

Osobliwości astmy oskrzelowej osób z otyłością

Peculiarities of bronchial asthma in people with obesity



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Collegium Witelona
Uczelnia Państwowa
Legnica

S U M M A R Y

Obese patients with bronchial asthma represent a different disease phenotype, characterized by a more severe clinical course and more difficult to control. GINA reports treat obesity as a comorbid disease in asthma as important as chronic rhinitis, vocal cord dysfunction, gastroesophageal reflux disease, COPD, heart failure, etc. Obese children and adolescents, as well as adults, are prone to frequent exacerbations of bronchial asthma and the emergence of severe, refractory asthma.

In evaluating BMI influence on response to medications that control asthma, have been shown that inhaled glucocorticosteroids (ICS) were more effective in reducing the release of the asthmatic inflammatory marker nitric oxide (FeNO) in slim subjects compared to overweight / obese asthmatics, similar to combination therapy with ICS plus LABA. As a result, it was concluded that in the treatment of bronchial asthma in obese people, it is sometimes necessary to introduce a disease controlling drug from the group of anti-leukotriene preparations, other than ICS. It seems that the best solution is to use these drugs in the regimen of adding them (add-on) to the essential therapy with ICS and beta-2-adrenergic agonists in the treatment of the bronchial asthma phenotype in obese people.

Most studies and systematic reviews emphasize the importance of weight reduction / normalization of obese people with asthma, which results in at least one endpoint important in clinical evaluation, improvement of the disease parameter, i.e. disease severity, level of control, use of the number and doses medications, exacerbation frequency, lung function, and bronchial hyperresponsiveness.

Otyli pacjenci z astmą oskrzelową reprezentują inny fenotyp choroby, charakteryzujący się cięższym przebiegiem klinicznym i trudniejszy do kontroli. Raporty GINA traktują otyłość jako chorobę współistniejącą w astmie równie istotną jak przewlekły nieżyt nosa, dysfunkcja strun głosowych, refluks żołądkowo-przelykowy, POChP, niewydolność serca i.t.p. Dzieci i młodzież otyłą, podobnie jak dorosłych charakteryzuje skłonność do częstych zaostrzeń astmy oskrzelowej i pojawianie się przypadków astmy ciężkiej, odpornej na leczenie.

Oceniając sposób w jaki BMI wpływa na odpowiedź na leki kontrolujące astmę oskrzelową wykazano, że wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) skuteczniej zmniejszały uwalnianie markera astmatycznego zapalenia – tlenku azotu (FeNO) u szczupłych osób w porównaniu z astmatykami z nadwagą / otyłością, podobnie jak terapia skojarzona wGKS plus LABA. W rezultacie wnioskowano, że w terapii astmy oskrzelowej osób otyłych czasami zachodzi konieczność wprowadzenia zamiennie innego niż wGKS leku kontrolującego chorobę z grupy preparatów antyleukotrienowych. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem jest zastosowanie tych leków w trybie dodania ich do niezbędnych wGKS i β -2-agonistów receptorów adrenergicznych w leczeniu fenotypu astmy oskrzelowej u osób z otyłością. Większość badań i przeglądów systematycznych podkreśla znaczenie redukcji/normalizacji masy ciała osób otyłych z astmą, w wyniku której uzyskuje się przynajmniej w jednym punkcie docelowym, ważnym w ocenie klinicznej, poprawę parametru choroby to jest: stopniu ciężkości choroby, poziomu kontroli, stosowania liczby i dawek leków, częstości zaostrzeń, funkcji płuc i nadreaktywności oskrzeli.

Panaszek B: Osobliwości astmy oskrzelowej osób z otyłością. *Alergia*, 2022, 2; 4-8

Wpływ otyłości na etiopatogenezę astmy oskrzelowej

Interesujące, wielokierunkowe i wszechstronne badania nad wpływem otyłości na przebieg astmy oskrzelowej wykazują wysoce niekorzystne znaczenie zwiększonej masy ciała na częstość występowania i progresję choroby, szczególnie w grupie osób poci ężskiej [1,2]. Niektóre z nich sugerują negatywne znaczenie otyłości matki na skłonność noworodka do pojawienia się objawów astmatycznych (dziecko świszczące), które, progresywnie, w późniejszym wieku mogą przejść w pełnoobjawową astmę oskrzelową, charak-

teryzującą się ciężkim przebiegiem i trudnościami w osiągnięciu pełnej kontroli choroby [3].

