

Astma trudna u dzieci

Difficult asthma in children

Grzegorz Lis

Oddział Pulmonologii i Alergologii Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego,
kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Grzegorz Lis

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 361–363

Streszczenie

Oceniając pacjenta z astmą trudną, należy zwrócić uwagę na trzy zagadnienia: 1) czy pacjent faktycznie choruje na astmę, 2) czy pacjent wypełnia zalecenia lekarskie, 3) czy są obecne czynniki środowiskowe, chorobowe pogarszające przebieg astmy?

Słowa kluczowe: astma trudna, dzieci, rozpoznanie, leczenie.

Abstract

The assessment of patients with difficult asthma comprises three major issues: 1) does the patient really have asthma, 2) is the patient compliant with prescribed therapy, and 3) are there any environmental or co-morbid factors worsening asthma?

Key words: difficult asthma, children, diagnosis, treatment.

Wprowadzenie

U większości dzieci z astmą przewlekłą zastosowanie podstawowych leków przeciwastmatycznych (steroidy wziewne – wGKS, montelukast) pozwala uzyskać pełną kontrolę choroby [1, 2]. U 2–5% astmatyków nie uzyskuje się jednak adekwatnego ustąpienia objawów chorobowych, mimo zaawansowanego leczenia na najwyższym poziomie. Problem zdrowotny tej grupy osób ze względu na liczne zaostrzenia, niejednokrotnie zagrażające życiu, wymaga szczególnej uwagi specjalistów. Ponadto pacjenci ci określanii jako chorzy na astmę ciężką i trudną są grupą, która w większości wykorzystuje środki finansowe przeznaczane na leczenie wszystkich astmatyków [1, 3].

Definicja astmy ciężkiej i trudnej

Określenie astmy ciężkiej i trudnej odnosi się do tych pacjentów, u których objawy chorobowe są niekontrolowane, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego i odpowiedniej modyfikacji środowiska. W Polsce przyjęto poniższe kryteria rozpoznania astmy ciężkiej i trudnej [4].

I. Kryteria kliniczne (ich obecność mimo optymalnego leczenia):

- 1) ciągle utrzymujące się objawy astmy,
- 2) znaczne ograniczenie aktywności fizycznej z powodu objawów tej choroby,
- 3) nocne objawy astmy,
- 4) występowanie częstych zaostrzeń,
- 5) w wywiadzie ≥ 2 hospitalizacje z powodu tego schorzenia w ostatnim roku,
- 6) sporadyczne, ale o bardzo ciężkim przebiegu zaostrzenia astmy, którym towarzyszą nagłe spadki PEF i zła odpowiedź na β_2 -mimetyki, mimo prawidłowej lub prawie prawidłowej funkcji płuc poza zaostrzeniem,
- 7) ciężkie zaostrzenie astmy przebiegające z utratą przytomności i/lub niewydolnością oddechową, z koniecznością lub bez konieczności intubacji.

II. Kryteria badań czynnościowych płuc i gazometrii:

- 1) FEV1 lub PEF $\leq 60\%$ wartości należnej po leku rozkurczowym po trwającym 10–20 dni doustnym leczeniu steroidami (≥ 40 mg/dobę prednizonu dla dorosłych, 1 mg/kg m.c./dobę prednizonu dla dzieci),
- 2) zmienność dobową PEF $> 30\%$, mimo optymalnego leczenia,

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Grzegorz Lis, Oddział Pulmonologii i Alergologii Kliniki Chorób Dzieci *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, tel. +48 12 658 20 11, wew. 1554, 1655, e-mail: milis@cyf-kr.edu.pl

- 3) sporadyczne, ale bardzo znaczne spadki PEF na tle prawidłowej lub prawie prawidłowej funkcji płuc,
- 4) przewlekła hipoksemia.

III. Kryteria farmakologiczne:

- 1) zapotrzebowanie na steroidy:
 - a) dzieci – konieczność podawania wstawek steroidów systemowych częściej niż 2 razy w roku, mimo optymalnego leczenia wGKS (w przeliczeniu na budezonid $\geq 800 \mu\text{g}/\text{dobę}$),
 - b) dorośli – przewlekłe leczenie steroidami doustnymi ($> 5 \text{ g}/\text{dobę}$ prednizonu), mimo optymalnego leczenia wGKS (w przeliczeniu na budezonid $\geq 1600 \mu\text{g}/\text{dobę}$);
- 2) wymagane stosowanie krótko działających β_2 -mimetyków codziennie lub prawie codziennie, mimo regularnego przyjmowania leków kontrolujących astmę.

Stwierdzenie co najmniej jednego kryterium klinicznego (I) i co najmniej jednego czynnościowego (II) i/lub farmakologicznego (III) umożliwia rozpoznanie u chorego astmy ciężkiej i trudnej.

