

# Tlenek azotu w powietrzu wydychanym – praktyczne zasady wykonywania oraz interpretacji wyników

Dr hab. n. med.

Ziemowit Ziętkowski<sup>1</sup>,

mgr

Elżbieta Ziętkowska<sup>2,3</sup>,

Prof. dr hab. n. med.

Anna Bodzenta-

Łukaszyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych UM Białymstok

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Anna Bodzenta-Łukaszyk

<sup>2</sup>Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

<sup>3</sup>Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości - IM Łomża

## D I A G N O S T Y K A

### Exhaled nitric oxide measurements – practical guidelines of measurements and interpretation.

#### S U M M A R Y

Exhaled nitric oxide ( $F_{ENO}$ ) measurement is a simple and noninvasive diagnostic test. In asthma patients proved increasing concentration of exhaled nitric oxide.  $F_{ENO}$  in patients with asthma is well correlated with another inflammatory process indicators connected with eosinophilic infiltration, it is sensitive mediator quickly responding to included treatment or aggravation of a disease. It should be emphasize that  $F_{ENO}$  is particular useful in monitoring of inhaled corticosteroids therapy. Evaluation of  $F_{ENO}$  in patients with allergic rhinitis might be associated with higher risk of occurrence of asthma. Stating in patients with chronic obstructive pulmonary disease elevated values of  $F_{ENO}$  may indicate coexisting asthma. Exhaled nitric oxide measurements should be used more extensively in diagnostics and monitoring of healing patients who suffer from respiratory system, especially the one suffering from asthma.

**Ocena stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym ( $F_{ENO}$ ) jest prostym i nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym. U chorych na astmę wykazano wzrost ekspresji indukowalnej syntazy NO oraz wzrost stężenia wydychanego tlenku azotu.  $F_{ENO}$  u chorych na astmę jest czułym wskaźnikiem procesu zapalnego z naciekiem eozynofilowym, szybko reagującym na włączone leczenie lub zaostrzenie choroby. Badanie to wykazuje szczególną przydatność w monitorowaniu leczenia**

**wziewnymi steroidami. Podwyższone stężenia  $F_{ENO}$  u chorych z alergicznym nieżytem nosa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy. Podwyższone wartości  $F_{ENO}$  u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc mogą wskazywać na współistniejącą astmę. Pomiary  $F_{ENO}$  powinny znaleźć szersze zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów z dolegliwościami ze strony układu oddechowego, zwłaszcza chorych na astmę.**

Ziętkowski Z.: Tlenek azotu w powietrzu wydychanym – praktyczne zasady wykonywania oraz interpretacji wyników. *Alergia*, 2010, 1: 29-33

Tlenek azotu (NO) jest cząsteczką o wysokiej aktywności biologicznej odgrywającą istotną rolę w fizjologii i patologii organizmu [1].

Biosynteza tlenku azotu odbywa się przy udziale enzymów należących do rodziny syntaz NO, które katalizują utlenowanie grupy guanidowej L-argininy do NO i L-cytruliny. Reakcja przebiega dwuetapowo z wytworzeniem przejściowego produktu N-hydroksy-L-argininy [2]. Opisano dwie konstytutywne izoformy: śródbłonkową syntazę NO (eNOS, obecna na komórkach śródbłonka naczyń, nabłonka oskrzeli, błony śluzowej nosa oraz pneumocytach typu II) oraz neuronalną NOS (nNOS, obecna w neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, na komórkach nabłonka oskrzeli, w zakończeniach włókien hamujących iNANC obecnych w drogach oddechowych od tchawicy do drobnych oskrzeli, unerwiających mięśnie gładkie oskrzeli)[3].

Tlenek azotu wytwarzany przez konstytutywne izoformy NOS wywiera korzystne i pożądane działanie w drogach oddechowych. W astmie powstaje go za mało. Zaburzenie to jest kompensowane przez wzrost wytwarzania NO przez indukowalną syntezę NO (iNOS). Jej ekspresję wykazano na komórkach nabłonka oskrzeli, komórkach nacieku zapalnego (makrofagach, eozynofilach, neutrofilach, komórkach tucznych), komórkach śródbłonka, fibroblastach, pneumocytach typu II i miocytach [1, 2]. U chorych na astmę wykazano zwiększoną ekspresję indukowalnej formy syntazy NO oraz wzrost ilości NO w powietrzu wydychanym [4].

