

# Wyjątkowy pacjent w alergologii, pulmonologii

A unique patient in allergology, pulmonology



Dr n. med.  
Iwona Poziomkowska-  
Gęsicka  
ORCID  
0000-0002-5433-3519

Kierownik Zakładu  
Alergologii Klinicznej  
PUM,  
Szczecin

## S U M M A R Y

Treatment of asthma does not seem to be difficult anymore. Modern inhaled medications are available in user-friendly, easy-to-use personal dispensers. Moreover, the recommendations of GINA (Global Initiative For Asthma), updated every year, indicate specific therapies in relation to the degree of its severity [1]. According to the recommendations, the choice of therapy is the selection of inhaled CS (ICS), and if this is the case, the patient requires long-acting  $\beta$ 2agonists (LABA). It is also possible to use various drugs on demand when there is an exacerbation of clinical symptoms. Taking into account the selection of the right drug, we analyze the patient's abilities, whether he can cope with a given feeder (personal inhaler). The rationale for a specific ICS is decided by the physician by comparing, for example, the severity of symptoms versus the strength of a given drug, while the selection of LABA is usually based on the possible risk of side effects during this therapy. Bearing in mind the various mechanisms of inducing steroid resistance in a patient with asthma and obesity, it is worth considering above-standard, high doses of inhaled glucocorticoids before deciding on even a short, but burdensome therapy with systemic glucocorticoids.

.....

Leczenie astmy, wydaje się nie stwarzać już trudności. Dostępne są nowoczesne leki podawane wziewnie, w przyjaznych, łatwych w obsłudze osobistych podajnikach. Ponadto, uaktualniane co roku, zalecenia GINA (Global Initiative For Asthma), wskazują na konkretne terapie, w odniesieniu do stwierdzanego stopnia jej ciężkości [1]. Zgodnie z rekomendacjami, wybór terapii, polega na doborze wziewnego GKS (wGKS), oraz jeśli tego pacjent wymaga długodziałającego  $\beta$ 2mimetyku (ang. long acting  $\beta$ 2agonists) (LABA). Możliwe też jest stosowanie różnych leków na żądanie, wówczas, kiedy wystąpi nasilenie objawów klinicznych. Uwzględniając wybór właściwego leku, analizujemy możliwości pacjenta, czy poradzi on sobie z danym podajnikiem (inhalatorem osobistym). O zasadności konkretnego wGKS decyduje lekarz, porównując np. występujące nasilenie objawów vs siła działania danego leku, natomiast dobór LABA, zwykle opiera się o ew. ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas tej terapii. Mając na uwadze różne mechanizmy indukowania steroidooporności u pacjenta z astmą i otyłością, warto rozważyć ponad standardowe, wysokie dawki wziewnych GKS( wGKS) zanim zdecydujemy się nawet na krótką, ale obciążającą terapię, systemowymi GKS.

Poziomkowska-Gęsicka I: Wyjątkowy pacjent w alergologii, pulmonologii. Alergia, 2022, 2: 44-46

## Wstęp

Leczenie astmy w ostatnich czasach, wydaje się nie stwarzać już trudności. Dostępne są nowoczesne leki podawane wziewnie, w przyjaznych, łatwych w obsłudze osobistych podajnikach. Ponadto, uaktualniane co roku, zalecenia GINA (Global Initiative For Asthma), wskazują na odpowiednie terapie, w odniesieniu do stwierdzanego stopnia jej ciężkości [1]. Zgodnie z rekomendacjami, wybór terapii, polega na doborze wziewnego GKS (wGKS), oraz jeśli tego pacjent wymaga LABA. Możliwe też jest stosowanie różnych leków na żądanie, wówczas, kiedy pacjent zaczyna odczuwać pogorszenie swojego stanu klinicznego, czy wystąpi nasilenie objawów. Uwzględniając wybór danego leku, oceniamy też możliwości pacjenta, czy poradzi on sobie z danym podajnikiem (inhalatorem osobistym). O zasadności konkretnego wGKS decyduje lekarz, analizując, np. występujące nasilenie objawów vs siła działania danego leku. Natomiast dobór LABA, zwykle opiera się o ocenę ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii.

Stosowanie wysokich dawek wziewnych GKS – raport GINA przewidział, dostępne są specjalne tabele

z przelicznikami na dawki równoważne. Nie wspomina on jednak o dawkach maksymalnych, które pacjent może/ mógłby stosować. Dawki maksymalne dla poszczególnych leków, określone są przez producenta w charakterystyce produktu leczniczego (CHPL). Wiadomym jest, iż nie prowadzi się badań w tym kierunku, z uwagi na małą grupę pacjentów wymagającą najwyższych dawek wGKS. Zatem pozostaje pytanie, czy stosować wGKS tylko do dawki maksymalnej, zalecanej przez producenta? Czy w sytuacjach szczególnych, wyjątkowych, możemy zwiększać je, przekraczając dawki rekomendowane przez danego producenta?

