

Postępy 2020 w leczeniu astmy u dzieci – część 1

Advances 2020 in treating asthma in children – part 1



Dr hab. n. med.
Ewa Cichońska-Jarosz
ORCID
0000-0002-8428-5976

Lek. med.
Katarzyna Mularczyk

Klinika Chorób Dzieci
Katedry Pediatrii,
Uniwersytet Jagielloński-
Collegium Medicum
Kraków

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr. hab. med.
Przemko Kwinta

S U M M A R Y

This article discusses the treatment of childhood asthma based on the 2020 and 2019 Global Initiative to Fight Asthma (GINA) guidelines. The update of the guidelines in 2019 has brought significant changes in the approach to treatment of children 6-11 years old and > 12 years of age. The explanation why the short-acting β_2 agonist (SABA) is no longer recommended as rescue medication in monotherapy is presented in details. Currently, it is recommended that every time after the interventional administration of a short- or long-acting β_2 -agonist (if indicated), inhaled glucocorticoids should also be administered. In chronic and interventional pharmacotherapy the treatment discipline is improved if long-acting β_2 -agonists and inhaled glucocorticosteroids are used in one inhaler. The principles of the approach to the treatment of asthma in individual age groups, new possibilities related to biological treatment and the principles of management of a child suffering from asthma during the COVID19 pandemic were also discussed.

W niniejszym artykule zostało omówione leczenie astmy u dzieci głównie w oparciu o wytyczne Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) z 2020 roku i z 2019 roku. Przedstawiono szczegółowo zmiany w podejściu do leczenia u dzieci w wieku 6-11 lat oraz ≥ 12 roku życia zgodnie z którymi krótko działający β_2 -mimetyk (SABA) nie jest już rekomendowany jako lek doraźny w monoterapii. Obecnie zaleca się aby każdorazowo po podaniu interwencyjnym krótko lub długo działającego β_2 -mimetyku (jeśli są takie wskazania) podać także wziewny GKS. W leczeniu przewlekłym i interwencyjnym następuje poprawa dyscypliny leczenia jeśli długo działający β_2 -mimetyk i wziewny GKS są stosowane w jednym inhalatorze. Omówiono także zasady podejścia do leczenia astmy w poszczególnych przedziałach wiekowych, nowe możliwości związane z leczeniem biologicznym oraz zasady postępowania z dzieckiem chorym na astmę w dobie pandemii COVID19.

Cichońska-Jarosz E.: Postępy 2020 w leczeniu astmy u dzieci – część 1. *Alergia*, 2020, 4; 4-13

Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy (Global Initiative for Asthma, GINA), będąca międzynarodową organizacją powołaną w 1993 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Narodowe Instytuty Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz amerykański National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ma celu opracowywanie uniwersalnych wytycznych rozpoznania i leczenia astmy u dorosłych i dzieci. Coroczne raporty GINA pt. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (A Global Strategy for Asthma Management and Prevention) [1], przetłumaczone na wiele języków świata, w tym na język polski, stanowią podstawę do aktualizacji poszczególnych krajowych wytycznych postępowania w astmie.

W historii publikowania Raportów dokonały się trzykrotnie istotne zmiany:

- 2002 r. - wprowadzenie jako podstawy tworzenia dokumentu zasad medycyny opartej na faktach zamiast wcześniejszych opinii ekspertów,
- 2006 r. - wprowadzenie klasyfikacji astmy w oparciu o stopień kontroli choroby, zamiast wcześniej stosowanego stopnia ciężkości,

- 2019 r. – wprowadzenie istotnych zmian w podejściu do leczenia przewlekłego i interwencyjnego u dzieci (oraz u dorosłych), które m.in. zostaną omówione w niniejszym artykule.

Uzasadnieniem intensywnych, regularnie aktualizowanych działań edukacyjnych jest problem znacznej chorobowości astmy, która dotyczy ok. 300 mln osób na świecie [2]. W Polsce zgodnie z wynikami dwuetapowego (badanie kwestionariuszowo-kliniczne) badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w 2009 r., w którym dzieci przebadano według modelu badania ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), w tym dwóch grup dzieci szkolnych (w wieku 6-7 lat i 13-14 lat) oraz osób dorosłych w wieku 20-44 lata, na kohorcie około 20 tysięcy osób wykazano częstość astmy wynoszącą odpowiednio 9%, 10% i 9% w poszczególnych przedziałach wiekowych [3,4].

Definicja astmy, czynniki ryzyka, diagnostyka różnicowa

Aktualna pozostaje przyjęta przez GINA definicja astmy jako przewlekłej choroby zapalnej dróg oddechowych o hete-

Słowa kluczowe:
astma, dzieci, GINA,
leczenie

Key words:
asthma, children, GINA,
treatment

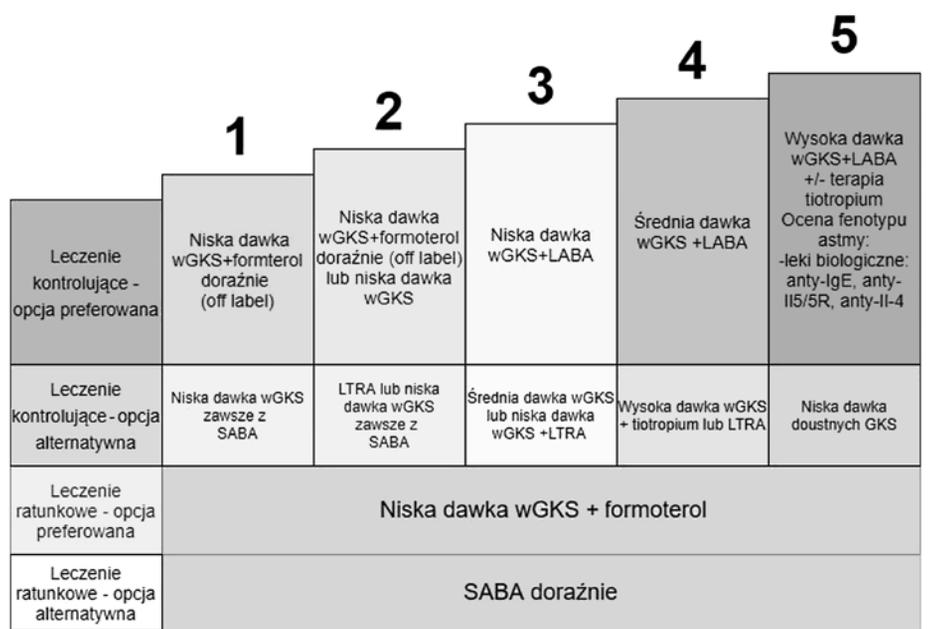


rogennym charakterze stanu zapalnego. Niezależnie od podłoża immunologicznego zasadnicze objawy kliniczne jak świszczący wydech (wheezing), suchy, napadowy kaszel, duszność wydechowa oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej (zgłaszane głównie przez starsze dzieci i chorych dorosłych), wynikające ze zmiennego ograniczenia przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe (obturacyja oskrzeli), występują u wszystkich chorych [5]. Objawy te są zmienne w czasie i przyjmują różny stopień nasilenia. Dodatkowo, zwłaszcza u młodszych dzieci astma może manifestować się jako nawracające zapalenia dolnych dróg oddechowych z obturacją.

