

# Astma trudna i ciężka u dzieci

## Problematic severe asthma in children

IZABELA MODELSKA-WOŹNIAK, MAREK KULUS, JOANNA LANGE

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego I Katedry Pediatrii WUM

### Streszczenie

Astma trudna i ciężka stanowi około 5% wszystkich postaci astmy, ale jej leczenie pochłania ponad połowę kosztów przeznaczanych w krajach rozwiniętych na opiekę nad dziećmi z astmą. Właściwe postępowanie w tej postaci astmy wymaga czterostopniowego schematu na który składają się: 1) weryfikacja rozpoznania w celu identyfikacji pacjentów z inną niż astma chorobą, 2) wykrycie czynników utrudniających leczenie (np. zła technika inhalacji, stała ekspozycja na alergeny, problemy psychosocjalne), 3) ocena typu zapalenia w drogach oddechowych oraz 4) wykluczenie ewentualnej oporności na steroidy.

Dwa pierwsze etapy postępowania zwykle pozwalają wyodrębnić pacjentów bez astmy, z astmą powikłaną obecnością choroby współistniejącej oraz z astmą trudną do leczenia. Wdrożenie właściwego postępowania pozwala zazwyczaj uzyskać zadowalającą kontrolę objawów. Pozostali pacjenci, czyli dzieci z astmą ciężką oporną na leczenie (ok. 40-50% pacjentów z wstępnym rozpoznaniem astmy ciężkiej i trudnej) to grupa chorych wymagająca leczenia np. bardzo wysokimi dawkami steroidów, zastosowania leku biologicznego i/lub terapii eksperymentalnych.

**Słowa kluczowe:** *astma niekontrolowana, astma trudna do leczenia, dzieci, astma oporna na leczenie, omalizumab*

### Summary

Problematic severe asthma is an important clinical challenge to all doctors. It is seen in about 5% of pediatric patients with asthma, but consumes over 50% of all funds spent in developed countries on asthma management in children. Proper protocol of investigation in this type of asthma consists of four steps: 1) verification of diagnosis in order to identify non-asthmatic patients, 2) assessment of factors contributing to limited therapy efficacy (e.g. wrong inhalation technic, continuous allergen exposure, psychosocial problems), 3) diagnosis of the type of airways inflammation and 4) exclusion of possible resistance to steroids.

Two first steps lead to identification of patients without asthma or with asthma complicated by concomitant diseases or with asthma difficult - to - treat. All of them can be cure with standard therapy and environmental modifications. The remaining group of patients (about 40-50% of children with "problematic severe asthma") has severe therapy-resistant asthma and should be treated e.g. with higher doses of steroids, biological and/or experimental therapies.

**Keywords:** *uncontrolled asthma, difficult-to treat asthma, children, therapy - resistant asthma, omalizumab*

© Alergia Astma Immunologia 2013, 18 (3): 130-139

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.08.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Izabela Modelska-Woźniak

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego

I Katedry Pediatrii WUM

ul. Działdowska 1, 01-184 Warszawa

tel/fax: 22 45 23 204; e-mail: izamod@poczta.onet.pl

### Wykaz skrótów:

**ACT** – *asthma control test* – test kontroli astmy

**ANN** – alergiczny nieżyt nosa

**AZS** – atopowe zapalenie skóry

**BAL** – *bronchoalveolar lavage* – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe

**BHR** – *bronchial hyperresponsiveness* – nadreaktywność oskrzeli

**CalvNO** – *concentration of alveolar NO* – frakcja pęcherzykowa tlenku azotu w powietrzu wydychanym

**EAACI** – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

**ERS** – *European Respiratory Society*

**FeNO** – *exhaled nitric oxide fraction* – zawartość tlenku azotu w powietrzu wydychanym

**FEV<sub>1</sub>** – *forced exhaled volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

**GA<sup>2</sup>LEN** – *Global Allergy and Asthma European Network*

**GERD** – *gastro-oesophageal reflux disease* – choroba refluksowa przełyku

**GINA** – *Global Initiative for Asthma*

**GKS** – glikokortykosteroidy

**oGKS** – doustne glikokortykosteroidy

**sGKS** – systemowe GKS

**wGKS** – wziewne GKS

**HFA** – hydrofluoroalkan

**HRTC** (*high resolution computed tomography*) – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości

**ICON** (*International Consensus on Pediatric Asthma*) – międzynarodowy konsensus dotyczący astmy u dzieci

**LABA** (*long acting  $\beta_2$  agonists*) – długodziałające  $\beta_2$ -mimetyki

**LTRA** (*leukotriene receptor agonists*) – inhibitory receptora leukotrienowego

**PAL** (*persistent airflow limitation*) – przetrwałe zaburzenia przepływu w drogach oddechowych

**PC20** (*provocative concentration 20*) – stężenie substancji stosowanej w teście prowokacji oskrzelowej prowadzące do zmniejszenia FEV1 o 20%

**PSA** (*problematic severe asthma*) – astma trudna i ciężka

**PSACI** – *Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative*

Asthma oskrzelowa jest najczęstszą przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych wymagającą zwykle długotrwałego leczenia przeciwzapalnego, jak również jego intensyfikacji podczas zaostrzeń. U dzieci rozpoznaje się przede wszystkim postać przewlekłą o przebiegu łagodnym. Postać ciężka stanowi co prawda niewielki odsetek (około 5% dzieci z astmą oskrzelową i 0,5% całej populacji dziecięcej), ale opieka nad pacjentami pochłania ponad połowę nakładów na leczenie wszystkich chorych z astmą oskrzelową [1-3]. Roczne koszty związane z astmą ciężką, źle kontrolowaną, są ponad dwukrotnie wyższe niż ponoszone na opiekę nad pacjentami z astmą częściowo i dobrze kontrolowaną. Koszty pośrednie, w tym absencja w szkole dzieci i opiekunów w pracy, stanowią połowę kosztów całkowitych ponoszonych na leczenie tej grupy pacjentów [4].

## Definicje

Dziecko z astmą oporną na leczenie (problematyczna, ciężka astma – ang. *problematic severe asthma*, PSA) skierowane do specjalisty alergologa lub pulmonologa może być pacjentem z prawdziwie ciężką, oporną astmą lub astmą trudną do leczenia z innych przyczyn, np. takich jak nie stosowanie się do zaleceń lekarskich. W opublikowanych dokumentach, opracowanych pod patronatem organizacji takich jak EAACI, WHO, ERS, GA<sup>2</sup>LEN, PSACI można znaleźć wiele obowiązujących definicji astmy trudnej i ciężkiej opierających się na stopniu leczenia, utrzymywaniu się objawów i występowaniu zaostrzeń [5-8].

