

**Lek. med. Małgorzata Cieślak, prof. zw. dr hab. Marek L. Kowalski**

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
Ośrodek Diagnostyki i Leczenia Chorób Alergicznych, CSK Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Astma „trudna” w praktyce ambulatoryjnej

Astma oskrzelowa od kilkunastu lat stanowi narastający problem medyczny, społeczny i ekonomiczny na świecie, np. w USA koszty leczenia tej choroby w ostatnim dziesięcioleciu ubiegłego wieku wzrosły dwukrotnie, osiągając 12 miliardów w roku 1998 [1,2].

Hospitalizacje oraz nagłe interwencje medyczne u pacjentów dotkniętych tą chorobą pochłaniają aż 40% wydatków. Takiego postępowania wymaga zwykle ciężka postać astmy, a szacuje się, że występuje ona u 5% chorych na astmę w ogóle [3]. Pacjenci z ciężką astmą aż 15 razy częściej potrzebują nagłej pomocy medycznej oraz 20-krotnie częściej leczenia szpitalnego w porównaniu z chorymi na lżejsze postaci tej choroby. Poza tym nawet ambulatoryjne leczenie stabilnej astmy ciężkiej i tak jest ponad dwukrotnie droższe od terapii astmy lekkiej [4].

Wyniki badania COAX (Cost of Astma Exacerbation), przeprowadzonego w 2001 roku w Polsce, potwierdzają konieczność hospitalizacji połowy cierpiących z powodu zaostrzenia chorych na astmę ciężką, w porównaniu z co dwudziestym pacjentem będącym w stadium zaostrzenia, a chorującym na postać lekką. Średni całkowity koszt leczenia zaostrzenia w szpitalu jest ponad siedmiokrotnie wyższy niż leczenia w warunkach ambulatoryjnych, przy podobnym procentowo udziale wydatków na leki [5].

Kryteria zawarte w międzynarodowych wytycznych, dotyczących postępowania w astmie oskrzelowej (GINA) [6] nie obejmują wszystkich istotnych elementów, warunkujących „trudność” w leczeniu, a tym samym faktyczną ciężkość astmy.

## Co rozumiemy przez astmę „trudną” i czy można opanować jej objawy?

Rozpoznanie ciężkiej postaci astmy oskrzelowej wydaje się tak istotne, jak i niezwykle trudne, gdyż wymaga zrozumienia problemu nie tylko przez lekarza, ale zwłaszcza przez samych chorych. W badaniu AIRCEE postać ciężką choroby, w oparciu o kryteria GINA 1995, rozpoznano u 29% ankietowanych. Jednak tylko 40% tych pacjentów było skłonnych podzielić tę opinię, zaś aż 15% oceniało swą chorobę jako lekką [7]. Wyjątkowo dobra adaptacja niektórych pacjentów do zmniejszonych wartości wentylacyjnych, akceptacja konieczności częstego używania leków rozszerzających oskrzela oraz zbyt optymistyczna ocena przez nich jakości swojego życia, stwarza zagro-

żenie niewłaściwego postępowania lekarskiego. Konsekwencją może być brak odpowiednio wnikliwej diagnostyki i monitorowania przebiegu choroby, ale również niewłaściwe jej leczenie.

Choć kryteria astmy ciężkiej, oparte na wytycznych GINA, spełnia tak wysoki odsetek chorych, astma pozostaje nadal NAPRAWDĘ TRUDNA tylko wtedy, gdy pomimo zastosowania leczenia, wymaganego przez wytyczne ekspertów, dla uzyskania kontroli tej postaci choroby, występują liczne zaostrzenia oraz ciągle objawy, znacznie upośledzające codzienne funkcjonowanie chorego.

Pacjent z astmą dobrze kontrolowaną ma nie tylko niewielkie objawy choroby, ale również posiada komfort życia, pozwalający mu realizować plany życiowe i zawodowe (tab. 1).

