

Nowe spojrzenie na leczenie astmy oskrzelowej u dzieci

Childhood asthma: New insights into management

JOSEPH D. SPAHN ^{1/}, STANLEY J. SZEFLER ^{2/}

^{1/} Immunopharmacology Laboratory, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, and Department of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center

^{2/} Division of Clinical Pharmacology, Department of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, and Department of Pharmacology, University of Colorado Health Sciences Center

W ostatnim czasie podjęto działania dla odwrócenia tendencji wzrostowej zachorowalności i śmiertelności z powodu astmy. Jedną z dodatkowych strategii może być wyodrębnienie grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy oraz wczesne wdrożenie leczenia u tych osób. Artykuł stanowi podsumowanie informacji dotyczących patogenezy astmy, które pozwoliły nakreślić nowe kierunki leczenia tej choroby u dzieci. Istotą jest potraktowanie astmy jako przewlekłej choroby o podłożu zapalnym. Stwierdzenie to pociąga za sobą uznanie steroidów wziewnych, najskuteczniejszych leków przeciwzapalnych, za kamień węgielny leczenia przewlekłej astmy. Najnowszy raport Programu Leczenia Astmy u Dzieci prowadzonego przez National Heart, Lung and Blood Institute (USA) przedstawia wszechstronną ocenę skuteczności trzech schematów leczniczych. Praca odpowiada na wątpliwości dotyczące korzyści i niedostatków ocenianych leków oraz wskazuje na konieczność oceny efektów długoterminowych innych strategii leczniczych, włączając w to niedawno odkryte leki. Chociaż terapia steroidami wziewnymi dostarcza nowych możliwości kontrolowania astmy, należy być świadomym potencjalnego ryzyka związanego z wczesnie rozpoczętym i długotrwałym stosowaniem tych leków. Artykuł umożliwi szersze spojrzenie na obecną wiedzę, racjonalizuje wczesne rozpoczęcie leczenia i opisuje korzyści wynikające z zastosowania bardziej agresywnej terapii. Analizowana jest również rola obecnie prowadzonych badań klinicznych dla poprawy opieki nad pacjentem z astmą oraz stworzenia możliwości wyleczenia tej zagrażającej życiu choroby.

Alergia Astma Immunologia, 2002, 8(2), 79-90

Słowa kluczowe: leki rozszerzające oskrzela, astma wieku dziecięcego, Program Leczenia Astmy u Dzieci, kromoglikan sodu, wziewne sterydy, przewlekłe leczenie przeciwzapalne, teofilina

Recently, a concerted effort has been made to reverse the trend of increasing asthma mortality and morbidity. One additional strategy might be to recognize patients at risk for persistent asthma and to intervene early. This review summarizes new information on asthma pathogenesis that has helped shape a new direction in managing childhood asthma. At the core is the recognition that asthma is a chronic inflammatory disease. Subsequently, inhaled steroids, the most potent anti-inflammatory asthma medications, have emerged as the cornerstone of the management of persistent asthma. The recent report of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Childhood Asthma Management Program provides a comprehensive "profile of performance" for 3 treatment choices for the management of persistent asthma. This study answers questions regarding the benefits and shortcomings of the medications evaluated and prompts a closer evaluation of the long-term effects of other treatment strategies, including medications currently being developed. Although intervention with inhaled steroids offers new opportunities to control the development of asthma, one must be cognizant of potential risks in early and long-term therapeutic intervention. This review provides a perspective on our present knowledge, the rationale for early intervention, and opportunity for more aggressive therapy, as well as speculation on how ongoing clinical research will continue to play a role in advancing asthma care and moving toward a "cure" for this life-threatening disease.

Alergia Astma Immunologia, 2002, 8(2), 79-90

Key words: Bronchodilators, childhood asthma, Childhood Asthma Management Program, cromolyn, inhaled corticosteroids, long-term control therapy, theophylline

Reprinted from: **Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002; 1: 3-13**

Używane skróty:

CAMP: Childhood Asthma Management Program- Program Leczenia Astmy u Dzieci

FVC: nasiloną pojemność życiowa

PEF: szczytowy przepływ wydechowy

W ciągu ostatnich 15 lat nastąpił ogromny postęp w zrozumieniu patogenezy astmy [1], a w efekcie wprowadzono kilka nowych grup leków – przykładowo wziewne steroidy i antagonistów leukotrienów. Zwrócono też baczniejszą uwagę na znaczenie wczesnego rozpoznania

choroby oraz rozpoczęcia interwencji, rozumianej zarówno jako kontrola czynników środowiskowych, jak i wdrożenie przewlekłej terapii przeciwzapalnej (kontrolującej przebieg choroby). W miarę poznawania nowych faktów dotyczących patogenezy astmy ewoluowało będzie nasze podejście do leczenia choroby. Zwłaszcza postępy w immunologii i genetyce otworzą drzwi nowym schematom leczniczym. Nowe podejście rodzi pytania dotyczące kryteriów diagnostycznych astmy oraz rozwoju nowych metod pozwalających monitorować przebieg choroby. Chociaż ostatnie badania dowodzą, że wziewne steroidy odgrywają istotną rolę w zahamowaniu wzrostu zachorowalności na astmę i śmiertelności z powodu tej choroby, niemniej wciąż istnieją szerokie możliwości poprawy sytuacji [2].

W artykule tym podsumowane są dotychczas stosowane sposoby postępowania w astmie i rozważane kierunki dalszego rozwoju. W wyniku zastosowania nowych metod badawczych pozwalających ocenić zmiany patologiczne w drogach oddechowych oraz umożliwiających ocenę wpływu szybkiej interwencji oraz modyfikacji poprowadzających dystrybucję starych leków w drogach oddechowych, wiedza na temat astmy poszerzyła się gwałtownie. Trwająca dyskusja na temat astmy rodzi pytanie czy możemy „wyleczyć chorobę” poprzez wczesne rozpoznanie i właściwą interwencję. Cele obecnie stawiane to: w jaki sposób wcześniej rozpoznać chorobę oraz jak wybrać najefektywniejszą i najbezpieczniejszą metodę leczniczą adekwatną dla wczesnego etapu choroby i pozwalającą osiągnąć długotrwałą kontrolę astmy.

W jakim miejscu jesteśmy obecnie?

Jeszcze niecałe 20 lat temu, astmę rozumiano jako występowanie sporadycznych nieprzewidywalnych epizodów zaburzeń oddychania. Epizody te częściej pojawiają się w przebiegu infekcji dróg oddechowych, w wyniku ekspozycji na alergen lub po wysiłku fizycznym. Badanie płwociny u pacjentów wykazywało obecność eozynofili i śluzu. Pierwotnie uważano, że przyczyną takich epizodów zaburzeń oddychania jest skurcz mięśniówki oskrzeli, poprzedzony uwolnieniem mediatorów kurczących oskrzela, np. histaminy z komórek tucznych.

Niecałe 50 lat temu leczenie astmy ograniczało się do podawania leków łagodzących objawy skurczu oskrzeli, najchętniej używanym lekiem była adrenalina ze względu na szybki początek działania i szybkie ustępowanie dolegliwości związanych z silnym zaostreniem. Także steroidy ogólne były uważane za pomocne w leczeniu ciężkich, zagrażających życiu zaostreń.

Lata 70. zaznaczyły się nowym podejściem do teofiliny jako leku z wyboru w terapii podtrzymującej w astmie. W późnych latach 70. dobrze zdefiniowano rolę alergenów w wywoływaniu reakcji oskrzelowych. Zaobserwowano, że pojedyncza prowokacja z alergenem u pacjenta

uczulonego może spowodować i nasilić szereg reakcji płucnych, wywołuje natychmiastowe pogorszenie parametrów wentylacyjnych w ciągu minut od ekspozycji, a u niektórych pacjentów późną reakcją oskrzelową objawiającą się spadkiem wentylacji w kilka godzin od ekspozycji. Nadreaktywność oskrzeli może utrzymywać się dni, tygodnie, a u niektórych osób nawet miesiące po pojedynczej próbie prowokacyjnej.

