

# Astma wczesnodziecięca – postępowanie w zaostrzeniach i okresach remisji

Prof. dr hab. n. med.  
**Danuta Chmielewska-  
Szewczyk**

emerytowany profesor, WUM

T E R A P I A

## Young children asthma – treatment exacerbations and periods of remission

### S U M M A R Y

The diagnosis and management in young children asthma are very difficult. Different clinical investigations have demonstrated that the prolonged treatment with inhaled glucocorticosteroids (wGKS) of the high risk group young children, being very efficient, does not change the natural history of asthma. Recently there is a growing interest in the leukotriene receptor antagonists (LTRA) that can be administered, according to the international consensus (PRACTALL), not only as an add-on treatment in the wGKS therapy but also they showed to be efficient in monotherapy of the intermittent and persistent mild to moderate asthma. The article presents the useful properties of the LTRA and the indications for their administration in asthma and others as in exercise induced asthma, or allergic rhinitis.

**Astma wczesnodziecięca jest trudnym problemem zarówno z punktu widzenia diagnostyki jak i postępowania. Różne badania kliniczne wykazały, że przewlekłe leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) małych dzieci z grup wysokiego ryzyka, dając bardzo dobre wyniki leczenia, nie zmienia naturalnej historii astmy. Ostatnio wzrasta zainteresowanie lekami przeciwleukotrienowymi (LTRA), które, zgodnie z międzynarodowym konsensusem (PRACTALL), mogą być stosowane nie tylko, jako leki w terapii dodanej z wGKS, ale także w monoterapii, w astmie sporadycznej, w astmie przewlekłej od łagodnej do umiarkowanej, w powysiłkowym skurczu oskrzeli, w alergicznym nieżycie nosa i in. W artykule omówiono przydatne właściwości leków antyleukotrienowych i rozszerzone wskazania gdzie mogą być stosowane.**

Chmielewska-Szewczyk D.: Astma wczesnodziecięca – postępowanie w zaostrzeniach i okresach remisji. *Alergia*, 2010, 3: 19-21

Nikogo nie trzeba przekonywać, że dla prawidłowego i skutecznego postępowania w astmie u dzieci potrzebne jest właściwe rozpoznanie. Nierzadko spotykamy dzieci długo leczone, jak pacjenci chorzy na astmę, choć wcale na astmę nie chorują i wymagają zupełnie innego postępowania [5, 6]. Coraz częściej trafiają do poradni alergologicznej niemowlęta, które już były leczone wGKS i lekami rozkurczającymi oskrzela bez żadnych prób rozpoznawania ich dolegliwości, co trudno uznać za postępowanie prawidłowe. Jednak przypadki rozpoznanej już astmy powinny być konsekwentnie leczone zwłaszcza

u dzieci z grup wysokiego ryzyka obciążonych alergią rodzinnie lub/i z AZS czy alergią pokarmową w wywiadzie.

## Leczenie podczas zaostrzeń choroby.

Astma dziecięca występuje najczęściej w postaci epizodycznej (~75%). Epizody zaostrzeń spowodowane przeważnie infekcjami lub kontaktem z alergenem występują naprzemiennie z okresami bezobjawowymi. W astmie przewlekłej, zwłaszcza ciężkiej zaostrzenia występują częściej, przeważnie mają ciężki przebieg, mogą prowadzić do niewydolności oddechowej i wymagają szybkiej hospitalizacji. Zaostrzenia w astmie epizodycznej są rzadsze, ale mogą przebiegać z gwałtownie narastającymi ciężkimi objawami i koniecznością leczenia szpitalnego. Nie można ich lekceważyć.

Leczenie astmy u dzieci, w tym zaostrzeń choroby zostało dość precyzyjnie opracowane przez różne zespoły polskich pediatrów; jest dostosowane do nowych międzynarodowych trendów w leczeniu [6, 7, 8].

## Glikokortykosteroidy wziewne

Jak wiadomo, lekami przeciwzapalnymi pierwszego rzutu w terapii wszystkich postaci astmy są glikokortykosteroidy wziewne. W ciężkich zaostrzeniach przeważnie nie wystarczają zwiększone dawki wGKS i regularnie podawane  $\beta_2$  mimetyki w nebulizacji, lub z dozownika ciśnieniowego przez komorę powietrzną. Glikokortykosteroidy należy wówczas podawać dożylnie. Szybko działające  $\beta_2$  mimetyki mogą być stosowane dożylnie, lub w nebulizacji odpowiednio często do potrzeb.

