory na astmę ma obturację i prawidłowy wynik nie wyklucza tej choroby (można rozważyć badanie prowokacyjne), ale też nie każdy pacjent z obturacją jest chory na astmę. Konieczne jest powiązanie wyniku badania spirometrycznego z innymi danymi [39].

Do badań spirometrycznych należy także test odwracalności obturacji, czyli próba rozkurczowa. Polega na badaniu wskaźników wentylacji, a głównie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz natężonej pojemności płuc (FVC) w 10. i 20. minucie po wziewnym podaniu 400 µg salbutamolu. Za dodatni wynik testu (istotna poprawa) przyjmuje się wzrost FEV1 o ponad 12% i o ponad 200 ml. Próba jest ujemna u chorych ze znaczącym zmniejszeniem wskaźników wentylacji w wyniku zapalnej przebudowy oskrzeli (remodelling). Test może być także ujemny u pacjentów z zaawansowanymi zmianami zapalnymi, ale w tych przypadkach wskaźniki wentylacji znacząco się poprawiają po kilkutygodniowym leczeniu wziewnym GKS.

Według GINA astma zazwyczaj wiąże się z nadreaktywnością oskrzeli i zapaleniem dróg oddechowych, lecz nie są one konieczne lub wystarczające do rozpoznania astmy, ponieważ mogą występować w innych chorobach. Jeśli więc rozpoznanie astmy nie budzi wątpliwości, nie ma obowiązku wykonywania testu nadreaktywności oskrzeli. Nadreaktywność to zwiększona odpowiedź na wdychanie różnych czynników immunologicznych i nieimmunologicznych. Do immunologicznych zaliczane są alergeny, natomiast czynnikami nieimmunologicznymi są przede wszystkim histamina i metacholina, które pozwalają na zbadanie nadreaktywności nieswo-

istej. Bodźcem wywołującym duszność i spadek FEV1 jest także wysiłek, dlatego test wysiłkowy jest często wykonywany, zwłaszcza u dzieci [29].

Próby prowokacyjne wykonuje się jedynie wtedy, gdy rozpoznanie astmy oskrzelowej budzi poważne wątpliwości. W próbie wysiłkowej spadek FEV1 o ponad 10% i o ponad 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, a w próbie prowokacyjnej wziewnej spadek FEV1 o co najmniej 20% w porównaniu z wartością wyjściową po zastosowaniu standardowej dawki substancji kurczącej oskrzela (histaminy lub metacholiny) przyjmuje się za dodatni wynik. Nadreaktywność oskrzeli jest cechą astmy, ale może występować także w innych chorobach, np. alergicznym nieżycie nosa, POChP, a nawet w takich schorzeniach jak mukowiscydoza i sarkoidoza. Nie należy rozpoznawać astmy jedynie na podstawie dodatniego testu nadreaktywności oskrzeli – ma on istotne znaczenie w diagnostyce, jest jednak badaniem dodatkowym, które należy odnieść do całościowego obrazu klinicznego [38].

Prostym do wykonania i nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym wykorzystywanym w diagnostyce i monitorowaniu leczenia astmy jest pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym z oskrzeli (FeNO). Przewlekłe zapalenie w drogach oddechowych zwiększa przez prozapalne cytokiny ekspresję indukowalnej syntazy NO (iNOS), czego następstwem jest wzrost stężenia NO w powietrzu wydychanym. U chorych na astmę wykazano wzrost ekspresji iNOS oraz wzrost stężenia FeNO. Stężenie tlenu azotu, jako regulatora czynności układu oddechowego i związku biorącego udział w patogenezie astmy, koreluje z poziomem innych markerów stanu zapalnego. Stężenie NO jest wskaźnikiem szybko reagującym na włączone leczenie lub zaostrezenie choroby. Istnieją opinie, że pomiary wydychanego z oskrzeli NO wykazują wyższość nad konwencjonalnymi testami, które są rekomendowane w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na astmę i powinny być szerzej wykorzystywane w praktyce klinicznej [75]. Mimo że wykazano użyteczność pomiaru FeNO jako wskaźnika nasilenia procesu zapalnego dróg oddechowych, część autorów na podstawie własnych doświadczeń poddaje pod wątpliwość przydatność tego testu jako markera stopnia zaawansowania astmy [49]. Według ekspertów GINA oznaczenie FeNO może być pomocne w podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem astmy. Jednak w dokumencie podkreślono, że stężenie NO w powietrzu wydychanym z oskrzeli może być zwiększone w innych chorobach, np. eozynofilowym zapaleniu oskrzeli czy alergicznym nieżycie nosa. Ponadto FeNO nie jest podwyższony w niektórych fenotypach astmy (np. astma neutrofilowa). Na poziom FeNO wpływają także zakażenia wirusowe dróg oddechowych [28].

W diagnostyce astmy istotne są także testy alergologiczne. Należą do nich punktowe testy skórne (SPT) wykonywane metodą nakłuć naskórka odpowiednim

lancetem z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi oraz oznaczenie stężenia alergenów swoistych immunoglobulin klasy E w surowicy krwi [34].

Nowym narzędziem w diagnostyce alergologicznej wykorzystywanym w ośrodkach specjalistycznych jest CRD (component-resolved diagnostics) – diagnostyka molekularna oparta na oznaczaniu przeciwciał przeciwko komponentom alergenowym [26]. Badanie to za pośrednictwem testów komercyjnych jest dostępne dla szerszej grupy pacjentów (testy: Faber, ALEX, ISAC). Ograniczeniem powszechności wykonywania tych testów są jednak wciąż stosunkowo wysokie koszty badania. CRD umożliwia przewidywanie występowania u pacjenta reakcji krzyżowych. Zjawisko reaktywności krzyżowej jest powszechne i związane z dużym podobieństwem białek, będących częścią danego alergenu (tzw. komponent alergenowych) z białkami wchodzącymi w skład innych źródeł alergenowych, nawet odległych gatunkowo. Alergenoswoiste przeciwciała IgE wytworzone pierwotnie w kierunku jednego alergenu mogą się łączyć z wieloma innymi podobnymi alergenami. Wystąpienie reakcji krzyżowej jest bardzo prawdopodobne, gdy identyczność sekwencji białek sięga 80%, a w przypadku 50% podobieństwa reakcja występuje rzadko. Przykładem alergii krzyżowej jest współistnienie ANN związanego z uczuleniem na pyłek roślin i alergii pokarmowej – zespołu alergii jamy ustnej (oral allergy syndrome, OAS), określanej także jako zespół pyłkowo-pokarmowy (w literaturze: PFS – pollen food syndrome, PFAS – pollen food allergy syndrom). PFAS jest terminem wyraźniej podkreślającym krzyżową reakcję między pyłkami a pokarmami. Zespół objawów alergicznych w jamie ustnej występuje głównie u nastolatków i młodych dorosłych, a ostatnie badania sugerują, że może występować w dzieciństwie częściej niż dotąd ustalono [48].

Na przykład główny alergen pyłku brzozy Bet v 1 (*Betula verrucosa*) jest homologiczny z alergenami owoców z podrodziny śliwowatych (np. jabłka – Mal d 1, wiśni – Pru p 4, gruszki – Pyr c 4) oraz alergenami warzyw (selera – Api g 1, marchwi – Dau c 1). Bet v 1 reaguje także krzyżowo z innymi alergenami wykazującymi wysoką homologię i podobieństwo trzyczłonowej struktury białek antygenowych z rzędu bukowatych – należą tu spokrewnione z brzozą drzewa, takie jak: olcha (Aln g 1), leszczyna (Cor a 1), dąb, buk, grab. Bet v 2, drugi z głównych alergenów brzozy, należy do profilin – termolabilnych białek szeroko rozpowszechnionych w królestwie roślin. Profiliny są pomostem pomiędzy alergią pokarmową i wziewną, odgrywają rolę w takich zespołach klinicznych jak: zespół pyłek traw – seler – marchew, pyłek drzew – orzech laskowy czy pyłek brzozy – pyłek bylicy – seler – przyprawy. Hev b 8, jeden z alergenów lateksu należący do rodziny profilin, odpowiada m.in. za objawy zespołu lateksowo-owocowego. Alergia krzyżowa nie dotyczy tylko grup alergenów roślinnych, ale obejmuje różne źródła alergenowe w tym również alergeny z królestwa zwierząt. Poza wspomnianymi panalergenami (homologi Bet v 1, profiliny) istotne w alergiach krzyżowych są także białka transportujące lipidy, polkalcyny,

enzymy (chitynazy, enolaza, glukazy) oraz panalergeny ryb, skorupiaków, mięczaków. Np. tropomiozyna, białko mięśniowe, jest ważnym alergenem krzyżowym wśród wielu bezkręgowców. Występuje m.in. w krewetce (Pen a 1), karaluchu (Bla g 7) i w roztoczach kurzu domowego (Der p 10, Der f 10) [53].

MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY

Prostym, wykorzystującym dane z wywiadu narzędziem do oceny stopnia kontroli astmy jest „Test kontroli astmy” (Asthma Control Test – ACT) [51]. Stosowane wcześniej kwestionariusze (Asthma Control Scoring System, Astma Control Questionnaire, Astma Therapy Assessment Questionnaire) były rozbudowane i trudne do wypełnienia, co wymagało nierzadko pomocy personelu medycznego. Test kontroli astmy (ACT) składa się z 5 pytań. Za odpowiedź na każde z nich pacjent może otrzymać 1–5 punktów. Uzyskanie 25 punktów oznacza pełną kontrolę astmy, 20–24 częściową kontrolę, a zdobycie 19 i mniej oznacza astmę niekontrolowaną. Wynik testu powinien być uwzględniony przez lekarza przy planowaniu leczenia. ACT był przeznaczony dla pacjentów dorosłych i dzieci od 12. roku życia. Dostępny jest również wariant testu – ACT (Childhood Asthma Control Test) dla dzieci w wieku 4–11 lat [46]. Test ten oparty jest na podobnych pytaniach jak wersja wyjściowa. Pytań jest 7 i zostały podzielone na 2 części. Na pierwsze 4 pytania ocenione w skali trzypunktowej odpowiada dziecko. Na następne 3 pytania odpowiada opiekun, wybierając jedną z 5 możliwości. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania wynosi 27. Wynik powyżej 19 punktów świadczy o dobrze kontrolowanej astmie, a poniżej o częściowej jej kontroli. Dolna granica 12 punktów świadczy o braku kontroli astmy [47].

