

# Astma ciężka - od definicji do leczenia według zaleceń ERS/ATS 2014

Prof. dr hab. n. med.  
**Iwona Grzelewska-  
Rzymowska**

prof. dr. hab. n. med.  
Paweł Górski

Klinika Pneumonologii i  
Alergologii

I Katedra Chorób Wewnętrznych  
UM w Łodzi

Kierownik Kliniki i Katedry:  
Prof. dr hab. n. med. Paweł  
Górski

T E R A P I A

## Severe asthma - from definitions to treatment according to recommendations ERS/ATS 2014

### S U M M A R Y

The purpose of this paper is to review some problems referring to severe/refractory asthma presented in International ERS/ATS 2014 guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. First, the new, revised definition of severe asthma is proposed. Severe asthma is defined as asthma which requires treatment with guidelines suggested medications for GINA steps 4-5 steps for the previous year (the high dose inhaled corticosteroids plus a second controller ) or systemic corticosteroids for 50 % of the previous year to prevent it from becoming uncontrolled asthma or which remains uncontrolled despite this therapy. Next the some great cohort characteristics- SARP, ENFUMOSA, TENOR, GOAL and INSPIRE are presented. The Committee of International ATS/ERS guidelines developed and graded the recommendations according to the GRADE system. The strength of recommendations is expressed as either strong “we recommend” or conditional “we suggest”. In recommendations ATS/ERS the discussion of phenotypes in relation to pathophysiology, natural history and treatment are given. Severe asthma is accepted as heterogeneous disease, consisting of several phenotypes, and that is why research studies wanted to find phenotypic biomarkers and phenotype-targeted therapies. In according to recommendations, the clinicians, in the first stage, should confirm an asthma diagnosis and identify difficult-to-treat asthma. In the second stage they should differentiate severe asthma from milder asthma, and in the third stage the clinicians ought to determine whether the severe asthma is controlled or uncontrolled. There is the list of diseases which in children and in adults can masquerade as severe asthma. Difficult-to-control and severe asthma are often result of comorbidities and contributory factors and non-adherence to treatment. In the section referring to the severe asthma therapy the established therapy, recently developed therapies and the future approaches that will require phenotypic characterization are presented.

**Celem artykułu jest przegląd niektórych problemów odnoszących się do astmy ciężkiej zaprezentowanych w zaleceniach ERS/ATS dotyczących**

**definicji, oceny i leczenia astmy ciężkiej. Po pierwsze została przedstawiona nowa, zmieniona definicja astmy ciężkiej. Jest to astma, która według raportu GINA wymagała w poprzednim roku leczenia zgodnie ze stopniem 4. i 5. (duże dawki wGKS z innym lekiem kontrolującym) lub kortykosteroidem systemowym przez 50 % roku aby zapobiec astmie niekontrolowanej lub która pozostaje niekontrolowana pomimo tego leczenia. Następnie przedstawiono charakterystykę dużych kohort z badań SARP, ENFUMOSA, TENOR, GOAL i INSPIRE. Komitet Naukowy ERS/ATS przedstawił zalecenia według systemu GRADE, który silne zalecenia określa „zalecamy” a warunkowe „sugerujemy” oraz dyskusję odnoszącą się do fenotypów astmy w powiązaniu z patofizjologią, historią naturalną i leczeniem. Astma ciężka jest chorobą heterogenną, składająca się z kilku fenotypów i dlatego w badaniach naukowych poszukuje się biomarkerów i terapii związanych z fenotypami tej postaci astmy. Według zaleceń ERS/ATS klinicyści w pierwszej fazie postępowania powinni potwierdzić diagnozę astmy i astmy trudnej do leczenia, w drugiej fazie odróżnić astmę ciężką od postaci łagodniejszych a w trzeciej określić, czy astma jest kontrolowana czy niekontrolowana. W zaleceniach podano listę chorób, które u dzieci i dorosłych mogą wyglądać jak astma. Astma ciężka i trudna do leczenia często wynika z obecności chorób towarzyszących lub braku adherencji. W części odnoszącej się do leczenia astmy ciężkiej przedstawiono obecne metody jej leczenia oraz przyszłe sposoby, które będą związane z fenotypami.**

Grzelewska-Rzymowska I.: Astma ciężka - od definicji do leczenia według zaleceń ERS/ATS 2014. *Alergia*, 2015, 3: 36-43

Pojęcie astmy ciężkiej oraz problemy z nią związane pojawiły się w literaturze już wiele lat temu co ujęto w monografii zatytułowanej „Difficult asthma” opublikowanej w 1999 roku (1). W raporcie GINA z 2006 roku tę postać astmy określono jako „astma trudna do leczenia (ang. difficult-to-treat asthma) (2). Astma ciężka określana jest także jako astma chwiejna (ang. brittle asthma), astma ciężka oporna na leczenie (ang. severe/ refractory asthma, therapy-resistant asthma), lub astma sterydozależna (3, 4)

## **Rozpowszechnienie**

Ocenia się, że na astmę choruje na świecie nawet około 300 mln przy czym na astmę niekontrolowaną co najmniej 20% chorych. W Stanach Zjednoczonych odsetek ten oceniano na 19%, a w krajach Europy Centralnej na 32 %, ale wiele badań wskazuje, że odsetek ten może być znacznie większy (5).

Obecnie sądzi się, że astma ciężka dotyczy 5-10% całej populacji chorych na astmę, ale dane są mało wiarygodne ponieważ astma ciężka jest chorobą heterogenną z obecnością fenotypów, które są uwarunkowane czynnikami genetycznymi, początkiem wystąpienia astmy i czasem jej trwania, zaostrzeniami, obecnością innych chorób oraz charakterem procesu zapalnego. W 2002 roku z powodu astmy zmarło w świecie 239 000 chorych (5). Obserwacje kliniczne wykazały, że istnieje duża zależność między ilością zgonów a ciężką astmą lub wcześniejszymi hospitalizacjami (6). Ponadto chorzy na ciężką niekontrolowaną astmę mają wysokie ryzyko: hospitalizacji, które jest 4-krotnie częstsze niż w astmie łagodnej oraz śmierci ponieważ podczas roku zgony występują w tej grupie 2-krotnie częściej niż wśród chorych na astmę umiarkowaną. Z powodu astmy 80 - 85 % zgonów dotyczy astmy ciężkiej niekontrolowanej (7). Astma ciężka niekontrolowana pochłania 3 - krotnie więcej pieniędzy niż astma łagodna/umiarkowana a ponadto

wymaga dużych kosztów społecznych. W krajach Unii Europejskiej ocenia się koszty tej postaci astmy na 17,7 mld Euro/rocznie w tym koszty społeczne 9,8 mld Euro.