Wyniki większości prac potwierdzają, że otyli pacjenci z astmą oskrzelową reprezentują inny fenotyp choroby - cięższy i słabo kontrolowany, będący efektem wpływu otyłości na każdą postać kliniczną astmy [4].

Dzieci i młodzież otyłą, podobnie jak dorosłych charakteryzuje skłonność do częstych zaostrzeń astmy oskrzelowej i pojawiania się przypadków astmy ciężkiej, odpornej na leczenie. Raporty GINA [5] konsekwentnie typują otyłość w kategorii bardzo istotnego schorzenia współistniejącej

Słowa kluczowe:
astma oskrzelowa,
otyłość, postępowanie

Key words:
asthma, obesity,
management



go negatywnie ingerującego w przebieg choroby, na równi z zapaleniem nosa i zatok oraz chorobą refluksową przełyku, POChP, cukrzycą i niewydolnością serca.

Patogeneza astmy oskrzelowej ma charakter wielogenowy i wieloczynnikowy, a efektem wzajemnego oddziaływania materiału genetycznego, tworzącego genom oraz czynników środowiskowych jest fenotyp choroby [6]. Odkryte dalsze powiązania tych zjawisk, wynikające z badań klinicznych i molekularnych pozwoliły na bardziej spójne podejście porządkujące te skomplikowane relacje - na zdefiniowanie endotypów oraz uznanie ich za punkt wyjścia do różnicowania schorzenia. W aspekcie podziału endotypowego astmy, chorobę uważa się za zespół astmatyczny, zawierający fenotypy, których zbitek (klastr) może wchodzić w skład endotypu, co powoduje komplikacje w klasyfikacji astmy w relacjach fenotyp-endotyp. W efekcie postępujemy się pojęciem fenotypu choroby w praktyce klinicznej, wydaje się właściwym, pragmatycznym rozwiązaniem tej kwestii nozologicznej, pod warunkiem uwzględnienia wszystkich cech endotypu astmy osób otyłych (Tab. 1.) [2,7]. Precyzyjne rozpoznanie fenotypu choroby zmienia pozytywnie planowanie terapii astmy, powoduje odejście od postępowania schematycznego, dostosowanego do obowiązującego paradygmatu choroby, opierającego się na podziale na astmę alergiczną, niealergiczną i dominacji limfocytów Th2. Obecnie powinno się wziąć pod uwagę złożone powiązania pomiędzy genotypem, endotypem i fenotypem schorzenia, co w efekcie gwarantuje postęp leczenia, zwłaszcza ciężkich i trudnych postaci klinicznych.

Astma oskrzelowa osób otyłych – objawy kliniczne

Astma oskrzelowa osób otyłych jest przykładem endotypu, wyodrębnionego na podstawie 7. cech charakterystycznych do których należą: objawy kliniczne, biomarkery, fizjologia płuc, genetyka, histopatologia, epidemiologia i skuteczność określonego sposobu leczenia [6].

Astma oskrzelowa osób otyłych charakteryzuje się nasilonymi zmianami oddechowymi (objawy, funkcja płuc) i zmianami zapalnymi dróg oddechowych z relatywnie mniejszą liczbą eozynofiliów w miejscu zapalenia [8]. Przy założeniu, że proces zapalny dróg oddechowych w astmie oskrzelowej przebiega dwiema ścieżkami, z których jedna wiąże się z aktywnością prozapalnych cytokin uwalnianych przez limfocyty T, mastocyty i eozynofile (interleukiny IL-4, IL-5, IL-13), a druga – z uwalnianych przez te komórki leukotrienami cysteinylowymi, można przyjąć tezę o większym znaczeniu mediatorów leukotrienowych u pacjentów otyłych [9]. Istotnie, niektóre badania wykazały, że otyłość zwiększa uwalnianie leukotrienów w astmie, co potwierdziła zależność między wskaźnikiem masy ciała (BMI – body mass index), a syntezą leukotrienów pod wpływem leptyny uwalnianej przez adipocyty [10]. Leukotrieny należą do lipidowych mediatorów, powstających na skutek enzymatycznych przemian kwasu arachidonowego, mających udokumentowane znaczenie w patofizjologii i klinice astmy oskrzelowej. Zarówno leukotrieny cysteinylowe (cysLTs) tj. leukotrien C4 (LTC4), LTD4, LTE4 oraz niecysteinylowy LTB4 odgrywają istotną rolę w patogenezie astmy. CysLTs powodują skurcz oskrzeli, dodatkowo wpływają na naczynia krwionośne i klirens śluzowo-rzęskowy [9].