Pacjent nie zawsze potrafi prawidłowo obiektywnie ocenić stan swojego zdrowia, zwłaszcza gdy przewlekłe występują objawy o nieznacznym nasileniu i wykazują niewielką zmienność [36]. Powolne pogarszanie się wydolności oddechowej jest dla pacjenta mało odczuwalne, przebiega niemal niezauważalnie. Dlatego konieczne jest zastosowanie innych metod oceny przebiegu choroby.

Aktualny stan zdrowia pacjenta wiarygodnie odzwierciedlają badania czynnościowe układu oddechowego. Wiarygodnym, najprostszym i najłatwiejszym do wykonania dla pacjenta badaniem jest pomiar PEF za pomocą pikfłometru (peakflowmeter), który pozwala na ocenę szczytowego przepływu powietrza w warunkach domowych. Znaczny spadek wartości PEF lub jego zmienność dobową przekraczająca 20% wskazują na pogorszenie kontroli objawów astmy. W ostatnich latach zwrócono jednak uwagę, że znaczenie pomiaru PEF w ocenie ciężkości astmy i jej przebiegu ma ograniczenia, wynikające z braku systematycznych pomiarów i małej wiarygodności zapisów. Skuteczność leczenia opartego na pomiarach PEF nie wykazuje przewagi nad leczeniem modyfikowanym wyłącznie w zależności od objawów klinicznych [19].

Wartościowszym w monitorowaniu przebiegu astmy jest badanie spirometryczne i analiza krzywej przepływu-objętość. Jednak konieczność współpracy przy wykonaniu manewrów oddechowych ogranicza grupę pacjentów, u których można wykonać to badanie, stwarzając pewne trudności w najmłodszej grupie wiekowej (ale też u niewspółpracujących pacjentów dorosłych i młodzieży). Badania spirometryczne wykonywane długofalowo służą do monitorowania przebiegu choroby i oceny skuteczności jej leczenia. Próba rozkurczowa, która ma przede wszystkim znaczenie diagnostyczne, może także być wykorzystana do monitorowania wyników leczenia [28]. Również ocena reaktywności dróg oddechowych jest badaniem przydatnym nie tylko w diagnostyce, ale i monitorowaniu chorego. W codziennej praktyce badaniem najczęściej wykonywanym jest badanie spirometryczne. Próby prowokacyjne ze spodziewanym ryzykiem wystąpienia objawów mogą być wykonywane tylko w bezpiecznych warunkach zwiększonego nadzoru. Ponadto testy te są czasochłonne i wymagają zaangażowania wyszkolonego personelu.

Biopsja błony śluzowej, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe oraz oznaczenie liczby eozynofili w indukowanej płwocinie, ze względu na ich niewielką dostępność w praktyce, są rzadko stosowane w monitorowaniu przebiegu choroby. Nie spełniają też pokładanych w nich oczekiwań metody takie jak monitorowanie aktywności zapalenia za pomocą badania eozynofilowego białka kationowego ECP (eosinophil cationic protein) w surowicy i w płwocinie oraz analiza składu kondensatu powietrza wydechowego (EBC – exhaled breath condensate). Prosty w wykonaniu testem pozwalającym na monitorowanie przebiegu leczenia astmatyków jest omówiona wyżej ocena stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym [49, 65, 69, 75].

TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE U NAJMŁODSZYCH DZIECI

W 2009 r. ukazał się ważny dokument (GINA), w którym po raz pierwszy zawarto odrębne zalecenia dotyczące dzieci z astmą oskrzelową przed ukończeniem 5. roku życia [29]. W opracowaniu wskazano na odmienności przebiegu astmy w tym przedziale wiekowym, omówiono sposoby diagnostyki, oceny ciężkości choroby, reakcji na zastosowane leczenie oraz techniki podawania leków. Aktualnie obowiązują wytyczne wg aktualizacji z 2019 r. – w tym raporcie wiele uwagi poświęcono leczeniu astmy w najmłodszej grupie wiekowej [28].

Trudności diagnostyczne napotyka się przede wszystkim u najmłodszych dzieci. Astma oskrzelowa to najczęstsza przewlekła choroba wieku dziecięcego. Astmę do ukończenia 5. roku życia określa się jako astmę oskrzelową wczesnodziecięcą, a powyżej 5. r.ż. jako astmę dzieci w wieku szkolnym. Obraz kliniczny astmy w znacznym stopniu zależy od wieku dziecka i różni się od obrazu choroby u pacjentów dorosłych. Wynika to z odmiennej budowy anatomicznej oraz z niedojrzałości układu immunologicznego. Mniejszy promień oskrzeli, mniejsza

sprężystość płuc, większe wydzielanie śluzu i możliwość czopowania oskrzeli przez wydzielinę śluzową zwiększa ryzyko obturacji. U pacjentów do ukończenia 5. roku życia objawy astmy są nieswoiste, zmienne i mogą być bardzo podobne do objawów obserwowanych w przebiegu infekcji wśród dzieci niechorujących na astmę. Najczęstszym objawem astmy jest świszczący oddech i kaszel, jednak w najmłodszej grupie wiekowej może się pojawiać także w przebiegu zakażeń wirusowych [27]. W rutynowych badaniach trudno jest stwierdzić zapalenie w obrębie dróg oddechowych, a z powodu braku współpracy nie można wykonać badań czynnościowych układu oddechowego. Badanie spirometryczne oraz oznaczenie FeNO nie są więc stosowane w tej grupie wiekowej. Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na wywiadzie osobniczym i rodzinnym, badaniu przedmiotowym dziecka oraz na ocenie odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne i rozkurczowe. Wiarygodność rozpoznania zwiększa wykazanie atopii [27, 29].

U dzieci w wieku przedszkolnym pojawiają się trudności diagnostyczne wynikające z niemożności (ze względu na brak współpracy) wykonania badań, takich jak spirometria czy oznaczenie FeNO. Do metod, których wykonanie jest możliwe u najmłodszych dzieci, należą pletyzmografia, pomiar oporu dróg oddechowych metodą okluzji, technika oscylacji wymuszonych (FOT, forced oscillation technique), oscylometria impulsowa oraz metoda rozcieńczania gazów. W związku jednak z niską dostępnością specjalistycznego sprzętu, wysokimi kosztami tych badań, brakiem jednoznacznych wartości referencyjnych i ścisłych zasad interpretacji wyników oraz wciąż nieliczną grupą odpowiednio wyszkolonych i doświadczonych specjalistów medycznych istnieją problemy w wykorzystaniu tych metod [71].

U najmłodszych dzieci rozpoznanie astmy oskrzelowej jest znacznie trudniejsze niż w starszych grupach wiekowych. Opracowano proste i łatwo dostępne narzędzie, pomocne w diagnostyce – wskaźnik przewidywania astmy (asthma predictive index, API). API powstał na podstawie badań dzieci z Tucson w USA, zwalidowany na kohorcie 1954 brytyjskich dzieci oraz 130 dzieci kolumbijskich. API jest wysoko swoisty i pozwala z dużym prawdopodobieństwem określić, u których dzieci nie ma dużego zagrożenia rozwojem astmy. Dodatnia wartość indeksu API w 3 roku życia oznacza, że około 76% zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia astmy w wieku szkolnym [12]. Najbardziej istotnym aspektem API jest możliwość wykluczenia prawdopodobieństwa astmy u małego dziecka ze świszczącym oddechem. U dziecka ze świszczącym oddechem w ciągu pierwszych trzech lat życia ujemna wartość predykcyjna API dla astmy wynosi od 93,9% w wieku 6 lat do 86,5% w wieku 13 lat [6].

Wskaźnik przewidywania astmy API jest dodatni, gdy u dziecka do lat 3 z częstymi (co najmniej 3 epizody w ciągu roku) nawrotami świszczącego oddechu obserwuje się obecność co najmniej 1 kryterium dużego:

- rozpoznanego przez lekarza atopowego zapalenia skóry u dziecka lub astmy u co najmniej jednego z rodziców,

albo 2 spośród 3 kryteriów mniejszych:

- występowanie wheezingu (świszczącego oddechu) bez infekcji,
- rozpoznanie przez lekarza alergicznego nieżytu nosa u dziecka,
- lub obecność co najmniej 4% eozynofili we krwi obwodowej [12].

Pojawiły się modyfikacje API, tzw. m-API (modified asthma predictive index) z uwzględnieniem alergii wziewnej i alergii pokarmowej uzasadniające wykonanie badań alergologicznych (SPT, alergenowoswoiste IgE) [14, 30, 31, 40, 62]. Pojawiają się także sugestie powrotu do uproszczonych kryteriów oceny [44].

W praktyce pomocna jest także ocena odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne i rozkurczowe. Jest to tzw. „próba terapeutyczna”: polega na zastosowaniu krótko działających beta2-mimetyków wziewnych (short-acting β 2-agonists, SABA) i wziewnych glikokortykosteroidów (GKS) co najmniej przez 8–12 tygodni. Wyraźna poprawa kliniczna w trakcie leczenia i nawrót lub nasilenie objawów po przerwaniu leczenia przeciwzapalnego przemawiają za rozpoznaniem astmy. Gdy leczenie nie przyniosło poprawy, należy kontynuować diagnostykę różnicową. Czasem istnieje potrzeba ponownego przeprowadzenia próby terapeutycznej.

W diagnostyce wykorzystywane są także badania w kierunku atopii, czyli oznaczenie w surowicy swoistych alergenowo IgE (asIgE), wykonanie punktowych testów skórnych lub w określonych przypadkach CRD.

W razie wątpliwości diagnostycznych należy wykonać przeglądowe zdjęcie RTG klatki piersiowej PA (posterior-anterior). Badanie radiologiczne pozwala wykryć niektóre wady wrodzone i przewlekłe zakażenia (np. gruźlicę).