## Warsztaty i projekty badawcze

Pod koniec lat 90. XX wieku i w latach następnych opracowano i wykonano duże badania kliniczne, których celem było: zgromadzenie dużej populacji chorych na astmę ciężką, uzyskanie większego przekroju chorych, stworzenie możliwości określenia fenotypów astmy ciężkiej, uzyskanie większych możliwości zdefiniowania choroby. Badanie tej populacji chorych stało się imperatywem, aby wykryć mechanizmy choroby i czynniki, które decydują o ciężkości astmy.

### Definicje astmy ciężkiej

Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS - European Respiratory Society) w 1999 roku podało definicję astmy ciężkiej określając ją jako „astmę słabo kontrolowaną w odniesieniu do przewlekłych objawów, z okresowymi zaostrzeniami, stałą i zmienną obturacją, stałą koniecznością stosowania krótko działających  $\beta_2$ -agonistów (SA  $\beta_A$  - short acting  $\beta_2$ -agonist) i dużych dawek wziewnych kortykosteroidów (wGKS) (3). Uzupełnienia tej definicji podały w 2005 roku The National Heart Lung and Blood Institute i WHO „astma ciężka obejmuje pacjentów wymagających doustnych kortykosteroidów aby uzyskać kontrolę, oraz pacjentów leczonych umiarkowanymi dawkami wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w połączeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami (LA $\beta_A$  - long acting  $\beta_2$ -agonist), którzy pozostają niekontrolowani i mają zmniejszoną czynność płuc”.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS - American Thoracic Society) (4) „chory na ciężką astmę to taki chory, który wymaga leczenia systemowymi kortykosteroidami (sGKS) lub dużymi dawkami wGKS i jego astma nadal nie podlega kontroli. Ciężką astmę ma również pacjent, u którego utrzymują się objawy pomimo stosowania właściwego leczenia.

W 2006 roku podano nową definicję tej postaci (8) „określenie ciężka astma odnosi się do pacjentów, których astma pozostaje trudna do kontroli mimo ponownej oceny rozpoznania, podejścia do choroby i okresu obserwacji co najmniej przez 6 miesięcy przez alergologa”.

W 2014 roku ERS i ATS zaproponowały w międzynarodowych zaleceniach dotyczących definicji, oceny i leczenia ciężkiej astmy (International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma) definicję ciężkiej astmy u chorych w wieku  $\geq 6$  lat (9).

### Definicja astmy ciężkiej ERS/ATS (9):

**„astma ciężka to ta, która w ostatnim roku wymagała leczenia zalecanego w 4 i 5 stopniu leczenia według zaleceń raportu GINA z 2014 roku (wGKS w dużej dawce oraz LA $\beta_A$  lub lekiem przeciwleukotrienowym, ewentualnie teofiliną), lub stosowania sGKS przez  $\geq 50\%$  ostatniego roku, aby uniknąć utraty kontroli, lub astma, która pomimo takiego leczenia pozostaje niekontrolowana”. Ta definicja obejmuje pacjentów z astmą oporną i tych u których leczenie chorób współistniejących pozostaje niepełne.**

## Obraz kliniczny i rozpoznanie ciężkiej astmy

według Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS)- i Badawczego Programu Ciężkiej Astmy (SARP - Severe Asthma Research Program) (4,10).

Badanie to miało przynieść odpowiedź na pytania o cechy charakterystyczne astmy ciężkiej. Obejmowało około 800 pacjentów z 8 ośrodków przy czym około 250 spełniło kryteria ciężkiej astmy wg. SARP, 12% miało zaostrzenie zagrażające życiu (w ciągu jednego roku), 70% miało pogorszenie przy zmniejszaniu GKS. Większość pacjentów spełniała 5-6 kryteriów mniejszych (wymagane 2) mimo stosowania dużych dawek leków kontrolujących.

Badacze zwracają uwagę, że zawsze gdy u pacjenta zostanie rozpoznana astma ciężka, konieczne jest potwierdzenie rozpoznania astmy, aby nie popełnić błędu i innej choroby nie uznać za astmę, co oczywiście pociąga za sobą bardzo poważne następstwa dla zdrowia a niekiedy i życia pacjenta (4,10).

Rozpoznanie astmy musi zostać potwierdzone przez oznaczenie wskaźników wentylacji, test odwracalności obturacji, test prowokacyjny (jeśli nie ma przeciwwskazań). Jednak badania te mogą być niejednoznaczne i często zachodzi konieczność wykonania jeszcze innych, takich jak badanie radiologiczne klatki piersiowej a nawet tomografia komputerowa, badanie laryngologiczne czy bronchofiberoskopia (9,10,11). Po rozpoznaniu ciężkiej astmy należy rozważyć udział: alergenów i czynników środowiskowych, chorób współistniejących, podatności na leczenie ze sprawdzeniem techniki przyjmowania leków wziewnych. Analiza i modyfikacja tych czynników może doprowadzić do zmiany przebiegu astmy z ciężkiej na umiarkowaną. Według raportu GINA 2014 jeśli astma wcześniej uznana za ciężką w wyniku leczenia uzyska cechy astmy umiarkowanej lub nawet łagodnej to zmienia się jej kwalifikacja z astmy ciężkiej na umiarkowaną/łagodną (11).

Według programu SARP oraz zaleceń ATS dla rozpoznania astmy ciężkiej wymagane jest jedno lub dwa kryteria duże i dwa kryteria małe (4,10).

### **Kryteria duże**

- 1. Leczenie systemowymi (doustnymi) kortykosterydami stałe lub prawie stałe ( $\geq 50\%$  roku)**
- 2. Konieczność stosowania dużych dawek wziewnych kortykosterydów**

### **Kryteria małe**

- 1. Konieczność stosowania dodatkowych leków kontrolujących: LA $\beta$ A, teofiliny lub leków przeciwleukotrienowych (LTRA)**
- 2. Konieczność stosowania SA $\beta$ A codziennie lub prawie codziennie**
- 3. Stała obturacja – FEV1 < 80% wartości należnej, dobowa zmienność PEF > 20%**
- 4. Jedna lub więcej niezaplanowanych (nagłych) wizyt lekarskich w roku**
- 5. Trzy lub więcej / rok incydentów stosowanie sGKS**
- 6. Nagłe pogorszenia przy zmniejszaniu sGKS lub GKS  $\leq 25\%$**
- 7. Zagrażające życiu napady duszności (nawet w przeszłości)**

W badaniu SARP wykazano, że chorych na astmę ciężką wyróżniały następujące cechy:

