



77

Wstęp

Atopia jest wynikiem złożonej interakcji między licznymi genami a czynnikami środowiskowymi. Obejmuje ona choroby takie jak alergiczny nieżyt nosa, astma i atopowe zapalenie skóry, w których uczestniczą swoiste przeciwciała klasy IgE. **Alergen** to antygen, który wywołuje odpowiedź ze strony IgE u osoby genetycznie predysponowanej.

Na podstawie mechanizmu prowadzącego do zapalenia tkanek **nadwrażliwość** układu immunologicznego została sklasyfikowana w czterech grupach (tab. 77-1). **Reakcja typu I** jest wywołana przez wiązanie antygeny z receptorami IgE na powierzchni komórek tucznych (mastocytów) i krążących granulocytów zasadochłonnych (bazofilów), co powoduje uwolnienie z ich ziarnistości cytoplazmatycznych gotowych (preformowanych) mediatorów chemicznych, którymi są histamina i tryptaza, oraz mediatorów nowo utworzonych takich jak leukotrieny, prostaglandyny i czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet-activating factor*). Mediatory te powodują wystąpienie objawów choroby alergicznej oraz wstrząsu anafilaktycznego – najcięższej postaci alergii. Kilka godzin po wystąpieniu reakcji wczesnej może się rozwinąć **reakcja późna** z napływem innych komórek zapalnych, takich jak granulocyty zasadochłonne, kwasochłonne i obojętnochłonne (neutrofile), oraz wydzielaniem ich mediatorów zapalnych. Uaktywnienie tych komórek prowadzi do bardziej uporczywych i przewlekłych objawów.

Typ II reakcji (przeciwciała cytotoxyczne) przebiega z udziałem przeciwciał IgM, IgG lub IgA, których wiązanie na powierzchni komórek aktywuje kaskadę komplementu, powodując lizę komórek oraz uwolnienie anafilatoksyn C3a, C4a i C5a (zob. podrozdz. 75). Anafilatoksyny powodują degranulację komórek tucznych i uwolnienie mediatorów zapalnych. Ich obiektem docelowym mogą być antygeny błon komórkowych, np. błona erytrocytów (niedokrwistość hemolityczna), molekuly powierzchniowe płytek krwi (małopłytkowość), błona podstawna kłębuszków nerkowych (zespół Goodpasture'a), łańcuchy alfa receptorów acetylocholinowych w płytce nerwowo-mięśniowej (*myasthenia gravis*) czy receptory TSH (choroba Gravesa-Basedowa).

Typ III reakcji (kompleksy immunologiczne) polega na tworzeniu kompleksów antygen-przeciwciała, które przedostają się do krążenia i są odkładane w ścianie naczyń krwionośnych oraz w narządach bogato ukrwionych takich jak wątroba, nerki i śledziona. Kompleksy inicjują uszkodzenie tkanek przez aktywację kaskady komplementu i pobudzenie granulocytów obojętnochłonnych do uwalniania toksycznych mediatorów. Po wstrzyknięciu antygeny do tkanek występuje reakcja miejscowa zwana **reakcją Arthusa**. Podanie dużej ilości antygeny prowadzi do wystąpienia **choroby posurowiczej** – klasycznego przykładu reakcji typu III. Inne choroby wywołane przez ten typ reakcji nadwrażliwości to alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i niektóre zespoły zapalenia naczyń, na przykład choroba Schönleina-Henocha.

Typ IV reakcji (nadwrażliwość opóźniona z udziałem komórek immunologicznych) wiąże się z rozpoznawaniem antygeny przez uczulone komórki T. Komórki prezentujące antygen wytwarzają na powierzchni peptydy związane z cząsteczkami MHC klasy II (*major histocompatibility complex*). Komórki pamięci T rozpoznają i wiążą kompleksy peptydu i MHCC. Reakcja ta powoduje wyzwolenie cytokin takich jak interferon- γ , czynnik martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) i czynnik stymulujący wzrost granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), które aktywują i przyciągają do tkanek makrofagi. Do IV typu reakcji należy **alergia kontaktowa** (na nikiel, leki stosowane miejscowo, bluszcz trujący) oraz alergia tuberkulinowa.

WYWIAD

Wywiad rodzinny chorych na alergię jest często dodatni. Do atopii usposabia wiele genów. Jeżeli jedno z rodziców ma chorobę alergiczną, ryzyko wystąpienia alergii u dziecka wynosi 25%. Jeżeli oboje rodzice mają alergię, ryzyko to wzrasta do 50–70%. W rodzinach często występują podobne choroby alergiczne.

BADANIE PRZEDMIOTOWE

Dzieci chore na alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa często wykonują charakterystyczny gest pocierania dłonią swędzącego nosa, określane jako **salut alergiczny** lub alergiczne pozdrowienie, prowadzący do powstania poprzecznej bruzdy na grzbiecie nosa. U dzieci często występuje sino-szare lub czerwone

TABELA 77-1 Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości wg Gella i Coombsa

Typ	Okres między ekspozycją a reakcją	Efektor	Narządy docelowe lub antygeny	Mediatory	Przykłady
I – anafilaktyczny faza bezpośrednia faza późna	<30 min 2–12 godz.	IgE	pyłki roślin, pokarm, jady, leki	histamina, tryptaza, leukotrieny, prostaglandyny, PAF (czynnik aktywujący płytki)	anafilaksja, pokrzywka, katar alergiczny, astma alergiczna
II – przeciwciała cytotoksyczne	różny (minuty– –godziny)	IgG, IgM, IgA	erytrocyty, płytki krwi	komplement	konflikt serologiczny Rh, małopłytkowość, hemoliza (chinidyna), zespół Goodpasture’a choroba posurowicza (cefaklor), alergiczne zapalenie płuc
III – kompleksy immunologiczne	1–3 tyg. po ekspozycji na lek	kompleksy antygen/ /przeciwciało	naczynia krwionośne, wątroba, śledziona, nerki, płuca	komplement, anafilatoksyna	choroba posurowicza (cefaklor), alergiczne zapalenie płuc
IV – opóźniony	2–7 dni po ekspozycji na lek	limfocyty T	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , związki chemiczne	cytokiny (IFN- γ , TNF- α , GM-CSF)	odczyn tuberkulinowy, kontaktowe zapalenie skóry (neomycyna), reakcja odrzućcia przeszczepu

CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy; GM-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów; IFN- γ – interferon- γ ; TB – gruźlica; TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α .

przebarwienie pod oczami (**podkrążone oczy**) oraz obrzęk powiek i nastrzyknięcie spojówek, związane z przekrwieniem żylnym. Dermatologiczne objawy atopii obejmują nadmierne bruzdowanie dłoni i stóp, dermografizm biały, łupież, wydane fałdy pod dolnymi powiekami (**fałdy Dennie’ego-Morgana** lub **bruzdy Dennie’ego**) oraz rogowacenie przymieszkowe (**keratosis pilaris**) – bezobjawowe rogowate grudki na wyprostnej powierzchni ramion.

NAJCZĘSTSZE OBJAWY

Najczęściej występujące objawy skórne to uogólniona suchość skóry (**xerosis**), pokrzywka oraz swędzące grudkowo-pęcherzykowe wykwity z zaczerwienieniem, charakterystyczne dla atopowego zapalenia skóry (wyprysku). Objawem alergii górnych dróg oddechowych jest zapalenie błony śluzowej nosa, a dolnych dróg – astma. Choroba alergiczna może dotyczyć tylko pojedynczych narządów: skóry, nosa, oczu, płuc lub przewodu pokarmowego, ale może obejmować również kilka narządów. Zależy to od ekspozycji środowiskowej na wyzwalające bodźce (alergeny). U wielu pacjentów występuje więcej niż jeden objaw choroby alergicznej.

