

# Standardy w alergologii *Część III.*

Opracowane pod patronatem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przez Komisję ds. Standardów Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Grupa robocza w składzie:

**Prof. dr hab. med. Paweł Górski, Prof. dr hab. med. Mirosław Szmidt**

## *Testy prowokacyjne w alergii wziewnej*

### 1. Testy prowokacyjne w alergii wziewnej

Testy prowokacji wziewnej służą ocenie reaktywności oskrzeli na dany czynnik, co ma praktyczne znaczenie w diagnostyce astmy oskrzelowej. W testach tych istotne jest stwierdzenie **nadreaktywności oskrzeli**, czyli ich skłonności do nadmiernego skurczu pod wpływem bodźców farmakologicznych, chemicznych, fizycznych (nieswoista) lub alergenów (swoista) o takim nasileniu (dawce), które u większości ludzi nie wywołuje żadnej reakcji.

**Tabela I**  
Czynniki najczęściej stosowane w badaniach w celu ujawniania nieswoistej nadreaktywności oskrzeli

Metacholina

Histamina

Wysięk fizyczny

Woda destylowana

Hiperosmotyczny roztwór NaCl

Hiperwentylacja zimnym i suchym powietrzem

Mannitol

Monofosforan adenozyne

Niektóre bodźce zwięzające oskrzela działają bezpośrednio na mięśnie gładkie oskrzeli (metacholina lub histamina), podczas gdy działanie innych polega na uruchamianiu mechanizmów nerwowych lub komórkowych pośrednio prowadzących do zwiężenia oskrzeli (nieizotoniczne aerozole, zimne lub suche powietrze, bradykinina, leukotrieny itp.), mechanizmy zapalne dominują natomiast po prowokacji czynnikami uczulającymi (alergeny, zawodowe czynniki uczulające).

W porównaniu z osobami zdrowymi, oskrzela osób chorych na astmę reagują zwiężeniem na około 75 razy mniejsze stężenie metacholiny i około 60 razy mniejsze stężenie histaminy. Główną przyczyną występowania nadreaktywności oskrzeli u chorych na astmę jest alergiczne zapalenie błony śluzowej oskrzeli.

Nadreaktywność oskrzeli występuje nie tylko u chorych na astmę (u wszystkich z czynną astmą) ale także u znacznej części chorych na POChP, u połowy chorych na alergiczny nieżyt nosa, u chorych na mukowiscydozę i rozstrzenia oskrzeli, a także u osób zdrowych po przebytej infekcji wirusowej. Nadreaktywność oskrzeli zwiększa się po ekspozycji na alergen uczulający. Stwierdza się ją także u od kilku do kilkunastu procent osób bez żadnych objawów ze strony układu oddechowego. Badanie nadreaktywności oskrzeli jest w większym stopniu użyteczne dla wykluczenia astmy niż jej potwierdzenia.

Nadreaktywność oskrzeli można mierzyć w testach prowokacji wziewnej, zwiększając stopniowo dawkę czynnika powodującego zwiężenie oskrzeli. Dawkę lub stężenie substancji użytej do wywołania istotnego zwiężenia oskrzeli nazywa się dawką lub stężeniem progowym ( $PD_{20}$  lub  $PC_{20}$ ). Dla zapewnienia powtarzalności badań konieczne jest ścisłe przestrzeganie wystandaryzowanej procedury wykonania badania.

Wynik testu prowokacji oskrzeli należy zawsze interpretować łącznie z wywiadem, badaniem klinicznym a także wynikami badań alergologicznych.

#### 1.1. Wskazania do wykonania nieswoistych testów prowokacyjnych

- Diagnostyka niejasnych przypadków np. trudności w rozpoznaniu astmy gdy badania czynnościowe płuc są prawidłowe, a dane z wywiadu wskazują na astmę, potwierdzenie remisji astmy, orzecznictwo astmy, kaszel na tle alergicznym, podejrzenie zaburzeń ruchomości krtani.
- Badania kwalifikacyjne przed podjęciem zatrudnienia.
- Ocena stopnia nasilenia astmy.
- Monitorowanie lub ocena skuteczności leczenia astmy.
- Badanie reaktywności oskrzeli u osób z innymi niż astma klinicznymi postaciami alergii.
- Badania epidemiologiczne.

Należy pamiętać, że w praktyce klinicznej nie wykonuje się prób prowokacyjnych u chorych na pełno objawową astmę, chyba, że istnieją istotne powody do weryfikacji rozpoznania.

## 1.2. Przeciwwskazania do wykonania testów prowokacyjnych

### Bezwzględne

- Ciężkie ograniczenie wentylacji –  $FEV_1 < 50\%$  wartości należnej lub  $< 1,0$  l.
- Niewydolność wieńcowa lub udar w ciągu ostatnich trzech miesięcy.
- Niekontrolowane nadciśnienie skurczowe  $> 200$  lub rozkurczowe  $> 100$  mmHg.
- Tętniak aorty.