- 3 lub więcej zaostrzeń wymagających leczenia doustnymi GKS lub konieczność intubacji w ostatnim roku decydowało o najlepszym odróżnieniu astmy ciężkiej od łagodnej/ umiarkowanej

- wraz ze spełnianiem coraz większej ilości kryteriów małych przebieg astmy był coraz cięższy
- 2-3 kryteria małe odróżniały astmę łagodną/ umiarkowaną od ciężkiej

W badaniu SARP scharakteryzowano ciężką astmę (SA - severe asthma) biorąc pod uwagę wiele cech klinicznych. I tak:

- odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela w SA nie była mniejsza jak w astmie
- płęć żeńska w SA nie była reprezentowana w większym stopniu (choć we wszystkich postaciach astmy płęć żeńska jest szerzej reprezentowana, to w SA nie było więcej kobiet)
- nadwaga w SA nie była częściej spotykana
- występowanie atopii w SA było rzadsze
- nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) była w SA częstsza (astmę z nietolerancją NLPZ należy traktować jako osobny fenotyp astmy, który od innych fenotypów odróżnia się właśnie obecnością nietolerancji, ale stwierdza się w nim rzadsze występowanie atopii, wyraźnie częstszy początek u osób dorosłych, oraz obecność polipów nosa i eozynofilowego zapalenia błon śluzowych dróg oddechowych - uwaga autorów))
- występowanie refluksu żołądkowo-przełykowego (GORD) w SA było częstsze
- obecność zapalenia zatok w SA była częstsza zarówno u kobiet jak i umięczyzn

Badanie bronchoskopowe w ramach badania SARP wykonano u około 60 chorych z SA i 100 z łagodną/umiarkowaną astmą, kierując się głównie bezpieczeństwem wykonywania tego inwazyjnego badania. Pobrano materiał metodą BAL-u do badań komórkowych.

Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej wykonana w ramach badania SARP. Badanie to obiektywnie ocenia strukturę dróg oddechowych i parenchymy. Oceniano > 100 scanów porównując TK ze wskaźnikami wentylacji: TLC i FRC. Pacjentów podzielono na dwie grupy: z pułapką powietrza i bez pułapki powietrza. Pacjenci z pułapką powietrza charakteryzowali się w porównaniu do tych bez pułapki następującymi cechami: dłuższym trwaniem choroby, większym FRC, częstszymi incydentami zaostrzeń, mniejszym FEV1 i mniejszym FEV25-75, większą ilością neutrofilów w płwocinie i BAL-u.

## Fenotypy astmy ciężkiej

Badania nad obrazami klinicznymi astmy oraz udziałem różnych komórek zapalnych i mediatorów oraz cytokin czyli jej heterogenicznością doprowadziły do wyróżnienia różnych fenotypów astmy, biorąc pod uwagę cechy demograficzne, kliniczne i/lub patofizjologiczne (11,12). W raporcie GINA 2014 zwrócono szczególną uwagę na fenotypy astmy wyróżniając na przykład astmę alergiczną, astmę niealergiczną, astmę z otyłością czy astmę o późnym początku. Wśród fenotypów astmy znajduje się także fenotyp astmy ciężkiej oraz astmy z zaburzeniami wentylacji, czy astmy z nietolerancją aspiryny i innych NLPZ (11,12,13).

**Fenotypowania dokonuje się w oparciu o ustalenia:**

- **ciężkości astmy (łagodna, umiarkowana, ciężka, niemal śmiertelna)**
- **historii astmy (początek w dzieciństwie lub w wieku dorosłym)**
- **rodzaju obturacji oskrzeli (chwiejna, stała)**
- **obecności atopii**
- **rozpoznania głównych czynników wywołujących (GORD, astma z nietolerancją aspiryny, astma hormonalna)**
- **rodzaju zapalenia (eozynofilowe, neutrofilowe, ubogokomórkowe, odpowiadające na wGKS, odporne na kortykosterydy)**

Badacze amerykańscy Bel i wsp. (14) wykazali, że astma ciężka nie jest homogenną jednostką, lecz stanem o „wielu twarzach”, który może być podzielony na różne podtypy czyli i tę postać charakteryzuje heterogeniczność, która jednak na tym etapie jest słabo poznana. Wynika to z braku długo terminowych badań nad historią naturalną tej postaci astmy. Obecnie gromadzone są informacje wskazujące, że astma ciężka jest powiązana z czynnikami genetycznymi, początkiem i czasem trwania choroby, zaostrzeniami i współistnieniem innych chorób, a także charakterystyką zapalenia.

Bel i wsp. (14) w oparciu o badanie klinicznie wyróżnili trzy rodzaje astmy ciężkiej: z częstymi zaostrzeniami, z przewlekłą obturacją, z opornością na kortykosteroidy.

Badania komórek zapalnych w astmie ciężkiej dokonywano stosując płwocinę indukowaną, materiał z płukania oskrzeli (BAL)) i bioptaty błony śluzowej oskrzeli. Wenzel i wsp. (15) badając udział różnych komórek zapalnych w patogenezie astmy ciężkiej poczynili obserwację, że w zapaleniu mogą dominować eozynofile lub neutrofile, a u części chorych zapalenie może być ubogokomórkowe. Hastie i wsp. (16) wykazali, że w szczególnie ciężkich postaciach astmy ciężkiej może być jednocześnie występowanie eozynofili i neutrofilii, a ponadto ilość tych komórek może być różna bez względu na to, czy u pacjenta jest duża czy mała ilość komórek lub na stosowane dawki kortykosterydów. Louis i wsp. (17) poczynili obserwację, że ilość eozynofili lub neutrofilii może u tego samego pacjenta zmieniać się, chociaż eozynofilia w płwocinie wydaje się być bardziej stabilna. Astma z eozynofilią ma uwarunkowania wynikające z odpowiedzi limfocytów TH 2. Natomiast mechanizm rozwoju astmy neutrofilowej jest ciągle niejasny, chociaż mogą w nim mieć znaczący udział stosowane kortykosteroidy i czynniki zależne od limfocytów TH 1. Podobnie nieznane są mechanizmy odpowiedzialne za astmę ubogokomórkową. Zatem i z tego punktu widzenia astma ciężka jest heterogenna, co może mieć istotne znaczenie w odpowiedzi na stosowane leczenie, a szczególnie na odpowiedź na kortykosteroidy. W podsumowaniu można stwierdzić, że astma jest chorobą heterogenną z różnymi fenotypami. Rozpoznanie fenotypu jest konieczne aby: zrozumieć patomechanizmy, poprawić aktualne leczenie, dać kluczowe podstawy dla nowych interwencji medycznych. Wynika to z faktu, że pomimo intensywnego wielolekowego leczenia dużymi dawkami wGKS i sGKS, wielu pacjentów z astmą ciężką pozostaje niekontrolowanych co stwarza pilną potrzebę uzyskiwania nowych, bardziej skutecznych opcji terapeutycznych.

