

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Paweł Górski

Astma według raportu GINA 2014

Asthma according to the GINA report 2014

Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: +48 42 678 75 05; e-mail: rzym@binar.pl

Department of Pneumology and Allergy, First Faculty of Internal Medicine, Medical University of Łódź, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Paweł Górski, MD, PhD
Correspondence: Professor Iwona Grzelewska-Rzymowska, MD, PhD, Department of Pneumology and Allergy, First Faculty of Internal Medicine, Medical University of Łódź,
Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Poland, tel.: +48 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

Streszczenie

Autorzy artykułu zaprezentowali trzy rozdziały z nowego raportu GINA 2014, opublikowanego w zmienionej wersji. W pierwszym rozdziale raportu zaproponowano nową definicję astmy, podano metody diagnozowania tej choroby i ogólne zasady jej leczenia. Definicja ta jest prostsza niż podana w raporcie z 2002 roku i powtarzana w następnych raportach. Według GINA 2014 dokładny wywiad oraz badanie przedmiotowe pacjenta prowadzą do prawidłowego rozpoznania, ale dodatkowe testy, takie jak badanie wskaźników wentylacji, test odwracalności obturacji i test nadreaktywności oskrzeli, są bardzo pomocne w diagnostyce astmy. Zgodnie z pierwszymi zaleceniami dotyczącymi astmy leczenie tej choroby powinno być adekwatne do stopnia ciężkości, określonego przez objawy kliniczne i wskaźniki wentylacji. Takie podejście nie odzwierciedla jednak odpowiedzi na terapię. Dlatego w raporcie GINA 2006 zaleca się zmiany w podejściu do astmy, sprowadzające się do ustalenia kontroli choroby oraz określenia astmy kontrolowanej, częściowo kontrolowanej i niekontrolowanej. W drugim rozdziale raportu z 2014 roku koncepcja ta została potwierdzona – podkreśla się tu, że głównym celem leczenia astmy jest osiągnięcie dobrej kontroli choroby. W trzecim rozdziale poruszono problemy związane z leczeniem astmy. Określenie stopnia kontroli tego schorzenia jest podstawą wyboru i modyfikacji farmakoterapii. Raport GINA 2014 potwierdza podział leków przeciwastmatycznych na dwie grupy, tj. leki kontrolujące i leki znoszące duszność, oraz procesu leczenia na pięć stopni.

Słowa kluczowe: astma, raport GINA, definicja astmy, fenotypy astmy, leczenie astmy

Abstract

The authors of this paper decided to present three chapters of the new revised GINA report of 2014. In the first chapter, the new definition of asthma is proposed and the diagnostic processes as well as general methods of asthma treatment are presented. This definition is simpler than the one given in earlier reports. According to the GINA report 2014, a detailed history and physical examination of a patient lead to the correct diagnosis but additional tests, such as airflow parameters, bronchial obstruction reversibility test and airway hyperresponsiveness test, are helpful in the diagnosis. According to the first asthma management guidelines, the treatment of this disease depends on the severity defined by clinical symptoms and lung function parameters. However, the asthma severity level does not reflect the response to treatment. Therefore, the GINA report of 2006 recommended a change in the approach to asthma management that consists in determining the asthma control level, and distinguished between controlled, partially controlled and uncontrolled asthma. The second chapter of the GINA report 2014 confirms this approach and emphasises that obtaining an optimal disease control is the main goal of asthma treatment. Accurate assessment of asthma control improves treatment efficacy. The third chapter discusses problems associated with asthma treatment. Determining the asthma control level is the basis for selecting and modifying pharmacotherapy. The GINA report 2014 confirms the division of antiasthmatic drugs into two main groups i.e. controllers and relievers of dyspnoea. It also confirms the division into five steps of treatment.

Key words: asthma, GINA report, definition of asthma, phenotypes of asthma, treatment of asthma

WSTĘP

W 1993 roku z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (*National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI*) i Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) powstała Światowa Inicjatywa dla Astmy (*Global Initiative for Asthma, GINA*). W 1995 roku opublikowano pierwsze wytyczne dotyczące całokształtu astmy (tzw. raport GINA), które w następnych latach, dzięki postępowi wiedzy na temat patogenezы tej choroby, metod jej diagnozowania i leczenia, a także sposobów zapobiegania, były stale nowelizowane. Ostatni raport został opublikowany w Światowym Dniu Astmy, 6 maja 2014 roku⁽¹⁾. Celem raportów GINA od początku ich istnienia było gromadzenie nowej wiedzy, która dzięki badaniom podstawowym i klinicznym uzyskała najwyższą kategorię dowodów – A. Eksperti GINA stawiają sobie za cel ograniczenie zapadalności na astmę i śmiertelności z jej powodu, poprzez poprawę opieki nad chorymi oraz zmianę koncepcji leczenia. Raport z 1998 roku wprowadził do terapii astmy wziewne glikokortykosteroidy, które całkowicie zmieniły historię naturalną tej choroby⁽²⁾. Ważnym krokiem w leczeniu astmy było dokonanie w 2005 roku podziału leków przeciwastmatycznych na dwie grupy⁽³⁾. Do pierwszej grupy zaliczono leki kontrolujące (*controllers*), wśród których najważniejszą pozycję zajęły wziewne glikokortykosteroidy (wGKS), a kolejne miejsca: długo działający β_2 -agoniści (*long acting β_2 -agonists, LABA*), leki przeciwlukotrienowe i omalizumab – lek biologiczny o działaniu anti-IgE (tab. 1). Druga grupa to leki przynoszące ulgę (*relievers*) lub ratujące (*rescue*). Wśród nich znajdują się krótko działający β_2 -agoniści (*short acting β_2 -agonists, SABA*) oraz, mające mniejsze zastosowanie, krótko działające leki przeciwwcholinergiczne i preparaty teofiliny. Szczególne miejsce zajmują systemowo działające glikokortykosteroidy, stosowane dożylnie lub doustnie (tab. 1). Ten podział leków przeciwastmatycznych w następnych latach pozwolił na stworzenie modeli leczenia astmy, w których zawsze uwzględnia się wGKS. Wprowadzony w 2005 roku podział leków przeciwastmatycznych zamieszczono też w ostatnim raporcie, chociaż należy mieć świadomość, że będzie on rozszerzany, z uwagi na fakt, że według udokumentowanych naukowo przesłanek także inne leki, takie jak np. wziewne długo działające leki przeciwwcholinergiczne czy leki biologiczne, są skuteczne w leczeniu astmy. Należy się również spodziewać zmian w modelach leczenia astmy i w podejściu do chorych, co już bardzo mocno podkreślono w raporcie z 2014 roku. W raporcie GINA z 2006 roku wprowadzono pięć stopni leczenia astmy, pozwalających w prosty sposób ocenić ciężkość tej choroby⁽⁴⁾. System ten wyparł z praktycznego użycia lekarskiego stosowany do tego czasu, zalecany odtąd tylko do badań naukowych, podział na astmę łagodną, umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką, przywrócony w ostatnim raporcie GINA, jednak w powiązaniu ze stopniami leczenia astmy. Ważnym krokiem było wprowadzenie