Do czynników ryzyka wystąpienia astmy należą zarówno czynniki osobnicze (częściowo modyfikowalne), spośród których wymienia się obecność pewnych polimorfizmów genetycznych (IL-13 +2044G/A, IL-4 -590C/T, ADAM33 F+1, ADAM33 T2, ADAM33 T1, ADAM33 ST+4,ORMDL3 rs7216389, VDR FokI, and VDR TaqI), prawdopodobnie zróżnicowanych etnicznie [6,7]. Ważnym osobniczym czynnikiem ryzyka dla wystąpienia astmy u dzieci, zwłaszcza u dziewczynek, są nadwaga i otyłość (OR=1.30; 95%CI =1.23-1.39; P < 0.001) [8]. Drugą grupę stanowią czynniki środowiskowe (modyfikowalne), w tym najistotniejsze to zakażenia drobnoustrojami pneumotropowymi, zwłaszcza rynowirusem, który u małych dzieci powoduje wheezing dobrze odpowiadający na leczenie systemowym GKS, a w skojarzeniu z predyspozycją atopową obarczony jest wysokim ryzykiem wywołania astmy atopowej w późniejszym okresie [9]. Prospektywne badania wskazują, że skojarzenie atopii i pierwszego wheezingu w wieku niemowlęcym lub poniemowlęcym zwiększa prawie 9-krotnie (OR 8,8, p=0,03) ryzyko nadreaktywności oskrzeli w wieku przedszkolnym [10]. Obecnie za bardzo istotny czynnik ryzyka wystąpienia astmy uważa się narażenie na zanieczyszczenia środowiska i na dym tytoniowy [11,12,13,14]. Na podstawie metaanalizy 42 badań przekrojowych, 41 badań kohortowych i 10 badań kliniczno-kontrolnych stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy biernym narażeniem na dym tytoniowy w okresie pre- i postnatalnym a rozpoznaniem astmy przez lekarza (OR=1.24; 95%CI=1.20-1.28), wheezingiem (OR=1.27; 95%CI=1.23-1.32) i zespołem przypominającym astmę (OR=1.34; 95%CI=1.34-1.64) [11]. Podobne wyniki uzyskano z badania kohort urodzeniowych 15 krajów europejskich gdzie narażenie dziecka w okresie pre-i postnatalnym na bierne palenie przez matkę zwiększało prawie dwukrotnie (OR=1.73, 95%CI=1.59-1.88) ryzyko wystąpienia wheezingu u dziecka przed ukończeniem 2 rż. i bez względu na wywiad atopii stanowiło niezależny czynnik ryzyka wystąpienia wheezingu u dziecka przed ukończeniem 2rż [12]. W przeglądzie systematycznym prac dotyczących oceny czynników ryzyka astmy i alergicznego nieżytu nosa z okre-

su ostatnich 25 lat potwierdzono rolę w ujawnieniu astmy znanych już czynników osobniczych i środowiskowych, w tym narażenia na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne [15]. Szczególnie podatne na oddziaływanie sezonowych czynników środowiskowych są dzieci <18 r. i osoby >75 r. [15]. Praca autorów hiszpańskich wskazuje, że prawie połowa

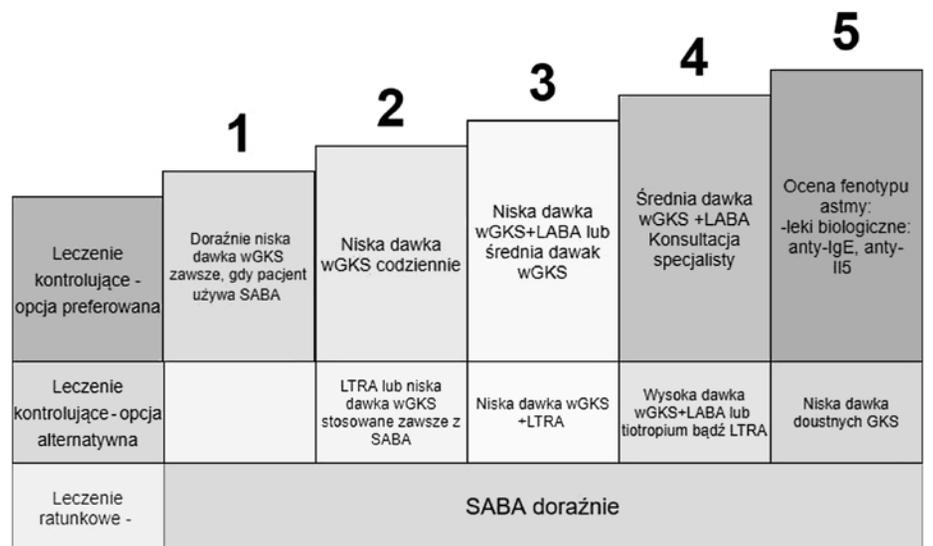
1 Ryc. 5 stopni leczenia astmy w przedziale wiekowym ≥ 12 rż [1]



przypadków (48%) zaostrzeń astmy u dzieci mieszkających w Barcelonie może wynikać z zanieczyszczenia środowiska (m.in. PM_{2,5} i NO₂ [16].

Z kolei działanie ochronne wobec wystąpienia astmy u dziecka przypisuje się na podstawie metaanaliz wybranym czynnikom dietetycznym (świeże owoce, witaminy z grupy antyoksydantów) [17], o ile ekspozycja ma miejsce we wczesnym okresie życia, oraz suplementacji witaminy D3

2 Ryc. 5 stopni leczenia astmy w przedziale wiekowym 6-11 lat [1]



u matki w okresie ciąży (OR: 0.72; 95% CI: 0.56-0.92) [18]. Im młodsze dziecko (zwłaszcza w pierwszym roku życia), tym bardziej objawy wheezingu, przewlekłego kaszlu i nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych wymagają uwzględnienia w diagnostyce różnicowej innych chorób niż

narzędziem diagnostycznym potwierdzającym rozpoznanie astmy w codziennej praktyce są badania czynnościowe układu oddechowego, w tym spirometria z oceną FEV1 i FEV1/FVC oraz test odwracalności obturacji oskrzeli (test bronchodilatacyjny).

W uzasadnionych przypadkach diagnostykę poszerza się o testy prowokacji nieswoistej (test wysiłkowy, próba prowokacji z metacholiną lub 4,5% NaCl), rzadziej testy prowokacji swoistej z alergenem podawanym wziewnie (wysokie ryzyko nasilonej, zagrażającej życiu obturacji) (Tabela 2) [1]. Im częściej w badaniach czynnościowych potwierdzi się ograniczenie przepływu powietrza i zmienność szerokości światła dolnych dróg oddechowych, tym rozpoznanie astmy jest bardziej wiarygodne. Należy podkreślić, że suchy izolowany kaszel, któremu nie towarzyszą zmiany osłuchowe, u dzieci najczęściej wynika ze splywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, nie spełnia kryteriów rozpoznania astmy i nie uzasadnia rozpoczęcia leczenia przeciwastmacyjnego.

Głównym celem leczenia astmy jest kontrola objawów, zapobieganie zaostrzeniom i poprawa jakości życia pacjentów, a w przypadku dzieci także ich rodziców.

Stąd, zalecana przez GINA klasyfikacja ciężkości astmy od kilku lat opiera się na takim minimalnym poziomie intensywności leczenia, który pozwala uzyskać kontrolę choroby. Na tej podstawie wyróżnia się 4 lub 5 stopni leczenia w zależności od przedziału wiekowego (Ryciny 1,2,3) [1].

Obecnie zalecany podczas każdej wizyty kontrolnej, uproszczony zestaw pytań pozwalających na weryfikację stopnia kontroli astmy u dziecka obejmuje 4 pytania dotyczące objawów astmy w okresie ostatnich 4 tygodni:

- Czy objawy w ciągu dnia występują częściej niż 2 razy w tygodniu?
- Czy objawy astmy wybudzają pacjenta w nocy?
- Czy jest konieczne stosowanie leku interwencyjnego częściej niż 2 razy w tygodniu?
- Czy występuje ograniczenie aktywności spowodowane objawami astmy?