**Podkreślenia wymaga fakt, że w ciężkim zaostrzeniu stosowanie samych leków rozkurczowych nie przyniesie poprawy bez dostatecznej dawki GKS. Nawet w zaostrzeniu z towarzyszącą infekcją bakteryjną u chorego na astmę należy stosować systemowe GKS z jednoczesnym podaniem odpowiedniego antybiotyku. W infekcjach wirusowych, które najczęściej są przyczyną zaostrzenia antybiotyk nie jest potrzebny.**

## Leki przeciwleukotrienowe

Badacze australijscy proponują, aby w łagodnych zaostrzeniach podczas infekcji górnych dróg oddechowych podać krótko leki przeciwleukotrienowe, które ich zdaniem hamują proces zapalny i łagodzą objawy skracając czas pobytu dziecka w domu i absencję rodziców w pracy. Autorzy ci podając montelukast odnotowali redukcję objawów u 14% leczonych, ustąpienie nocnych wybudzeń u 8.6% dzieci i zmniejszenie nieprzewidzianych wizyt lekarskich u 28.5%. Jednak warunkiem korzystnego działania LTRA w takich zaostrzeniach jest włączenie leku już przy pierwszych objawach choroby [9].

Bacharier wraz z grupą lekarzy należących do „Childhood Asthma Research and Education Network” [10] zaproponowali krótkie, 7-dniowe leczenie epizodów ostrej obturacji oskrzeli podaniem wGKS, lub LTRA u dzieci od 12 do 59 m. ż. Badanie trwało rok, było randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo. Pacjentów (238) podzielono na 3 grupy. Poza albuterolem otrzymywali budesonid, lub montelukast, albo placebo. To krótkie leczenie każdego epizodu duszności u małych dzieci nie spowodowało redukcji dni bez obturacji ani zmniejszenia ilości dodatkowych wizyt u lekarza, nie zmniejszyło też ilości doustnych GKS podawanych w zaostrzeniach, ale zarówno u otrzymujących wGKS, jak i montelukast obserwowano złagodzenie kłopotów z oddychaniem i poprawę reakcji na wysiłek w porównaniu z grupą kontrolną. Ten korzystny wynik był najbardziej widoczny u dzieci z dodatnim testem API i korelował z ilością

podawanych wcześniej GKS doustnych. Ostatnie 2 prace [9, 10] wydają się interesujące, gdyż badają wpływ krótkiego podawania leków kontrolujących (wGKS, LTRA) na wyniki leczenia zaostrzeń w astmie umiarkowanej do ciężkiej u małych dzieci.

**Wyniki obu prac są podobne i być może uzasadniają w pewnym stopniu tak częste u nas włączanie wGKS na parę dni podczas epizodów obturacji w najmłodszych grupach wiekowych. Autorzy podkreślają, że podobnie skuteczne są LTRA, jeśli podajemy je w obturacji sprowokowanej infekcją, już przy pierwszych objawach choroby.**

## **Postępowanie w okresie bezobjawowym choroby.**

W astmie epizodycznej, jak i wszystkich postaciach astmy przewlekłej (łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej) dążymy do pełnej kontroli choroby. Możemy ją uzyskać poprzez stosowanie leków kontrolujących (przeciwzapalnych), przede wszystkim wGKS, które podajemy w najmniejszej dawce, jaka chroni pacjenta przed zaostrzeniem. Jednak wyniki przewlekłego leczenia wGKS dzieci z grup wysokiego ryzyka wykazały (badanie PEAK), że przewlekłe stosowane glikokortykosteroidy nie zapobiegają wystąpieniu astmy nawet wtedy, gdy są podawane bardzo wcześnie, zanim doszło do rozwoju pełnoobjawowej choroby [11].