Oceniając czynność oddechową osób otyłych należy zwrócić uwagę na mechaniczne zaburzenia wentylacji. U osób z nadwagą/otyłością, bez innych schorzeń towarzyszących zmiany strukturalne odcinka piersiowo-brzusznego powodują ograniczenie ruchomości przepony i ruchomości żeber, co jest istotne dla prawidłowej mechaniki wentylacji. Wyniki badań ocenianych w przeglądzie systematycznym opublikowanych prac wskazują na obecność restrykcyjnego wzorca zaburzeń czynności oddechowej u osób otyłych [11]. Mianowicie w przypadkach, w których stwierdzono zaburzenia funkcji płuc (patologiczna otyłość nie wyklucza prawidłowej czynności oddechowej), wykazywano zmniejszenie czynnościowej pojemności zalegającej (functional

1
Tab.

Cechy podstawowe endotypu astmy oskrzelowej osób otyłych [wg.2,7].

Cecha	Charakterystyka
1. Objawy kliniczne	ciężkie, progresywne, częste zaostrzenia, astma oporna na leczenie, astma trudna do leczenia
2. Biomarkery	IL-6, leptyna, stres oksydacyjny, FeNO, adiponektyna, małego stopnia systemowe zapalenie związane z tkanką tłuszczową, adipokiny
3. Fizjologia płuc	Redukcja FRC, ERV, RV, TLC, FVC, dysanapsja
4. Genetyka	Dzieci geny GWAS, CHI3LI, dorośli gen DENND 1B, polimorfizmy w pasku 17q21
5. Histopatologia	Zapalenie eozynofilowe w przypadkach o wczesnym początku choroby ze wzrostem stężenia IgE, przejście w stronę neutrofilowego zapalenia w przypadkach o późnym początku
6. Epidemiologia	Częstość występowania astmy u osób szczupłych dorosłych wynosi 7,1%, a u osób otyłych 11,1%, częściej u kobiet, szczupłych i otyłych odpowiednio 7,9 i 14,6%.
7. Skuteczność leczenia	wGKS, SABA, LABA, LTRAs

residual capacity – FRC), całkowitej pojemności płuc (TLC – total lung capacity) i pojemności życiowej (FVC), z prawidłową FEV1, co stwarza trudności interpretacyjne FEV1/FVC% (dysanapsja) [8]. Terminem „dysanapsja” próbuje się wytłumaczyć paradoksalne relacje pomiędzy parametrami spirometrycznymi u chorych z astmą i otyłością, nawiązując do koncepcji nieproporcjonalnego wzrostu między wielkością płuc a kalibrem dróg oddechowych (wzrost dysanaptyczny), co powoduje duże różnice w maksymalnych przepływach wydechowych u zdrowych osób o podobnej wielkości płuc [2].

Farmakoterapia astmy oskrzelowej osób otyłych

Astmę oskrzelową pacjentów z otyłością charakteryzuje trudniejsze osiągnięcie kontroli choroby ze względu na inny typ zapalenia oskrzeli, częstsze występowanie zespołu bezdechu śródsewnego i zaburzenia funkcji płuc, co przekłada się na mniejszą skuteczność podstawowych leków przeciwzapalnych to jest wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) [12,13]. Oporność na leczenie, dotyczy słabszej skuteczności przeciwzapalnej wGSK, zależnej prawdopodobnie od dysfunkcji deacetylazy histonowej, nadekspresji słabiej odpowiadającego receptora dla wGKS - β i blokowania receptora dla wGKS - α przez czynniki transkrypcyjne [14]. Inną przyczyną oporności kortykosteroidowej może być przewaga aktywności neutrofilów nad eozynofilami w astmatycznym zapaleniu oraz małego stopnia systemowe zapalenie, związane z adipokinami i nadekspresją IL-6 i TNF-alfa w otyłości [15].

Oceniając sposób w jaki BMI wpływa na odpowiedź na leki kontrolujące astmę oskrzelową wykazano, że wGKS skuteczniej zmniejszały uwalnianie markera astmatycznego zapalenia – tlenku azotu (FeNO) u szczupłych osób w porównaniu z astmatykami z nadwagą / otyłością, podobnie, terapia skojarzona wGKS plus LABA w znacznym stopniu poprawiała parametry czynnościowe płuc (FEV1, FEV1 / FVC, PC20) u pacjentów szczupłych w porównaniu z osobami z nadwagą / otyłością [16,17]. W rezultacie wnioskowano, że w terapii astmy oskrzelowej osób otyłych czasami zachodzi konieczność wprowadzenia zamiennie innego niż wGKS leku kontrolującego chorobę z grupy preparatów antyleukotrienowych [9].