O dobrej kontroli astmy świadczą wszystkie odpowiedzi negatywne, w częściowo kontrolowanej astmie u dziecka 1-2 odpowiedzi są pozytywne, a pozytywna odpowiedź na więcej niż dwa pytania wskazuje na astmę niekontrolowaną. W oparciu o stopień kontroli przyjmuje się obecnie następujące definicje astmy:

1. Astma kontrolowana: wszystkie odpowiedzi negatywne,
2. Astma częściowo kontrolowana: 1-2 odpowiedzi pozytywne,
3. Astma niekontrolowana: odpowiedź na więcej niż dwa pytania w kwestionariuszu kontroli astmy jest pozytywna lub częste zaostrzenia (≥ 2 /rok),
4. astma trudna: pozostaje niekontrolowana pomimo leczenia 4 lub 5 stopnia wg GINA lub wymagająca takiego leczenia, by zredukować ryzyko zaostrzeń,
5. astma ciężka: pozostaje niekontrolowana pomimo maksymalnej intensywności leczenia [1].

4 stopnie leczenia astmy u dzieci ≤ 5 rż [1]

	1	2	3	4
Leczenie kontrolujące - opcja preferowana	Bez leków kontrolujących	Niska dawka wGKS regularnie	Podwojenie niskiej dawki wGKS regularnie	Kontynuacja dotychczasowego leczenia+skierowanie do specjalisty
Leczenie kontrolujące - opcja alternatywna		LTRA regularnie lub niska dawka wGKS w przypadku choroby układu oddechowego	Niska dawka wGKS+LTRA Rozważ konsultację specjalisty	LTRA lub zwiększenie częstotliwości wGKS lub wGKS w dużej dawce w czasie infekcji
Leczenie ratunkowe	SABA doraźnie			

astma, w tym wad wrodzonych serca i naczyń, wad wrodzonych układu oddechowego, pierwotnych niedoborów odporności oraz chorób rzadkich, jak mukowiscydoza i pierwotna dyskineza rzęsek (Tabela 1) [1,5]. Częste w tym okresie zakażenia wirusowe wywołujące obturację oskrzeli oraz brak wystandaryzowanej diagnostyki czynnościowej adresowanej do tej grupy wiekowej powodują, że postawienie definitywnego rozpoznania astmy jest trudne. Stąd próby oszacowania za pomocą znanych biomarkerów (slgE, eozynofilia) i danych z badania podmiotowego, indeksu predykcji astmy (indeks predykcji astmy - <https://www.mdcalc.com/asthma-predictive-index-api>; zmodyfikowany indeks predykcji astmy - <https://www.mdcalc.com/modified-asthma-predictive-index-mapi>), czyli prawdopodobieństwa utrzymywania się objawów astmy u dziecka powyżej 5 rż [1,5]. Fenotyp dziecka, u którego prawdopodobieństwo późniejszego rozpoznania astmy jest wysokie wiąże się z atopią (AZS, astma jako rozpoznanie lekarskie) u rodziców oraz z uczuleniem na ≥ 1 alergen wziewny u dziecka (kryteria większe) oraz alergicznym nieżytem nosa, eozynofilią $\geq 4\%$, wheezingiem w okresie wolnym od infekcji, wczesnym uczuleniem na alergeny pokarmowe u dziecka (kryteria mniejsze). O podwyższonym ryzyku rozpoznania astmy świadczą spełnione 1 kryterium większe i dwa kryteria mniejsze [5,19]. Ze względu na wysoki odsetek współwystępowania chorób atopowych każde dziecko z astmą powinno być obserwowane pod kątem współistnienia alergicznego nieżyty nosa (występuje u 80% dzieci z astmą), atopowego zapalenia skóry i alergii pokarmowej.

Kryteria rozpoznania, ocena kontroli astmy

W każdej grupie wiekowej podstawowym narzędziem diagnostycznym astmy jest wywiad i dobra odpowiedź na krótko-działający beta2-mimetyk. W grupie wiekowej dzieci >6 rż oraz młodzieży, dodatkowym

Wiek	Rozpoznanie	Objawy pomoco w różnicowaniu
Dzieci w wieku ≤ 5 roku życia	Wrodzona wada serca	Szmer nad sercem, sinica, słaby przyrost masy ciała, hepatosplenomegalia
	Wiotkość krtani i/lub tchawicy	Stridor lub wheezing podczas wysiłku oddechowego, rzadziej nawracające zakażenia układu oddechowego, często poprawa wraz z wiekiem
	Pierścień naczyniowy (ring) najczęściej w postaci podwójnego łuku aorty lub pozaprzyłykowego przebiegu t. podobojczykowej. Rzadziej sling – nieprawidłowe odejście lewej tętnicy płucnej.	Zaburzenia polykania, krztuszenie, nawracające zakażenia układu oddechowego W slingu objawy ciężkiej niewydolności krążeniowo-oddechowej
	Zespoły aspiracyjne - „z góry” - „z dołu” - choroba refluksowa przełyku	Ulewianie, kaszel po jedzeniu, nawracające zakażenia dolnego układu oddechowego, słaba odpowiedź na leczenie przeciwzapalne
	Dysplazja oskrzelowo-płucna	Wcześnieictwo, tlenoterapia ≥ 4 tygodni
	Mukowiscydoza (cystic fibrosis, CF)	Codzienny, nasilony produktywny kaszel, nawracające zakażenia układu oddechowego, słaby przyrost masy ciała, objawy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki
	Pierwotna dyskinez rzęsek (primary ciliary dyskinesia, PCD)	Codzienny, nasilony produktywny kaszel, nawracające zakażenia układu oddechowego, nawracające zapalenie zatok przynosowych i ucha środkowego, u 50% odwrócenie trzewi
	Pierwotne niedobory odporności (PNO)	Nawracające zakażenia układu oddechowego, w tym wywołane patogenami oportunistycznymi, ropne zakażenia skóry i tkanek miękkich, przewlekła biegunka, słaby przyrost masy ciała, dodatni wywiad rodzinny PNO
	Aspiracja ciała obcego	Nagły początek objawów, zlokalizowane zmiany osłuchowe, nawracające zakażenia układu oddechowego w tej samej lokalizacji
	Guzy klatki piersiowej	Przewlekły kaszel (neuroblastoma), duszność, zespół żyły próżnej górnej (chłoniaki niezłośliwe)
Zespół sływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, przerost migdałka gardłowego	Przewlekły kaszel, zwłaszcza w pozycji leżącej, mowa nosowa, blokada nosa, wysiękowe zapalenie ucha środkowego, pogorszenie ostrości słuchu	
Dzieci w wieku 6-18 lat	Poinfekcyjna nadreaktywność oskrzeli	Napadowy suchy kaszel po wysiłku i po hiperwentylacji utrzymujący się przez kilka tygodni
	Choroby śródmiąższowe płuc	W spirometrii zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem transferu płucnego dla tlenu węgla (DLCO) i upośledzeniem wymiany gazowej
	Gruźlica	Kontakt z dorosłą osobą prątkującą, przewlekły kaszel, stany podgorączkowe, pociwość, ubytek masy ciała
	Dysfunkcja strun głosowych	Suchy napadowy kaszel po kontakcie z czynnikami drażniącymi, silne podłoże emocjonalne, częściej u dziewczynek
	Oddech dysfunkcyjny	Świst wdechowy, świst wydechowy (wheezing), chrząkanie, wzdychanie
	Rozstrzenie oskrzeli (wtórne do CF lub PCD) lub izolowane, gł. jednostronne poinfekcyjne	Produktywny kaszel, nawracające zakażenia układu oddechowego

