

Praktyczne aspekty leczenia zaostrzeń astmy w zależności od jej endotypu

dr n. med. Rafał Dobek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej, Wrocław

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 6(183): 81-85

Współczesna definicja astmy opracowana przez zespół ekspertów GINA mówi, że: „jest ona przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia”.¹ Taki opis jest próbą wyodrębnienia możliwie wielu wspólnych cech różnych wariantów tej powszechnej choroby dróg oddechowych i pokazuje, jak wiele jeszcze nie wiemy na jej temat. Z tego powodu definicja jest stosunkowo mało czytelna i skomplikowana.¹ Badania epidemiologiczne wskazują, że wielu chorych nie spełnia wszystkich kryteriów zawartych w tej definicji. Prawdopodobnie oznacza to, że astma nie jest jednorodną chorobą, ale heterogennym zespołem, w skład którego wchodzi odrębne jednostki nozologiczne o swoistej patogenezie, podłożu genetycznym, przebiegu klinicznym i wymagające określonego leczenia. Niektórzy eksperci przewidują, że za kilkadziesiąt lat astma nie będzie już uznawana za jednostkę chorobową, lecz za objaw (podobnie jak było z gorączką, która w XIX była traktowana jako odrębna jednostka chorobowa).² Konsekwencją takiego podejścia będzie prawdopodobnie indywidualizacja leczenia i dostosowanie go do danego typu astmy.

Od kilku lat proponuje się klasyfikację astmy w oparciu o podział na fenotypy. W 2006 r. Wenzel zaproponowała wyodrębnienie trzech grup fenotypów: klinicznych lub fizjologicznych, związanych z czynnikiem wyzwalającym i zapalnych.³ W skład poszczególnych grup fenotypów wchodziły bardzo liczne subfenotypy, które jednak trudno ściśle rozgraniczyć. Ten podział, chociaż bardzo interesujący, nie sprawdził się w codziennej praktyce. Poszczególne fenotypy nakładają się na siebie, a klasyfikacja nie jest przejrzysta.

Od niedawna natomiast proponuje się wprowadzenie endotypów astmy.⁴ Fenotyp definiuje pojedyncza cecha podlegająca obserwacji, np. zespół objawów klinicznych, zmiany morfologiczne, czynnik wywołujący lub odpowiedź na leczenie. Endo-

typ natomiast opisuje odrębną jednostkę chorobową o zdefiniowanej etiologii i określonym patomechanizmie. W 2011 r. Lötvall i wsp. zaproponowali wyodrębnienie endotypów astmy na podstawie siedmiu charakterystycznych cech, tj.:

- objawów klinicznych
- biomarkerów
- fizjologii płuc
- genetyki
- histopatologii
- epidemiologii
- skuteczności określonego sposobu leczenia.⁵

Stwierdzenie w danej subpopulacji chorych na astmę co najmniej pięciu wspólnych cech charakterystycznych pozwala na wyodrębnienie endotypu astmy. Wadą tej klasyfikacji jest brak możliwości zakwalifikowania wielu pacjentów do jakiegokolwiek grupy. Można jednak przypuszczać, że w miarę postępu wiedzy takich osób będzie coraz mniej.

Ważnym elementem historii naturalnej każdego endotypu astmy są zaostrzenia. Uważa się, że mogą one stanowić kliniczny wskaźnik ciężkości choroby, a przede wszystkim świadczyć o nasileniu procesu zapalnego. Leczenie zależy nie tylko od stopnia ciężkości, ale przede wszystkim od endotypu astmy.

Astmę alergiczna

Interesującym przykładem jest endotyp astmy alergicznej. Ta postać choroby zaczyna się najczęściej w dzieciństwie, towarzyszą jej często inne choroby alergiczne, np. alergiczny nieżyt nosa lub atopowe zapalenie skóry. Jej patomechanizm jest bardzo dobrze poznany. Kluczową rolę odgrywają limfocyty Th2, a podstawowe znaczenie ma kontakt ze swoistym alergenem, który powoduje reakcję astmatyczną i napływ komórek zapalnych. Często występuje również późna reakcja astmatyczna. Charakterystyczna jest zmienność przebiegu choroby i różnorodność stopni ciężkości.