Należy uwzględnić przeprowadzenie badań w kierunku wykluczenia innych chorób, które mogą być przyczyną występowania świstów oddechowych u dzieci. Do tych chorób należą: ostre zapalenie oskrzelików, wiotkość oskrzeli (bronchomalacja), dysplazja oskrzelowo-płucna, wrodzone wady układu oddechowego lub układu krążenia (np. pierścień naczyniowy), refluks żołądkowo-przełykowy, aspiracja ciała obcego, niedobór α -1 antytrypsyny, mukowiscydoza, gruźlica, niedobory odporności, zespół pierwotnej dyskinezy rzęsek, guzy klatki piersiowej [27].

ZAOSTRZENIE ASTMY OSKRZELOWEJ

Zaostrzeniem astmy określa się ostre lub podostre pogorszenie kontroli choroby, które powoduje znaczne dolegliwości (narastanie objawów duszności, kaszlu –

szczególnie podczas snu, świszczącego oddechu) i ryzyko dla zdrowia oraz wiąże się z koniecznością wizyty u lekarza lub zastosowania systemowych glikokortykosteroidów [28]. Podczas zaostrzenia obserwowane są spłylenie i przyspieszenie oddechu, zmniejszona tolerancja wysiłku, upośledzenie codziennej aktywności oraz zła odpowiedź na leki interwencyjne (rozszerzające oskrzela). Osłuchowo stwierdza się świsty i wydłużenie wydechu. W ciężkim zaostrzeniu świsty mogą być niesłyszalne, szmer pęcherzykowy ściszony (tzw. cicha klatka piersiowa). Obserwuje się wdechowe ustawienie klatki piersiowej z powodu rozdęcia płuc, widoczna jest praca dodatkowych mięśni oddechowych, tętno jest przyspieszone (bradykardia w ciężkim niedotlenieniu). U małych dzieci objawem mogą być trudności w karmieniu (dziecko „szybko się męczy”).

POSTĘPOWANIE W ZAOSTRZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ

Postępowanie zależy przede wszystkim od ciężkości zaostrzenia choroby. Jeśli chory potrafi samodzielnie ocenić nasilenie objawów i modyfikować leczenie (zgodnie z pisemnym planem postępowania) i zaostrzenie nie jest ciężkie, powinien zwiększyć częstotliwość inhalacji leku stosowanego doraźnie i zintensyfikować leczenie kontrolujące. Według nowych wytycznych GINA w razie objawów wymagających zastosowania leku doraźnego, lek rozszerzający oskrzela powinien być użyty zawsze łącznie z małą dawką wziewnego glikokortykosteroidu [28]. W nagłym, ostrym zaostrzeniu (w domu, w miejscu pracy, nauki) pacjent korzysta przede wszystkim z krótko działających beta-2 mimetyków wziewnych (SABA) w celu szybkiego zniesienia obturacji oskrzeli. Chory powinien także zostać pouczony (wcześniej, w czasie rutynowych wizyt) o ewentualności wczesnego zażycia glikokortykosteroidów systemowych. Zalecane jest przygotowanie pacjentowi pisemnego planu postępowania na wypadek zaostrzenia, z instruktażem stosowania leków.

Gdy pacjent z zaostrzeniem trafia pod opiekę personelu medycznego, wymaga szybkiej pomocy i sprawnego działania. Wywiad zebrany od chorego powinien uwzględniać czas trwania objawów, stosowane dotychczas leczenie, leki które zostały przyjęte od momentu zaostrzenia oraz odpowiedź na podjęte działania terapeutyczne. Należy również poszukiwać przyczyn zaostrzenia.

Do zaostrzenia astmy dochodzi w wyniku nieefektywnego leczenia lub ekspozycji na czynnik wyzwalający (alergen). W trakcie zaostrzenia obserwowane są trudności z oddychaniem, pacjent często jest niespokojny i pobudzony. Chory opiera się o różne przedmioty, żeby wspomóc pracę mięśni oddechowych. W ciężkim zaostrzeniu nie może wypowiedzieć całego zdania na wydechu, a w miarę narastania duszności pojawiają się trudności z wypowiedzaniem pojedynczych wyrazów. W badaniu przedmiotowym stwierdza się tachypnoe, w ciężkim zaostrzeniu u dorosłych zwykle ponad 30 oddechów/minutę (inne normy częstotliwości oddechów u małych dzieci – zob. tabela 1), przyspieszenie

Tabela 1. Normy częstości oddechu u dzieci do 5 r. ż.

Wiek dziecka	Normy częstotliwości oddechu
0–2 m.ż.	<60
2–12 m. ż.	<50
1–5 r.ż	<40

czynności serca ponad 120/min. U pacjenta może występować tętno dziwaczne, sinica, spada saturacja poniżej 90%. W ciężkim zaostrzeniu astmy można nie stwierdzać osłuchowo świstów oddechowych – tzw. „cicha klatka piersiowa”. Pojawienie się świstów po zastosowanym wstępnie leczeniu bronchodilatacyjnym jest zwiastunem dobrej reakcji na leki. Ważnym wskaźnikiem hipowentylacji jest stężenie dwutlenku węgla we krwi. W ciężkim zaostrzeniu szczególnie niepokojące są objawy takie jak: cisza nad klatką piersiową w badaniu osłuchowym, ruchy paradoksalne klatki piersiowej i brzucha, zwolnienie czynności serca (bradykardia), senność i zaburzenia świadomości. Wówczas należy pilnie rozważyć wspomaganie oddechu (sztuczna wentylacja).

W trakcie badania pacjenta należy także brać pod uwagę inne przyczyny duszności i świstów oddechowych, takie jak: POChP, zapalenie płuc, reakcję anafilaktyczną, obecność ciała obcego w drogach oddechowych, zator tętnicy płucnej, rozstrzenie oskrzeli, guzy okolicy podgłośnia i obrzęk płuc.

U pacjenta z dusznością w przebiegu zaostrzenia astmy jeszcze przed dokonaniem pełnej oceny stanu chorego należy rozpocząć tlenoterapię, dążąc do utrzymania Sat. O₂ powyżej 94% (co najmniej 92%). Kolejnym krokiem jest włączenie do leczenia wziewnych SABA. Początkowo (zwykle pouczony pacjent stosuje lek jeszcze w domu), podaje się 2 dawki salbutamolu w postaci pMDI (u małych dzieci przez komorę inhalacyjną z maską twarzą lub przez ustnik) lub 1 dawkę DPI, a w warunkach szpitalnych – częściej 5 mg salbutamolu w nebulizacji tlenowej co 20 minut w ciągu pierwszej godziny. Innym wziewnym SABA, służącym do przerywania duszności w czasie zaostrzenia astmy, a także używanym do zapobiegania powysiłkowemu napadowi duszności, jest fenoterol. W związku z wykonywaniem świadczeń leczniczych pielęgniarka i położna jest uprawniona do podania pacjentowi bez zlecenia lekarskiego produktów leczniczych zamieszczonych w wykazie stanowiącym załącznik nr 1 do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. Wśród wymienionych leków są m.in. tlen, budesonid i salbutamol do nebulizacji, a także hydrokortyzon do wstrzyknięć dożylnych [59].

W każdym przypadku zaostrzenia ciężkiego należy podać systemowe GKS: doustnie prednizolon, a w razie nietolerancji leku doustnego należy podać dożylnie metyloprednizolon. Jako ekwiwalent metyloprednizolonu w zaleceniach GINA wymieniony jest hydrokortyzon, powszechnie stosowany w polskich szpitalach

i placówkach pierwszego kontaktu z pacjentem [28]. Systemowe glikokortykosteroidy odgrywają ważną rolę w leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy we wszystkich grupach wiekowych. Zapobiegają progresji zaostrzenia i zmniejszają konieczność przenoszenia pacjentów do oddziałów intensywnej opieki medycznej. W zaostrzeniu ciężkim do opanowania objawów choroby zwykle wystarcza kuracja prednizolonem w dawce 1–2 mg/kg m.c. (dawka maks. 20 mg <2. r.ż. oraz maks. 30 mg pomiędzy 2.–5. r.ż.) lub ekwiwalentem doustnie przez 3–5 dni, bez zmniejszania dawki. U pacjentów dorosłych zalecana dawka początkowa prednizolonu wynosi 30–60 mg p.o. W przypadku nietolerancji leku doustnego należy podać dożylnie metyloprednizolon w dawce 1–2 mg/kg m.c. co 6 godzin w pierwszej dobie leczenia [28]. U pacjentów dorosłych zalecana dawka początkowa metyloprednizolonu to mg i.v., a hydrokortyzonu – 100–300 mg i.v. Po uzyskaniu poprawy w dalszym leczeniu należy kontynuować wziewnie GKS.

W leczeniu pacjentów w stanie astmatycznym zastosowanie znajduje także bromek ipratropium. Lek ma działanie rozszerzające oskrzela – zmniejsza napięcie mięśni gładkich ścian oskrzeli przez blokowanie receptorów muskarynowych i hamowanie działania acetylocholino (SAMA, short acting muscarinic antagonist). Zastosowanie go z salbutamolem w ramach leczenia uzupełniającego w zaostrzeniach astmy daje dobre wyniki [28]. W nebulizacji podaje się go dorosłym w dawce 0,5 mg co 4–6 h.

W kolejnym rzucie w leczeniu ciężkiego zaostrzenia astmy drogą dożylną podaje się teofilinę, która do niedawna była głównym lekiem w leczeniu astmy. Rola teofiliny w leczeniu zaostrzeń astmy, ze względu na możliwość wystąpienia groźnych objawów niepożądanych, pozostaje obecnie kontrowersyjna.

Inne leki brane pod uwagę w trakcie terapii stanu astmatycznego to adrenalina – jest podawana domięśniowo, gdy SABA są niedostępne lub gdy inne substancje lecznicze są nieskuteczne. Adrenalina jest lekiem pierwszego rzutu w przypadku reakcji anafilaktycznej.

Przy braku poprawy po wstępnym leczeniu może być stosowany siarczan magnezu w nebulizacji jako adiuwant do standardowego leczenia wziewnego salbutamolem i bromkiem ipratropium. Możliwe jest także podanie dożylnie w jednej dawce 40–50 mg/kg (maksymalnie 2 g) w powolnym wlewie dożylnym (20–60 min) [28].

W przypadku braku poprawy w wyniku zastosowanego leczenia pacjent powinien być przekazany do oddziału intensywnej terapii.