Obecnie na podstawie licznych prac można stwierdzić, że nie ma zdecydowanych, dobrych definicji poszczególnych fenotypów astmy w tym także fenotypów astmy ciężkiej. W odniesieniu do tej ostatniej w zaleceniach ERS/ATS proponuje się wyróżnienie trzech podstawowych fenotypów (9):

- astma ciężka alergiczna ze wzrostem we krwi ilości eozynofili, a w powietrzu wydechowym zwiększonego stężenia FeNO
- astma ciężka neutrofilowa z dominującymi w drogach oddechowych neutrofilami (tę postać charakteryzują częste infekcje bakteryjne oraz oporność na kortykosteroidy, w rozpoznaniu tej postaci astmy ciężkiej należy brać pod uwagę nałóg palenia tytoniu przez pacjenta, a więc istnienia zespołu nakładania astma-POCHP)
- astma ciężka z przewlekłą utrwaloną obturacją oskrzeli, czyli taka w której doszło do znacznej przebudowy dróg oddechowych (tu także należy brać pod uwagę nałóg palenie tytoniu)

Niezwykle ważne z punktu widzenia pacjenta a także lekarza jest prawidłowe rozpoznanie astmy ciężkiej i farmakologiczne sposoby jej opanowania , sprowadzające się uzyskania dobrej kontroli. Dlatego ważne miejsce w analizie klinicznego przebiegu astmy mają badania zajmujące się oceną ciężkości i kontroli astmy.

## Ocena stopnia ciężkości i kontroli astmy

Ocena stopnia ciężkości astmy stanowi bardzo ważny krok w całościowym podejściu do chorego. Raport GINA 2014 zaleca aby ocena stopnia ciężkości astmy była dokonywana retrospektywnie ze stopnia leczenia, który doprowadza do uzyskania kontroli objawów oraz z zaostrzeń (11). W raporcie GINA 2014 powrócono do oceny ciężkości astmy na łagodną, umiarkowaną i ciężką. To nowe podejście do oceny stopnia ciężkości astmy zasługuje na mocne podkreślenie. Dokonywanie oceny stopnia ciężkości przed wprowadzeniem leczenia przeciwastmatycznego mogłoby doprowadzać do przypisywania choremu ciężkiej astmy nawet wtedy, gdy leczenie przesuwałoby stopień ciężkości na łagodny lub umiarkowany. W tej sytuacji utrzymanie rozpoznania ciężkiej astmy „stygmatyzuje” chorego i wpływa negatywnie na jego dalsze życie (na przykład aktywność fizyczną dzieci). Stopień ciężkości astmy określany na podstawie leczenia wyróżnia pięć stopni, przy czym astmę ciężką określa stopień czwarty i piąty (11).

W raporcie GINA 2006 ustalono, że osiągnięcie kontroli astmy, czyli opanowania jej objawów, to uniwersalny, terapeutyczny cel u chorych na przewlekłą astmę (2). Do oceny stopnia kontroli astmy w raporcie GINA 2014 zaproponowano dwa proste testy, wypełnione przez chorych (11). Pierwszy z nich to „Kwestionariusz Kontroli Astmy” (ACQ - Asthma Control Questionnaire). Drugi test to „Test Kontroli Astmy” (ACT - Asthma Control Test). Innym testem stosowanym w niektórych badaniach jest test ATAQ (ATAQ - Adult Asthma Therapy Assessment Questionnaire).

Problem oceny stopnia ciężkości astmy i jej kontroli był przedmiotem badań innych zespołów badawczych – badanie Kamińskiej i wsp. (18), badanie ENFUMOSA (19) i badanie TENOR (20).

W naszej ostatnio prezentowanej pracy wykazaliśmy, że ocena astmy musi być wielostronna, a nie tylko opierająca się na wypełnionym przez pacjenta kwestionariuszu (22). W badaniu TENOR dokonano po raz pierwszy oceny kosztów leczenia astmy. Okazało się, że koszty leczenia astmy niekontrolowanej w ciągu 2 lat obserwacji były ponad dwukrotnie większe niż astmy kontrolowanej wynosząc \$ 14 212 vs 6 452 (wartość \$ z 2002 r.) (23).

Na podstawie standaryzowanego i walidowanego kwestionariusza kontroli astmy ustalono, że w dużej populacji europejskiej astma jest dobrze kontrolowana tylko u 28% chorych (24). Ważnym badaniem, które dało podstawę do ustalenia warunków astmy dobrze kontrolowanej, częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej było badanie o akronimie GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study) (22), które wprowadziło dokładną charakterystykę astmy w pełni kontrolowanej, częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej. Kryteria tej oceny określane jako kryteria „GOAL”, zostały uproszczone w raporcie GINA 2014 (11). Wieloośrodkowe badanie GOAL sprowadzało się do stosowania optymalnego, jednolitego leczenia wGKS w połączeniu z LABA z oceną kontroli astmy. Wykazano, że u części chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę można uzyskać kontrolę astmy. Jednak u 38% z całej grupy kontroli nie uzyskano ale doustne GKS doprowadziły do dobrej kontroli zaledwie u dalszych 7% chorych. Badanie GOAL nie odzwierciedla codziennej praktyki lekarskiej, ale wnosi wiele informacji do wiedzy dotyczącej leczenia chorych na astmę, wykazując, że dostępne metody leczenia tej choroby są ciągle niewystarczające (22).

Badanie INSPIRE - (International Asthma Patient Insight Research . Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy ) (25). Jest to pierwsze, międzynarodowe badanie oceniające 3415 chorych z potwierdzoną astmą otrzymujących regularnie wGKS (30%) lub wGKS i LABA ( 70%). Oceny kontroli astmy dokonywano na podstawie wywiadu telefonicznego i kwestionariusza kontroli astmy (ACQ ) , który

pozwolił na stwierdzenie, że astma kontrolowana dotyczyła tylko 28% badanych, a niekontrolowana 51%, natomiast nie w pełni kontrolowana 21%. Badanie to jeszcze raz potwierdziło fakt, że leczenie astmy jest ciągle niedostateczne i to może właśnie leżeć u podłoża rozwoju astmy ciężkiej, która może rozwinąć się z łżejszych postaci astmy. Nie ma jednak zdecydowanych dowodów, że astma ciężka rozwija się z innych łagodniejszych form astmy wskutek jej nieleczenia lub leczenia niedostatecznego. Fenotyp astmy ciężkiej może mieć głębokie uwarunkowanie genetyczne ale na to nie ma także pewnych dowodów naukowych.