Leki antyleukotrienowe, określane również, jako leki modyfikujące działanie leukotrienów (leukotriene modifiers), należą do związków ingerujących w przebieg procesu zapalnego w astmie. W praktyce dostępne są dwie grupy leków tj. antagoniści receptora dla cysLTs (cysLTRAs), które hamują aktywność leukotrienów cysteinylowych i inhibitory 5-lipoksygenazy (5-LO), blokujące uwalnianie zarówno leukotrienów cysteinylowych jak i pozostałych eikozanoidów, w tym również leukotrienu B4 (LTB4) [18].

Praktycznie wyróżnia się trzy leki, działające antagoniście wobec receptora 1. dla leukotrienów cysteinylowych (CysLT1) tj. montelukast (najczęściej stosowany), pranlukast i zafirlukast oraz zileuton, który hamuje 5-LO [19,20,21]

Wziewne glikokortykoidy pozostają lekami pierwszego wyboru w każdym fenotypie astmy oskrzelowej bez wyjątku tzn. również w astmie u chorych z otyłością [6]. Ostatnio

uaktualnione wytyczne GINA [5], zalecają stosowanie LTRAs w leczeniu astmy oskrzelowej, zwracając jednocześnie uwagę na mniejszą skuteczność przeciwzapalną i przeciwastmatyczną tych leków w monoterapii, w porównaniu z wGKS. Tym niemniej, po wielu latach dyskusji nad skutecznością przeciwzapalną i przeciwastmatyczną tej grupy leków wydaje się obecnie, że ich zastosowanie w astmie skutkuje wymiernym efektem terapeutycznym.

Do ugruntowania pozycji leków antyleukotrienowych w leczeniu astmy przyczyniły się badania, które wykazały ich efekt przeciwzapalny, określany zmniejszeniem się liczby eozynofilów we krwi u chorych na astmę przewlekłą zarówno po długotrwałym leczeniu cysLTRAs jak i związkami hamującymi 5-LO [22].

Ponadto efekt przeciwzapalny leków przeciwleukotrienowych w astmie obrazuje redukcja oskrzelowej eozynofilii, obniżenie uwalniania i stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu, jak również zmniejszenie przepuszczalności naczyń [18].

Racjonalnego spojrzenia terapeutycznego wymaga udokumentowane obniżenie skuteczności przeciwastmatycznej wGKS w astmie oskrzelowej u otyłych dzieci i dorosłych oraz zwiększona produkcja leukotrienów zależna od zwiększonej ekspresji 5-LO w tym fenotypie choroby [12]. Ponadto wykazuje się w tej postaci astmy również mniejszą skuteczność LABA (long acting beta-2-agonist), drugiej pod względem ważności, po wGKS, grupy leków rozkurczowych [23]. W efekcie, sugeruje się wprowadzenie LTRAs do terapii takich przypadków, a lekiem z wyboru jest najczęściej montelukast.

Punktem wyjścia do oceny roli montelukastu w terapii astmy u pacjentów otyłych może być analiza post hoc czterech podwójnie ślepych badań klinicznych kontrolowanych placebo, która wykazała, że wraz ze wzrostem BMI kontrola astmy zmniejszyła się u pacjentów stosujących wyłącznie wGKS, ale pozostała stabilna u chorych dodatkowo stosujących LTRAs.

Wykazano istotnie pozytywny wpływ montelukastu na kontrolę astmy w ciągu dnia, brak wybudzeń nocnych, mniejszą liczbę zaostrzeń choroby w trzech kategoriach BMI, dlatego montelukast należy rozważyć jako dodatkową strategię terapeutyczną, jeśli kontrola astmy nie jest osiągnięta za pomocą wGKS. [24].

Analiza powyższa była inspiracją do planowania i wykonania badań nad skutecznością montelukastu w uzyskaniu kontroli astmy u otyłych pacjentów.

Dokładna ocena relacji pomiędzy astmą, a otyłością ma szczególne znaczenie w pediatrii, ponieważ nadwaga / otyłość, jak i astma są poważnymi problemami zdrowotnymi dzieci na całym świecie. Schematy terapeutyczne, zawarte w ostatnim raporcie GINA [5] wciąż zalecają alternatywne stosowanie LTRAs zamiast wGKS, co nabiera znaczenia wobec danych, że otyłe dzieci chore na astmę słabiej reagują na leki rozszerzające oskrzela, natomiast wykazują lepszą odpowiedź na inhibitory receptora leukotrienów [25].

