

**Prof. zw. dr hab. med. Marek L. Kowalski**

**Lek. med. Barbara Bienkiewicz**

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Ośrodek Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Postępowanie w astmie oskrzelowej - współczesność i perspektywy

W ostatnich latach zaobserwowano niepokojące zjawisko wzrostu zachorowalności na astmę oskrzelową. Jest ona jedną z najczęstszych chorób przewlekłych; w Polsce cierpi na nią około 5% populacji osób dorosłych oraz od 8 do 13% dzieci szkolnych.

O astmie oskrzelowej mówi się, że jest chorobą łatwą do rozpoznania, ale trudną do zdefiniowania. Niezmiennie jednak określana jest jako „uogólniona, napadowa obturacja oskrzeli (duszność oskrzelowa) o zmiennym nasileniu, mogąca ulec odwróceniu spontanicznie lub pod wpływem leczenia”. Postęp w rozumieniu patomechanizmów astmy doprowadził do przyjęcia definicji, obejmującej, oprócz opisu objawów, także pewne elementy patogenetyczne tej choroby. Według opracowanej przez grupę ekspertów WHO „Światowej Strategii Rozpoznawania Leczenia i Prewencji Astmy” chorobę tę definiuje się jako **„przewlekły, zapalny proces dróg oddechowych, w którym uczestniczy szereg komórek oraz substancji przez nie uwalnianych. Zapalenie to jest przyczyną nawracających świstów, braku powietrza, ucisku w klatce piersiowej i kaszlu, szczególnie w nocy i wczesnym rankiem. Objawy te związane są zwykle z uogólnionym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które może być częściowo odwracalne, spontanicznie lub pod wpływem leczenia”** [1,2,3].

Zapalenie dróg oddechowych wywołuje również wzrost nadreaktywności oskrzeli na różnorodne czynniki. Taka definicja stwarza jednak dobre przesłanki dla wykorzystania jej do opracowania nowoczesnej strategii postępowania i leczenia astmy.

Wywiad lekarski powinien być ukierunkowany na dolegliwości, z których napadowe uczucie braku powietrza (duszności), o ile towarzyszą mu świsty lub/i gwizdy w klatce piersiowej, jest najbardziej charakterystyczne. Ciężar lub uczucie zaciskania w klatce piersiowej oraz kaszel mogą towarzyszyć wymienionym dolegliwościom, mogą także być jedynymi objawami astmy. Szczególnie niepokojący jest przewlekły, suchy kaszel, zwłaszcza jeżeli występuje w nocy.

Należy dokładnie przepytac chorego, czy występują cechy nadreaktywności oskrzeli oraz czy dolegliwości astmatyczne mają związek z wykonywaniem wysiłku fizycznego. Ogromne znaczenie w ustaleniu rozpoznania astmy oskrzelowej ma osobniczy wywiad w kierunku występowania jej objawów, w szczególności w dzieciństwie, jakkolwiek na chorobę tę można zapaść w każdym wieku.

Bardzo często chorzy z nierozpoznaną i nieleczoną astmą oskrzelową skarżą się na nawracające, długotrwałe leczone antybiotykami „zapalenia oskrzeli”, najczęściej bez gorączki. Powinno to być zawsze sygnałem do refleksji, czy rzeczywiście infekcja może mieć taki przebieg i czy zapalenie w drogach oddechowych nie ma innego podłoża, tu najczęściej astmatycznego.

Badanie przedmiotowe powinno być ukierunkowane na poszukiwanie objawów obturacji drzewa oskrzelowego (osłabienie szmeru pęcherzykowego, wydłużenie fazy wydechowej, świsty, fuczenie), jakkolwiek brak wymienionych objawów w chwili badania nie podważa rozpoznania astmy oskrzelowej.

Nierzadko rozpoznanie jest trudne i wymaga dłuższej obserwacji, zawsze natomiast należy przeprowadzić diagnostykę różnicową, której podstawowym elementem jest zdjęcie klatki piersiowej, albowiem wszystkie wymienione powyżej objawy mogą występować w innych niż astma oskrzelowa chorobach (w gruźlicy, nowotworze płuca, w mukowiscydozie, w niewydolności krążenia).