Opis przypadku: 25-letni mężczyzna, od wielu lat leczony z powodu alergicznego nieżytku nosa, zgłosił się do lekarza pod koniec czerwca z powodu pogorszenia stanu ogólnego. Od 3 tygodni odczuwał pogorszenie samopoczucia oraz nocne duszno-

ści z ganiem w piersiach i uciskiem w klatce piersiowej, kichał, miał katar i objawy oczne (pieczenie i łzawienie). Podobne objawy występowały u niego w poprzednich latach, ale duszność była wówczas sporadyczna, o bardzo małym nasileniu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nieznaczne wydłużenie wydechu oraz pojedyncze świsty. Badanie spirometryczne ujawniło cechy średniego stopnia niewydolności wentylacyjnej typu obturacyjnego, a próba rozkurczowa była dodatnia. W punktowych testach skórnych z alergenami wziewnymi uzyskano dodatnie odczyny na pyłki traw i zbóż. Do tej pory w leczeniu wykorzystywano tylko glikokortykosteroidy donosowe i leki przeciwhistaminowe. Nigdy nie stosowano swoistej immunoterapii.

Komentarz: Obraz kliniczny pozwala na rozpoznanie zespołu alergicznego nieżyty nosa i astmy, nazywanego też „wspólną chorobą dróg oddechowych” (*united airways disease*). U osób uczulonych na pyłki traw objawy pojawiają się w sezonie pylenia i mogą być bardzo nasilone, szczególnie po dużej ekspozycji na alergen. Poza okresem pylenia pacjenci przeważnie nie mają żadnych istotnych dolegliwości. W przedstawionym przypadku konieczne jest rozpoczęcie leczenia astmy. Pacjent powinien otrzymać krótko i długo działające β_2 -mimetyki, wziewne glikokortykosteroidy, ewentualnie preparat złożony, zawierający wziewny glikokortykosteroid i długo działający β_2 -mimetyk. Alternatywną metodą jest terapia podtrzymująca i doraźna (SMART – *single maintenance and reliever therapy*) za pomocą preparatu złożonego zawierającego wziewny glikokortykosteroid i długo działający β_2 -mimetyk doraźnie i w stałej dawce. Jednocześnie pacjent powinien kontynuować przyjmowanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów donosowych. Można rozważyć kwalifikację do swoistej immunoterapii w przyszłości. Dyskusyjny jest czas stosowania leków przeciwaastmatycznych. Należy odpowiednio zaplanować wizytę kontrolną, biorąc pod uwagę fakt, że najczęściej objawy nie występują poza sezonem pylenia. Po uzyskaniu trwałej poprawy można odstawić długo działający β_2 -mimetyk i zredukować dawkę wziewnego glikokortykosteroidu. W dalszej perspektywie ten ostatni będzie można odstawić z zaznaczeniem, że pacjent powinien rozpocząć leczenie w kolejnym roku jeszcze przed rozpoczęciem sezonu pylenia.

Odrębny problem stanowią pacjenci z ciężką astmą alergiczną i wysokim stężeniem przeciwciał klasy IgE, u których nie udaje się uzyskać kontroli mimo zastosowania glikokortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach czy podawanych doustnie, okresowo lub przewlekłe. W takiej sytuacji korzystne efekty kliniczne, w tym zapobieganie zaostrzeniom, można uzyskać, stosując omalizumab – przeciwciało monoklonalne anty-IgE.⁶