Terapia komplementarna w astmie oskrzelowej z otyłością

Pakiet problemów związanych z działaniem leków przeciwleukotrienowych w astmie składa się z kilku zagadnień,



które należy wziąć pod uwagę, planując zastosowanie tych związków w terapii choroby. Należy uwzględnić mianowicie ich efekt rozkurczowy w stanach bronchospastycznych i przeciwzapalny, określający ich przydatność w leczeniu astmy przewlekłej z uwzględnieniem możliwości monoterapii, ponadto należy wziąć pod uwagę poprawę skuteczności leczenia w połączeniu z innymi lekami przeciwastmatycznymi, głównie wGKS i LABA [9]. Badania wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (MOSAIC – The Montelukast Study of Asthma in Children), w których porównywano skuteczność małych dawek montelukastu i flutikazonu u dzieci 6-14. letnich z astmą łagodną potwierdziły znaczenie LTRAs w leczeniu tej choroby [26]. Wyniki badań wykazały taką samą skuteczność obydwu leków w tej grupie pacjentów w zapewnieniu liczby dni wolnych od objawów astmy. W obydwu grupach chorych obserwowano również poprawę takich parametrów kontroli astmy jak FEV1, zużycie agonistów receptorów beta-2-adrenergicznych i poziomu jakości życia, jednak tylko w grupie leczonych flutikazonem poprawa ta była istotna statystycznie. Wiele badań wskazuje na interakcję pomiędzy wGKS i LTRAs w opanowaniu procesu zapalnego poprzez wzmocnienie efektu przeciwzapalnego, można zatem wprowadzić leki antyleukotrienowe wtedy, gdy astma nie jest kontrolowana za pomocą wGKS [5,27].

Wydaje się empirycznie uzasadnione, aby lek przeciwleukotrienowy wprowadzić do terapii astmy niekontrolowanej za pomocą wGKS i LABA, zanim zapadnie decyzja o podwojeniu dawki wGKS [9].

W jednym z badań pragmatycznych (real life), z udziałem pacjentów praktyki podstawowej opieki zdrowotnej, opublikowanym w New England Journal of Medicine, oceniano pacjentów w wieku od 12 do 80 lat, którzy mieli niską jakość życia związaną z niedostateczną kontrolą astmy oskrzelowej [28]. W tym pragmatycznym badaniu stwierdzono, że LTRAs są równoważne wzięwonym kortykosteroidom w stopniu 2. oraz dołączeniu długo działających agonistów receptorów β 2-adrenergicznych (LABA) w stopniu 3. terapii astmy wg. GINA [5]. Inne badanie obejmujące 1681 pacjentów z astmą łagodną i umiarkowaną oraz alergicznym zapaleniem nosa, niedostatecznie kontrolowaną wykazało, że dodanie montelukastu do wGKS, do LABA i do wGKS plus LABA (add-on) przez 12 miesięcy wykazało znaczną poprawę objawów astmy [29].

Należy jednak wspomnieć o niespójności wyników badań, które wpływają na decyzję o zastosowaniu LTRAs w leczeniu złożonym astmy. Mianowicie, ograniczenia terapii komplementarnej zawierającej lek przeciwleukotrienowy wynikają z dwóch podstawowych informacji uzyskanych z wielu badań, które wskazują na większą skuteczność przeciwzapalną wGKS w porównaniu z LTRAs oraz lepsze efekty terapeutyczne po podaniu wGKS z LABA niż z lekiem antyleukotrienowymi [30].

Bezpieczeństwo stosowania LTRAs

Problem niekorzystnych działań ubocznych LTRAs, głównie montelukastu wynika głównie z prac kazuistycznych, które sugerują niebezpieczeństwo wystąpienia systemowego zapalenia naczyń, głównie zespołu Churga-Strauss,

uszkodzenia wątroby, trzustki, układu moczowego, nerwowego oraz poważnego ryzyka zaburzeń psychicznych, prowadzących do prób samobójczych i zmian behawioralnych, obserwowanych zwłaszcza u dzieci [31].

Próby weryfikacji doniesień kazuistycznych podjęto w wielołątkowych i wielośrodkowych pracach, które nie potwierdziły bezpośredniego zagrożenia niebezpiecznymi objawami ubocznymi terapii LTRAs.