A co mamy w alternatywie? Od V 2022 istnieje dodatkowe rozwiązanie, np. dodanie LAMA, a po spełnieniu szeregu warunków ew. kwalifikacja do leczenia biologicznego ciężkiej astmy? Z praktyki wiadomo, iż najczęściej, mając pacjenta, z krótkim czasem obserwacji, a wymagającego wysokich dawek wGKS, sięgamy po systemowe GKS. Lecz czy możemy postąpić inaczej? Poniżej przedstawię opis przypadku, kiedy zastosowanie ponad wysokiej dawki wGKS, pozwoliło uniknąć w terapii systemowych GKS.

**Słowa kluczowe:**  
astma, otyłość, leczenie,  
wysokie dawki wGKS

**Key words:**  
asthma, obesity,  
treatment, high doses  
of ICS



## Opis przypadku

Do poradni alergologicznej zgłosiła się młoda kobieta, 22 letnia, skierowana przez lekarza POZ (podstawowa opieka zdrowotna). Lekarz zaniepokojony był postępującym od ponad 6 - ciu miesięcy ograniczeniem wydolności fizycznej oraz nawracającymi, co 2 miesiące, zapaleniami oskrzeli (przebyte 3 epizody).

Pacjentka na pierwszej wizycie potwierdziła swoje ograniczenia w wysiłku, stwierdziła, iż nie może tańczyć, szybko chodzić z rówieśnikami. Na zajęciach sportowych, podczas gry w siatkówkę usłyszała świsty oddechowe, słyszał to też nauczyciel, który odsunął pacjentkę od ćwiczeń, do czasu wyjaśnienia przyczyny zgłaszanych dolegliwości. W uzupełnieniu wywiadu lekarskiego, pacjentka podała, że od wielu lat obecne są całoroczne objawy nosowe, bez związku z porą roku. Wywiad rodzinny: mama pacjentki choruje na astmę oskrzelową, namawiała córkę na wizytę u specjalisty.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono upośledzoną drożność nosa, nad płucami liczne świsty wydechowe, a po badaniu przedmiotowym obecny był uporczywy kaszel.

Zastosowano typowy program diagnostyczny: badanie spirometryczne – w którym stwierdzono cechy umiarkowanej obturacji, wskaźnik FEV1/FVC = -5,5 SR; FEV 1 = 73% w.n. (2,49 l); FVC ex = 110% w.n.(4.41 l)

Testy skórne punktowe przesiewowe wynik dodatni (+) uzyskano z roztocami kurzu domowego.

Zaordynowano pacjentce następujące postępowanie: profilaktyka p/roztoczowa oraz leczenie: wGKS i LABA w oddzielnych inhalatorach: flutikazon DPI (inhalator suchego proszku) 2x500 µg plus salmeterol DPI 2x50 µg, salbutamol aerosol 100 µg 1-2 wrp oraz flutikazon do jam nosa 2x1 doza.

Po 2 tyg – odbyła się tzw. wizyta nieplanowana. Pacjentka wykupiła leki, i nawet po kilku dniach zaczęła odczuwać poprawę, jednakże z uwagi na kolejną infekcję dróg oddechowych, z gorączką, kaszlem zgłosiła się do lekarza POZ, tam rozpoznano zapalenie oskrzeli, otrzymała antybiotyk cefuroksym i wróciła do specjalisty z pytaniem jak ma teraz leczyć astmę, bo bardzo nasiliły się duszności, źle znosi salbutamol pMDI (inhalator ciśnieniowy), który zaraz po przyjęciu potęguje kaszel.

Do terapii dodano kolejną dawkę flutikazonu 500 µg DPI rano (w sumie 1000 µg rano) oraz montelukast 10 mg na noc.

Kolejna, tym razem zaplanowana wizyta kontrolna – odbyła się po 3 miesiącach.

**Pacjentka podaje, iż nie odczuwała poprawy na zmodyfikowanym leczeniu: utrzymywały się duszności, kaszel, po tygodniu zwiększyła dawki stosowanych leków sama: flutikazon DPI 500 2x2 wdechy (w sumie 2000 µg flutikazonu) plus salmeterol 50 µg 2x1 wdech, montelukast 10 mg 1x1 tabl - i teraz czuje się świetnie!**

Wykonano badanie spirometryczne, stwierdzono – obturację łagodną; wskaźnik FEV1/FVC = - 2,17 SR; FEV 1 = 104% w.n. (3,52 l); FVC ex = 118% w.n.(4.72 l)

Przeprowadzono edukację pacjentki. Wytlumaczono ryzyko działań niepożądanych i zalecono próbę redukcji flutikazonu za miesiąc do dawki 2-0-1 wdech (sumarycznie 1500µg/dobę flutikazonu).