Astma wczesnodziecięca

Odrębny endotyp stanowi astma wczesnodziecięca, na którą choruje duża grupa dzieci. Rozpoznanie go jest stosunkowo trudne. Wiadomo, że u ok. 40% dzieci w 1. r.ż. występują nawracające świszczące zapalenia oskrzeli. Z tej grupy jedynie u ok. 1/3 dzie-

ci utrzymują się objawy astmy w 6. r.ż. Astmę wczesnodziecięcą można rozpoznać na podstawie występowania ponad 3 epizodów świstów w pierwszych 3 latach życia oraz tzw. indeksu przewidywania astmy (*asthma predictive index*). Ten ostatni uwzględnia kryteria duże (atopowe zapalenie skóry, astma u rodziców, alergia wziewna) oraz małe (eozynofilia obwodowa >4%, świsty niezależne od zakażenia, alergia pokarmowa). Chorobę rozpoznaje się, jeśli spełnione są co najmniej 2 z 3 kryteriów dużych i 2 z 3 kryteriów małych. Badania epidemiologiczne wskazują, że u 65% dzieci spełniających te kryteria utrzymuje się astma w 6. r.ż.⁷

Opis przypadku: Rodzice zgłosili się z 5-letnią dziewczynką do lekarza z powodu zapaleń oskrzeli, nawracających średnio 3-4 razy w roku, bezskutecznie leczonych lekami przeciwbakteryjnymi. Przed tygodniem nastąpiło ponowne pogorszenie. Poprzednio w czasie zaostrzeń rodzice obserwowali u dziecka szybki, świszczący oddech. Poza okresami zaostrzeń dziewczynka czuła się dość dobrze, ale podczas zabawy musiała często odpoczywać z powodu uczucia ciężkości w klatce piersiowej, któremu towarzyszyły świsty. W 1. r.ż. rozpoznano u niej atopowe zapalenie skóry, obecnie w fazie remisji. Ojciec dziecka choruje na astmę. W badaniu przedmiotowym u pacjentki stwierdzono cechy obturacji. Punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi były dodatnie na roztocze kurzu domowego.

Komentarz: Obraz kliniczny pozwala rozpoznać astmę wczesnodziecięcą w okresie zaostrzenia. Konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. W takiej sytuacji lekami I rzutu powinny być krótko działające β_2 -mimetyki podawane z inhalatora ciśnieniowego przez spejser 4-6 razy na dobę. Alternatywę stanowi podawanie tych leków w nebulizacji. W przypadku braku poprawy wskazany jest doustny glikokortykosteroid: prednizon w dawce 1-2 mg/kg. Należy rozważyć hospitalizację pacjentki. Jeżeli uzyskano poprawę, można kontynuować leczenie domowe. Zaleca się przewlekłe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów. Przez pewien czas leki te można stosować w nebulizacji. Ta metoda pozwala na podawanie dużych dawek i jest niezwykle przydatna do opanowania zaostrzeń. Nie powinna być ona jednak stosowana przewlekłe ze względu na niepełną kontrolę nad podawaną dawką leku. Zastrzeżenie to dotyczy tradycyjnych nebulizatorów, pracujących w sposób ciągły, wytwarzających aerozol niezależnie od cyklu oddechowego pacjenta. Nowoczesne nebulizatory pozwalają na synchronizację podawania leku z wdechem i kontrolę nad dawką, nie są jednak powszechnie dostępne.

Astma u sportowców

Ciekawy endotyp stanowi astma występująca u osób wyczynowo uprawiających sport. Tę postać choroby szczególnie często stwierdza się u zawodników trenujących biegi narciarskie (u 50-70%) oraz pływania. Napady duszności występują najczęściej w czasie wykonywania ekstremalnych wysiłków na suchym, mroźnym powietrzu. Typowa jest nadreaktywność oskrzeli. W odróż-

nieniu od innych rodzajów astmy wysiłkowej w tym endotypie rzadko stwierdza się alergię. Dominującymi komórkami zapalnymi są przede wszystkim limfocyty. Obecne są makrofagi i neutrofile, eozynofile występują w małej ilości. W badaniach bronchoskopowych widoczne są skupiska tkanki limfoidalnej, obserwuje się również objawy przebudowy oskrzeli. Bardzo ważna jest specyficzna skuteczność leków. W astmie wyczynowych sportowców wziewne glikokortykosteroidy działają słabo, skuteczne są natomiast β_2 -mimetyki oraz zmniejszona intensywność treningu.