Stwierdzenie częściowej lub całkowitej utraty kontroli astmy wymaga weryfikacji w zakresie przyjmowania przez dziecko leków (czy w ogóle są przyjmowane regularnie według zaleceń, pod nadzorem opiekuna), sprawdzenia poprawności techniki podawania leków wziewnych (zgodnie z parametrami stosowanego inhalatora lub komory inhalacyjnej) oraz jego akceptacji, rozważenia intensyfikacji leczenia, w tym objawów chorób współistniejących jak np. alergicznego nieżyty nosa. Astma trudna i astma

ciężka wymagają pogłębienia diagnostyki i spersonalizowanego leczenia, w tym uwzględnienia leczenia biologicznego. Każde dziecko z astmą, a w szczególności z astmą przewlekłą ciężką i z astmą trudną wymaga monitorowania parametrów auksologicznych. Gorsza kontrola astmy łączy się ze zwolnieniem tempa wzrastania, spowolnienie tempa może również wystąpić w okresie pierwszych 1-2 lat od włączenia leczenia wGKS [20]. Równolegle, jako ważne uzupełnienie farmakoterapii astmy, zaleca się edukację dziecka

Cecha diagnostyczna	Kryterium rozpoznania astmy
Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego	
Objawy z dróg oddechowych: świszczący wydech, duszność wydechowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, napadowy kaszel, nasilenie objawów podczas manewru natężonego wydechu	<ol style="list-style-type: none"> Więcej niż jeden objaw ze strony dolnych dróg oddechowych Objawy są zmiennie w czasie i różnią się nasileniem Objawy nasilają się w nocy i po przebudzeniu Objawy często są wywołane przez wysiłek fizyczny, śmiech, kontakt z alergenem lub zimne powietrze, lotne związki, aerosole Objawy pojawiają się lub nasilają w przebiegu zakażeń wirusowych (gł. rynowirusy).
Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe	
<p>Jeśli obniżenie FEV1, należy potwierdzić obniżenie FEV1/FVC poniżej normy dla wieku:</p> <p>-Norma u dzieci 6-11 lat >0,90</p> <p>-Norma u młodzieży w wieku 12-18 lat >0,75-0,80</p> <p>Oraz udokumentować nadmierną zmienność funkcji płuc za pomocą ≥ 1 testu wymienionego poniżej:</p>	
Próba rozkurczowa z podaniem leku rozszerzającego oskrzela prawdopodobieństwo dodatniego wyniku testu wzrasta, gdy przed badaniem nie jest podawany: SABA ≥ 4godziny, LABA ≥15 godzin	<p>Dzieci 6-11 lat: przyrost FEV1 >12% w porównaniu do wartości należnej</p> <p>Młodzież 12-18 lat: przyrost FEV1 >12% i >200ml w odniesieniu do wartości podstawowej, po 10-15 minutach od podania 200-400 ug salbutamolu (większa siła dowodów gdy przyrost >15% i >400 ml)</p>
Dobowa zmienność PEF mierzonego 2 razy dziennie przez > 2 tygodnie	<p>Dzieci 6-11 lat: średnia dobowa zmienność PEF >13%</p> <p>Młodzież 12-18 lat: średnia dobowa zmienność PEF >10%</p>
Istotna poprawa czynności płuc po 4 tygodniach leczenia przeciwwzapalnego systemowym GKS	Młodzież 12-18 lat: Przyrost FEV1 o >12% i >200ml w porównaniu z wartością wyjściową po 4 tyg leczenia, bez zakażenia układu oddechowego w tym czasie
Dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej	<p>Dzieci 6-11 lat: zmniejszenie FEV1 o >12% wartości należnej i PEF >15% w porównaniu z wartością wyjściową</p> <p>Młodzież 12-18 lat: zmniejszenie FEV1 o >10% i >200ml w porównaniu z wartością wyjściową</p>
Dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej	<p>Zmniejszenie FEV1 o:</p> <p>≥20% w porównaniu z wartością wyjściową po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub o ≥15% w próbie z hiperwentylacją, z użyciem hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej lub mannitolu</p>
Nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt	<p>Dzieci 6-11 lat: zmienność FEV1 >12% lub zmienność PEF >15% w pomiarach podczas kolejnych wizyt</p> <p>Młodzież 12-18 lat i dorośli: zmienność FEV1 >12% i >200ml w pomiarach podczas kolejnych wizyt</p>

i jego opiekunów, redukcję masy ciała u dzieci z otyłością, unikanie narażenia na dym tytoniowy, szczepienie na grypę, leczenie chorób współistniejących.

Zmiany w leczeniu astmy u dzieci wg. rekomendacji GINA 2019

W 2019 r coroczna aktualizacja dokumentu Światowej strategii rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy przyniosła istotne zmiany w podejściu do leczenia astmy u dzieci i młodzieży, z których najważniejszą zmianą jest dołączenie leku przeciwwzapalnego w postaci wziewnego glikokortykosteroidu (wGKS) każdorazowo w razie konieczności podania krótko działającego β2-mimetyku (short acting β2-agonist, SABA) u dzieci w wieku 6–11 lat oraz >12. rż. lub podanie doraźnie interwencyjnie formoterolu łącznie z budesonidem w grupie wiekowej >12rż. Zmiana ta oznacza brak dalszej rekomen-

cji dla stosowania monoterapii SABA w leczeniu zaostrzenia astmy. Na zmianę zaleceń GINA wpłynęły wyniki wieloletnich badań wskazujących, że stosowanie monoterapii SABA jako leku interwencyjnego u chorych na łagodną postać astmy zwiększa ryzyko ciężkiego zaostrzenia choroby i zgonu [21] wskutek toczącego się subklinicznie zapalenia alergicznego, w której do niego przebudowy ściany oskrzeli (remodelingu) oraz osłabionej odpowiedzi na β2mimetyki (zjawisko tachyfilaksji i down-regulation receptora β2adrenergicznego) [22]. Pacjenci dorośli, którzy mieli objawy astmy rzadziej niż raz w tygodniu w okresie ostatnich 3 miesięcy byli obarczeni poważnymi zdarzeniami: u 30-37% zaostrzenie astmy, u 16% zaostrzenie astmy zagrażające życiu, u 15-20% zgon w przebiegu zaostrzenia astmy [23]. Podobne obserwacje dotyczyły dzieci [24]. Zmodyfikowany sposób leczenia wpływa na zmniejszenie częstości ciężkich zaostrzeń i lepszą kon-

Dostępne w Polsce leki stosowane w przewlekłym leczeniu astmy u dzieci i sposób ich konfekcjonowania (modyfikacja własna na podstawie: Bręborowicz A, Lis G. et al. Rozpoznawanie i leczenie astmy u dzieci. Medycyna Praktyczna Pediatria 4 (130); 2020 za zgodą Autorów i Wydawnictwa)