W latach 80. odkryto unikalną zdolność kromoglikanu sodowego polegającą na hamowaniu wczesnych i późnych reakcji oskrzelowych w odpowiedzi na alergen u uczulonych pacjentów, a także na hamowaniu nadreaktywności oskrzeli. Ta obserwacja nie tylko wywołała zainteresowanie innymi metodami zapobiegania wystąpieniu reakcji oskrzelowych po prowokacji alergenem, ale także zapoczątkowała nową erę terapii przeciwzapalnej. Kromoglikan stał się lekiem z wyboru w astmie u dzieci, szczególnie młodszych, pomimo ograniczonej liczby dowodów na skuteczność w tej właśnie grupie pacjentów. Chociaż kromoglikan okazał się skuteczny w redukowaniu objawów w łagodnych postaciach przewlekłej astmy, nie był dostatecznie skuteczny w leczeniu postaci umiarkowanej i ciężkiej.

Główne zasady steroidoterapii wziewnej zostały określone w późnych latach 70. i w latach 80.; w tym samym czasie pojawiła się seria artykułów, które dostarczały dowodów potwierdzających skuteczność tych leków w leczeniu astmy u dorosłych i dzieci [3]. Rozkwit ery steroidów wziewnych nastąpił w połowie lat 80. kiedy, na podstawie wyników bronchoskopii i biopsji, udowodniono ich wpływ na wygaszenie procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych [4]. Obecnie w Stanach Zjednoczonych zarejestrowanych jest 5 postaci steroidów wziewnych, dopuszczonych do stosowania nawet u dzieci w wieku od 4 lat. Dodatkowo, ostatnio zaaprobowano steroidy w nebulizacji jako dopuszczalne do stosowania u dzieci powyżej 1 rż. Steroidy wziewne mogą być zatem efektywnie stosowane u dzieci od najmłodszych lat [6-8].

W połowie lat 90. wprowadzono kilka nowych grup leków. Biorąc pod uwagę korzyści wynikające ze stosowania β_2 -mimetyków krótko działających, uwagę skierowano na wydłużenie czasu działania β_2 -agonistów. W rezultacie wprowadzono β_2 -agonistów o czasie działania 12 godzin - salmeterol i formoterol. Aby ograniczyć działania uboczne po β_2 agonistach krótko działających, takich jak albuterol wprowadzono stereoisomery - lewabuterol [9]. Do leczenia wprowadzono także leki wpływające na szlak leukotrienowy: inhibitor 5 lipoksygenazy - zileuton i antagonistów receptora leukotrienu D₄ – zafirlukast (Accolate, Zeneca) i montelukast (Singulair, Merck). Doustny antagonist leukotrienów – montelukast stał się lekiem z wyboru u dzieci ze względu na dostępność wytycznych dotyczących dawkowania leku i udowodnienie bezpieczeństwa stosowania u dzieci już w 2 rż. [10]. Poza tym zainteresowano się ponownie połączeniami leków np.

flutikazonu z salmeterolem; podejście to, opierające się na udokumentowanym działaniu addytywnym, jest wygodne dla pacjentów i potencjalnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzeń [11]. W wyniku wdrożenia Protokołu z Montrealu i wprowadzenia alternatywnych nośników wzamian starych chlorofluorowęglowych wprowadzono nowe systemy podawania leków oparte na wodorofluoroalkanach i proszkowych inhalatorach uruchamianych wdechem. Mniejsza wielkość cząsteczek i ulepszona dystrybucja obwodowa niektórych inhalatorów wodorofluoroalkanowych pociąga za sobą pytanie – jaką rolę pełni ulepszone dostarczanie leku do obwodowych dróg oddechowych [12]. Ze względu na dużą dostępność różnych preparatów farmakologicznych niezwykle istotne jest określenie sposobu wyboru właściwego leku. W tym celu powołuje się zespoły ekspertów formułujące wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy oskrzelowej [13-15].

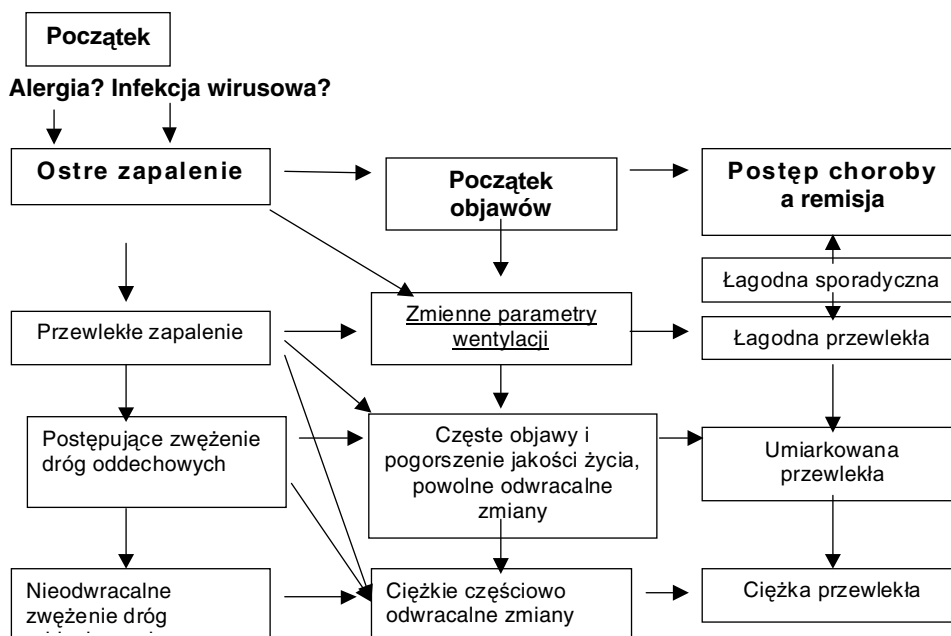
Jakie jest aktualne podejście do leczenia astmy oskrzelowej?

Aktualne wytyczne leczenia astmy podkreślają rolę kontroli czynników środowiskowych, monitorowania choroby, leczenia skojarzonego i farmakoterapii jako kluczowych elementów w leczeniu astmy oskrzelowej. Astmę można podzielić ze względu na objawy, epizody nocne i pa-

rametry wentylacji na astmę sporadyczną, przewlekłą łagodną, przewlekłą umiarkowaną i przewlekłą ciężką (ryc.1). U dzieci i młodzieży powyżej 5 rż zaleca się następujące postępowanie farmakologiczne w poszczególnych postaciach astmy.

- **Astmę sporadyczną** – cechują ją epizody skurczu oskrzeli. Zaleca się stosowanie doraźne β_2 mimetyków w celu złagodzenia objawów. Objawy mogą być także kontrolowane poprzez podanie β_2 agonisty przed wysiłkiem fizycznym lub kromoglikanu/nedokromilu przed przewidywaną ekspozycją na alergen.
- **Astmę przewlekłą łagodną** – charakteryzuje się częstymi napadami skurczu oskrzeli – częściej niż 2 razy w tygodniu, ale rzadziej niż 1 raz dziennie – z granicznymi wartościami parametrów płucnych np. zmiennością dobową PEF 20-30%. Zgodnie z Wytycznymi Narodowego Programu Edukacji i Prewencji Astmy proponuje się dwie równorzędne wytyczne dotyczące leczenia. Leczenie może rozpoczynać się od zastosowania wziewnego steroidu (w niskiej dawce), kromoglikanu lub nedokromilu, alternatywnie terapię możemy zaczynać od długodziałających teofilin w połączeniu z inhibitorami syntezy leukotrienów (Zileuton-Zyflo, Abbott) – tylko u dzieci powyżej 12 rż, lub z antagonistami receptora leukotrienowego – zafirlukastem –