Opis przypadku: 24-letnia kobieta, wyczynowo uprawiająca biegi narciarskie, została skierowana do lekarza z podejrzeniem astmy. W dzieciństwie występowały u niej liczne epizody „świszczącego zapalenia oskrzeli”. Po zakażeniach wirusowych przez okres 3-4 tygodni utrzymywał się u niej suchy kaszel. W czasie intensywnych wysiłków fizycznych na zimnym powietrzu pojawiało się uczucie duszności i ucisku w klatce piersiowej. Pacjentka nie zgłasza nocnych napadów duszności. Jest pod opieką lekarza sportowego, który zakazał stosowania jakichkolwiek leków bez jego zgody. W badaniu przedmiotowym i spirometrycznym nie stwierdzono nieprawidłowości.

Komentarz: W tym przypadku diagnostyka i leczenie muszą być zgodne z zaleceniami Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego (MKOl). Rozpoznanie choroby wiąże się z koniecznością ustalenia zaleceń terapeutycznych. Sam wywiad, nawet bardzo sugestywny, nie pozwala na postawienie rozpoznania. Komisja Medyczna MKOl zaleca wykonanie w pierwszej kolejności próby rozkurczowej, nawet gdy parametry czynnościowe są prawidłowe lub wyższe niż wartości należne. Wzrost FEV₁ o co najmniej 12% w stosunku do wartości wyjściowej lub należnej potwierdza odwracalność obturacji. Stwierdzenie wysokich wartości parametrów wyjściowych nie jest w takich przypadkach przeciwwskazaniem do próby rozkurczowej. Często u wyczynowych sportowców indywidualne najlepsze osiągnięte wartości znacznie przewyższają parametry typowe dla referencyjnej populacji. Jednak znacznie częściej konieczne jest badanie nadreaktywności oskrzeli. Zgodnie z zaleceniami MKOl-u można przeprowadzić test prowokacyjny z zastosowaniem bodźców pośrednich (test wysiłkowy, mannitol, hipertoniczny 4,5% roztwór chlorku sodu) lub bezpośredni (histamina, metacholina, leukotrieny C₄/D₄/E₄, prostaglandyna D₂). Złotym standardem jest test prowokacji wysiłkiem, pozostałe próby mają mniejszą wartość.⁸

Zasadą jest opracowanie planu leczenia zgodnie z ogólnie obowiązującymi wytycznymi. W przypadku sportowców wyczynowych obowiązują jednak szczególne regulacje, publikowane regularnie przez World Anti-Doping Agency (WADA). Zgodnie z nimi z zasady wszystkie leki z grupy β_2 -mimetyków są zabronione. Wyjątek stanowią formoterol, salbutamol, salmeterol i terbutalina. Jeśli są podawane wziewnie, stosuje się uproszczoną procedurę wyłączenia ich w celach terapeutycznych (ATUE – *abbreviated therapeutic use exemption*). Polega ona

na zgłoszeniu rozpoznania choroby i konieczności przyjmowania danego leku do organizacji przeciwdziałania dopingowi w sporcie w danym kraju. Procedurę ATUE stosuje się również w przypadku wszystkich glikokortykosteroidów wziewnych. W odróżnieniu od pełnej procedury włączenia w celach terapeutycznych (TUE – *therapeutic use exemption*), w której sportowiec musi otrzymać pisemną zgodę władz antydopingowych, w przypadku ATUE zgoda taka nie jest wymagana, a leczenie może być rozpoczęte natychmiast. Podstawą terapii są leki rozkurczające oskrzela, natomiast terapia przeciwzapalna, w odróżnieniu od innych endotypów astmy, ma znaczenie pomocnicze.