## Międzynarodowe zalecenia ERS/ATS dotyczące definicji, oceny i leczenia astmy ciężkiej

W 2014 zostały opublikowane międzynarodowe zalecenia dotyczące astmy ciężkiej opracowane przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Oddechowego i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (9). Komitet Naukowy opracował obecne zalecenia według systemu GRADE (ang. Grading of Recommendations, Assessment, Development, Evaluation). W tym systemie autorzy siłę rekomendacji wyrażają jako silne i wtedy piszą „zalecamy” lub jako warunkowe i wtedy stwierdzają „sugerujemy”. Ponadto autorzy tych zaleceń podkreślają, że ich wytyczne stanowią tylko podstawę do podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych, a nie należy ich traktować jako standardu opieki medycznej. Nowe wytyczne powstały w oparciu o wiedzę uzyskaną i opracowaną wcześniej a przedstawioną wycinkowo w pierwszej części tej pracy.

Definicja astmy ciężkiej według definicji ERS/ATS. Definicja ciężkiej astmy (ang. severe asthma) powinna być zarezerwowana dla pacjentów z astmą oporną na leczenie (ang. severe/refractory asthma) (9, 11). W podejściu do chorych z podejrzeniem astmy ciężkiej zalecenia ERS /ATS zalecają postępowanie trzystopniowe.

**Stopień 1.** Obejmuje potwierdzenie rozpoznania astmy i astmy trudnej do leczenia czyli astmy ciężkiej. Wykazano, że błędna diagnoza astmy niekontrolowanej może być postawiona u 12-30% chorych którzy na astmę nie chorowali. Diagnozowanie astmy podano dokładnie w raporcie GINA 2014 wraz z nową definicją astmy (11, 13).

**Stopień 2.** Odnosi się do odróżnienia astmy ciężkiej od astmy łagodniejszej. Jeśli rozpoznanie astmy i chorób współistniejących zostaną potwierdzone należy upewnić się, że astma u badanego pacjenta spełnia warunki definicji astmy ciężkiej.

**Stopień 3.** Należy określić czy astma ciężka jest kontrolowana czy niekontrolowana. Za astmę niekontrolowaną należy uznać taką, która spełnia choć jedno z następujących kryteriów:

- słaba kontrola objawów podmiotowych według Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ -Asthma Control Questionnaire) > 1,5 lub Testu Kontroli Astmy (ACT- Astma Control Test) < 20 punktów, lub astma częściowo kontrolowana według wytycznych raportu GINA przez okres ponad 3 miesięcy oceny
- częste, ciężkie zaostrzenia co najmniej 2-krotnie (każde > 3 dniowe) w ostatnim roku i wymagające leczenia systemowymi kortykosterydami (sGKS)
- poważne zaostrzenia: co najmniej jedna hospitalizacja, pobyt na oddziale intensywnej terapii lub zastosowanie mechanicznej wentylacji w ostatnim roku
- ograniczenie przepływów oddechowych: FEV1 < 80% wartości należnej po odstawieniu leku rozszerzającego oskrzela przy wartości FEV 1/FVC < dolnej granicy normy

**Stopień 4. i 5.** Tak więc na przestrzeni zaledwie kilku lat definicja ciężkiej astmy ulegała zmianom, ale szczególnie dużej zmiany dokonano w 2014 roku wprowadzając do pojęcia



astmy ciężkiej także jej postaci z 4. i 5. stopnia leczenia. Wynikało to z obserwacji, że astma w 4. i 5. stopniu, obok dużych dawek wGKS, często wymaga dodatkowego leczenia w postaci leków biologicznych, a mimo to pozostaje chwiejna (brittle asthma). Astma ciężka może być kontrolowana, ale ulega pogorszeniu po zmniejszeniu dużych dawek wGKS lub sGKS lub dodatkowych leków biologicznych. Astma niekontrolowana mimo prawidłowego leczenia spełnia postulaty astmy, która kryje się w pojęciach astmy odpornej na kortykosterydy lub astmy odpornej na leczenie.

## Astma ciężka - postępowanie diagnostyczne.

„Nie wszystko co świszczy jest astmą” to stwierdzenie powinno towarzyszyć lekarzowi, który spotyka się z chorym na astmę ciężką. W 2003 roku Robinson i wsp. (26) stwierdzili, że w przypadku pacjentów z „typowymi” objawami astmy, ale bez odpowiedzi na właściwe leczenie przeciwzapalne należy ponownie przeprowadzić dokładną, rozszerzoną diagnostykę. Jednym z ważnych problemów, który często staje przed lekarzem to rozstrzygnięcie czy u leczonego chorego astma jest niekontrolowana czy właściwa astma ciężka. Zatem powstaje pytanie jak odróżnić od siebie te dwie postaci astmy? Większość pacjentów może osiągnąć dobrą kontrolę astmy z minimalnymi zaostrzeniami stosując regularne leczenie kontrolujące. Ale niektórzy pacjenci nie osiągają tego celu nawet na maksymalnym leczeniu (9, 11). Zależy to u nich od właściwej ciężkiej, odpornej na leczenie astmy (ang. refractory/ severe asthma). Natomiast u innych pacjentów ciężkość przebiegu choroby zależy od chorób współistniejących, ekspozycji na zanieczyszczenia, czy czynników psychofizycznych. Ta postać astmy jest trudna do leczenia (ang. difficult-to-treat asthma), ale możliwa po usunięciu czynników, które decydują o ciężkim przebiegu. W astmie trudnej niektóre czynniki nie mogą być usunięte i z tego powodu nie można uzyskać kontroli astmy. Wtedy astma trudna staje się właściwą astmą ciężką. Do astmy ciężkiej należy także astma oporna na leczenie kortykosterydami. Tak więc postawienie rozpoznania ciężkiej astmy wymaga zawsze rozważenia, czy nie występują okoliczności, które decydują o braku kontroli astmy, a które można usunąć. Astma ciężka to taka postać astmy, która wymaga leczenia dużymi dawkami wGKS / LA $\beta$ A, aby astma nie stała się niekontrolowana lub astma, która pozostaje niekontrolowana, mimo tego leczenia (9, 11). Jednak zawsze należy brać pod uwagę fakt, że wielu chorych na astmę niekontrolowaną jest leczonych zbyt małymi dawkami leków przeciwzapalnych lub nieodpowiednimi lekami, mają stałe problemy z przystosowaniem do leczenia (zła adherencja), które przyjmuje różne postaci (np. niewłaściwy inhalator, zbyt częsta konieczność stosowania leków, leki w dwóch różnych inhalatorach). Brak adherencji, czyli przystosowania się do zalecanego leczenia należy zawsze rozważyć u wszystkich chorych, u których nie można uzyskać dobrej kontroli astmy, ponieważ brak adherencji może dotyczyć od 32 do 56% chorych.