**Ekspresja iNOS jest indukowana czynnikami endo- i egzogennymi takimi jak: bakteryjne lipopolisacharydy, prozapalne cytokiny (IL-1, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), ekspozycja na alergeny oraz oksydanty (odpowiedź na zanieczyszczenia atmosferyczne – ozon i dwutlenek azotu) [5].**

Syntazy NO oprócz tlenku azotu mają zdolność do wytwarzania anionu ponadtlenkowego (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Zmniejszenie dostępności L-argininy u chorych na astmę powoduje wzrost wytwarzania O<sub>2</sub><sup>-</sup>, a jednoczesne powstawanie NO i O<sub>2</sub><sup>-</sup> sprzyja powstawaniu nadtlenoazotynu (ONOO<sup>-</sup>).

**INOS w astmie przyczynia się do nasilenia procesu zapalnego poprzez wytworzenie znacznych ilości NO, który powoduje wzrost przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych, zwiększone wydzielanie śluzu, uszkodzenie i złuszczenie komórek nabłonka oskrzeli, surfaktantu oraz upośledza pobieranie tlenu przez pneumocyty typu 2.**

Większość tych niekorzystnych efektów wiąże się z powstawaniem nadtlenoazotynu i wolnych rodników azotowych [6].

**Tabela 1** Przydatność kliniczna pomiarów  $F_{ENO}$  [25]

F <sub>ENO</sub>	ppB	Ocena	Zapalenie eozynofilowe	Dorośli	Dzieci
------------------	-----	-------	------------------------	---------	--------

**W diagnostyce przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego:**

Dorośli 5-25 Dzieci (<12r.ż.) 5-20	niski	mało prawdopodobne		Do rozważenia: astma neutrofilowa przewlekłe zapalenie zatok GERD choroby układu krążenia	Do rozważenia: „wheezы bronchitis” GERD mukowiscydoza pierwotna dyskineza rzęsek (<5ppB) wady wrodzone niedobory odporności
Dorośli 25-50 Dzieci (<12 rż)-średni 20-35		obecne ale w łagodnym stopniu		Interpretacja oparta na objawach klinicznych	
Dorośli >50 Dzieci (<12 r.ż.) >35	wysoki	istotne		Do rozważenia: astma alergiczna eozynofilowe zapalenie oskrzeli zespół Churg – Strauss	Jeśli występują objawy odwracalnej obturacji astma jest bardzo prawdopodobna.
				Pozytywna odpowiedź na wziewne steroidy jest bardzo prawdopodobna	Pozytywna odpowiedź na wziewne steroidy jest bardzo prawdopodobna.
<b>W astmie:</b>					
				Jeśli występują objawy - weryfikacja diagnozy.	
Dorośli 5-25 Dzieci (<12 r.ż.) 5-20	niski	mało prawdopodobne		Jeśli bez objawów – leczony wziewnymi steroidami: dobry efekt leczenia	
				- zmniejszyć dawkę wziewnych steroidów, a jeżeli jest mała można rozważyć ich odstawienie	
Dorośli 25-50 Dzieci (<12 r.ż.) 20-35	średni	obecne ale w łagodnym stopniu		Jeżeli występują objawy: rozważyć infekcję lub ekspozycję alergenową jako przyczynę rozważyć zwiększenie dawki wziewnych steroidów lub dodanie innych leków Jeżeli bez objawów: nie zmieniać dawki wziewnych steroidów jeżeli pacjent jest stabilny	Jeżeli występują objawy – jak dorośli Sprawdzić przyczyny nieskuteczności wziewnych steroidów: „compliance” zła technika inhalacji zły dobór inhalatora Jeżeli bez objawów – jak dorośli
Dorośli >50	wysoki	istotne		Jeżeli występują objawy rozważyć:	