Definicja astmy trudnej i ciężkiej obejmuje kryteria takie jak:

- aktualny poziom kontroli choroby (astma niekontrolowana),
- stopień leczenia (4 i 5 wg GINA),
- odpowiedź na leczenie (niezadowolająca lub brak) oraz
- obecność powikłań i ewentualnego ryzyka pogorszenia przebiegu choroby.

Według definicji zaproponowanej przez GA<sup>2</sup>LEN, astmę ciężką i trudną u dziecka powyżej 5 r.ż. można rozpoznać, jeżeli objawy utrzymują się pomimo przyjmowania  $\geq 800$  ug/dobę wziewnego budesonidu/beclomethasonu (lub ich ekwiwalentu) oraz 2 z 3 leków kontrolujących astmę takich jak: długodziałające  $\beta$ 2-mimetyki, leki antyleukotrienowe lub preparaty teofiliny stosowane w niskiej przeciwzapalnej dawce [8]. Zgodnie z definicją WHO z 2010 roku ciężka astma to astma:

- niekontrolowana,
- stwarzająca ryzyko częstych i ciężkich zaostrzeń (potencjalnie śmiertelnych),

**SABA** (*short acting  $\beta$ 2 agonists*) – krótkodziałające  $\beta$ 2-mimetyki

**SMART** (*single maintenance and reliever therapy*) – Symbicort do leczenia podtrzymującego i interwencyjnego

**STRA** (*severe, therapy resistant asthma*) – astma ciężka, oporna na leczenie

**WHO** (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

– prowadząca do wystąpienia działań niepożądanych stosowanych leków,

– stwarzająca ryzyko przewlekłych następstw, m.in. upośledzenia czynności lub rozwoju płuc [6].

W odniesieniu do definicji GINA 2011 uwzględniającej stopień kontroli objawów astma ciężka i trudna to astma niekontrolowana wymagająca leczenia na stopniu 4 i 5.

Do tej grupy pacjentów można zaliczyć dzieci z :

- objawami występującymi codziennie lub nawracającymi częściej niż 2x w tygodniu,
- ciężkimi zaostrzeniami,
- co najmniej jednym epizodem zaostrzenia zagrażającym życiu w przeszłości,
- obecnością stałych zaburzeń przepływu w drogach oddechowych w badaniach czynnościowych lub
- koniecznością przewlekłego przyjmowania systemowych glikokortykosteroidów (sGKS) celem osiągnięcia kontroli astmy.

Niezależnie od grupy wiekowej problematyczną ciężką astmę można podzielić na 2 podgrupy, czyli astmę trudną i oporną na leczenie [8,9].

**Asthma trudna** (ang. *difficult-to-treat asthma*; u dorosłych określana jako astma trudna do leczenia) zgodnie z definicją WHO jest to postać astmy nie odpowiadająca na leczenie z powodu przeszkód utrudniających osiągnięcie kontroli, takich jak: problemy z przestrzeganiem zaleceń, niewłaściwe stosowanie leków, obecność innych chorób współistniejących, stałe, duże narażenie na alergeny, dym tytoniowy lub zanieczyszczenia w środowisku oraz problemy psychospołeczne. Wdrożenie właściwego leczenia (np. prawidłowe przestrzeganie zaleceń, leczenie chorób współistniejących, eliminacja alergenów z otoczenia) pozwala na uzyskanie zadowolającej kontroli astmy [9].

**Astmę oporną na leczenie** (STRA) można rozpoznać u dziecka, u którego pomimo stosowania najwyższych dawek rekomendowanych leków (przyjmowanych według obowiązujących wytycznych GINA wg 4 lub 5 stopnia leczenia) nie można uzyskać pełnej kontroli choroby lub objawy ustępują dopiero po zastosowaniu leków w dawkach maksymalnych niosących realne zagrożenie działaniami niepożądanymi [9].

Podział na grupy fenotypowe przedstawiony na ryc. 1 jest przydatny przede wszystkim u dzieci starszych i osób dorosłych. Grupy te charakteryzują się odmiennymi patomechanizmami, a co za tym idzie wymagają stosowania różnych opcji terapeutycznych. U dzieci, szczególnie najmłodszych najtrudniej jest zdefiniować przetrwałe zaburzenia przepływu w drogach oddechowych (ang. PAL) [1,10].

Problematyczna, ciężka astma obejmuje więc wymienione 2 oraz trzecią z błędnie postawionym rozpoznaniem [10]. Stanowi więc zbiór różnych 3 kategorii z:

1. nieprawidłowym rozpoznaniem („not - asthma“)
2. astmą z istotną chorobą współistniejącą (lub problemem współistniejącym („asthma plus“))
3. astmą trudną i ciężką, oporną na leczenie („difficult asthma“ lub „severe therapy -resistant/refractory ashtma“)

### Wstępna ocena pacjentów

Celem ułatwienia oceny pacjenta z wstępnie rozpoznaną astmą ciężką i trudną, PSACI w 2011 r. zaproponowało czterostopniowy schemat diagnostyczny (ryc. 2) uwzględniający:

1. weryfikację rozpoznania (w tym diagnostyka różnicowa: zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, poziom głównych klas przeciwciał, test potowy)
2. wielodyscyplinarną ocenę pacjenta z identyfikacją konkretnych problemów klinicznych, takich jak: niezadowalające parametry czynnościowe płuc, zła tolerancja wysiłku fizycznego, obecność choroby współistniejącej, nieprzestrzeganie zaleceń, problemy psychosocjalne. Autorzy rekomendują wizytę w domu pacjenta celem oceny ww. czynników.
3. ocenę nasilenia, lokalizacji i typu zmian zapalnych w drogach oddechowych (pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym – FeNO, ocena bronchoskopowa, analiza popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych),
4. ocenę odpowiedzi na leczenie steroidami systemowymi oraz wykluczenie steroidooporności [11].

Powyższe postępowanie pozwala zakwalifikować pacjenta do jednej z trzech podstawowych kategorii [8,11] (ryc. 2).

