

Postępowanie w astmie ciężkiej i trudnej

Management of problematic and severe asthma

MAREK NIEDOSZYTKO¹, MARTA GRUCHAŁA-NIEDOSZYTKO², MARTA CHEŁMIŃSKA¹, EWA JASSEM¹

¹ Klinika Alergologii, Katedry Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

² Katedra Żywności Klinicznej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Astma ciężka i trudna jest obszarem wielu badań ostatnich lat, które doprowadziły do znacznego postępu w poznaniu jej patofizjologii i wprowadzenia nowych metod leczenia. Pomimo tego nadal stanowi ważny problem w praktyce lekarza alergologa.

Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie doświadczeń w leczeniu tej grupy chorych z punktu widzenia lekarza praktyka w tym w odniesieniu do różnicowania choroby i leczenia chorób współistniejących. Ponadto zostanie omówione znaczenie współpracy z chorym oraz najważniejsze wyniki badań nad epidemiologią i etiologią astmy ciężkiej i trudnej.

W podsumowaniu proponuje się algorytm leczenia przed kwalifikacją do leczenia biologicznego.

Słowa kluczowe: *astma ciężka, różnicowanie, współpraca z chorym, leczenie biologiczne*

Summary

Extensive studies on problematic and severe asthma performed in recent years have contributed to a substantial progress in explaining its pathophysiology and the development of new treatment procedures. In spite of that progress, diagnosing and treatment of that disease continues to be a major clinical issue in allergologists' practice. The aim of this paper is to summarize the clinical experience in the diagnosis and treatment from the point of view of an allergologist-practitioner, including the critical issues of the necessity to diversify treatment procedures according to individual cases and the requirement to manage co-existing diseases.

The impact of patients' willingness to comply with doctor's recommendations and the major results of the studies on problematic and severe asthma have been also reported.

Keywords: *severe asthma, differential diagnosis, biological treatment*

© *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 77-80

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 30.06.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Marek Niedoszytko

Klinika Alergologii GUMed

Ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk

tel. 583491626, fax: 583491626

e-mail: mnied@gumed.edu.pl

Wprowadzenie

Dane epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania astmy. Problem ten dotyczy zwłaszcza krajów rozwijających się. Liczba chorych na astmę ciężką i trudną również wzrasta, pomimo wprowadzenia już kilkanaście lat temu pierwszego leku biologicznego stosowanego w leczeniu astmy ciężkiej – omalizumabu. Postępowanie w ciężkiej astmie szeroko opisano w wielu opracowaniach, w tym w monografii *astma ciężka i trudna* pod redakcją Pana Profesora Andrzeja Szczeklika [1]. Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie doświadczeń klinicznych i zaproponowanie na ich podstawie zaleceń, które mogą być przydatne w pracy lekarza na każdym stopniu referencyjności. Odnieziono się do (1) różnicowania tej jednostki chorobowej, (2) postępowania w chorobach współistniejących, które mogą zaostrzać przebieg astmy, (3) leczenia astmy ciężkiej na etapie poprzedzającym zastosowanie leków biologicznych.

Błędne rozpoznanie

Pierwszym etapem postępowania u chorego, który nie osiąga kontroli astmy pomimo stosowania leków według schematu zaproponowanego przez GINA, zwłaszcza

z zastosowaniem sterydów doustnych powinno być rozważenie innego rozpoznania. Sytuacja taka występuje zwłaszcza u chorych leczonych z powodu astmy od niedawna, ze stopniowym narastaniem objawów pomimo intensyfikacji leczenia. Wśród chorych kierowanych do Kliniki Alergologii i Pneumonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu astmy ciężkiej, leczonych przez kilka miesięcy sterydami doustnymi, stwierdziliśmy między innymi kilka przypadków raka płuca, raka krtani, niewydolności krążenia, śródmiąższowych chorób płuc, tężycy, zaburzeń lękowo-depresyjnych, zakażenia pneumocystis carini, gruźlicy płuc, zatorowości płucnej, niedokrwistości, refluksu żołądkowo-przełykowego, zaburzenia ruchomości krtani. Należy pamiętać, że wymienione choroby występować mogą nawet u chorych w młodym wieku. W pamięci zapadają osoby z nietypowym przebiegiem choroby, które każdy alergolog mógłby opisać z własnego doświadczenia klinicznego. W związku z wymienioną listą chorób chciałbym przytoczyć kilka przypadków. U 30 letniego początkowo leczonego na astmę ostatecznie stwierdzono niewydolność krążenia jako powikłanie zakażenia grypą powikłanego kardiomiopatią. U 40. letniego pracownika biurowego banku rozpoznano