Do badania IFWIN (Inhaled Fluticasone in Wheezy Infants) randomizowano dzieci poniżej 2 r. ż., które były obciążone alergią rodzinną i miały nawracające epizody obturacji w wywiadzie. Otrzymywały Flutikazon lub placebo. Monitorowano je przez 5 lat, w czasie których w obu grupach rozpoznawano astmę równie często [12]. Nadzieje, że wGKS podawane przewlekłe zmienią naturalny przebieg astmy nie potwierdziły się. W leczeniu są jednak bardzo skuteczne, choć nie pozbawione objawów ubocznych (grzybica jamy ustnej, dysfonia, infekcje, osteoporoza, zaburzenia wzrastania, otyłość i inne). Trzeba przyznać, że dawki wGKS, jakie zalecane są małym dzieciom nie powodują na ogół objawów niepożądanych, które mogą się jednak pojawiać przy konieczności częstego lub przedłużonego leczenia systemowego.

W tej sytuacji bardziej niż dotąd zwrócono uwagę na drugą grupę leków przeciwzapalnych, jakimi są leki przeciwleukotrienowe. W Polsce dysponujemy lekami blokującymi receptory dla leukotrienów cysteinowych (montelukast, zafirlukast). Zileuton, inhibitor syntezy leukotrienów nie został u nas zarejestrowany.

**Najlepiej poznano montelukast, głównie w badaniach u dzieci. Jest stosowany w Polsce blisko 20 lat i ma opinię leku bezpiecznego nawet u dzieci najmłodszych [13, 14, 15]. Barnes i wsp. uważają, że małe dzieci lepiej odpowiadają na LTRA niż młodzież i dorośli [16].**

Starając się poznać mechanizmy, dzięki którym LTRA mają korzystny wpływ na przebieg chorób alergicznych wykazano, że obniżają eozynofilię i degranulację eozynofiliów, co wiąże się z wygaszaniem zapalenia w drogach oddechowych i zmniejszeniem częstości nawracających obturacji [17]. LTRA obniżają stężenie NO w powietrzu wydychanym [18]. Obserwowano też poprawę wskaźników funkcji układu oddechowego u leczonych montelukastem [18, 19] i wpływ na LTE<sub>4</sub> w powietrzu wydychanym u dzieci z astmą [20].

Przeprowadzono bardzo dużo prób klinicznych i badań nad skutecznością montelukastu u dorosłych i dzieci w porównaniu z placebo wykazując wyraźne zmniejszenie objawów nocnych i dziennych, obniżenie liczby zaostrzeń i zużycia leków dodatkowych, zwiększenie ilości dni wolnych od objawów. [ryc.1.] Odnotowano objawy niepożądane

(przemijający ból głowy, brzucha, kłopoty z zasypianiem, wysypki skórne) nie większe niż w grupie placebo [14].

Liczne badania zostały przeprowadzone na dużych grupach dzieci z astmą już rozpoznaną lub objawami nawracającej obturacji oskrzeli. Porównywanie wyników leczenia montelukastem z wGKS w małych dawkach wskazywało na przewagę jednego lub drugiego leku.

Badanie MOSAIC [22] było badaniem wielo ośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym. Prowadzono je przez rok u dzieci w wieku 6 – 14 lat. Obejmowało 495 dzieci otrzymujących 5 mg montelukastu i 499-cioro, którym podawano flutikazon 2 razy dziennie po 100µg w nebulizacji. Po leczeniu stwierdzono w obu przypadkach zwiększenie liczby dni wolnych od objawów, ale pacjenci leczeni montelukastem mieli więcej napadów astmy i musieli częściej przyjmować doustne GKS. Oba leki były dobrze tolerowane, ale pacjenci otrzymujący Flutikazon mieli mniejszy przyrost wzrostu po roku leczenia.

Inne badania porównujące skuteczność montelukastu (4 lub 5 mg) u małych dzieci (2-5 lat) z budezonidem 0.5 mg 1 x dz. w nebulizacji nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami, ale czas do pierwszego zaostrzenia astmy był dłuższy w grupie budezonidu [21].