Przydatność kliniczna opisanego schematu diagnostycznego została potwierdzona w kilku badaniach, m.in. w badaniu Konradsena. Dzięki niemu blisko 40% dzieci z rozpoznaną astmą trudną i ciężką uniknęło badań inwazyjnych. Jednocześnie właściwa ocena kliniczna pozwoliła na znalezienie przyczyn złej kontroli i braku odpowiedzi na leczenie. Usunięcie czynników utrudniających kontrolę astmy (takich jak eliminacja alergenów z otoczenia, leczenie GERD) oraz poprawa techniki przyjmowania leków wpłynęły zarówno na poprawę kliniczną, jak i zmniejszenie liczby zaostrzeń. Badana grupa uniknęła intensyfikacji leczenia, a co za tym idzie narażenia na działania niepożądane wysokich dawek GKS. Jednocześnie możliwe było zidentyfikowanie grupy dzieci z astmą oporną na leczenie (STRA) wymagającej zastosowania bardziej agresywnej terapii [12].

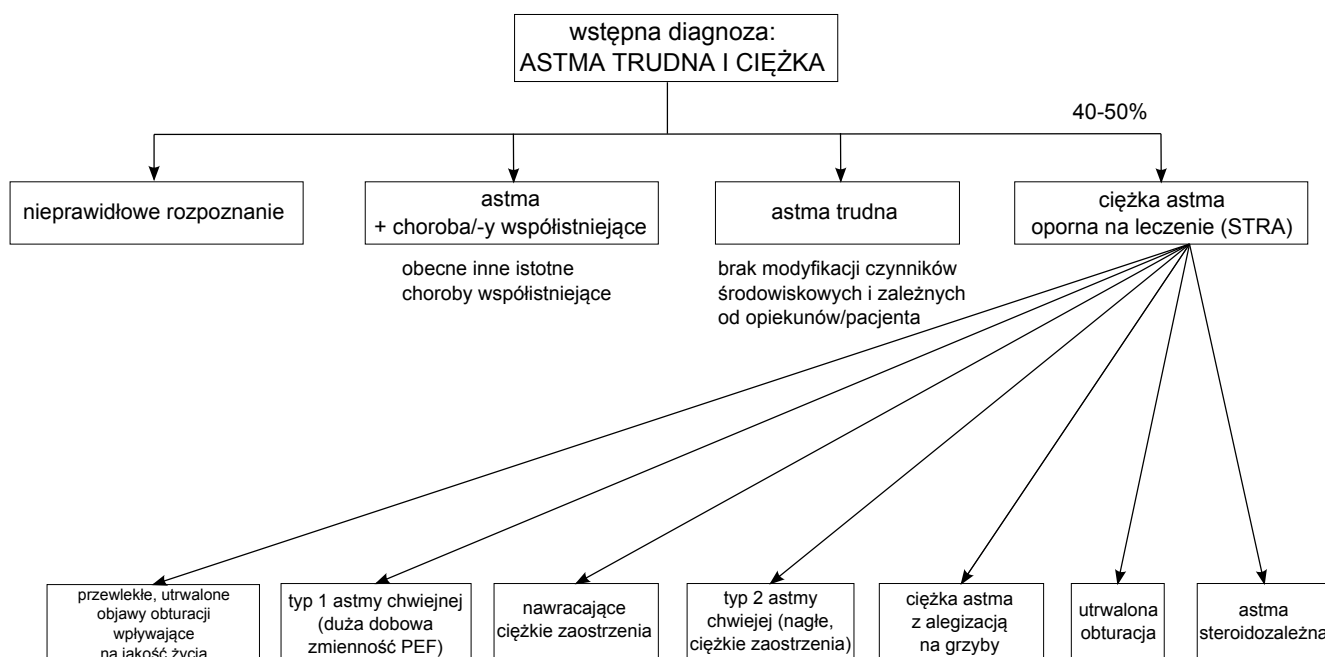
W badaniu Sharplesa [13] w grupie opisywanych 78 pacjentów powyżej 5 r.ż. a z PSA największą korzyść odnieśli ci, którzy zostali wyodrębnieni na podstawie powyższego protokołu jako grupa z astmą trudną do leczenia. Efekty wdrożonego leczenia oceniane w oparciu o wyniki spirometrii, zużycie leków oraz zmniejszenie objawów nadal utrzymywały się w 6 roku obserwacji.

### Diagnostyka różnicowa astmy trudnej i ciężkiej

Postawienie prawidłowego rozpoznania astmy ciężkiej u dziecka wymaga wykonania wielu badań dodatkowych. Badaniami, które należy wykonać u każdego są: zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, ocena stężenia głównych klas immunoglobulin oraz test potowy.

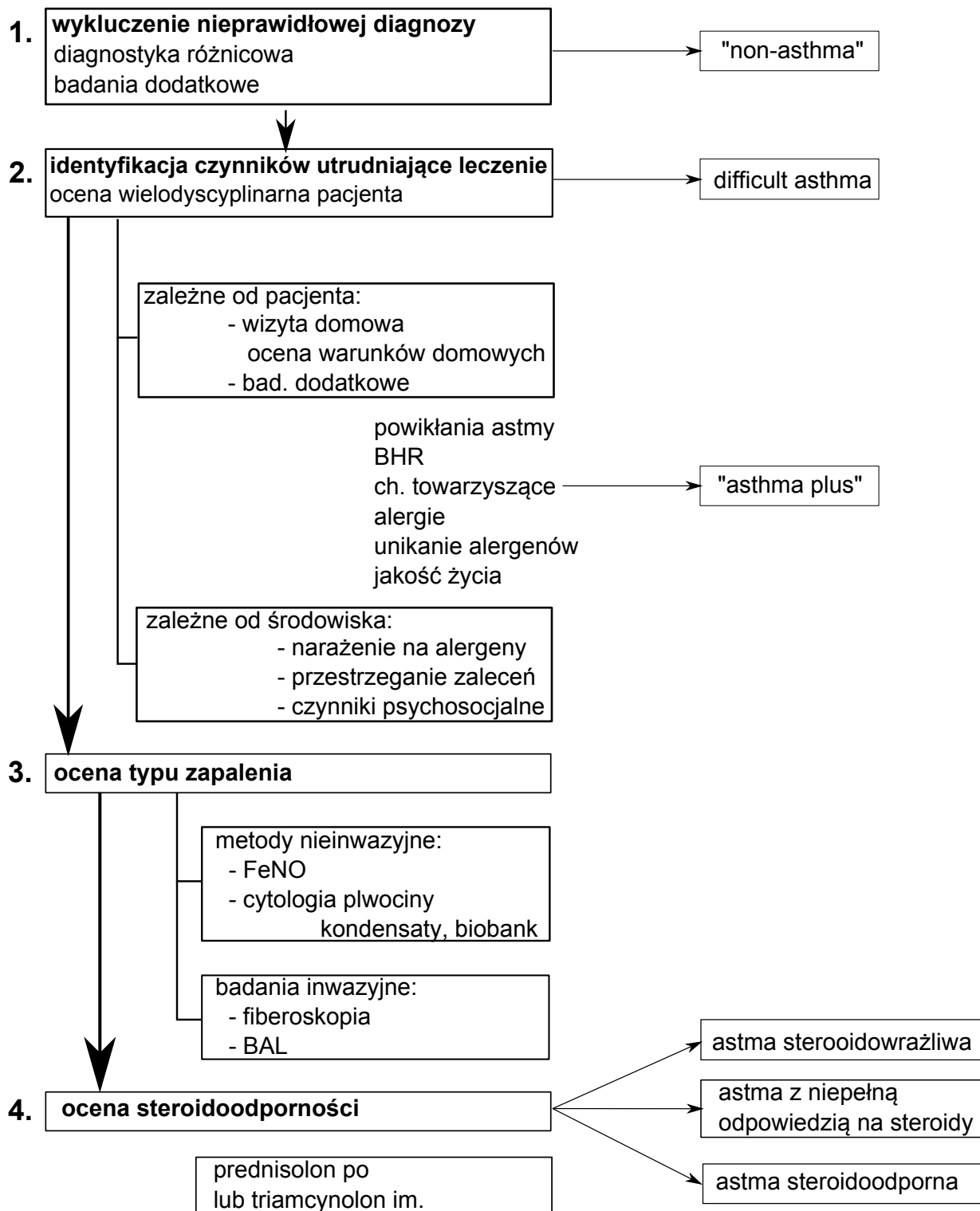
Brak potwierdzenia atopii dostępnymi metodami, szczególnie w wieku dziecięcym, zmusza do weryfikacji rozpoznania. Przede wszystkim w tej grupie dzieci, poza wyżej wymienionymi, konieczne jest wykonanie:

- badań w kierunku dyskinezy rzęsek;



Ryc. 1. Podział astmy trudnej i ciężkiej na 4 kategorie, oraz podział astmy ciężkiej opornej na leczenie (STRA) na 7 grup fenotypowych [1,8]

- tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (diagnostyka śródmiąższowych chorób płuc, rozstrzeni oskrzeli i wad rodzonych);
  - badań w kierunku chorób tkanki łącznej;
  - diagnostyki w kierunku zaburzeń odporności (podklasy immunoglobuliny G, odpowiedź poszczepienna, ocena zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności, badania układu granulocytarnego i funkcji limfocytów T);
  - diagnostyki chorób wieloukładowych, jak np. zespół Churga-Straussa i ziarniniak Wegenera oraz
  - innych badań wynikających z wywiadu i badania przedmiotowego.
- Współistnienie u pacjenta innych chorób, w tym: przewlekłego stanu zapalnego nosa i zatok, [12,14], refluksu żołądkowo-przełykowego, otyłości [15] i obturacyjnego bezdechu sennego, a u nastolatków dysfunkcji strun głosowych.



Ryc. 2. Schemat oceny pacjenta z astmą ciężką i trudną [wg 8,11].

wych [16], ma wpływ na utrzymywanie się objawów astmy pomimo jej prawidłowego leczenia. Pacjentów, u których astma współistnieje z innymi chorobami należy zakwalifikować do grupy „*asthma plus*”.

Postać astmy ciężkiej, odpornej na leczenie (STRA) występuje u 35-88% pacjentów z astmą ciężką i trudną [12,17]. Można ją rozpoznać po wykluczeniu: chorób współistniejących, narażenia na czynniki mające wpływ na prawidłowe leczenie lub nieprawidłowości w technice przyjmowania leków stosowanych w optymalnych dawkach.

Właściwe zakwalifikowanie dziecka z problematyczną ciężką astmą ma zasadnicze znaczenie terapeutyczne. Intensyfikacja leczenia, a szczególnie wdrażanie nowych, kosztownych innowacyjnych metod, takich jak np. omalizumab, cyklosporyna czy IL-5 powinno być zarezerwowane jedynie dla ciężkiej, odpornej na leczenia astmy.

### Ocena czynników mających wpływ na prawidłowe leczenie

Istotny element w diagnostyce stanowi ocena czynników potencjalnie utrudniających prawidłowe leczenie. Należą do nich:

- nieregularne przyjmowanie leków;
- niewłaściwa technika inhalacji;
- narażenie na szkodliwe czynniki środowiskowe (bierne i czynne palenie, alergeny);
- czynniki psychosocjalne (niski status ekonomiczny, rodzina dysfunkcyjna, nieadekwatna ocena objawów zaostreżeń przez opiekunów lub pacjenta, przewlekły stres)
- nieleczone choroby współistniejące.

Zidentyfikowanie u pacjenta jednego lub więcej z powyższych, często odwracalnych czynników, które potencjalnie utrudniają prawidłowe leczenie pozwala na zakwalifikowanie go do grupy pacjentów z astmą trudną. Wśród prawidłowo zdiagnozowanych dzieci z PSA astma trudna stanowi prawie 50% przypadków [17].

Istotną, często niedocenianą rolę ma ocena warunków domowych pacjenta i kontrola przestrzegania zaleceń realizowana przez wizytę domową pracownika medycznego (lekarza lub pielęgniarki). Takie postępowanie umożliwia łatwiejszą identyfikację czynników zależnych od opiekunów, jak i czynników środowiskowych pogarszających przebieg astmy. Jest to również dobra metoda, aby znacząco ograniczyć niepotrzebną diagnostykę inwazyjną, zbędną intensyfikację leczenia i wyodrębnić grupę dzieci z astmą oporną na leczenie oraz dzieci z astmą ciężką do leczenia. W badaniu prowadzonym przez grupę Brackena od 2005 r., wśród 71 dzieci (w wieku 4-17 lat) z astmą trudną, wizytujące domy pielęgniarki stwierdziły obecność zwierząt u 57% dzieci, u których wykazano uczulenie na sierści. 88% opiekunów nie stosowało żadnej z metod ograniczania narażenia dziecka na alergen [18]. Wśród dzieci uczulonych na roztocza kurzu domowego tylko 16% stosowało zalecone postępowanie antyroztozczowe, prawie połowa tylko niektóre z metod eliminacji alergenu, a ponad 30% – żadnej z zaleconych metod. W cytowanej pracy stwier-

dzono, że u prawie 80% dzieci ze źle kontrolowaną astmą, leczonych wysokimi dawkami standardowych leków przyczyna zaostreżeń była potencjalnie możliwa do usunięcia. Po zastosowaniu interwencji w zakresie eliminacji alergenów z otoczenia czy poprawy „*compliance*” tylko 45% dzieci z tej grupy spełniało kryteria astmy ciężkiej i wymagało poszerzenia diagnostyki (w tym wykonania badań inwazyjnych, jak np. bronchoskopii).