## Leczenie astmy oskrzelowej

Tak jak w każdej chorobie przewlekłej, także w przypadku astmy oskrzelowej konieczne jest stałe, odpowiednio zaplanowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby, leczenie. Regularny nadzór lekarski z jednocześnie prowadzoną edukacją chorych i ich rodzin stanowi podstawę dobrze zorganizowanej opieki nad chorym z przewlekłą astmą oskrzelową. Postępowanie terapeutyczne powinno obejmować monitorowanie wszystkich elementów leczenia, takich jak: stosowanie się chorego do zaleceń profilaktyki przeciwalergenowej (w astmie alergicznej), farmakoterapię (w tym alergenową

**Tabela I**  
**Docelowe efekty leczenia astmy oskrzelowej**

1. rzadkie objawy astmy, w tym objawy nocne (optymalnie bez objawów)
2. rzadkie zaostrzenia choroby (optymalnie bez zaostrzeń)
3. rzadkie interwencje doraźne – Pogotowie Ratunkowe, hospitalizacje (optymalnie bez interwencji)
4. rzadkie zapotrzebowanie na  $\beta_2$ -mimetyki doraźne (w razie potrzeby)
5. jak najmniejsze ograniczenie aktywności życiowej, w tym wysiłków fizycznych (optymalnie bez ograniczeń)
6. jak najmniejsza zmienność PEF, optymalnie <20%
7. zbliżona do prawidłowej wartość PEF (optymalnie – prawidłowa)
8. unikanie lub ograniczanie niepożądanych działań leków stosowanych z powodu astmy

immunoterapię swoistą) przy założeniu, że dla każdego pacjenta należy ustalić indywidualny plan leczenia uwzględniający specyfikę jego choroby.

Każdy chory powinien być pouczony o zasadach postępowania w czasie zaostrzenia.

Celami skutecznego leczenia astmy powinno być nie tylko opanowanie objawów duszności i zapobieganie zaostrzeniom, ale także utrzymanie optymalnej aktywności życiowej pacjenta, zachowanie najbardziej zbliżonych do wartości prawidłowych parametrów wentylacyjnych oraz zapobieganie powstawaniu zmian o charakterze nieodwracalnym. Takie cele są możliwe do osiągnięcia tylko przy ścisłej współpracy lekarza z pacjentem (a u dzieci z ich rodzicami), posiadającym odpowiednią motywację. Dlatego też na pierwszy plan wysuwa się konieczność edukacji chorych co do istoty ich schorzenia oraz przygotowywanie tzw. planu leczenia astmy, według którego każdy pacjent aktywnie uczestniczy

w dostosowaniu leczenia do aktualnego stanu aktywności choroby.

### **Postępowanie profilaktyczne**

Szczególną uwagę należy zwrócić na identyfikację czynników środowiskowych wywołujących lub nasilających proces zapalny w oskrzelach. U ponad połowy chorych na astmę podłoże choroby stanowi alergia atopowa, dlatego dokładne wywiady i badania alergologiczne pozwalają na znalezienie istotnych czynników takich jak: alergeny kurzu domowego, alergeny odzwierzęce, pleśnie czy pyłki roślin, wywołujących alergiczny proces zapalny w oskrzelach. Równie ważna jest eliminacja z otoczenia chorego nieswoistych czynników drażniących, takich jak dym tytoniowy, aerozole używane w gospodarstwie domowym i zanieczyszczenia w środowisku pracy; mogą one być odpowiedzialne za zaostrzenie choroby. Dbałość

o zapobieganie infekcjom (szczególnie wirusowym) jest również elementem profilaktyki astmy.

### Leczenie farmakologiczne

Poznanie i zrozumienie zapalnej etiologii astmy oskrzelowej, a następnie przełożenie tej wiedzy na nowoczesną farmakoterapię stanowi o rewolucyjnym wręcz postępie w leczeniu tej choroby, jaki dokonał się na przełomie stuleci.

