

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL

Anna Mierzejewska, Anna Jung

Received: 09.10.2012

Accepted: 12.10.2012

Published: 30.11.2012

Międzynarodowy konsensus dotyczący astmy u dzieci opracowany na podstawie International consensus on (ICON) pediatric asthma

International consensus concerning management of asthma in children, based on International consensus on (ICON) pediatric asthma

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny MON WIM w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36, faks: 22 681 67 63

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą dolnych dróg oddechowych u dzieci na całym świecie. Dostępne wytyczne ułatwiają podejmowanie decyzji leczniczych w populacji dziecięcej dotkniętej astmą. Postępowanie według ujednoliconych schematów niewątpliwie poprawia efekty, ale ich rozpowszechnianie i wdrażanie nadal stanowi duże wyzwanie. Międzynarodowa współpraca towarzystw medycznych (EAACI, AAAAI, ACAAI, WAO) zaowocowała wydaniem konsensusu ICON dotyczącego astmy u dzieci. Autorzy dokumentu podkreślili kluczowe informacje wspólne dla istniejących wytycznych, a także dokonali przeglądu oraz skomentowali różnice, dostarczając zwięzłych rekomendacji. Niniejsza praca systematyzuje informacje zawarte w tym dokumencie. Zasady leczenia astmy u dzieci są powszechnie akceptowane. Celem terapii jest kontrola choroby. W celu optymalnego leczenia pacjenci oraz ich rodzice powinni być odpowiednio edukowani przez pracowników służby zdrowia. Istotne są również identyfikacja i unikanie czynników wyzwalających, a także regularna ocena i monitorowanie choroby. Podstawę leczenia stanowi farmakoterapia. Optymalna farmakoterapia w większości przypadków pomaga pacjentom kontrolować objawy i zmniejszyć ryzyko zachorowania w przyszłości. Leczenie zaostrzenia jest głównym punktem rozważań terapeutycznych zależnym od stosowanego leczenia przewlekłego. Dąży się do leczenia uzależnionego od fenotypu astmy, jednak ten cel nie został jeszcze osiągnięty.

Słowa kluczowe: astma, leczenie, wytyczne, dzieci, zaostrzenie

Summary

Throughout the world asthma is the most common chronic lower respiratory disease in childhood. There are several guidelines supporting medical decisions on paediatric asthma. Although there is no doubt that the use of common systematic approaches for management can considerably improve outcomes, dissemination and implementation of these, these are still major challenges. Consequently, the International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL), recently formed by the EAACI, AAAAI, ACAAI, and WAO, has proposed an international consensus on (ICON) paediatric asthma. The aim was to highlight the key information common to the existing guidelines as well as review and comment gap thus providing a concise reference. Generally the principles of paediatric asthma management are being accepted. Overall, the treatment goal is a disease control. In order to achieve this, patients and their parents should be educated to optimally manage a disease, in collaboration with healthcare professionals. Identification and avoidance of triggers is also of significant importance. Assessment and monitoring should be performed regularly to re-evaluate treatment. Pharmacotherapy is the cornerstone of treatment. The optimal use of medication can, in most cases, help patients control symptoms and reduce the risk for future morbidity.

The management of exacerbations is a major consideration, independent of chronic treatment. There is a trend toward considering phenotype-specific treatment choices however this goal has not yet been achieved.

Key words: asthma, treatment, guidelines, children, exacerbation

Niniejszy artykuł został przygotowany na podstawie konsensusu opracowanego przez European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) oraz World Allergy Organization (WAO) i opublikowanego w 2012 roku w czasopiśmie „Allergy”⁽¹⁾.

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą dolnych dróg oddechowych u dzieci na całym świecie. Zazwyczaj rozpoczyna się we wczesnym okresie życia, ma różny przebieg i zmienne fenotypy, choroba może ulegać progresji lub przybierać łagodniejszą postać. U około połowy dzieci, u których świszczący oddech pojawił się w okresie przedszkolnym, objawy ustępują do wieku szkolnego niezależnie od leczenia. Jednak objawy astmy mogą pozostać, często na całe życie, szczególnie w cięższych przypadkach i współwystępującej atopii. Duży wpływ astmy na jakość życia powodowany jest również wysokimi kosztami leczenia. W związku z tym od odpowiedniego postępowania terapeutycznego zależy jakość życia pacjentów, ich rodzin oraz zdrowie całego społeczeństwa⁽²⁾. Astma u dzieci jest silnie związana z alergią, szczególnie w krajach rozwiniętych. Powszechna ekspozycja na dym tytoniowy i zanieczyszczenie powietrza może być czynnikiem prowokującym objawy i odpowiadać za zachorowalność. W obecnych warunkach prewencja pierwotna jest niemożliwa. Jednak po zdiagnozowaniu astmy można – dzięki odpowiedniej terapii, edukacji i monitorowaniu objawów – uzyskać nad nią kontrolę.

Astma u dzieci często okazuje się schorzeniem stawiającym przed klinicystą trudne zadanie z uwagi na dojrzejący układ oddechowy i immunologiczny, naturalny przebieg, niedostateczną ilość rzetelnych badań, trudności w ustaleniu rozpoznania oraz różnorodną i często nieprzewidywalną odpowiedź na zastosowane leczenie. Istnieje jedynie kilka wytycznych postępowania w astmie u dzieci. Różnią się one pod względem zakresu i metodologii, koncentrują się na różnych populacjach. Z tych powodów iCAALL⁽³⁾, utworzone w 2012 roku przez EAACI, AAAAI, ACAAI oraz WHO, powołało międzynarodową grupę celem opracowania międzynarodowego konsensusu postępowania w astmie u dzieci (ICON). Autorzy tego dokumentu zamierzali naświetlić podstawowe informacje, wspólne dla wielu wytycznych, a także przejrzeć i skomentować różnice,

dostarczając zwięzłych rekomendacji. Przeanalizowali najistotniejsze dokumenty, do których zaliczyli:

- AAMH, 2006/Australia⁽⁴⁾;
- GINA, 2011⁽⁵⁾;
- GINA<5, 2009⁽⁶⁾;
- JGCA, 2008/Japonia⁽⁷⁾;
- NAEPP, 2007⁽⁸⁾;
- PRACTALL, 2008⁽⁹⁾;
- SIGN, 2011/Wielka Brytania⁽¹⁰⁾.

Zalecenia zostały ekstrapolowane z dokumentów referencyjnych i zaprezentowane przy użyciu stopni wiarygodności (A-D)⁽¹¹⁾.

DEFINICJA

Żadne wytyczne nie proponują rozróżnienia pomiędzy astmą dziecięcą a astmą u dorosłych w odniesieniu do definicji.

Wszystkie aktualne definicje astmy są, w różnych stopniach, opisowe, zawierają objawy i leżące u podstaw mechanizmy. Astma rozumiana jest jako przewlekła choroba charakteryzująca się nawracającymi epizodami świszczącego oddechu, kaszlu, trudnością w oddychaniu i uczuciem ucisku w klatce piersiowej, zazwyczaj wiąże się z obturacją dróg oddechowych i nadreaktywnością oskrzeli.

Głównym problemem odpowiadającym za patologię jest przewlekły proces zapalny. Remodeling oskrzeli wymieniono jedynie w definicji JGCA.

Definicje często uwzględniają inne, specyficzne cechy, m.in. typ komórek (komórki tuczne, eozynofile itp.), czas występowania napadów (szczególnie w nocy lub nad ranem), odwracalność oraz rodzaj czynnika wyzwalającego (infekcja wirusowa, wysiłek fizyczny, ekspozycja na alergen). Elementy te nie są ani specyficzne, ani niezbędne dla rozpoznania astmy.