Podkreśla się, że do prawidłowej kwalifikacji występowania powyższych kryteriów chory powinien pozostawać pod kontrolą kliniczną przynajmniej przez 3–6 mies.

Postępowanie lecznicze

W schemacie postępowania leczniczego u dzieci należy uwzględnić poniższe zagadnienia.

Weryfikacja rozpoznania

Wywiad

Szczegółowo zebrany wywiad jest istotnym elementem weryfikacji rozpoznania astmy [4]. Występowanie nawracających epizodów świszczącego oddechu, świstów wydechowych i/lub uporczywego kaszlu, uczucia duszności, ucisku w klatce piersiowej są typowymi objawami astmatycznymi, chociaż nieswoistymi dla tej jednostki chorobowej. Należy zauważyć, że im młodsze dziecko, tym prawdopodobieństwo ich nieastmatycznego pochodzenia jest większe. Z kolei zaostrzenie objawów astmatycznych w trakcie infekcji wirusowych czy po ekspozycji na czynniki uczulające lub drażniące jest istotnym elementem potwierdzającym rozpoznanie [4].

Badanie czynnościowe układu oddechowego

Jest ważnym elementem rozpoznania astmy. Wymagana kooperacja przy wykonaniu badania spirometrycznego sprawia jednak, że wiarygodnej oceny stanu drożności oskrzeli można dokonać u dzieci powyżej 5.–6. roku życia [4]. Zdarza się ponadto, że u dzieci z astmą ciężką parametry przepływów powietrza w oskrzelach mogą być w granicach normy [5]. Wykazanie w badaniu spirometrycznym odwracalności obturacji oskrzeli po β_2 -mimetyku czy obec-

ności nadreaktywności oskrzeli będzie istotnym elementem potwierdzającym rozpoznanie [1]. U małych dzieci ustąpienie świstów, wydłużonego wydechu w badaniu osłuchowym klatki piersiowej po inhalacji z β_2 -mimetyku lub z kolei ich pojawienie się po teście swobodnego biegu (test wysiłkowy) będzie znacząco potwierdzało diagnozę.

Markery stanu zapalnego oskrzeli

Chociaż „złotym standardem” oceny stanu zapalnego jest fiberobronchoskopia z biopsją śluzówki oskrzeli lub z płukaniem oskrzelikowo-pęcherzykowym (*bronchoalveolar lavage* – BAL) z następową oceną składu komórkowego, to jednak ze względu na jej inwazyjność wykonuje się ją u dzieci tylko w celach naukowych. Z tego powodu w ocenie klinicznej wykorzystuje się markery stanu zapalnego dostępne na drodze badań nieinwazyjnych. Są to na ogół: eozynofilia płwociny, stężenie tlenu azotu w powietrzu wydechowym (*fractional concentration of exhaled nitric oxide* – FeNO). Wyniki ostatniego badania wskazały na istotną korelację między eozynofilią płynu BAL-u a eozynofilią indukowanej płwociny czy FeNO. U wszystkich dzieci ze zwiększoną liczbą eozynofili w płwocinie ($> 2,5\%$) i zwiększonym stężeniem FeNO ($> 23 \text{ ppb}$) odnotowano zwiększone wartości eozynofili w płynie BAL-u [2, 6].

Diagnostyka różnicowa [1–4]

W różnicowaniu należy uwzględnić stany chorobowe, takie jak:

- 1) zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*),
- 2) zarastające zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis obliterans*),
- 3) mukowiscydoza,
- 4) dysplazja oskrzelowo-płucna (*bronchopulmonary dysplasia* – BPD),
- 5) zaburzenia odporności,
- 6) zespoły aspiracyjne („z góry”, „z dołu”), w tym aspiracja cięta obcego,
- 7) zaburzenia budowy i/lub funkcji układu oddechowego – tracheomalacja, rozstrzenie oskrzeli, ucisk naczyniowy, przetoki między układem oddechowym a pokarmowym, guzy klatki piersiowej, zespół dyskinezji rzęsek, zwężenia krtani, porażenie, niedowład, dysfunkcja strun głosowych,
- 8) zaburzenia funkcji lub budowy układu sercowo-naczyniowego,
- 9) zaburzenia emocjonalno-nerwicowe.

Obecność czynników zaostrzających

Czynniki środowiskowe

Ekspozycja na czynniki środowiskowe, takie jak alergen, wziewne substancje drażniące, zanieczyszczenie powietrza, może być tym elementem, który w sposób znaczący wpływa na przebieg astmy, może wywoływać jej zaostrzenia [1, 7]. Analiza i następowe modyfikacja jakości powietrza zwłaszcza wewnątrz domu może poprawić przebieg astmy. Wykazany w wielu badaniach u dzieci związek między ekspozycją na dym tytoniowy (bierne pa-

lenie) a astmą powinien skłonić do całkowitej eliminacji tego czynnika z ich otoczenia [1, 7].