Leki stosowane w astmie podzielić możemy na dwie grupy: kontrolujące chorobę (inaczej przeciwzapalne), do których zaliczamy: glikokortykosteroidy, kromoglikan dwusodowy i nedokromil oraz objawowe (rozkurczające oskrzela) czyli beta-mimetyki, cholinolityki i metylok-santyny.

Podział ten nie jest jednak precyzyjny, gdyż niektóre leki rozkurczające oskrzela również wykazują, jakkolwiek znacznie słabsze, działanie przeciwzapalne (np. teofilina), a leki antyleukotrienowe cechuje działanie zarówno rozkurczające, jak i przeciwzapalne.

Leki przeciwastmatyczne można podawać różnymi drogami-wziewnie, doustnie lub pozajelitowo, jednak z uwagi na zapalny charakter choroby w oskrzelach uzasadnione wydaje się preferowanie podawania leków drogą wziewną, przy uwzględnieniu preferencji chorego w doborze preparatów. Większość leków dostępna jest w postaci aerozolu (pojemniki pod ciśnieniem) i takie leczenie uważane jest za skuteczne i najtańsze lub w postaci proszku w połączeniu ze specjalnymi urządzeniami umożliwiającymi inhalację. W przypadku aerozoli dozowanych bardzo ważna jest technika inhalacji (jej nauczanie) oraz stosowanie przystawek pozwalających na poprawę efektywności inhalacji. Leki w postaci roztworu do nebulizacji znajdują zastosowanie w ambulatoryjnym i szpitalnym leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy, a także u dzieci poniżej 5 roku życia, które mają trudności w operowaniu zwykłymi inhalatorami.

### Leki kontrolujące chorobę (przeciwzapalne)

Glikokortykosteroidy wziewne stanowią podstawową grupę leków przeciwzapalnych stosowanych w przewlekłej astmie oskrzelowej. Leki z tej grupy wywierają istotny wpływ na sam przebieg choroby hamując rozwój toczącego się w oskrzelach procesu zapalnego, dlatego też stawiane są obecnie na pierwszym miejscu w leczeniu astmy. Choć ich działanie nie jest natychmiastowe (dla uzyskania efektu potrzebne są dni, a czasem tygodnie), to jednak prowadzi ono do długotrwałego ustąpienia objawów choroby. Leki przeciwzapalne muszą być stosowane systematycznie, przez dłuższy okres czasu, nawet mimo braku objawów, aż do wygaszenia toczącego się procesu zapalnego. Do grupy leków kontrolujących astmę zalicza się również nedokromil i kromoglikan, które u niektórych chorych kontrolują przebieg choroby.

### Leki o działaniu przeciwzapalnym i rozkurczającym

Działanie takie posiada teofilina od lat stosowana w leczeniu astmy oraz nowa grupa leków będących antagonistami leukotrienów. Leki z tej grupy ingerują w metabolizm leukotrienów, silnych mediatorów astmy i alergii, hamując ich syntezę lub blokując swoiste receptory.

### Leki objawowe (rozkurczające oskrzela):

#### $\beta_2$ -mimetyki krótkodziałające

Lekami, w które każdy chory z astmą oskrzelową musi być zaopatrzony, bez względu na jej stopień zaawanso-

**Tabela II**  
Początek i czas działania wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków

Początek działania	Czas działania	
	krótki	długi
Szybki	salbutamol fenoterol terbutalina	formoterol
Wolny		salmeterol

wania, są  $\beta_2$ -mimetyki krótkodziałające (zwłaszcza salbutamol) (tab. II). Przynoszą one szybką, doraźną poprawę samopoczucia chorego w postaci zmniejszenia lub odwrócenia skurczu oskrzeli, tym samym powodują poprawę/ustąpienie dolegliwości astmatycznych, zwłaszcza duszności. Początek działania leku jest szybki, a czas działania krótki (4-6 godzin).