W opublikowanej analizie 35 badań z udziałem dorosłych i 11 badań pediatrycznych, kontrolowanych placebo (RCT – randomized control trials) przejrano dane 11673 pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, lub placebo (8827) albo inne aktywne leczenie przeciwastmatyczne/przeciwalergiczne (4724) [32]. Przypadki poważnych zaburzeń behawioralnych w analizowanych grupach pacjentów występowały bardzo rzadko i niezależnie od obserwowanej grupy. W innej publikacji przedstawiono analizę zakończonych 116 badań klinicznych, podwójnie zaślepionych i otwartych, dorosłych i dzieci oraz badań z pojedynczą i wielokrotną dawką montelukastu, w której uczestniczyło 20131 dorosłych i dzieci, stwierdzając, że w żadnym badaniu nie odnotowano przypadku samobójstwa dokonanego, a w pojedynczych przypadkach ujawniono myśli samobójcze jednak po równo we wszystkich grupach badanych pacjentów [33].

Pomimo tego, FDA (Food and Drug Administration) w marcu 2020 roku wydało ostrzeżenie (Boxed Warning) o zagrożeniu samobójczym u dorosłych i młodzieży oraz koszmarami sennymi, drażliwością, niepokojem, zaburzeniami koncentracji u dzieci leczonych montelukastem, zalecając unikanie stosowania leku w przypadkach alergicznego zapalenia nosa [5].

Nowatorskie leki biologiczne w terapii astmy osób otyłych

Nowe leki biologiczne, w tym anty-IgE, jak omalizumab i leki przeciwozynofilowe, takie jak mepolizumab, reslizumab i benralizumab okazały się skuteczne w astmie z eozynofilowym typem zapalenia [8]. Eozynofilowy typ zapalenia charakteryzuje otyłych pacjentów z astmą o wczesnym początku, natomiast fenotypy choroby o późnym początku zwykle nie mają istotnej eozynofilii i wykazują proces zapalny bardziej zbliżony do neutrofilowego.

Ponadto stosowanie omalizumabu i reslizumabu jest ograniczone w przypadku pacjentów otyłych, ponieważ ich dawki są dostosowane do masy ciała, można zatem założyć mniejszą skuteczność kliniczną tych leków. Istotnie niedawne retrospektywne badanie otwarte (real life) sugeruje, że otyłość jest czynnikiem ryzyka braku odpowiedzi na omalizumab [34].

Niefarmakologiczne metody postępowania w astmie oskrzelowej osób otyłych

Personifikacja terapii astmy oskrzelowej pacjentów otyłych obejmuje zmniejszenie masy ciała, co poprawia wyniki punktów końcowych, określających kontrolę choroby i poprawę jakości życia we wszystkich badaniach klinicznych. Przykładowo w badaniu randomizowanym w grupie osób otyłych chorych na astmę oskrzelową, poddanych programowi redukcji masy ciała obejmującego dietę nisko-

kaloryczną uzyskano znaczną poprawę kontroli objawów, czynności płuc i poziomu jakości życia w porównaniu z grupą kontrolną [35]. Autorzy przeglądu systematycznego czterech prac RCT z udziałem dzieci (łącznie $n = 246$) i sześciu z udziałem dorosłych ($n = 502$) wykazali, że redukcja BMI o 15.9% u dzieci oraz spadek masy ciała u dorosłych o 1.8%-14.5% w efekcie ograniczeń dietetycznych z treningiem fizycznym i terapią poznawczo-behawioralną skutkowałą poprawą FEV1, FVC i TLC, zwłaszcza u dorosłych [36].

Sprzyjające redukcji/normalizacji masy ciała operacje bariatryczne sprawdzają się również u osób otyłych z astmą, która podlega akceptowanej przez pacjentów kontroli po zabiegu operacyjnym [37]. W dużym badaniu retrospektywnym obejmującym 2562 pacjentów poddawanych operacji bariatrycznej wykazano u 257 pacjentów

z astmą zmniejszenie stosowania kontrolujących astmę leków (doustne / wziewne kortykosteroidy, wziewne leki rozszerzające oskrzela), a prawie 40% pacjentów mogło odstawić wszystkie leki przeciwastmatyczne po roku od momentu operacji [38]. Lepsza kontrola choroby po redukcji masy ciała w wyniku operacji bariatrycznej korespondowała z obniżeniem stężenia markerów astmatycznego zapalenia takich jak tlenk azotu w wydychanym powietrzu, [39].