ZMIENNY PRZEBIEG ASTMY

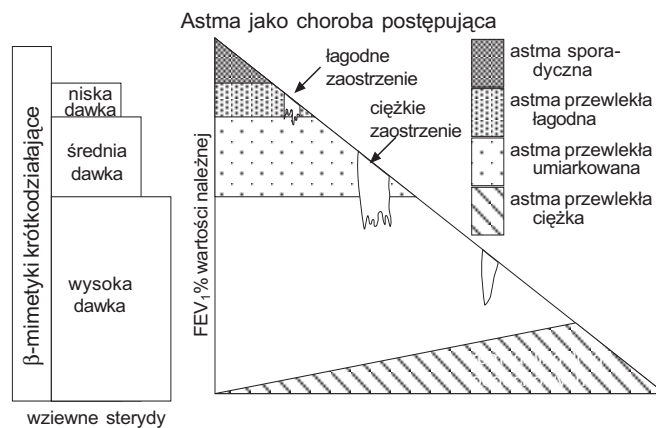


Ryc. 1. Astma ma wiele postaci. Niektóre dzieci mają objawy nawracających świstów w dzieciństwie, ale nie dochodzi u nich do rozwoju astmy przewlekłej. Inne dzieci charakteryzuje postępujący przebieg choroby, który z czasem może prowadzić do nieodwracalnego upośledzenia funkcji płuc. Przewlekła astma uważana jest za konsekwencję przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych. Najczęściej przewlekłe zapalenie związane jest z ciężkością astmy. Nasilenie choroby może zmieniać się w czasie. Ogólnie rzecz biorąc im dłużej trwa choroba i im cięższy jest jej przebieg, tym mniej prawdopodobne jest że u pacjenta dojdzie do remisji nawet w czasie przewlekłego leczenia.

(Accolate, Zeneca) i montelukastem (Singulair, Merck). Obecnie za alternatywę dla steroidów wziewnych uważa się antagonistów leukotrienów, szczególnie montelukast, ze względu na wygodę i możliwość stosowania już u dzieci powyżej 2 rż. Strategia dawkowania wziewnych steroidów wyróżnia dawki niskie, średnie i wysokie – informacja na temat dawek poszczególnych preparatów dostępna jest w raporcie zespołu ekspertów (*Expert Panel Report 2*) NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) [14]. Wziewne β_2 -mimetyki są używane doraźnie w razie wystąpienia objawów.

- **Astma przewlekła umiarkowana** – charakteryzuje ją codzienne występowanie objawów, zaostrzenia zaburzające sen i normalną aktywność, parametry wentylacji FEV₁ i PEF <80% i >60% oraz zmienność dobową PEF >30%. Zalecanym leczeniem podstawowym są wziewne steroidy (w średnich dawkach) lub wziewne steroidy w niskich dawkach w połączeniu z długo działającym β_2 -agonistą. Długodziałający lek rozszerzający oskrzela, pod postacią wziewnego β_2 -agonisty (salmeterol), długodziałające teofiliny lub długodziałającego β_2 -mimetyku doustnego, może zostać dodany w przypadku utrzymywania się objawów nocnych. Ostatnie badania wykazały, że antagoniści leukotrienów mogą być efektywni jako leki pomocnicze dla wziewnych steroidów ale połączenie to jest mniej skuteczne niż kombinacja wziewny steroid – długo działający β_2 -mimetyk.
- **Astma przewlekła ciężka** – charakteryzuje ją stałe występowanie objawów, ograniczenie aktywności fizycznej, częste zaostrzenia dzienne i nocne, niskie parametry wentylacji (<60% PEF lub FEV) lub ich zmienność >30%. Leczeniem z wyboru są wziewne steroidy w dużych dawkach. Inne leki dodawane są w razie potrzeby -np. długo działające β_2 -agoniści (salmeterol) lub teofilina w celu kontroli objawów nocnych lub w celu zapobiegania zaostrzeniom. β_2 -mimetyki krótkodziałające (albuterol, terbutalina, pirbuterol) stosowane są doraźnie w zaostrzeniach. Glikokortykosteroidy doustne stosowane są w ciężkich zaostrzeniach, a w wyjątkowych przypadkach jako terapia podtrzymująca. Do tej pory tylko w jednym badaniu prowadzonym przez Robinsona i wsp. [17] nie zaobserwowano żadnego pozytywnego wpływu montelukastu na poprawę PEF i kontrolę objawów u pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą, których choroba nie była kontrolowana wystarczająco przez steroidy wziewne. Po uzyskaniu kontroli choroby (na co wskazuje znaczący spadek doraźnego zużycia leków rozszerzających oskrzela i steroidów doustnych) należy redukować stopniowo liczbę stosowanych leków, w odwrotnej kolejności niż były wprowadzane, począwszy od preparatów doustnych.

Astma jest obecnie traktowana jako choroba postępująca, której jedną z cech jest stały spadek wentylacji (ryc. 2). Nie jest jasne, kiedy rozpoczyna się ten spadek, u których pacjentów występuje i jakie leki mogą zapobiec stopniowemu obniżaniu się parametrów płucnych.



Ryc. 2. Model pogarszającej się wentylacji i postępującego *remodelingu*. Wziewne steroidy są zalecane do użycia we wzrastających dawkach w przypadku postępującego pogorszenia ciężkości przewlekłej astmy. W zaostrzeniach astmy lekami z wyboru są β -agoniści. Steroidy ogólne lub wysokie dawki steroidów wziewnych są stosowane w przypadku istotnych zaostrzeń.

Przedruk za zgodą Adv Pediatr 2000;47:273-308.

Współczesne podejście do leczenia astmy oskrzelowej u małych dzieci

Obecnie stosowane postępowanie lecznicze opiera się na koncepcji przewlekłego zapalenia jako głównej cechy astmy. Ponieważ astma przewlekła może pojawić się już we wczesnym okresie życia, szczególną uwagę przywiązuje się do wczesnego rozpoznania i wczesnego rozpoczęcia interwencji leczniczej. Uważa się, choć nie zostało to potwierdzone, że wczesne rozpoznanie i wczesne wdrożenie leczenia przeciwzapalnego może wpłynąć na przebieg i naturalną historię choroby [13,14,18]. Chociaż podejście to jest interesujące, niezbędne są perspektywne, kontrolowane badania randomizowane w celu weryfikacji czy przyjmowanie leków może wpłynąć na przebieg choroby.

Leczenie astmy u małych dzieci jest szczególnym wyzwaniem. Pomimo tego, że podejście do kontroli astmy jest podobne oraz stosuje się podobne klasyfikacje ciężkości, problemem jest oszacowanie nasilenia procesu zapalnego u małych dzieci. Monitorowanie choroby opiera się na objawach ze względu na małą wiarygodność pomiarów wentylacji. Środki kontroli środowiska mogą zostać wprowadzone, jeżeli zidentyfikuje się uczulające alergeny. Dodatkowo, zmniejszenie ekspozycji na infekcje wirusowe może znacząco zredukować częstość ciężkich zaostrzeń. Wyzwaniem może być również farmakoterapia, zważywszy, że droga podania wziewnych form leków jest uzależniona od warunków współpracy z pacjentem

(zakładając, że odpowiednie dostarczenie leku jest głównym problemem). Kolejnym wyzwaniem jest ustalenie właściwej dawki leku dla dzieci poniżej 5 rż. Terapia pierwszego rzutu może rozpoczynać się od kromoglikanu/nedokromilu lub niskiej dawki steroidu wziewnego podawanego przez (spacer) komorę lub maskę. Jak wspomniano wcześniej, niedawno zostało zatwierdzone użycie steroidów w nebulizacji u dzieci w 1 rż. Dostępne są również wytyczne dotyczące dawkowania leków w tej grupie wiekowej [8]. Montelukast może być podawany dzieciom powyżej 4 rż. Ponieważ obie metody lecznicze zostały dopiero niedawno zatwierdzone, zespół ekspertów nie zajął jeszcze stanowiska co do miejsca budesonidu w nebulizacji oraz doustnego montelukastu w terapii z wyboru lub terapii pomocniczej astmy przewlekłej u małych dzieci.