Lek	Postać	Dawkowanie w zależności od wieku		
		≥12 lat	6-11 lat	≤5 lat
wGKS				
Budezonid	pMDI 200µg DPI 100,200 i 400µg	100-200µg 2x/24h (dawka mała) >200-400µg 2x/24h (dawka średnia) >400µg 2x/24h (dawka duża)	50-100µg 2x/24h (dawka mała) >100-200µg 2x/24h (dawka średnia) >200µg 2x/24h (dawka duża)	
	Zawiesina do nebulizacji 0,125, 0,25 i 0,5 mg/ml		125-200µg 2x/24h (dawka mała) >250-500µg 2x/24h (dawka średnia) >500µg 2x/24h (dawka duża)	250µg 2x/24h (dawka mała, rejestracja >6mż.)
Cyklezonid	pMDI 80 i 160 µg	80-160µg 1x/24h (dawka mała) >160-320µg 1x/24h (dawka średnia) >320µg 1x/24h (dawka duża)	80µg 1x/24h (dawka mała) >80-160µg 1x/24h (dawka średnia) >160µg 1x/24h (dawka duża)	Nieprzebadany odpowiednio w tej grupie wiekowej
Flutykazon (propionian)	pMDI 50,125 i 250µg DPI 50,100, 125, 250 i 500µg Zawiesina do nebulizacji 0,25 i 1 mg/ml	50-125µg 2x/24h(dawka mała) >125-250µg 2x/24h(dawka średnia) >250µg 2x/24h (dawka duża)	50µg 1-2x/24h(dawka mała) >50-100µg 2x/24h(dawka średnia) >100µg 2x/24h(dawka duża)	50µg/24h (wg GINA > 4rż., w Polsce zarejestrowany >1rż)
Mometazon	DPI 200,400µg	200µg/24h (dawka mała i średnia) 400µg/24h (dawka duża)	100µg/24h (dawka mała i średnia) 200µg/24h (dawka duża)	100µg/24h
LABA				
Formoterol	pMDI 12 µg DPI 4,5,9 i 12 µg	1-2 dawki 2x/24h (maks.72 µg/24h)	1 dawka 2x/24h (maks.24 µg/24h)	Niezarejestrowany w tej grupie wiekowej
Salmeterol	pMDI 25 µg DPI 50µg	1-2 dawki 2x/24h (maks.200µg/24h)	1-2 dawki 2x/24h (maks.100µg/24h)	>4 rż: 102 dawki 2x/24h (maks.100µg)
Preparaty złożone wGKS + LABA w jednym inhalatorze				
Budezonid + Formoterol	DPI 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg, 320 µg/9 µg	1-2 dawki 2x/24h 1 dawka doraźnie (zawierająca małą dawkę wGKS) w razie duszności i/lub kaszlu	1-2 dawki 2x/24 h	
Flutykazon (propionian) + Salmeterol	pMDI 50, 125 lub 250 µg/25 µg DPI 100, 250 lub 500µg/50µg	1-2 dawki 2x/24h	1-2 dawki 2x/24h	
Flutykazon (furoinian) + Wilanterol (brak refundacji w Polsce)	DPI 92µg/22µg lub 184µg/22µg	1 dawka 1x/24h		
Leki przeciwcolinergiczne długo działające				
Tiotropium	SMI (soft mist inhaler) 2,5 µg	2 dawki 1x/24h	2 dawki 1x/24h	
Leki przeciwleukotrienowe				
Montelukast	Tabletki 4,5,10 mg	12-14rż. 5mg 1x/24h >15rż 10 mg 1x/24h	5mg 1x/24h	>2 r.ż. 4mg 1x/24h

Prezentowane objawy	Preferowane leczenie wstępne
Rzadkie objawy astmy, np. rzadziej niż dwa razy w miesiącu i brak czynników ryzyka zaostrzenia astmy	Dzieci 6-11 lat: W razie potrzeby doraźnie SABA. Inne opcje obejmują przyjmowanie wGKS za każdym razem, gdy jest przyjmowany SABA, w jednym, bądź w oddzielnych inhalatorach.
	Młodzież ≥ 12 lat: Niska dawka wGKS+LABA w razie potrzeby. Inne opcje obejmują przyjmowanie wGKS za każdym razem, gdy potrzebne SABA.
Objawy astmy lub potrzeba stosowania leku interwencyjnego dwa razy w miesiącu lub częściej	Dzieci 6-11 lat: Niska dawka wGKS oraz SABA w leczeniu doraźnym. Inne opcje obejmują codzienne LTRA (mniej skuteczne niż wGKS) lub przyjmowanie wGKS zawsze, gdy SABA jest przyjmowany w skojarzeniu lub w oddzielnych inhalatorach. Rozważ prawdopodobne przestrzeganie zaleceń, jeśli lekiem łagodzącym jest SABA.
	Młodzież ≥ 12 lat: Niska dawka wGKS oraz SABA w leczeniu doraźnym LUB niska dawka wGKS+LABA w razie potrzeby. Inne opcje obejmują codzienne LTRA (mniej skuteczne niż wGKS) lub przyjmowanie wGKS zawsze, gdy SABA jest przyjmowany w skojarzeniu lub w oddzielnych inhalatorach. Rozważ prawdopodobne przestrzeganie zaleceń, jeśli lekiem łagodzącym jest SABA.
Uciążliwe objawy astmy przez większość dni; lub wybudzenie się z powodu astmy raz w tygodniu lub częściej, zwłaszcza jeśli istnieją jakiegokolwiek czynniki ryzyka zaostrzenia	Dzieci 6-11 lat: Niska dawka wGKS+LABA oraz SABA w leczeniu doraźnym LUB średnia dawka wGKS oraz SABA w leczeniu doraźnym. Inne opcje obejmują niską dawkę wGKS+LTRA codziennie oraz doraźnie SABA.
	Młodzież ≥ 12 lat: : Niska dawka wGKS+LABA jako lek doraźny i kontrolujący objawy LUB terapia przewlekła wGKS_LABA i SABA jako lek doraźny LUB średnia dawka wGKS i SABA jako lek doraźny
Pierwotna prezentacja astmy występująca z ciężką niekontrolowaną astmą lub z ostrym zaostrzeniem	Dzieci 6-11 lat: Średnia dawka wGKS+LABA w leczeniu przewlekłym oraz SABA doraźnie. Może być konieczny krótki cykl leczenia doustnymi GKS. Inne opcje obejmują wysoką dawkę wGKS+LABA lub dodanie tiotropium lub LTRA oraz doraźnie SABA.
	Młodzież ≥ 12 lat: wysoka dawka wGKS lub średnia dawka wGKS+LABA w leczeniu przewlekłym. Może być konieczny krótki cykl leczenia doustnymi GKS

trolę objawów w porównaniu z samym SABA (25,26,27,28) oraz poprawia dyscyplinę leczenia przeciwwzapalnego, gdyż u pacjentów ze sporadycznymi objawami astmy, przestrzeganie zalecanej przyjmowania dobowej dawki wGKS jest bardzo słabe, a wskutek wyłącznie doraźnych interwencji ogranicza się do stosowania tylko SABA [29]. Przydatność zastosowania formoterolu w połączeniu z budesonidem w zaostrzeniu astmy u dzieci > 12 rz. i dorosłych potwierdziły dwa randomizowane badania kliniczne SYGMA 1 ((SYmbicort Given as needed in Mild Asthma 1) i SYGMA 2 (SYmbicort Given as needed in Mild Asthma 2) [25,26,27]. Badania trwały 52 tygodnie i obejmowały kohortę około 4 tys. pacjentów w wieku ≥ 12 lat z astmą przewlekłą łagodną, u których wskazane było regularne stosowanie wGKS. Około połowa badanych miała astmę niekontrolowaną podczas stosowania krótko działającego β_2 -mimetyku (SABA), a pozostali – astmę dobrze kontrolowaną za pomocą małej dawki wGKS. W badaniu SYGMA 1 pacjenci byli losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: pierwsza otrzymywała tylko SABA w razie potrzeby, druga wGKS+LABA w razie potrzeby, a trzecia stosowała terapię podtrzymującą wGKS i doraźnie SABA. Badanie SYGMA 2 objęło już tylko dwie ostatnie z trzech grup. Wyniki badania SYGMA 1 wskazały, że doraźne stosowanie budesonidu z formoterolem zwiększyło odsetek tygodni z dobrze kontrolowaną