Badania kliniczne, dotyczące wpływu masy ciała i nadwagi/otyłości w populacji pediatrycznej na przebieg astmy oskrzelowej sygnalizują podobną skalę problemów obserwowaną u osób dorosłych [2,23,26,27]. W jednym z badań klinicznych, w którym analizowano czynność płuc stwierdzono istotną poprawę wartości FEV1 i FVC skorelowaną z BMI dzieci chorych na astmę oskrzelową [40]

Prace nadesłano
27.05.2022
Zaakceptowano do
druku 27.06.2022

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczno-
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prądzyńskiego 14/1A
e-mail:
bernard.panaszek@gmail.com

Nie zgłaszam konfliktu interesów

Piśmiennictwo: 1. Deng X, Ma J, Yuan Y, 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:e12532. 2. IE. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 ;141:1169-1179. 3. Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2014;134:535-46. 4. Labor M, Popović-Grič S, Labor S, et al. Asthma control in obesity-associated asthma phenotype in East Croatia. *Med Glas (Zenica).* 2014;11:49-57. 5. Global Strategy for Asthma Management. *Gina Asthma updated 2022*. 6. Panaszek B. Fenotypy i endotypy astmy oskrzelowej - implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. *Int Rev Allergol Clin Immunol Fam Med.* 2013;19:187-193. 7. Lovtall J, Akdis CA, Bachaerier LB, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of diseases entities within the asthma syndrome. *JACI* 2011;127:355-360. 8. Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, et al. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29:262-271. 9. Panaszek B. Lek antyleukotriennowy w chorobach alergicznych i astmie. *Lekarz* 2008 nr 12; s.48-54. 10. Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P, et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41 : 30-36. 11. Melo LC, da Silva MAM, Calles ACN. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)* 2014;12:120-5. 12. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:682-7. 13. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007;101:2240-7. 14. Mercado N, Hakim A, Kobayashi Y, et al. Restoration of corticosteroid sensitivity by p38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma. *PLoS One.* 2012;7:e41582. 15. Baltieri L, Cazzo E, Modena DAO, et al. Correlation between levels of adipokines and inflammatory mediators with spirometric parameters in individuals with obesity and symptoms of asthma: Cross-sectional study. *Pulmonology.* 2020 Jun 16;S2531-0437(20)30077-5. 16. Sutherland ER, Camargo CA Jr, Busse WW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31:20-5. 17. Camargo CA Jr, Boulet LP, Sutherland ER, et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. *J Asthma.* 2010; 47:76-82. 18. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics.* 2001;107:381-90. 19. Sharma JN, Mohammed LA, The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? *Inflammopharmacology.* 2006, 14, 10-16. 20. Cottini M, Lombardi C. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract.* 2016; 2: 11. 21. Bisgaard H. Study group on montelukast and respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:379-83. 22. Nadeem A, Obietuna PC, Wilson CN, i wsp. Adenosine A1 receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2006, 551, 116-124. 23. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, et al. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest.* 2015; 147:1591-1598. 24. Peters-Golden M, Swern A, Bird S.S, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006; 27 : 495-503. 25. Lorenza Di Genova, Laura Penta, Anna Biscarini. Children with Obesity and Asthma: Which Are the Best Options for Their Management? *Nutrients.* 2018;10:1634. 26. Garcia M, Wahn U, Giles L, i wsp. 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. 27. Szeffer SJ, Phillips BR, Martinez FD, i wsp. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 115, 233-242. 28. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011; 364:1695-707. 29. J. Christian Virchow 1, Anish Mehta, Li Jungblad, et al. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma.* 2010;47:986-93. 30. Allen-Ramey FC, Bukstein D, Luskin A, i wsp. Administrative claims analysis of asthma - related health care utilization for patients who received inhaled corticosteroids with either montelukast or salmeterol as combination therapy. *J Manag Care Pharm.* 2006;12:310-21. 31. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology.* 2014;94(1-2):60-70. 32. Philip G, Hustad CM, Malice M-P, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ;124:699-706.e8. 33. Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:691-6.e6. 34. Sposato B, Scalese M, Milanese M, et al. Factors reducingomalizumab response in severe asthma. *Eur J Intern Med.* 2018 ;52:78-85. 35. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-832. 36. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight Loss for Children and Adults with Obesity and Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 ;16:613-625. 37. Boulet L-P, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respiratory Medicine* 2012; 106: 651-660. 38. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, et al. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obesity Surgery* 2011; 21: 200-206. 39. Lombardi C, Gargioni S, Gardinazzi A, et al. Impact of bariatric surgery on pulmonary function and nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic obese patients. *J Asthma ;* 48:553-557, 2011. 40. Masumoto JN, Odajima H, Shimada K, et al. Effect of weight reduction on respiratory function in obese children with asthma. *Japanese Journal of Allergology* 2011; 60:983-992