W astmie przewlekłej umiarkowanej można stosować glikokortykosteroidy w średniej dawce, terapia ta może być uzupełniona nedokromilem lub lekiem rozszerzającym oskrzela o długim działaniu (teofiliną). W przypadku cięższych postaci astmy zaleca się stosowanie wysokich dawek steroidów wziewnych, a w razie konieczności można stosować steroidy doustne w minimalnej dziennej dawce stabilizującej objawy lub co drugi dzień. Ten algorytm będzie niewątpliwie zmodyfikowany po zdobyciu dodatkowych informacji o skuteczności stosowania nowo zarejestrowanych leków u małych dzieci.

Czego dowiedzieliśmy się z Programu CAMP?

Program Leczenia Astmy u Dzieci (*the Childhood Asthma Management Program* – CAMP) został zainicjowany przez NHLBI w 1991 roku. Jego celem była ocena czy przewlekłe długoterminowe leczenie bądź to wziewnymi steroidami bądź kontrolującymi wziewnymi lekami niesteroidowymi (nedokromil) może poprawić wskaźniki wentylacji w przeciągu 4-6 lat leczenia w porównaniu z leczeniem objawowym dostosowanym do częstości i ciężkości objawów (albuterol i w razie konieczności prednisolon) [19]. Oceniano także reaktywność oskrzeli, chorobowość oraz rozwój fizyczny i psychiczny dzieci. Ze względu na obawy, co do wpływu wziewnych steroidów na liniowy wzrost przeprowadzono dokładne badania długoterminowego działania tych leków, ze szczególnym zwróceniem uwagi na potencjalny efekt supresyjny na wzrost kości, gęstość kości, dojrzewanie płciowe i rozwój zaćmy.

CAMP, program badawczy sponsorowany przez Narodowy Instytut Zdrowia, został zorganizowany jako wielośrodkowe badanie w 8 centrach klinicznych i w Centrum Koordynacji Danych. Początkowa 4-6 letnia faza leczenia wraz z czteromiesięcznym okresem kończącym trwała od listopada 1993 do października 1999. Cztero i pół-letnie badania kontynuujące są w toku; zaprojektowano je w celu dalszej oceny wpływu okresu intensywnego leczenia na długoterminowe parametry – zwłaszcza wentylację i wzrost ciała (CAMPS).

Badania populacyjne

Wiele czynników, m.in. dziedziczność, atopia i środowisko, może wpływać na ciężkość astmy. Relatywnie mało wiadomo na temat wpływu czasu trwania astmy na jej ciężkość. Obszerne przekrojowe dane CAMP były wykorzystane w celu określenia związku pomiędzy czasem trwania astmy, wynikami spirometrii, nadreaktywnością oskrzeli, objawami i markerami atopii a ciężkością astmy [20]. Czas trwania astmy w badaniu kohortowym od momentu rozpoznania astmy do czasu randomizacji w badaniu CAMP wahał się od 0,3 do 12,1 lat (średnio 5 lat). Dłuższy czas trwania astmy był związany z niższymi poziomami niektórych parametrów wentylacji, zwiększoną reaktywnością oskrzeli na metacholinę, niższymi wartościami FEV1 i FEV1/FVC przed i po użyciu leku rozszerzającego oskrzela, a także z częstszym występowaniem objawów i nieznacznie zwiększonym doraźnym zużyciem albuterolu w trakcie 28-dniowego okresu obserwacji. Czas trwania astmy był istotnie związany z cięższym przebiegiem choroby, stwierdzonym na podstawie oceny lekarsko-pielęgniarskiej i badania zużycia leków.

Nelson i wsp. [21] starali się ustalić relacje pomiędzy uczuleniem i ekspozycją na wziewne alergeny a funkcją płuc i reaktywnością oskrzeli u dzieci włączonych do programu CAMP. Co ciekawe, uczulenie na alergeny nie było związane z obniżonymi parametrami wentylacyjnymi, ale wiązało się ze zwiększoną nadreaktywnością oskrzeli. Istnieje silna bezpośrednia korelacja pomiędzy zwiększoną wrażliwością na metacholinę oraz dodatnimi reakcjami na alergeny pyłków drzew, chwastów, *Alternaria*, psa, kota i pleśni, wykazywanych w testach skórnych. Najwyższą korelację, związaną z 20% spadkiem w FEV1 po metacholinie, obserwowano w przypadku dodatnich testów na alergeny psa, *Alternaria* i kota. U dzieci uczulonych na którykolwiek z testowanych aeroalergenów badano, czy prowokacja z metacholiną była wykonana w trakcie ekspozycji na alergen czy też nie. Dzieci uczulone i mające kontakt z alergenami chwastów i kota wykazywały większą nadreaktywność oskrzeli niż dzieci uczulone bez ekspozycji. Obserwacje te potwierdzają istotną rolę, jaką pełni uczulenie na pewne alergeny w modulowaniu reaktywności oskrzeli. Natomiast uczulenie na roztocza kurzu domowego lub karaluchów i ekspozycja na te alergeny nie były związane ze zwiększoną reaktywnością na metacholinę.

Badanie kompleksowego związku pomiędzy progresją choroby a rozwojem psychicznym były drugim celem testów psychologicznych. Ocena danych wyjściowych wykazała, że zaburzenia psychologiczne i wrodzone upośledzenie nie występowały częściej w grupie dzieci z łagodną i umiarkowaną astmą. Astma umiarkowana i łagodna miały mały wpływ na życie codzienne dzieci, ale nie zaburzały w sposób znaczący ich zdrowia psychicznego [22]. Wyniki testów postrzegania nie odbiegały od

normy dla populacji ogólnej i nie różniły się pomiędzy grupami dzieci z astmą umiarkowaną a łagodną; wyniki te nie miały związku z cechami astmy, takimi jak parametry wentylacji i nasilenie objawów [23].

Wyniki badania CAMP: odpowiedzi na najistotniejsze pytania

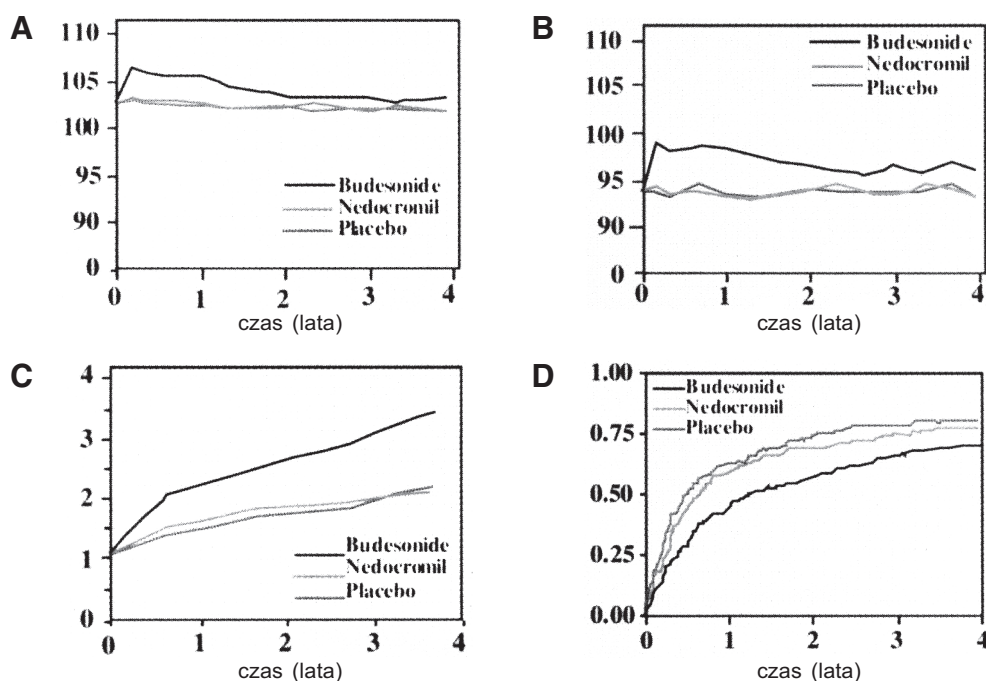
Główne wyniki badań odpowiadają na wiele pytań o efekty uboczne terapii długoterminowej [24]. Nasuwają również wiele wątpliwości, które mogą zostać rozwiązane w dalszych badaniach.