Ponowna ocena chorych na ciężką nie poddającą się leczeniu astmę (ang. severe /refractory asthma) powinna obejmować wywiad i badanie przedmiotowe (9, 11). Wywiad obejmuje następujące elementy:

- historia choroby - początek choroby, wywiad rodzinny, odpowiedź na różne leki przeciwastmatyczne
- zaostrzenia astmy częstość, nasilenie, hospitalizacje
- narażenia zawodowe, środowiskowe, alergeny
- nałóg palenia tytoniu w przeszłości i obecnie
- zapalenie zatok, polipy nosa i obecność innych chorób współistniejących
- stosowanie kwasu acetylosalicylowego i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),  $\beta$ -blokerów, estrogenów, inhibitorów enzymu konwertującego angiotenzynę
- obecność reflusu żołądkowo-przełykowego
- obecność zespołu bezdechów sennych

- wpływ miesiączkowania na przebieg astmy
- problemy psychologiczne i psychiatryczne

Badanie przedmiotowe obejmuje:

- określenie BMI (Body Mass Indeks)
- zbadanie, czy nie występują inne choroby, takie jak polipy nosa, zapalenie zatok, które mogą utrudniać leczenie
- badania w kierunku współwystępowania innych chorób np. niewydolności krążenia, zatorowości płucnej
- wywiad i badanie w kierunku wykrycia działań niepożądanych stosowanego leczenia

Badania podstawowe i ponowna ocena obejmują:

- testy czynności płuc - spirometria z testem odwracalności obturacji i wziewnym testem prowokacyjnym
- ocenę stopnia ciężkości astmy wg kwestionariuszy ACQ, ACT, ATAQ
- ocenę nasilenia zapalenia dróg oddechowych poprzez pomiar nadreaktywności oskrzeli, FeNO w powietrzu wydechowym, składu komórkowego w płwocinie indukowanej
- bronchoskopię, biopsję błony śluzowej
- badania alergologiczne: stężenie IgE w surowicy, ilość eozynofili we krwi, testy skórne z alergenami
- ocenę ilości zaostrzeń i ciężkości zaostrzeń astmy
- badania w kierunku chorób współistniejących - EKG, USG, TK klatki piersiowej w tym metodą HRCT, które należy wykonywać tylko w wyjątkowych sytuacjach, kiedy stwierdza się nietypowy obraz kliniczny.

Rozpoznanie astmy ciężkiej musi być potwierdzone obecnością typowych objawów astmy i obiektywnymi dowodami zmienności obturacji i/ lub nadreaktywności oskrzeli

Badanie odwracalności obturacji po SA $\beta$ A i/ lub GKS jest wartościowe, ale test prowokacji jest czulszy i bardziej swoisty (27). Wykonywanie tego testu u chorych na ciężką astmę z dużą obturacją ale bez jej odwracalności budzi zawsze duże obawy o nasilenie tej obturacji podczas testu prowokacji wziewnej. Autorzy tego artykułu wykonywali to badanie w warunkach szpitalnych i stwierdzili, że progowa dawka histamny u tych chorych jest zdecydowanie większa niż u osób z astmą umiarkowaną. Stąd wysuwają hipotezę, że przebudowa oskrzeli w astmie ciężkiej może decydować o zmniejszeniu nadreaktywności oskrzeli. Ponieważ odróżnienie astmy ciężkiej z przebudową oskrzeli (ang. remodeling) od astmy umiarkowanej jest trudne, i nie zawsze astma ciężka przebiega z wyraźnym remodelingiem to dlatego autorzy zalecają żeby badanie nadreaktywności oskrzeli ograniczać tylko do wyjątkowych przypadków (28).

W rozpoznaniu astmy ciężkiej zawsze należy rozważyć udział:

- alergenów i czynników środowiskowych np. palenie tytoniu, narażenia zawodowe
- chorób współistniejących (Tabela I)
- podatności na leczenie ze sprawdzeniem techniki przyjmowania leków, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może dotyczyć nawet połowy chorych i ich ujawnienie jest często bardzo trudne.

Analiza tych czynników może zmienić przebieg astmy z ciężkiej na umiarkowaną (9,10). Dlatego zawsze należy dążyć do rozpoznania czynników odpowiadających za brak kontroli astmy, zmniejszyć narażenie na te czynniki i właściwie leczyć choroby

współistniejące. Jeśli po prawidłowym rozpoznaniu astmy, takie postępowanie nie przyniesie kontroli astmy to można rozpoznać astmę ciężką oporną na leczenie.

Przyczyny nawracających świstów, które mogą naśladować astmę. W procesie diagnostycznym astmy ciężkiej należy brać pod uwagę fakt, że u chorego może występować inna choroba, która naśladuje astmę ciężką. Dlatego ostateczna diagnostyka astmy ciężkiej powinna być dokonywana przez alergologa lub pneumonologa przy współdziałaniu innych specjalistów. W tabeli II podano choroby i anomalie, które mogą przebiegać ze świstami i naśladować astmę u dzieci i u dorosłych (według poz.9).

W tabeli III podano problemy, które należy rozważyć przed postawieniem rozpoznania ciężkiej astmy według raportu GINA 2014. Natomiast w tabeli IV przedstawiono ogólne zasady postępowania w ciężkiej astmie według raportu GINA 2014.