$\beta_2$ -mimetyki krótkodziałające mają bardzo ważne znaczenie w codziennym leczeniu astmy, gdyż dają ulgę, a nie ingerują w istotę toczącego się w astmie procesu chorobowego (zapalenia). Należy pilnie zwracać uwagę na zapotrzebowanie chorego na leki z tej grupy (ilość przepisywanych opakowań leku!), jako że wzrost zużycia jest czułym wskaźnikiem destabilizacji astmy oskrzelowej i zawsze ważnym sygnałem dla lekarza, by zmodyfikować plan leczenia choroby.

#### $\beta_2$ -mimetyki długodziałające

Leki z tej grupy (salmeterol, formoterol) długotrwanie rozszerzają oskrzela i są wskazane u chorych, u których dolegliwości astmatyczne są częste, a stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych nie wystarcza do opanowania astmy (tab. II). Celem ich stosowania jest przede wszystkim poprawa komfortu życia chorych, ponieważ długotrwanie chronią chorego przed czynnikami wywołującymi skurcz oskrzeli.

**Tabela III**  
Stopniowane leczenie astmy oskrzelowej  
u dorosłych (GINA 2002)

Stopień ciężkości astmy	Leczenie przewlekłe	Inne opcje – w kolejności od najtańszych
I →	nie wymagane; w przypadku zaostrzenia, leczenie jak w astmie umiarkowanej	
II →	GKS wziewny 100-400 µg BUD	teofilina SR lub kromon lub lek p-LT
III →	GKS wziewny 200-800 µg BUD + $\beta_2$ -długodz.	GKS 400-800 µg +TF SR lub GKS 400-800 µg+ $\beta_2$ -długodz. lub GKS>800 µg lub GKS 400-800 µg+p-LT
IV →	GKS wziewny >800 µg BUD + $\beta_2$ -długodz. + teofilina SR + p-LT + GKS doustny	

GKS – glikokortykosteroid

BUD – budesonid (lub inny GKS w dawce równoważnej)

$\beta_2$ -długodz. –  $\beta_2$ -mimetyk długodziałający

p-LT – lek przeciwleukotrienowy

teofilina SR – teofilina o przedłużonym działaniu

Leki te należy stosować zawsze w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi.

### Stopniowanie leczenia farmakologicznego

Wybór leków oraz dawkowanie powinny być zależne od oceny ciężkości astmy i aktualnego stanu chorego. W celu ułatwienia lekarzowi oceny stanu chorego

i podjęcia leczenia wyróżnia się 4 stopnie ciężkości (aktywności) choroby i odpowiadające im zalecane leczenie (tab. III). Według tej klasyfikacji ciężkość astmy ocenia się w oparciu o nasilenie objawów klinicznych (częstość występowania duszności), zapotrzebowanie na leki „doraźnie” rozkurczające oskrzela oraz o obiektywną ocenę stanu drożności oskrzeli poprzez pomiar szczytowego przepływu wydechowego (PEF) dokonywany przez pacjenta w domu. Terapia stopniowana polega na zwiększaniu dawki i liczby stosowanych leków wraz ze wzrostem ciężkości choroby – brak skuteczności leczenia na danym stopniu nakazuje przejście do leczenia o stopień wyżej. Uzyskanie kontroli choroby na danym stopniu leczenia przez okres tygodni lub miesięcy upoważnia do rozważenia przejścia o stopień niżej, a więc zmniejszenia farmakoterapii. Wystarczającym warunkiem klasyfikacji chorego do danego stopnia ciężkości astmy jest stwierdzenie tylko jednej cechy ciężkości (częstotliwość i nasilenie dolegliwości astmatycznych lub/i upośledzenie wartości wentylacyjnych). Oznacza to na przykład, że chory z symptomatologią charakterystyczną dla ciężkiej astmy i z prawidłowymi wartościami wentylacyjnymi stwierdzanymi w pojedynczym badaniu spirometrycznym zostanie zaklasyfikowany do IV stopnia – do astmy ciężkiej.