Jaki jest wpływ leczenia na wzrost płuc?

Wartość FEV₁, jako procent wartości należnej po leku rozszerzającym oskrzela, została wybrana jako parametr oceny wzrostu płuc poprzez pomiar maksymalnej pojemności płuc. Wybrano ten parametr, ponieważ minimalizuje on wpływ skurczu oskrzeli i wykazuje mniejszą zmienność w czasie niż badanie przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela. Badanie to zaprojektowano w ten sposób, że za znaczącą poprawę po terapii można było uznać 3,5% różnicę między grupą *placebo* i grupą otrzymującą lek [19].

Dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia wziewnym budesonidem FEV₁% po leku rozkurczającym wzrosło ze 103,2% do 106,8% wartości należnej, ale wskaźnik ten stopniowo spadał do wartości 103,8% po zakończeniu leczenia (ryc. 3A). W tym czasie FEV₁ % po leku rozkurczowym w stosunku do wartości oczekiwanej nie różnił się istotnie od wartości w grupie leczonej *placebo*. Osoby leczone nedokromilem, w trakcie całego okresu leczenia, wykazywały podobne wartości wentylacji jak grupa przyjmująca *placebo*.

Odkrycie, że ani budesonid ani nedokromil nie poprawiają wentylacji mierzonej jako FEV₁% wartości należnej po leku rozszerzającym oskrzela było zaskoczeniem, ze względu na wcześniejsze doniesienia na temat korzystnego wpływu terapii steroidami wziewnymi u dzieci [18]. Niemniej wspomniane badanie nie analizowało wartości FEV₁ po leku rozszerzającym oskrzela. W rzeczywistości przeprowadzono tylko kilka, o ile jakiegokolwiek, badań w astmie dziecięcej, w których wykorzystywano wskaźnik FEV₁ po leku rozkurczowym jako główny analizowany parametr. Ponieważ spadek FEV₁ był interpretowany jako wskaźnik remodeling'u dróg oddechowych,



Ryc. 3. Wyniki badania CAMP.

A. FEV₁ % wartości należnej po β -mimetyku. Wykres przedstawia zmiany w porozkurczowym FEV₁ obserwowane w trakcie prowadzenia badania. Początkowo wystąpiła poprawa porozkurczowego FEV₁ u pacjentów leczonych budesonidem, ale po zakończeniu badania nie obserwowano różnic pomiędzy 3 grupami pacjentów.

B. FEV₁% wartości należnej przed podaniem β -mimetyku. Wykres przedstawia zmiany przedrozkurczowego FEV₁. W trakcie leczenia budesonidem obserwowano umiarkowaną, ale istotną statystycznie poprawę przedrozkurczowego FEV₁.

C. Metacholina (mg/ml). Wykres przedstawia zmiany w reaktywności oskrzeli na metacholinę. We wszystkich 3 grupach w trakcie 4-6 lat leczenia obserwowano obniżenie reaktywności oskrzeli mierzonej jako wzrost wskaźnika PC20 po metacholinie. Pacjenci włączeni do grupy *placebo* mieli natomiast znacząco większy spadek nadreaktywności oskrzeli w stosunku do pacjentów zakwalifikowanych do grupy *placebo*.

D. Skumulowane prawdopodobieństwo. Wykres przedstawia krzywą Kaplana-Meiera opisującą skumulowane prawdopodobieństwo zastosowania doustnego prednisonu w trakcie 4 lat leczenia budesonidem, nedokromilem lub *placebo*.

badania CAMP nasuwają pytanie, czy remodeling występuje u dzieci w astmą łagodną i umiarkowaną i czy wziewne steroidy wywierają jakikolwiek wpływ na zahamowanie tego procesu. Badania wykazały, że FEV1 % wartości należnej nie spada ani w grupie leczonej *placebo* ani leczonej wziewnym nedokromilem. Co więcej, przejściowy wzrost porozkurczowego FEV1% po rozpoczęciu leczenia nie występował po zaprzestaniu leczenia i był podobny do obserwowanego w grupie *placebo*.

Z kilku względów, wyniki te mogą nie odzwierciedlać procesu remodeling'u dróg oddechowych. Po pierwsze FEV1 może być niewystarczająco czułym parametrem aby służyć jako marker remodelingu. Po drugie, wzięszy pod uwagę że projekt badania ograniczał udział pacjentów do tych z astmą łagodną i umiarkowaną, pacjenci podatni na proces remodeling'u i progresywny spadek FEV1 mogli zostać pominięci. Po trzecie, średni czas trwania astmy wynosił 5 lat i jest możliwe, że najbardziej znaczący wpływ na FEV1 i remodeling pojawił się już przed rozpoczęciem badania; jeżeli hipoteza ta jest prawdziwa, podkreśla to znaczenie wczesnego rozpoznania i wczesnego wdrożenia leczenia.

Jaki jest wpływ leczenia na inne parametry czynności płuc?

Inne parametry spirometrii porozkurczowej, włączając FEV1 (mierzony w litrach), FEV1/FVC, FVC% (wartości należnej) nie różniły się znacząco po zakończeniu leczenia. Natomiast różniły się niektóre parametry wentylacji mierzone przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Po zakończeniu okresu leczenia wziewnym budesonidem przedrozkurczowy FEV1% wartości należnej był wyższy niż w grupie *placebo* (2,9 wobec 0,9; $p=0,02$, ryc. 3B). FEV1%, rozumiany jako wskaźnik czynnościowy średnicy dróg oddechowych, był wyższy niż w grupie *placebo*. Chociaż istotnie statystycznie wyższa, różnica 2,0% w badaniu FEV1% nie jest imponująca.

Wartość przedrozkurczowego FEV1 % była wyższa niż w grupie *placebo* i w grupie leczonej przez 2 pierwsze lata nedokromilem. Grupa leczona wziewnym nedokromilem nie różniła się od grupy *placebo* w żadnym momencie okresu leczenia, co wskazuje na brak uchwytanego wpływu tego leczenia na przedrozkurczowy FEV1%. Zmiana wskaźnika FEV1/FVC była niższa niż w grupie *placebo* (-0,2 wobec -1,8; $p=0,001$). Dowodzi to, że spadek FEV1/FVC, kolejnego wskaźnika zwężenia oskrzeli, był niższy pod wpływem leczenia budesonidem w trakcie okresu leczenia. Ponieważ FEV1 (mierzony w litrach) nie wykazywał różnic pomiędzy grupami, przyczyną spadku FEV1/FVC jest raczej zmniejszenie wartości FVC (mierzonej w litrach) w grupie leczonej budesonidem wziewnym w porównaniu z grupą *placebo* (1,29 wobec 1,35; $p=0,001$).

W przypadku wziewnego nedokromilu, jedyną różnicą jaką zaobserwowano była zmiana wartości przedrozkurczowego FEV1 (mierzonego w litrach). Rezultat końcowy wskazuje, że wzrost wskaźnika po zakończeniu leczenia był mniejszy w grupie leczonej nedokromilem niż w grupie *placebo* (0,6 wobec 2,4; $p=0,02$). Poza tym, wszystkie wartości przed i porozkurczowe były porównywalne we wszystkich 3 grupach po 4 miesiącach po zakończeniu aktywnego leczenia. Oznacza to, że wpływ zastosowanego leczenia na parametry wentylacji zanikał już po 4 miesiącach zaprzestania leczenia.