LEKI KONTROLUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY

Leki stosowane w terapii astmy dzieli się na dwie główne kategorie [28]. Omówione powyżej w leczeniu stanu astmatycznego należą do grupy tzw. leków interwencyjnych (inaczej przynoszących ulgę, ratujących) i są stosowane doraźnie w zaostrzeniach. Zmniejszenie lub całkowita eliminacja potrzeby doraźnego leczenia interwencyjnego jest celem leczenia astmy oskrzelowej i stanowi o sukcesie prowadzonej terapii.

Drugą, podstawową grupą są leki kontrolujące przebieg choroby. Astma wiąże się z przewlekłym podawaniem leków o działaniu przeciwzapalnym, które zmniejszają ryzyko przyszłych zagrożeń – zaostrzeń choroby i upośledzenia funkcji płuc [28]. Leki kontrolujące przebieg choroby są stosowane w terapii przewlekłej. Zmniejszają stan zapalny, pozwalają kontrolować objawy, redukują ryzyko zaostrzeń. Do tej grupy leków należą przede wszystkim wziewne GKS, LABA, leki przeciwleukotrienurowe (LTRA, antagoniści receptora leukotrienowego) oraz doustne preparaty teofiliny. Wcześniej powszechnie stosowane były także kromony, jednak mają one słabe działanie przeciwzapalne. Do grupy leków kontrolujących należą także leki biologiczne: omalizumab, mepolizumab czy benralizumab.

Wiedzę na temat leków stosowanych w astmie oraz urządzeń stosowanych w aeroterapii powinni posiadać wszyscy zaangażowani w proces terapii i instruktaż pacjentów oraz ich opiekunowie: lekarze, pielęgniarki i inni członkowie zespołu medycznego.

Lekami pierwszego rzutu, niezależnie od wieku pacjenta, są glikokortykosteroidy wziewne. Najnowsze rekomendacje GINA niosą istotną zmianę w stosunku do dotychczasowych zaleceń. Ta zmiana podyktowana jest troską o bezpieczeństwo pacjentów. Dotychczas w 1 stopniu leczenia astmy zalecane były doraźnie krótko działające beta2-mimetyki wziewne. Obecnie GINA zaleca stosowanie małych dawek wziewnego glikokortykosteroidu w połączeniu z lekiem szybko rozszerzającym oskrzela (w połączeniu z formoterolem w jednym inhalatorze) jako preferowaną metodę leczenia doraźnego we wszystkich stopniach astmy (1–5), poczynając już od stopnia 1. Polecane dotąd przez ekspertów GINA w leczeniu doraźnym w stopniu 1 intensywności terapii SABA zostały przesunięte na miejsce leczenia alternatywnego, ale zawsze zaleca się ich podanie w połączeniu z wziewnym glikokortykosteroidem w niskiej dawce. Jest to zmiana bardzo istotna, która wynika z tego, że stosowanie tylko SABA bez dołączonych leków kontrolujących chorobę, niesie ze sobą ryzyko groźnych zaostrzeń. Nowe podejście w rekomendacjach ekspertów GINA ma przeciwdziałać także utrwalaniu się niewłaściwych trendów wśród pacjentów. Chorzy polegają często tylko na lekach ratun-

kowych i przerywają terapię wziewnymi GKS, których działanie jest dla pacjentów mniej widoczne. Pacjenci stosując SABA w monoterapii, narażali się na ryzyko ciężkich zaostrzeń. Eksperti GINA na pierwszym miejscu wymieniają prewencję groźnych dla chorego zaostrzeń i zgonów oraz poprawę bieżącej kontroli astmy. Podkreślono, że astma niezależnie od stopnia ciężkości jest potencjalnie groźną chorobą, a zaostrzenia mogą doprowadzić do zgonu chorego [28]. Potwierdzają to dane epidemiologiczne [18, 57]. Ze względów bezpieczeństwa uległy też modyfikacji rekomendacje na 2 stopniu leczenia astmy. Wśród preferowanych terapii do niskiej dawki wziewnego glikokortykosteroidu w terapii przewlekłej dodano leczenie doraźnie niską dawką wziewnego GKS w połączeniu z formoterolem lub niską dawką wziewnego glikokortykosteroidu łącznie z SABA. Terapia 2 stopnia leczenia astmy jest kontynuacją terapii w stopniu 1, ale z większą intensywnością pod względem konieczności użycia leku, z płynnym przejściem do terapii SMART w stopniu 3 i 4.

Wziewne GKS zmniejszają częstotliwość zaostrzeń, stopień ciężkości objawów i zużycie leków tzw. ratujących. Dokładnie przebadano bezpieczeństwo tych leków, w tym także u dzieci poniżej 5. roku życia [73]. Naloty pleśniawkowe w jamie ustnej i chrypka występują głównie u dzieci, których rodzice nie zostali poinformowani o prawidłowym sposobie podawania leku lub nie stosują się do otrzymanych zaleceń. W chwili uzyskania dobrej kontroli choroby co około 3 miesiące podejmowane są próby redukcji dawki wziewnych GKS o 50% z oceną ewentualnej zmiany w kontroli objawów. W przypadku braku kontroli podczas stosowania wziewnych GKS, zanim zostanie zwiększona dawka leku, trzeba rozważyć inne przyczyny utrzymywania się objawów klinicznych. Należy upewnić się co do prawidłowości rozpoznania astmy, wykluczyć obecność chorób współistniejących (np. refluks żołądkowo-przełykowy), wziąć pod uwagę złą technikę inhalacji leku, nieregularność zażywania leków czy też obecność czynników zaostrzających (infekcja, ekspozycja na czynniki drażniące i alergeny). Po wykluczeniu powyższych przyczyn stwierdza się z dużym prawdopodobieństwem, że za brak kontroli astmy odpowiada zbyt mała intensywność leczenia i należy zwiększyć dawkę wziewnych GKS i/lub dołączyć do leczenia lek antyleukotrienowy (LTRA).

Leczeniem alternatywnym w stosunku do niskich dawek wziewnych GKS są leki antyleukotrienurowe (LTRA). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą przyjmować wziewnych GKS. LTRA są przydatne także w połączeniu z niskimi dawkami wziewnych GKS. Częstotliwość występowania objawów niepożądanych w trakcie zażywania LTRA jest zbliżona do placebo. W młodszej grupie wiekowej wśród objawów niepożądanych wymieniane są np. koszmary senne [7].

Wykazano, że wśród dzieci i młodzieży z astmą przewlekłą lekką i umiarkowaną stosowanie wziewnych GKS przez co najmniej miesiąc dawało mniej zaostrzeń

astmy wymagających podania GKS systemowych, a także zauważono, że dzieci te miały lepsze parametry funkcji płuc i kontrolę objawów astmy niż u dzieci leczonych montelukastem [13]. Wyniki przemawiające na korzyść wziewnych GKS przedstawiono też w badaniu przeprowadzonym przez Szefflera i wsp., gdzie wykazano, że w grupie dzieci z łagodną astmą, które otrzymywały przez 52 tygodnie budesonid, częstotliwość zaostrzeń była mniejsza o 25% niż w grupie dzieci, które otrzymywały montelukast [66].

W leczeniu astmy źle kontrolowanej stosuje się wziewne GKS i długo działający beta2-mimetyk (LABA). Długo działający beta2-mimetyk może być podawany głównie jako lek dodatkowy do stosowanego w leczeniu wziewnym GKS, nigdy w monoterapii. Leki te nie są stosowane u dzieci poniżej 6. roku życia. Połączenie wziewnych GKS i LABA jest skuteczną i bezpieczną metodą w zwalczaniu astmy, a także pozwala osiągnąć większe korzyści w kontroli objawów astmy niż tylko większa dawka wziewnego GKS. Kolejne raporty GINA zalecają dodanie LABA do małych i średnich dawek wziewnych GKS w celu osiągnięcia dobrej kontroli astmy. Wielu pacjentów korzysta z tej kombinacji leczenia, używając dwóch inhalatorów – odpowiednio dla budesonidu i formoterolu w jednym inhalatorze stosowanych przewlekłe i w razie potrzeby („na żądanie”) zyskał akronim SMART (Single Maintenance and Relief Therapy). W kilku badaniach udowodniono, że u chorych leczonych mniejszą dawką budesonidu z formoterolem w jednym inhalatorze podawanymi przewlekłe i na „żądanie” uzyskuje się lepszą kontrolę astmy niż u chorych leczonych większą dawką budesonidu lub stałą kombinacją budesonidu i formoterolu oraz dodatkowym („na żądanie”) wziewnym bronchodilatorem. Ponadto grupa pacjentów leczona według modelu SMART doświadczała znacząco mniej ciężkich zaostrzeń astmy oraz zużywała mniej wziewów „na żądanie” [52, 55, 56]. Dotychczas połączenie budesonidu z formoterolem w jednym inhalatorze było leczeniem zalecanym od 3 stopnia terapii astmy. Według najnowszych wytycznych GINA stosowanie małych dawek wziewnego glikokortykosteroidu w połączeniu z lekiem szybko rozszerzającym oskrzela (jako preferowana metoda leczenia doraźnego) jest zalecane we wszystkich stopniach terapii astmy, począwszy od stopnia 1 [28].

W zaostrzeniach astmy oskrzelowej znalazł zastosowanie krótko działający lek antycholinergiczny – bromek ipratropium. Natomiast tiotropium jest długo działającym lekiem antycholinergicznym (LAMA, long acting muscarinic antagonist) zaliczanym do kontrolujących chorobę: tiotropium zarejestrowano do leczenia astmatyków od 2014 r. Eksperti GINA zalecają dołączenie tiotropium jako terapię drugiego rzutu u dorosłych pacjentów z astmą w stopniu 4. i 5., u których choroba nie jest dobrze kontrolowana, mimo stosowanego leczenia. Tiotropium poprawia wydolność układu oddechowego, wydłuża czas między zaostrzeniami i zmniejsza liczbę zaostrzeń [28, 63].