Wizyty domowe personelu medycznego pozwalają na pełny wgląd w aktualną sytuację środowiskową, co znalazło dla nich uzasadnienie w rekomendacjach.

Kolejnym ważnym elementem jest kontrola prawidłowej techniki przyjmowania zalecanych leków, nie tylko podczas planowych wizyt, ale również podczas wizyt patronażowych.

Dla zapewnienia najlepszej kontroli przebiegu choroby konieczna jest eliminacja czynników potencjalnie szkodliwych z otoczenia dziecka. Dym tytoniowy działa jako substancja nie tylko bezpośrednio drażniąca, ale również powodująca nie-eozynofilowe zapalenie w oskrzelach oraz rozwój oporności na GKS. Z powodu braku wiarygodnych danych w wywiadzie od opiekunów proponowana jest ocena ekspozycji przez pomiar kotyniny (metabolit nikotyny) w moczu i ślinie [17].

Zwierzęta domowe są stałym źródłem alergenów podtrzymujących proces zapalny czy wyzwalających zaostreżenie. Mają również negatywny wpływ na przebieg astmy w mechanizmach IgE-niezależnych [19,20]. Stała ekspozycja na te alergeny może odpowiadać za suboptymalny efekt leczenia. Udowodniono, że alergeny zmniejszają wrażliwość receptora steroidowego i odpowiedź limfocytów T na GKS w mechanizmach zależnych od IL-2 i IL-4 [21,22].

### Ocena typu zapalenia w drogach oddechowych

Ocena, zarówno typu zapalenia, jak i jego nasilenia w drogach oddechowych stwarzają możliwość wdrożenia odpowiedniego leczenia dziecka z astmą oskrzelową. Jednocześnie, co należy podkreślić wiele stosowanych metod nieinwazyjnych nie zawsze daje jednoznaczną odpowiedź. Przede wszystkim indukowaną plwociną udaje się uzyskać jedynie u 80% dzieci, a cytologia jej u większości pacjentów w wieku szkolnym z astmą trudną jest prawidłowa. Marker zapalenia eozynofilowego jakim jest feNO nie zawsze koreluje z eozynofilią w drogach oddechowych u dzieci. Frakcja pęcherzykowa tlenku azotu (CalvNO) jest mało specyficzna w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Ponadto w okresie dzieciństwa obserwuje się znaczną roczną zmienność fenotypową astmy oskrzelowej, co potwierdza praca Fleminga i wsp. U 39% badanych dzieci co najmniej raz obserwowano przejście astmy eozynofilowej w nieeozynofilową lub odwrotnie [23]. Zmiany śluzówkowe w pobranych biopatach słabo korelują ze zmianami w warstwie luminalnej ocenianymi na podstawie BAL-u lub cytologii z plwociny indukowanej. Nieinwazyjne metody oceny kondensatów w powietrzu wydychanym do chwili obecnej nie zostały zwalidowane tak, żeby je szeroko można było zastosować w praktyce klinicznej [8].

Pomimo wielu znaków zapytania i braku jednej metody oceny zapalenia wykonywanie m.in. pomiarów feNO, cytologii z indukowanej płwociny, oceny kondensatów w powietrzu wydychanym lub badań inwazyjnych z pobraniem wycinków ze ściany oskrzeli pozwala na wyodrębnienie poszczególnych typów zapalenia. Zapalenie eozynofilowe dobrze odpowiada na leczenie glikokortykosteroidami. Stwierdzenie braku zapalenia pozwala na zaniechanie tej interwencji terapeutycznej [1,24]. W przypadku zapalenia neutrofilowego korzystna może być terapia teofiliną (m.in. zwiększa apoptozę neutrofilii) lub makrolidami (m.in. zmniejszają zapalenie neutrofilowe, nadreaktywność oskrzeli i poprawiają odpowiedź na steroidy).

### Ocena odpowiedzi na glikokortykosteroidy

Ocena odpowiedzi na glikokortykosteroidy ma na celu określenie konieczności stałego leczenia GKS, a w przypadku stwierdzenia steroidooporności – wdrożeniu innych, potencjalnie skutecznych metod.

Do tej pory u dzieci nie określono jednolitej definicji odpowiedzi na steroidy. Brak schematów uwzględniających dawki, drogi podania oraz czasu leczenia [17] oraz jednoznacznych dowodów oceniających skuteczność takiego postępowania zmusza do asymilacji badań u dorosłych. Zwykle stosuje się doustnie prednizolon w dawce 1-2 mg/kg mc. (max. 60 mg) przez 10-14 dni. Z uwagi na potencjalne nieprzestrzeganie zaleceń przez opiekunów lub pacjenta korzystne może być diagnostyczne podanie domięśniowo triamcynolonu (jednorazowo 80 mg lub 40 mg u dzieci <5 r.ż.), z ponowną oceną po 2-4 tygodniach.

Proponowane kryteria odpowiedzi na GKS u dzieci z ciężką astmą zamieszczono w tabeli I [17].

Jednocześnie, co należy podkreślić parametry spirometryczne (w odróżnieniu od dorosłych) słabo korelują z ciężkością astmy. Nawet u dziecka z ciężką astmą wyniki spirometrii mogą być prawidłowe. Potencjalnie przydatne do oceny efektów leczenia mogą być markery zapalenia dróg oddechowych [25-28].

Badania farmakokinetyki GKS powinny być przeprowadzone u pacjentów, u których dawka 20 mg/dobę prednizolonu/metylprednizolonu nie powoduje poprawy [29]. Zaburze-

nia te mogą mieć związek z niepełnym wchłanianiem leku lub zbyt szybką jego eliminacją z ustroju. Pozwalają również na zdefiniowanie grupy chorych nie przyjmujących leku. Stwierdzenie steroidooporności wiąże się z odstawieniem sGKS i koniecznością zastosowania leczenia alternatywnego.