**Tabela I**  
**Kryteria dobrej kontroli astmy [8]**

przesypianie nocy
minimalne objawy dzienne
niewielkie (najlepiej żadne) zapotrzebowanie na $\beta$ 2-mimetyki stosowane w razie potrzeby
rzadkie zaostrzenia choroby
brak potrzeby doraźnych interwencji lekarskich
zachowanie normalnej aktywności życiowej
utrzymanie dobowej zmienności PEF <20%
prawidłowa lub blisko prawidłowej wartości PEF
najwyżej niewielkie skutki uboczne leków koniecznych do utrzymania kontroli choroby

Optymalne postępowanie w astmie wpływa na stopień ciężkości choroby poprzez wygaszanie objawów. Oprócz leczenia niezwykle istotna jest dbałość o eliminację czynników środowiskowych, mogących zmniejszać skuteczność prawidłowej farmakoterapii. Kluczową rolę odgrywa tu palenie tytoniu oraz szereg innych czynników przedstawionych w tabeli nr 2 [9-11].

Prawie połowa chorych na astmę, ocenianą wg wytycznych ekspertów jako ciężką, pozostaje leczona przez

**Tabela II**  
Czynniki zewnętrzne odpowiedzialne za ciężkość utrzymujących się objawów astmy [9]

Prozapalne	Alergeny (roztocza kurzu domowego, karaluchy, Alternaria) Czynniki zawodowe Dym tytoniowy Infekcje wirusowe (RSV) oraz atypowe (Chlamydia, Mycoplasma) Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa Leki (aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, betablokery) Przewlekłe zapalenie naczyń (vasculitis)
Inne	Choroba refluksowa przełyku Zespół obturacyjnego bezdechu w czasie snu Okres premenstrualny/okotomenstrualny Hormonalna terapia zastępcza [11] Siarczany w diecie Wysięk Przyspieszony metabolizm glikokortykosteroidów przez niektóre leki (rifampicyna, phenytoina, karbamizepina, phenytoina) Czynniki psychologiczno-emocjonalne Niski poziom opieki medycznej

lekarzy nie posiadających specjalizacji chorób płuc czy alergologii, z czego 30% pacjentów trafia pod opiekę głównie lekarzy rodzinnych, zaś 7% nigdy nie jest konsultowanych przez specjalistę [6].

Ostatnie lata na szczęście przyniosły wzrost zainteresowania astmą ciężką i trudną, co znalazło odzwierciedlenie w próbach precyzowania licznych kryteriów, sprzyjających identyfikacji tej postaci astmy przez grupy badaczy zarówno na świecie (ENFUMOSA), jak i w Polsce [12, 13] (tab.3).

Astma ciężka występuje na tle zarówno alergicznym, jak i nie alergicznym, ale częściej nie posiada podłoża alergicznego. Trzykrotnie częściej występuje u kobiet, zwłaszcza otyłych i często współistnieje z przewlekłym zapaleniem zatok oraz nadwrażliwością na aspirynę. Zaostrzenia zwykle występują w okresie jesienno-zimowym, a najczęściej czynnikami sprawczymi są infekcje wirusowe i atypowe [14].

### **Astma ciężka to tylko odmienny przebieg kliniczny czy odrębna choroba?**

Poza klinicznymi wykładnikami ciężkości trwają poszukiwania czynników genetycznych, patomorfologicznych oraz środowiskowych, odpowiadających za odmienny fenotypowo przebieg astmy nie poddającej się pełnej kontroli.