INTRODUCTION

The Global Initiative for Asthma (GINA) was established as a result of joint collaboration of the US National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and the World Health Organization (WHO) in 1993. In 1995, the first guidelines concerning general aspects of asthma were published (so-called GINA report) and updated in the subsequent years on the basis of new knowledge about the pathogenesis, diagnostic methods, treatment and prevention of asthma. The latest GINA report was published on the World Asthma Day, i.e. 6th May 2014⁽¹⁾. The aim of GINA reports from their inception has been to gather the current knowledge which, thanks to basic studies and clinical trials, obtained the highest class of evidence – A. The goal of GINA experts is to reduce the incidence of asthma and mortality due to this disease by improving care over patients and by changing the approach to treatment. The report of 1998 introduced inhaled corticosteroids to asthma therapy, which considerably changed the natural history of the disease⁽²⁾. Another important step in asthma treatment was the division of antiasthmatic medications into two groups, which took place in 2005⁽³⁾. The first group includes controllers, among which inhaled corticosteroids (ICS) are the most important followed by long acting β_2 -agonists (LABA), antileukotriene drugs and omalizumab – a biologic drug that exhibits anti-IgE action (tab. 1). The second group are so-called relievers or rescue drugs. They include short acting β_2 -agonists (SABA) as well as short-acting anticholinergic drugs and theophylline, which are used less often. Systemic, intravenous or oral, corticosteroids have a special position (tab. 1). In the subsequent years, this division made it possible to create asthma treatment regimens

I. Leki przeciwzapalne – kontrolujące*I. Anti-inflammatory drugs – controllers*

- glikokortykosteroidy
corticosteroids
- długo działający β_2 -agoniści (LABA)
long acting β_2 -agonists (LABA)
- antagoniści leukotrienów
leukotriene antagonists
- kromony
chromones
- wolno uwalniająca się teofilina
sustained-release theophylline
- przeciwciała anti-IgE (2005)
anti-IgE antibodies (2005)

II. Leki przynoszące ulgę – rozszerzające oskrzela*II. Relievers – bronchodilators*

- krótko działający wziewni β_2 -agoniści (SABA)
short-acting inhaled β_2 -agonists (SABA)
- glikokortykosteroidy systemowe
systemic corticosteroids
- leki przeciwwcholinergiczne krótko działające
short-acting anticholinergic drugs
- metyloksantyny
methylxanthines

Tab. 1. Leki stosowane w astmie

Tab. 1. Medications used in asthma

pojęć: astmy dobrze kontrolowanej, częściowo kontrolowanej oraz niekontrolowanej. W raporcie z 2009 roku w znacznym stopniu rozwiano niepokoje, które wiązały się z LABA, ponieważ w licznych wieloośrodkowych badaniach ustalono, że leki te mogą być bezpieczne, ale tylko stosowane łącznie z wGKS⁽⁵⁾. Także w 2009 roku wprowadzono w terapii astmy dwa podstawowe cele: pierwszy z nich wynikał z perspektywy pacjenta i odnosił się do aktualnej kontroli choroby, natomiast drugi z perspektywy lekarza, który dążył do jego osiągnięcia w leczeniu chorego na astmę.

RAPORT GINA 2014

Problemy dotyczące astmy w raporcie GINA 2014 zostały ujęte w ośmiu rozdziałach. Na szczególną uwagę zasługują rozdział poświęcony astmie u dzieci 5-letnich i młodszych oraz rozdział wynikający ze wspólnej inicjatywy Komitetów Naukowych GINA i GOLD, dotyczący współwystępowania astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Zjawisko to znane jest już od kilkudziesięciu lat, ale ciągle nie zostało ujęte w raportach GINA czy GOLD. Stworzenie wspólnego rozdziału dowodzi, że problemy dotyczące chorób obturacyjnych stanowią problem badawczy w skali ogólnoswiatowej i że istnieje pilna potrzeba dalszych badań nad fenotypem określonym jako astma-POChP lub fenotypem nakładania astmy i POChP (*asthma-COPD overlap syndrome*, ACOS). Szeroki rozwój nauk podstawowych, a także klinicznych stworzył nowe możliwości dla badania tego zjawiska, będącego wynikiem cech osobniczych człowieka i cywilizacyjnych.

Rozdziały w raporcie GINA 2014:

1. Definicja i diagnozowanie
2. Ocena stopnia ciężkości astmy
3. Leczenie astmy w celu kontroli objawów i minimalizacji ryzyka
4. Podejście do pogorszenia i zaostrzeń
5. Diagnoza astmy, POChP i astmy-POChP (zespołu nakładania ACOS)
6. Diagnoza i podejście do astmy u dzieci 5-letnich i młodszych
7. Pierwotna prewencja astmy
8. Implementacja strategii podejścia do astmy w systemy zdrowotne

W obecnym opracowaniu raportu GINA z 2014 roku ze względu na szeroki zakres poruszanych w nim tematów zdecydowano się dokonać oceny trzech pierwszych rozdziałów.

DEFINICJA I ROZPOZNANIE ASTMY

Definicja astmy według raportu GINA 2014

Raport GINA 2014 podaje nową definicję astmy, która wyraźnie różni się od definicji podanej po raz pierwszy w raporcie z 2002 roku, a następnie powtarzanej w kolejnych raportach⁽⁶⁾. Poprzednia definicja oprócz określenia obrazu klinicznego astmy poruszała wiele aspektów odnoszących się do patogenezy tej choroby. Według definicji

which always include an ICS. The division of antiasthmatic medications proposed in 2005 was included in the latest report as well. It must be remembered, however, that it will be extended due to the fact that, according to scientific evidence, other drugs, such as inhaled long-acting anticholinergics or biologic drugs, are also effective in asthma treatment. Moreover, changes in treatment regimens and attitude to patients should be expected as well, which has already been emphasised in the latest report of 2014.

The GINA report 2006 introduced five steps for asthma treatment thus allowing the severity of the disease to be assessed in a simple way⁽⁴⁾. This system superseded the one that had been used in practice before, i.e. the division of asthma into mild, moderate, severe and very severe. In 2006, this system was recommended only for research purposes, but it has been restored in the latest GINA report in combination with asthma treatment steps. Another important step was the introduction of the terms of well-controlled, partly-controlled and uncontrolled asthma. In the report of 2009, the concerns associated with LABA were dissolved, since numerous multicentre trials revealed that these drugs can be safe, but only when used in combination with ICS⁽⁵⁾. Also, the report of 2009 introduced two primary goals of asthma treatment: the first resulted from the patient's perspective and concerned current asthma control, and the other resulted from the perspective of a physician whose aim was to achieve this goal in the patient.

GINA REPORT 2014

Issues associated with asthma were discussed in eight chapters. The chapters on asthma in children aged 5 or younger and coexistence of asthma and chronic obstructive lung disease (COPD) are particularly noteworthy. The latter chapter is a result of the joint initiative of the GINA and GOLD Science Committees. The coexistence of asthma and COPD has been known for several dozen years, but, until now, it has not been included in either GINA or GOLD reports. The creation of their joint chapter proves that the problems associated with obstructive diseases constitute a scientific challenge worldwide, and that there is a great need for further research on the phenotype referred to as asthma-COPD or asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). A considerable progress of basic and clinical sciences has made it possible to investigate this phenomenon, which results from individual and lifestyle-dependent features.