Inną grupą leków w astmie oskrzelowej są metylokasantyny i należąca do niej teofilina. Teofilina jest nieselektywnym inhibitorem fosfodiesteraz, której najważniejszym działaniem u pacjentów z astmą jest rozkurczanie mięśni gładkich oskrzeli, oskrzelików i naczyń krwionośnych płuc. Teofilina wykazuje także działanie przeciwzapalne. Jednak wąski indeks terapeutyczny i osobnicza zmienność metabolizmu tego leku jest poważną wadą. Skuteczność teofiliny w terapii wstępnej jest mniejsza niż w przypadku niskich dawek wziewnych GKS, a działania niepożądane są bardziej powszechne [5].

W przeszłości stosowano kromoglikany, dziś mają jednak marginalne znaczenie. Skuteczność kromoglikanu sodowego w astmie wg niektórych badań nie różni się znacząco od placebo [67].

W chorobach alergicznych, takich jak: alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, czy atopowe zapalenie skóry zastosowanie znajdują doustne leki przeciwhistaminowe (LPH1 p.o.) Nie są zalecane w podstawowym leczeniu astmy, chyba że współistnieje z wymienionymi schorzeniami [28]. Pojawiają się doniesienia o skuteczności tych leków w niektórych fenotypach astmy [70, 72].

W zaostrzeniach astmy są stosowane glikokortykosteroidy systemowe. Doustne podanie ze względu na relatywnie krótki czas wchłaniania, mniejszy efekt mineralokortykotropowy i większą elastyczność w dawkowaniu jest zalecane bardziej od podania pozajelitowego. Jednak wskazaniem do włączenia GKS systemowych jest także astma ciężka, której kontroli nie osiągnięto za pomocą innych grup leków. Zgodnie z wytycznymi zawartymi w raporcie GINA, gdy nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli w najcięższych postaciach astmy atopowej za pomocą wysokich dawek wziewnych GKS w połączeniu z innymi lekami kontrolującymi (m.in. tiotropium, LABA, teofilina, LTRA) zaleca się leki biologiczne [28]. W Polsce omalizumab oraz mepolizumab są dostępne w programach lekowych finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia w wybranych ośrodkach klinicznych. Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE, zalecanym jako lek I rzutu, oznacza to, że przy spełnieniu innych określonych warunków nie ma konieczności włączania przewlekłe systemowych GKS [17]. Leczenie systemowymi GKS wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu objawów niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, w przeciwieństwie do terapii biologicznej, która jest leczeniem zdecydowanie bezpieczniejszym.

Innym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu astmy jest mepolizumab, który charakteryzuje się wysokim powinowactwem i swoistością do interleukiny-5 (IL-5), która odgrywa istotną rolę w procesie zapalnym w drogach oddechowych u chorych na astmę. W 2015 r. zarejestrowano mepolizumab na terenie Unii Europejskiej oraz w Polsce do leczenia astmy ciężkiej o fenotypie eozynofilowym. Aktualne dane nie wskazują na istotne różnice w skuteczności omalizumabu i mepolizumabu.

Wykazano, że u pacjentów z ciężką astmą, mepolizumab wydaje się co najmniej tak samo skuteczny jak omalizumab i że profile tolerancji obu tych terapii nie różnią się w sposób znaczący [15, 50].

W ciężkiej, niekontrolowanej astmie eozynofilowej w USA i Europie uzyskał rejestrację benralizumab. Jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem łączącym się z podjednostką alfa receptora IL-5. Skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu potwierdzono w badaniach klinicznych SIROCCO oraz CALMA, w których ogółem wzięło udział 2295 chorych. U badanych pacjentów uzyskano zmniejszenie liczby eozynofilów krwi obwodowej, zmniejszenie liczby zaostrzeń, poprawę parametrów czynnościowych oraz ograniczenie dawki stosowanych systemowych GKS lub ich odstawienie [25].

Badaniami klinicznymi objęte są także inne leki biologiczne, np. reslizumab, który podobnie jak mepolizumab jest przeciwciałem przeciwko IL-5 [11]. Innym lekiem, który być może znajdzie zastosowanie w astmie jest dupilumab. Jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw podjednostce alfa receptora IL-4, które hamuje sygnalizowanie IL-4 oraz IL-13. Z wyników badania trzeciej fazy wynika, że poprawia funkcje płuc oraz znacząco redukuje zaostrzenia u chorych z trudną do kontrolowania astmą [10].

IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA

U pacjentów z astmą oskrzelową należy rozważyć także swoistą immunoterapię alergenową (ITA) podjęzykową (sublingual immunotherapy, SLIT) lub podskórną (subcutaneous immunotherapy, SCIT). Badania dostarczają dowody na skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą oskrzelową, po uwzględnieniu przeciwwskazań do jej stosowania. Bez względu na przeciwwskazania do immunoterapii obejmują: niekontrolowaną astmę oskrzelową (FEV1 poniżej 70%), choroby autoimmunologiczne w aktywnej fazie choroby, nowotwory złośliwe oraz AIDS. Względnymi przeciwwskazaniami są: astma częściowo kontrolowana, choroby autoimmunologiczne w fazie remisji, stosowanie leków z grupy β -blokerów, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz niedobory odporności. Swoista immunoterapia alergenowa indukuje zależną od IgE tolerancję immunologiczną na alergeny zawarte w szczepionce, ma działanie immunomodulujące, które przekłada się na skuteczność kliniczną tego sposobu leczenia. Wskutek ITA dochodzi do zmiany fenotypu limfocytów Th z dominującego u osób z alergią Th2 w kierunku Th1, przeważających w prawidłowo reagującym układzie immunologicznym. Obserwowany jest wzrost syntezy IL-10 przez limfocyty T, monocyty, makrofagi oraz komórki B. Wzrasta synteza TGF- β , który hamuje funkcje komórek tucznych, a wraz z IL-10 powoduje wzrost aktywności komórek T regulatorowych. IL-10 zmniejsza wydzielanie cytokin prozapalnych przez komórki Th2. Aktywowane jest także zjawisko przełączania klas immunoglobulin z IgE w kierunku IgG4,

IgG4 i IgA. Skuteczność immunoterapii wyraża się złagodzeniem lub nawet ustąpieniem objawów choroby oraz zmniejszeniem dawek stosowanych przez pacjenta leków [1, 37]. Nie ma jednak pewnych ani spójnych dowodów na to, że stosując immunoterapię alergenową, można poprawić parametry czynności płuc [3].

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Niezależnie od decyzji o włączonym leczeniu farmakologicznym, należy dążyć do redukcji czynników wpływających na pogorszenie kontroli choroby. Zakres tego postępowania obejmuje eliminację lub ograniczenie wpływu czynników przyczynowych, zaostrzających przebieg choroby oraz edukację.

Do czynników drażniących należą: zanieczyszczone powietrze, szkodliwe pary, dymy, a także dym tytoniowy. Palenie tytoniu oraz bierne wdychanie dymu tytoniowego zwiększa ryzyko złej kontroli astmy i hospitalizacji z powodu zaostrzenia, przyspiesza spadek czynności płuc, zmniejsza skuteczność wziewnych i systemowych glikokortykosteroidów, może także prowadzić do POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc). Ochrona przed zakażeniami poprzez szczepienia ochronne i unikanie skupisk ludzi w okresie infekcji pozwala zapobiegać zaostrzeniom. W miarę możliwości należy zmniejszać narażenie na uczulające alergeny. Istotne także jest dążenie do utrzymania prawidłowej masy ciała. Częstotliwość występowania astmy jest większa u osób otyłych, u których wskaźnik BMI (body mass index) przekracza 30 kg/m². EkspertiGINA zalecają, by zachęcać pacjentów z astmą do regularnej aktywności fizycznej oraz wzbogacania diety w owoce i warzywa, a także unikania szkodliwej żywności, zawierającej liczne związki chemiczne (barwniki, konserwanty) ze względu na ogólne korzyści dla zdrowia [28].

Edukacja oparta jest na indywidualnym kontakcie lekarza lub pielęgniarki z pacjentem (lub jego opiekunem). Podkreśla się istotne znaczenie pisemnego planu leczenia oraz instrukcji postępowania na wypadek zaostrzenia choroby. Edukacja obejmuje naukę technik inhalacji oraz sposobu przyjmowania innych leków (np. żucie tabletki montelukastu, nie połykanie). Istotne jest przygotowanie pacjenta pod kątem właściwej oceny stopnia ciężkości choroby, wczesnego rozpoznania pogorszenia oraz sposobów postępowania w zaostrzeniu choroby (pisemny plan postępowania).

Mimo że wciąż niewiele badań dostarcza informacji o skuteczności podejmowanych działań związanych z eliminacją alergenów, a w wielu opracowaniach podaje się pod wątpliwość skuteczność tych zabiegów, to jednak ich unikanie jest rekomendowane przez konsensusy EAACI oraz WHO [9]. Eliminowanie lub unikanie uczulających alergenów nie zawsze jest możliwe, należy jednak dążyć do jego realizacji. Istotna jest edukacja prowadzona przez przeszkoloną pielęgniarkę i/lub lekarza na temat możliwych sposobów unikania alergenów.

Korzystne wydaje się też przygotowanie pisemnej informacji pacjentowi dotyczącej zasad zmniejszenia narażenia na uczulające alergen.

TERAPIA INHALACYJNA – PODSTAWA LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO

W astmie największe znaczenie ma terapia inhalacyjna – aeroterapia jest najbardziej skuteczną metodą leczenia astmy. Podanie leku bezpośrednio do oskrzeli umożliwia jego działanie w miejscu, gdzie toczy się proces zapalny. Ta droga podania substancji pozwala na uzyskanie większego stężenia leku w docelowym miejscu jego działania, umożliwia również ograniczenie działań niepożądanych [21]. Jednak terapia inhalacyjna wiąże się z koniecznością opanowania właściwej techniki używania różnego typu inhalatorów. Skuteczność terapii zależy głównie od prawidłowej metody inhalacji oraz właściwego użycia inhalatora. Błędy, w zależności od typu inhalatora, popełnia nawet do 80% pacjentów. Mogą one być niezależne od urządzenia i wynikać z samego sposobu przyjmowania leku przez pacjenta, jak również zależne od inhalatora i wynikać z konstrukcji i mechanizmów działania poszczególnych jego typów. Brak umiejętności posługiwania się inhalatorem lub nieprawidłowa technika powoduje, że do płuc docierać może mniejsza ilość leku, a tym samym ograniczona zostanie jego skuteczność. Pacjenci często korzystają z dostępnych urządzeń w nieprawidłowy sposób, wymagają więc właściwej edukacji przeszkolonej pielęgniarki lub lekarza [58].