gruźlicę płuc, a niedokrwistość – u chorej leczonej wysokimi dawkami leków wziewnych z nieobecnością zmian w badaniu spirometrycznym, alergicznego nieżytu nosa i cech alergii w dostępnych testach alergologicznych. Wieloletni palacz papierosów był leczony w izbach przyjęć z powodu stanu astmatycznego, gdyż dominował u niego stridor. W przeprowadzonej w końcu konsultacji laryngologicznej stwierdzono raka krtani. Podobna sytuacja dotyczyła chorej leczonej z powodu ciężkiej astmy, u której dodatkowo rozpoznano obrzęk naczynioruchowy. Oba objawy były spowodowane rakiem płuca. Kolejna chora z rozpoznaniem astmy aspirynowej trafiała kilkakrotnie z powodu stanu astmatycznego spowodowanego – jak ustalono początkowo – przyjęciem ketoprofenu podczas napadowego bólu głowy. Ostatecznie okazało się, że przyczyną "dolegliwości" chorej i stosowania przez nią ketoprofenu, była przemoc domowa, a wizyta pogotowia była ratunkiem dla pacjentki.

U wielu z tych chorych wykonanie podstawowych badań jak EKG, RTG klatki piersiowej w projekcji AP i zdjęcia boczne, morfologii krwi, stężenia wapnia, D-dimerów w trakcie ataku oraz konsultacji laryngologicznej może pomóc w różnicowaniu. Pamiętać należy, że jest to zestaw podstawowy, który należy poszerzyć u wielu chorych. Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych, którzy palą bądź palili papierosy. Ponadto brak kontroli astmy może wynikać z leczenia chorób współistniejących zwłaszcza inhibitorami konwertazy, blokerami receptora beta. Zwłaszcza te ostatnie mogą one być stosowane nie tylko przez kardiologów ale również przez okulistów i neurologów (np. w leczeniu jaskry czy migreny). Należy pamiętać o kilku procentach chorych z fenotypem aspirynowym astmy. Wielu chorych stosuje leki tej grupy przewlekłe z powodu dolegliwości bólowych. Cennym badaniem dodatkowym, które może pomóc w różnicowaniu astmy jest pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Wraz z rozwojem radiologii poszerzają się wskazania do wykonania badania HRCT, które może pomóc w różnicowaniu ciężkiej astmy [2].

Choroby współistniejące

Kolejnym etapem postępowania jest zidentyfikowanie chorób współistniejących z astmą, które mogą pogarszać przebieg choroby. U większości chorych leczonych z powodu astmy współistnieje alergiczny nieżyt nosa, często również zapalenie zatok obocznych nosa. Optymalizacja leczenia rynologicznego jest konieczna dla uzyskania kontroli astmy. Dodatkowym problemem laryngologicznym są choroby krtani – zaburzenia jej ruchomości, leukoplakia, zakażenia. Badania epidemiologiczne wskazują na wzrost występowania nadwagi i otyłości w populacji światowej. Prawdopodobnie w skali świata, a z pewnością w krajach rozwiniętych, zaburzenia te stanowią większy problem epidemiologiczny niż niedożywienie. Otyłość ma różnorodny wpływ na układ oddechowy poprzez zaburzenia mechanizmu klatki piersiowej, nasilenie procesu zapalnego związanego z wzrostem stężenia CRP, cytokin jak TNF α , IL6, PAF, działanie endokrynne wynikające z zaburzenia stężenia adipokinin (adiponektyny, greliny, rezystyny). Wykazano, że zmniejszenie masy ciała może poprawić kontrolę astmy [3].