Próba redukcji dawki wGKS nieudana, po ok. 10 dniach kolejne zaostrzenie, kolejny antybiotyk od POZ.

Wizyta w poradni alergologicznej, miesiąc od kolejnego zaostrzenia, pacjentka przyjmuje znów dawkę 2x1000 µg flutikazonu DPI. W badaniu spirometrycznym cechy umiarkowanej obturacji: wskaźnik FEV1/FVC = -3,67 SR; FEV 1 = 78% w.n (2,83 l) ; FVC ex = 106% w.n.(4.42 l).

I tak jeszcze dwukrotnie, przy każdej próbie redukcji wGKS występowały zaostrzenia objawów astmy. Pacjentka najlepiej funkcjonuje na dawce 2x1000 flutikazonu plus 2x50 µg salmeterolu. Ma już swoje zdanie odnośnie terapii, wie na jakiej dawce czuje się dobrze i bezpiecznie.

Po długich namowach zgodziła się na terapię łączoną astmy, preparatem COMBO: flutikazon/salmeterol DPI 3x 500/50 µg oraz montelukast 10 mg. Przez pierwsze 2 tyg. stosowała dodatkowo 500 µg flutikazonu, z obawy o możliwość nawrotu objawów astmy, lecz później zaprzestała – kontrola astmy zachowana, bez zaostrzeń, poprawa wydolności fizycznej, poprawa wskaźników spirometrycznych. Na kolejnej wizycie, po 3 miesiącach spirometria była już prawidłowa: wskaźnik FEV1/FVC = - 0,63 SR; FEV 1 = 107% w.n. (3,87l) ; FVC ex = 114% w.n.( 4.71l).

## Omówienie

Co osiągnęliśmy? Zastosowanie preparatu COMBO pozwoliło zmniejszyć ponad wysoką dawkę wGKS o ¼ w stałej terapii i uniknęliśmy systemowych GKS.

Podczas terapii tej wyjątkowej pacjentki pojawiło się pytanie, dlaczego wymaga ona tak wysokiej dawki wGKS? W odpowiedzi m.in. znaleźliśmy takie parametry antropometryczne: waga 120 kg, wzrost 170 cm i BMI = 41.52. Dane literaturowe nie mówią wprost o konieczności znacznego zwiększania dawki wGKS w przypadku astmy współistniejącej z otyłością, pomimo wyodrębnienia fenotypu astmy osób otyłych [1]. Doświadczenia z praktyki klinicznej jak i przesłanki patofizjologiczne pokazują, iż może to być konieczne. Warto rozważyć zastosowanie "ponad rekomendowanych" dawek wGKS, w tej grupie pacjentów, z uwagi na możliwość indukowania kolejnego przyrostu masy ciała, po ew. terapii z systemowych GKS.

Otyłość ma wieloczynnikową etiologię, znane są czynniki środowiskowe, genetyczne, hormonalne, behawioralne. Wiąże się ze znanym ryzykiem chorób sercowo - naczyniowych, metabolicznych, zwyrodnieniem wielostawowym oraz, o czym mało się mówi: z pojawieniem się dysfunkcji immunologicznych. Te zaburzenia immunologiczne, w grupie pacjentów z otyłością, obejmują podwyższone stężenia: prozapalnych cytokin IL 6, TNF α, IL 17, zwiększoną liczbę neutrofilii w drogach oddechowych; osłabiona odpowiedź na białko aktywowane mitogenami (MAP), nasilony stres oksydacyjny. Nagromadzone w nadmiernej ilości adipocyty uwalniają, między innymi: leptynę, rezystynę - aktywując komórki ILC2 . Receptory leptyny w trzewnej tkance tłuszczowej wydają się mieć związek z nadreaktywnością oskrzeli, a sama leptyna może zwiększać poziom stresu oksydacyjnego [2,3,4,5].

Z innych mechanizmów immunologicznych wydaje się iż to limfocyt Th1 (Th-1) odpowiada za zapalenie dróg oddechowych; a niższy i asymetryczny stosunek dimetyloargininy (ADMA) do L-argininy skutkuje zwiększonym stresem oksydacyjnym, zmniejszeniem fizjologicznego tlenku azotu (NO) co ostatecznie upośledza bronchodilatację [5]. Zwiększenie masy ciała może mieć głęboki wpływ na fizjologię płuc, w tym rozwój restrykcji, spowodowanej zwykle większą otyłością wokół ściany klatki piersiowej i brzucha[6]. Zjawiska patofizjologiczne stanowiące o odrębnościach u pacjenta z astmą i otyłością, obejmują: zmniejszoną czynnościową pojemność zalegającą i zapasową objętość wydechową, z powodu nadmiernego otluszczenia brzucha[5], obniżenie TLC – związane z wysokim ustawieniem przepony, zmniejszona podatność

pluc - generuje zwiększony wysiłek oddechowy, istnieje skłonność drobnych oskrzeli do zamykania się, zaburzony jest stosunek wentylacji/perfuzji. Komórki tłuszczowe odkładają się w narządach wewnętrznych, w tym, w ścianie oskrzeli, co może skutkować gorszą penetracją wGKS do drobnych dróg oddechowych [6,7].