KLASYFIKACJE

W celu wyodrębnienia rodzajów astmy i na potrzeby wytycznych brano pod uwagę kilka czynników.

Czynnikiem ważnym dla postawienia diagnozy i podjęcia leczenia jest wiek. Przyjmuje się, że najważniejsze cechy kliniczne i immunologiczne ewoluują pomiędzy 5. a 12. rokiem życia. W niektórych dokumentach dodatkowo wyróżnia się astmę „niemowlęcą” (<2. lub <3. roku życia). We wszystkich dokumentach podkreślano również specyficzną dla dorastających dzieci charakterystykę astmy.

	Kryterium	Poziom kontroli			
		Całkowicie kontrolowana	Dobrze kontrolowana	Częściowo kontrolowana	Niekontrolowana
	Objawy w ciągu dnia	Brak	≤2/tydz.	>2/tydz.	Ciągle
	Objawy nocne	Brak	≤1/miesiąc	>1/miesiąc	Raz w tygodniu
	Potrzeba stosowania leków działających doraźnie	Brak	≤2/tydz.	>2/tydz.	Codziennie
	Ograniczenie aktywności	Brak	Brak	Umiarkowane	Znaczne
	Funkcja płuc – FEV ₁ , PEF	>80%	≥80%	60-80%	<60%
Ryzyko	Zaostrzenia (na rok)	0	1	2	>2
	Efekty uboczne użycia leków	Brak		Różne	

Tabela 1. Klasyfikacja kontroli astmy

Wyróżnia się trzy kategorie kontroli astmy: astmę kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną. W niektórych przypadkach kontrolowana astma jest określana jako stan braku aktywności choroby (tabela 1).

Podkreśla się zróżnicowanie astmy na fenotypy. GINA i GINA < 5 podkreślają ich kliniczną przydatność. NAEPP nie przedstawia specyficznego systemu klasyfikacji. PRACTALL proponuje podział na fenotypy w zależności od czynnika wywołującego (indukowana przez wirusy, przez wysiłek fizyczny, alergen, inny nieznaną czynnik), sugerując, że powinien być on uwzględniony przed wyborem leczenia. W przypadku wielu pacjentów można zidentyfikować kilka czynników wywołujących, które jednak mogą się zmieniać, co utrudnia zaproponowanie prostego systemu klasyfikacji. Pomocne w prowadzeniu pacjenta z astmą powinny być przyszłe klasyfikacje uwzględniające fenotyp. Spora część dokumentów poświęca uwagę astmie indukowanej wysiłkiem fizycznym oraz ciężkiej postaci astmy.

PATOGENEZA I PATOFIZJOLOGIA

Powszechnie uważa się, że astma jest przewlekłą chorobą zapalną i towarzyszą jej nadreaktywność oskrzeli i przewlekłe zmiany strukturalne – remodeling.

Choć astma może rozpocząć się w każdym wieku, najczęściej pojawia się w okresie wczesnego dzieciństwa⁽¹²⁾. Rozpowszechnienie astmy wzrasta w wielu krajach, jednak w niektórych przypadkach odnotowuje się spadek zachorowalności⁽¹³⁾. Ponieważ początek astmy zależy zarówno od czynników genetycznych^(14,15), jak i środowiskowych⁽¹⁶⁾, poszukuje się modyfikowalnych czynników środowiskowych dla prewencji choroby. Wiele wytycznych jako możliwe czynniki wyzwalające wymienia zakażenia, ekspozycję na drobnoustroje, stres, zanieczyszczenia powietrza, alergeny, dym tytoniowy. Wytworzenie specyficznych IgE, szczególnie na wczesnych etapach życia, jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy, przede wszystkim w krajach rozwiniętych⁽¹⁷⁾. Zapobieganie ekspozycji na dym tytoniowy w ciąży i dzieciństwie jest jedynym modyfikowalnym czynnikiem środowiskowym, który został odpowiednio udokumentowany, i jest rekomendowane w ramach

pierwotnej prewencji astmy (stopień wiarygodności B). Inne, potencjalnie korzystne interwencje, takie jak dieta⁽¹⁸⁾ czy suplementacja witaminą D⁽¹⁹⁾, wymagają potwierdzenia, podobnie wpływ czynników mobilizujących układ odpornościowy (m.in. doustne produkty zawierające bakterie, immunomodulatory)⁽²⁰⁾.

Za przewlekły proces zapalny w astmie odpowiada zwiększona ilość mastocytów, eozynofili, limfocytów, makrofagów, komórek dendrytycznych i innych^(21,22). Komórki strukturalne, takie jak komórki nabłonka i mięśni gładkich, również mogą przyczyniać się do tworzenia środowiska zapalnego^(23,24). Komórki zapalne i strukturalne produkują mediatory: cytokiny, chemokiny, leukotrieny i nasilają odpowiedź zapalną, przez co sprzyjają zwężeniu oraz nadreaktywności dróg oddechowych⁽²⁵⁾. Nadreaktywność wiąże się z nadmiernym skurczem mięśni gładkich w odpowiedzi na niespecyficzne czynniki drażniące i infekcyjne, a w przypadku alergików – na alergeny^(26,27).

Epizody ostrego zwężenia dróg oddechowych są zapoczątkowane przez obrzęk, naciek przez komórki zapalne, hipersekrecję śluzu, zwężenie dróg oddechowych i złuszczenie nabłonka. Zmiany te są w dużej mierze odwracalne, jednak wraz z progresją choroby zwężenie dróg oddechowych może postępować i utrzymywać się⁽²⁸⁾. Zmiany strukturalne powiązane z remodelingiem dróg oddechowych obejmują zwiększoną ilość mięśni gładkich, przekrwienie ze zwiększonym ukrwieniem nabłonka, utratę normalnej rozciągliwości dróg oddechowych^(29,30). Remodeling, który był początkowo szczegółowo opisywany u dorosłych, wydaje się obecny, przynajmniej w ciężkich przypadkach, również u dzieci^(31,32).

NATURALNY PRZEBIEG ASTMY

Naturalny przebieg choroby i prognoza są u dzieci szczególnie istotne, gdyż wielu małych pacjentów z epizodami świszczącego oddechu wyrośnie z choroby w pewnym okresie życia⁽³³⁾. Jednak informacje na temat naturalnego przebiegu astmy, z wyjątkiem powszechnej wiedzy o początku astmy w dzieciństwie i możliwości jej przewlekłego charakteru, rzadko pojawiają się w wytycznych. Najbardziej dokładne wytyczne zawarto w NAEPP. Spośród dzieci z epizodami świszczącego oddechu przed

3. rokiem życia większość nie będzie miała objawów po 6. roku życia. Jednak wydaje się, że zmniejszenie funkcji płuc następuje przed 6. rokiem życia, w przeważającej większości u dzieci z objawami astmy przed 3. rokiem życia. Na API (wskaźnik ryzyka astmy) składają się: wywiad rodzinny astmy u rodziców i rozpoznanie AZS jako kryteria główne, eozynofilia krwi obwodowej, świszczący oddech niezwiązany z infekcją i rozpoznanie ANN jako kryteria mniejsze; służy on do oceny przetrwania choroby powyżej 6. roku życia u dzieci <3. roku życia z wywiadem nawracającego świszczącego oddechu⁽³⁴⁾. API jest narzędziem diagnostycznym służącym do oceny ryzyka przetrwania astmy i jest również rekomendowany przez GINA <5 (stopień wiarygodności C).