Prowadzone badania dotyczą polimorficznych odmian genów, kodujących syntezę białek, podtrzymujących pro-

**Tabela III**  
Kryteria astmy ciężkiej i trudnej, opracowane przez polską grupę badaczy pod kierunkiem prof. Andrzeja Szczeklika (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego) (Projekt badawczy 2001-2005)\*[13]

#### **I. Kliniczne:**

1. Ciągłe utrzymujące się objawy dzienne astmy w postaci kaszlu i/lub duszności i/lub świszczącego oddechu i/lub ucisku w klatce piersiowej pomimo optymalnego leczenia.
2. Znaczne ograniczenie codziennej aktywności fizycznej z powodu objawów astmy, pomimo optymalnego leczenia.
3. Objawy astmy w nocy, zaburzające sen pomimo optymalnego leczenia.
4. Występowanie zaostrzeń pomimo optymalnego leczenia.
5. W wywiadzie  $\geq 2$  hospitalizacje w ciągu ostatniego roku z powodu zaostrzenia astmy pomimo optymalnego leczenia.
6. Sporadyczne, ale o bardzo ciężkim przebiegu zaostrzenia astmy, którym towarzyszą nagłe spadki PEF i zła odpowiedź na beta2-mimetyki, pomimo prawidłowej lub prawie prawidłowej funkcji płuc i dobrej kontroli astmy.
7. Ciężkie zaostrzenie astmy przebiegające z utratą przytomności i/lub niewydolnością oddechową, wymagającą lub nie wymagającą intubacji.

#### **II. Badania czynnościowe i gazometryczne:**

1. FEV1 lub PEF  $\leq 60\%$  wartości należnej (po bronchodilatatorze) po kursie 10-20 dni doustnego leczenia glikokortykosteroidami (co najmniej 40 mg/d prednizonu dla dorosłych, 1 mg/kg/d prednizonu dla dzieci).
2. Zmienność dobową PEF  $> 30\%$  pomimo optymalnego leczenia.
3. Sporadyczne, ale bardzo znaczne spadki PEF na tle prawidłowej lub prawie prawidłowej funkcji płuc.
4. Przewlekła hipoksemia.

#### **III. Leczenie farmakologiczne:**

1. Przewlekłe leczenie doustnymi glikokortykosteroidami ( $> 5$  mg/d prednizonu) pomimo optymalnego leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi w dawkach:

	<b>dorośli</b>	<b>dzieci</b>
beklometazon	$\geq 2000$ mcg/dobę	$\geq 1000$ mcg/dobę
budezonid	$\geq 1600$ mcg/dobę	$\geq 800$ mcg/dobę
flutikazon	$\geq 1000$ mcg/dobę	$\geq 500$ mcg/dobę

2. Wymagane stosowanie krótko działających beta2-mimetyków codziennie lub prawie codziennie mimo regularnego stosowania leków kontrolujących astmę.

\* konieczne stwierdzenie co najmniej 1 kryterium klinicznego oraz co najmniej 1 kryterium czynnościowego i/lub farmakologicznego

ces zapalny i odpowiadających za przebudowę dróg oddechowych (np. geny dla IL-4, IL-9, TGF- $\beta$ 1, MCP-1) lub stanowiących elementy budowy receptorów, odgrywających kluczową rolę w leczeniu astmy (glikokortykosteroidowy, receptor  $\beta$ 2) [15-20]. Powstałe w wyniku mutacji zmiany w sekwencji aminokwasów białek tych receptorów mogą być jedną z przyczyn braku odpowiedzi klinicznej na potencjalnie skuteczne leki przeciwastmatyczne. Skuteczność leków rozkurczających oskrzela z grupy beta2-mimetyków może zależeć od polimorfizmu receptora  $\beta$ 2 [21].

Za procesy patogenetyczne, takie jak przetrwałe zapalenie błony śluzowej, zmiany strukturalne elementów budowy ściany oskrzeli (włóknienie podnabłonkowe, nasilona angiogeneza, hiperplazja błony mięśniowej, przerost gruczołów śluzowych), dotyczące przede wszystkim obwodowych dróg oddechowych, odpowiada wiele czynników wzrostu, np. EGF czy TGF $\beta$  [22-23].