Piśmiennictwo ze str 14: 1. GINA, Global strategy for asthma management and prevention Updated 2022. 2022. 2. GOLD, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases - GOLD 2022 Report. 2022. 3. Blasi, F., et al., Treatment compliance in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection treated with tobramycin inhalation powder: The FREE study. *Respir Med.* 2018, 138: 88-94. 4. Ledet, G., et al., A second-generation inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 2015, 72(14): 1181-7. 5. Hauser, R.A., et al., Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019, 64: 175-180. 6. Pacciardi, B., A. Calcedo, and T. Messer, Inhaled Loxapine for the Management of Acute Agitation in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Expert Review and Commentary in an Era of Change. *Drugs R D.* 2019, 19(1): 15-25. 7. Ye, Y., Y. Ma, and J. Zhu, The future of dry powder inhaled therapy: Promising or discouraging for systemic disorders? *Int J Pharm.* 2022, 614: 121457. 8. Pirożyński, M., ABC Nebulizacji. Red. M. Pirożyński. 2015, Gdańsk: ViaMedica. 9. Pirożyński, M., P. Werżanowski, Drogowskaz terapii inhalacyjnej. 2018, Kraków: Medycyna Praktyczna. 10. Pirożyński, M., A. Bręborowicz, A. Padjas, Wziewne stosowanie leków w chorobach układu oddechowego, w: Interna Szczeklika 2022, Medycyna Praktyczna Kraków. 11. Pirożyński, M., Wybór inhalatora, adhezencja w okresie wzmożonej zachorowalności na schorzenia wirusowe. *Alergia.* 2020, 4, 27-31. 12. Pirożyński, M., Dobór inhalatora suchego proszku (DPI) elementem krytycznym w powodzeniu terapii inhalacyjnej. *Alergia.* 2021, 1, 19-22. 13. Dolovich, M.B., et al., Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest.* 2005, 127(1): 335-71. 14. Longest, P.W., et al., Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SIP) model of the conducting airways. *Pharm Res.* 2012, 29(6): 1670-88. 15. Azouz, W., H. Chrystyn, Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J.* 2012, 21(2): 208-13. 16. Azouz, W., et al., The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015, 28(1): 35-42. 17. Lavorini, F., Easyhaler(R): an overview of an inhaler device for day-to-day use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Context.* 2019, 8: 212596. 18. Haikarainen, J., et al., Budesonide/Formoterol Easyhaler®: Performance Under Simulated Real-Life Conditions. *Pulmonary Therapy.* 2017, 3(1): 125-138. 19. Nsour, W.M., et al., Measurement of peak inhalation rates with an in-check meter to identify an elderly patient's ability to use a turbuhaler. *Respir Med.* 2001, 95(12): 965-8. 20. Chrystyn, H., Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Investig.* 2006, 26(4): 175-83. 21. Palander, A., et al., In vitro comparison of three salbutamol containing multidose dry powder inhalers Buventol Easyhaler, Inspirol Turbuhaler and Ventoline Diskus. *Clin Drug Investig.*, 2000, 20(1): 25-33.

Piśmiennictwo ze str 20: 1. Birring SS, Kavanagh J, Lai K, Chang AB. Adult and pediatric cough guidelines. Ready for overhaul? *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 137-144. 2. Kawalec W., Grenda R., Kulus M., *Pediatrica*, tom 1, PZWL wyd. II Warszawa 2018; 309-311. 3. Bielecka T., Feleszko W., Ziolkowski J., Przewlekły kaszel u dzieci – kiedy do specjalisty? *Pediatrica* po Dyplomie, 2012;16(6): 46-51. 4. Bielecka T., Aktualne wytyczne postępowania w kaszlu przewlekłym u dzieci. *Pediatrica* po Dyplomie, 2022; 26(1):18-30. 5. Vertigan A., Somatic cough syndrome or psychogenic cough—what is the difference? *Journal of Thoracic Disease.* 2017, 9(3): 831-838. 6. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al.; CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017;152(3):607-17