Trwają intensywne prace nad zbudowaniem doskonalszych, przyjaznych pacjentom inhalatorów. Taki „idealny inhalator” powinien mieć prostą konstrukcję, by zminimalizować liczbę czynności przy jego obsłudze, powinien cechować się niskimi przepływami wdechowymi, co zapewniłoby łatwą i intuicyjną jego obsługę. Inhalator powinien także mieć licznik dawek i uwzględniać dostosowanie do potrzeb pacjentów z określonymi niepełnosprawnościami.

W 2014 r. badacze z Lublina i Zamościa przeprowadzili, korzystając z kwestionariusza ankiety, badanie wśród 153 pielęgniarek zatrudnionych w szpitalach i placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Większość ankietowanych nigdy nie uczestniczyła w szkoleniu z aeroterapii w astmie dziecięcej, a wykorzystując inne metody samokształcenia połowa uaktualniała swoją wiedzę 4–5 lat

temu. Na 38 możliwych punktów z wiedzy o technikach inhalacyjnych respondenci otrzymali średnio 23,76± 3,15 pkt. Większy poziom wiedzy w zakresie technik inhalacyjnych w astmie obserwowano u pielęgniarek zatrudnionych w oddziałach/poradniach pulmonologicznych lub alergologicznych, z wyższym wykształceniem i starszym wiekiem [8]. Właściwie przeszkolona pielęgniarka odgrywa istotną rolę w leczeniu pacjenta z astmą zarówno przez edukację pacjenta i jego rodziny, jak też podanie zgodnie z aktualną wiedzą zleconych leków wziewnych.

Szczególna sytuacja w prowadzeniu terapii inhalacyjnej dotyczy dzieci, a także osób w podeszłym wieku. Szczególną grupą są także pacjenci niewspółpracujący, nieumiejący korzystać z niektórych inhalatorów z powodu upośledzenia umysłowego. W zależności od wieku pacjenta i możliwości współpracy preferowane są różne typy inhalatorów. W przypadku zastosowania u małych dzieci i u chorych niewspółpracujących komory inhalacyjnej do podawania aerozolu nie jest konieczna koordynacja wdechu w celu wyzwolenia dawki leku, jak to się dzieje w przypadku inhalatorów proszkowych [21].

Mimo że u młodszych dzieci nebulizacje są alternatywą wobec leczenia z użyciem komory inhalacyjnej nie są polecane w leczeniu przewlekłym (tabela 2). Nebulizatory dostarczają lek do płuc mniej precyzyjnie, maska nebulizatora nie przylega do twarzy tak dokładnie jak w pMDI z komorą inhalacyjną. Nebulizatory zalecane są głównie w trakcie leczenia zaostrzeń, wtedy stosowane są wyższe dawki leków, a współpraca z chorym dzieckiem często jest utrudniona – dzieci są niespokojne, często reagują płaczem, co utrudnia terapię i zmniejsza efektywność leczenia. Mimo że w czasie płaczu w opinii rodziców dziecko pozornie „oddycha lepiej” niż gdy jest spokojne, zwiększa się wtedy przepływ wdechowy, wydłużają się przerwy między oddechami, czego następstwem jest znaczne zmniejszenie depozycji płucnej leku, natomiast zwiększa się depozycja ustno-gardłowa. Podawanie leku podczas snu za pomocą pMDI z KI z maseczką także nie daje oczekiwanych efektów [23].

INHALATOR pMDI Z KOMORĄ INHALACYJNĄ

Inhalator pMDI, czyli inhalator ciśnieniowy z dozownikiem, zawiera lek w postaci gazowej, który podawany jest w odmierzonej dawce. Podczas stosowania tego typu

Tabela 2. Preferowane typy inhalatorów w zależności od wieku dziecka (wg GINA [28] w modyfikacji własnej)

Wiek dziecka	Preferowany inhalator	Alternatywnie
0–3 lat	pMDI z KI z maską twarzową	Nebulizator z maską twarzową
4–5 lat	pMDI z KI z ustnikiem	pMDI z KI z maską twarzową lub nebulizator z ustnikiem lub z maską twarzową
> 5. roku życia	DPI, pMDI aktywowany wdechem pMDI z KI z ustnikiem	Nebulizator z ustnikiem

pMDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem, DPI – inhalator suchego proszku, KI – komora inhalacyjna.

inhalatora bardzo istotne jest skoordynowanie oddechu z chwilą uwolnienia leku z dozownika, co jest wadą tego typu inhalatora. Do zalet pMDI należą skuteczność, małe rozmiary, natychmiastowa gotowość do użycia, co ma znaczenie w nagłych zaostrzeniach astmy. Inhalatory pMDI nie są zalecane małym dzieciom ani osobom w starszym wieku. W tych grupach wiekowych inhalator pMDI może być stosowany z użyciem dodatkowo komory inhalacyjnej (tzw. spejsera). Komora inhalacyjna (KI) jest zbudowana z plastikowego pojemnika o kształcie przezroczystej lub półprzezroczystej tuby, co pozwala obserwować, jaka dawka leku została wchłonięta. Ma ustnik lub maskę twarząwą oraz miejsce gdzie zakłada się inhalator pMDI. Dawka leku, po uprzednim wstrząśnięciu inhalatora, uwalniana jest do komory. Pacjent wykonuje w tym czasie powolny, możliwie głęboki wdech. Do zalet korzystania z komór inhalacyjnych należą ograniczenie ryzyka zakażeń grzybicą jamy ustnej, zwiększenie ilości wchłanianego leku w dolnych drogach oddechowych oraz mniejsze ryzyko podrażnień błony śluzowej gardła. U młodszych dzieci inhalacje pMDI z użyciem KI powinny być przeprowadzone, gdy dziecko jest spokojne. Pobudzenie i płacz, a także czkawka wpływają na ograniczając skuteczność prowadzonej inhalacji. U dzieci starszych zalecane jest wykonanie 2–5 jak najgłębszych oddechów w jak najkrótszym czasie po uwolnieniu dawki leku z inhalatora ciśnieniowego [21].

INHALATOR SUCHEGO PROSZKU

Inhalator suchego proszku (DPI, dry powder inhaler) można zdefiniować jako indywidualne urządzenie inhalacyjne tworzące aerozol z leku będącego w postaci proszku. Inhalatory suchego proszku są zaawansowanymi technologiczne, powszechnie dostępnymi urządzeniami przeznaczonymi do podawania leków drogą wziewną. DPI są jednak grupą niejednorodną, poszczególne inhalatory różnią się znacznie między sobą pod względem budowy i działania. Te różnice przekładają się na różną skuteczność kliniczną tych samych leków z identyczną dawką nominalną lecz inhalowanych z różnych DPI. Cechą wszystkich inhalatorów suchego proszku (Turbuhaler, Dysk, Aerolizer, Cyclohaler, Cyklohaler nowej generacji, Novolizer, Easyhaler, Handihaler, Twisthaler, Nexthaler) jest ich aktywacja wdechem chorego. Liczba nowych konstrukcji ciągle rośnie. Dane ze sprzedaży leków inhalacyjnych w 2010 r. z 5 największych krajów w Unii Europejskiej pokazały, że rynek DPI przekracza 50% wszystkich inhalatorów indywidualnych, więc ta grupa inhalatorów zaczyna dominować na rynku urządzeń inhalacyjnych [22].

NEBULIZACJE W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ

Nebulizacja to metoda rozpraszania roztworów lub zawiesin w leczeniu inhalacyjnym chorób układu oddechowego. Nebulizacje są stosowane zarówno w leczeniu ambulatoryjnym, jak i w warunkach szpitalnych. Znajdują zastosowanie w astmie oskrzelowej, ale też w wielu ostrych i przewlekłych chorobach układu oddechowego (ostre zapalenie krtani, zapalenie oskrzeli,

zapalenie oskrzelików, przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscydoza). W ostatnim czasie obserwuje się dynamiczny rozwój rynku nebulizatorów. Dotychczas w Polsce najbardziej rozpowszechnione są nebulizatory pneumatyczne, głównie te o pracy ciągłej, jednak bardziej dostępne stają się też nebulizatory siateczkowe.

Pacjenci i rodzice dzieci, u których zalecono leki do nebulizacji, zwracają się często z pytaniami do lekarza i/lub do pielęgniarki, jaki rodzaj nebulizatora należy wybrać. Mogą oni także poprosić o zaprezentowanie jak należy używać nebulizatora. Właściwa edukacja pacjenta oraz jego rodziny w zakresie technicznych aspektów nebulizacji jest ważnym elementem skutecznego i bezpiecznego leczenia.

Nebulizacja u pacjentów leczonych przewlekle z powodu astmy oskrzelowej jest metodą alternatywną dla innych technik inhalacji. Jest jednak najtrudniejszą, czasochłonną i kosztowną metodą aerzoloterapii. Nie zawsze i nie w każdych warunkach może być przeprowadzona, wymaga w większości nebulizatorów dostępu do źródła energii elektrycznej (lub naładowanego akumulatora jeśli urządzenie takie zawiera). Dla niektórych pacjentów (opiekunów dzieci) istotny może być aspekt finansowy, faworyzujący nebulizację względem innych metod inhalacji (dla osób posiadających już nebulizator).

Nebulizacja jest metodą z wyboru w ciężkich zaostrzeniach astmy zagrażających życiu, pozwala (nebulizacje tlenowe) prowadzić jednocześnie tlenoterapię. Z nebulizatorów korzystają pacjenci, którzy nie potrafią używać pMDI (z komorą inhalacyjną lub bez) lub DPI, a także w przypadku konieczności podawania dużych dawek leku lub gdy dana substancja lecznicza występuje jedynie w postaci roztworu do nebulizacji. Nebulizacja jest jedyną skuteczną metodą dostarczenia leku do dolnych dróg oddechowych u pacjentów nieprzytomnych.

Inhalator (nebulizator) to urządzenie generujące aerozol w wyniku mechanicznego rozproszenia leku znajdującego się w fazie ciekłej. Wyróżnia się nebulizatory pneumatyczne, siateczkowe oraz ultradźwiękowe.