Depresja i zaburzenia lękowe stanowią znaczny problem wśród chorych leczonych z powodu chorób przewlekłych, opisywany głównie w przypadku niewydolności krążenia, nowotworów, POChP. Problem ten istnieje również u chorych na astmę ciężką i trudną pogarszając współpracę z chorym w trakcie leczenia przyczyniając się do zwiększenia liczby zaostrzeń i hospitalizacji [4].

Jednoczesne leczenie chorób współistniejących może przyczynić się do poprawy kontroli astmy. Zwrócić należy również uwagę na problem polipragmatyzacji i konieczności kontaktu pomiędzy alergologiem a innymi specjalistami.

Współpraca z chorym

Doświadczenie kliniczne oraz praca z chorymi w ramach szkoły dla chorych na astmę i choroby alergiczne wskazują, że bardzo wielu chorych nie jest i nigdy nie było właściwie instruowanych co do celowości stosowanego leczenia, wskazań do stosowania leków, nie wie które z leków stosowane są do przerwania napadu astmy – co więcej często nie posiada takich leków. Około 17% to 35% chorych na astmę pali papierosy, natomiast 22% to 43% to byli palacze. Negatywny, zależny od dawki wpływ palenia papierosów na astmę jest widoczny nawet lata po zaprzestaniu palenia [5,6]. Część chorych charakteryzuje się cechami określanymi jako „pacjent niewspółpracujący” (ang. *non-adherent patient*) [7,8,9]. Są to osoby palące papierosy, o chaotycznym sposobie życia, nie pamiętające o stosowaniu leków, nierozumiejąc podstawowych zaleceń medycznych, często nie wykupujące leków – także z powodu ich ceny. Wielu chorych zwłaszcza z biednych środowisk, narażonych jest w domu na specyficzne alergeny, takie jak grzyby (czynnik ryzyka astmy ciężkiej), karaluchy, mieszkanie w pobliżu ciągów komunikacyjnych, zanieczyszczenia chemiczne [10]. Chorych tych klasyfikuje się jako niewspółpracujących niezamierzenie (ang. *unintentional non-adherent*). Osoby, dla których wymienione zachowania są świadomym wyborem określamy jako niewspółpracujących świadomie (ang. *intentional non-adherent*). Część z nich jest przekonanych o szkodliwości jakiegokolwiek farmakoterapii, a zwłaszcza leczenia sterydami; choroba wiąże się u nich z emocjami, wierzeniami, negacją [7-9]. Stwierdzono korelację pomiędzy występowaniem depresji a złą współpracą z chorym [4]. Metaanaliza badań nad możliwościami zwiększenia współpracy z chorym wykonana przez Haynesa i wsp. wykazała, że złożona interwencja składająca się z poprawy dostępności leczenia, doradztwa, wsparcia rodzinnego, psychoterapii, pomocy w sytuacjach kryzysowych, pomocy telefonicznej może poprawić długoterminową współpracę i wyniki leczenia u większości chorych [11]. Proponuje się monitorowanie leczenia astmy oznaczeniami tlenu azotu, które mogą pomóc wykluczyć brak współpracy chorego jako przyczynę złej współpracy przed włączeniem kosztownego leczenia biologicznego (np. omalizumabem czy mepolizumabem) [2].

Jak leczyć chorego na astmę ciężką i trudną?

Wyniki badania TENOR [12] prowadzonego w grupie 4756 chorych na astmę ciężką i trudną wskazują na czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Głównym czyn-