PRACTALL podkreśla różnorodność naturalnego przebiegu nawracających świstów we wczesnym dzieciństwie. U niemowląt z tym problemem ryzyko rozwoju astmy do czasu osiągnięcia wieku młodzieńczego jest większe, a dzieci z atopią są szczególnie narażone na utrzymywanie się objawów. Nasilenie astmy w pierwszych latach choroby ściśle wiąże się z późniejszą prognozą. Częstość epizodów świszczącego oddechu zmniejsza się znacząco wraz z wiekiem.

DIAGNOSTYKA

Nawracające epizody świszczącego oddechu są wyjściowym punktem w diagnostyce astmy u dzieci. Dokładna liczba takich epizodów nie jest sprecyzowana, choć arbitralnie zaproponowano 3 lub więcej. Objawy decydujące w procesie diagnozy to: nawracające epizody kaszlu, świsty, trudności w oddychaniu lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, wywołane przez ekspozycję na różne czynniki stymulujące (zimno, dym tytoniowy), alergen (zwierzęta domowe, pyłki itp.), zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny, płacz lub śmiech, pojawiające się głównie w nocy i nad ranem (stopień wiarygodności A-B). Występowanie atopii w wywiadzie u dziecka (wypyrsk, ANN, nadwrażliwość na alergen pokarmowe/powietrzno pochodne) oraz wywiad rodzinny astmy okazują się rozstrzygające.

Objawy astmy nie są patognomoniczne i może ona wystąpić z różnych przyczyn, dlatego bardzo ważna jest diagnostyka różnicowa, pozwalająca wykluczyć częste problemy wieku dziecięcego, jak również rzadsze, ale poważne schorzenia (m.in. zakażenia układu oddechowego, zaburzenia immunologiczne, obturacje na tle aspiracji ciała obcego lub ucisku przez narządy wewnętrzne, refluks żołądkowo-przełykowy, kaszel psychogeny, wady układu oddechowego i krążenia, mukowiscydozę).

OCENA FUNKCJI PŁUC

Ocena funkcji płuc ma istotne znaczenie zarówno dla diagnostyki, jak i monitorowania choroby. Trzeba pamiętać, że prawidłowy wynik oceny funkcji płuc nie

wyklucza astmy, szczególnie w umiarkowanych i łagodnych przypadkach⁽³⁵⁾.

Spirometrię rekomenduje się u dzieci wystarczająco dużych, aby poprawnie wykonać badanie, najczęściej od 5.-7. roku życia. W tym wieku punktem decyzyjnym są wartości przyjęte dla dorosłych (FEV₁: 80% przewidywanej wartości, odwracalność po lekach rozszerzających oskrzela $\geq 12\%$, 200 ml lub $\geq 10\%$ wartości przewidywanej).

Ocena PEF może być przydatnym narzędziem diagnostycznym u dzieci, które potrafią wykonać badanie. NAEPF podkreśla, że zakres normy PEF jest szeroki, więc jest ona raczej parametrem służącym do monitoringu niż diagnostyki.

U dzieci poniżej 5. roku życia używane są nowsze testy oceny funkcji płuc, które nie wymagają współpracy (np. oscylometria)⁽³⁶⁾, lub pomiar oporu dróg oddechowych⁽³⁷⁾. Nie są one jednak powszechnie dostępne poza wyspecjalizowanymi ośrodkami.

OCENA NADREAKTYWNOŚCI OSKRZELI I STANU ZAPALNEGO DRÓG ODDECHOWYCH

Nadreaktywność oskrzeli ocenia się u dorosłych za pomocą prowokacji metacholiną, histaminą, zimnym powietrzem. Większość wytycznych dotyczących dzieci podchodzi do tych metod z rezerwą. Podawana dawka leku nie jest dostosowana do wielkości dziecka. Wysiłek fizyczny może być czynnikiem wykorzystywanym do oceny nadreaktywności oskrzeli u dzieci, jednak standaryzacja testu jest trudna ze względu na różnice wiekowe⁽³⁸⁾. W związku z powyższym metody te są raczej zarezerwowane dla badań naukowych niż praktyki klinicznej^(39,40).

Mimo że wytyczne nie uwydatniają znaczenia oceny stężenia NO w wydychanym powietrzu, ostatnie dane wskazują na przydatność diagnostyczną tej metody. Niedawno opublikowano oparte na dowodach naukowych wytyczne dotyczące użycia FENO⁽⁴¹⁾. Ich autorzy wskazują na przydatność oceny FENO dla wykrycia eozynofilowego stanu zapalnego dróg oddechowych, co określa prawdopodobieństwo skutecznego leczenia glikokortykosteroidami i ułatwia monitoring stanu zapalnego dróg oddechowych. Niestety, w wielu krajach dostępność aparatury do pomiaru FENO jest ograniczona, posiadają ją jedynie ośrodki wysokospecjalistyczne.

Przydatność oceny eozynofilii w płwocinie nie została potwierdzona w badaniach – ocena ta nie jest obecnie rekomendowana w celu diagnostyki i monitoringu astmy u dzieci.

OCENA ATOPII

W przypadku podejrzenia astmy u dziecka bezwzględnie należy ocenić istnienie atopii u pacjenta i wykonać pełną diagnostykę alergologiczną. Identyfikacja specyficznych alergenów uczulających może potwierdzić

diagnozę astmy, wskazuje na czynniki zaostrzające chorobę, których należy unikać, stanowi też czynnik prognostyczny przetrwania choroby^(40,42). W diagnostyce mogą być użyte zarówno testy *in vivo* (PTS), jak i *in vitro* (IgE swoiste), bierze się pod uwagę łatwość ich przeprowadzenia, koszt, dokładność i inne parametry. Istnieją znaczące różnice w diagnozowaniu astmy w zależności od wieku. Większość wytycznych wskazuje na trudności diagnostyczne u dzieci poniżej 2.-3. roku życia. W przypadkach niepewnej diagnozy, szczególnie u pacjentów poniżej 5. roku życia, sugerowany jest krótki okres próbnego okresu leczenia (tj. 3 miesiące) glikokortykosteroidami wziewnymi. O ile zdecydowana poprawa w trakcie próby i pogorszenie w momencie przerwania terapii uprawdopodobniają rozpoznanie astmy, o tyle negatywna odpowiedź nie wyklucza takiej diagnozy (stopień wiarygodności D). Mimo że powszechnie rozróżnia się fenotypy i podgrupy astmy u dzieci, istnieje niewiele szczegółowych wymagań diagnostycznych dla poszczególnych fenotypów, z wyjątkiem astmy indukowanej wysiłkiem fizycznym.

ZASADY POSTĘPOWANIA W ASTMIE U DZIECI

Szeroko podkreślana w wytycznych, istotna dla optymalnej terapii jest edukacja pacjentów i ich otoczenia (stopień wiarygodności A-B).

Bardzo ważne są identyfikacja (stopień wiarygodności A) i eliminacja (stopień wiarygodności B-C) specyficznych (np. alergenów) i niespecyficznych (np. dym tytoniowy) czynników wywołujących i czynników ryzyka, ponieważ mogą one nasilać stan zapalny.

Ocenę kontroli choroby należy przeprowadzać regularnie z uwagi na różnorodny przebieg astmy i dostosowanie odpowiedniego leczenia (stopień wiarygodności A-B). Farmakoterapia jest podstawą leczenia. Optymalne użycie leków może, w większości przypadków, pomóc pacjentowi kontrolować objawy i zmniejszyć ryzyko zachorowalności w przyszłości.

Prowadzenie zaostrzenia astmy w większości przypadków zależy od leczenia przewlekłego.