Nebulizator pneumatyczny (jet nebulizer) zbudowany jest z komory nebulizacyjnej wraz z głowicą nebulizacyjną (rozpylającą) oraz ze źródła sprężonego powietrza. Powietrze (lub tlen) sprężone w sprężarce kierowane jest do dyszy nebulizatora, powoduje rozbięcie cieczy i wytworzenie aerozolu. W grupie tych urządzeń wyróżnia się nebulizatory pneumatyczne pracy ciągłej (klasyczne, najbardziej rozpowszechnione), asystujące oddechowi (pulsacyjne), aktywowane wdechem oraz dozometryczne. W Polsce najbardziej rozpowszechnione są nebulizatory pneumatyczne, głównie o pracy ciągłej. Te urządzenia cechuje znaczna tzw. objętość martwa komory nebulizacyjnej, czyli objętość płynu niedostępna dla procesów aerolizacji. Pierwszym sygnałem, że kończy się efektywna pod kątem tworzenia aerozolu leczniczego atomizacja, jest pojawienie się grubych kropli aerozolu na końcówce dyszy i wystąpienie zjawiska pryskania.

Coraz dostępnejsze są już nebulizatory siateczkowe (mesh nebulizer). Urządzenie wytwarza aerozol na skutek wymuszonego drgania o niskiej częstotliwości wyciskania roztworu leku przez kalibrowane otwory siatki. Nebulizatory siateczkowe cechują się bardzo krótkim (kilka minut) czasem nebulizacji oraz niską objętością martwą komory nebulizacyjnej. Mają także niewielkie rozmiary, przez co są łatwiejsze w codziennym użytkowaniu.

Trzecią grupą są nebulizatory ultradźwiękowe, które wytwarzają aerozol dzięki fali akustycznej generowanej przez głowicę ultradźwiękową (kryształ piezoelektryczny). Typowe urządzenia z tej grupy nie mają obecnie praktycznego zastosowania w terapii schorzeń dolnych dróg oddechowych, ich zastosowanie jest ograniczone do terapii schorzeń górnych dróg oddechowych. Inhalacja z wykorzystaniem ultradźwięków jest polecana większości mukolityków i roztworu chlorku sodu. Istnieją zastrzeżenia dotyczące podawania w tym typie urządzenia wszystkich leków, ponieważ udowodniono, że niektóre z nich mogą pod wpływem ultradźwięków ulec rozkładowi [33, 35].

W nebulizacji stosowanych jest wiele leków, do tych stosowanych w astmie oskrzelowej należą salbutamol, bromek ipratropium, budezonid, fenoterol w połączeniu z bromkiem ipratropium i propionian flutikazonu. Drogą wziewną za pomocą nebulizatora podawać można również ambroksol. Leków mukolitycznych nie należy stosować bezpośrednio przed snem oraz w zaostrzeniach astmy oskrzelowej. Jeżeli istnieje konieczność podania innego leku w nebulizacji, należy odczekać przynajmniej godzinę po podaniu mukolityku. Ze względu na przeciwstawne działanie ambroksolu i bromku ipratropium nigdy nie można łączyć tych leków w trakcie jednej inhalacji.

Podanie tego samego leku, w tej samej dawce, za pomocą różnych typów nebulizatorów, będzie się wiązać z różną depozycją płucną. Wynika to z różnych parametrów głowicy nebulizacyjnej, sprężarki, leku oraz charakterystyki oddychania chorego. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że depozycja płucna leku (i związany z tym efekt kliniczny) jest przeważnie największa dla nebulizatorów pneumatycznych dozymetrycznych, nebulizatorów z adaptacją do wzorca oddechowego oraz siateczkowych. Najmniejszą depozycję leku obserwowano w nebulizatorach pneumatycznych pracy ciągłej. Rekomendacje ERS z 2011 r. zalecają wybór zestawu składającego się z kompresora i komory nebulizacyjnej z głowicą, przebadanego dla danego leku (ewentualnie klasy leków) – najlepiej, żeby był to nebulizator opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego preparatu.

Często stosowane przez pacjentów jest mieszanie różnych leków do nebulizacji, zwłaszcza w przypadku najmłodszych dzieci, kiedy duże znaczenie ma skrócenie czasu inhalacji. Rodzice korzystają wówczas z możliwości łączenia dwóch preparatów, przewidując, że przeprowadzenie dwóch zabiegów w krótkim czasie może być trudne lub wręcz niewykonalne. Mimo że producenci

leków dopuszczają mieszanie w komorze nebulizacyjnej różnych substancji, należy tego unikać z powodu zmiany właściwości roztworu (zmiana gęstości roztworów, struktury aerozolu).

Nie istnieją bezwzględne przeciwwskazania do nebulizacji jako techniki podawania aerozolu. Przeciwwskazaniami względnymi są rozległe zmiany skórne wokół ust chorego, który musi korzystać z maseczki oraz rozległe zmiany zapalne (wrzodziejące) w obrębie jamy ustnej. Przeciwwskazaniem może być także znana nadwrażliwość alergiczna lub niealergiczna na: inhalowany lek, zawarte w roztworze konserwanty, maseczkę lub ustnik. Dopuszczalne jest rozcieńczanie leku roztworem soli fizjologicznej. Nie wolno jednak wykorzystywać w tym celu wody destylowanej, która może wywołać skurcz oskrzeli [21, 23, 54].

EDUKACJA PACJENTÓW CHORUJĄCYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ

W czasie leczenia przewlekłej choroby jaką jest astma oskrzelowa niezbędna jest ścisła współpraca pacjenta lub jego opiekunów/rodziców z pielęgniarką i lekarzem. Bardzo ważna jest właściwa edukacja, dotycząca istoty samej choroby, przedstawienie zasadności systematycznego i długotrwałego przyjmowania leków oraz przekazania dokładnej informacji, że ich samodzielne odstawienie może spowodować zaostrzenie choroby. Wielu pacjentów nie stosuje leków zgodnie z zaleceniami, nie realizuje recept, stosuje leki nieregularnie lub zaprzestaje leczenia przed uzyskaniem wymiernych korzyści, po uzyskaniu pozornej poprawy. Niewielka wytrwałość terapeutyczna czasem wynika ze świadomej decyzji pacjenta lub częściej może być następstwem zaburzeń poznawczych lub niepełnosprawności natury fizycznej (np. słaby wzrok, chwytność dłoni). Nie bez znaczenia pozostają złożone schematy leczenia, niewłaściwe ich zrozumienie, a także błędy w technice inhalacji. Wiele tych problemów może zostać skorygowanych przez właściwie prowadzoną edukację przez lekarza lub pielęgniarkę.

Bardzo istotne jest przeprowadzenie instruktażu dotyczącego przyjmowania leków wziewnych, po uprzednim doborze najlepszego dla pacjenta rodzaju inhalatora. Możliwe są wszystkie rodzaje i techniki edukacyjne – od instruktażu słownego, poprzez pokaz video, demonstrację „na żywo”, szkolenie indywidualne i/lub grupowe. Wybór metody zależy od potrzeb i możliwości edukacyjnych pacjenta. Podkreśla się jednak, że bezpośredni pokaz „na żywo” jest najefektywniejszą edukacją dotyczącą techniki inhalacji [20].

W krajach zachodnich edukację na temat aerozoterapii prowadzi wyszkolony specjalistycznie personel medyczny (najczęściej pielęgniarka, edukator zdrowia, rzadziej lekarz). W Polsce pacjenci i rodzice/opiekunowie dzieci leczonych wziewnie wiedzą na temat technik inhalacyjnych zdobywają najczęściej od pielęgniarki, ale dużą rolę pełnią mass media i inni rodzice [42]. Prawidłowa edukacja pacjenta poprawia przebieg astmy i umożliwia kon-

trołę choroby. Nawet niewielkie błędy w technice inhalacji wiążą się z niższym poziomem depozycji leku w oskrzelach i wpływają na zmniejszenie skuteczności leczenia oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [4].

Ograniczenie ryzyka popełniania błędów w terapii inhalacyjnej lekarz może osiągnąć przez unikanie ordynowania pacjentom leków w różnych typach inhalatorów jednocześnie. Jednoczesne używanie pMDI (np. SABA) i DPI (np. GKS) przez jednego pacjenta może pogorszyć poprawność techniki inhalacyjnej z urządzenia bardziej skomplikowanego, czyli DPI [20].