WSTĘPNA OCENA DIAGNOSTYCZNA

Rozpoznanie ustala się na podstawie danych z wywiadu, ze szczegółowym opisem wszystkich objawów, ekspozycją na wspólne alergeny oraz reakcją na poprzednio stosowane leczenie. Rozstrzygające dla rozpoznania są badania *in vitro* przeciwciał IgE w surowicy oraz testy skórne.

BADANIA SKRININGOWE

Dla atopii charakterystyczne jest wysokie stężenie IgE (tab. 77-2) i **eozynofilia** (3–10% ogólnej liczby krwinek białych albo bezwzględna liczba >250 krwinek kwasochłonnych/mm³) oraz domi-

nacja cytokin Th2 – interleukiny IL-4, IL-5 i IL-13. Wybitnie nasilona eozynofilia zwykle ma pochodzenie niealergiczne, najczęściej jest związana z infestacją inwazyjnymi pasożytami atakującymi tkanki, odczynem polekowym lub chorobą nowotworową (tab. 77-3). Klasycznym przykładem reakcji alergicznej IV typu jest odczyn tuberkulinowy. Niewielką ilość oczyszczonego białka pochodzącego z *M. tuberculosis* (PPD) wstrzykuje się śródskórnym (zob. podrozdz. 124). U poprzednio uczulonej osoby IV typ reakcji występuje po 24–72 godz.

Identyfikacji swoistych przeciwciał IgE dokonuje się za pomocą dwóch metod: *in vivo* – testy skórne, *in vitro* – badanie IgE w surowicy krwi. **Testy skórne** polegają na wprowadzeniu alergenu do skóry za pomocą punktowego zadrapania (*prick*) albo śródskórnego wstrzyknięcia. Alergen łączy się z przeciwciałami IgE związanymi na powierzchni komórek tucznych (mastocytów). Reakcja ta wywołuje ich degranulację i uwolnienie histaminy, co prowadzi do wystąpienia **nacieku i zaczerwienienia**, które należy zmierzyć po 15–20 min od podania alergenu.

TABELA 77-2 Choroby związane z występowaniem wysokiego stężenia IgE w surowicy

Choroby alergiczne
Atopowe zapalenie skóry (wyprysk)
Zakażenie pasożytami inwazyjnymi
Zespół hiper-IgE
Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
Zespół Wiskotta-Aldricha
Transplantacja szpiku
Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa)
Pemfigoid
Idiopatyczny zespół nerczycowy

TABELA 77-3 Choroby przebiegające z eozynofilią

CHOROBY ALERGICZNE
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa Atopowe zapalenie skóry
CHOROBY PRZEWODU POKARMOWEGO
Kwasochłonne zapalenie żołądka i jelit Alergiczne zapalenie okrężnicy Nieswoiste zapalenie jelit
CHOROBY INFEKCYJNE
Inwazyjne pasożyty
CHOROBY NOWOTWOROWE
Białaczka kwasochłonna Choroba Hodgkina
CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO
Kwasochłonne zapalenie płuc Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
CHOROBY OGÓLNOUSTROJOWE
Idiopatyczny zespół hipereozynofilowy Mastocytoza
CHOROBY JATROGENNE
Eozynofilia wywołana przez leki

nu. Właściwie wykonane testy skórne są najlepszą z dostępnych metod wykrywania obecności alergenowo swoistych przeciwciał IgE.

Stężenie swoistych antygenowo IgE w surowicy krwi mierzy się za pomocą metody **RAST** (*radioallergosorbent test*) lub enzymatycznej metody **ELISA** (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Nowszą metodą **CAP-RAST** wykazuje większą swoistość, czułość i powtarzalność. Testy te są wskazane u pacjentów z dermatografizmem albo rozległymi zmianami zapalnymi skóry, a także u chorych, którzy nie mogą przerwać stosowania leków antyhistaminowych zaburzających wynik testów skórnych, u chorych z ryzykiem wystąpienia wstrząsu anafilak-

TABELA 77-4 Porównanie testów skórnych i badania IgE w surowicy w diagnostyce alergii

<i>In vivo</i> – testy skórne	<i>In vitro</i> – badanie serologiczne
Tańsze.	Bezpieczne dla pacjenta.
Większa czułość.	Wygodne dla pacjenta i lekarza.
Szeroki wybór alergenów.	Niehamowane przez leki antyhistaminowe.
Wynik uzyskiwany bezpośrednio.	Preferowane u pacjentów z dermatografizmem, rozległym zapaleniem skóry, u dzieci niewspółpracujących.

Zgoda na publikację: Skoner DP: Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 108, S2-S8, 2001.

tycznego oraz u tych, którzy nie chcą poddać się testom skórnym. Wykazanie samej obecności swoistych przeciwciał IgE nie jest wystarczające do ustalenia rozpoznania choroby alergicznej. Diagnoza musi być oparta na objawach klinicznych, danych z wywiadu i badania przedmiotowego, obecności swoistych IgE oraz związku objawów z zapaleniem alergicznym.

BADANIA OBRAZOWE

Diagnostyczne badania obrazowe mają ograniczone znaczenie w ocenie choroby alergicznej. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej może być pomocne w diagnostyce różnicowej astmy. Zdjęcie RTG lub badanie tomograficzne (TK) zatok obocznych nosa mogą wykazać zmiany patologiczne, ale nie pomagają w ustaleniu ich etiologii.



78

Astma

ETIOLOGIA

W rozwoju procesu zapalnego w drogach oddechowych u chorych na astmę pośredniczą komórki zapalne (mastocyty, eozynofile, limfocyty T i neutrofile), mediatory chemiczne (histamina, leukotrieny, PAF, bradykinina) oraz czynniki chemotaktyczne (cytokiny, eotaksyna). Zapalenie przyczynia się do **nadreaktywności oskrzeli**, która jest tendencją do skurczu mięśni gładkich oskrzeli pod wpływem alergenów, substancji drażniących, zakażeń wirusowych oraz wysiłku fizycznego. Zapalenie powoduje również obrzęk, zwiększone wytwarzanie śluzu przez gruczoły dróg oddechowych oraz napływ komórek zapalnych i złuszczenie komórek nabłonkowych. Przewlekły proces zapalny może prowadzić do **przebudowy** (remodelingu) dróg oddechowych, która jest wynikiem proliferacji pozakomórkowej macierzy białkowej i hiperplazji naczyń krwionośnych oraz powoduje nieodwracalne zmiany strukturalne i postępujące zaburzenia czynności płuc.

EPIDEMIOLOGIA

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą wieku dziecięcego w krajach uprzemysłowionych dotyczącą prawie 6 mln dzieci poniżej 18 r.ż. w Stanach Zjednoczonych. Ogólnonarodowe badanie przeprowadzone w 2003 r. przez CDCP (*Centers for Disease Control and Prevention*) wykazało, że objawy astmy występują przynajmniej jeden raz w życiu u 12,5% dzieci, a obecnie jest 8,5% chorych dzieci poniżej 18 r.ż.. W latach 1996–2004 częstość występowania napadów astmy oraz rozpoznawania astmy ustabilizowała się w porównaniu z poprzednimi latami.