Choć w praktyce leczenie często uzależnia się od fenotypu, nie ma w tej kwestii jednoznacznych wytycznych. Astma indukowana wysiłkiem fizycznym jest omawiana we wszystkich wytycznych, ich autorzy formułują zalecenia postępowania w tym przypadku. Ponadto wskazuje się na szczególne wyzwania terapii astmy ciężkiej i trudnej. Rekomendacje dla najmłodszych grup wiekowych bazują na najsłabszych dowodach naukowych. Celem terapii jest kontrola choroby, łącznie ze zmniejszeniem ryzyka zaostrzeń w przyszłości. Sugerowano, że wczesne leczenie może zmieniać naturalny przebieg choroby, jednak wiele ostatnich badań⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ dowodzi, że nawet przedłużona terapia GKS, mimo wielu zalet⁽⁴⁶⁾, tego nie zapewnia (stopień wiarygodności A).

Alergenowo-swoista immunoterapia jest obecnie jedyną terapią, która może w dłuższym terminie zmodyfikować przebieg choroby⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Ponieważ objawy astmy i zaostrzenia są wyzwalane przez specyficzne i niespecyficzne czynniki, należy unikać tych czynników, co może wpływać na aktywność procesu chorobowego.

Unikanie alergenów jest obecnie przedmiotem kontrowersji. Niektóre dokumenty (JGCA, NAEPP3, PRACTALL) dostarczają szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszenia ekspozycji na alergen u uczulonych pacjentów z astmą. Za głównych winowajców uznaje się alergeny obecne w środowisku domowym, m.in. roztocza kurzu domowego, sierść kota, karaluchy, pleśnie (stopień wiarygodności B-D, w zależności od alergenów). Autorzy innych wytycznych (AAMH, GINA, SIGN) podchodzą do problemu z większą rezerwą i wskazują na niedowiedzioną skuteczność strategii zapobiegania w kontroli astmy. Zazwyczaj nie można całkowicie wyeliminować alergenów, którego unikanie często ogranicza pacjenta, a w efekcie pociąga za sobą znaczący koszt i niewygodę. Trudniej kontrolować alergeny występujące w środowisku zewnętrznym – człowiek nie może wpływać na ich stężenie.

Należy dążyć do zaprzestania palenia wśród dorosłych i redukcji ekspozycji na dym tytoniowy w środowisku, jak również na inne zanieczyszczenia i czynniki podrażniające (stopień wiarygodności C). U dzieci ze stosunkowo rzadką nadwrażliwością na leki (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub nadwrażliwością na pokarmy zalecana jest całkowita eliminacja alergenów, jednak dopiero po dokładnym ustaleniu czynnika wyzwalającego.

FARMAKOTERAPIA

Celem leczenia astmy jest kontrola choroby przy użyciu jak najmniejszej ilości leków. Leczenie to stosuje się przewlekłe, w przeciwieństwie do leczenia zaostrzeń omówionego oddzielnie.

W początkowej ocenie astmy, szczególnie u pacjentów dotychczas nieleczonych, istnieje unikalna możliwość oceny nasilenia choroby. Większość wytycznych proponuje, aby wybór leczenia uzależniać właśnie od pierwszej oceny nasilenia choroby.

Po wstępnej ocenie rodzaj farmakoterapii wybiera się na podstawie poziomu kontroli choroby. Jeśli po 1-3 miesiącach kontrola choroby nie zostanie osiągnięta, należy rozważyć kolejny stopień leczenia. Jeśli osiągnięto kontrolę co najmniej po 3 miesiącach leczenia, możliwe jest zmniejszenie stopnia leczenia (stopień wiarygodności A-B).

GRUPY LEKÓW I ICH CHARAKTERYSTYKA

Mimo postępu w badaniach nad astmą obecnie stosowane leki należą do podobnej rodziny farmakologicznej.

Głównymi klasami leków są glikokortykosteroidy, β -mimetyki i leki przeciwlukotrienowe. Stosowane niegdyś powszechnie kromony i ksantyny nie są obecnie popularne, zarówno z powodu ograniczonej skuteczności, jak i częstych działań niepożądanych. Omalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko IgE, jest pierwszym z najnowszych leków stosowanych w astmie z grupy biologicznych immunomodulatorów. Kilka z nich znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych. Leki stosowane w astmie klasyfikowane są do dwóch kategorii: leków interwencyjnych oraz leków kontrolujących przebieg astmy.

LEKI INTERWENCYJNE

Leki te szybko, w ciągu kilku minut, redukują objawy astmy poprzez działanie bronchodylatoryjne. Krótko-działające β -mimetyki (SABA) – najczęściej jest to salbutamol – są uznane za lek pierwszego rzutu u dzieci w każdym wieku w terapii interwencyjnej (stopień wiarygodności A). Typowo podawane są „w razie potrzeby”, jednak ich częste i powtarzające się użycie może wskazywać na konieczność wprowadzenia do terapii lub zwiększenia dawek leków działających przeciwdziałalnie. W porównaniu z innymi lekami interwencyjnymi SABA charakteryzują się szybkim i znaczącym wpływem na mięśnie gładkie dróg oddechowych, korzystny jest ich profil bezpieczeństwa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z ich użyciem są zależne od dawki, samoograniczające się drżenia mięśniowe i tachykardia.

Zasadniczo nie zaleca się stosowania doustnych krótko-działających β -mimetyków. Leki antycholinergiczne, głównie bromek ipratropium, są lekami interwencyjnymi drugiego rzutu, jednak mniej skutecznymi od SABA.

LEKI KONTROLUJĄCE PRZEBIEG ASTMY

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS)

wGKS są powszechnie zalecane jako codzienne leki kontrolujące przebieg astmy. Terapeutyczne dawki wGKS poprawiają funkcję płuc, zmniejszają potrzebę użycia dodatkowych leków, częstość zaostrzeń i liczbę hospitalizacji z tego powodu wśród dzieci w każdej grupie wiekowej⁽⁵⁰⁾. Ze względu na plejotropowe właściwości przeciwdziałalne tych leków ich włączenie do terapii stanowi pierwszy krok leczenia astmy (stopień wiarygodności A).

Łagodną postać astmy u dzieci można w większości przypadków dobrze kontrolować przy użyciu niskich dawek wGKS. Dawki równoważne steroidów przedstawiono w tabeli 2.

Po osiągnięciu kontroli choroby należy stopniowo dążyć do zmniejszenia dawki do minimalnej skutecznej wartości. Odpowiedź kliniczna może być różna u różnych pacjentów – optymalna dawka podtrzymująca dobierana jest indywidualnie.

Przed włączeniem wGKS należy przeanalizować korzyści kliniczne i potencjalne ryzyko ich użycia, przede wszystkim wpływ na wzrost dziecka. W kilku badaniach przeprowadzonych wśród starszych dzieci wykazano niewielki, ale znaczący wpływ na wzrost^(10,51,52), podczas gdy próby na dzieciach w wieku przedszkolnym były mniej spójne. Efekt wydaje się poprawiać z czasem, jednak istnieją obawy, że pewne grupy są bardziej podatne na te działania, szczególnie w dłuższym terminie^(45,53). Z ostatnich danych z badania CAMP wynika, że nie można wykluczyć wpływu wGKS na ostateczny wzrost osiągnięty w wieku dorosłym⁽⁵⁴⁾.

Ryzyko zaćmy podtorebkowej lub obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci jest bardzo niskie.

Większość dostępnych informacji dotyczy dawek niskich lub średnich, dane na temat wyższych dawek glikokortykosteroidu są bardzo ograniczone. Ponadto należy uwzględniać całkowitą dawkę steroidu w przypadku stosowania dodatkowo miejscowego leku w schorzeniach towarzyszących, takich jak alergiczny nieżyt nosa czy wyprysk atopowy.

Antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA)

Z tej grupy leków montelukast jest dostępny na całym świecie, zafirlukast wymieniany jedynie w dokumencie NAEP, a pranlukast – w JGPA. LTRA są skuteczne w poprawie funkcji płuc i zapobieganiu zaostrzeniom astmy w każdej grupie wiekowej^(55,56) (stopień wiarygodności A). W próbach klinicznych są one generalnie mniej skuteczne od wGKS, jednak w niektórych przypadkach tego nie wykazano^(57,58). Ponadto istnieją dowody sugerujące szczególną skuteczność montelukastu w astmie indukowanej wysiłkiem fizycznym⁽⁵⁹⁾. Większość wytycznych rekomenduje LTRA jako terapię drugiego rzutu po wGKS w niskich dawkach lub w niektórych przypadkach jako „alternatywne leczenie pierwszego rzutu” (AAMH, PRACTALL), jako pierwszy krok w leczeniu przewlekłym. W odniesieniu do kolejnego kroku leczniczego są one skuteczne również jako leki dodatkowe, lecz mniej w porównaniu z długodziałającymi β -mimetykami (LABA)⁽⁶⁰⁾. Konsensus PRACTALL podkreśla, że mogą być szczególnie pomocne w przypadku współistniejącego nieżytu nosa.

Montelukast charakteryzuje się stosunkowo małą ilością działań niepożądanych. W przypadku zafirlukastu należy monitorować parametry funkcji wątroby.

Lek	Mała dawka (μ g)
Dipropionian beklometazonu	100
Budezonid	100
Budezonid w nebulizacji	250
Cyklezonid	80
Propionian flutikazonu	100
Dawki średnie to podwójne dawki małe, dawki duże to poczwórne dawki małe.	

Tabela 2. Dawki równoważne glikokortykosteroidów

Długodziałające β_2 -mimetyki (LABA)

Leki z tej grupy, do której zaliczamy salmeterol i formoterol, wykazują długotrwały efekt bronchodylatoryczny. U starszych dzieci i dorosłych dowiedziono skuteczności kombinacji wGKS i LABA w leczeniu astmy w porównaniu z leczeniem wyższą dawką wGKS⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Niemniej opisano także niewielkie, ale znaczące statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zaostrzeń i śmierci związane z codziennym stosowaniem LABA^(64,65). Ponadto skuteczność kombinacji terapii wGKS-LABA u dzieci młodszych nie jest już tak oczywista jak u dorosłych i starszych dzieci^(66,67). Obawy te rzutują na pozycję LABA w leczeniu astmy u pacjentów pediatrycznych. Wszystkie dokumenty podają zgodnie, że LABA powinny być używane wyłącznie w kombinacji z wGKS i mają pozycję jedynie leku dodatkowego w terapii. W niektórych przypadkach kombinacja wGKS-LABA jest rekomendowana jako leczenie dodatkowe u dzieci >5. roku życia (SIGN, GINA) lub u dzieci >12. roku życia (NAEPP), jako leczenie opcjonalne u dzieci >5. roku życia (AAMH, NAEPP) lub w każdym wieku (JGPA), ewentualnie jako leczenie dodatkowe w kolejnym kroku (PRACTALL).

Dokument GINA<5 nie rekomenduje użycia leków z tej grupy poniżej 5. roku życia z powodu braku danych. Rekomendowane jest użycie kombinacji leku w pojedynczym podaniu, a nie w oddzielnych inhalacjach. Maksymalizuje to przyswojenie dawki leku i skuteczność, jednocześnie obniża ryzyko przedawkowania LABA i pomijania dawek wGSK.

W związku z szybkim działaniem formoterolu przeprowadzono próby użycia leku w jednym podaniu wraz z innymi lekami interwencyjnymi (strategia SMART), głównie u dorosłych. Ich skuteczność została udowodniona również u dzieci^(65,68).

Kromony

Kromoglikan dwusodowy i nedokromil sodu są modulatorami mastocytów i eozynofiliów. Podaje się je 3-4 razy w ciągu dnia. Choć wykazują się mniejszą skutecznością od wGKS, mają znakomity profil bezpieczeństwa. Rola kromonów w leczeniu astmy jest ograniczona, jednak tradycyjnie są one wymieniane w wytycznych jako leki drugiego rzutu w leczeniu początkowym i w terapii astmy o łagodnym przebiegu. W wielu krajach obecnie nie są już dostępne.

Teofilina

Teofilina, najczęściej używana metyloksantyna, ma właściwości bronchodylatoryczne i słabe przeciwzapalne. Może być korzystna jako lek dodany do wGKS, jednak nie jest tak skuteczna jak LABA (stopień wiarygodności B). Do wad teofiliny należą wąski indeks terapeutyczny i poważne działania niepożądane – konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi pacjenta⁽⁶⁹⁾.

Omalizumab

Omalizumab jest wskazany u dzieci z astmą alergiczną, u których nie osiągnięto kontroli choroby przy użyciu innych leków (stopień wiarygodności B). Zmniejsza objawy choroby i liczbę zaostrzeń, poprawia jakość życia pacjentów i, w mniejszym stopniu, funkcję płuc⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

STRATEGIE FARMAKOTERAPII ASTMY

Niezależnie od wieku i kontroli choroby pacjenci z astmą powinni być zaopatrzeni w leki interwencyjne szybko likwidujące objawy zaostrzenia (najczęściej są to krótkodziałające β -mimetyki). Leki interwencyjne podawane są doraźnie, ich częste lub zwiększone zużycie może wskazywać na brak kontroli choroby i potrzebę włączenia kolejnego kroku leczenia. U nastolatków zawsze należy uwzględnić stosowanie się do zaleceń lekarskich (*compliance*).

Stopnie leczenia:

- **Stopień 0.:** Nie zaleca się leczenia modyfikującego przebieg choroby.
- **Stopień 1.:** Włączenie leków kontrolujących chorobę. W większości przypadków preferowane są wGKS w niskich dawkach (stopień wiarygodności A). LTRA rekomendowane są: jako leczenie alternatywne drugiego wyboru (przez GINA, GINA<5, NAEPP, SIGN<5), zalecane w przypadku, gdy nie można użyć wGKS (SIGN 5-12), jako ekwiwalent wGKS (PRACTALL, AAMH), preferowane przed wGKS (JGCA<5). Różnice te można tłumaczyć tym, że chociaż w bezpośrednim porównaniu wGKS są bardziej skuteczne od LTRA^(74,75), część pacjentów, szczególnie młodszych i z atopią, może lepiej reagować na terapię LTRA⁽⁷⁶⁾. LTRA cechują się lepszym profilem bezpieczeństwa, większą łatwością użycia i większą akceptacją wśród rodziców pacjentów⁽⁷⁷⁾. W stopniu tym wymieniane są również kromony (NAEPP, AAMH, JGCA, SIGN) oraz teofilina (u dzieci >5. r.ż., NAEPP, JGCA, SIGN). Użycie teofiliny na tym poziomie należy ograniczyć jedynie do krajów rozwijających się, gdzie dostępność leków pierwszego rzutu jest ograniczona.
- **Stopień 2.:** wGKS należy zwiększyć do średniej dawki lub dołączyć drugi lek. W stopniu tym różnice w wytycznych są najprawdopodobniej największe, co przekłada się na jego kontrowersyjność. U **dzieci >5. r.ż.** GINA i SIGN rekomendują kombinację wGKS i LABA, a JGCA i AAMH – zwiększenie dawki wGKS. NAEPP nie preferuje żadnej grupy leków u dzieci w wieku 5-12 lat i rekomenduje podwojenie dawki wGKS lub kombinację wGKS+LABA u dzieci powyżej 12. r.ż., z kolei dokument PRACTALL rekomenduje podwojenie dawki wGKS lub kombinację wGKS+LTRA. U **dzieci <5. r.ż.** najbardziej popularnym postępowaniem jest zwiększenie dawki wGKS (GINA<5, AAMH, JGCA, NAEPP),

według zaleceń SIGN należy zastosować kombinację wGKS+LTRA, a dokumentu PRACTALL – podwojenie wGKS lub kombinację wGKS+LTRA.