Dzieci  
(<12r.ż.) >35

niedostateczne leczenie wziewnymi steroidami:  
sprawdzić „compliance”, technikę inhalacji

możliwa niedostateczna dawka wziewnych  
steroidów lub wysoka ekspozycja alergenowa

możliwe rozpoczynające się zaostrzenie astmy  
(mniej prawdopodobne gdy chory nie przyjmuje  
wziewnych steroidów)

rozważyć oporność na steroidy  
Jeżeli bez objawów: nie zmieniać dawki  
wziewnych steroidów gdy pacjent jest stabilny

## Diagnostyka

Tlenek azotu oprócz znaczenia w patofizjologii układu oddechowego posiada również istotne znaczenie diagnostyczne. Stało się tak dzięki opracowaniu zasad oceny stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym ( $F_{ENO}$ ). W 1999 roku opublikowano wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Oddechowego (ATS), w których omówiono zasady pomiarów  $F_{ENO}$  w powietrzu wydychanym [7].

Istnieje kilka firm produkujących aparaturę umożliwiającą wykonywanie pomiarów tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Analizatory różnych producentów różnią się ceną jak również posiadają pewne różnice technologiczne wpływające na zasady pomiarów. Pomiary stężenia NO w powietrzu wydychanym w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wykonywane są za pomocą analizatora NO model 280i firmy Sievers Instruments, Inc (USA). Oznaczenia oparte są na chemiluminescencji fazy gazowej reakcji pomiędzy NO a ozonem ( $NO + O_3 \Rightarrow NO_2^* + O_2$ ,  $NO_2^* \Rightarrow NO_2 + hv$ ).

U osób dorosłych oraz dzieci zdolnych do wykonania badania spirometrycznego badania wykonuje się on line wykorzystując technikę REB (Restricted Exhaled Breath), w której badany wykonuje spokojny, maksymalnie długi wydech przez specjalny ustnik z indywidualnie dobranym oporem (powoduje to uniesienie podniebienia miękkiego i pozwala na uniknięcie wpływu powietrza z jam nosowych na wynik badania). Wynik stanowi wartość średnią z trzech kolejnych pomiarów i jest podany w ppB (parts per billion). U małych dzieci badania można wykonywać techniką of line, z wykorzystaniem specjalnych toreb, do których zbierane jest wydychane powietrze, metoda ta jednak w znaczny sposób ogranicza możliwości praktycznego zastosowania pomiarów  $F_{ENO}$  u małych dzieci.

## Historia badań tlenu azotu

Jako pierwszy obecność tlenu azotu w powietrzu wydychanym potwierdził Gustafsson w 1991 roku [8]. Podwyższone stężenia wydychanego tlenu azotu w astmie opisał Alving w 1993 roku. Wykazał on 2-3-krotnie wyższe wartości u chorych na astmę alergiczną w porównaniu z grupą zdrowych ochotników [5]. Wkrótce doniesienia te potwierdził Kharitonov, który wykazał zależność pomiędzy ekspozycją alergenową, a wzrostem stężenia  $F_{ENO}$  [4].

## Wyniki pomiarów tlenu azotu

**Podwyższone  $F_{ENO}$  wykazano u chorych na astmę, u pacjentów z zespołem Churg-Straussa, alergicznym nieżytem nosa, po przebytych wirusowych infekcjach układu oddechowego.**

Obniżenie  $F_{ENO}$  opisano u pacjentów chorych na mukowiscydozę, z pierwotną dyskinezą rzęsek, z nadciśnieniem płucnym oraz zespołem ARDS.

**Zmienne doniesienia dotyczą pomiarów  $F_{ENO}$  u chorych z rozstrzeniami oskrzeli, POChP, sarkoidozą, twardziną układową oraz zwłóknieniem pęcherzyków płucnych [9].**

Do czynników obniżających  $F_{ENO}$  zaliczamy [10]

- badanie spirometryczne,
- wysiłek,
- skurcz oskrzeli,
- (przede wszystkim) dym tytoniowy.