**TABELA 1** Choroby współistniejące w astmie ciężkiej (9)

<b>Ciężka astma - choroby współistniejące i inne czynniki</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie zatok obocznych nosa i polipy nosa i zatok</li> <li>• refluks żołądkowo-przełykowy (GORD -Gastro-oesophageal reflux disease)</li> <li>• nadwrażliwość na NLPZ, stosowanie blokerów enzymu konwertującego angiotenzynę, estrogenów i blokerów <math>\beta</math></li> <li>• zespół bezdechu sennego</li> <li>• zaburzenia hormonalne (menstruacja – 40% kobiet ma pogorszenie astmy w okresie przedmenstruacyjnym, ale nie mają pogorszenia odpowiedzi na <math>\beta 2</math>-agonistów i GKS, choroby tarczycy, menopauza)</li> <li>• choroby psychiczne, w tym depresja</li> <li>• otyłość</li> <li>• zespół hiperwentylacji</li> <li>• dysfunkcja strun głosowych</li> <li>• palenie tytoniu i obecność chorób wynikających z palenia tytoniu</li> </ul>

**TABELA 2** Choroby i anomalie, które mogą naśladować astmę (9)

<b>Dzieci</b>	<b>Dorośli</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe zapalenie zatok</li> <li>• dysfunkcja strun głosowych</li> <li>• zapalenie oskrzelików</li> <li>• refluks żołądkowo-przełykowy</li> <li>• rakowiak lub inne guzy</li> <li>• patologiczne zmiany w śródpiersiu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół hiperwentylacji i napady paniki</li> <li>• przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> <li>• obturacja dużych dróg oddechowych (np. guz tchawicy)</li> <li>• zainhalowanie ciała obcego</li> <li>• zespół dysfunkcji strun głosowych</li> <li>• zarostowe zapalenie oskrzelików</li> <li>• alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych</li> <li>• niepożądane reakcje polekowe</li> <li>• zespoły hipereozynofilowe</li> <li>• rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza</li> <li>• choroby śródmiąższowe</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• obturacja dużych dróg oddechowych</li> <li>• infekcje wirusowe</li> <li>• dysplazja oskrzelowo-płucna</li> <li>• mukowiscydoza</li> <li>• gruźlica</li> <li>• wrodzone dysfunkcje</li> <li>• aspiracja ciała obcego</li> <li>• zespół nieruchomych rzęsek</li> <li>• wrodzone choroby serca</li> <li>• choroby śródmiąższowe płuc</li> <li>• choroby tkanki łącznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby układu krążenia – zastoinowa niewydolność krążenia</li> <li>• zatorowość płucna</li> <li>• aspergilloza oskrzelowo-płucna</li> <li>• nabyta wiotkość tchawicy i oskrzeli</li> <li>• eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss)</li> </ul>
---	--

**TABELA 3** Przyczyny wadliwego rozpoznania astmy ciężkiej wg. raportu GINA 2014

- zła technika inhalacji (dotyczy około 80% chorych)
- zła akceptacja leku (zły inhalator, lęk przed stosowaniem wGKS)
- błędna diagnoza astmy
- współwystępowanie innych chorób
- stałe narażenie na czynniki uczulające i drażniące w domu i miejscu pracy

## Leczenie astmy ciężkiej

W leczeniu astmy raport GINA 2014 zaleca brać pod uwagę charakterystykę lub fenotyp astmy, który pozwala przewidzieć prawdopodobną odpowiedź na leczenie, łącznie z preferencjami pacjenta i z praktyczną edukacją. Leczenie astmy powinno ściśle być związane z ciężkością astmy i stopniem kontroli (11).

### Leki stosowane do długotrwałego leczenia astmy

W raporcie GINA z roku 2005 dokonano podziału leków stosowanych w astmie na dwie grupy, to jest leki kontrolujące oraz leki przynoszące ulgę czyli znoszące duszność. Ten podział leków został utrzymany w następnych raportach, a także w tym z 2014 roku.

**Leki kontrolujące** (ang. controllers) stosowane są do stałego, przewlekłego leczenia. Do tej grupy należą przede wszystkim wziewne kortykosteroidy, długo działający  $\beta$ 2-agoniści, a także leki o słabym działaniu przeciwzapalnym to jest leki przeciwleukotrienowe, preparaty teofiliny o przedłużonym działaniu, a także kromony. W tej grupie leków znajdują się także leki o działaniu biologicznym, chociaż ich skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo są w trakcie intensywnych badań. Należą do nich np.

omalizumab (monoklonalne przeciwciało anty-IgE) czy mepolizumab lek o działaniu anty IL-5.

**Leki przynoszące ulgę** (relievers), tzw. ratujące (rescue) czyli rozszerzające oskrzela. Leki te należy zalecać wszystkim chorym na żądanie (ang.as needed) w celu przerwania duszności, a także zapobiegania powysiłkowemu napadowi duszności oraz w czasie zaostrzenia astmy. Należą tu krótko działający  $\beta_2$ -agoniści (salbutamol, fenoterol, terbutalina), krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (bromek ipratropium) i doustne kortykosteroidy.

**Kortykosteroidy** w leczeniu astmy ciężkiej. Są to najskuteczniejsze leki przeciwzapalne, ponieważ zmniejszają patomorfologiczne wykładniki zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli. Leki te znacząco łagodzą duszność i kaszel, zmniejszają częstość i nasilenie zaostrzeń, poprawiają czynność płuc i jakość życia. W astmie ciężkiej często stwierdza się oporność na GKS czyli zmniejszoną odpowiedź, która polega na niemożności uzyskania kontroli astmy lub na pogorszeniu kontroli gdy dochodzi do zmniejszania dawki tych leków (29). Przyczyny oporności na GKS, które mogą być różnorodne, podano w tabeli V. Wymaga to stosowania większych dawek GKS niż stosuje się w astmie umiarkowanej, w której zwiększanie dawki wGKS zazwyczaj nie przynosi wyraźnej poprawy klinicznej (30). Oporność na GKS może ulec zmniejszeniu przy równoczesnym stosowaniu innych leków, ale takie podejście nie jest jeszcze naukowo udokumentowane, chociaż są już przesłanki, że leki biologiczne mogą poprawić kliniczny przebieg astmy ciężkiej poprzez modulację zapalenia.

Zmniejszenie niewrażliwości na GKS można także uzyskać po zaprzestaniu palenia papierosów przez chorego na astmę lub zmniejszenie masy ciała, a także suplementację witaminą D (31,32,33).

Astma jest w większości przypadków chorobą małych dróg oddechowych. Dlatego w astmie ciężkiej można uzyskać lepszą kontrolę stosując preparaty wGKS superdrobnocząstkowe do których należą cyklezonid i dwupropionian beklometazonu w połączeniu z formoterolem (11, 13,34,35). P. Górski wykazał, że cyklezonid w dużej dawce stosowany u chorych na ciężką astmę jest lekiem przynoszącym oczekiwaną poprawę i bezpiecznym (36). Biorąc pod uwagę fenotypy komórkowe astmy ciężkiej i ich odpowiedź na kortykosteroidy, wykazano, że w astmie eozynofilowej można uzyskać dobrą odpowiedź na duże dawki wGKS (37). Natomiast w astmie neutrofilowej odpowiedź nawet na duże dawki wGKS jest zmniejszona (38).W badaniach SARP około 30% chorych wymagało stałego leczenia systemowymi (doustnymi, lub domięśniowymi) GKS. Stosując te leki należy liczyć się z licznymi działaniami niepożądanymi. Ponadto do chwili obecnej nie wiadomo czy leki te lepiej stosować przewlekłe w małych dawkach, czy podawać je tylko okresowo ale w większych dawkach (9).