- Rozbieżności może tłumaczyć mała liczba badań. Istnieją dowody na różnice osobnicze odpowiedzi na leki⁽⁷⁶⁾, co wymusza większą elastyczność w wyborach w przypadku braku efektu terapeutycznego.
- **Stopień 3.-4.:** Maksymalizacja konwencjonalnej terapii, z użyciem leków dodatkowych lub/i dalszym zwiększeniem dawki wGKS. Do wGKS w średniej dawce można dołączać LABA, LTRA lub, wyjątkowo, teofilinę. Inną koncepcją jest zwiększenie dawki GKS (NAEPP, AAMH). Na tym stopniu omalizumab wymieniany jest przez NAEPP.
- **Stopień 5.:** Jeżeli nie osiągnięto kontroli choroby przy użyciu maksymalnych dawek wGKS i leków dodatkowych, stosuje się glikokortykosteroidy doustnie. Stopień ten nie jest wymieniany we wszystkich algorytmach (JGCA, AAMH, SIGN<5). GINA wskazuje na tym etapie leczenia na omalizumab.

Wszystkie wytyczne podkreślają konieczność edukacji, eliminacji czynników wywołujących, oceny stosowania się do zaleceń lekarskich i poprawności stosowania leków, a nawet zrewidowania rozpoznania przed przejściem na kolejny stopień drabiny w przypadku dzieci, u których występują trudności w kontroli choroby. Zawsze należy brać pod uwagę choroby współistniejące, takie jak alergiczny nieżyt nosa⁽⁷⁸⁾.

Warto podkreślić, że w krajach o niskich dochodach istotną przeszkodą w leczeniu astmy są ceny leków.

TECHNIKI INHALACYJNE

Wybór techniki inhalacyjnej obejmuje inhalator ciśnieniowy (pMDI), inhalator suchego proszku (DPI) i nebulizator. Nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności powyższych typów urządzeń. O wyborze odpowiedniej techniki inhalacyjnej powinny decydować łatwość użycia przez pacjenta, jego preferencja i koszt urządzenia. Zasadniczą rolę odgrywają trening i nauka odpowiedniej inhalacji leku⁽⁷⁹⁾. Preferowane są pMDI i DPI, które są co najmniej równie skuteczne^(80,81), tańsze i łatwiejsze w użyciu i utrzymaniu. Komorę inhalacyjną (spejser) stosuje się przy podawaniu leków przez pMDI u dzieci poniżej 5. roku życia i w zaostrzeniach, a także u starszych dzieci. Zamiast maski twarzowej należy stosować ustnik, pod warunkiem że dziecko potrafi go używać. Skrócony wybór technik inhalacyjnych przedstawia tabela 3.

IMMUNOTERAPIA

Alergenowo-swoista immunoterapia (SIT) polega na podawaniu stopniowo zwiększanych dawek ekstraktu alergenu w celu indukcji tolerancji klinicznej u pacjentów z objawami indukowanymi alergenem.

0-5 lat	pMDI z komorą inhalacyjną i maską twarzową (lub ustnikiem – jeśli dziecko jest w stanie poprawnie go użyć)
>5. roku życia	pMDI z komorą inhalacyjną i ustnikiem; DPI (przepłukany po użyciu wGKS); aktywowany wdechem pMDI (w zależności od możliwości użycia przez pacjenta i jego preferencji)

Tabela 3. Wybór technik inhalacyjnych

Potwierdzono skuteczność immunoterapii podskórnej (SCIT) w leczeniu astmy, dowiedziono, że zmniejsza ona objawy, nadreaktywność dróg oddechowych i potrzebę stosowania leków (stopień wiarygodności A-B). Najlepsze efekty osiąga się w przypadku zastosowania ekstraktu pojedynczego alergenu roztoczy kurzu domowego, sierści zwierząt, trawy, drzew.

W praktyce klinicznej alergen podaje się od 3 do 5 lat. Granica wieku, do którego można rozpocząć immunoterapię, nie została jasno zdefiniowana. W dokumencie PRACTALL mówi się o 3. roku życia, podczas gdy GINA<5 podkreśla, że nie ma rekomendacji dotyczących immunoterapii w tym wieku ze względu na małą ilość udowodnionych badań.

Skuteczność kliniczna SIT utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia^(47,48). SIT zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u osób z alergicznym nieżytem nosa i rozwoju nadwrażliwości na kolejne alergeny^(49,82).

Bezpieczeństwo stosowania SIT jest przedmiotem kontrowersji. Poza typowymi odczynami miejscowymi w miejscu wstrzyknięcia alergenu okazjonalnie może dochodzić do reakcji układowych (włącznie z ostrą obturacją oskrzeli). Cięższe powikłania występują u pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą⁽⁸³⁾. SIT powinna być stosowana tylko przez doświadczonego klinicystę po przeszkoleniu w zakresie rozpoznawania i leczenia reakcji anafilaktycznych. SIT nie jest rekomendowany w ciężkiej astmie, z uwagi na większe ryzyko wystąpienia reakcji systemowych.

AAMH, SIGN i NAEPP wskazują na oczywistą rolę immunoterapii jako terapii wspomagającej pod warunkiem wykazania znaczenia klinicznego konkretnego alergenu w objawach choroby. Dokument PRACTALL również rekomenduje immunoterapię, zalecając ją jako potencjalny środek zapobiegawczy rozwoju astmy u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. Według GINA immunoterapię należy zastosować dopiero wówczas, kiedy wszystkie dotychczasowe środki leczenia (farmakologiczne i środowiskowe) zawiodły. Jednak w takich nieodpowiadających na leczenie przypadkach immunoterapia również nie daje gwarancji. W ICON rola SIT w astmie u dzieci nie została rozstrzygnięta. Potrzebne są dodatkowe badania, aby dostarczyć rekomendacji na ten temat w przyszłości.

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest bezbolesna i przyjazna dla dziecka ze względu na drogę podania, daje bardziej preferowany profil bezpieczeństwa i umożliwia dawkowanie leku w domu. Większość dokumentów podkreśla konieczność przeprowadzenia dalszych badań skuteczności przed zarekomendowaniem

SLIT jako alternatywy terapeutycznej w leczeniu astmy. Jednak istotne metaanalizy dowiodły znaczącej skuteczności tej metody w leczeniu astmy u dzieci.

MONITOROWANIE CHOROBY

Po rozpoznaniu astmy i zainicjowaniu leczenia należy prowadzić ciągłą obserwację kontroli choroby (stopień wiarygodności B-C). Dla pacjentów z kontrolowaną terapią zaleca się kontrole co 3 miesiące. Po zaostrzeniu należy rozważyć częstsze kontrole (stopień wiarygodności D). Opublikowano kilka kwestionariuszy oceny kontroli astmy u dzieci⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾.

Trzeba również monitorować stosowanie się pacjenta do zaleceń terapeutycznych i techniki wykonywania inhalacji⁽⁷⁹⁾. Zachęca się do samooceny w domu, między innymi na podstawie PEF czy objawów klinicznych.