OBJAWY KLINICZNE

U dzieci chorych na astmę występuje kaszel, sapano-świszczący oddech, skrócenie lub przyspieszenie oddechu, uczucie ściskania w klatce piersiowej. Dane z wywiadu mogą ujawnić częstość napadów, ich ciężkość oraz czynniki prowokujące napady. Czynniki zaostrzające obejmują zakażenia wirusowe, ekspozycję na alergeny i substancje drażniące (dym tytoniowy, silne zapachy, opary), wysiłek fizyczny, silne emocje oraz zmiany atmosferyczne. Często występują napady nocne. Przebieg astmy pogarszają: zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, refluks żołądkowo-jelitowy oraz nadwrażliwość na niesteroidowe leki prze-

ciwzapałne (szczególnie kwas acetylosalicylowy). Leczenie tych stanów może zmniejszyć liczbę napadów oraz złagodzić ich nasilenie. Bardzo często dodatni jest wywiad rodzinny w kierunku astmy i chorób alergicznych.

Podczas epizodów zaostrzenia badanie przedmiotowe może wykazać przyspieszenie oddechu i tętna, kaszel, astmatyczny oddech ze świstami i znacznie wydłużoną fazą wydechową. Objawy fizykalne mogą być bardzo subtelne, a klasyczne świsty (przy minimalnym przepływie powietrza przez oskrzela) mogą nie występować. W miarę nasilania się ataku mogą pojawiać się: sinica, obniżenie przepływu powietrza, retrakcja ścian klatki piersiowej, pobudzenie, niezdolność mówienia, przyjmowanie siedzącej pozycji z podparciem (pozycja trójnoga), nadmierne pocenie się, tętno paradoksalne (*pulsus paradoxus* – obniżenie ciśnienia tętniczego >15 mm Hg podczas wdechu). Badaniem fizykalnym można wykazać również inne choroby atopowe, takie jak wyprysk czy alergiczny nieżyt nosa.

BADANIA LABORATORYJNE I OBRAZOWE

Obiektywne pomiary czynności płuc (**spirometria**) są pomocne w ustaleniu rozpoznania i leczenia astmy. Spirometrię stosuje się do monitorowania reakcji na leczenie, do oceny odwracalności skurczu oskrzeli po zastosowaniu bronchodylatora oraz pomiaru ciężkości zaostrzenia astmy. Na ogół dzieci powyżej 5 r.ż. są zdolne do wykonania tego badania. Wyższość spirometrii nad pomiarem PEF (szczytowy przepływ wydechowy) wynika z dużej zmienności należnych wartości PEF. U dzieci młodszych, które nie potrafią wykonać PEF ani badania spirometrycznego, pomocna w ustaleniu diagnozy jest korzystna reakcja na leczenie.

Alergiczne testy skórne powinny być wykonywane u wszystkich dzieci z przewlekłą astmą, ale nie w okresie zaostrzenia objawów. Testy te zwykle są wykonywane i interpretowane przez alergologów. Umożliwiają one określenie nadwrażliwości bezpośredniej na alergeny powietrzno pochodne (**aeroalergeny**) takie jak pyłki traw i drzew oraz kurz. Dodatnie testy skórne silnie korelują z wynikiem bronchospastycznej

próby prowokacyjnej. Badania *in vitro* takie jak **RAST** i **ELISA** są znacznie mniej czułe w wykrywaniu właściwego alergenu odpowiedzialnego za objawy kliniczne, są droższe i czasochłonne – wynik uzyskuje się po kilku dniach w porównaniu z kilkunastoma minutami w przypadku testów skórnych (zob. tab. 77-4).

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej powinno być wykonane podczas pierwszego napadu astmy albo podczas nawracających epizodów kaszlu i duszności astmatycznej w celu wykluczenia nieprawidłowości anatomicznych. Powtarzanie badań RTG podczas następnych zaostrzeń astmy nie jest konieczne, chyba że towarzyszy im gorączka sugerująca zapalenie płuc albo inne zlokalizowane objawy w badaniu fizykalnym.

Dwie nowsze metody monitorowania astmy i zapalenia dróg oddechowych to **analiza tlenku azotu** w powietrzu wydechowym oraz ilościowa ocena eozynofili w płwocinie. Obecnie obie te metody są stosowane głównie w badaniach naukowych.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W przebiegu wielu chorób może występować kaszel i świsty (tab. 78-1), ale „nie wszystko, co kaszle i świszczy, jest astmą”. Błędne rozpoznanie opóźnia usunięcie przyczyny choroby i naraża dzieci na niewłaściwe leczenie przeciwaastmatyczne (tab. 78-2).

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna jest reakcją nadwrażliwości na antygeny pleśni *Aspergillus fumigatus*. Występuje ona głównie u chorych na astmę steroidozależną lub mukowiscydozę.

LECZENIE

Optymalne leczenie astmy obejmuje kilka zasadniczych elementów: nadzór nad środowiskiem, leczenie farmakologiczne oraz edukacja pacjenta włącznie z osiągnięciem przez chorego umiejętności samokontroli. Ponieważ wiele dzieci chorych na astmę ma również inne współistniejące choroby alergiczne, należy podjąć działania minimalizujące ekspozycję na alergeny (tab. 78-3). Wszyscy chorzy na astmę powinni unikać narażenia na dym tytoniowy i drzewny oraz na zakażenia wirusowe. Le-

TABELA 78-1 Różnicowanie kaszlu i świszczącego oddechu u niemowląt i dzieci

Górne drogi oddechowe	Pośrednie drogi oddechowe	Dolne drogi oddechowe
Alergiczny nieżyt nosa	Zwężenie dużego oskrzela	Astma
Przerost migdałka gardłowego/migdałków podniebiennych	Powiększone węzły chłonne	Rozstrzenie oskrzeli
Ciało obce	Zapalenie nagłośni	Dysplazja oskrzelowo-płucna
Infekcyjny nieżyt nosa	Ciało obce	Zakażenie <i>Chlamydia trachomatis</i>
Zapalenie zatok obocznych nosa	Przepony krtaniowe	Przewlekła aspiracja – zachłystywanie się
	Laryngomalacja	Mukowiscydoza
	Laryngotracheomalacja	Ciało obce
	Powiększenie śródpiersiowych węzłów chłonnych	Refluks żołądkowo-przelykowy
	Krztusiec	Zespół hiperwentylacyjny
	Inhalacja substancji toksycznych	Zarostowe zapalenie oskrzelików
	Przetoka tchawiczoprzelykowa	Hemosyderoza płucna
	Zwężenie tchawicy	Inhalacja substancji toksycznych, dym tytoniowy
	Tracheomalacja	Guzy nowotworowe
	Nowotwory	Wirusowe zapalenie oskrzelików
	Pierścień naczyniowy	
	Dysfunkcja strun głosowych	

Zgoda na publikację: Lemanske RF Jr, Green CG: Asthma in infancy and childhood. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, editors: Allergy: Principles and Practice, 5th ed, St Louis, 1998, *Mosby-Year Book*, p 878.

TABELA 78-2 Zapamiętywanie przyczyn kaszlu u dzieci w pierwszych miesiącach życia (CRADLE)

C – <i>cystic fibrosis</i> – mukowiscydoza
R – <i>respiratory tract infections</i> – zakażenia układu oddechowego
A – aspiracja (zaburzenia polykania, refluks żołądkowo-przełykowy, przetoki tchawiczo-przełykowe, ciała obce)
D – <i>dyskinetic cilia</i> – zespół dyskinzji rzęsek
L – <i>lung and airway malformations</i> – wady wrodzone płuc i dróg oddechowych (przepony krtaniowe, laryngotracheomalacja, zwężenie tchawicy, ring nacyniowy)
E – <i>edema</i> – obrzęk płuc (niewydolność serca, wady wrodzone serca)

Zgoda na publikację: Schidlow DV: Cough. In Schidlow DV, Smith DS, editors: A Practical Guide to Pediatric Disease, Philadelphia, 1994, Hanley & Belfus.

ki przeciwastmatyczne można podzielić na leki przewlekle kontrolujące objawy choroby i leki doraźnie stosowane w zaostrzeniu choroby.