Chapters in the GINA report 2014:

1. Definition, description, and diagnosis of asthma
2. Assessment of asthma
3. Treating asthma to control symptoms and minimize risk
4. Management of worsening asthma and exacerbations
5. Diagnosis of asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)
6. Diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger
7. Primary prevention of asthma

z 2002 roku „astma jest przewlekłą, zapalną chorobą dróg oddechowych, w której bierze udział wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest powiązane z nadreaktywnością oskrzeli prowadzącą do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ucisku w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Epizodom tym towarzyszy zwykle rozłana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia”.

Nowa definicja astmy podkreśla dobrze udokumentowane zjawisko, jakim jest różnorodność choroby, czyli jej heterogenność, oraz objawy kliniczne. Według tej definicji „**astma to heterogenna choroba, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem, zdefiniowana przez wywiad o objawach ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel, które są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych**”. W definicji tej zaznaczono, że astma zazwyczaj charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem – w licznych badaniach prowadzonych od początku lat 80. XX wieku niepodważalnie udowodniano bowiem, że nawet w łagodnej astmie występuje zapalenie, które toczy się w całym drzewie oskrzelowym⁽⁷⁻⁹⁾. Dowodem toczącego się zapalenia jest nadreaktywność oskrzeli, którą można w prosty sposób określić w warunkach klinicznych. Obecność nadreaktywności udowodniono w około 40% przypadków alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, które bardzo często stanowi wstęp do rozwoju pełnoobjawowej astmy. Zatem już w alergicznym nieżycie nosa istnieje zapalenie błony śluzowej oskrzeli i, co ciekawe, jego nasilenie jest takie samo jak w astmie⁽¹⁰⁾. Wniosek ten płynie z badań, w których wykazano, że wielkość nadreaktywności oskrzeli w tych dwóch chorobach, mimo wyraźnych różnic w przebiegu klinicznym, może być identyczna. Stąd już kilka lat temu pojawiło się pojęcie wspólnych dróg oddechowych. Zapalenie, co nie budzi żadnych wątpliwości, uważane jest za fundamentalną cechę astmy, zatem jeśli nie stwierdzi się jej u chorego, to z absolutną pewnością można uznać, że nie cierpi on na astmę. Niemniej należy podkreślić, że w niektórych przypadkach, gdy astma znajduje się w pełnej remisji, nadreaktywność zostaje wygaszona. Dotyczy to jednak tylko odwracalnej składowej astmy, która wynika z działania mediatorów i zapalenia. Drugi komponent nadreaktywności, będący następstwem uwarunkowań genetycznych oraz przebudowy dróg oddechowych (*remodeling*), nie wygasa się nawet pod wpływem leczenia glikokortykosteroidami⁽¹¹⁻¹³⁾.

Rozpoznanie astmy

W raporcie GINA 2014 podkreślono, że pierwsza i podstawowa faza rozpoznawania astmy powinna opierać się na wywiadach zebranych od pacjenta. Diagnoza opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: świsty, krótki oddech (duszność), ucisk w klatce piersiowej, kaszel i zmienne zaburzenia wentylacji, których dowód stanowią zmienne objawy kliniczne.

8. Implementing asthma management strategies into health systems
9. Due to the broad range of issues discussed in the GINA report 2014, only three first chapters are summarised in this review.

DEFINITION AND DIAGNOSIS OF ASTHMA

Definition of asthma according to the GINA report 2014

The GINA report 2014 presents a new definition of asthma. It is considerably different from the one presented in the report of 2002 for the first time and repeated in the subsequent reports⁽⁶⁾. Apart from specifying the clinical picture of asthma, the previous definition referred to various aspects associated with the pathogenesis of this disease. According to the definition of 2002, “asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic inflammation causes an associated increase in airway hyperresponsiveness that leads to recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing, particularly at night or in the early morning. These episodes are usually associated with widespread but variable airflow obstruction that is often reversible either spontaneously or with treatment.” The new definition of asthma underlines a well-documented phenomenon of its diversity, i.e. heterogeneity, and clinical signs. According to the new definition “**asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation. It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation**.” This definition emphasises that asthma is usually characterised by chronic inflammation. Numerous studies, which have been conducted since the beginning of the 1980s, have unquestionably demonstrated that ongoing inflammation in the entire bronchial tree is observed even in mild asthma⁽⁷⁻⁹⁾. Airway hyperresponsiveness, which can be easily diagnosed in clinical conditions, is the evidence of such an inflammation. The presence of hyperresponsiveness was proven in approximately 40% of cases of allergic rhinitis, which is often a prelude to full-blown asthma. Inflammation of the bronchial mucosa can then be observed even in allergic rhinitis and, interestingly, its intensity is similar to that in asthma⁽¹⁰⁾. Such a conclusion is drawn from studies which have revealed that the intensity of airway hyperresponsiveness in these two conditions may be identical despite marked differences in their clinical courses. Therefore, several years ago, the term “one airway, one disease” appeared. Undoubtedly, inflammation is considered to be the main feature of asthma. Consequently, if it is not found, it is certain that a patient does not have asthma. Nonetheless, it must be emphasised that sometimes, when asthma is in complete remission, hyperresponsiveness is extinguished. This, however,

Objawy te są dość typowe dla astmy, ale mogą także zależeć od innych chorób układu oddechowego. Należy podkreślić, że u 25–35% chorych z astmą rozpoznaną przez lekarzy pierwszego kontaktu diagnoza ta nie zostaje potwierdzona przez specjalistów. To samo dotyczy określenia stopnia ciężkości choroby, który przez lekarzy pierwszego kontaktu jest zazwyczaj zaniżany, co skutkuje tym, że pacjent nie otrzymuje leków przeciwpadaczkowych we właściwych dawkach.

Objawy ze strony układu oddechowego, które pozwalają na rozpoznanie astmy:

- występowanie więcej niż jednego objawu (izolowany kaszel u osób dorosłych rzadko jest objawem astmy);
- objawy nasilające się w nocy lub wcześniej rano;
- objawy zmienne w czasie i o różnym nasileniu;
- objawy wywoływane przez infekcje wirusowe, wysiłek, ekspozycję na alergen, zmiany pogody, śmiech lub czynniki podrażniające, takie jak dym papierosowy, ostre zapachy czy spaliny samochodowe.

Badanie przedmiotowe u chorych na astmę jest zazwyczaj prawidłowe, dlatego niewiele wnosi ono do diagnostyki. Jednym z charakterystycznych objawów przedmiotowych są świsty wydechu, które pojawiają się w trakcie nasilonego wydechu lub po wysiłku, co szczególnie można zaobserwować u dzieci. Świsty są także charakterystycznym objawem podczas zaostrzenia choroby, ale okoliczność ta nieczęsto występuje podczas diagnozowania astmy.