PIŚMIENICTWO

- [1] Akdis C.A., Akdis M.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ. J.*, 2015; 8: 17
- [2] Anderson H.R., Bland J.M., Patel S., Peckham C.: The natural history of asthma in childhood. *J. Epidemiol. Community Health*, 1986; 40: 121–129
- [3] Asamoah F., Kakourou A., Dhami S., Lau S., Agache I., Muraro A., Roberts G., Akdis C., Bonini M., Cavkaytar O., Flood B., Izuhara K., Jutel M., Kalayci Ö. i wsp.: Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic overview of systematic reviews. *Clin. Transl. Allergy*, 2017; 7: 25
- [4] Baddar S., Jayakrishnan B., Al-Rawas O.A.: Asthma control: Importance of compliance and inhaler technique assessments. *J. Asthma*, 2014; 51: 429–434
- [5] Barnes P.J.: Theophylline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013; 188: 901–906
- [6] Becker A.B.: Asthma in the preschool child: Still a rose by any other name? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 122: 1136–1137
- [7] Becker A.: Leukotriene receptor antagonists: Efficacy and safety in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.*, 2000; 30: 183–186
- [8] Bodajko-Grochowska A., Bednarek A., Markut-Miotła E., Derewiecki T., Emeryk A.: Stan wiedzy pielęgniarek na temat aerozoloterapii u dzieci z astmą. *Alerg. Astma Immunol.*, 2015; 20: 199–207
- [9] Buczyłko K.: Znaczenie redukcji narażenia na alergeny sezonowe w leczeniu alergii. *Alerg. Astma Immunol.*, 2011; 16: 17–23
- [10] Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G. i wsp.: Dupilumab efficacy and safety in moderate to severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 378: 2486–2496
- [11] Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P., Murphy K., Maspero J.F., O'Brien C., Korn S.: Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.*, 2015; 3: 355–366
- [12] Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: 1403–1406
- [13] Castro-Rodríguez 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.*, 2010, 95: 365–370
- [14] Caudri D., Wijga A., A Schipper C.M., Hoekstra M., Postma D.S., Koppelman G.H., Brunekreef B., Smit H.A., de Jongste J.C.: Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 124: 903–910
- [15] Cockle S.M., Stynes G., Gunsoy N.B., Parks D., Alfonso-Cristancho R., Wex J., Bradford E.S., Albers F.C., Willson J.: Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir. Med.*, 2017; 123: 140–148
- [16] Corren J.: Asthma phenotypes and endotypes: An evolving paradigm for classification. *Discov. Med.*, 2013; 15: 243–249
- [17] Damps-Konstańska I.: Kwalifikacja chorych na astmę ciężką do leczenia omalizumabem – przewodnik dla lekarza. *Alerg. Astma Immunol.*, 2015; 20: 215–217
- [18] Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I. i wsp.: Mild asthma: An expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007; 62: 591–604
- [19] Eid N., Yandell B., Howell L., Eddy M., Sheikh S.: Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics*, 2000; 105: 354–358
- [20] Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Bodajko-Grochowska A.: Inhalatory suchego proszku – jak ważna jest edukacja chorego? *Alergia*, 2013; 3: 17–21
- [21] Emeryk A., Kurzawa R., Bręborowicz A.: Aerozoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007
- [22] Emeryk A., Pirożyński M.: Nowe inhalatory suchego proszku. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2015; 83: 83–87
- [23] Emeryk A., Pirożyński M., Bodasiński J., Dniec Z., Florkiewicz E., Gradoń L., Kurzawa R., Małaczyńska T., Mazurek H., Siergiejko Z., Sosnowski T., Taff J.: Nebulizacja: czym, jak, dla kogo, kiedy? Polski Konsensus Nebulizacyjny. *Med. Prakt. Pneumon.*, 2013; 1: 1–12
- [24] European Community Respiratory Health Survey: 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; 9: 687–695
- [25] FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A., Zangrilli J.G., Hirsch I., Metcalfe P., Newbold P., Goldman M.: Predictors of enhanced response with bernalizumab for patients with severe asthma: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.*, 2018; 6: 51–64
- [26] Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I.: Nieżyt nosa – najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia. *Alerg. Astma Immunol.*, 2015; 20: 242–252
- [27] Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Widerska-Kurzawa A.: Postępowanie z dzieckiem do ukończenia 5 roku życia z zaostrzeniem astmy oskrzelowej. *Analiza Przypadków w Pediatrii. PZWL*, 4/2015
- [28] Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2019. www.ginasthma.org

- [29] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, 2009. www.ginasthma.org
- [30] Guilbert T.W., Morgan W.J., Krawiec M., Lemanske R.F. Jr, Sorkness C., Szefer S.J., Larsen G., Spahn J.D., Zeiger R.S., Heldt G., Strunk R.C., Bacharier L.B., Bloomberg G.R., Chinchilli V.M., Boehmer S.J. i wsp.: The prevention of early asthma in kids study: Design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin. Trials*, 2004; 25: 286–310
- [31] Holt P.G., Rowe J., Kusel M., Parsons F., Hollams E.M., Bosco A., McKenna K., Subrata L., de Klerk N., Serralha M., Holt B.J., Zhang G., Loh R., Ahlstedt S., Sly P.D.: Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: A prospective cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 125: 653–659
- [32] Hutchinson J.: On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med. Chir. Trans.*, 1846; 29: 137–252
- [33] Ibrahim M., Verma R., Garcia-Contreras L.: Inhalation drug delivery devices: Technology update. *Med. Devices*, 2015; 8: 131–139
- [34] Jutel M.: Rozpoznawanie chorób alergicznych w podstawowej opiece zdrowotnej. Podsumowanie zaleceń grupy ekspertów European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014. *Med. Prakt.*, 2014; : 60–68
- [35] Karolewicz B., Pluta J., Haznar D.: Nebulizacja jako metoda podawania leków. *Farm. Pol.*, 2009; 65: 291–304
- [36] Killian K.J., Watson R., Otis J., St Amand T.A., O'Byrne P.M.: Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: 490–496
- [37] Kowalski M.L.: Dobór chorych do immunoterapii. W: *Immunoterapia alergenowa*, red.: M.L. Kowalski, B. Rogala. Mediton, Łódź 2012: 69–80
- [38] Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Przydatność testów nadreaktywności oskrzeli w diagnostyce i terapii chorób obturacyjnych. *Terapia*, 2008; 16: 35–40
- [39] Kruszewski J., Kowalski M. (red.): *Standardy w alergologii*. Stanowiska Panelów Ekspertkich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I, wyd. II. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010: 111–127
- [40] Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Holgate S.T., Arshad S.H.: Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 767–771
- [41] Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B.: Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2019; 56: 219–233
- [42] Langier K., Czarny-Działak M.: Knowledge of parents or guardians about children's bronchial asthma. Participation of a nurse in health education of parents or guardians and a sick child. *Stud. Med.*, 2013; 29: 171–176
- [43] Lannerö E., Wickman M., Pershagen G., Nordvall L.: Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir. Res.*, 2006; 7: 3
- [44] Leonardi N.A., Spycher B.D., Strippoli M.P., Frey U., Silverman M., Kuehni C.E.: Validation of the asthma predictive index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127: 1466–1472
- [45] Litonjua A.A., Carey V.J., Burge H.A., Weiss S.T., Gold D.R.: Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 176–181
- [46] Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C., Mahr T., Ostrom N., Burgess S., Rosenzweig J.C., Manjunath R.: Development and cross-sectional validation of the childhood asthma control test. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119: 817–825
- [47] Liu A.H., Zeiger R.S., Sorkness C.A., Ostrom N.K., Chipps B.E., Rosa K., Watson M.E., Kaplan M.S., Meurer J.R., Mahr T.A., Blaiss M.S., Piau-Louis E., McDonald J.: The childhood asthma control test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 126: 267–273
- [48] Mastroianni C., Cardinale F., Giannetti A., Caffarelli C.: Pollen-food allergy syndrome: A not so rare disease in childhood. *Medicina*, 2019; 55: E641
- [49] Mierzejewska A., Jodłowska M., Kućko A., Rybak K., Sołtysiak M., Sroka S., Kalicki B.: Przydatność określania stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu w ocenie stopnia ciężkości astmy u dzieci. *Pediatr. Med. Rodz.*, 2015; 11: 186–196
- [50] Nachev Z., Krishnan A., Mashtare T., Zhuang T., Mador M.J.: Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis. *J. Asthma*, 2018; 55: 89–100
- [51] Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P., Murray J.J., Pendergraft T.B.: Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 113: 59–65
- [52] O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y., Ekström T., Bateman E.D.: Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171: 129–136
- [53] Panaszek B., Szmagierewski W.: Źródła alergenów reagujących krzyżowo i ich znaczenie kliniczne. *Alergia*, 2010; 4: 32–38
- [54] Pirożyński M.: *Praktyczne aspekty nebulizacji*. α -medica. Press, Bielsko-Biała 2013
- [55] Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Laloo U.G.: Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: A randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006; 368: 744–753
- [56] Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B., Romero S., Balanzat A.M., Atienza T., Lier P.A., Jorup C.: Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: A randomized, double blind trial. *Chest*, 2006; 129: 246–256
- [57] Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S., Tan W.C., Chen Y.Z., Jorup C., Lythgoe D., O'Byrne P.: Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: A post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*, 2017; 389: 157–166
- [58] Román-Rodríguez M., Metting E., Gacía-Pardo M., Kocks J., van der Molen T.: Wrong inhalation technique is associated to poor asthma clinical outcomes. Is there room for improvement? *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2019; 25: 18–26
- [59] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, Warszawa, dnia 8 marca 2017 r. Poz. 497
- [60] Sakula A.: A history of asthma. The Fitz Patrick lecture 1987. *J. R. Coll. Physicians Lond.*, 1988; 22: 36–44
- [61] Samoliński B.: *ECAP Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce: Raport z badań przeprowadzonych w latach 2006-2008 w oparciu o metodologię ECRHS II i ISAAC*. Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa 2009
- [62] Savenije O.E., Granell R., Caudri D., Koppelman G.H., Smit H.A., Wijga A., de Jongste J.C., Brunekreef B., Sterne J.A., Postma D.S., Henderson J., Kerkhof M.: Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127: 1505–1512
- [63] Shedd G.C., Blenis R.C.: Tiotropium for asthma: A summary of current guidelines and a case study. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.*, 2018; 30: 460–463

- [64] Sheikh A., Strachan D.P.: The hygiene theory: Fact or fiction? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2004; 12: 232-236
- [65] Sozańska E., Barczyk A., Biedroń-Machura M., Pierzchała W.: Przydatność badania płwociny indukowanej w diagnostyce niektórych przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2009; 77: 349-356
- [66] Szeffler S.J., Baker J.W., Uryniak T., Goldman M., Silkoff P.E.: Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 120: 1043-1050
- [67] 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: 913-920
- [68] The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet*, 1998; 351: 1225-1232
- [69] Wadsworth S.J., Sin D.D., Dorscheid D.R.: Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J. Asthma Allergy*, 2011; 4: 77-86
- [70] Wilson A.M.: The role of antihistamines in asthma management. *Treat. Respir. Med.*, 2006; 5: 149-158
- [71] Wojsyk-Banaszak I., Bręborowicz A.: Metody badań czynnościowych układu oddechowego u dzieci w wieku przedszkolnym. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010; 78: 216-223
- [72] Yamauchi K., Ogasawara M.: The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20: E1733
- [73] Ye Q., He X.O., D'Urzo A.: A review on the safety and efficacy of inhaled corticosteroids in the management of asthma. *Pulm. Ther.*, 2017; 3: 1-18
- [74] Zhang J., Paré P.D., Sandford A.J.: Recent advances in asthma genetics. *Respir. Res.*, 2008; 9: 4
- [75] Ziętkowski Z., Ziętkowska E., Bodzenta-Lukaszyk A.: Kliniczne znaczenie pomiarów stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym w chorobach układu oddechowego. *Alerg. Astma Immunol.*, 2009; 14: 215-222
-

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.