nikiem ryzyka zaostrzenia astmy jest wcześniejsze ciężkie zaostrzenie choroby. Kolejnymi czynnikami są zła kontrola choroby pomimo leczenia wieloma lekami, wzrost masy ciała i wysoki wskaźnik BMI, wzrost masy ciała o minimum 2,37 kg w ciągu roku, rasa czarna, trwała obturacja dróg oddechowych, nadwrażliwość na aspirynę. U dzieci 6-11-letnich alergią na 3 lub 4 alergeny wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka zaostrzenia choroby. Czynniki niealergiczne jak emocje, zakażenia dróg oddechowych zwiększają ryzyko ciężkiej astmy o 50%. Chipps i wsp. zalecają włączenie do strategii postępowania z chorym i oceny intensywności farmakoterapii następujących elementów (1) włączenie do oceny ciężkości choroby wystąpienia zaostrzenia w ciągu poprzedzających 3 miesięcy, (2) ocena kontroli choroby za pomocą indywidualnych kwestionariuszy wypełnianych przez chorego, (3) poprawa współpracy z chorym, (4) leczenie otyłości i stosowanie diety w celu utrzymania prawidłowej masy ciała, (5) leczenie uzależnienia od papierosów, (6) unikanie ASA u chorych z nadwrażliwością. Ponadto autorzy wskazują na konieczność stosowania indywidualnego planu leczenia u chorych na astmę trudną i ciężką dostosowanego do indywidualnego profilu ryzyka chorego [12].

Pomocne w indywidualizacji leczenia jest ustalenie fenotypu choroby zależnego od (A) fenotypu klinicznego (ciężka, trudna; związana z częstymi zaostrzeniami, z trwałą obturacją dróg oddechowych, oporna na leczenie, w zależności od wieku – dziecięca, późna); (B) czynników zaostrzających (NSAIDS, alergeny, czynniki zawodowe, zaostrzenie związane z cyklem miesięcznym); (C) mechanizmu patofizjologicznego (astma eozynofilowa, neutrofilowa, granulocytarna) [13].

Wykazano, że u chorych na astmę ciężką związaną z alergią na grzyby, rozpoznaną za pomocą testów skór-

nych i/lub sIgE włączenie leczenia intraconazolem (200 mg 2xdz) przez 32 tygodnie, może poprawić jakość życia [14]. Może być to spowodowane występowaniem tzw. reakcji „idowych”, czyli alergii na alergen będący jednocześnie czynnikiem zakaźnym u chorego [15].