Nadreaktywność oskrzeli

W raporcie GINA 2014 stwierdzono, że **astma zazwyczaj powiązana jest z nadreaktywnością oskrzeli i zapaleniem dróg oddechowych, lecz nie są one konieczne lub dostateczne do rozpoznania astmy, ponieważ mogą występować w innych chorobach**. Stwierdzenie to zdejmuje z lekarza obowiązek wykonania testu nadreaktywności oskrzeli, jeśli postawiona przez niego diagnoza nie budzi wątpliwości. Nadreaktywność oskrzeli według definicji podanej w 1980 roku przez Bousheya i wsp.⁽¹⁴⁾ to zwiększona odpowiedź na wziewanie różnych czynników immunologicznych i nieimmunologicznych. Do czynników immunologicznych zaliczane są alergen, które pozwalają ujawnić nadreaktywność swoistą. Dusznosc po alergenii występuje tylko u chorych uczulonych na alergen zastosowany we wziewnym teście prowokacyjnym. Czynniki nieimmunologiczne (spazmogeny) to przede wszystkim działające receptorowo histamina oraz metacholina, które pozwalają na zbadanie nadreaktywności nieswoistej. Do innych czynników wywołujących dusznosc i spadek FEV₁ należy test wysiłkowy, szczególnie często wykonywany u dzieci. Zapalenie dróg oddechowych nie tylko leży u podstaw rozwoju astmy, ale także prowadzi do przebudowy tych dróg⁽¹⁵⁾. Wszystkie testy prowokacyjne, jakkolwiek proste w wykonaniu, muszą być wystandaryzowane i wykonywane przez wyszkolony personel⁽¹¹⁾.

Nadreaktywność oskrzeli jest fundamentalną cechą astmy – jej obecność udowodniono u wszystkich pacjentów z aktywną postacią tej choroby. Dodatni wynik wziewnego testu ze spazmogenem pozwala potwierdzić rozpoznanie astmy

concerns only the element of asthma that results from the action of mediators and inflammation. The second component of hyperresponsiveness, which results from genetics and airway remodelling, cannot be extinguished even with corticosteroid therapy^(11–13).

Diagnosis of asthma

The GINA report 2014 underlines that the first and basic stage of asthma diagnosis should be based on a doctor–patient interview. The diagnosis involves identifying typical respiratory symptoms, such as wheezing, shortness of breath (dyspnoea), chest tightness, cough and variable airflow disorders proved by variable clinical evidence. These symptoms are relatively typical of asthma, but can also be triggered by other respiratory disorders. It must be emphasised that in 25–35% of patients with asthma diagnosed by primary care physicians, the diagnosis is not confirmed by specialists. The same refers to the severity of the disease, which is usually assessed as lower than it actually is by a general practitioner. Consequently, the patient does not receive anti-inflammatory drugs in adequate doses.

Respiratory symptoms that allow asthma to be diagnosed:

- presence of more than one symptom (isolated cough in an adult rarely indicates asthma);
- symptoms are often worse at night or early in the morning;
- symptoms vary over time and in intensity;
- symptoms are triggered by viral infections, exercise, allergen exposure, changes in weather, laughter or irritants such as cigarette smoke, strong smells or exhaust fumes.

The physical examination is usually normal, therefore it does not contribute to the diagnosis. One of the typical signs is expiratory wheezing, which appears on forced expiration or following exercise, and can be observed particularly in children. Wheezes are also typical signs of asthma exacerbations, but such a situation rarely occurs during diagnosis.

Airway hyperresponsiveness

The GINA report 2014 states that **asthma is usually associated with airway hyperresponsiveness and airway inflammation, but the presence of these conditions is not sufficient to diagnose asthma since they can be observed in other diseases as well**. Such a statement makes it unnecessary for a physician to perform an airway hyperresponsiveness test if the diagnosis is undoubted. According to the definition of Boushey *et al.*⁽¹⁴⁾ from 1980, airway hyperresponsiveness is an increased response to inhalation of various immunological and non-immunological factors. The immunological factors include allergens, which enable specific hyperresponsiveness to be manifested. Allergen-induced dyspnoea occurs only in patients allergic to a given allergen used in an inhalation challenge test. The non-immunological factors (spasmogenic factors) primarily include methacholine or histamine which allow non-specific hyperresponsiveness to be assessed. Another factor that induces dyspnoea and fall in FEV₁ is an exercise test, which

u osób z klinicznymi objawami tej choroby, ale z prawidłowymi wskaźnikami wentylacji i ujemnym testem odwracalności obturacji⁽¹¹⁾. Należy jednak podkreślić, że nadreaktywność oskrzeli występuje także w alergicznym nieżycie nosa, atopowym zapaleniu skóry i w POChP, a nawet w takich chorobach, jak mukowiscydoza czy sarkoidoza; test nadreaktywności oskrzeli charakteryzuje się zatem dużą czułością, ale małą swoistością. Zdecydowanym błędem jest rozpoznanie astmy tylko na podstawie dodatniego testu nadreaktywności oskrzeli. Mimo że test ten zajmuje ważne miejsce w diagnostyce astmy, to należy pamiętać, że stanowi on tylko badanie dodatkowe.

Rozpoznanie astmy często jest trudne, ponieważ jej objawy kliniczne mogą występować w innych chorobach układu oddechowego. Przykładowo izolowany kaszel może być ekwiwalentem napadu duszności, stanowiąc tzw. zespół kaszel–astma lub kaszel–ekwiwalent astmy (*cough–asthma syndrome*)⁽¹⁶⁾. Zespół ten jest szczególnie częsty u dzieci, ale rozpoznawany u nich jako infekcja dróg oddechowych wymagająca leczenia antybiotykami. Izolowany kaszel może być dominującym, a nawet jedynym objawem, który nasila się w nocy i któremu, co ciekawe, nie towarzyszy zmniejszenie wskaźników wentylacji. Obecność nadreaktywności oskrzeli, dodatnie testy skórne z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi, a także dodatni test odwracalności obturacji oskrzeli pozwalają na rozpoznanie u kaszlącego chorego zespołu „kaszelowy wariant astmy”; w takich przypadkach można właściwie postawić diagnozę astmy. Izolowany kaszel może być również objawem innych chorób, takich jak refluks żołądkowo-przełykowy, zespół ściekania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (*post-nasal drip syndrome*), samoistne zwłóknienie płuc czy nawet nowotwór płuc, zwłaszcza że towarzyszy im też duszność, często określana przez chorych jako „uczucie krótkiego oddechu”⁽¹⁷⁾. W raporcie zaznaczono, że astmą prawdopodobnie nie są: izolowany kaszel, przewlekłe wytwarzanie płwociny, krótki oddech, ból w klatce czy duszność z „dźwiękiem” podczas wdechu wywołana przez wysiłek.

W raporcie GINA 2014 podkreślono, że jeśli to możliwe, rozpoznanie astmy należy ustalić przed zastosowaniem leków przeciwzapalnych, czyli wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS; *inhaled corticosteroids*, ICS). Jednak w sytuacjach, kiedy z powodu stanu pacjenta, czyli znacznej duszności czy kaszlu, staje się to niemożliwe, powinno się włączyć wGKS i leki rozszerzające oskrzela, a ostateczną diagnozę postawić, opierając się na wyniku leczenia. Jednak takie postępowanie utrudnia prawidłowe rozpoznanie astmy.