Schorzenia współwystępujące [1–3]

Uznany, często współwystępującymi czynnikami wpływającymi na przebieg i kontrolę astmy są alergiczny nieżyt nosa, stany zapalne zatok obocznych nosa, refluks żołądkowo-przełykowy.

Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i astmą po włączeniu terapii steroidami donosowymi wykazywali mniej zaostrzeń i wizyt na oddziałach pomocy doraźnej [8]. Jednoczesne leczenie wziewne astmy i nieżytu nosa poprawiało drożność oskrzeli [9]. W przypadku refluksu żołądkowo-przełykowego ostatni systematyczny przegląd badań u dzieci wskazuje na poprawę kontroli astmy u dzieci leczonych inhibitorami pompy protonowej, u których objawy astmatyczne były znaczące. W wykonanym badaniu pH-metrycznym przełyku stwierdzano względny czas refluksu > 10% [10].

Wypełnienie zaleceń lekarskich [3]

Niestosowanie się do zaleceń lekarskich jest częstą przyczyną braku kontroli astmy. Przyczyny tego stanu mogą wynikać z wielu czynników, takich jak brak adekwatnej edukacji (w tym zasad prawidłowej techniki inhalacji, informacji o konieczności unikania czynników zaostrzających, obawy o uboczne działanie steroidów), sytuacji społecznej (niedostateczna refundacja leków przeciwastmatycznych, zbyt rzadkie kontrole lekarskie) [1, 2, 4]. Wyniki wielośrodkowego badania wśród dzieci wykazały, że przy prawidłowym nadzorze lekarskim brak kontroli astmy przewlekłej występował tylko u 1/3 liczby początkowo poddanych rekrutacji [11]. Seryjne pomiary FeNO mogą być wskazówką przyjmowania steroidów wziewnych przez pacjenta [2].

Określenie fenotypu astmy i leczenie [1, 2, 6, 11]

Na podstawie składu komórkowego płwociny, badań czynnościowych płuc, objawów choroby proponowany jest podział astmy ciężkiej i trudnej z uwzględnieniem:

- 1) rodzaju stanu zapalnego (eozynofilowy, neutrofilowy, mieszany – eozynofilowo-neutrofilowy),
- 2) odpowiedzi na steroidy (steroidowrażliwy, steroidooporny: o charakterze względnym lub wrodzonym),
- 3) bez stanu zapalnego (z dużą nadreaktywnością lub ustaloną obturacją).

Wyznaczony dany fenotyp astmy może wymagać nieco odmiennego układu stosowania leków przeciwastmatycznych. Najczęstszy fenotyp astmy u dzieci – eozynofilowy – powinien korzystnie odpowiedzieć na zwiększone dawki wGKS. W neutrofilowym, mieszanym stanie zapalnym, profilaktyka infekcji wirusowych, eradykacja patogenów atypowych powinna sprzyjać lepszej kontroli astmy. Obecnie w przypadku ciężkiej astmy atopowej (zapalenie eozynofilowe) istnieje możliwość stosowania

jednego z najnowszych leków – omalizumabu (przeciwciała anty-IgE), ale zarejestrowanego tylko dla dzieci powyżej 13. roku życia. Inne leki biologiczne (przeciwciała anty-TNF- α , anty-IL-5) są badane lub ustala się ich szczególne wskazania.

Podsumowanie

Pacjenci z astmą ciężką i trudną wymagają opieki w ośrodku wysokospecjalistycznym, z dostępem do wielu badań i konsultacji z różnych dziedzin medycyny. W programie leczenia astmy ciężkiej i trudnej identyfikacja oraz eliminacja (w możliwym zakresie) czynników zaostrzających, terapia współwystępujących stanów chorobowych, edukacja pacjenta, zwłaszcza w zakresie wypełniania zaleceń, określenie fenotypu astmy powinny sprzyjać korzystniejszemu doborowi leków przeciwastmatycznych, przez to lepszej kontroli choroby, a w konsekwencji lepszej jakości życia pacjenta z tym trudnym schorzeniem.

Piśmiennictwo

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2008. Available at: www.ginasthma.org.
2. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 190-5.
3. Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 116-23.
4. Astma ciężka i trudna. Zasady systemu opieki medycznej dla chorych na astmę oskrzelową o ciężkim przebiegu. Kierownik Projektu: A. Szczeklik. Projekt celowy 09P05 001 2000 C/5191, 2003.
5. Paull K, Covar R, Jain N, et al. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 311-7.
6. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1286-91.
7. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? *Prim Care Respir J* 2006; 15: 152-8.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
9. Cassano M, Maselli A, Mora F, Cassano P. Rhinobronchial syndrome: pathogenesis and correlation with allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1053-8.
10. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 1-5.
11. Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1065-72.