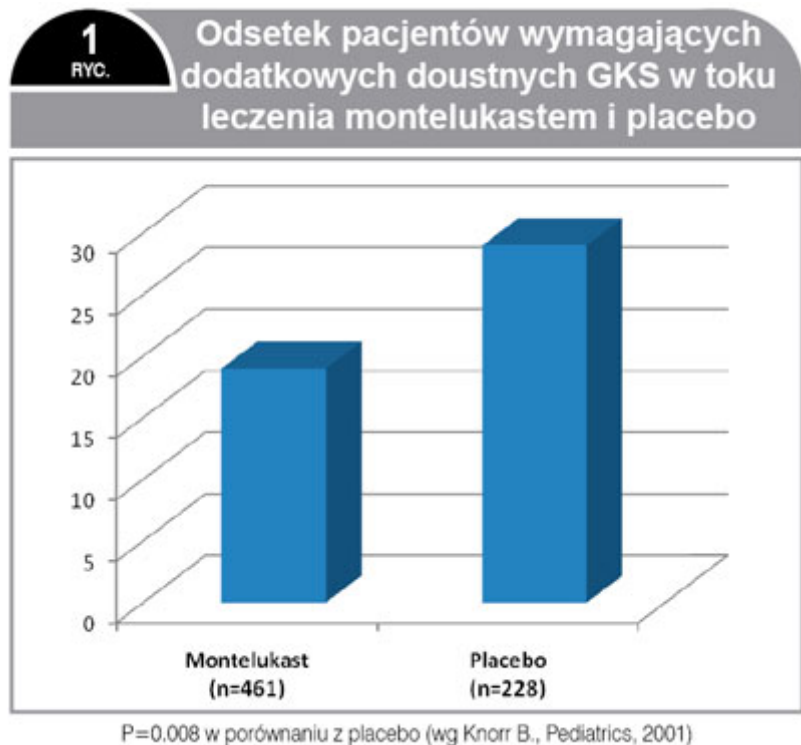
Obecnie wskazania do leczenia LTRA są bardzo szerokie u dorosłych, jako terapia dodana do wGKS w ciężkiej astmie aspirynowej, w skurczu oskrzeli prowokowanym wysiłkiem, w uciążliwym nieżycie nosa [23], w którym dominuje obrzęk. Są również pojedyncze, głównie kazuistyczne doniesienia o dobrych wynikach leczenia dorosłych z AZS [24].

## **Wskazania do leczenia LTRA alergii u dzieci i dorosłych**

- **w astmie epizodycznej zapobiegawczo [9, 13]**
- **w astmie przewlekłej łagodnej do umiarkowanej w monoterapii, jako alternatywa dla wGKS [2, 10, 14]**
- **w astmie przewlekłej umiarkowanej i ciężkiej, jako terapia dodana do wGKS, aby poprawić kontrolę astmy bez konieczności zwiększania dawki wGKS**
- **w infekcjach wirusowych prowokujących epizody obturacji oskrzeli [9, 10]**
- **w powysiłkowym skurczu oskrzeli, aby zmniejszyć częstość zaostrzeń astmy u dzieci poniżej 5 r. ż.**
- **w astmie aspirynowej**
- **w alergicznym nieżycie nosa**
- **w atopowym zapaleniu skóry?**
- **w razie objawów ubocznych po GKS lub steroidofobii opiekunów**

Stosowanie montelukastu u dzieci jest polecane w profilaktyce w astmie sporadycznej i przewlekłej o lekkim przebiegu, w stanach bronchospastycznych wywołanych infekcjami wirusowymi i wysiłkiem.[27] Warto pamiętać, że wykonywanie testów skórnych nie wymaga odstawienia montelukastu.

Nie wszyscy pacjenci w podobnym stopniu odpowiadają na leczenie montelukastem. W niektórych pracach próbowano określić fenotyp alergika, który może sugerować dobrą odpowiedź na LTRA [25, 26,28]. Szeffler i wsp. uważają, że na montelukast odpowiadają lepiej pacjenci młodszy z krócej trwającą chorobą, częstymi infekcjami wirusowymi. Natomiast na GKS lepiej odpowiadają pacjenci w upośledzoną funkcją płuc lub / i dużym stężeniem we krwi markerów zapalenia alergicznego. Rabinovitch i wsp.zakładają również, że jest pewna populacja pacjentów, którzy lepiej reagują na LTRA i mogą mieć lepsze wyniki po stosowaniu montelukastu. Proponują posługiwanie się wskaźnikiem utworzonym z wyników: stężenia leukotrienu E4 w moczu do wydychanego tlenu azotu (u-LTE4/FENO).Wg. tych autorów wskaźnik może być użyteczny w identyfikowaniu pacjenta do leczenia montelukastem, jeśli jest większy niż na 75百分yłu.[29].