Zapalenie w astmie ciężkiej cechuje się nasilonym uszkodzeniem nabłonka oraz różnorodnymi profilami komórkowymi. Udało się wyróżnić przynajmniej dwie, fenotypowo odmienne formy choroby [24]. Postać Th-2 zależna z dominacją eozynofiliów oraz aktywacją mastocytów w obwodowych drogach oskrzelowych kojarzy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia napadów duszności, wymagających intubacji oraz z nasileniem włóknienia podnabłonkowego. Wynikać to może ze współistniejącej glikokortykosteroidooporności, utrudnionej penetracji glikokortykosteroidów do dróg oddechowych o średnicy mniejszej niż 2 mm oraz z nasiloną aktywacją produktów ścieżki przemian kwasu arachidonowego, co odgrywa istotną rolę u chorych z nadwrażliwością na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Drugą odmianę stanowi postać z dominacją neutrofilów, która kojarzy się z mniej burzliwym przebiegiem oraz znacznie mniej nasilonym włóknieniem, prawdopodobnie dzięki uwalnianiu metaloproteinaz posiadających zdolność niszczenia zdeponowanego uprzednio w błonie podstawnej kolagenu [25]. Być może pierwotnie postać ta posiadała mieszany skład komórkowy, ale glikokortykosteroidy, poprzez zdolność eliminacji eozynofiliów przy jednoczesnym hamowaniu naturalnej śmierci (apoptozy) neutrofilów, zadecydowały o jej wtórnie neutrofilowym charakterze [26]. Astma ciężka wydaje się chorobą obwodowych dróg oddechowych, z odmiennością składu komórkowego i funkcji niektórych komórek (np. komórek tłuszczowych oraz fibroblastów) oraz zmienioną odpowiedzią na leczenie.

A zatem przynajmniej u części chorych można znaleźć odrębności genetyczne i patomorfologiczne, wskazujące, że mamy do czynienia z odrębnym fenotypem choroby, u innych natomiast ciężkość jest wynikiem niedostatecznej jej kontroli.

### **Rola wywiadu w rozpoznawaniu astmy trudnej**

Większość kryteriów astmy ciężkiej i trudnej, proponowanych przez zespoły badaczy, oparta jest na danych z wywiadu. Z doświadczenia wiemy, jak wiele czasu należy poświęcić, aby rzetelnie ustalić szczegóły przebiegu choroby nie tylko na pierwszej, ale również na kolejnych

wizytach. Precyzyjne określenie wielu z nich wymaga od pacjenta bardzo zdyscyplinowanego prowadzenia kart samoobserwacji w zakresie występowania codziennych objawów. Ważne jest zwracanie uwagi nie tylko na duszność, ale również inne objawy nazywane często ekwiwalentami astmy (kaszel, ból lub ucisk w klatce piersiowej). Chory powinien dokonywać oceny nasilenia tych objawów (skala punktowa lub graficzna), notować dobowe zapotrzebowania na leki uwalniające go od duszności (beta2-mimetyki szybkodziałające) oraz określać zmienność szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w oparciu o wyniki codziennych pomiarów. Każda zmiana w farmakoterapii nie tylko astmy, ale również innych chorób, powinna być odnotowana także w karcie samoobserwacji. Większości chorych leczonych w ośrodkach specjalistycznych dużo kłopotu sprawia nie tylko prowadzenie takich notatek, ale również dostarczanie ich regularnie lekarzowi.

Nieocenionymi źródłami informacji jest wszelka fachowa dokumentacja medyczna, opisująca dodatkowo, niepożądane zdarzenia w postaci: pomocy udzielonej przez pogotowie ratunkowe czy szpitalne izby przyjęć oraz leczenia szpitalnego z powodu astmy oraz innych schorzeń. Ta ostatnia informacja często bywa niedoceniana, a staje się jedyną wiarygodną w przypadku wprowadzenia leków mogących pogorszyć przebieg astmy.