Pacjenci z BMI powyżej 30 inaczej oceniają kontrolę swojej astmy; nadużywają zwykle leków doraźnych [5].

Otyli astmatycy wydają się być oporni na glikokortykoidy [8]. Mechanizmy tego zjawiska obejmują dominację w kierunku zapalenia o niskim poziomie Th2 u otyłych astmatyków, ponieważ otyłość zmniejsza zdolność glikokortykoidów do hamowania ekspresji genów prozapalnych [9]. Analizy post hoc badań klinicznych wykazały, że odpowiedź na steroidy wziewne jest różna w zależności od kategorii BMI [9,10]. W porównaniu do kategorii osób szczupłych i z nadwagą, osoby otyłe i chorobliwie otyłe mają zmniejszoną zmianę procentową FEV1 po rozpoczęciu terapii wziewnymi kortykosteroidami (ICS). Otyłość wiązała się z osłabioną odpowiedzią in vitro na indukowaną przez deksametazon białkową kinazę aktywowaną mitogenem (MAP), fosfatazę-1 (MKP-1) i wyjściowy czynnik martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ) w jednojądrzastych

komórkach krwi obwodowej i komórkach popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych[5,9].

### Podsumowanie

Okolo 38% obecnych dorosłych astmatyków, jest również otyłych w Stanach Zjednoczonych, a wykazano, że otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Otyli astmatycy zgłaszają gorszą kontrolę astmy pomimo tradycyjnego leczenia astmy, gorszą specyficzną dla astmy jakość życia i wyższe wskaźniki korzystania z opieki zdrowotnej. Otyłość może być czynnikiem ryzyka nasilenia astmy i złej kontroli [5]. Związek między otyłością a astmą jest dwukierunkowy.

Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów, ale nie ma jednolitego konsensusu co do tego, które są bardziej istotne klinicznie lub jak mogą działać równolegle. Utrata masy ciała może być dostępną konkretną interwencją w leczeniu fenotypu astmy z otyłością.

**Mając na uwadze mechanizmy indukowania steroidooporności u pacjenta z astmą i otyłością, warto rozważyć ponad standardowe, wysokie dawki wGKS, zanim zdecydujemy się na terapię obciążoną dużym ryzykiem powikłań, tj. systemowymi GKS.** ■

### Prace nadesłano

22.06.2022

### Zaakceptowano do

druku 29.06.2022

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

Adres do korespondencji:  
Iwona Poziomkowska-Gęsińska  
Zakład Alergologii Klinicznej PUM w  
Szczecinie,  
al. Powstańców Wilkop. 72  
70-111 Szczecin

**Piśmiennictwo:** 1. www.ginasthma.org - dostęp 20.06.2022 2. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011 3. Glück J, Glück M, Rogala B, Piecuch J. Epithelial-Cell-Derived Cytokines in Patients with Obesity before and after Bariatric Surgery. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(5):566-571. doi: 10.1159/000521456. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35081529. 4. Jasińska A, Pietruczuk M. Adipocytokiny – białka o wielokierunkowym działaniu Adipocytokines – proteins of multidirectional function *Diagnostyka laboratoryjna Journal of Laboratory Diagnostics* 2010 • Volume 46 • Number 3 • 331-338 5. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract.* 2015 Jun 4;1:1. doi: 10.1186/s40733-015-0001-7. PMID: 27965756; PMCID: PMC4970376. 6. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108(1):206–11. doi: 10.1152/jappphysiol.00694.2009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] 7. Ragnoli B, Pochetti P, Raie A, Malerba M. Interrelationship Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Severe Asthma: From Endo-Phenotype to Clinical Aspects. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jun 30;8:640636. doi: 10.3389/fmed.2021.640636. PMID: 34277650; PMCID: PMC8278061. 8. Boulet L-P, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007;101(11):2240-2247. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.031. 9. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):682–7. [PMC free article] [PubMed] 10. Camargo CA, Jr., Boulet LP, Sutherland ER, Busse WW, Yancey SW, Emmett AH, et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. *J Asthma.* 2010;47(1):76-82. [PubMed]



Szukaj nas pod adresem:  
**www.alergia.org.pl**