astmą (OR 1,14; 95% CI: 1,00–1,30, $p = 0,046$) i znacząco zmniejszyło częstość ciężkich zaostrzeń na rok (RR 0,36; 95% CI: 0,27–0,49). Najniższy wskaźnik zaostrzeń był w grupie otrzymującej wGKS+LABA doraźnie i był porównywalny do grupy otrzymującej wGKS w leczeniu podtrzymującym (RR = 0,83 (% CI = 0,59–1,16), jednocześnie ta pierwsza grupa otrzymywała o 17% mniejszą średnią dawkę wGKS (25,26,27). Wnioskiem z badania było stwierdzenie, że dla pacjentów z astmą o I i II stopniu najkorzystniejsze jest leczenie doraźne wGKS+LABA, ponieważ przyjmując mniejszą dawkę wGKS można utrzymać podobny poziom kontroli astmy jak w leczeniu przewlekłym niską dawkę wGKS, a jednocześnie lek jest przyjmowany w sposób niezauważalny dla pacjenta, wraz z dawką LABA. Tym nie mniej należy również zaznaczyć, że w badaniu SYGMA 1 odsetek tygodni z dobrą kontrolą astmy był większy u chorych przyjmujących regularnie wGKS niż u chorych przyjmujących wGKS+LABA doraźnie (44,4 vs 34,4%). Wnioski z badania SYGMA 1 zostały potwierdzone w badaniu SYGMA 2. Grupa otrzymująca doraźnie wGKS+LABA miała nie większe ryzyko zaostrzeń w porównaniu do grupy w leczeniu podtrzymującym wGKS (roczny wskaźnik zaostrzeń 0,11 (% CI 0,1–0,13 vs. 0,12 95% CI 0,1–0,14), taką samą wartość (0,11) przyjęła zmiana wyniku kwestionariusza kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire 5, ACQ-5) (95%



CI: 0,07–0,15) uwzględnionego jako jeden z punktów końcowych badania SYGMA 2 [SIGMA 2] [26].

Połączenie budezonidu i formoterolu jako interwencją doraźną w zaostrzeniu astmy u dzieci ≥ 12 rż pozostaje nadal wskazaniem pozarejestacyjnym (off label).

Leczenie przewlekłe astmy u dzieci

W dostępnym obecnie armamentarium leczenia przewlekłego astmy u dzieci poza wziewnymi GKS w zakresie dawek od niskiej do wysokiej dostępne są długo działające $\beta 2$ -mimetyki (LABA) o wolnym początku działania (salmeterol, wilanterol (brak refundacji w Polsce) – początek działania

po ok. 15 minutach od podania) i o szybkim początku działania (formoterol – początek działania po kilku minutach od podania), których rejestracja pozwala na stosowanie > 4 rż jako terapii dodanej (wyjątek wilanterol – rejestracja > 12 rż), tiotropium (długo działający antagonistą receptorów muskarynowych w formie inhalatora miękkiej mgły rekomendowany jako terapia dodana u dzieci w wieku ≥ 6 lat z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku) oraz lek przeciwleukotrienowy (montelukast) zarejestrowany > 2 rż (Tabela 3). Brak rejestracji dla ultra długodziałających $\beta 2$ minetyków w którejkolwiek grupie wiekowej u dzieci. Dąży się do stosowania przewlekłe najniższej dawki wGKS kontrolującej objawy astmy u dziecka.

5
Tab.

Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy [35, 36, 37]

Lek	Punkt uchwytu	Charakterystyka	Czynniki predykcyjne dobrej odpowiedzi	Kryteria włączenia	Działania niepożądane
Omalizumab (Anty IgE)	Łączy się z fragmentem Fc wolnego IgE i zapobiega wiązaniu z receptorem FcERI na kom. tucznych i na bazofilach	- Rejestracja dla dzieci > 6 rż - Jedyne dostępne w Polsce w programie lekowym astmy dla dzieci w wieku 6–18 lat	- Eozynofilia we krwi obwodowej ≥ 260 /ul - FeNO ≥ 20 ppb - astma alergiczna - wywiad astmy od dzieciństwa	- Potwierdzona alergia na alergen inhalacyjny w testach skórnych lub w swoistych IgE w krwi - Całkowity poziom IgE - Masa ciała - Zaostrzenie astmy w ostatnim roku	- Reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia - Wstrząs anafilaktyczny (0,2%)
Mepolizumab Reslizumab	Przeciwciała łączące się z IL-5 (odpowiada za dojrzewanie i aktywację eozynofiliów). Przeciwciało zapobiega łączeniu się z podjednostką alfa receptora dla IL-5.	- Rejestracja u dzieci ≥ 6 roku życia - Dostępny w Polsce w programie lekowym dla dorosłych - W badaniach SIRUS, MENSA i COSMOS i DREAM dot. mepolizumabu potwierdzono skuteczność kliniczną leku, zaobserwowano spadek ilości zaostrzeń o ok. 50% Rejestracja u pacjentów > 18 roku życia.	- Wysoka liczba eozynofiliów w krwi - Zaostrzenie astmy w ostatnim roku - Polipy nosa - Początek objawów w wieku dorosłym	- Eozynofilia we krwi obwodowej - Zaostrzenie astmy w ostatnim roku	- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - Rzadko anafilaksja
Benralizumab	- Przeciwciało łączące się z podjednostką receptora dla IL-5 znajdującą się na eozynofilach - Wywołuje apoptozę eozynofiliów zależną od komórek NK.	- Zapobiega degranulacji ziarnistości eozynofiliów - Skuteczność leku była oceniana w badaniach CALIMA i SIROCCO, u 50% pacjentów z ciężką astmą eozynofilową udało się odstawić doustne GKS, a u 2/3 zredukować dawkę.	jw	jw	jw
Dupilumab	Przeciwciało anty IL4/IL-13, łączy się z podjednostką α receptora dla IL-4. Blokuje szlaki sygnałowe interleukin IL4 i IL13, zmniejszając stan zapalny w oskrzelach	- W Polsce zarejestrowany w leczeniu astmy i AZS > 12 rż - Rejestracja EMA* > 6 rż w AZS			- Zapalenie spojówek

*Europejska Agencja Leków

LABA mogą być stosowane wyłącznie w połączeniu z wGKS (preferowane w jednym inhalatorze), ponieważ monoterapia LABA ze względu na zbyt słaby efekt przeciwzapalny zwiększa ryzyko zgonu z powodu astmy w mechanizmie zjawiska down-regulation receptora β_2 . W badaniach kontrolowanych oraz w metaanalizie bazy Cochrane udokumentowano dobry profil bezpieczeństwa salmeterolu i skuteczność w zapobieganiu zaostrzeniom astmy, jeśli stosowany był w połączeniu z wGKS – skuteczność tego połączenia była wyższa w porównaniu do stosowania samego wGKS [30,31]. Wyniki przeglądu systematycznego badań u dzieci wskazują także na poprawę dyscypliny leczenia i poprawę kontroli astmy związaną ze stosowaniem skojarzonej terapii (wGKS + LABA) w jednym inhalatorze [32].