Badanie spirometryczne

W procesie diagnozowania astmy ważne miejsce zajmuje badanie spirometryczne, dzięki któremu można wykazać ograniczenie przepływu wydechowego, czyli obturację oskrzeli i jej zmienność. Powinno się także zwrócić uwagę na wartość FEV₁ podczas kolejnych wizyt, ponieważ wzrost tego wskaźnika o ponad 12% i 200 ml również dowodzi zmienności obturacji. Wzrosty te nie mają jednak tak dużej wartości jak prawidłowo wykonany test odwracalności

is particularly frequently conducted in children. Airway inflammation is not only the fundamental element for asthma development, but it also leads to airway remodelling⁽¹⁵⁾. All challenge tests, even the simple ones, must be standardised and conducted by experienced professionals⁽¹¹⁾.

Bronchial hyperresponsiveness is a fundamental feature of asthma. It is found in every patient with the active disease. A positive test consisting in spasmogenic factor inhalation allows the diagnosis of asthma to be confirmed in patients with clinical symptoms of this disease but normal airflow parameters and a negative obstruction reversibility test⁽¹¹⁾. It must be emphasised, however, that bronchial hyperresponsiveness can also be observed in allergic rhinitis, atopic dermatitis and COPD or even in cystic fibrosis or sarcoidosis, and thus a bronchial obstruction reversibility test is characterised by a high sensitivity but low specificity. Diagnosing asthma only on the basis of this test is an error. Although it has an important role in asthma diagnosis, it should be remembered that it is merely an additional examination.

The diagnosis of asthma is usually difficult because its clinical symptoms may also occur in other respiratory diseases. For instance, isolated cough can be an equivalent of a dyspnoea attack thus constituting so-called cough–asthma syndrome⁽¹⁶⁾. It is particularly frequent in children but diagnosed as a respiratory infection requiring antibiotic therapy. Isolated cough that intensifies at night and, interestingly, is not accompanied by decreased airflow indices may be a predominant or even the only symptom. The presence of airway hyperresponsiveness, positive skin prick test with common inhaled allergens as well as positive bronchial obstruction reversibility test enable “cough-variant asthma” to be identified in a patient; in such cases, the correct diagnosis of asthma can be established. Isolated cough can also be caused by other conditions, such as gastro-oesophageal reflux disease, post-nasal drip syndrome, idiopathic pulmonary fibrosis or even lung cancer, particularly if accompanied by dyspnoea – frequently described by patients as “the feeling of a short breath”⁽¹⁷⁾. The report underlines that isolated cough, chronic production of sputum, shortness of breath, chest pain or exercise-induced dyspnoea with noisy inspiration do not usually indicate asthma.

The GINA report 2014 states that, if possible, asthma diagnosis should be established before implementing anti-inflammatory medications or inhaled corticosteroids (ICS). However, if the patient’s condition, i.e. severe dyspnoea or cough, does not enable such a diagnosis, ICS and bronchodilators should be started, and the final diagnosis should be established on the basis of the effects of treatment. Nevertheless, such management makes diagnosis even more difficult.

Spirometry

Spirometry is an important test in the diagnosis of asthma. It allows expiratory airflow limitation, i.e. airway obstruction, and its variation, to be identified. The FEV₁ value over consecutive visits is also important since an increase of this

obturacy. Jeśli pacjent stosuje wGKS, to dla rozpoznania astmy konieczne jest stwierdzenie zmiennych objawów klinicznych i obturacji oskrzeli. Do badań spirometrycznych należy test odwracalności obturacji (*bronchial reversibility test, BRT*), czyli próba rozkurczowa.

Test odwracalności obturacji (BRT)

Polega na badaniu wskaźników wentylacji, a głównie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in the 1st second, FEV₁*) oraz natężonej pojemności płuc (*forced vital capacity, FVC*) w 10.–20. minucie po wziewaniu 400 µg salbutamolu. Za dodatni wynik testu przyjmuje się wzrost FEV₁ o ponad 12% i o ponad 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową. Jeśli BRT wypadnie ujemnie mimo obniżonej wartości FEV₁, to po 4 tygodniach leczenia wGKS przyrost FEV₁ także musi sięgać ponad 12% i ponad 200 ml w porównaniu z wartością początkową, a PEF (*peak expiratory flow, PEF* – szczytowy przepływ wydechowy) powinien wzrosnąć o 20% (tab. 2). BRT charakteryzuje się dużą swoistością, ale małą czułością. Wypada on ujemnie u osób z prawidłowymi wskaźnikami wentylacji, ale także u chorych ze znaczącym zmniejszeniem wskaźników wentylacji w wyniku przebudowy oskrzeli (*remodelling*)⁽¹⁸⁾. Test ten może wypaść ujemnie u pacjentów z zaawansowanymi zmianami zapalnymi, ale w tych przypadkach wskaźniki wentylacji znacząco się poprawiają po kilkutygodniowym leczeniu wGKS.

Testy prowokacyjne

Próby prowokacyjne wykonuje się tylko w przypadkach, kiedy rozpoznanie astmy budzi poważne wątpliwości. W próbie wysiłkowej spadek FEV₁ o ponad 10% i o ponad 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, a we wziewnej próbie prowokacyjnej spadek FEV₁ o co najmniej 20% w porównaniu z wartością wyjściową po zastosowaniu standardowej dawki substancji kurczącej oskrzela (histaminy lub metacholiny) przyjmuje się za dodatni wynik próby

parameter by over 12% and 200 ml is another evidence of obstruction variation. These increases, however, are not as important as a correctly conducted bronchial obstruction reversibility test. If a patient uses ICS, asthma can be diagnosed only if variable clinical signs and bronchial obstruction are identified. A bronchial reversibility test (BRT) belongs to spirometric examinations.

Bronchial reversibility test (BRT)

It consists in testing airflow parameters, particularly forced expiratory volume in the 1st second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) in the 10th–20th minute after inhaling 400 µg of salbutamol. The test is considered positive when FEV₁ increases by over 12% and over 200 ml from the baseline value. If a BRT is negative despite decreased FEV₁, the test conducted after 4 weeks of ICS therapy should reveal an increase in FEV₁ by over 12% and 200 ml compared to the baseline value, and in peak expiratory flow (PEF) by 20% (tab. 2). A BRT is characterised by a high specificity, but low sensitivity. It is negative in individuals with normal lung function parameters and in patients with considerably decreased airflow indices due to bronchial remodelling⁽¹⁸⁾. The test can be negative in patients with advanced inflammatory changes, but in such cases, airflow parameters improve markedly after several weeks of ICS therapy.

Challenge tests

Challenge tests are conducted only when the diagnosis of asthma is doubtful. An airway hyperresponsiveness test is considered positive if, after administering a standard dose of a bronchoconstrictor (histamine or methacholine), FEV₁ falls by at least 20% from baseline in an inhalation challenge test or if the fall in FEV₁ is greater than 10% and 200 ml from baseline after exercise. It must be emphasised that bronchial hyperresponsiveness tests are characterised by a high sensitivity, but their specificity is limited⁽¹¹⁾.