Najprawdopodobniej jednak do różnych reakcji na leczenie LTRA dochodzi wskutek działań różnych czynników w tym genetycznych. Być może mutacje w zakresie polimorfizmu genów, które biorą udział w syntezie leukotrienów (gen dla 5-LO, dla hydrolazy LTA4, syntazy LTC4 i in.) i mechanizm farmakologicznego działania leków przeciwleukotrienowych odgrywają tu istotną rolę. Jeśli dowiemy się więcej na temat tych reakcji genetycznych i molekularnych, prawdopodobnie kwalifikacja do leczenia LTRA będzie bardziej trafna.

Leki przeciwleukotrienowe oceniane są, jako bezpieczne i przydatne w leczeniu alergii. Nie brakuje jednak ocen krytycznych tej grupy leków [30, 31, 32].

Przedewszystkiem musimy pamiętać, że każde dziecko wymaga indywidualnego dostosowania terapii do jego potrzeb przy uwzględnieniu ogólnie panujących i zaakceptowanych zasad leczenia astmy. □

Według Rodrigeza prawie 40% dzieci w pierwszym roku życia ma obecnie przynajmniej jeden epizod obturacji oskrzeli [1]. Chociaż 80% chorych na astmę miało pierwsze objawy choroby we wczesnym dzieciństwie, to tylko 30% przedszkolaków z wheezingiem w wywiadzie ma astmę w 6 r. ż. Oznacza to, że astma przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, a ponadto napadowy kaszel, duszność i świszczący oddech występuje nie tylko w astmie, ale i w wielu innych schorzeniach, które lekarz musi wykluczyć, aby u dzieci najmłodszych rozpoznać astmę wczesnodziecięcą [2, 3]. Rodrigez proponuje prosty test (API – Asthma Predictive Index) pomocny w rozpoznawaniu astmy u dzieci najmłodszych, u których nie można przeprowadzić rutynowych badań czynnościowych układu

oddechowego [1]. Szkoda, że niewielu lekarzy posługuje się tym testem, choć może on być bardzo przydatny w codziennej praktyce pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu. Już 10 lat temu ten sam autor z wsp. [4] opublikował prawie identyczny test wykazując jednocześnie jego dużą wiarygodność. Dodatni test API nie tylko sugeruje rozpoznanie astmy we wczesnym dzieciństwie, ale przemawia także za atopowym podłożem astmy, która występuje u ok. 80% dzieci poniżej 6 r. ż. Rozpoznawanie astmy u niemowląt i przedszkolaków do 5-6 r. ż. stanowi dla pediatrów trudny problem nie tylko z punktu widzenia diagnostyki, ale i postępowania z dziećmi, u których występują nawracające objawy kaszlu, duszności i świszczącego oddechu, czyli tzw. „wheezingu”.