### Stopień 1. Astma sporadyczna

**Obraz kliniczny:** Objawy astmy (duszność, świszczący oddech, kaszel) zdarzają się rzadziej niż 1 raz w tygodniu, a duszność nocna najwyżej 2 razy w miesiącu. Zaostrzenia krótkotrwałe.

Spirometria spoczynkowa. FEV1  $\geq$ 80% wartości należnych. Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)  $\geq$ 80% wartości maksymalnej dla chorego, zmienność dobową PEF < 20%.

**Zalecane leczenie:** Nie jest konieczne przewlekłe leczenie.

Sympatykomimetyki w inhalacji w razie potrzeby; kromoglikan dwusodowy lub sympatykomimetyki profilaktycznie np. przed wysiłkiem.

### Stopień 2. Astma przewlekła lekka

**Obraz kliniczny:** Objawy częściej niż raz w tygodniu, ale nie codziennie, duszność nocna częściej niż 2 razy w miesiącu, ale sporadycznie. Zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność.

FEV1  $\geq$ 80% wartości należnych.

Wartość PEF  $\geq$ 80% wartości maksymalnej dla chorego, a zmienność dobową PEF 20%-30%

**Zalecane leczenie:** Konieczne codzienne leczenie przeciwzapalne: kortykosteroidy w inhalacji (do 400 µg w przeleczeniu na budesonid) lub kromoglikan dwusodowy lub nedokromil sodu, można podjąć próbę leczenia lekiem przeciwleukotrienowym.

Sympatykomimetyki krótkodziałające w razie potrzeby.

### Stopień 3. Astma przewlekła umiarkowana

**Obraz kliniczny:** Objawy występują codziennie, objawy nocne częściej niż raz w tygodniu.

FEV1 80%-60% wartości należnej, a zmienność dobową PEF przekracza 30%. Zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność.

**Zalecane leczenie:** Zwiększyć dawkę glikokortykosteroidu wziewnego np. do 800 µg/na dobę (w przeliczeniu na budesonid), dodać β<sub>2</sub>-mimetyk długodziałający, ewentualnie preparat teofiliny (o ile nie ma przeciwwskazań). Można rozważać dołączenie leku przeciwleukotrienowego. Krótko działające sympatykomimetyki wziewne w razie potrzeby.

### Stopień 4. Astma przewlekła ciężka

**Obraz kliniczny:** Objawy często w ciągu dnia, zazwyczaj ze stałym uczuciem braku powietrza, często w nocy, ograniczają aktywność chorego, także fizyczną. Często zaostrzenia, często o ciężkim przebiegu.

FEV1 ≤60% wartości należnych

Wartość PEF ≤60% normy, zmienność PEF > 30%

**Zalecane leczenie:** Do kortykosteroidów wziewnych w wysokich dawkach (np. 2000 µg budesonidu) dołącza-ny jest glikokortykosteroid doustny (np. początkowo 20-40 mg prednizonu przez kilka dni ze stopniowym obniżaniem dawki; dawka przewlekła – najniższa pozwalająca na kontrolę objawów). Jednocześnie stosowane są pozostałe leki: β<sub>2</sub>-mimetyk wziewny o przedłużonym działaniu, preparaty teofiliny (o ile nie ma przeciwwskazań), ewentualnie lek przeciwleukotrienowy.

U dorosłych można rozważać stosowanie doustnych preparatów długodziałających β<sub>2</sub>-mimetyków, o ile są dostępne.

O ile w stopniach I, II i III celem leczenia powinno być opanowanie choroby, a więc praktyczne wyeliminowanie jej objawów, to w stopniu IV najczęściej możemy osiągnąć jedynie złagodzenie astmy i zmniejszenie stopnia ograniczenia aktywności życiowej.