Każdy lekarz powinien znać czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia groźnych dla życia powikłań lub wręcz zgonu chorego na astmę, aby ukierunkować wywiad celem wyłonienia grupy chorych z postacią choroby trudną i potencjalnie niebezpieczną. Najważniejsze z tych czynników przedstawia tabela 4 [27].

### **Narzędzia diagnostyczne w praktyce ambulatoryjnej przydatne w identyfikacji astmy trudnej**

Pomimo że o kryteriach astmy ciężkiej pisze się wiele, panel badań dodatkowych, który ułatwiłby identyfikację tej postaci choroby, a zwłaszcza różnicowanie jej z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc (POChP) nadal jest niedoskonały. Lekarz dysponujący w najlepszym wypadku, oprócz fonendoskopu, PEF-metrem i spirometrem, stoi przed nie lada wyzwaniem. Pomocnymi mogą okazać się następujące spostrzeżenia:

1. Czułość osłuchiwania klatki piersiowej w rozpoznawaniu astmy jest niewielka.
2. Wartość FEV1 wyższa od 80% wartości należnych nie może wykluczać ciężkiej postaci tej choroby [3].
3. Nasilenia ciężkości astmy nie odzwierciedlają pomiaru stopnia nadreaktywności oskrzeli [28].
4. Parametry wentylacyjne mogą ulec poprawie po różnie długim okresie leczenia przeciwzapalnego w odpowiednio wysokich dawkach, zatem istotne jest częste powtarzanie nie tylko badania spirometrycznego, ale także „próby rozkurczowej”. Pomocne w ocenie może być stosowanie leków rozszerzających oskrzela również w nebulizacji, co pozwala na podawanie większych dawek.
5. Niektórzy chorzy na astmę reagują lepiej na lek antycholinergiczny niż beta2-mimetyk.

**Tabela IV**  
**Ocena ryzyka wystąpienia powikłań lub zgonu u chorego na astmę w populacji dzieci i dorosłych (na podstawie [27])**

Charakter danych	Dane szczegółowe
Demograficzne	Płeć żeńska Wiek poniżej 30 i powyżej 65 lat Początek przed 2 r.ż.
Przebieg choroby	Czas trwania powyżej 10 lat Szybkość narastania objawów do 2-3 godzin Częste wizyty pozaplanowe Częste wizyty PR Wysoki lub nieadekwatny próg odczuwania duszności
Czynniki zaostrzające	Wysiętek lub zimne powietrze Masywne narażenia na alergeny Ozon, dwutlenek azotu
Leki	Nlpz Betablokery Nietolerancja i nadwrażliwość na pewne leki przyjęte w leczeniu astmy
Leczenie	Nieadekwatne do nasilenia objawów
Opieka medyczna	Brak dostępności
Czynniki psychospołeczne	Abnegacja Smutek, depresja Nerwica lękowa Stres Choroba psychiczna Problemy domowe Problemy finansowe
Brak współpracy	
Poziom edukacji	Niski

W celu stałego monitorowania wentylacji wykorzystywane są domowe obserwacje pomiarów PEF. Za niepełną odwracalność, cechą kojarzoną zbyt często tylko z POChP, oprócz zwężenia oskrzeli, może odpowiadać uszkodzenie tkanki miąższowej płuc. W obrazach uzyskanych dzięki tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości obserwuje się zgrubienie ścian oskrzeli, obszary rozedmy centrozrazikowej w przypadkach „prawie śmiertelnych” rozstrzenia oskrzeli oraz obraz typowy dla zarostowego zapalenia oskrzelików w „neutrofilowych”, nie alergicznych postaciach astmy [29,30].

Szereg opisanych odmienności patomorfologicznych wywołuje upośledzenie elastycznego odkształcania płuc i hiperinflację, co można potwierdzić za pomocą badania pletyzmograficznego.

Za zaburzeniem wymiany gazowej u części pacjentów z zaawansowanym procesem chorobowym drobnych dróg oddechowych przemawia przewlekła hipoksemia oraz zmniejszona pojemność dyfuzyjna płuc. Inne badania nie tylko nie są szeroko dostępne, ale również nie są konieczne do postawienia rozpoznania astmy ciężkiej.