Leki stosowane w długoterminowym opanowaniu objawów choroby

Kortykosteroidy wziewne

Kortykosteroidy wziewne są najskuteczniejszymi lekami przeciwwzapalnymi w leczeniu przewlekłej astmy i są lekami z wy-

boru w przewlekłej terapii. Wczesne zastosowanie kortykosteroidów wziewnych zmniejsza chorobowość, ale nie zmienia naturalnego przebiegu astmy. Regularne ich stosowanie obniża stopień nadreaktywności oskrzeli, zmniejsza konieczność stosowania leków rozkurczowych, ryzyko hospitalizacji oraz ryzyko zgonu z powodu astmy. Kortykosteroidy wziewne są dostępne pod postacią aerozoli dozowanych (MDI), inhalatorów suchego proszku (DPI) lub roztworów do nebulizacji.

Korzyści wynikające ze stosowania kortykosteroidów drogą inhalacyjną zdecydowanie przeważają nad ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych. Zahamowanie wzrastania może wystąpić zarówno w przebiegu źle kontrolowanej astmy, jak i w wyniku stosowania wziewnych kortykosteroidów. Małe i średnie dawki kortykosteroidów mogą zmniejszyć szybkość wzrastania, ale ten efekt jest niewielki (ok. 1 cm w pierwszym roku leczenia), na ogół nie jest postępujący i może być odwracalny. Możliwość supresji wzrastania powinna być monitorowana przez regularne pomiary wzrostu. Kortykosteroidy podawane wziewnie w dawkach umiarkowanych nie mają znaczącego klinicznie działania niepożądanego na czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza ani na metabolizm glukozy czy podtorebkową zącmę lub jaskrę. Płukanie jamy ustnej po inhalacji lub używanie komory objętościowej (spejsera) zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych takich jak dysfonia i kandydiaza oraz zmniejsza ogólnoustrojową absorpcję leku z przewodu pokarmowego. Kortykosteroidy wziewne powinny być stosowane w najmniejszej dawce skutecznie kontrolującej objawy astmy u dzie-

TABELA 78-3 Czynniki wpływające na ciężkość astmy

Główne czynniki domowe wyzwalające napady	Propozycje zmniejszenia ekspozycji
Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych (RSV, wirus grypy)	Ograniczenie ekspozycji na zakażenia (przebywanie w mniejszych grupach dzieci)
Dym tytoniowy, dym drzewny	Coroczne szczepienie przeciwko grypie Zakaz palenia w domu dziecka Wsparcie rodziców i opiekunów w porzuceniu nałogu palenia
Roztocza kurzu domowego	Eliminacja pieców i kominków opalanych drewnem Działania podstawowe: zakładanie pokrowców na materace, poduszki pranie pościeli w gorącej wodzie co tydzień Działania zalecane: unikanie spania i leżenia na meblach tapicerskich zmniejszenie liczby zabawek z tkanin w sypialni dziecka zmniejszenie wilgotności powietrza w mieszkaniu do <50% usunięcie dywanów i wykładzin z pokoju dziecka; jeśli to niemożliwe, częste odkurzanie
Sierść zwierząt	Usunięcie zwierząt domowych, a jeśli nie jest to akceptowane: trzymanie ich poza sypialnią dziecka zakładanie filtrów powietrza w pokoju dziecka kąpanie zwierząt co tydzień (skuteczność tego postępowania nie jest potwierdzona)
Alergeny karaluchów	Usuwanie resztek jedzenia i odpadków Stosowanie pułapek z kwasu bornego na karaluchy Obniżenie wilgotności powietrza w domu do <50%
Pleśń domowe	Uszczelnienie ciekących rur i kranów Unikanie nawilżaczy powietrza Zmniejszenie wilgotności powietrza do <50% Uszczelnienie ciekących rur i kranów

Wirus RSV – *respiratory syncytial virus*.

Zgoda na publikację: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: Pediatric asthma: promoting best practice. Milwaukee, Wisconsin, 1999, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, p 50.

ka. U dzieci z zaostrzeniem astmy stosuje się wyższe dawki, żeby zmniejszyć dawkę kortykosteroidów podawanych doustnie.

Leki antyleukotrienowe

Modyfikatory leukotrienów są doustnymi lekami stosowanymi w codziennej praktyce w leczeniu astmy. Leukotrieny, powstające w przebiegu metabolicznej kaskady kwasu arachidonowego, są silnymi mediatorami zapalenia i skurczu mięśni gładkich oskrzeli. Ich modyfikatory hamują ten biologiczny efekt w drogach oddechowych. Modyfikatory leukotrienowe obejmują dwie klasy: antagoniści receptorów leukotrienów cysteinylowych (zafirlukast i montelukast) oraz inhibitory syntezy leukotrienów (zileuton). Antagoniści receptorów mają znacznie większą siłę działania. Zafirlukast jest dopuszczony do stosowania u dzieci powyżej 5 r.ż. i jest podawany 2 razy/dobę. Montelukast podawany jest jeden raz na dobę w dawce 4 mg wieczorem pod postacią granulek albo tabletek do żucia dla dzieci w wieku od 6 mies. do 5 lat, tabletek do żucia 5 mg dla dzieci od 6 do 14 r.ż. oraz tabletek po 10 mg dla młodzieży od 15 r.ż i dla dorosłych. Badania u dzieci wykazały przydatność modyfikatorów leukotrienowych w łagodnej postaci astmy oraz w zapobieganiu powysiłkowemu skurczowi oskrzeli. Leki te mogą być przydatne w leczeniu trudniejszych do opanowania postaci astmy, gdyż umożliwiają zmniejszenie dawek kortykosteroidów.

β_2 -agoniści o przedłużonym działaniu

Leki z tej grupy (formoterol i salmeterol) są stosowane 2 razy dziennie; czas relaksacji mięśni oskrzeli trwa 12 godz., ale nie mają one żadnego działania przeciwzapalnego. Dodanie ich do inhalacyjnych kortykosteroidów jest znacznie bardziej korzystne niż samo podawanie dawki kortykosteroidów. Formoterol jest dostępny pod postacią proszku do inhalacji (DPI) dla dzieci od 5 r.ż. do leczenia w podtrzymującym leczeniu astmy oraz w zapobieganiu powysiłkowemu skurczowi oskrzeli. Formoterol charakteryzuje się szybkim początkiem działania, podobnie jak albuterol (15 min), natomiast salmeterol działa wolniej, dopiero po 30 min od podania. Salmeterol jest dostępny w formie DPI dla dzieci od 4 r.ż. Preparat Symbicort jest kombinacją budesonidu i formoterolu w formie aerozolu podawanego 2 razy/dobę, o różnej zawartości kortykosteroidu (80–160 μg) przy stałej dawce formoterolu – 4,5 μg .