Palenie papierosów jak również bierna ekspozycja na dym tytoniowy jest bardzo ważnym czynnikiem, który należy uwzględnić w trakcie wykonywania badań. Zawsze należy wykonywać pomiary  $F_{ENO}$  przed innymi badaniami układu oddechowego, zawsze należy pytać o infekcje, palenie papierosów oraz dietę. U palaczy obserwujemy najczęściej obniżenie  $F_{ENO}$  do 2-10ppB, podwyższone wskazuje na eozynofilowe zapalenie, prawidłowe jest trudne do interpretacji.

**Należy podkreślić że pomiary stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym są szczególnie przydatne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na astmę oraz w przypadkach konieczności różnicowania lub oceny współistnienia astmy i POChP lub alergicznego nieżytu nosa.**

Wieloletnie badania potwierdziły korelację pomiarów  $F_{ENO}$  z wynikami innych badań stosowanych w ocenie procesu zapalnego układu oddechowego u chorych na astmę zwłaszcza o fenotypie eozynofilowym.

Jatakanon i wsp. opisali korelację pomiędzy liczbą eozynofili w plwocinie indukowanej, a stężeniem wydychanego NO u chorych na astmę nie leczonych steroidami wziewnymi [11]. Silvestri i wsp. zaobserwowali u dzieci z astmą alergiczną zależność pomiędzy  $F_{ENO}$  a obwodową eozynofilią [12]. Mattes i wsp. potwierdzili korelację pomiędzy  $F_{ENO}$ , a wskaźnikami procesu zapalnego błony śluzowej oskrzeli związanego ze zwiększeniem liczby eozynofili u dzieci ze steroidozależną astmą [3].

Berry i wsp. w badaniach przeprowadzonych na dużej grupie 566 niepalących chorych na astmę o różnym stopniu ciężkości, wykazali korelację  $F_{ENO}$  z liczbą eozynofili w plwocinie indukowanej.  $F_{ENO}$  charakteryzował się 71% czułością i 72% swoistością w identyfikacji eozynofilii w plwocinie indukowanej > 3%. U 9% (58) chorych nie powiodła się indukcja plwociny, a 0,4% (3) chorych nie było w stanie wykonać pomiaru  $F_{ENO}$ . Autorzy sugerują, że pomiary  $F_{ENO}$  są bardzo przydatną metodą dla oceny zapalenia związanego ze zwiększeniem liczby eozynofili [14].

## Badania własne

W badaniach własnych w grupie chorych nie leczonych steroidami wziewnymi, stężenie  $F_{ENO}$  u chorych na astmę alergiczną było znamienne wyższe w porównaniu z grupą chorych na astmę niealergiczną ( $84 \pm 51$  ppB vs  $46 \pm 33$  ppB). W grupie zdrowych ochotników stężenie  $F_{ENO}$  ( $12 \pm 5$  ppB) było istotnie niższe w porównaniu z chorymi na astmę. Wartości  $F_{ENO}$  uznawane za prawidłowe (poniżej 20 ppB) stwierdzono u 9% chorych na astmę alergiczną i 31% chorych na astmę niealergiczną.

**W pracy wykazano znamiennej statystycznie korelację pomiędzy  $F_{ENO}$ , a stopniem odwracalności obturacji oskrzeli, nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli na histaminę, stężeniem ECP w surowicy, jak również eozynofilią we krwi obwodowej w obu badanych grupach chorych na astmę. Nie potwierdzono korelacji pomiędzy  $F_{ENO}$  a wynikami badań spirometrycznych, co jest charakterystyczne zwłaszcza u pacjentów z lżejszymi postaciami choroby i prawidłowym wynikiem badania spirometrycznego [15].**

## Kontrola leczenia

Pomiary  $F_{ENO}$  mogą okazać się przydatne w monitorowaniu leczenia chorych na astmę w okresie stabilnym, jak również w czasie zaostrzeń. Steroidy hamują iNOS (poprzez blokowanie czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B) w komórkach nabłonka błony śluzowej oskrzeli i zmniejszają ilość wydychanego NO [16]. Ocena stężenia wydychanego tlenu azotu jest znakomitym wskaźnikiem odpowiedzi na zastosowane w leczeniu steroidy wziewne, nieocenionym w monitorowaniu leczenia przeciwzapalnego.