Objawy występujące w ostatnich 4 tygodniach <i>Symptoms in the past 4 weeks</i>	Stopień kontroli astmy <i>Level of asthma control</i>		
	Dobra <i>Well-controlled</i>	Częściowa <i>Partly controlled</i>	Brak <i>Uncontrolled</i>
Objawy dzienne częściej niż 2 razy na tydzień tak/nie <i>Daytime symptoms more than twice a week yes/no</i>	Żadna z odpowiedzi „tak” <i>No “yes” answers</i>	1–2 odpowiedzi „tak” <i>1–2 “yes” answers</i>	3–4 odpowiedzi „tak” <i>3–4 “yes” answers</i>
Przebudzenia nocne zależne od astmy tak/nie <i>Night waking due to asthma yes/no</i>			
Leki ratujące użyte >2 razy na tydzień tak/nie <i>Rescue drugs > twice a week yes/no</i>			
Ograniczenie aktywności z powodu astmy tak/nie <i>Activity limitation due to asthma yes/no</i>			

Tab. 2. Stopnie kontroli astmy
Tab. 2. Levels of asthma control

nadreaktywności oskrzeli. Należy podkreślić, że chociaż testy ujawniające nadreaktywność oskrzeli charakteryzują się dobrą czułością, to jednak ich swoistość jest ograniczona⁽¹¹⁾.

Testy alergologiczne

W diagnozowaniu astmy ważne miejsce zajmują testy alergologiczne (testy skórne wykonane metodą nakłuć naskórka z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi lub pomiar stężenia swoistych immunoglobulin klasy E w surowicy)⁽¹⁹⁾. Należy mieć jednak świadomość, że testy te z jednej strony nie są swoiste dla astmy, a z drugiej nie mają zastosowania we wszystkich fenotypach tej choroby. Dodatkowo testy alergologiczne, które potwierdzają atopowe podłoże astmy, dotyczą nie więcej niż połowy chorych. Cech atopii, które mogą pomóc w diagnozowaniu astmy, należy poszukiwać w wywiadach osobniczych i rodzinnych. Jest to szczególnie ważne w diagnozowaniu astmy u dzieci, ponieważ badania spirometryczne są często trudne do interpretacji, a u najmłodszych nawet do wykonania⁽²⁰⁾.

Rozpoznanie różnicowe

W przypadkach wątpliwych w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania astmy należy ponownie wykonać BRT lub próbę prowokacyjną po stosowanej albo zmniejszonej dawce wGKS. Niekiedy zachodzi konieczność skierowania pacjenta na dalszą diagnostykę specjalistyczną bądź rozważenia innych rozpoznań. U dorosłych istnieją choroby, które naśladują astmę i będąc błędnie rozpoznane jako astma ciężka, przez wiele miesięcy, a nawet lat leczone są lekami przeciwastmatycznymi. **Do chorób współistniejących z astmą i pogarszających jej przebieg należą: dysfunkcja fałdów głosowych, czyli psychogenne zaburzenia czynności krtani, hiperwentylacja z napadami paniki, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, niewydolność krążenia, kaszel wywołany lekami (inhibitory konwertazy angiotensynowej), zatorowość płucna, guzy lub ciała obce w oskrzelach, śródmiąższowe choroby płuc.** Duże trudności w praktyce klinicznej sprawia odróżnienie astmy i POChP, szczególnie u osób w starszym wieku, nawet jeśli astmę miały rozpoznawaną w młodości, oraz u palaczy tytoniu, którzy palą obecnie lub palili w przeszłości⁽²⁰⁾. Dlatego w raporcie GINA 2014 Komitety Naukowe GINA i GOLD po raz pierwszy stworzyły wspólny rozdział poświęcony zespołowi nakładania astmy i POChP, określanemu jako fenotyp astma-POChP (*asthma-COPD overlap syndrome*, ACOS). Diagnozę tego zespołu można postawić, gdy stwierdza się u pacjenta typowe objawy zarówno astmy, jak i POChP. Rozpoznanie na podstawie badań spirometrycznych może budzić duże wątpliwości, ponieważ u tych chorych stwierdza się utrwalone objawy obturacji, co jest charakterystyczne dla POChP, ale także dla fenotypu astmy charakteryzującego się utrwalonymi zaburzeniami wentylacji^(21,22). Mylącym objawem może być również dodatni w POChP test odwracalności obturacji. Dlatego w różnicowaniu astmy i POChP szczególnie dużą uwagę należy zwrócić na wywiad. Odróżnienie zespołu nakładania od POChP ma kluczowe znaczenie,

Allergy tests

Allergy tests (skin prick testing with common inhaled allergens or measuring the level of specific immunoglobulin E in the serum) have an important role in diagnosing asthma⁽¹⁹⁾. One should be aware, however, that these tests are not specific for asthma and cannot be used in all its phenotypes. Positive allergy tests, which confirm atopic character of asthma, concern not more than a half of patients. The atopy features that are helpful in asthma diagnosis must be sought for in patient's individual and family history. This is of considerable importance in diagnosing asthma in children since spirometry is usually difficult to interpret or, in the youngest children, to perform⁽²⁰⁾.

Differential diagnosis

In the case of doubtful diagnosis, a BRT or challenge testing should be repeated with the same or lower dose of ICS. Sometimes, the patient must be referred to further specialist diagnosis, or other conditions should be considered. In adult patients, some diseases may mimic asthma and when incorrectly diagnosed as severe asthma, they are treated for many months, or even years, with antiasthmatics. **The diseases that coexist with asthma and worsen its course are: vocal cord dysfunction, i.e. psychogenic larynx dysfunction, hyperventilation with panic attacks, chronic obstructive lung disease, bronchiectasis, cystic fibrosis, circulatory insufficiency, drug-induced cough (angiotensin converting enzyme inhibitors), pulmonary embolism, tumours or foreign bodies in the bronchi or interstitial lung diseases.**

In the clinical practice, the differentiation between asthma and COPD is difficult, particularly in elderly patients even if asthma was diagnosed in their earlier age, and in smokers or ex-smokers⁽²⁰⁾. Therefore, the GINA and GOLD Science Committees have for the first time created their joint chapter and included it in the GINA report 2014. It concerns asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). It can be diagnosed when the patient presents with both typical symptoms of asthma and COPD. A diagnosis established on the basis of spirometry can raise doubts since patients present with fixed obstruction symptoms, which is typical of COPD as well as for asthma phenotype characterised by persistent airflow disorders^(21,22). Moreover, a positive obstruction reversibility test in COPD may also be misleading. Therefore, the interview is very important in the differential diagnosis of asthma and COPD. The differentiation of asthma-COPD overlap syndrome from COPD is of crucial significance since it determines further treatment. The following are observed in patients with asthma-COPD overlap syndrome: worse quality of life, frequent exacerbations, rapid deterioration of airflow parameters and considerably higher mortality risk.

ASTHMA PHENOTYPES

The GINA report 2014 discusses the phenotypes of asthma in detail. This problem has resulted from clinical

ponieważ decyduje o dalszym leczeniu pacjenta. U chorych z zespołem nakładania astmy i POChP stwierdza się: gorszą jakość życia, częste zaostrzenia, szybkie pogarszanie wskaźników wentylacji i znacząco większe ryzyko zgonu.