Kombinacja flutykazonu z salmeterolem jest dostępna zarówno w formie DPI, jak i roztworu do inhalacji (Seretide). Preparat w formie aerozolu zawiera 0,025 mg salmeterolu i 0,05 mg, 0,125 mg lub 0,25 mg flutykazonu i jest stosowany dwa razy dziennie. Dysk zawiera 0,05 mg salmeterolu, a dawka flutykazonu może mieć 0,1 mg, 0,25 mg lub 0,5 mg (stosowanie – 2 razy/dobę). Jednoczesne podanie dwóch leków na ogół sprzyja lepszemu przestrzeganiu dawkowania.

Teofilina

W ubiegłych latach teofilina była szeroko stosowana, ale obecnie jej popularność się zmniejszyła w porównaniu z ukierunkowaniem leczenia na opanowanie zapalenia w astmie. Jest ona umiarkowanie skuteczna jako lek rozkurczowy i zalecana jako alternatywa lub dodatek do małych lub średnich dawek kortykosteroidów wziewnych. Dostępna jest pod postacią syropu, tabletek oraz kapsulek. Jej stężenie we krwi powinno być monitorowane i utrzymywane w granicach 5–15 $\mu\text{g/ml}$. Na stężenie

teofiliny wpływają choroby gorączkowe, dieta oraz inne leki takie jak antybiotyki makrolidowe, cymetydyna i doustne leki przeciwgrzybiczne. Działania niepożądane związane z wysokim stężeniem teofiliny w surowicy obejmują wymioty, bezsenność, bóle głowy, nadpobudliwość i drgawki.

Omalizumab

Omalizumab (Xolair) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-IgE, które zapobiega wiązaniu IgE z receptorami o wysokim powinowactwie zlokalizowanymi na powierzchni bazofilów i mastocytów. Został on zatwierdzony do stosowania u dzieci od 12 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią astmy oskrzelowej. Xolair jest stosowany podskórnie co 2–4 tyg. w zależności od masy ciała oraz wyjściowego stężenia IgE w surowicy krwi.

Leki stosowane doraźnie

Krótko działające β_2 -mimetyki

Leki z tej grupy (albuterol, lewalbuterol i pirbuterol) są skutecznymi bronchodylatorami, których efekt rozkurczający mięśnie gładkie oskrzeli występuje po 5–10 min od podania. Trwa on przez 4–6 godz. Zwykle leki te są stosowane w okresie zaostrzenia objawów astmy oraz profilaktycznie przed spodziewaną ekspozycją na alergeny i przed wysiłkiem fizycznym. Preferowana jest inhalacyjna droga ich podania ze względu na objawy niepożądane – drżenia mięśniowe, tachykardię, rozdrażnienie – często występujące po podaniu ogólnoustrojowym. **Nadmierne zużycie** β_2 -mimetyków przemawia za nieprawidłową kontrolą objawów astmy i koniecznością zmiany terapii. Definicja „nadmierne zużycie” zależy od ciężkości astmy dziecięcej; zużycie jednego pojemnika MDI w ciągu miesiąca albo więcej niż 8 wdechów dziennie sugeruje złą kontrolę astmy.

Leki antycholinergiczne

Bromek ipratropium jest bronchodylatorem antycholinergicznym, który usuwa skurcz oskrzeli, zmniejsza wydzielanie śluzu i zmniejsza pobudliwość receptorów kaszlowych przez wiązanie acetylocholino z receptorami muskarynowymi znajdującymi się w mięśniach gładkich oskrzeli. Stosowane w zaostrzeniu astmy zwiększają działanie β_2 -mimetyków. Przewlekle ich stosowanie nie jest jednak zalecane.

Doustne kortykosteroidy

W ciężkim zaostrzeniu astmy można zastosować przez 3–10 dni kortykosteroidy doustnie. Początkowa dawka prednizonu wynosi 1–2 mg/kg m.c./dobę, a przez następne 2–5 dni – 1 mg/kg/dobę. Kortykosteroidy doustne są dostępne w formie płynnej lub tabletek. Przedłużone ich stosowanie może wywołać ogólnoustrojowe objawy niepożądane takie jak supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, objawy cushingoidalne, przyrost masy ciała, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, jaskra, zaćma, osteoporoza i zahamowanie wzrastania. U dzieci z ciężką postacią astmy może być konieczne podawanie kortykosteroidów doustnie przez dłuższy okres. Dawki powinny być zmniejszane do minimalnej skutecznej dawki tak szybko, jak na to pozwala stan chorego, najlepiej podawanej co drugi dzień.

Sposób terapii

Współczesne zasady leczenia oparte są na założeniu, że podstawowym procesem patologicznym w przebiegu astmy jest zapale-

nie, którego leczenie powinno być dostosowane do zmieniającego się w czasie jego nasilenia. Według wytycznych opracowanych w 2007 r. przez *National Asthma Education and Prevention Program* rodzaj terapii zależy od stopnia ciężkości astmy u chorego przed wdrożeniem leczenia. Ocena kontroli choroby jest niezbędna do monitorowania i modyfikowania leczenia. Sposób stopniowanego leczenia jest stosowany u niemowląt i dzieci do lat 4, dzieci w wieku 5–11 lat (ryc. 78-1), młodzieży powyżej 12 r.ż. oraz dorosłych (ryc. 78-2). Rodzaj leku, wielkość dawki i sposób dawkowania są zależne od stopnia ciężkości astmy i jej kontroli. Jeśli to jest konieczne i możliwe, leczenie jest intensyfikowane (**stepped up**) albo zmniejszane (**stepped down**). Wszystkie dzieci chore na astmę powinny być zaopatrzone w krótko i szybko działające leki rozkurczowe. U dziecka z astmą sporadyczną objawy występują nie częściej niż 2 razy/tydz. W ocenie astmy przewlekłej przydatna jest **reguła dwu**: występowanie objawów w ciągu dnia co najmniej 2 razy/tydz. albo napadów nocnych co najmniej 2 razy/mies. jest wskazaniem do wdrożenia codziennego leczenia przeciwzapalnego.

Lekami z wyboru w przewlekłej wstępnej terapii mającej na celu opanowanie objawów astmy u dzieci niezależnie od wieku są kortykosteroidy wziewne (ryc. 78-3). U niemowląt i dzieci w wieku do 4 r.ż. obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia astmy wdrożenie przewlekłego leczenia przeciwzapalnego wskazane jest w przypadku występowania co najmniej 4 epizodów obturacyjnego zapalenia oskrzeli w poprzednim roku, które trwały dłużej niż 1 dzień i zaburzały sen dziecka. U dzieci powyżej 5 r.ż. z przewlekłą astmą o umiarkowanym nasileniu łączne zastosowanie bronchodylatorów o przedłużonym działaniu i małych lub średnich dawek kortykosteroidów wziewnych poprawia czynność płuc i zmniejsza konieczność stosowania leków doraźnych. U chorych z przewlekłą astmą o ciężkim przebiegu leczeniem z wyboru jest stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych i bronchodylatorów o przedłużonym działaniu. Wytyczne zalecają powtórny ocenę skuteczności leczenia po 2–6 tyg. od początku kuracji. Po osiągnięciu stanu opanowania objawów choroby (kontroli astmy) chory powinien być kontrolowany co 1–6 mies. Zmniejszenie intensywności leczenia (**stepped down**) może nastąpić po okresie przynajmniej 3 mies. dobrej kontroli objawów choroby. Należy podkreślić, że wytyczne leczenia astmy są oparte nie tylko na rekomendacji dawkowania leków w zależności od wieku zaaprobowanej przez amerykańską FDA (*Food and Drug Administration*), ale również na systematycznych przeglądach prac opublikowanych.