### Perspektywy leczenia

Immunologiczny patomechanizm zapalenia astmatycznego oraz alergicznego, a także wspólne uwarunkowania genetyczne astmy oskrzelowej z alergią atopową nie pozwalają na rozpatrywanie tych schorzeń w oderwaniu od siebie. W praktyce oznacza to, że już dzisiaj postępowanie w astmie oskrzelowej jest ściśle uzależnione od właściwej oceny układu immunologicznego pacjenta i ewentualnych składników alergicznych procesu chorobowego. Takie podejście pozwala na rozpoczęcie odpowiedniej profilaktyki i rozważanie u chorych z chorobą alergiczną wskazań do swoistej immunoterapii alergenowej. Wydaje się, że jedynie umiejętna interwencja w mechanizmy immunologiczne leżące u podłoża patogenezы astmy pozwoli w przyszłości myśleć o efektywnym zapobieganiu rozwojowi astmy, jak również o rzeczywistym wyleczeniu chorych cierpiących na to schorzenie.

Postęp w leczeniu astmy odbywa się na kilku płaszczyznach: znajdujemy nowe sposoby i formy stosowania dotychczasowych leków (np. poprzez stosowanie terapii złożonej), ale także poszukujemy nowych leków uwzględniających poznane mechanizmy zapalenia astmatycznego. Ważnym obszarem postępu może stać się farmakogenetyka umożliwiająca rozpoznanie podatności pacjentów na poszczególne leki i odpowiedni, indywidualny dobór leczenia w oparciu o wyniki badań genetycznych.

W oparciu o takie przesłanki prowadzone są badania nad nowymi lekami przeciwastmatycznymi. Od kilku lat w badaniach klinicznych znajduje się lek, będący rekombinowanym przeciwciałem skierowanym przeciw cząsteczce immunoglobuliny IgE (anty-IgE) pod handlową nazwą omalizumab. Cząsteczka anty-IgE rozpoznaje i wiąże w obszarze Fc cząsteczkę krążącej immunoglobuliny uniemożliwiając jej połączenie się ze swoistymi receptami na powierzchni komórek tucznych czy limfocytów B. Stwierdzono, że podanie anty-IgE eliminuje z krążenia wolną immunoglobulinę E i zmniejsza jej obecność na powierzchni komórek. Badania

**Tabela IV**  
Równoważne dawki glikokortykosteroidów wziewnych dostępnych w Polsce (w µg)

#### Dorośli

	Mała dawka	Średnia dawka	Duża dawka
Beklometazon	200-500	500-1000	>1000
Budesonid	200-400	400-800	>800
Flutikazon	100-250	250-500	>500

#### Dzieci

	Mała dawka	Średnia dawka	Duża dawka
Beklometazon	100-400	400-800	>800
Budesonid	100-200	200-400	>400
Flutikazon	100-200	200-500	>500

kliniczne wykazały skuteczność podawanego w iniekcjach anty-IgE w astmie, szczególnie w jej ciężkich postaciach. Przed szerszym wprowadzeniem tego leczenia, obok uwzględnienia aspektów ekonomicznych (nowe leczenie jest obecnie bardzo drogie), konieczne będą również badania porównawcze z innymi powszechnie stosowanymi lekami, jakimi są glikokortykosteroidy wziewne i donosowe.

### Podsumowanie

Chociaż postępowanie lecznicze w astmie może być wdrożone i prowadzone przez każdego lekarza, należy oczekiwać, że stopień jego skomplikowania oraz konieczność stałego monitorowania terapii będzie prowadził do tego, że to głównie specjaliści pulmonolodzy i alergolodzy

będą sprawować nadzór nad leczeniem. Ważną rolę pomocniczą odgrywają w tym zakresie różnorodne formy edukacji i aktywizacji chorych jak np. stowarzyszenia i „szkoły” dla chorych na astmę, działające z powodzeniem od kilku lat w Polsce.

### Piśmiennictwo

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart Lung, and Blood Institute. NIH Publication 2002 Feb No 02: 365.
2. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (GINA 2002). Med Prakt 2002; 5 (135):115-179.
3. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Raport NHLBI/WHO Med Prakt 2002; Wydanie Specjalne 6.