Jaki jest wpływ długoterminowego leczenia na nadreaktywność oskrzeli?

Spośród parametrów płucnych najbardziej logiczny i znaczący był wpływ wziewnego budesonidu na nadreaktywność dróg oddechowych (ryc. 3A). Efekt ten był obserwowany już podczas pierwszego pomiaru nadreaktywności 8 miesięcy od zapoczątkowania leczenia. Najniższa dawka prowokacyjna metacholiny wystarczająca do wywołania spadku FEV1 o 20% (PC20) po zakończeniu leczenia, po kuracji wziewnym budesonidem, była 3 razy wyższa niż na początku; *placebo* wywołało 1,9 wzrost PC20 ($p<0,001$). Ponownie nie zaobserwowano różnicy pomiędzy wziewnym nedokromilem a *placebo* podczas całego okresu leczenia.

Chociaż spodziewano się, że po zaprzestaniu leczenia wziewnym budesonidem wzrost nadreaktywności oskrzeli będzie powolny, zaskakująca była obserwacja, że po 4 miesiącach po zakończeniu leczenia, we wszystkich 3 grupach, stwierdzono porównywalne wartości wskaźnika PC20. Tak więc nadreaktywność oskrzeli, będąca dodatkowym markerem remodeling'u nie jest modyfikowana w sposób trwały przez wziewne glikokortykosteroidy.

Jaki jest wpływ leczenia na obraz kliniczny?

Podczas okresu leczenia najbardziej znaczący wpływ na przebieg kliniczny obserwowano podczas kuracji wziewnym budesonidem w porównaniu z *placebo*. W przypadku steroidoterapii liczba hospitalizacji (2,5 wobec 4,4 na 100 osobolat; $p<0,04$), liczba nagłych wizyt (12 wobec 22 na 100 osobolat $p<0,001$) i dawek prednisonu (70 wobec 122 na 100 osobolat $p<0,001$, ryc. 3D) były istotnie statystycznie niższe (około 45%) niż te, obserwowane w grupie *placebo*. Również inne parametry, takie jak: niższy wskaźnik objawów ($p=0,005$), więcej dni w miesiącu wolnych od objawów ($p=0,01$) i mniej inhalacji albuterolu w tygodniu ($p<0,001$), różniły się od obserwowanych w grupie *placebo*.

Chociaż kilka retrospektywnych badań epidemiologicznych wykazało redukcję liczby hospitalizacji po kuracji wziewnym budesonidem [25,26] badanie CAMP jest pierwszym prospektywnym, długoterminowym, randomizowanym badaniem klinicznym, które wykazało zmniejszenie częstości

ciężkich zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji, wizyt w oddziałach pomocy doraźnej i konieczności stosowania steroidoterapii doustnej. W przeciwieństwie do tych wyników, kuracja wziewnym nedokromilem wpłynęła tylko na redukcję częstości wizyt doraźnych (16 wobec 22 na 100 osobolat $p < 0,02$) i zmniejszanie liczby cykli prednisonowych (102 wobec 122 na 100 osobolat $p < 0,01$) w porównaniu do grupy *placebo*.

Czy długofalowe podawanie leku kontrolującego chorobę zmniejsza zapotrzebowanie na dodatkowe leki?

Dwa dodatkowe wskaźniki kontroli astmy podczas okresu leczenia to czas do wystąpienia pierwszego (ciężkiego) zaostrzenia wymagającego włączenia prednisonu oraz okres do momentu konieczności włączenia beklometazonu wziewnego. Grupa leczona budesonidem różniła się znacznie od grupy *placebo* ze względu na czas, po którym wystąpiła konieczność zastosowania pierwszego cyklu prednisonu, jak i ze względu na wielkość stosowanej dawki leku (ryc. 3D). Podobnie, czas do momentu zastosowania wziewnego beklometazonu, a także procent pacjentów wymagających takiej interwencji, był znacząco niższy w grupie osób otrzymujących budesonid. Dla wszystkich tych wskaźników efekty osiągnięte w grupie osób leczonych nedokromilem były porównywalne z grupą *placebo*.

Jakie są efekty nieporządane związane z długoterminowym leczeniem astmy?

Jaki jest wpływ ciągłego, długoterminowego leczenia steroidami wziewnymi na wzrost liniowy?

Główną korzyścią z wynikającą z długiego okresu obserwacji pacjentów była możliwość oszacowania szybkości i percentylów wzrostu. Okazało się, że średni przyrost wysokości w grupie leczonej budesonidem wziewnym był o 1,1 cm mniejszy niż w grupie z *placebo* ($p=0,005$). Zmiana ta zauważalna była głównie w pierwszym roku terapii. Do chwili obecnej uważało się że wziewne steroidy mogą zmniejszyć przyrost wzrostu o 1 cm w każdym roku terapii. Obawiano się więc, że wpływ na wzrost może się kumulować. Wyniki badania CAMP wykazują jednoznacznie, że zmniejszenie szybkości wzrostu pojawia się w pierwszym roku leczenia i jest trwałe, ale nie progresywne. Dalszych dowodów potwierdzających, że zahamowanie wzrostu związane ze steroidami wziewnymi jest przejściowe dostarczają długoterminowe badania z Danii [27], opublikowane w tym samym numerze *New England Journal of Medicine* co raport CAMP. Agertoft i Pedersen [27] obserwowali wzrost w grupie 142 dzieci z astmą łagodną do umiarkowanej do czasu osiągnięcia wzrostu dorosłego; dzieci przyjmowały średnią dawkę budesonidu 412 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ średnio przez 9,2 lat. Ostateczny wzrost dzieci leczonych długoterminowo wziewnymi steroidami był o 0,3 cm wyższy niż oczeki-

wany. Tak więc długoterminowa terapia wziewnym budesonidem nie wywarła długoterminowego efektu supresyjnego na wzrost dzieci. Badacze zaobserwowali krótkotrwałe zahamowanie wzrostu u dzieci niedługo po rozpoczęciu terapii, ale po 2 latach leczenia, zahamowanie wzrostu nie było już istotne statystycznie.

W badaniu CAMP po każdym okresie leczenia wykonywano pomiary wieku kostnego. Pomiary te łącznie z pomiarami wzrostu liniowego służyły do oszacowania wzrostu dorosłego pacjenta za pomocą metody Tannera i wsp. [28]. Wyliczenia wykazały, że pacjenci z trzech grup: budesonidu, *placebo* i nedokromilu osiągną porównywalny wzrost, bez różnic istotnych statystycznie. Wyniki te potwierdzają to, co stwierdzono w poprzednich badaniach, w których czas obserwacji był ograniczony maksymalnie do 1 roku leczenia.

Jaki jest wpływ leczenia na gęstość kości i wzrost ciała?

Po 4-6 latach obserwacji wzrost gęstości kości wynosił 0,17g/cm², co nie odbiegało od wartości w grupie z *placebo*. Podobnie inne wskaźniki wzrostu i rozwoju ciała nie różniły się w grupie leczonej wziewnym steroidem lub nedokromilem a grupą z *placebo*. Obserwacje te odsuwają obawy, że terapia steroidami może powodować zmniejszoną mineralizację kości i opóźnienie rozwoju płciowego.

Czy wpływają na pojawianie się zaburzeń narządu wzroku?