POWIKŁANIA

Większość epizodów zaostrzenia astmy może być skutecznie leczona w domu. **Stan astmatyczny** jest ciężkim zaostrzeniem astmy, które nie reaguje na odpowiednie leczenie i z reguły wymaga leczenia szpitalnego. Zaostrzenie może się nasilać stopniowo przez kilka kolejnych dni lub może wystąpić nagle; jego nasilenie może być różne – od stanu łagodnego do zagrażającego życiu. Znacznie nasilone zaburzenia oddychania, duszność, świsły, kaszel i pogorszenie wyniku badania szczytowego przepływu wydechowego (PEFR, *peak expiratory flow rates*) świadczą o pogorszeniu kontroli astmy. Podczas napadu astmatycznego pomocne w ocenie utlenowania jest badanie oksymetryczne (*pulse oximetry*). W stanie astmatycznym do oceny stopnia zaburzeń wentylacji niezbędne jest badanie gazometryczne krwi tętniczej.

W miarę nasilania się obturacji oskrzeli i zmniejszania podatności klatki piersiowej może występować retencja dwutlenku węgla. **Prawidłowy** wynik badania PCO₂ (40 mm Hg) przy znacznej nasiloniej częstości oddechów (*tachypnoe*) wskazuje na możliwość wystąpienia zatrzymania czynności oddechowej.

W leczeniu zaostrzenia astmy stosuje się przede wszystkim tlenoterapię, krótko i szybko działające bronchodylatory w powtarzanych dawkach lub ciągłej podaży oraz doustne lub dożylnie kortykosteroidy (ryc. 78-4). Leki antycholinergiczne (ipratropium) podawane wraz z β₂-mimetykami zmniejszają konieczność hospitalizacji i skracają czas pobytu na oddziale ratunkowym. Duże znaczenie w leczeniu alergicznego stanu zapalnego ma wczesne zastosowanie kortykosteroidów doustnych. U dzieci z ciężkim lub umiarkowanym zaostrzeniem astmy, u których nie uzyskuje się poprawy pomimo podania wyżej wymienionych leków, coraz częściej na oddziałach ratunkowych stosuje się dożylnie siarczan magnezu. Typowa dawka wynosi 25–75 mg/kg (maksymalnie 2,0 g), podawana dożylnie przez 20 min. Epinefryna (adrenalina) domięśniowo lub terbutalina podskórnie są obecnie rzadko stosowane, z wyjątkiem ciężkich napadów astmy z objawami anafilaksji nieodpowiadających na podanie szybko działających bronchodylatorów.

ROKOWANIE

U niektórych dzieci objawy duszności astmatycznej (obturacyjnego zapalenia oskrzeli) związane z infekcją ustępują w wieku przedszkolnym, natomiast u innych przechodzą w astmę przewlekłą. U dzieci w wieku poniżej 3 r.ż. do czynników ryzyka astmy należą: wyprysk atopowy, występowanie astmy u rodziców albo dwa objawy z następujących: alergiczny nieżyt nosa, obturacyjne zapalenie oskrzeli podczas infekcji górnych dróg oddechowych i eozynofilia przekraczająca 4%. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka przejścia obturacyjnego zapalenia oskrzeli w przewlekłą astmę jest atopia (78-4).

ZAPOBIEGANIE

Ważną rolę wspomagającą w uzyskaniu dobrej współpracy ze strony pacjenta i jego rodziny w przestrzeganiu zalecanej terapii jest edukacja, którą należy rozpocząć już w okresie ustalania rozpoznania. Skuteczna edukacja obejmuje zapoznanie pacjenta z objawami astmy, wyjaśnienie roli poszczególnych leków, szkolenie w zakresie umiejętności posługiwania się inhalatorami dawkującymi leki (MDI) wraz ze spejserami oraz monitorowania PEFR. Rodzice dziecka powinni otrzymać plan postępowania codziennego oraz na wypadek zaostrzenia choroby (ryc. 78-5).

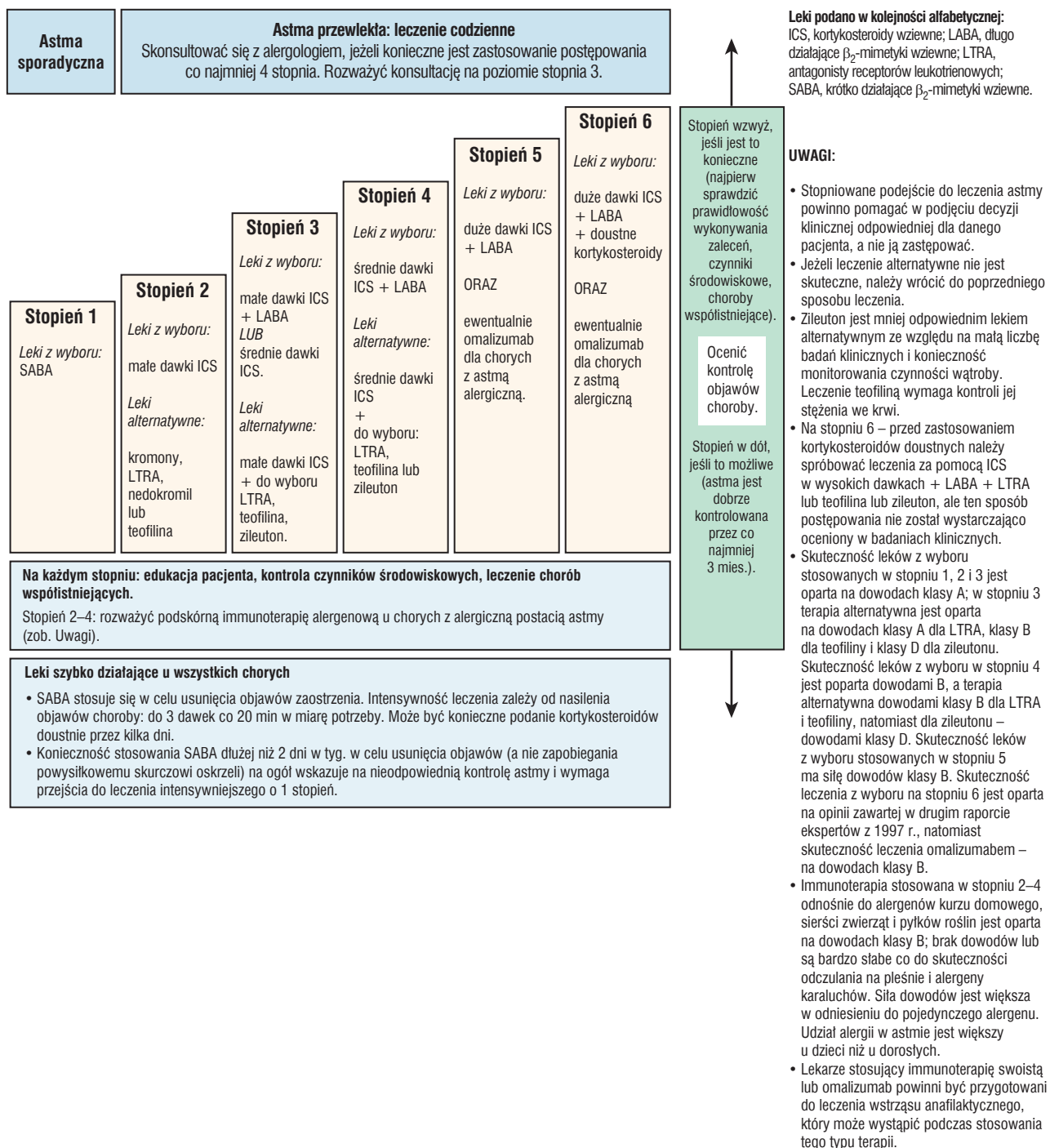
Pomiar szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak flow monitoring*) jest przydatnym narzędziem samooceny u dzieci powyżej 5 r.ż. Jest on szczególnie zalecany dzieciom, które słabo odczuwają objawy obturacji oskrzeli, dzieci z ciężką postacią astmy albo ciężko przebiegającymi w przeszłości zaostrzeniami choroby.