### Względne

- Umiarkowane ograniczenie wentylacji –  $FEV_1 < 60\%$  wartości należnej lub  $< 1,5$  l.
- Niemożność wykonania badania spirometrycznego.
- Cięża i okres karmienia piersią.
- Stosowanie inhibitorów cholinesterazy (*myasthenia gravis*).
- Niezdolność badanego do zrozumienia procedury i współpracy.

## 1.3. Warunki bezpieczeństwa wykonywania testów prowokacyjnych

Przed wykonaniem testów prowokacyjnych w celach diagnostycznych, konieczne jest odstawienie leków rozszerzających oskrzela ( $\beta$ -sympatykomimetyki, teofilina, bromek ipratropium), a przed testem z histaminą konieczne jest odstawienie leków przeciwhistaminowych na czas określony dla każdego z nich. W większości pracowni w badaniach nadreaktywności preferowane są metacholina i histamina, m.in. ze względu na opracowane i przyjęte ujednolicone postępowanie i łatwość wykonania. Wykazano ścisłą współzależność między nimi (współczynnik korelacji 0,95).

Ze względu na bezpieczeństwo zarówno pacjentów jak i personelu wykonującego badanie, należy kierować się następującymi zasadami:

- Podczas badania w pomieszczeniu powinny być obecne 2 osoby personelu, wykonująca i druga osoba przeszkolona w leczeniu ostrego zwężenia oskrzeli i udzielenia pomocy w razie nagłej potrzeby.
- Nie wolno pozostawiać pacjenta samego, gdy procedura badawcza została już rozpoczęta.
- W pomieszczeniu powinny znajdować się leki do zwalczania ciężkiego bronchospazmu (adrenalina i atropina do podskórnych wstrzyknięć, salbutamol i bromek ipratropium w pojemnikach do inhalacji, a także nebulizator do stosowania leków, źródło tlenu i sprzęt: stetoskop, aparat do mierzenia ciśnienia oraz pulsoksymetr).
- Pomieszczenie do badań dla testów wziewnych z metacholiną i histaminą powinno mieć odpowiednią wentylację (właściwym jest aby badanie odbywało się pod wyciągiem).

## 1.4. Wykonanie testu z metacholiną

Można stosować dwie metody podawania metacholiny w aerozolu:

- 2 minutowe oddychanie objętością oddechową,
- 5 wdechów metodą dozymetryczną.

Metoda oddychania objętością oddechową przez 2 minuty jest częściej wykonywana. Stosuje się wzrastające stężenia metacholiny: 0,03, 0,06, 0,0125, 0,025, 0,5, 1,0, 2, 4, 8 i 16 mg/ml. Roztwory metacholiny w stężeniu większym niż 0,3 mg/ml, o  $pH < 6$ , przechowywane w temp.  $4^\circ C$  są stabilne przez 3 miesiące. Nebulizator stosowany w próbie metacholinowej powinien cechować wyrzut minutowy (0,10-0,13 ml), a mediana rozmiarów cząstek powinna mieścić się w przedziale między 1,0 a 3,6 um. Pomiaru  $FEV_1$ , dokonuje się w 30 i 90 sek. po inhalacji.  $PC_{20}$  wyznacza się z krzywej dawka-odpowiedź na drodze liniowej lub logarytmicznej interpolacji między dwoma punktami najbliższymi spadkowi wskaźnika  $FEV_1$ . Wartość  $PC_{20}$  metodą logarytmiczną wylicza się ze wzoru:

$$PC_{20} = \text{anty log} \left[ \frac{(20R_1)(\log C_2 - \log C_1)}{R_2 - R_1} + \log C_2 \right]$$

gdzie:

- $C_1$  - stężenie przed spadkiem  $FEV_1$ , o 20%
- $C_2$  - stężenie powodujące większy niż 20% spadek  $FEV_1$
- $R_1$  - spadek  $FEV_1$ , przy stężeniu  $C_1$
- $R_2$  - spadek  $FEV_1$ , przy stężeniu  $C_2$

Spadek  $FEV_1$ , przy danym stężeniu substancji prowokującej oblicza się ze wzoru.

$$\% \text{ spadku } FEV_1 = \frac{FEV_1 \text{ wyjściowe} - FEV_1 \text{ po substancji prowokującej}}{FEV_1 \text{ wyjściowy}} \times 100\%$$

Tabela I  
Stopnie nasilenia reakcji oskrzeli

	$PC_{20}$ w mg/ml	INTERPRETACJA
-	$> 16$	normalna odpowiedź oskrzeli
/+	4,0-16	nadreaktywność graniczna
++	1,0-4,0	nadreaktywność łagodna
+++	$< 1,0$	nadreaktywność umiarkowana do ciężkiej