Dodatkowe rekomendacje niewskazane we wszystkich dokumentach obejmują: monitorowanie jakości życia (AAMH, NAEPP, SIGN) (stopień wiarygodności C), a także monitorowanie efektów ubocznych terapii astmy, szczególnie tempa wzrostu (AAMH, NAEPP, PRACTALL, SIGN).

Należy kontynuować monitorowanie nawet po przejściu na niższy stopień leczenia lub zaprzestaniu terapii.

ZAOSTRZENIA ASTMY

Zaostrzenia astmy wiążą się z większą zachorowalnością, koniecznością nagłych porad, hospitalizacji i sporadycznie większą śmiertelnością^(89,90). Chociaż scharakteryzowano szczegółowe kryteria zaostrzenia na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych (tabela 4), nie istnieją obiektywne kryteria dla definicji zaostrzenia i/lub odróżnienia od braku kontroli astmy. Używane są między innymi terminy *zaostrzenie*, *atak*, *epizod*. Oficjalną definicję podaje jedynie GINA<5. Opisowe określenie pojawia się w GINA, NAEPP, AAMH. SIGN zawiera różne algorytmy definicji w zależności

od nasilenia (*near-fatal* astma, astma zagrażająca życiu, ostra ciężka astma, umiarkowane zaostrzenie astmy, labilna astma). JGPA i PRACTALL nie definiują zaostrzenia. W celu obiektywnej oceny należy wykonać pomiar towarzyszącej redukcji przepływu powietrza. Użycie doustnych GKS jest markerem ciężkości zaostrzenia, proponowanym jako część jego definicji⁽⁹¹⁾. Uwzględniając powyższe uwagi, zaostrzenie astmy można zdefiniować jako ostry lub podostry epizod zwiększonej progresji objawów połączonej z obturacją oskrzeli.

Leczenie zaostrzenia można prowadzić w domu, w gabinecie lekarskim lub w szpitalu – na oddziale ratunkowym lub OIT w zależności od nasilenia choroby i dostępności do opieki medycznej.

Podstawą postępowania w zaostrzeniu jest rozszerzenie oskrzeli (stopień wiarygodności A). Leczenie należy rozpocząć w domu, jest to również cel leczenia na oddziale ratunkowym. Salbutamol stosujemy w dawce 200-1000 µg (tj. 2-10 wziewów) co 20 minut w ciągu pierwszej godziny, lek podajemy przez pMDI z komorą inhalacyjną (możliwa również nebulizacja). Poprawę może przynieść dołączenie bromku ipratropium (stopień wiarygodności A-B). Odpowiedź należy ocenić po pierwszej godzinie leczenia – jeśli nie jest satysfakcjonująca, pacjenta kierujemy do szpitala, celem podjęcia kolejnych etapów leczenia.

Ważna jest suplementacja tlenu wraz z pomiarem saturacji w celu wyrównania hipoksemii (stopień wiarygodności A). W ciężkich zaostrzeniach konieczne może być oznaczenie pCO₂.

GKS systemowe, najlepiej w formie doustnej, są najbardziej skuteczne w przypadku ich wczesnego podania w zaostrzeniu (stopień wiarygodności A). Rekomendowana dawka wynosi 1-2 mg/kg/dobę, maksymalnie do 20 mg u dzieci <2. roku życia i do 60 mg u starszych dzieci. Lek należy stosować przez 3-5 dni. Debataje się na temat możliwości włączenia GKS *p.o.* przez rodzica w domu – w takim przypadku należy monitorować dalsze podawanie leku. W zaostrzeniu lub zapobiegawczo

	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Zagrażające życiu
Świsty	Umiarkowane	Umiarkowane do głośnych	Głośnie – zarówno na wdechu, jak i wydechu	Nieobecne
Duszność	Przy chodzeniu	W spoczynku	W spoczynku/pozycji wyprostowanej	
Mowa	Zdaniami	Frazami	Pojedyncze słowa	Niemожność mówienia
Użycie dodatkowych mięśni oddechowych	Brak	Obecne	Wyraźne	Ruchy paradoksalne klatki piersiowej i brzucha
Świadomość	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zaburzona	
Częstość oddechów	Nieznacznie zwiększona	Zwiększona	Znacznie zwiększona	Nieokreślona
Tętno	<100	<140 (zależne od wieku)	>140	Bradykardia
PEF	>60-70	40-70	<40	<25
SaO₂	>94-95	90-95	<90	
pCO₂ (mm Hg)	<42	<42	≥42	

Tabela 4. Ocena zaostrzenia astmy

Rozszerzenie oskrzeli:

Wziewny salbutamol – 2-10 dawek lub nebulizacja – 2,5-5 mg, co 20 minut przez pierwszą godzinę i dalej w zależności od odpowiedzi na leczenie. Bromek ipratropium – 2-8 wdechów lub nebulizacja – 0,25-0,5 mg, można dodać do salbutamolu.

W przypadku braku poprawy należy skierować dziecko do szpitala.

Suplementacja tlenu: Celem jest saturacja >95%.

GKS systemowe: Doustny prednizolon – 1-2 mg/kg/dobę, zazwyczaj przez 3-5 dni.

W szpitalu/na oddziale OIT, jeśli istnieje taka potrzeba, należy rozważyć: dożylny β -mimetyk, aminofilinę dożylnie, siarczan magnezu dożylnie, mieszaninę tlenu i helu.

Tabela 5. Kluczowe elementy terapii zaostrzenia astmy

w czasie przeziębienia mogą być skuteczne również duże dawki wGKS^(92,93).

Dodatkowe leczenie farmakologiczne podawane w szpitalu/na oddziałach OIT obejmuje kontynuację stosowania wziewnych β -mimetyków oraz podanie leków rozszerzających oskrzela w formie dożylniej, takich jak salbutamol czy aminofilina (stopień wiarygodności B). Istnieje niewiele danych na temat stosowania siarczana magnezu i mieszaniny helu z tlenem u dzieci, jednak należy rozważyć takie postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie.

WNIOSKI

Mimo postępu wiedzy w zakresie postępowania w astmie u dzieci, jak również publikacji wartościowych wytycznych miliony pacjentów na świecie osiąga suboptymalną kontrolę astmy⁽⁹⁴⁾, prawdopodobnie z powodu suboptymalnej terapii⁽⁹⁵⁾. Choć poszczególne rekomendacje różnią się, struktura podstawowych dokumentów na temat leczenia astmy w grupie pediatrycznej wymienia te same zasady i jest zgodna co do głównych opcji terapeutycznych. Dalsze zrozumienie patofizjologii i udoskonalenie klasyfikacji podtypów astmy może doprowadzić do bardziej efektywnej, spersonalizowanej terapii.

Wykaz skrótów:

AAMH – Australian Asthma Management Handbook
GINA – Global Strategy for Asthma Management and Prevention
GINA<5 – Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger
JGCA – Japanese Guideline for Childhood Asthma
NAEPP – National Asthma Education and Prevention Program
PRACTALL – Practical Allergy Report
SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H. i wsp.: International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-997.
2. Kupczyk M., Haahtela T., Cruz A.A., Kuna P.: Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy* 2010; 65: 415-419.