**Długo działający  $\beta_2$ -agoniści.** Leki te wykazują działanie rozszerzające oskrzela, ale również kontrolujące przebieg astmy, ale tylko wtedy, gdy podawane są w połączeniu z wGKS. Stosowanie LA $\beta$ A w monoterapii okazało się wysoce niebezpieczne, mogąc doprowadzić do ciężkich zaostrzeń astmy a nawet zgonu (34). Pierwszymi LA $\beta$ A były formoterol i salmeterol. Leki te należy stosować dwa razy dziennie. Obecnie do leczenia astmy i POCHP wprowadzono nowych  $\beta_2$ -agonistów, które działają bardzo długo (ultra długo). Leki te stosuje się jeden raz na dobę. Należą do nich indakaterol i wilanterol (34).

## Leczenie podtrzymujące i doraźne

Ta metoda leczenia astmy połączeniem wGKS i LABA daje lepsze opanowanie objawów choroby niż to można uzyskać przez zwiększenie dawki kortykosteroidu. W badaniu

SMART (The Single Inhaler for Maintenance and Relief Therapy) udowodniono, że u chorych leczonych mniejszą dawką budesonidu z formoterolem w jednym inhalatorze podawanymi przewlekle i na „żądanie” uzyskuje się lepszy przebieg astmy niż u chorych leczonych dwukrotnie większą dawką budesonidu (39). Ta nowa metoda leczenia, która odnosi się tylko do połączenia wGKS z formoterolem w polskim piśmiennictwie została określona jako metoda podtrzymująca i doraźna czyli LP i D (40). W raporcie GINA 2014 metodę LP i D zaleca się stosować od 3. stopnia. Tak więc u chorych na astmę ciężką ta metoda może dać lepsze opanowanie objawów niż stosowanie dużych dawek kortykosteroidów.  $\beta$ 2-agonistów nie należy przewlekle podawać w nebulizatorach, gdyż postępowanie to może odpowiadać za opóźnienie właściwego leczenia.

**Tiotropium** - długo działający lek przeciwcholinergiczny (LAMA - Long acting muscarinic antagonist) od 2014 roku znalazł zastosowanie w astmie ciężkiej (41).

**Inne leki.** Leki przeciwleukotrienowe (montelukast), preparaty teofiliny o przedłużonym działaniu ze względu na słabe działania przeciwzapalne znajdują zastosowanie tylko w wyjątkowych sytuacjach.

### Leki dodatkowe dla chorych na ciężką astmę.

Stosowanie tych leków należy rozważyć, gdy pacjent ma przewlekłe objawy i/ lub zaostrzenia mimo optymalnego leczenia dużymi dawkami wGKS i LA $\beta$ A i leczenia środkami modyfikującymi zaostrzenia. Należy do nich głównie omalizumab, który zalecany jest do leczenia astmy ciężkiej, alergicznej, niekontrolowanej. Lek poprawia kontrolę astmy, pozwala zmniejszyć dawkę stosowanych kortykosteroidów, zmniejsza częstość zaostrzeń i nieplanowanych interwencji medycznych (42).

Poprawy należy spodziewać się w ciągu maksymalnie czterech miesięcy. Jeśli po tym czasie nie ma poprawy w całościowej ocenie stanu pacjenta to dalsze stosowanie omalizumabu poprawy już nie przyniesie. Obecnie w badaniach klinicznych znajdują się inne leki biologiczne, takie jak na przykład mepolizumab i reslizumab, będących przeciwciałami przeciwko interleukinie-5. Wykazano korzystne ich działanie u chorych na astmę ciężką z eozynofilią (43). U chorych na ciężką astmę z nawracającymi zaostrzeniami na tle alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej sugeruje się stosowanie leków przeciwgrzybiczych

□

**TABELA 4** Ogólne zasady postępowania w ciężkiej astmie według raportu GINA 2014

- sprawdź stosowanie inhalatora
- przedyskutuj adherencję do leku
- potwierdź diagnozę astmy
- usuń potencjalne czynniki ryzyka
- oceń i lecz choroby współistniejące
- rozważ stopień leczenia
- rozważ konsultacje specjalistów

**TABELA 5** Przyczyny oporności na kortykosteroidy (30)

- zmniejszona ekspresja receptorów dla sterydów
- zmniejszona zdolność wiązania sterydu z receptorem
- tworzenie kompleksów receptora sterydowego z czynnikami transkrypcyjnymi
- zredukowana deacetylacja histonu
- istnienie  $\beta$ -izoformy receptora
- ujemne działanie  $\beta$ 2-agonistów, infekcji wirusowych, endogennych hormonów żeńskich

## Termoplastyka oskrzeli

Ta metoda nie znalazła jeszcze stałego miejsca w leczeniu astmy ponieważ nieznane są następstwa tego inwazyjnego leczenia. Metoda ta obecnie zalecana jest tylko w badaniach klinicznych (44). Długo terminowe działanie termoplastyki oraz bezpieczeństwo jej stosowania są ciągle nieznane i dlatego konieczne są dalsze badania nad tą metodą.

## Leki niezalecane

Należą tu antybiotyki makrolidowe, metotreksat, cyklosporyna A, sole złota, dożylnie stosowanie immunoglobuliny G. Skuteczność tych leków jest niepewna, a stosowanie może doprowadzić do lecznych działań niepożądanych.

Mimo rozległych badań klinicznych i podstawowych w astmie ciężkiej pozostaje jeszcze wiele problemów do zbadania.

Należą do nich określenie rozpowszechnienia, rozpoznanie fenotypów klinicznych, ustalenie fenotypowych markerów zapalenia, opracowanie testów oceny małych dróg, określenie historii naturalnej u dzieci i dorosłych, zbadanie genotypów, określenie roli w rozwoju astmy ciężkiej mikroorganizmów, takich jak wirusów, bakterii, grzybów, określenie, czy duże dawki GKS doprowadzają do infekcji układu oddechowego, ustalenie czy reakcja alergiczna ma wpływ na przewlekłość, remodeling, odpowiedź na leczenie, ustalenie czy ciężkość astmy można przewidzieć z charakteru zmian zapalnych i markerów molekularnych, ustalenie znaczenia TH-2 oraz przyczyn oporności na kortkosteroidy a także roli komórek strukturalnych, szczególnie mięśni gładkich oskrzeli.

□

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.08.17  
Zaakceptowano do druku 2015.08.21

Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)