## 1.5. Wykonanie testu z wysiłkiem fizycznym

Często stosowanym testem o dużej swoistości i czułości w astmie jest obciążenie wysiłkiem fizycznym. Test ten z uwagi na identyczny mechanizm można uznać za równoznaczny z testem izokapniczej wentylacji zimnym powietrzem. Mechanizm, który doprowadza do zwężenia oskrzeli po wysiłku, to utrata wody z dróg oddechowych i związane z tym zjawiskiem chłodzenie oraz zmiana warunków osmotycznych w drogach oddechowych. Ich następstwem jest uwalnianie mediatorów (histamina, leukotrieny i inne). W testach tego typu można uzyskać krzywą dawka-odpowiedź. Oba testy mają duże praktyczne znaczenie kliniczne, informują bowiem jak badany reaguje na wysiłek i hyperwentylację w życiu codziennym.

Test wysiłkowy stosuje się dla potwierdzenia danych z wywiadu, wskazujących na powysiłkowe zwężenie oskrzeli (zwłaszcza przed zatrudnieniem w wojsku, policji lub straży ogniowej). Test wysiłkowy można również stosować dla zbadania, czy leczenie jest wystarczające dla zapobieżenia powysiłkowemu zwężeniu oskrzeli. Należy pamiętać, że u około połowy osób zwężenie oskrzeli nie występuje po kolejnym obciążeniu wysiłkiem, jeśli wysiłek powtórzono wcześniej niż po 1 godzinie.

W wykonaniu testu wysiłkowego należy kierować się następującymi zasadami:

- Dla dozowania wysiłku preferowane są bieżnia lub ergometr rowerowy.
- Czynność serca powinna być monitorowana przynajmniej trzema odprowadzeniami ekg, pulsoksymetrem lub innym miernikiem szybkości pracy serca.
- Temperatura w pokoju badań powinna być niższa niż 25 °C, a względna wilgotność niższa niż 50%.
- Badany powinien mieć założony zacisk na nos (oddychanie przez nos zmniejsza utratę wody).
- Wysiłek na bieżni powinien trwać 6-8 minut i powinno się rozpoczynać od mniejszej szybkości i nachylenia, ale w ciągu 2-3 minut obciążenie powinno się zwiększać tak, by czynność serca wynosiła 80-90% przewidzianej maksymalnej.
- W ocenie wyniku testu zaleca się raczej pomiar wentylacji niż szybkość tętna użyteczną do monitorowania intensywności wysiłku. Wentylacja w teście wysiłkowym powinna osiągnąć 40-60% przewidzianej maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV, określonej jako  $FEV_1 \times 35$ ).
- Test kończy się, gdy wysiłek trwał co najmniej 4 minuty przy osiągnięciu docelowej wentylacji lub czynności serca.
- Obciążenie na ergometrze rowerowym wystarczające do uzyskania docelowej wentylacji wylicza się następująco: licz-

ba watów =  $(53,76 \times \text{mierzone } FEV_1) - 11,07$ . W pierwszej minucie stosuje się 60%, w drugiej 75%, w trzeciej 90%, a w czwartej 100% docelowego obciążenia. Maksymalne obciążenie powinno trwać 4-6 minut. Po upływie 1, 3, 5, 10, 15 i 30 minut wykonuje się badanie spirometryczne. Spadek wartości poniżej 90% wartości spoczynkowych świadczy o powysiłkowym zwężeniu oskrzeli. Najczęściej największy spadek obserwuje się między 5 a 10 minutą po wysiłku.

## 1.6. Wykonanie testu prowokacji swoistym alergenem

Badanie to wykonuje się w praktyce klinicznej wyjątkowo rzadko. Nie należy go stosować do wykrywania uczulenia z wyjątkiem rzadkich uczuleń zawodowych. Testy prowokacyjne z alergenami są potencjalnie niebezpieczne. Ich przeprowadzanie wymaga zachowania szczególnych warunków bezpieczeństwa.

- Badanie powinno być wykonane w warunkach szpitalnych (możliwość reakcji późnej) zapewniających monitorowanie przez 12-24 godziny.
- Powinno się stosować standaryzowane wodne wyciągi alergenów począwszy od dawki oszacowanej na podstawie wyniku PTS lub testu nieswoistej prowokacji oskrzeli i dalej w podwajanych dawkach aż do 1250 jednostek biologicznych.
- Dawka początkowa powinna być poniżej przewidywanej  $PC_{20}$  o co najmniej 24 razy podwojone rozcieńczenia. Poszczególne dawki powinny być inhalowane przez 2 minuty z 10 minutowymi przerwami.
- Odpowiedź wczesną rejestruje się w ciągu pierwszych 3 godzin, a późną między 3 a 12 godziną. Wynik oceniający zarówno odpowiedź wczesną jak i późną można wyrazić jako maksymalny procentowy spadek  $FEV_1$  lub jako pole powierzchni pod krzywą.