Pomiar **PEFR** powinien być wykonywany w pozycji stojącej, ze wskaźnikiem peak-flowmetru ustawionym w pozycji zerowej. Dziecko powinno włożyć ustnik, zacisnąć wargi wokół niego, nabrać głęboko powietrza do płuc i dmuchnąć najszybciej i najmocniej jak potrafi. Wskaźnik przesunie się na skali aparatu ku górze. **Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)** to największa uzyskana wartość z trzech kolejnych pomiarów. Peak-flowmetry są dostępne w wersji o niskim zakresie wskazań przepływu (≤300 l/s)

		Stopień w górę, jeśli trzeba (przede wszystkim sprawdzić technikę inhalacji leków, stosowanie się do zaleceń lekarskich, czynniki środowiskowe, choroby współistniejące). Oceń stan opanowania objawów choroby. Stopień w dół, jeśli to możliwe (astma jest dobrze kontrolowana przynajmniej przez 3 mies.).						
		Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 6	UWAGI
Dzieci w wieku 0–4 lat	Astma sporadyczna	Astma przewlekła: leczenie codzienne Skierować dziecko na konsultację do alergologa, jeśli konieczne jest zastosowanie leczenia ≥ 3 stopnia. Wziąć pod uwagę konieczność konsultacji na stopniu 2.						<ul style="list-style-type: none"> • Stopniowany sposób leczenia astmy powinien stanowić pomoc w podejmowaniu decyzji klinicznych u indywidualnego pacjenta. • Jeżeli zastosowano leczenie alternatywne, ale nie jest ono skuteczne, należy wrócić do poprzednio akceptowanego leczenia. • Jeśli nie obserwuje się wyraźnej poprawy w ciągu 4–6 tyg. leczenia, a stosowanie leków przez pacjenta jest zgodne z zaleceniami, należy rozważyć zmianę leczenia lub inne rozpoznanie. • Badania u dzieci w wieku 0–4 lat są nieliczne. Stopień 2 postępowania jest oparty na dowodach klasy A. Wszystkie inne rekomendacje są oparte na opinii ekspertów i ekstrapolacji badań u starszych dzieci. • Klinicyści, którzy stosują immunoterapię, powinni być odpowiednio wyszkoleni i wyposażeni na wypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego.
	Leki z wyboru	SABA	małe dawki kortykosteroidów wziewnych (ICS)	średnie dawki ICS	średnie dawki ICS + LABA <i>lub</i> montelukast	duże dawki ICS + LABA <i>lub</i> montelukast	duże dawki ICS + LABA <i>lub</i> montelukast + doustne kortykosteroidy	
	Leki alternatywne		kromony <i>lub</i> montelukast					
	Leczenie doraźne	<p>Na każdym stopniu leczenia: edukacja pacjenta i kontrola czynników środowiskowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA w dawkach zależnych od nasilenia objawów astmy. • Objawy astmy podczas zakażeń wirusowych: stosować SABA co 4–6 godz. przez 24 godz. (jeśli dłużej, należy skonsultować się ze specjalistą). Jeżeli zaostrzenie ma ciężki przebieg albo u pacjenta występowały już ciężkie zaostrzenia, należy wziąć pod uwagę zastosowanie doustnych kortykosteroidów. <p>Uwaga: częste używanie SABA może wskazywać na potrzebę zastosowania leczenia wyższego stopnia. Zob. tekst o wskazaniach do przewlekłego leczenia.</p>						
Dzieci w wieku 6–11 lat	Astma sporadyczna	Astma przewlekła: leczenie codzienne Skonsultować się ze specjalistą, jeśli konieczne jest leczenie ≥ 4 stopnia. Wziąć pod uwagę konieczność konsultacji na 3 stopniu.						<ul style="list-style-type: none"> • Stopniowany sposób leczenia astmy powinien stanowić pomoc w podejmowaniu decyzji klinicznych u indywidualnego pacjenta. • Jeżeli zastosowano leczenie alternatywne, ale nie jest ono skuteczne, należy wrócić do poprzednio akceptowanego leczenia. • Teofilina jest mniej pożądanym lekiem alternatywnym ze względu na konieczność monitorowania jej stężenia we krwi. • Stopień 1 i 2 postępowania jest oparty na dowodach klasy A. Ocena skuteczności działania ICS oraz ICS + lek dodatkowy na 3 stopniu postępowania jest oparta na dowodach klasy B oraz ekstrapolacji badań porównawczych u dzieci starszych i dorosłych – badań z lekiem porównawczym nie ma w tej grupie wiekowej. Stopnie 4–6 są oparte na opinii ekspertów i ekstrapolacji badań u starszych dzieci i dorosłych. • Immunoterapia w 2–4 stopniu – jest oparta na dowodach klasy B u osób uczulonych na roztocza kurzu domowego, sierści zwierząt i pyłki roślin; dowody są słabe lub ich brak w odniesieniu do odczulania na pleśń i karaluchy. Dowody są silniejsze dla odczulania na pojedyncze alergeny. Udział alergii w astmie u dzieci jest większy niż u dorosłych. • Klinicyści, którzy stosują immunoterapię, powinni być odpowiednio wyszkoleni i wyposażeni na wypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego.
	Leki z wyboru	SABA	małe dawki ICS	małe dawki ICS + LABA, LTRA <i>lub</i> teofilina	średnie dawki ICS + LABA	duże dawki ICS + LABA	duże dawki ICS + LABA + doustne kortykosteroidy	
	Leki alternatywne		kromony, LTRA, nedokromil <i>lub</i> teofilina	średnie dawki ICS	średnie dawki ICS + LTRA <i>lub</i> teofilina	duże dawki ICS + LTRA <i>lub</i> teofilina	duże dawki ICS + LTRA <i>lub</i> teofilina + doustne kortykosteroidy	
	Leczenie doraźne	<p>Na każdym stopniu: edukacja pacjenta i kontrola czynników środowiskowych oraz leczenie chorób współistniejących</p> <p>Stopień 2–4: rozważyć podskorną immunoterapię alergenową u chorych z przewlekłą astmą alergiczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA w zależności od nasilenia objawów astmy: do 3 dawek w odstępie 20 min w miarę potrzeby. Może być konieczne podanie doustnych kortykosteroidów przez kilka dni. <p>Uwaga: częste używanie SABA lub stosowanie ich > 2 dni w tyg. w celu usunięcia objawów (a nie zapobiegawczo przed wystąpieniem powysiłkowego skurczu oskrzeli) na ogół świadczy o niedostatecznej kontroli astmy i konieczności zastosowania leczenia o 1 stopień intensywniejszego.</p>						

RYCINA 78-1

Stopniowane przewlekłe leczenie astmy u dzieci w wieku 0–4 i 5–11 lat. (Zgoda na publikację: *National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007, NIH Publication No. 08-5846*, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 42, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>).