W odniesieniu do stosowania leków przeciwleukotrienowych u dzieci i młodzieży, obecnie zalecana jest duża ostrożność (tzw. black box czyli ostrzeżenie o bezpieczeństwie wg statusu amerykańskiej Agencji Żywności i Leków, FDA) ze względu na ich potencjalne neuropsychiatryczne działania niepożądane w postaci niepokoju, depresji, zaburzeń snu i myśli samobójczych [33].

Rekomendowany schemat rozpoczęcia leczenia jest zależny od fenotypu astmy i grupy wiekowej (Tabela 4) [1,5,20]. Kontrola astmy wraz z dostosowaniem dawkowania leków kontrolujących powinna nastąpić po 1 do maksimum po 3 miesiącach od włączenia leczenia, a następnie powinna być oceniana w interwałach 3-miesięcznych, z dostosowaniem intensywności leczenia do stopnia kontroli objawów (Ryc. 1., Ryc. 2., Ryc. 3.) [1]. Dostępne w Polsce leki stosowane w przewlekłym leczeniu astmy u dzieci przedstawia Tabela 3. (modyfikacja własna na podstawie: Bręborowicz A, Lis G. et al. Rozpoznawanie i leczenie astmy u dzieci. Medycyna Praktyczna Pediatria 4(130);2020 za zgodą Autorów p. prof. Anny Bręborowicz i p. prof. Grzegorza Lisa oraz Wydawnictwa Medycyna Praktyczna Pediatria) [34].

Jeśli nie udaje się uzyskać kontroli astmy w oparciu o wGKS, LABA, leki przeciwcholinergiczne lub ewentualnie leki przeciwleukotrienowe (stopień 5), obecnie możliwości leczenia obejmują także leki biologiczne, których dobór wynika z fenotypu astmy i wieku dziecka [35] (Tabela 5). W fenotypie ciężkiej astmy alergicznej preferowany jest omalizumab, ciężka astma eozynofilowa jest wskazaniem do zastosowania dupilumabu, mepolizumabu, benralizumabu lub reslizumabu [36,37,38]. Omalizumab posiada rejestrację dla dzieci >6rż i jest jedynym lekiem dostępnym w Polsce w programie lekowym astmy, adresowanym do grupy wiekowej 6–18 lat. Dawka leku wyliczona na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz na podstawie masy ciała pacjenta waha się w zakresie 75 do 600mg i jest podawana w 1 do 4 wstrzyknięciach. Dupilumab, zalecany jest w fenotypie ciężkiej astmy eozynofilowej/Th2-zależnej (dawka 200 mg lub 300 mg co 2 tygodnie), w astmie zależnej od systemowych GKS (dawka 300 mg co 2 tygodnie) lub w astmie, której towarzyszy AZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, posiada rejestrację dla dzieci >12 rż. Mepolizumab w dawce 100 mg s.c. co 4 tygodnie przewidziany jest do leczenia fenotypu ciężkiej, trudnej astmy eozynofilowej (posiada rejestrację >6. rż.). Zmianą w podej-

ściu do leczenia astmy ciężkiej jest fakt, że leczenie biologiczne za pomocą przeciwciał monoklonalnych ze względu korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa obecnie wyprzedza decyzję o stosowaniu systemowych GKS u dziecka (z wyjątkiem interwencji w zaostrzeniach). Benralizumab i reslizumab aktualnie nie posiadają rejestracji u dzieci. Dodatkową możliwością terapeutyczną w stopniu 5 astmy jest azytromycyna, makrolid, którego właściwości przeciwzapalne spowodowały jego uwzględnienie w przewlekłej farmakoterapii astmy ciężkiej. Rekomendacje GINA nie odnoszą się do tej formy leczenia. Dane dotyczące dzieci są znacznie mniej liczne niż te dotyczące dorosłych. Lek ze wskazań poza rejestracyjnych można stosować 3x w tygodniu z reguły przez okres kilku tygodni [39]. Na obecnym etapie wiedzy termoplastyka oskrzeli nie jest procedurą rozpatrywaną do zastosowania w leczeniu astmy u dzieci.

Leczenie astmy wczesnodziecięcej

Podejście do leczenia astmy wczesnodziecięcej nie uległo w okresie ostatnich dwóch lat zasadniczym modyfikacjom (Rycina 3) [1]. W zależności od fenotypu astmy podejmuje się decyzje o włączeniu przewlekłego leczenia przeciwzapalnego, którego podstawę stanowią wGKS w niskiej dawce, lub stosuje się wystawkowo leczenie objawowe w okresie infekcji. U dziecka, u którego występują co najmniej 3 epizody obturacji w ciągu roku, trwające powyżej 10 dni, w tym objawy nocne, pomiędzy epizodami infekcji występują cechy nadreaktywności oskrzeli, a dodatkowo stwierdza się dodatni wywiad osobniczy lub rodzinny w kierunku atopii, w takim przypadku istnieje mocne uzasadnienie do włączenia leczenia przewlekłego. Z decyzją tą można się wstrzymać u dziecka, u którego częstość przyinfekcyjnej obturacji oskrzeli nie przekracza 2-3 epizodów w ciągu roku, objawy są łagodne i krótkotrwałe (< 10 dni), pomiędzy epizodami dziecko nie demonstrowuje objawów nadreaktywności, a wywiad rodzinny i osobniczy w kierunku atopii jest ujemny. Ten fenotyp koresponduje z niskim ryzykiem występowania astmy po ukończeniu 5rż. W przypadkach wątpliwych zaleca się podjęcie około 3-miesięcznej próby terapeutycznej z zastosowaniem niskiej dawki wGKS [1,40]. Jeżeli leczenie małą dawką wGKS nie jest skuteczne, należy ją podwoić (Rycina 3), ale jeśli nadal brak kontroli, wymagana jest pogłębiona diagnostyka specjalistyczna. W leczeniu można również rozważyć LTRA biorąc pod uwagę korzyść vs ryzyko związane z tym leczeniem. [38]. U dzieci z wheezingiem indukowanym przez zakażenia wirusowe skuteczniejsze jest leczenie za pomocą wGKS niż LTRA [41]. W przypadku utrzymania kontroli astmy przez 3 miesiące należy zmniejszyć intensywność leczenia do najmniejszej, która zapewni kontrolę objawów.

Leczenie astmy u dzieci w dobie pandemii SARS-CoV-2

Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych z 2020r uwzględniają podejście do leczenia astmy w dobie pandemii SARS-CoV-2, choć opublikowane dane dotyczące dzieci są mniej liczne niż te dotyczące chorych dorosłych [1,20,42], a dzieci uznawane są za populację mniejszego ryzyka dla objawowego przebiegu COVID19 [43]. Do postępowania alergologicznego w istniejącej sytuacji epidemiologicznej odnieśli się



także eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [44]. Zaleca się kontynuację dotychczasowego leczenia celem utrzymania kontroli astmy [1].

Brak danych, aby wGKS mogły zwiększać podatność na zakażenia wirusowe, w tym SARS-CoV-2. lub pogarszać przebieg wywołanego nim zakażenia, brak także danych świadczących o większej podatności na zakażenie koronawirusem lub cięższy przebieg zakażenia u chorych na astmę [45,46].

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą prac dotyczących zgonów w przebiegu COVID19, w której uwzględniono choroby współistniejące, astma była chorobą najrzadziej reprezentowaną [47].

Dobra kontrola astmy redukuje ryzyko zaostrzeń, których przyczyną są najczęściej zakażenia wirusowe wywołane przez rynowirusy, wirusy RS, grypy, paragrypy i metapneumowirusy.