Lim i wsp. opisali w czasie 4-tygodniowego okresu leczenia budesonidem istotną statystycznie redukcję  $F_{ENO}$ , która korelowała z poprawą kliniczną, poprawą parametrów spirometrycznych, zmniejszeniem nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, liczby eozynofili w płwocinie i wycinkach pobranych w czasie biopsji oskrzeli [17]. Wyniki te potwierdzili van Rensen i wsp., którzy po przerwaniu leczenia steroidami wziewnymi ponowny wzrost  $F_{ENO}$  po 2-tygodniach, a powrót do wartości wyjściowych po 4-tygodniach. Opisane zmiany korelowały z innymi wskaźnikami procesu zapalnego, co wskazuje na możliwość wykorzystania pomiarów  $F_{ENO}$  w monitorowaniu leczenia przeciwzapalnego [18].

Pomiary  $F_{ENO}$  powinny być wykorzystywane w monitorowaniu leczenia chorych z zaostrzeniem astmy. Massaro i wsp. wykazali spadek stężenia  $F_{ENO}$  już po 48 godzinach od włączenia do leczenia doustnych steroidów [19]. Zastosowanie budesonidu w nebulizacji u dzieci z zaostrzeniem astmy powoduje istotne obniżenie  $F_{ENO}$  po 6 godzinach [20].

W badaniach własnych u chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy, którzy wymagali włączenia do leczenia doustnych steroidów wykazano istotne obniżenie stężenia wydychanego  $F_{ENO}$ . Zmiany w stężeniu  $F_{ENO}$  korelowały z poprawą kliniczną i zostały zaobserwowane wcześniej niż poprawa parametrów spirometrycznych [21].

Zastosowanie leków przeciwleukotrienowych również powoduje obniżenie stężenia wydychanego NO, jednak w stopniu znacznie mniejszym niż steroidy wziewne. Bisgaard i wsp. wykazali 20% redukcję stężenia  $F_{ENO}$  po 2 tygodniach leczenia montelukastem (15% spadek  $F_{ENO}$  zaobserwowano już po 2 dniach) [22].

Krótko i długo działające preparaty  $\beta_2$ -agonistów nie wpływają na stężenie wydychanego NO u chorych na astmę [23].

U chorych z ciężką postacią astmy, u których nie stwierdza się wyraźnie podwyższonego stężenia wydychanego NO, w błonie śluzowej oskrzeli można stwierdzić wzrost liczby neutrofilów przy braku zwiększonego odsetka eozynofiliów.

Chorzy z fenotypem neutrofilowym astmy oraz niskimi wartościami  $F_{ENO}$  często słabiej reagują na leczenie wziewnymi i systemowymi steroidami [24].

Pomiary stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym należy interpretować indywidualnie u każdego pacjenta, przy uwzględnieniu danych z wywiadu, badania przedmiotowego oraz innych badań dodatkowych.

Wykazanie prawidłowych wartości  $F_{ENO}$  nie wyklucza rozpoznania astmy, zwłaszcza niealergicznego. Wysokie wartości przy odpowiednich danych z wywiadu cechują się wysoką swoistością w rozpoznaniu astmy, zwłaszcza o fenotypie eozynofilowym. Zasady interpretacji pomiarów  $F_{ENO}$  z uwzględnieniem sytuacji klinicznej oraz wieku pacjenta przedstawiono w tabeli 1 [25].

Pomiary tlenu azotu w innych jednostkach chorobowych

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) stanowi czynnik ryzyka rozwoju astmy, a jego objawy często poprzedzają wystąpienie astmy. Settiperone i wsp. wykazali, że ryzyko rozwoju astmy jest 3-krotnie większe u chorych na ANN w porównaniu z grupą kontrolną [26]. W patogenezie astmy i ANN kluczową rolę odgrywa proces zapalny. Komórki zapalne stwierdzone w indukowanej plwocinie są nie tylko w drogach oddechowych chorych na astmę, ale również w oskrzelach chorych na alergiczny sezonowy nieżyt nosa (ASNN) poza okresem pylenia [27].