I tak, badanie indukowanej plwociny, które pozwala ocenić nasilenie i charakter zmian zapalnych w oskrzelach, choć mało inwazyjne, wymaga zaangażowania bardzo doświadczonego personelu oraz pochłania znaczną ilość czasu. Zastosowanie zaś takich metod, jak BAL, biopsja oskrzela oraz przezoskrzelowa biopsja płuc pozostaje uzasadnione głównie dla celów badań naukowych, służących dalszemu wyjaśnianiu patomechanizmów astmy ciężkiej oraz jej różnicowaniu z POChP.

Obecnie najwięcej nadziei dla monitorowania procesu zapalnego w astmie budzi pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym, które pozwala wykryć zależność pomiędzy eNO a wykładnikami ciężkości choroby [31]. Z powodu wysokich kosztów, podobnie jak i większość badań przedstawionych powyżej, pozostanie ono domeną specjalistów.

### **Konieczność wielokierunkowej diagnostyki specjalistycznej**

Chociaż kierowanie pacjentów z ciężką postacią astmy do specjalisty alergologa i pulmonologa zwiększa początkowo koszty diagnostyki i terapii, daje jednak realną szansę na znaczne zmniejszenie kosztów bezpośrednich oraz pośrednich, wynikających z absencji w pracy czy pobierania świadczeń rentowych. Poza tym ogranicza wydatki z tytułu leczenia chorób towarzyszących, powstałych najczęściej z powodu niewłaściwego stosowania glikokortykosteroidów systemowych.

Jeśli nawet nie budzi wątpliwości fakt potrzeby kierowania do specjalisty alergologa w przypadku podejrzenia astmy trudnej, wskazana jest lepsza współpraca z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie wielokierunkowej diagnostyki różnicowej u pacjentów podejrzanych o taką postać choroby.

Ponieważ szereg schorzeń może długotrwale, łudząco naśladować objawy astmy, celowa staje się współpraca nie tylko laryngologa, ale również gastrologa, endokrynologa, kardiologa, specjalisty medycyny pracy czy psychiatry. Przedstawione grupy schorzeń, w przebiegu których mogą wystąpić „objawy pseudoastmatyczne” podano w tabeli 5. Część wymienionych chorób może współistnieć z astmą oskrzelową nie ciężką. Taki „zespół nakładania” może znacznie skomplikować leczenie pierwotnie łagodnej postaci astmy.

Rozpoznanie ciężkiej postaci astmy oskrzelowej zawsze musi wiązać się z uzyskaniem dowodów, że na pewno jest to astma.

### **Czy astmę ciężką i trudną powinniśmy leczyć inaczej?**

Podstawą leczenia astmy ciężkiej i trudnej jest adekwatna do nasilenia objawów kontrola poprzez stosowanie

**Tabela V**  
**Grupy schorzeń wymagające**  
**różnicowania z astmą ciężką i trudną**

Schorzenia	Przyczyny
Niewydolność serca (lewokomorowa, miokardiopatia zaciskająca)	
Zaburzenia czynnościowe dróg oddechowych	dyskineza krtani dysfunkcja łańdów głosowych dyskineza tchawiczo-oskrzelowa
Zmniejszenie drożności dróg oddechowych	guz oskrzela ciało obce kompresja zewnętrzna ściany oskrzela
Choroba zatorowo-zakrzepowa	zator tętnicy płucnej „mikrozatorowość” płucna
Choroby oskrzeli i płuc	przewlekła obturacyjna choroba oskrzelowo-płucna rozstrzenia oskrzeli zarostowe zapalenia oskrzelików mukowiscydoza aspergilloza oskrzelowo-płucna wrodzony ciężki niedobór alfa 1-antytrypsyny
Zespół karcynoidu ze zmianami przerzutowymi do wątroby	
Tyreotoksykoza	