Nie udało się zdefiniować czynników predykcyjnych związanych z brakiem reakcji na oGKS w astmie trudnej u dzieci [30]. Na podstawie obserwacji grupy 102 dzieci z astmą trudną Bossley i wsp. wysunęli hipotezę, że pełna odpowiedź na steroidy w porównaniu z dorosłymi jest rzadsza. Potwierdzono związek biernego palenia z gorszą odpowiedzią na steroidy doustne. Zwrócono również uwagę na konieczność szczegółowego wywiadu i oceny pacjentów pod względem „compliance”, czynników środowiskowych i psychosocjalnych, które mogą być przyczyną braku odpowiedzi na leczenie. Autorzy ponadto w poszukiwaniu odpowiedzi na GKS, zalecają stosowanie zamiast 2 tygodniowego leczenia prednizolonem próbę podania domięśniowo triamcynolonu w dawce 80 mg (lub 40 mg u dzieci < 5 r.ż.) jednorazowo.

### Możliwości terapeutyczne u dzieci z astmą trudną i ciężką

Wobec braku dobrych badań randomizowanych u dzieci z astmą trudną i ciężką leczenie, poza terapią anty-IgE, jest wypadkową ustaleń grup eksperckich [5,24,31]. Jednocześnie nie udało się wypracować postępowania zabezpieczającego przed zaostrzeniami choroby.

Lemanske i wsp. na podstawie wielośrodowego badania grupy 180 dzieci ze źle kontrolowaną astmą, leczoną wziewnym flutikazonem/LABA lub flutikazonem/LTRA lub zwiększoną dawką flutikazonu wykazał największą skuteczność dołączenia do wGKS LABA. Jednocześnie badacze zaobserwowali, że część pacjentów lepiej odpowiadała na zastosowanie innej opcji terapeutycznej. Analiza danych pozwoliła na wysunięcie wniosków, że grupa etniczna, wyniki testu kontroli astmy oraz cechy atopowego zapalenia skóry były bardziej przydatne w doborze metody leczenia niż wdrażanie drogowych i pracochłonnych procedur (np. eNO lub PC20) [32].

Tabela I. Proponowane kryteria odpowiedzi na steroidy u dzieci z astmą ciężką (ocena steroidowrażliwości) [17]

Kryteria	Oceniane parametry
Zmniejszenie objawów	ACT >20 pkt lub wzrost o 5 pkt
Poprawa funkcji układu oddechowego	Normalizacja FEV1 lub wzrost o $\geq 15\%$ Brak resztkowej odpowiedzi na SABA
Zmniejszenie zapalenia (jeżeli możliwe jest pobranie płwociny indukowanej)	Normalizacja odsetka eozynofili ( $\leq 2,5\%$ ) w płwocinie indukowanej
Zmniejszenie zapalenia (przy braku możliwości pobrania płwociny indukowanej)	Normalizacja feNO (<24 ppb)
brak poprawy – bez poprawy w nasileniu objawów, funkcji płuc i zapalenia (ww. parametrów); poprawa częściowa – poprawa jednego lub dwóch z powyższych parametrów; pełna poprawa – normalizacja wszystkich parametrów	

Dziecko z rozpoznaną astmą ciężką, oporną na leczenie z utrzymującymi się objawami pomimo stosowania 800 mcg beclomethasonu/budesonidu (lub ekwiwalentu) oraz dodatkowo LABA i LTRA, jeżeli spełnia narodowe kryteria leczenia omalizumabem powinno być zakwalifikowane do tej terapii. Jeżeli nie, w leczeniu można zastosować jedną z opcji terapeutycznych takich jak: glikokortykosteroidy w zwiększonych dawkach, prednisolon, drobnocząsteczkowe wziewne GKS, terapię SMART, małą dawkę teofiliny lub triamcynolon podawany domięśniowo. Brak odpowiedzi może mieć związek z uczuleniem na grzyby (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium chrysogenum*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* lub *Botrytis cinerea*). W takiej sytuacji, poza ograniczeniem kontaktu z alergenem, stosuje się leczenie przeciwgrzybicze, np. itrakonazolem lub worikonazolem. Jeżeli nie stwierdza się uczulenia na grzyby lub brak jest odpowiedzi po leczeniu przeciwgrzybiczym można stosować jedną z terapii eksperymentalnych przedstawionych w tabeli II. Zasadą jest wybór w pierwszej kolejności leczenia najmniej toksycznego i najmniej inwazyjnego.

### Terapie konwencjonalne - leki o udowodnionym bezpieczeństwie i skuteczności

#### Glikokortykosteroidy

Brak kontroli objawów astmy oskrzelowej wiąże się z koniecznością zwiększenia dawki stosowanych GKS wziewnych. Jednocześnie uważa się, że podawanie dawek flutikazonu > 500 mcg/dobę lub beclometazonu > 800 mcg/dobę nie zawsze ma wpływ na poprawę efektu terapeutycznego. Jedynie niewielka grupa osób dorosłych

może odnieść korzyści z leczenia dawką >800 mcg ekwiwalentu beklometazonu. Do takich wniosków doszli Brutsche i Mortimer sugerując, że obecność stanu zapalnego w drogach oddechowych ma wpływ na zmniejszenie wchłaniania leków wziewnych [33,34].

Nie ma konieczności rutynowego monitorowania pacjenta w kierunku działań niepożądanych, gdy dawka dobowe leków wziewnych jest dawką minimalną zgodnie z zaleceniami GINA lub ICON [5,7]. Wyższe dawki (sugerowana górna granica u osób dorosłych to 2000 mcg flutikazonu) są stosowane przy redukcji dawki doustnych GKS i wymagają monitorowania potencjalnych działań niepożądanych (np. hypoglikemii wtórnej do niewydolności kory nadnerczy).

Przy słabej lub braku odpowiedzi na leczenie wziewnymi GKS zaleca się dodanie najmniejszej skutecznej dawki doustnych glikokortykosteroidów. Terapię rozpoczyna się od dawki 0,5 mg/kg prednizolonu co 2-gi dzień, z ewentualnym zwiększaniem dawki (maksymalna dawka nie została ustalona). Po 2 tygodniach należy ocenić efekt leczenia. Przy braku efektów oGKS odstawia się. Jeśli obserwuje się poprawę, dawki powinny być stopniowo zredukowane do najniższych, przy których nie obserwuje się nawrotów objawów. Jednocześnie bacznie należy monitorować pacjenta, szczególnie w kierunku osteoporozy, nadciśnienia, zaćmy, zaburzeń glikemii oraz wzrastania [31].