Redukcja leczenia przewlekłego prowadząca do utraty kontroli choroby i sprzyjająca wystąpieniu nowego zaostrzenia może wiązać się dodatkowo z koniecznością interwencji w placówce medycznej i tym samym zwiększyć ryzyko zakażenia COVID19. W rekomendacjach GINA i Brytyjskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej dotyczących dzieci chorych na astmę zaznaczono też, że w zaostrzeniach astmy konieczne może być przedłużenie okresu wstawkowego stosowania doustnych GKS, a ich nagłe odstawienie może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem choroby, i zwiększeniem ryzyka wystąpienia ostrej niedoczynności kory nadnerczy [1,20]. Pozostałe leki stosowane u dzieci chorych na astmę jak leki przeciwhista-

minowe i donosowe GKS (jeśli współistnieją niezbyt nosa), przeciwlukotrieniowe i rozszerzające oskrzela także nie zwiększają ryzyka wystąpienia lub cięższego przebiegu COVID19. Nie ma także wskazań do zaprzestania leczenia biologicznego w astmie poza sytuacjami czasowego odstawienia leku u pacjentów z czynnym zakażeniem COVID19. Pediatrzy muszą mieć świadomość, że u dzieci z alergią na alergeny sezonowe trudność może dotyczyć rozróżnienia pomiędzy ostrym zakażeniem SARS-CoV-2, a objawami zaostrzenia alergii pojawiającymi się na początku okresu pylenia. Wszelkie decyzje o modyfikacji leczenia muszą odbywać się pod nadzorem lekarza prowadzącego. Priorytetowo w odniesieniu do bezpośredniej oceny lekarskiej powinni być traktowani pacjenci, u których w okresie ostatnich 3-6 miesięcy stwierdzono konieczność: interwencji w SOR lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy, dwukrotnego wstawkowego stosowania systemowych GKS, intensyfikacji przewlekłego leczenia [43].

W dobie pandemii SARS-CoV-2 u dzieci rekomendowane jest leczenie wziewne za pomocą inhalatorów suchego proszku DPI lub jeśli granica wiekowa jeszcze na to nie pozwala, za pomocą inhalatorów ciśnieniowych MDI z komorą inhalacyjną (połączonych z maską lub ustnikiem).

Odradza się stosowanie leków w formie nebulizacji, ponieważ w trakcie jej wykonywania większa aerolizacja cząstek wirusa, sprzyja jego rozprzestrzenianiu [1, 20].

Postępowanie w zaostrzeniu astmy u dzieci oraz techniki inhalacji z uwzględnieniem dostępnych w Polsce inhalatorów zostanie przedstawione w II części opracowania. ■

Adres do korespondencji:
Lek. med. Katarzyna Mularczyk
Klinika Chorób Dzieci Katedry
Pediatry
Uniwersytet Jagielloński- Collegium
Medicum
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
kmularczyk@usdk.pl

**Pracę nadesłano
10.12.2020
Zaakceptowano do
druku 14.12.2020**

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule
są zgodne z zasadami Deklaracji
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz
ujednoliconymi wymaganiami dla
czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management, 2020. www.ginaasthma.org 2. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. 3. Samoliński et al. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce *Alergologia Polska* 2014;1:10-18 4. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-83. 5. Qairt J, Hildebrandt KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):50. 6. Ruan Z, Shi Z, Zhang G, Kou J, Ding H. Asthma susceptible genes in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(45):e23051. 7. Olafsdottir TA, Theodors F, Bjarnadottir K, et al. Eighty-eight variants highlight the role of T cell regulation and airway remodeling in asthma pathogenesis. *Nat Commun.* 2020;11(1):393. 8. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes.* 2019;14(9):e12532. 9. Jartti T, Smits H.H., Bonnelykke K, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy.* 2019; 74 (1): 40-52. 10. Leino A., Lukkarinen M., Turunen R. et al. Pulmonary function and bronchial reactivity 4 years after the first virus-induced wheezing. *Allergy.* 2019; 74 (3): 518-526. 11. He Z, Wu H, Zhang S, et al. The association between secondhand smoke and childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Jul 15. 12. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J.* 2016;48:115-24. 13. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA et al. Risk factors for asthma: is prevention possible *Lancet* 2015; 386: 1075-85 14. Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet* 2011;27:107-15. 15. Bergmann S, Li B, Pilot E, Chen R, Wang B, Yang J. Effect modification of the short-term effects of air pollution on morbidity by season: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2020;716:136985. 16. Pierangeli I, Nieuwenhuijsen MJ, Cirach M, Rojas-Rueda D. Health equity and burden of childhood asthma - related to air pollution in Barcelona. *Environ Res.* 2020 Jul;186:109067. 17. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. *Allergy.* 2016; 71(4):433-42. 18. Venter C, Agostoni C, Arshad SH, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Jun 10. 19. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):664-70. 20. BTS. SIGN Guideline for the management of asthma 2019.pdf 21. Dissanayake SB. Safety of β_2 -agonists in Asthma: Linking Mechanisms, Meta-Analyses and Regulatory Practice. *AAPS J.* 2015 May;17(3):754-7. 22. Kim D, Cho S, Woo JA, Liggett SB. A CREB-mediated increase in miRNA let-7f during prolonged -agonist exposure: a novel mechanism of β_2 -adrenergic receptor down-regulation in airway smooth muscle. *FASEB J.* 2018 Jul;32(7):3680-3688. 23. Kuprys-Lipinska I, Kolańska-Flont M, Kuna P. New approach to intermittent and mild asthma therapy: evolution or revolution in the GINA guidelines? *Clin Transl Allergy.* 2020 Jun 3;10:19. 24. Kersten ET, Koppelman GH, Thio BJ. Concerns with beta2-agonists in pediatric asthma - a clinical perspective. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jan;21:80-85. 25. BeasleyR, Holliday M, Reddel HK et al. Controlled trial of budesonide -formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-2030. 26. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1877-1887. 27. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct 1;S2213-2600(20)30416-1. 28. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 725-36. 29. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7. 30. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al: AUSTRI Investigators. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med.* 2016 May 12;374(19):1822-30. 31. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 3;12(12):CD006922. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60. 32. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60. 33. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair), advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. (Accessed 04 March 2020, 2020, at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>) 34. Bręborowicz A, Lis G et al.: Rozpoznanie i leczenie astmy u dzieci. *Medycyna Praktyczna* *Pediatria* 4 (130); 2020. 35. Agache I, Rooha C, Beltran J, Song Y, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab andomalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020 May;75(5):1043-1057. 36. Agache I, Song Y, Rooha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020 May;75(5):1058-1068. 37. Virchow JC, Katal R, Brusselle GG, et al. Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Feb;8(2):540-548.e1. 38. Tenero L, Arturi E, Piazza M, Piacentini G. Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Nov;31 Suppl 26:14-16. 39. Tian BP, Xuan N, Wang Y, Zhang G, Cui W. The efficacy and safety of azithromycin in asthma: A systematic review. *J Cell Mol Med.* 2019 Mar;23(3):1638-1646. 40. Hakimeh D, Tripodi S. Recent advances on diagnosis and management of childhood asthma and food allergies. *Ital J Pediatr.* 2013;39:80. 41. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:1670-7. 42. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. 43. Brough HA, Kalayci F, Sediva A, Untermayr E, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. 44. Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A i wsp. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Aktualizacja 01.06.2020). *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (2): 36-4. 45. Novak N, Cabanillas B. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2. *Immunology.* 2020 Jul;201(161):2):83-93. 46. Wang Y, Ao G, Qi X, Xie B. The association between COVID-19 and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2020 Nov;50(11):1274-1277. 47. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, Emami A, Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Oct 23;15(10):e0241265.