RYCINA 78-2

Stopniowany sposób leczenia astmy u młodzieży powyżej 12 r.ż. i u dorosłych. (Zgoda na publikację: *National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007, NIH Publication No. 08-5846, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 45, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>).*

dla dzieci, a dla młodzieży i dorosłych o wysokim zakresie wskaźników przepływu (≥ 700 l/s). W celu otrzymania wiarygodnych pomiarów ważne jest zastosowanie odpowiedniego urządzenia.

Za najlepszą wartość PEFR danego dziecka przyjmuje się najwyższą wartość uzyskaną po co najmniej dwutygodniowym

okresie bez objawów. Na jej podstawie opracowuje się **pisemny plan postępowania**, który jest podzielony na trzy strefy wzorowane na światłach na przejściu drogowym. Strefa zielona określona jest przez PEFR w granicach 80–100% wartości najlepszej dla danego dziecka. W tej strefie dziecko nie ma żadnych

Lek	Małe dawki dzienne			Średnie dawki dzienne			Duże dawki dzienne		
	Dzieci 0–4 lat	Dzieci 5–11 lat	≥12 lat i dorośli	Dzieci 0–4 lat	Dzieci 5–11 lat	≥12 lat i dorośli	Dzieci 0–4 lat	Dzieci 5–11 lat	≥12 lat i dorośli
Beklometazon HFA 40 lub 80 µg/oddech	BZ	80–160 µg	80–240 µg	BZ	>160–320 µg	>240–480 µg	BZ	>320 µg	>480 µg
Budesonid DPI 90, 180, lub 200 µg/inhalacja	BZ	180–400 µg	180–600 µg	BZ	>400–800 µg	>600–1200 µg	BZ	>800 µg	>1,200 µg
Budesonid płyn do inhalacji	0,25–0,5 mg	0,5 mg	BZ	>0,5–1,0 mg	1,0 mg	BZ	>1,0 mg	2,0 mg	BZ
Flunisolid 250 µg/oddech	BZ	500–750 µg	500–1000 µg	BZ	1,000–1,250 µg	>1000–2000 µg	BZ	>1250 µg	>2000 µg
Flunisolid HFA 80 µg/oddech	BZ	160 µg	320 µg	BZ	320 µg	>320–640 µg	BZ	640 µg	>640 µg
Flutykazon HFA/MDI: 44, 110, lub 220 µg/oddech DPI: 50, 100, or 250 µg/inhalację	176 µg	88–176 µg	88–264 µg	>176–352 µg	>176–352 µg	>264–440 µg	>352 µg	>352 µg	>440 µg
Mometazon DPI 200 µg/inhalację	BZ	BZ	200 µg	BZ	BZ	400 µg	BZ	BZ	>400 µg
Triamcynolon 75 µg/oddech	BZ	300–600 µg	300–750 µg	BZ	>600–900 µg	>750–1500 µg	BZ	>900 µg	>1500 µg

DPI, inhalator proszkowy; MDI, inhalator dozujący; BZ, brak zaleceń; HFA, hydrofluoroalkan.
W Polsce flunisolid, mometazon i triamcynolon nie są dostępne w formie inhalacyjnej. Natomiast dostępny jest budesonid DPI – 100 µg, 200 µg, 400 µg; beklometazon DPI – 100 µg, 200 µg; beklometazon MDI – 100 µg, 250 µg; cyklosonid MDI 80 µg i 160 µg (*przyp. tłum.*).

Zalecenia terapeutyczne:

- O wyborze dawki decyduje ocena lekarska indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Lekarz powinien oceniać reakcję pacjenta na podstawie kilku parametrów klinicznych i odpowiednio dostosować dawkę leku. Po osiągnięciu kontroli objawów należy ostrożnie obniżyć dawkę do minimalnej, ale skutecznej.
- Preparaty nie mogą być zamieniane na podstawie dawki. W tabeli przedstawiono porównywalne dawki dzienne.
- Niektóre dawki wykraczają poza te podawane na opakowaniach leku, szczególnie dawki wysokie. Budesonid do nebulizacji (Pulmicort) jest jedynym kortykosteroidem wziewnym zatwierdzonym przez FDA do stosowania u dzieci <4 r.ż.
- Bezpieczeństwo i skuteczność kortykosteroidów inhalacyjnych u dzieci <4 r.ż. nie zostały ocenione. U dzieci w tym wieku należy podawać preparaty w nebulizacji przez maskę szczelnie przylegającą do twarzy wokół nosa, unikając kontaktu aerozolu z oczami. Po każdej nebulizacji należy dziecku umyć twarz, aby uniknąć miejscowych działań niepożądanych. Budesonid może być podany 2–3 razy dziennie. Można go podawać w jednej nebulizacji z albuterolem, ipratropium i lewalbuterolem. Nie należy stosować nebulizatorów ultradźwiękowych. Dawki leku w nebulizacji są takie same lub wyższe dla dzieci młodszych niż dawki w inhalacji dla dzieci starszych, gdyż ilość leku docierającego do płuc podczas nebulizacji jest mniejsza.

Potencjalne działania niepożądane kortykosteroidów wziewnych:

- Kaszel, dysfonia, pleśniawki.
- Stosowanie komórek objętościowych lub inhalatorów z zastawką wdechową oraz płukanie ust po inhalacji zmniejszają miejscowe działania uboczne.
- Kortykosteroidy są metabolizowane w przewodzie pokarmowym i wątrobie przez izoenzym CYP 3A4. Inhibitory tego izoenzymu (ritonawir, ketokonazol) mogą zwiększać stężenie kortykosteroidów w krążeniu ogólnoustrojowym przez obniżanie ich wydalania. Opisano kilka przypadków zespołu Cushinga i wtórnej niewydolności nadnerczy.
- Stosowanie dużych dawek może wywołać efekty ogólnoustrojowe takie jak supresja nadnerczy, osteoporoza, zmiany zanikowe skóry, skłonność do siniaków, ale kliniczne znaczenie tych objawów nie zostało ustalone. Przy dawkach małych i średnich u dzieci obserwowano zahamowanie wzrostu, ale jest ono przejściowe i nieokreślone jest jego kliniczne znaczenie.

RYCINA 78-3

Porównanie dziennych dawek kortykosteroidów wziewnych. (Zgoda na publikację: *National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007, NIH Publication No. 08-5846*, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 49, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>).

objawów klinicznych choroby i powinno kontynuować zwykle codzienne leczenie. Strefę żółtą wskazuje wynik PEFR w granicach 50–80% wartości najlepszej, a u pacjenta występują objawy astmy. W tej sytuacji powinno być wdrożone leczenie ratunkowe (na przykład albuterolem), a jeżeli PEFR nie wróci do granic strefy zielonej w ciągu 24–48 godz. lub objawy się nasilą, pacjent powinien nawiązać kontakt telefoniczny z lekarzem. Strefa czerwona z PEFR poniżej 50% stanowi stan zagrożenia; leczenie ratunkowe powinno być bezzwłocznie podjęte. Jeżeli

PEFR pozostaje w strefie czerwonej albo u dziecka występują objawy niewydolności płuc, niezbędne jest szybkie porozumienie się z lekarzem albo oddziałem ratunkowym.

Zasadniczą wiadomością dla rodziców jest to, że ich dziecko powinno być kontrolowane przez lekarza nie tylko podczas choroby, ale również w stanie zdrowia. Regularne wizyty u lekarza pozwalają na ocenę **przestrzegania** zaleceń i pomiarów kontrolnych oraz określenie, czy dawki leków nie wymagają zmiany.