FENOTYPY ASTMY

Raport GINA 2014 dość szczegółowo zajmuje się fenotypami astmy. Problem ten zrodził się w następstwie obserwacji klinicznych, a także szeroko prowadzonych badań podstawowych, które wykazały, że astma ma bardzo liczne „oblicza”, z uwagi na różnorodność cech demograficznych, klinicznych i/lub patofizjologicznych, określone jako fenotypy. Inna definicja fenotypu sprowadza się do stwierdzenia, że jest to widoczna charakterystyka organizmu wynikająca z interakcji między genotypem a środowiskiem zewnętrznym^(23,24). **Patofizjologicznie wyróżnia się trzy podstawowe fenotypy astmy: eozynofilowy, neutrofilowy i ubogokomórkowy.**

Mimo wnikliwych badań nie znaleziono wyraźnych powiązań między cechami patofizjologicznymi a szczególnymi wzorami klinicznymi lub odpowiedzią na leczenie⁽¹⁾. Łącząc cechy kliniczne i patofizjologiczne, wyróżnia się kilka fenotypów astmy⁽¹⁾.

Astma z otyłością

Fenotyp ten dotyczy pacjentów z wysokim wskaźnikiem BMI (>30). Często występuje u nich eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych. Rozpoznawanie astmy u osób otyłych może napotykać duże trudności, ponieważ niekiedy skarżą się one na duszność, mimo że nie cierpią na astmę. W tej grupie chorych należy liczyć się zarówno z nadrozpoznanalnością astmy, jak i nierozpoznanie astmy istniejącej.

Astma alergiczna

Astma alergiczna często zaczyna się w wieku dziecięcym. Powiązana jest z obecnością dodatniego osobniczego i/lub rodzinnego wywiadu o chorobach alergicznych, takich jak: atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, alergia na pokarmy albo leki. Badanie płwociny indukowanej przed rozpoczęciem leczenia ujawnia eozynofilowe zapalenie. U chorych z tym fenotypem astmy odpowiedź na wGKS jest zazwyczaj dobra.

Astma niealergiczna

Ten fenotyp astmy nie jest powiązany z alergią. Profil komórkowy może być neutrofilowy, eozynofilowy lub ubogokomórkowy. Astma niealergiczna często charakteryzuje się gorszą odpowiedzią na wGKS.

Astma o późnym początku

Pojawia się u osób dorosłych, częściej u kobiet. Jest to przeważnie niealergiczna postać, chociaż u niektórych chorych może mieć podłoże atopowe. Zazwyczaj wymaga leczenia

observations as well as extensive basic studies, which have demonstrated that asthma has numerous “faces” due to the diversity of demographic, clinical and/or pathophysiological features. These “faces” are referred to as *phenotypes*. Another definition of a phenotype says that it is a visible feature of an organism that results from the interaction of the genotype with the external environment^(23,24). **From the pathophysiological point of view, there are three basic asthma phenotypes: eosinophilic, neutrophilic or paucigranulocytic.**

Despite thorough research, no strong relationships have been found between pathophysiological features and particular clinical patterns or treatment responses⁽¹⁾. Having combined clinical and pathophysiological features, several asthma phenotypes can be distinguished⁽¹⁾.

Asthma with obesity

This phenotype concerns patients with a high body mass index (BMI >30). Eosinophilic airway inflammation is common. The diagnosis of asthma in obese patients may be challenging since such individuals sometimes complain about dyspnoea without actually having asthma. In this group of patients, both overdiagnosis and underdiagnosis of asthma can be observed.

Allergic asthma

Allergic asthma frequently begins in childhood. It is associated with a positive patient or family history of allergic diseases, such as: atopic dermatitis, allergic rhinitis or food/drug allergies. Induced sputum examination before treatment reveals eosinophilic inflammation. Patients with this asthma phenotype usually respond well to ICS treatment.

Non-allergic asthma

This asthma phenotype is not associated with allergy. The cellular profile may be neutrophilic, eosinophilic or of few inflammatory cells (paucigranulocytic). Non-allergic asthma is frequently characterised by a worse response to ICS.

Late-onset asthma

This phenotype commences in adulthood, particularly in women. It is usually a non-allergic form of the disease, but some patients may present with atopic asthma. It usually requires higher doses of corticosteroids or is even refractory to these drugs.

Asthma with fixed airflow limitation

In some patients, long-lasting asthma leads to fixed obstruction caused by airway remodelling. Patients with this type of airflow disorders frequently do not report dyspnoea since

większymi dawkami glikokortykosteroidów lub nawet wykazuje względną oporność na te leki.

Asthma z utrwalonymi zaburzeniami wentylacji

U niektórych chorych długo trwająca astma prowadzi do utrwalonej obturacji, która zależy od przebudowy (*remodelling*) dróg oddechowych. Pacjenci z tego rodzaju zaburzeniami wentylacji często nie zgłaszają duszności, gdyż powoli przyzwyczajają się do malejących wartości wentylacji, czyli zachodzi u nich podobne zjawisko, jakie obserwuje się u chorych na POChP. Jednak w przypadku tych osób, jeśli nie występuje u nich zespół nakładania astmy i POChP, w stanie stabilności choroby nie dochodzi do obniżenia FEV₁ poniżej 50% wartości. Cecha ta wynika z faktu, że u chorych na astmę całe drzewo oskrzelowe objęte jest procesem zapalnym, który decyduje o obturacji oskrzeli, ale nie dochodzi do rozedmy płuc, odpowiadającej za dużą redukcję wskaźników wentylacji w POChP^(21,25).

Asthma ciężka (według definicji ERS/ATS)

Definicja ciężkiej astmy (*severe asthma*) powinna być zarezerwowana dla pacjentów z astmą oporną na leczenie (*refractory asthma*)⁽²⁶⁾.

Raport GINA 2014 nie wyróżnia często spotykanego fenotypu astmy z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne, obecnie określanego jako „choroba dróg oddechowych zaostrzająca się po aspirynie” (*aspirin-exacerbated respiratory disease*). Pacjenci z tym fenotypem w połowie przypadków mogą mieć astmę atopową, a u około 80% z nich występują polipy nosa i zatok przynosowych, często bardzo uporczywe, wymagające wielokrotnych polipektomii⁽²⁷⁾. Niektóre z tych osób są otyłe, a część chorych na astmę z nadwrażliwością na aspirynę ma utrwalone zaburzenia wentylacji. W tej postaci astmy stwierdza się zarówno w błonie śluzowej nosa, jak i oskrzeli przewlekłe zapalenie eozynofilowe, mogące stanowić podstawę zaburzeń w metabolizmie eikozanoidów, którym przypisuje się udział w patogenezie nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Chorzy na astmę aspirynową prezentują szeroką gamę objawów klinicznych, co odnosi się także do leczenia i stopni ciężkości, a dają podstawę do wyróżnienia podfenotypów tej astmy. Terapia astmy aspirynowej powinna przebiegać dwutorowo. Chorych należy poddawać leczeniu laryngologicznemu, a drugi tor powinien odnosić się do astmy, którą trzeba leczyć zgodnie z zasadami podanymi w raporcie GINA 2014. Pacjenci z astmą aspirynową powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

STOPNIE CIĘŻKOŚCI ASTMY

W całościowej ocenie chorego na astmę należy dokonać oceny stopnia jej ciężkości. Wcześniejsze raporty GINA zalecały przeprowadzanie oceny ciężkości choroby przed

they have got used to lower airflow values, which is a similar phenomenon to that in COPD patients. In these patients, FEV₁ does not fall below 50% when the disease is stable unless asthma-COPD overlap syndrome develops. This results from the fact that, in asthmatics, inflammation, which decides about airflow limitation, involves the entire bronchial tree, but pulmonary emphysema, responsible for a considerable reduction in airflow parameters in COPD, does not develop^(21,25).