**W badaniach przeprowadzonych w Klinice Alergologii i chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wykazano, że stężenie wydychanego NO przed okresem pylenia było istotnie wyższe u chorych na ASNN w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. W trakcie sezonu pylenia obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia  $F_{ENO}$ . Obserwowane zmiany korelowały z występowaniem i stopniem nasilenia objawów astmatycznych, ale nie korelowały natomiast z nasileniem objawów ASNN. Badania wykazały, że ocena stężenia  $F_{ENO}$  jest przydatnym badaniem w monitorowaniu zapalenia dolnych dróg oddechowych u chorych na ASNN [28].**

Gratziou i wsp. opisali wzrost stężenia NO w powietrzu wydychanym u chorych na ASNN zarówno przed, jak i w trakcie sezonu pylenia, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy [29]. Doniesienia te potwierdzili Olin i wsp., którzy wykazali podwyższone stężenia  $F_{ENO}$  u chorych na ASNN przed sezonem pylenia w porównaniu z grupą zdrowych ochotników bez cech atopii oraz chorymi na niealergiczny nieżyt nosa [30].

**Ocena  $F_{ENO}$  u chorych z alergicznym nieżytem nosa wydaje się niezwykle przydatna w celu oceny współistnienia astmy jak również wskazań do rozpoczęcia leczenia wziewnymi steroidami.**

Badania stężenia NO w powietrzu wydychanym u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) pomimo przeprowadzenia wielu badań nie przyniosły jednoznacznych wyników. Kanazawa i wsp. u pacjentów w niestabilnym okresie choroby wykazali wyższe stężenia NO niż u palaczy z przewlekłym zapaleniem oskrzeli oraz zdrowych ochotników [31]. Clini i wsp. u chorych na ciężką, stabilną postać POChP obserwowali wartości  $F_{ENO}$  znacznie niższe niż u ludzi zdrowych [32]. W kolejnych badaniach Rutgers i wsp. nie wykazali różnic w stężeniu  $F_{ENO}$  pomiędzy chorymi na POChP, a osobami zdrowymi [33].

**W badaniach własnych wykazano wyższe stężenia  $F_{ENO}$  u chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi dobranymi pod względem ekspozycji na dym**

## tytoniowy.

Wykazano korelację  $F_{ENO}$  z częściową odwracalnością obturacji oskrzeli po  $\beta 2$ -mimetykach oraz poprawą po wziewnych steroidach [34]. Podstawowe znaczenie w powstawaniu opisywanych rozbieżności może mieć odmienny charakter procesu zapalnego w poszczególnych grupach chorych na POChP. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększoną liczbę eozynofiliów w wycinkach błony śluzowej drzewa oskrzelowego oraz plwocinie i podwyższone stężenie  $F_{ENO}$ , mogą pozytywnie reagować na leczenie steroidami oraz wykazywać częściową odwracalność po  $\beta 2$ -mimetykach [35].

**Oznaczanie  $F_{ENO}$  u chorych z POChP może okazać się szczególnie przydatne w celu rozpoznania chorych ze współistniejącą astmą, u których korzystne będzie zastosowanie wziewnych steroidów [36].**

Możliwość wykorzystania nieinwazyjnych metod oceny procesu zapalnego w monitorowaniu leczenia przeciwzapalnego chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego budzi coraz większe zainteresowanie. Ma to szczególne znaczenie w ocenie skuteczności nowych leków przeciwzapalnych.

**W badaniach własnych poddano ocenie wpływ cyklezonidu, steroidu wziewnego o silnym i szybkim działaniu przeciwzapalnym, w porównaniu z flutikazonem na stężenie  $F_{ENO}$  oraz inne parametry stosowane w klinicznej ocenie chorych na astmę. Badania wykazały, że cyklezonid wykazuje silniejszą aktywność przeciwzapalną w porównaniu z flutikazonem – szybciej i w większym stopniu obniża stężenie wydychanego tlenu azotu.**

Opisywany efekt pojawia się wcześniej niż poprawa parametrów spirometrycznych [37].