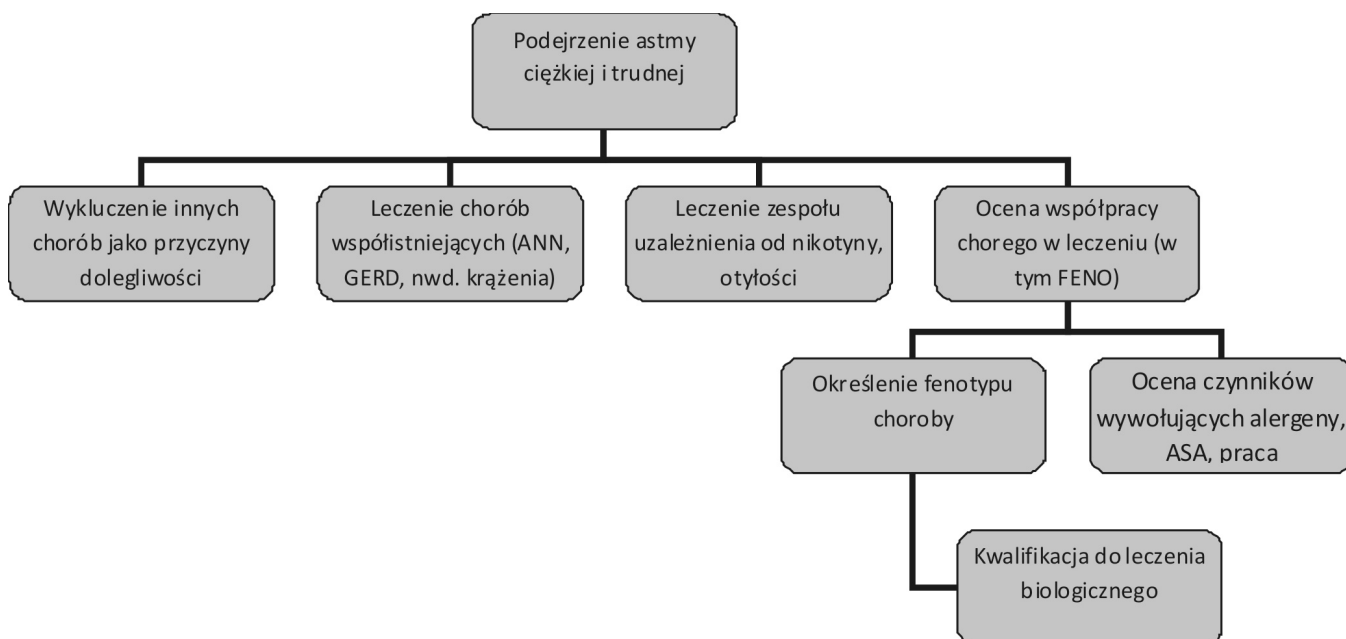
Algorytm postępowania

Rozpoznanie i leczenie chorego na astmę ciężką i trudną powinno obejmować kilka elementów wymienionych w niniejszym opracowaniu. Należą do nich diagnostyka różnicowa, leczenie chorób współistniejących, poprawa współpracy z chorym, ocena intensywności leczenia za pomocą pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym, określenie fenotypu astmy, leczenie uzależnienia od papierosów, unikanie NSAIDS, leczenie otyłości i utrzymanie masy ciała [16-18].

Chorzy, którzy pomimo wymienionych działań nadal nie uzyskują kontroli choroby są kandydatami do leczenia biologicznego omalizumabem, lekami przeciwmuskarynowymi (w tym tiotropium stosowanym dotychczas w Polsce w leczeniu POCHP). Nadziej budzą leki będące w trakcie badań klinicznych: mepolizumab, antagoniści chemokin CXCR2, termoplastyka oskrzeli [16] (leczenie górnych dróg oddechowych dostępne jest w ostatnich latach w Polsce) (ryc. 1).

Podsumowanie

Leczenie ciężkiej astmy, pomimo postępu w poznaniu patomechanizmu choroby, farmakoterapii i wprowadzenia leków biologicznych, jest i pozostanie wyzwaniem dla alergologa. Kluczową rolę w leczeniu odgrywać będzie współpraca z chorym.



Ryc. 1. Algorytm postępowania przy podejrzeniu astmy ciężkiej i trudnej

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Astma ciężka i trudna. II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ, Kraków 2003.
2. Tomasiak-Łozowska MM, Ziętkowski Z, Przesław K i wsp. Inflammatory markers and acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159: 121-9.
3. Gruchała-Niedoszytko M, Małgorzewicz S, Niedoszytko M i wsp. The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma. *Adv Med Sci* 2013; 28: 8-14.
4. Smith A, Krishnan JA, Bilderback A i wsp. Depressive symptoms and adherence to asthma therapy after hospital discharge. *Chest* 2006; 130: 1034-8.
5. Niedoszytko M, Gruchała-Niedoszytko M, Chelmińska M i wsp. Persistent impact of cigarette smoking on asthma. *J Asthma* 2008; 45: 495-9.
6. Thomson N, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822-33.
7. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. *Thorax* 2012; 67: 268-70.
8. Lindsay JT, Heaney LG. Nonadherence in difficult asthma - facts, myths, and a time to act. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 329-36.
9. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A i wsp. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010; 65: 787-94.
10. Niedoszytko M, Chelmińska M, Jassem E, Częstochowska E. Association between sensitization to *Aureobasidium pullulans* (*Pullularia* sp) and severity of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 153-6.
11. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N i wsp. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD000011.
12. Chipps BE, Zeiger RS, Dorenbaum A i wsp. Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1: 259-69.
13. Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med*. 2012; 272: 121-32.
14. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G i wsp. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 11-18.
15. Niedoszytko M, Chelmińska M, Gruchała-Niedoszytko M, Jassem E. Znaczenie zakażeń grzybiczych i alergii na grzyby u chorych na astmę oskrzelową. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11: 49-55.
16. Paul M. O'Byrne. New treatment approaches for asthma. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2013; 123: 11-13.
17. Pakhale S, Mulpuru S, Boyd M. Optimal management of severe/refractory asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2011; 5: 37-47.
18. Sweeney J, Brightling CE, Menzies-Gow A i wsp. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2012; 67: 754-6.