missing image file

Piśmiennictwo: 1. Castro-Rodriguez J. A.: The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 212-16 2. Bacharier L. B., Boner A., Carsen K. H. i wsp.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008, 63, 3-34 3. Chmielewska-Szewczyk D. Diagnostyka astmy u dzieci. *Alergia* 2007, 2, 4-8 4. Castro-Rodriguez J. A., Holberg C. J., Wright A. L., Martinez F. D.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 162, 1403-6 5. Chmielewska-Szewczyk D., Lange J.: Czy wszystko, co świszczce jest astmą? *Alergia Astma Immunologia* 2005, 10, suppl. 1, 57-62 6. Bręborowicz A., Emeryk A., Kulus M. i in. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. *Stanowisko Sekcji Pediatrycznej PTA. Alergia Astma Immunologia* 2007, 12, (3), 129-141 7. Jaworska J., Lange J., Kulus M.: Leczenie astmy oskrzelowej u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2010, 15 (1), 5-18 8. Lange J., Krauze A., Kulus M.: Postępowanie z dzieckiem z alergią wziewną. *Standardy Medyczne – pediatria* 2010, 7, 284 - 94 9. Robertson C. F., Proce D., Henry R. i wsp.: Short – course Montelukast for intermittent asthma in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 175, 323-329 10. Bacharier L. B., Phillips B. R., Zeiger R. S. i in. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate – to severe intermitten wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 122, 1127 - 35 11. Gilbert T. W., Morgan W. J., Zeiger R. S. i wsp.: Inhaled corticosteroids in preschool children 2006, 354, 1985-96 12. Murraz C. S., Woodcock A., Langley S. J. i wsp.: IFEWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFEWIN): double-blinde, randomized, controlled study. *Lancet* 2006, 368, 754-62 13. Kaczmarek J., Kuna P.: Leky antyleukotrieniowe, jako alternatywa do niskich dawek steroidów wziewnych w leczeniu astmy łagodnej u dzieci. *Terapia* 2008, 16, 23 – 31 14. Konnor B., Franchi L. M., Bisgaard H. i in.: Montelukast, a leukotriene receptor antagonist for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001, 108.3.e48 15. Van Adelsberg J., Moy J., Weil L. X. i wsp.: Safety, tolerability and exlatory efficacy of montelukast in 6 to 24 month old patients with asthma. *Curr. Med. Resp. Opin.* 2005, 21: 971 – 79 16. Barnes N., Thomas M., Price D. i in.: The national montelukast survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 156, 47 – 54 17. Kim Ch. K., Choi J., Kim H. B. i in.: Randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: Effect on eosinophil degranulation. *J. Pediat.* 2010, 156, 749 – 54 18. Straub D. A., Moeller A., Minocchetti S. i wsp.: The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 2005, 25, 289 - 94 19. Nieto A., Pamiés R., Olivier F. i in. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma. *Res. Med.* 2006, 100, 1180 - 85 20. Montuchi P., Mondino C., Koch P. i in.: Effects of a leukotriene receptor antagonist on exhaled leukotriene E4 and prostanoids in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 118, 347 – 53 21. Bidgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M. L. i wsp.: Montelukast reduces asthma exacerbation in 2 to 5 year old children in intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005, 171, 315 – 22 22. Gracia-Gracia M. L., Wahn U., Gilles L. i in.: Montelukast compared with Fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year old patients with mild asthma: The MOSAIC study. *Pediatrics* 2005, 116, 360 – 369 23. Kurowski M., Kuna P., Górski P.: Montelukastf plus cetirizine in prophylacting treatment of sezonala alergick rhinitis. *Allergy* 2004, 59, 280 – 88 24. Brosthalova V., Gantcheva M.: Cysteinyl receptor antagonist, montelukast in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology Therapy* 2010, 23, 90 – 93 25. Kauffman J. E., Sorknes C. A., Lemanske R. F. i in.: Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroids and leukotriene modifier therapies in pediatrics asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123, 411 – 16 26. Szeffler S. J., Phillips B. R., Martinez F. D. i in. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in children asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 115, 233 – 42 27. Castro-Rodriguez J. A., Rodrigo G. J.: The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild – moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Archives of Disease in childhood*, 2009; doi: 10.1136/adc.2009.169 177. 28. Yang C. C., Zhou H. S., Guo W.: Relationship urinary cysteinyl leukotriene E4 levels and clinical response to antileukotriene treatment in patients with asthma. *Lung* 2007, 185, 105 – 12 29. Rabinovitch N., Graber N. J., Chinchilli V. M.: Urinary Leukotriene E4 / exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in children asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 545 – 51 30. Droszcz W.: O lekach antyleukotrieniowych – krytycznie. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 1: 60–67 31. Panikar J. R., Grigg J.: Controversies in the management of preschool viral wheeze. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004, 4, 116 – 23 32. O.Byrne P. M., Ganvran G. M., Marphy D. M.: Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 124, 397 - 401

P=0.008 w porównaniu z placebo (wg Knorr B., *Pediatrics*, 2001)

Odsetek pacjentów wymagających dodatkowych doustnych GKS w toku leczenia montelukastem i placebo

Pracę nadesłano. 2010.10.26

Zaakceptowano do druku. 2010.10.28

Zamknij

Drukuj