## Podsumowanie

Badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym jest proste, nieinwazyjne, przyjazne dla pacjenta. Jest to badanie szczególnie przydatne w diagnostyce i monitorowaniu procesu zapalnego u chorych na astmę.  $F_{ENO}$  dobrze koreluje z innymi wskaźnikami procesu zapalnego związanego z naciekiem eozynofilowym. '

NO w powietrzu wydychanym jest czułym wskaźnikiem procesu zapalnego szybko reagującym na włączone leczenie lub zaostrzenie choroby, przydatnym w monitorowaniu leczenia wziewnymi steroidami.

Pomiary wydychanego NO wykazują wyższość nad konwencjonalnymi testami, które są rekomendowane w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na astmę i powinny być szerzej wykorzystywane w praktyce klinicznej. □

### Piśmiennictwo.

1. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen W. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem* 1995; 376: 327-343.
2. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol* 1993; 54: 171-178.
3. Geller DA, Billiar TR. Molecular biology of nitric oxide synthases. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 7-23.
4. Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA i wsp. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
5. Alving K, Weitzberg E, Lundberg M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-1370.
6. Heiss LN, Lancaster JR Jr, Corbett JA i wsp. Epithelial autotoxicity of nitric oxide: Role in the respiratory cytopathology of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 267-270.
7. American Thoracic Society/American Lung Association Recommendations for On-line Measurement of Exhaled Nitric Oxide in Adults and the Recommendations for On-line, Offline and Nasal Expired Nitric Oxide Measurements in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
8. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG i wsp. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181(2): 852-857.
9. Smith AD, Cowan JO, Filsel S et al. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473-8.
10. Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 42-7.
11. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA i wsp. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-95.
12. Silvestri M, Spallarossa D, Frangova V i wsp. Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 321-326.
13. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U i wsp. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1391-1395.
14. Berry MA, Shaw DE, Green RH i wsp. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1175-1179.
15. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak MM i wsp. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16 (4): 239-246.
16. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA i wsp. Effect of nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on

exhaled nitric oxide. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 892-897. 17. Lim S, Jatakanon A, John M i wsp. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 1999; 159, 22-30. 18. van Rensen E, Straathof KC, Veselic-Charvat MA i wsp. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 403-408. 19. Massaro AF, Gaston B, Kita D i wsp. Exhaled nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 800-803. 20. Tsai YG, Lee MY, Yang KD i wsp. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 139: 433-437. 21. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Stężenie tlenu azotu (NO) w powietrzu wydychanym w monitorowaniu leczenia chorych z zaostrzeniem astmy oskrzelowej. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2004; 16 (92): 111-114. 22. Bisgaard H, Loland L. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1227-1231. 23. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 1483-1488. 24. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D i wsp. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998; 53: 1030-1034. 25. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 259-262. 26. Settipane RJ, Hagg GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-26. 27. Foresi A, Leone C, Pelucchi A i wsp. Eosinophils, mast cells and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 58-63. 28. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak MM. Tlenek azotu w powietrzu wydychanym u chorych na alergiczny sezonowy nieżyt nosa. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9(2): 93-98. 29. Gratiou C, Lignos M, Dassiou M i wsp. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 897-901. 30. Olin AC, Andersson M, Granung G i wsp. Atopic subjects without respiratory symptoms have normal exhaled NO. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 46. 31. Kanazawa H, Shoji S, Yoshikawa T i wsp. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1244-1250. 32. Clini E, Bianchi L, Pagani M i wsp.: Endogenous nitric oxide in patients with stable COPD: correlates with severity of disease. *Thorax* 1998; 53: 881-883. 33. Rutgers SR, van der Mark TW, Coers W i wsp. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 576-580. 34. Ziętkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Łukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2005; 99 (7): 816-824. 35. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S i wsp. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1773-1777. 36. Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C i wsp. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1012-1015. 37. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak MM. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respiratory Medicine*, 2006 Vol. 100 no 9 s. 1651-1656

[Zamknij](#)[Drukuj](#)