Pod koniec cyklu leczenia, wykonano fotograficzne badania soczewek u dzieci. [24]. Jedno z dzieci leczonych budesonidem wykazywało niepokojącą zaćmę podtorebkową tylną, a w badaniu lampą szczelinową stwierdzono nieznaczną zaćmę, której obecność nie wpływała na ostrość widzenia. Ponadto dziecko było leczone dodatkowo ogólnie steroidami ze względu na okresowe ciężkie zaostrzenia i otrzymywało dodatkowe dawki steroidów wziewnych ze względu na złą kontrolę astmy. Ogólnie rzecz biorąc wyniki badań są zachęcające, w świetle ostatnich doniesień z retrospektywnych badań epidemiologicznych wykazujących większe ryzyko wystąpienia chorób narządu wzroku w grupie dorosłych starszych pacjentów leczonych długoterminowo dużymi dawkami steroidów wziewnych [29,30].

Podsumowując, z badań CAMP wynika, że ani wziewny budesonid ani nedokromil nie wpływają korzystnie na wzrost płuc mierzony jako FEV1 wyrażony jako procent wartości należnej po leku rozszerzającym oskrzela. Wyniki CAMP dostarczają szeregu informacji na temat skutków wynikających z zastosowania trzech rodzajów terapii i spodziewanego wpływu na objawy kliniczne i parametry płucne pacjentów leczonych za ich pomocą. Pacjenci z grupy otrzymującej wziewne steroidy byli rzadziej hospitalizowani, rzadziej musieli korzystać z pomocy

pogotowia i rzadziej wymagali terapii prednisonem i lekami doraźnymi, co korespondowało z redukcją objawów. Objawy uboczne były ograniczone do niewielkiego, przejściowego zmniejszenia szybkości przyrostu wzrostu podczas pierwszego roku leczenia. Wziewne steroidy są więc bezpieczne i skuteczne w długoterminowej terapii astmy oskrzelowej u dzieci.

Parametr FEV1 procent wartości należnej po leku rozkurczowych został wybrany jako wskaźnik poprawy wentylacji (wzrostu płuc). Chociaż wziewne steroidy powodują jego przejściowy wzrost, parametr ten obniżał się stopniowo do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia w końcu drugiego roku terapii i nie różnił się od wartości osiągniętych w dwóch pozostałych grupach. Co więcej w grupie leczonej *placebo* nie obserwowano pogorszenia funkcji płuc. Potrzebne są dalsze badania mogące zdefiniować dokładne parametry obrazujące proces remodeling'u oraz w celu wykazania, czy leczenie może wpłynąć na naturalną historię choroby, zwłaszcza u osób obarczonych ryzykiem przewlekłych nieodwracalnych zmian. Być może FEV1 procent nie jest wystarczająco czuły, aby wykryć zmiany patologiczne w drogach oddechowych.

Wyniki CAMP podważają wnioski wysnute z poprzednich, krótkoterminowych badań, zwłaszcza te dotyczące funkcji płuc i parametrów wzrostu. Jest również jasne, że leki stosowane w badaniach CAMP nie leczą całkowicie astmy; na tym polu jest jeszcze wiele do zrobienia.

Czy możemy wyciągnąć więcej wniosków z badania CAMP?

Bogata baza danych CAMP będzie poszerzana i analizowana w trakcie kontynuacji badań (CAMPCS). Dalsze prace będą dotyczyć wyodrębnienia subpopulacji i określenia ich podatności na leczenie – np. ocena wpływu wieku, płci, czasu trwania choroby i rasy będzie wykonywana w odniesieniu do parametrów płuc, cech klinicznych, cech psychospołecznych, wzrostu ciała i rozwoju. W trakcie CAMP prowadzono wiele dodatkowych badań które będą kontynuowane. Prowadzono badania dodatkowe dotyczące stosowania się do zaleconej terapii, markerów zapalenia i historii rodzin. CAMPCS jest w szczególności poświęcone ocenie wpływu długoterminowej terapii na rozwój i wzrost płuc. Osoby uczestniczące w CAMP będą obserwowane do późnego okresu młodzieńczego i wczesnego okresu dorosłości w celu określenia maksymalnych parametrów wentylacji.

Co dalej?

Badanie CAMP odpowiedziało na wiele pytań dotyczących skutków ciągłej, długoterminowej terapii 3 schematami leczniczymi stosowanymi u dzieci. Chociaż wyniki CAMP stosują się do dzieci z przewlekłą astmą, nasuwa się oczywiście pytanie, czy wyniki te mogą się odno-

sić do najmłodszych pacjentów. Dodatkowe badania muszą zostać przeprowadzone w celu rozważenia, jak wpływa wczesna interwencja, a także inne leki, w tym antagoniści receptora leukotrienowego, na objawy kliniczne i naturalną historię astmy.

Pojawiają się obecnie informacje na temat czynników ryzyka w przewlekłej astmie [13,14,31]. Potencjalną konsekwencją niedoleczenia może być szybszy spadek parametrów wentylacyjnych niż u pacjentów zdrowych, podobny do obserwowanego w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i mukowiscydozie. To pogorszenie wentylacji może mieć wpływ na wynik badania spirometrycznego. Oczywiście, pacjenci różnią się znacznie między sobą jeżeli chodzi o objawy kliniczne i podatność na spadek parametrów wentylacyjnych.

Rozważa się czy wczesne włączenie do leczenia wziewnych steroidów może zapobiec postępowi choroby i zmniejszyć ryzyko pojawienia się nieodwracalnych zmian w drogach oddechowych, które prowadzą do przewlekłych objawów. Badania takie są w toku jako część programu NHLBI *Childhood Asthma Research and Education Network*.

Z drugiej strony pacjenci z ciężką astmą wykazują dowody przewlekłego zapalenia [32-34]. Ich choroba często zaczyna się we wczesnym dzieciństwie. Czy informacja ta sugeruje, że dzieci które mają objawy przewlekłego zapalenia, pomimo stosowanej terapii przeciwapalnej są obciążone większym ryzykiem pogorszenia choroby? Jeżeli tak, to czy ma znaczenie rozpoznanie tych chorych i zastosowanie bardziej efektywnego leczenia w krytycznych momentach pogorszenia? W takim wypadku istotny byłby pomiar nasilenia zapalenia i wykorzystywanie tego parametru jako dodatkowego kryterium wyboru terapii.

Czy glikokortykosteroidy pozostaną podstawą leczenia astmy?

Jednym z najtrudniejszych wyzwań, z jakimi spotyka się lekarz jest wybór leku dla zapoczątkowania długofalowego leczenia kontrolującego u dziecka z astmą przewlekłą. Przed podjęciem decyzji należy rozważyć zarówno potencjalne korzyści, jak i ryzyko związane z stosowaniem każdego leku, dodatkowo należy uwzględnić inne czynniki takie jak koszt terapii, smak leku, łatwość aplikacji i zaakceptowanie wyboru leku przez pacjenta.

W szeregu badań udowodniono, że wziewne glikokortykosteroidy poprawiają kontrolę astmy i redukują zapalenie toczące się w drogach oddechowych. W badaniach porównawczych, steroidy wziewne okazywały prawie zawsze swą wyższość w stosunku do innych leków; nigdy nie udowodniono, że są mniej skuteczne w kontrolowaniu objawów astmy od niesteroidowych leków przeciwapalnych, takich jak kromolin, nedokromil, teofilina czy antagoniści leukotrienów [35]. Ponadto wykazano, że

steroidy wziewne zmniejszają odkładanie się niektórych składowych tkanek, szczególnie kolagenu i tenascyny, związanych z remodelingiem w drogach oddechowych [36-38]. β_2 -agoniści adrenergiczni, włącznie z beta-mimetykami długodziałającymi, takimi jak salmeterol (stosowany oddzielnie) nie zapobiegają zapaleniu, ale stosowane w połączeniu z wziewnymi steroidami mogą wywołać efekt addytywny i polepszyć kontrolę astmy [39]. Teofilina i antagoniści leukotrienów podobnie jak steroidy, redukują stan zapalny w drogach oddechowych, ale nie ma dostępnych badań porównujących efekt ich działania ze steroidami wziewnymi. Teofilina obniża liczbę limfocytów, a antagoniści leukotrienów zmniejszają reaktywność oskrzeli na prowokację alergenową [40-42]. Może być to związane z różnymi mechanizmami działania poszczególnych leków kontrolujących astmę. Niektóre leki, takie jak wziewne steroidy, zmniejszają syntezę mediatorów zapalnych - leukotrienów i cytokin, wywołujących proces zapalny lub kontrolujących komunikację międzykomórkową.