#### Przeciwciała monoklonalne anty-IgE (Omalizumab)

Zgodnie z zleceniami u pacjentów z rozpoznaną postacią astmy ciężkiej, odpornej na leczenie (STRA), przy braku poprawy pomimo stosowania oGKS codziennie (lub co 2-gi dzień) lub wysokich dawek wGKS z LABA lub LTRA lub wy-

Tabela II. Terapie eksperymentalne możliwe do zastosowania w astmie ciężkiej [17,31]

Terapia	Skuteczność, wskazania
Makrolidy	udowodnione właściwości immunomodulacyjne, dobry efekt u dorosłych z astmą neutrofilową, mało badań w grupie dzieci, dobry profil bezpieczeństwa
Cyklosporyna A	mało danych u dzieci, rozważyć w astmie eozynofilowej pomimo stosowania standardowych/wysokich dawek oGKS
Metotreksat	małe korzyści u dorosłych, ryzyko hepatotoksyczności, rozważyć w astmie steroido odpornej i z wymagającej wysokich dawek oGKS, rzadko działania uboczne (badania grupy 20 dzieci)
Azatiopryna	brak rekomendacji dla dzieci
Auranofina (sole złota)	brak rekomendacji dla dzieci
Wlewy immunoglobulin	brak wystarczających badań u dzieci, prawdopodobnie można rozważyć w astmie steroidozależnej
Podskórny wlew terbutaliny	nieliczne badania u dzieci, silny efekt placebo, wady: „down- regulacja” receptorów $\beta_2$ , hipokaliemia, ryzyko reakcji miejscowych i zapalenia mięśni
Leki przeciwgrzybicze (itrakonazol, worikonazol)	dzieci z alergizacją na grzyby, jeżeli pomimo eliminacji alergenów z otoczenia utrzymują się objawy, możliwość rozwoju zespołu Cushinga - interakcje z GKS
Anty-IL-5	obietujące dane u dorosłych, brak danych u dzieci
Termoplastyka oskrzeli	dobre efekty u dorosłych, brak danych u dzieci

stąpienia działań niepożądanych należy podjąć próbę leczenia przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE (omalizumab). Lek można zastosować u dzieci z ciężką astmą atopową powyżej 6 r.ż. Warunkiem jest udowodnienie uczulenia na alergeny całoroczne oraz poziom całkowitego IgE od 30-1500 IU/ml [35-37]. Kryteria kwalifikacji spełnia połowa pacjentów z astmą ciężką.

Leczenie omalizumabem wpływa na redukcję liczby zaostrzeń prowadzących do wizyt na ostrym dyżurze, hospitalizacji i zmniejszenie dawek GKS [38]. W grupie 225 leczonych dzieci w wieku 5-12 lat udowodniono poprawę jakości życia [39]. Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w wielu badaniach, w tym u dzieci [40-42]. W Polsce w chwili obecnej narodowym programem leczenia omalizumabem objęte są dzieci powyżej 12-go roku życia z rozpoznaną astmą ciężką oporną na leczenie.

### Drobnocząsteczkowe GKS (cyklezoniid lub dipropionian beklometazonu HFA)

Udowodnienie zapalenia w drobnych oskrzelach u pacjenta z ciężką astmą (podwyższone CalvNO, objawy pułpki powietrznej w HRCT), pozwala na zastosowanie drobnocząsteczkowych GKS lub doustnie prednizolonu przez okres co najmniej 3 miesięcy.

SMART - zastosowanie jednego podajnika z budesonidem i formoterolem do leczenia kontrolującego i interwencyjnego.

Budesonid i formeterol z jednego turbuhalera (oryginalnie badany w dawkach 100ug/6 ug) u dorosłych zmniejszyły ryzyko ciężkich zaostrzeń wymagających stosowania doustnych GKS, jednak słabo wpłynęły na kontrolę astmy [43]. Stosowanie tej metody u dzieci jest kontrowersyjne wobec braku danych porównujących to leczenie do konwencjonalnego. Na podstawie przeprowadzonych badań nie określono dotychczas optymalnej dawki leków w tym połączeniu u dzieci z ciężką astmą. Potencjalne powikłania tej metody mogą wynikać z kumulacji formoterolu, podawanego kilkakrotnie w ciągu doby jako lek interwencyjny.

Rekomenduje się rozważenie leczenia tą metodą (budesonid i formeterol w dawce odpowiednio 200ug i 6ug w turbuhalerze) w grupie dzieci z STRA, u których ciężkie zaostrzenia nadal stanowią problem terapeutyczny [31].

### Glikokortykosteroidy domięśniowe – triamcynolon

Z badań w grupie dorosłych wynika sugestia, że postać ta może być lepsza niż oGKS, z mniejszą ilością działań niepożądanych. Pamiętać należy o możliwości zaniku skóry w miejscu iniekcji. W dwóch badaniach z udziałem niewielkiej liczby pacjentów wykazano skuteczność triamcynolonu w redukcji objawów i zapalenia w drogach oddechowych u dzieci z ciężką astmą [44,45].

Wskazania u dzieci z astmą ciężką nie są jasno określone, stosuje się pojedyncze lub kilkakrotne (3-5) iniekcje co miesiąc. Leczenie to może być alternatywą u pacjentów, co do których istnieje podejrzenie o nie przyjmowanie doustnych GKS.

### Teofilina

Pomimo wielu działań immunomodulacyjnych i przeciwzapalnych udowodnionych w odniesieniu do teofiliny, oraz potencjalnego zapobiegania „down-regulacji” receptorów  $\beta$  przez  $\beta$ 2-agonistów, efekt kliniczny dodania teofiliny do wGKS w dotychczasowych badaniach był niewielki [46,47]. Obecnie brak jednoznacznych rekomendacji odnośnie leczenia teofiliną u dzieci z astmą ciężką. Do momentu pojawienia się przekonujących wyników autorzy sugerują próbę stosowania małych dawek teofiliny (do stężenia w surowicy 5-10 mcg/ml) u pacjentów z STRA, przez okres kilku miesięcy.

Terapie eksperymentalne obejmują leki stosowane dotychczas tylko u dorosłych lub w innych niż astma jednostkach [48]. Włączenie nowatorskiej terapii powinno być rozważane tylko u pacjentów, u których nie udało się uzyskać efektu dotychczasowego leczenia. Jednocześnie, jako forma eksperymentu medycznego, wymagają one zgody zarówno pacjenta, jak i opiekuna, oraz dokładnego monitorowania bezpieczeństwa. Leki stosowane w leczeniu eksperymentalnym zostały wybrane w tabeli II [17, 31].