Ciężka astma o późnym początku

Odrębnym endotypem astmy jest astma o późnym początku u osób dorosłych, charakteryzująca się częstymi zaostrzeniami i hipereozynofilią (>1000/mm³) we krwi obwodowej i w płwocinie (>10/mm³). W tej postaci rzadko występuje alerggia, a nadreaktywność oskrzeli jest przeważnie małego stopnia. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy ogólne, jeśli wziewne są nieskuteczne. Ten endotyp obejmuje 20% chorych na astmę trudną, ciężką i oporną na leczenie. Charakterystyczna jest mała skuteczność β_2 -mimetyków, natomiast w badaniach klinicznych zaobserwowano dobre efekty leczenia za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty IL-5 (mepolizumab). W praktyce leczenie zaostrzeń tej postaci astmy opiera się przede wszystkim na podawaniu glikokortykosteroidów ogólnie.

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna

Dobrze znanym endotypem astmy alergicznej jest aspergiloza oskrzelowo-płucna. Choroba najczęściej ma postać niekontrolowanej i odpornej na leczenie astmy. We krwi stwierdza się wysokie stężenie IgE i wysoką eozynofilię. Punktowe testy skórne z zarodnikami *Aspergillus* są dodatnie. Do charakterystycznych objawów klinicznych należą cechy obturacji, podwyższona temperatura ciała, odkrztuszanie brązowej płwociny. Na zdjęciu RTG klatki piersiowej stwierdza się często zmiany o charakterze naciekowym. W patogenezie uczestniczą mechanizmy nadwrażliwości typu I i III.

Opis przypadku: 50-letnia kobieta, chorująca od 5 lat na astmę, zgłosiła się z powodu pogorszenia samopoczucia. Od kilku tygodni utrzymuje się u niej stała duszność, kaszel, stany podgorączkowe, sporadycznie odkrztusza podbarwioną wydzielinę. Była leczona przez lekarza rodzinnego z powodu potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc, jednak leczenie przeciwbakteryjne nie przyniosło poprawy. W leczeniu astmy stosowała wziewne glikokortykosteroidy w dużych dawkach, długo działające β_2 -mimetyki, leki antyleukotrienowe, teofilinę, a następnie dołączono prednizon doustnie w dawce 5 mg/24 h. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy obturacji, w spirometrii upośledzenie wentylacji typu obturacyjnego średniego stopnia. Na zdjęciu RTG klatki piersiowej zwracały uwagę liczne nacieki w miąższu płuc, a we krwi obwodowej eozynofilia. W punktowych testach skórnych uzyska-

no dodatnie odczyny na *Aspergillus*, stwierdzono również podwyższone stężenia swoistych IgE. Tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości ujawniła centralne rozstrzenie oskrzeli.

Komentarz: Obraz kliniczny pozwala rozpoznać alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną w okresie ostrym. Lekiem z wyboru jest prednizon doustnie w dawce 0,5 mg/kg. Można również zastosować itrakonazol w dawce 200 mg/24 h.

Podsumowanie

Przedstawiony przegląd leczenia zaostrzeń w przebiegu niektórych endotypów astmy obrazuje rosnące możliwości dostosowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Prawdopodobnie w przyszłości będą dostępne zupełnie nowe metody leczenia, swoiste dla danego endotypu choroby.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org>
2. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006;26:368:705.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;26:368:804-13.
4. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-1119.
5. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
6. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-1216.
7. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-216.
8. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:254-160.

Piśmiennictwo ze str 95:

8. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.
9. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-22.
10. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
11. Anderson JT, Smith PEM. 'Collapse? Cause' avoiding misdiagnosis in falls. *ACNR* 2007;7:6-9.
12. British National Formulary. Chapter 4.8.1 – control of epilepsy. London: BMJ, 2008.
13. The UK Epilepsy and Pregnancy Register, Belfast. www.epilepsyandpregnancy.co.uk
14. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
15. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31:139-51.
16. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:347-56.
17. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;8:473-81.
18. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy. Special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004;63(Suppl 4):S40-48.