w leczeniu wziewnych glikokortykosteroidów. Możliwe jest zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów doustnych poprzez podawanie wziewnie dużych dawek (>2mg budesonidu/dobę), stosowania preparatów z nośnikami bezfreonowymi o zwiększonej depozycji w płucach lub wprowadzenia preparatów nowej generacji (mometazon, cyklesonid) [32-35]. Terapia łączona, obejmująca wziewne glikokortykosteroidy w połączeniu z beta2-mimetykiem i lekami antyleukotrienowymi oraz antycholinergicznymi o długim czasie działania, daje szansę na zmniejszenie tempa przebudowy i przynosi u większości chorych zadowalające wyniki kliniczne [36]. Ponieważ preparaty immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat, sole złota) przyniosły pewnego rodzaju rozczarowanie w leczeniu astmy odpornej, trwają poszukiwania preparatów o większej skuteczności.

Nowym lekiem jest omalizumab – preparat humanizowanych przeciwciał monoklonalnych anti-IgE, wykazujący skuteczność w leczeniu astmy ciężkiej. Dostępne wyniki badań wskazują na skuteczność tego preparatu w zakresie

zmniejszania liczby zaostrzeń choroby, zwłaszcza ciężkich, poprawy jakości życia pacjentów oraz poprawy porannych wartości PEF [37]. Wysokie koszty tego preparatu rodzą konieczność wyłonienia odpowiedniej grupy chorych przed wdrożeniem leczenia. Jak dotąd nie dysponujemy lekiem skutecznie zwalczającym neutrofilową postać zapalenia, z którą także spotykamy się u chorych na POChP.

Pamiętajmy, że rozpoznanie astmy ciężkiej i trudnej nie musi być równoznaczne z beznadziejnym rokowniczo. Wczesne skierowanie do specjalistów chorych nie spełniających warunków właściwej kontroli choroby oraz umiejętne dalsze postępowanie lecznicze daje szansę poprawić ich jakość życia oraz zapobiec inwalidztwu oddechowemu. Nawet jeśli będzie to dotyczyło jedynie chorych z astmą pierwotnie fenotypowo nie ciężką, będziemy mieli powód do dużej satysfakcji.

### Streszczenie

„Trudna” astma oskrzelowa to najczęściej choroba źle kontrolowana, sprawiająca olbrzymie trudności lecznicze. Jest ona powodem licznych pozaplanowych interwencji medycznych oraz znacznego pogorszenia jakości życia chorych. Prawdopodobnie tylko u części pacjentów za ciężki przebieg choroby odpowiada jej fenotypowo odmienny charakter, warunkujący przewlekłe zapalenie w obrębie obwodowych dróg oddechowych. Dzięki znajomości czynników zwiększających ryzyko powikłań astmy i czynników środowiska, odpowiedzialnych za podtrzymywanie procesów zapalnych w oskrzelach oraz odpowiednie monitorowanie przebiegu choroby, można w znacznym stopniu poprawić kontrolę choroby, zmniejszając stopień jej ciężkości.

Artykuł przedstawia szereg praktycznych wskazówek dotyczących identyfikacji naprawdę ciężkiej postaci astmy, zasad kontroli jej przebiegu oraz złożoności wymaganej farmakoterapii.

### Piśmiennictwo

- Weiss KB, Sullivan SD. The Health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. J. Allergy Clin Immunol 2001; 107: 3-8.
- Walsh LJ, Wong CA, Cooper S i wsp. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. Thorax 1999; 55: 296-300.
- Kupryś I, Elgalal A, Górski P i wsp. Kliniczna ocena stopnia ciężkości astmy oskrzelowej u chorych leczonych ambulatoryjnie w poradni specjalistycznej. Pol Merk Lek. 2001; 59: 329-333.
- Serra-Batlles J, Plaza V, Morejou E i wsp. Costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J 1998; 12: 1322-1326.
- Kokot M, Głogowski C, Szewczak A. Badania oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. Alergia Astma Immunologia, 2004; 9(2): 106-112.
- Raport NHLBI/WHO. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Medycyna Praktyczna 2002; 6: 87-88.
- Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cieliński M. Efektywność leczenia

- astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 187-195.
8. Raport NHLBI/WHO Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. *Medycyna praktyczna* 2002; 6: 125.
  9. Nelson HS. Diagnosis and management of severe asthma (w) Szelfer SJ, Leong DYM eds. *Severe asthma. Pathogenesis and clinical management*. New York, Dekker 1996: 397-419.
  10. Chaudhuri R, Livingston E, Mc Mahon AD i wsp. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1308-11.
  11. Real FG, Svanes C, Bjornsson EH i wsp. Hormone replacement therapy, body mass index, and asthma in peri-menopausal women: a cross-sectional survey. *Thorax*. 2005; 21 (w druku).
  12. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 162 pp 2341-2351, 2000.
  13. Projekt celowy 09 P05 001 2000C/5191. Kier. Projektu: Szczeklik A. *Astma ciężka i trudna*. II Katedra Ch Wewn CMUJ, Kraków 2003: 5-6
  14. The ENFUMOSA Study Group: The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.
  15. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S i wsp. Polymorphisms in the IL-4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 135-40.
  16. Nicolaides NC, Holroyd KJ, Ewart SL i wsp. Interleukin 9: A candidate gene for asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13175-80.
  17. Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM i wsp. TGFβ1 allele association with asthma severity. *Hum Genet* 2001; 109: 623-7.
  18. Szalai C, Kozma GT, Nagy A i wsp. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 375-81.
  19. Holloway JW, Dunbar PR, Rile GA i wsp. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1097-1103.
  20. Hurley DM, Accili D. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 1991; 87: 680-686.
  21. Woszczek G, Borowiec M, Ptasieńska A i wsp. β2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. *Allergy* 2005; 60: 1412-1417.
  22. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 511-6.
  23. Chu HW, Balzar S, Tilstra JA i wsp. TGF-β2 expression in bronchial epithelium is increased and associated with goblet cell metaplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: A45
  24. Wenzel SE, Schwarz LB, Langmack EL i wsp. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1001-8.
  25. Wenzel SE, Balzar S, Condale M i wsp. Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1345-52.
  26. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *Am Assoc Immunologists* 1995; 154: 4719-25.
  27. Projekt celowy 09 P05 001 2000C/5191. Kier. Projektu: Szczeklik A. *Astma ciężka i trudna*. II Katedra Ch Wewn CMUJ, Kraków 2003: 59-62.
  28. Weiss ST, Van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 50-6.
  29. Young-Mok Le, Jai-Soung Park, Jung-Hwa Hwang i wsp. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma. *Chest* 2004; 126: 1840-1848.
  30. Jansen SP, Lynch DA, Brown KK i wsp. High resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002; 57: 1078-85.
  31. Al-Ali MK, Karnes C, Howarth PH. Exhaled nitric oxide: relationship to clinicophysiological marker of severe asthma severity. *Respiro Med*. 1998; 92: 908-913.
  32. Westbroek J, Saarelainen S, Laher M i wsp. Oral steroid-sparing effect of two doses of nebulized fluticasone propionate and placebo in patients with severe chronic asthma. *Respir Med*. 1999; 93: 689-699.
  33. Schmier J, Leidy NK, Gower R. Reduction in oral corticosteroid use with mometasone furoate dry powder inhaler improves health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Asthma* 2003; 40: 383-93.
  34. Szeffler S, Rohatagi S, Williams J i wsp. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 1104-14.
  35. Worth H, Muir JF, Pieters WR. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control. *Respiration* 2001; 68: 517-26.
  36. Gosens R, Bos IS, Zaagsma J i wsp. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 1096-102.
  37. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N i wsp. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visit in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8.