### Monitorowanie terapii

Wobec wspomnianych już trudności interpretacyjnych badań dodatkowych i braku dobrych markerów zapalenia dostępnymi metodami nieinwazyjnymi, nie ma wystarczających dowodów, aby rutynowo zalecać ocenę parametrów zapalnych w monitorowaniu leczenia tej grupy chorych [12].

### Podsumowanie

Pomimo dynamicznego rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych astma ciężka u dzieci stanowi problem i wyzwanie dla alergologów i pulmonologów.

Duża grupa dzieci z astmą ciężką i trudną nie wymaga leczenia ponadstandardowego czy nawet biologicznego, lecz krytycznej weryfikacji rozpoznania, identyfikacji chorób współistniejących, rzetelnej oceny czynników szkodliwych w otoczeniu, problemów psychosocjalnych i przestrzegania zaleceń. Likwidacja czynników utrudniających kontrolę choroby może być jedynym elementem, który pozwoli osiągnąć poprawę kliniczną i parametrów czynnościowych płuc. Jedynie pacjenci z postacią oporną na leczenie wymagają intensyfikacji leczenia, kwalifikacji do leczenia biologicznego lub wdrożenia terapii eksperymentalnych, nie udokumentowanych lub słabo udokumentowanych u dzieci. Istotne jest dalsze poszukiwanie skutecznych metod terapeutycznych oraz określanie nowych definicji fenotypów choroby, pozwalających wyodrębnić grupy pacjentów najlepiej odpowiadających na poszczególne schematy leczenia.



## Piśmiennictwo

1. Hedlin G, Benedicts F, Bush A. Problematic severe asthma. *Eur Respir Mon* 2012; 56: 22-39.
2. Hedlin G, Konradsen J, Bush A. An update on paediatric asthma. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 175-85.
3. Godard P, Chanez P, Siraudin L i wsp. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-7.
4. Szeffler SS, Zeiger RS, Haselkorn T i wsp. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 110-19.
5. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H i wsp. International Consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-97.
6. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA i wsp. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926-38.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Strategy for Asthma (GINA) 2012 : [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
8. Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen KC i wsp. Problematic severe asthma in children, not one problem, but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36: 196-201.
9. Bousquet J, Anto JM, Demoly P. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL – GA2LEN – ARIA position paper. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 216-31.
10. Bush A. Severe asthma. (w) Kendig & Chernick's Disorders of the respiratory tract in children.. Wilmottb R, Boat T, Bush A, Chernick V, Deterding R, Ratjen F (red.). Elsevier 2012; 736-43.
11. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A i wsp. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37: 432-40.
12. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M i wsp. Problematic severe asthma: A proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatric Allergy Immunology* 2011; 22: 9-18.
13. Sharples J, Gupta A, Fleming L i wsp. Long-term effectiveness of a staged assessment for pediatric problematic severe asthma. *Eur Respir J* 2012; 40: 264-7.
14. Ruokonen M, Kaila M, Haataja R i wsp. Allergic rhinitis in school-aged children with asthma – still under-diagnosed and under-treated? A retrospective study in a children's hospital. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e149-54.
15. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR i wsp. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 584-92.
16. Noyes BE, Kemp JE. Vocal cord dysfunction in children. *Paed Respir Rev* 2007; 8: 155-63.
17. Bush A, Frey U, Teague WG. Special problems of severe asthma in childhood. *Eur Respir Mon* 2011; 51: 59-81.
18. Bracken M, Fleming L, Hall P i wsp. The importance of nurse-led home visit in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009; 94: 780-4.
19. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M i wsp. Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitized, atopic asthmatic subjects. *Thorax* 2005; 60: 17-21.
20. Chinn S, Heinrich J, Anto JM i wsp. Bronchial responsiveness in atopic adults increases with exposure to cat allergen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 20-6.
21. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W i wsp. Combination of IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor binding affinity and T-cell response to glucocorticoid. *J Immunol* 1993; 151: 3460-66.
22. Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD i wsp. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 87-93.
23. Fleming I, Wilson N, Regamey N. Are inflammatory phenotypes in children with severe asthma stable? *Eur Resp J* 2007; 30 (suppl 51): 483S.
24. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children, *Lancet* 2010; 376: 814-25.
25. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3). : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94-S138.
26. van Dalen C, Harding E, Parkin J i wsp. Suitability of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity vs percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 1169-74.
27. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D i wsp. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 426-32.
28. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC i wsp. An official ATS Clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical application. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 : 602-15
29. Yim RP, Koumbourlis AC. Steroid- resistant asthma. *Paed Respir Rev* 2012; 13: 172-7.
30. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C i wsp. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1052-59.
31. Bush A, Pedersen S, Hedlin G i wsp. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J* 2011; 38: 947-58.
32. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA i wsp. Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *N Engl J Med* 2012; 362: 975-85.
33. Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M i wsp. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomized crossover study. *Lancet* 2000; 356: 556-61.
34. Mortimer KJ, Harrison TW, Tang Y i wsp. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 412-19.
35. Walker S, Monteil M, Phelan K i wsp. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Sys Rev* 2006: CD003559.
36. Finn A, Gross G, van Bavel J i wsp. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 278-84.
37. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA i wsp. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
38. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/043/AWA/043\\_AWA\\_OT\\_43\\_51\\_2\\_XOLAIR\\_ASTMA\\_2012.08.09.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/AWA/043_AWA_OT_43_51_2_XOLAIR_ASTMA_2012.08.09.pdf)
39. Lemanske RF, Nayak JA, McAlary M i wsp. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002:110e55.
40. Kulus M, Hebert J, Garcia E i wsp. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1285-93.

41. Humbert M, Beasley R, Ayres J i wsp. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy. (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
42. Massanari M, Milgrom H, Pollard S i wsp. Adding omalizumab to the therapy of adolescents with persistent uncontrolled moderate-severe allergic asthma. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 859-65.
43. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as a maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD007313.
44. Panickar JR, Kenia P, Silverman M i wsp. Intramuscular Triamcinolone to Difficult Asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39: 421-5.
45. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled Nitric Oxide After a Single Dose of Intramuscular Triamcinolone in Children with Difficult to Control Asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 573-8.
46. Seddon P, Bara A, Ducharme FM i wsp. Oral xanthines as a maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002885.
47. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Crit Care Med* 2007; 175: 235-42.
48. Bręborowicz A. Astma trudna u dzieci – definicja, problemy diagnostyczne i leczenie. *Nowa Pediatria* 2000; 5: 41-6.