Wybór terapii pierwszego rzutu w momencie rozpoznania astmy przewlekłej pozostaje głównym problemem klinicznym. Ogólnie rzecz biorąc, niesteroidowe leki kontrolujące chorobę np. teofilina, antagoniści leukotrienów, długo działające β_2 -mimetyki, kromglikan i nedokromil, zarówno łagodzą, jak i zapobiegają wystąpieniu objawów oraz poprawiają wentylację; niemniej zgodnie z dostępnymi informacjami ich wpływ na długoterminową kontrolę zapalenia w drogach oddechowych jest słabiej wyrażony w porównaniu do wziewnych steroidów. Pozostaje pytanie czy stosowanie innych leków kontrolujących astmę w zastępstwie steroidów wziewnych może maskować objawy toczącego się zapalenia i w ten sposób prowadzić do postępu choroby i długoterminowego pogorszenia. Trudno jest więc dostosować dawki steroidów wziewnych, biorąc pod uwagę, że na pośrednie markery zapalenia, takie jak parametry wentylacyjne, można łatwo wpłynąć za pomocą niesteroidowych leków kontrolujących.

Czy jest szansa na wyleczenie astmy?

Dużo wysiłku poświęca się obecnie zrozumieniu historii naturalnej astmy wieku dziecięcego. Chociaż wydaje się jasne, że pacjenci z astmą są bardziej podatni na

szybsze upośledzenie funkcji płuc niż osoby zdrowe, jest obecnie oczywiste, że pogorszenie to może następować z różną szybkością u różnych osób. Długofalowe badania rozpoczynane na wczesnym etapie rozwoju astmy pomogą ostatecznie stwierdzić, czy funkcja płuc pogarsza się szybko na początku choroby a potem następuje powolny spadek parametrów płucnych, czy też spadek ten jest względnie stały w czasie, lub też czy obie sytuacje (a może całkiem inne) mogą się zdarzyć.

Wczesne wykładniki astmy, takie jak nasilone objawy lub upośledzenie funkcji płuc u dzieci mogą skłaniać do wcześniejszej interwencji. W wyniku właściwego działania, choroba, może być kontrolowana czyli, w pewnym sensie może zostać osiągnięty stan remisji lub „wyleczenia”. Obecnie koncentrujemy się na badaniach porównawczych wziewnych steroidów i antagonistów leukotrienów, ale być może żadne z tych leków nie są w stanie zapobiec postępowi choroby. W związku ze zróżnicowaną podatnością na leki poszczególnych pacjentów pojawił się nowy obszar badań genetycznych – farmakogenetyka [43-51]. Prowadzone są badania NHLBI *Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network* dotyczące odpowiedzi na wziewne steroidy i antagonistów leukotrienów, w odniesieniu do charakterystyki astmy i potencjalnie w odniesieniu do genetyki. Coraz istotniejsze staje się określenie, którzy pacjenci są bardziej podatni na rozwój przewlekłej astmy, ciężkich zaostrzeń lub ciężkiej przewlekłej astmy wymagającej zintensyfikowanego leczenia oraz wyodrębnienie grupy pacjentów z astmą nie wrażliwą na glikokortykosteroidy lub nie wymagającą glikokortykosteroidów. Zaawansowanie badań nad związkami genetycznymi pozwoli być może lepiej zdefiniować grupy pacjentów, a co za tym idzie zindywidualizować leczenie.

Postęp dokonuje się także w rozpoznawaniu znaczących alergenów i w metodach kontroli środowiska. Dodatkowo pojawiają się nowe obiecujące grupy leków - przykładowo antagoniści cytokin, anty-IgE i antagoniści cząsteczek adhezyjnych. Każdy z tych leków potencjalnie może być użyty w terapii astmy, ale miejsce ich w schematach leczniczych musi dopiero zostać określone. Tak więc pojawiło się kilka czynników które ułatwią postępy w leczeniu, a zatem przyszłość rysuje się bardzo interesująco.

Piśmiennictwo

1. Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease, I: lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 20-36.
2. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-44.
3. Spahn JD, Szeffler SJ. Inhaled glucocorticoids. In: Combination therapy for asthma and COPD. In: Martin RJ, Kraft M, editors. Lung biology in health and diseases series. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 1-52.
4. Laitinen LA, Laitinen A, Haataela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
5. Szeffler SJ. Meeting needs of infants and young children with asthma: new developments in nebulized corticosteroid therapy. Introduction. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 159-61.
6. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 789-96.
7. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999; 103: 414-21.
8. Kemp JP, Skoner DP, Szeffler SJ, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 231-9.
9. Nelson HS. Clinical experience with levalbuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 77-84.
10. Szeffler SJ. Meeting the needs of the modernization act: challenges in developing pediatric therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 115-7.
11. Matz J, Emmett A, Rickard K, Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 783-9.
12. Vandenberg JA, Busse WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydro-fluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1209-26.
13. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: a NHLBI/NIH workshop report. Publication no.95-3659. Bethesda (MD): The Institutes; 1995.
14. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication no.97-4051. Bethesda (MD): The Institutes; 1997.
15. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
16. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-95.
17. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2007-11.
18. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
19. Childhood Asthma Management Program Research Group. The Childhood Asthma Management Program (CAMP): design, rationale, and methods. *Control Clin Trials* 1999; 20: 91-120.
20. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 376-87.
21. Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Stemberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 775-85.
22. Bender BG, Annett RD, Iklé D, DuHamel TR, Rand C, Strunk RC. Relationship between disease and psychological adaptation in children in the Childhood Asthma Management Program and their families. CAMP Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 706-13.
23. Annett RD, Aylward EH, Lapidus J, Bender BG, DuHamel T. Neurocognitive functioning in children with mild and moderate asthma in the childhood asthma management program. The Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 717-24.
24. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
25. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; 277: 887-91.
26. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegard IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of anti-inflammatory treatment, despite an increase in prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 742-8.
27. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-9.
28. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). New York: Academic Press; 1983.
29. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998; 280: 539-43.
30. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
31. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
32. Leung DY, Martin RJ, Szeffler SJ, Sher ER, Ying S, Kay AB, et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 181: 33-40.

33. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-43.
34. Lee TH, Brattsand R, Leung DYM. Corticosteroid action and resistance in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol Suppl* 1996; 154: 1-79.
35. Szeffler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 23-35.
36. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, McAulay A, Jordan SE, et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 17-22.
37. Olivieri D, Chetta A, Dei Donno M, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1864-71.
38. Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 951-8.
39. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1006-11.
40. Jaffar ZH, Sullivan P, Page C, Costello J. Low-dose theophylline modulates T-lymphocyte activation in allergen-challenged asthmatics. *Eur Respir J* 1996; 9: 456-62.
41. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Bames PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1907-14.
42. Rasmussen JB, Eriksson LO, Margolskee DJ, Tagari P, Williams VC, Andersson KE. Leukotriene D4 receptor blockade inhibits the immediate and late bronchoconstrictor responses to inhaled antigen in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 193-201.
43. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 334-9.
44. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
45. European Community Respiratory Health Survey Group. Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1773-80.
46. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997; 99: 1130-7.
47. May DG. Genetic differences in drug disposition. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 881-97.
48. Gonzalez FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 59-70.
49. Keams GL. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 220-33.
50. Leeder JS, Keams GL. Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 55-77.
51. Wanner A, Boushey HA, Lee TH, Perruchoud AP. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med Suppl* 1997; 156: 67-162.