3. Lötvall J., Pawankar R., Wallace D.V. i wsp.: We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *Allergy* 2012; 67: 449-450.
4. Asthma Management Handbook. National Asthma Council Australia, Melbourne, 2006. Adres: www.nationalasthma.org.au/handbook (cytowany w marcu 2011 r.).
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Adres: www.ginasthma.org.
6. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2009. Adres: www.ginasthma.org.
7. Nishimuta T., Kondo N., Hamasaki Y. i wsp.: Japanese guideline for childhood asthma. *Allergol. Int.* 2011; 60: 147-169.
8. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute (US), Bethesda, MD, USA 2007.
9. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. i wsp.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
10. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011. Adres: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html.
11. Jadad A.R., Moher M., Browman G.P. i wsp.: Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000; 320: 537-540.
12. Yunginger J.W., Reed C.E., O'Connell E.J. i wsp.: A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 888-894.
13. Wennergren G., Ekerljung L., Alm B. i wsp.: Asthma in late adolescence – farm childhood is protective and the prevalence increase has levelled off. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21: 806-813.
14. Sackesen C., Birben E., Soyer O.U. i wsp.: The effect of CD14 C159T polymorphism on *in vitro* IgE synthesis and cytokine production by PBMC from children with asthma. *Allergy* 2011; 66: 48-57.
15. Tesse R., Pandey R.C., Kabesch M.: Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy* 2011; 66: 307-316.
16. Tischer C.G., Hohmann C., Thiering E. i wsp.: ENRIECO consortium: Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy* 2011; 66: 1570-1579.
17. Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A., Cogswell J.J.: Exposure to house-dust mite allergen (*Der p 1*) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 502-507.
18. Castro-Rodriguez J.A., Garcia-Marcos L., Sanchez-Solis M. i wsp.: Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 395-402.
19. Bozzetto S., Carraro S., Giordano G. i wsp.: Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012; 67: 10-17.
20. Martinez F.D.: New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 939-945.
21. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr.: Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 350-362.
22. Snijders D., Agostini S., Bertuola F. i wsp.: Markers of eosinophilic and neutrophilic inflammation in bron-

- choalveolar lavage of asthmatic and atopic children. *Allergy* 2010; 65: 978-985.
23. Holgate S.T.: Epithelium dysfunction in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1233-1244.
 24. Chung K.F.: Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 961-968.
 25. Hamid Q., Tulic M.: Immunobiology of asthma. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 489-507.
 26. Robinson D.S.: The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 58-65.
 27. Xepapadaki P., Papadopoulos N.G., Bossios A. i wsp.: Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 299-304.
 28. Holgate S.T., Polosa R.: The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-793.
 29. Fixman E.D., Stewart A., Martin J.G.: Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 379-389.
 30. Watelet J.B., Van Zele T., Gjomarkaj M. i wsp.: Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006; 61: 1249-1258.
 31. Malmström K., Pelkonen A.S., Malmberg L.P. i wsp.: Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax* 2011; 66: 157-162.
 32. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A. i wsp.: Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T_H2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 974-982.
 33. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. i wsp.: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133-138.
 34. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1403-1406.
 35. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauger D. i wsp.: Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 426-432.
 36. Frey U.: Forced oscillation technique in infants and young children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6: 246-254.
 37. Bisgaard H., Nielsen K.G.: Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005; 128: 355-362.
 38. Schwartz L.B., Delgado L., Craig T. i wsp.: Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008; 63: 953-961.
 39. Cockcroft D., Davis B.: Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 363-369; quiz 369-372, 400.
 40. Illi S., von Mutius E., Lau S. i wsp.: Multicentre Allergy Study (MAS) group: Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
 41. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. i wsp.: American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications: An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 602-615.
 42. Lødrup Carlsen K.C., Söderström L., Mowinckel P. i wsp.: Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy* 2010; 65: 1134-1140.
 43. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J. i wsp.: IFWIN study team: Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754-762.
 44. Bisgaard H., Hermansen M.N., Loland L. i wsp.: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1998-2005.
 45. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. i wsp.: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1985-1997.
 46. Vahlkvist S., Inman M.D., Pedersen S.: Effect of asthma treatment on fitness, daily activity and body composition in children with asthma. *Allergy* 2010; 65: 1464-1471.
 47. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M. i wsp.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 468-475.
 48. Eng P.A., Reinhold M., Gnehm H.P.: Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-312.
 49. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S. i wsp.: The PAT investigator group: Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
 50. Barnes P.J.: Inhaled glucocorticoids for asthma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 868-875.
 51. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1054-1063.
 52. Leone F.T., Fish J.E., Szeffler S.J., West S.L.: Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest* 2003; 124: 2329-2340.
 53. Guilbert T.W., Mauger D.T., Allen D.B. i wsp.: Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute: Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 956-963.
 54. Strunk R.C., Sternberg A.L., Szeffler S.J. i wsp.: Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group: Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2009; 154: 682-687.
 55. Lipworth B.J.: Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
 56. Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M.: Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 197-206.
 57. Price D., Musgrave S.D., Shephstone L. i wsp.: Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1695-1707.
 58. Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles 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.
 59. Stelmach I., Grzelewski T., Majak P. i wsp.: Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced

- bronchoconstriction in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 383-389.
60. Ram F.S., Cates C.J., Ducharme F.M.: Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (1): CD003137.
 61. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A.: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1481-1488.
 62. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G.: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 344: 219-224.
 63. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasser-son T.J.: Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (4): CD005533.
 64. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. i wsp.: SMART Study Group: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
 65. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A.: Safety of long-acting β agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2012; 67: 342-349.
 66. Main C., Shepherd J., Anderson R. i wsp.: Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta₂ agonists for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. *Health Technol. Assess.* 2008; 12: 1-174, iii-iv.
 67. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasser-son T.J.: Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (5): CD005535.
 68. Bisgaard H., Le Roux P., Bjämer D. i wsp.: Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130: 1733-1743.
 69. Weinberger M., Hendeles L.: Theophylline in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1380-1388.
 70. Walker S., Monteil M., Phelan K. i wsp.: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559.
 71. Finn A., Gross G., van Bavel J. i wsp.: Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 278-284.
 72. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A.: Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
 73. Kopp M.V.: Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 792-797.
 74. Bleecker E.R., Welch M.J., Weinstein S.F. i wsp.: Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1123-1129.
 75. Busse W., Raphael G.D., Galant S. i wsp.: Fluticasone Propionate Clinical Research Study Group: Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 461-468.
 76. Szefer S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. i wsp.: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 233-242.
 77. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. i wsp.: Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44: 568-579.
 78. Ballardini N., Kull I., Lind T. i wsp.: Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2012; 67: 537-544.
 79. De Benedictis F.M., Selvaggio D.: Use of inhaler devices in pediatric asthma. *Paediatr. Drugs* 2003; 5: 629-638.
 80. Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J.: β -agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J. Pediatr.* 2004; 145: 172-177.
 81. Cates C.J., Crilly J.A., Rowe B.H.: Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD000052.
 82. Pajno G.B., Barberio G., De Luca F. i wsp.: Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
 83. Bernstein D.I., Wanner M., Borish L. i wsp.: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 1129-1136.
 84. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. i wsp.: Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 59-65.
 85. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. i wsp.: Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 902-907.
 86. Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C. i wsp.: Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 817-825.
 87. Murphy K.R., Zeiger R.S., Kosinski M. i wsp.: Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 833-839.
 88. Wildfire J.J., Gergen P.J., Sorkness C.A. i wsp.: Development and validation of the Composite Asthma Severity Index – an outcome measure for use in children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 694-701.
 89. Jackson D.J., Sykes A., Mallia P., Johnston S.L.: Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 1165-1174.
 90. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G. i wsp.: Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA²LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011; 66: 458-468.
 91. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.P. i wsp.: A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 545-554.
 92. FitzGerald J.M., Shragge D., Haddon J. i wsp.: A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 61-67.
 93. Ducharme F.M., Lemire C., Noya F.J. i wsp.: Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 339-353.
 94. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C.: Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802-807.
 95. Szefer S.J.: Advancing asthma care: the glass is only half full! *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 485-494.