Severe asthma (according to ERS/ATS definition)

The definition of severe asthma should be reserved for patients with refractory asthma⁽²⁶⁾.

The GINA report 2014 does not distinguish asthma phenotype with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs, currently referred to as aspirin-exacerbated respiratory disease. A half of patients presenting with this phenotype have atopic asthma, and approximately 80% develop nasal and paranasal polyps, which frequently require multiple polypectomies⁽²⁷⁾. Some of these patients are obese, and some present with fixed airflow limitation. In this phenotype, eosinophilic inflammation is found in both nasal mucosa and bronchi. It can be the basis for disorders in the metabolism of eicosanoids which are believed to take part in the pathogenesis of sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Patients with aspirin-induced asthma present with a broad spectrum of clinical symptoms, which translates into its severity and treatment, and makes it possible to distinguish subphenotypes of this asthma. Aspirin-induced asthma treatment should be bidirectional. First, patients should be treated laryngologically and second, asthma, which must be treated in accordance with the guidelines provided in the GINA report 2014, should be addressed. Patients with aspirin-induced asthma should avoid taking non-steroidal anti-inflammatory drugs.

ASSESSING THE SEVERITY OF ASTHMA

When assessing patients with asthma, the severity of the disease must be assessed as well. The previous GINA reports recommended that the severity of asthma should be assessed before implementing treatment. Such management could lead to identifying severe asthma before initiating treatment which in the great majority of patients led to a considerable control of symptoms. Maintaining the diagnosis of severe asthma negatively affected patient's further life (e.g. children's physical activity).

The GINA report 2014 recommends that the severity of asthma should be assessed retrospectively from the level of treatment required to control symptoms and exacerbations. Severity evaluation can be conducted even after several months of using anti-inflammatory drugs (controllers) and when the treatment step down has been attempted to determine minimum effective doses.

rozpoczęciem leczenia; takie postępowanie mogło doprowadzić do uznania astmy za „ciężką” przed zastosowaniem terapii, która w przeważającej części przypadków prowadziła do znacznego opanowania objawów. Utrzymanie rozpoznania ciężkiej astmy wpływało ujemnie na dalsze życie pacjenta (np. aktywność fizyczną dzieci).

Raport GINA 2014 zaleca, aby ocena stopnia ciężkości astmy była dokonywana retrospektywnie ze stopnia leczenia, który doprowadza do uzyskania kontroli objawów, oraz z zaostżeń. Ocena stopnia ciężkości może być przeprowadzana nawet po kilku miesiącach stosowania leków przeciwzapalnych (*controllers*) i wówczas, gdy leczenie to zostało zmniejszone (*step down*) w celu ustalenia minimalnych skutecznych dawek. Stopień ciężkości astmy nie jest stały – może zmieniać się w ciągu miesięcy i lat. Opierając się na wyniku leczenia i stopniu uzyskanej kontroli, wyróżnia się trzy stopnie ciężkości astmy:

- **łagodna (*mild*)** – dobrze kontrolowana w I i II stopniu leczenia; stosuje się leki rozszerzające oskrzela „na żądanie”, małe dawki wGKS lub leki przeciwleukotrienowe, kromony;
- **umiarkowana (*moderate*)** – dobrze kontrolowana w III stopniu leczenia; wymaga głównie terapii małymi dawkami wGKS w połączeniu z LABA;
- **ciężka (*severe*)** – wymaga leczenia IV i V stopnia.

Astma ciężka

Raport GINA z 2014 roku zaleca odróżniać astmę ciężką od niekontrolowanej, która często wynika z niewłaściwej techniki wzięcia leku przeciwzapalnego i/lub niewypełniania zaleceń lekarskich (złej adherencji). Powstaje zatem pytanie, jak odróżnić od siebie te dwa rodzaje astmy. Każdy pacjent z rozpoznaniem ciężkiej postaci tej choroby powinien znajdować się pod opieką lekarza specjalisty. Większość tych chorych może osiągnąć dobrą kontrolę astmy z minimalnymi zaostżeniami poprzez stosowanie regularnego leczenia kontrolującego. W tej sytuacji ich astma przestaje mieć charakter astmy ciężkiej. Należy jednak podkreślić, że aż połowa chorych na astmę wykazuje złą adherencję, czyli nie stosuje się do zaleceń lekarskich, przy czym najczęściej odstawiają oni leki kontrolujące. Inny problem związany z ciężką astmą to fakt, że 12–50% tych chorych jest źle zdiagnozowanych. Dlatego w każdym przypadku astmy ciężkiej należy powrócić do diagnostyki oraz określenia chorób współistniejących, które wymagają dodatkowej specjalistycznej terapii lub na stałe będą utrudniać leczenie prowadzące do uzyskania kontroli astmy. Stąd eksperci raportu GINA 2014 astmę trudną do leczenia (*difficult-to-treat asthma*) określają jako tę, w której nie można osiągnąć kontroli choroby z powodu dodatkowych, niezależnych od astmy czynników, takich jak schorzenia współistniejące, brak adherencji lub stałe narażenie na różnorodne alergenów domowe czy środowiskowe. Niektórzy pacjenci nie osiągają dobrej kontroli, nawet stosując maksymalne leczenie⁽¹⁶⁾. W tym przypadku zależy to od właściwej ciężkiej, odpornej na leczenie astmy (*refractory/severe asthma*), ale u niektórych osób od chorób współistniejących,

Asthma severity is not static – it may change over months or years. Based on the result of treatment and level of control, three types of asthma severity are distinguished:

- **mild asthma** – is well-controlled with Step I and Step II treatment with bronchodilator drugs used as needed, low doses of ICS or antileukotriene agents or chromones;
- **moderate asthma** – well-controlled with Step III treatment; requires treatment with low doses of ICS in combination with LABA;
- **severe asthma** – requires Step IV and V treatment.

Severe asthma

The GINA report 2014 states that severe asthma should be distinguished from uncontrolled asthma which frequently is due to inadequate inhalation technique of an anti-inflammatory drug and/or poor adherence. The question is therefore how to discriminate between these two types of asthma. Each patient with the diagnosis of severe asthma should be supervised by a specialist. Most of such patients can obtain good asthma control with minimal exacerbations by using regular controller treatment. In such a situation asthma is no longer severe. However, it must be noted that 50% of asthmatics show poor adherence, i.e. do not comply with the doctor's orders, and the most commonly discontinued drugs are controllers. Another problem associated with severe asthma is that 12–50% of patients are incorrectly diagnosed. Therefore, in each case of severe asthma, one should return to the diagnosis and identification of comorbidities which require additional specialist therapy or will constantly make treatment that leads to disease control difficult. Therefore, experts from the GINA define difficult-to-treat asthma as asthma in which disease control cannot be achieved due to additional asthma-unrelated factors such as comorbidities, poor adherence or constant exposure to various domestic or environmental allergens. Some patients do not reach the goal of well-controlled asthma even when using maximal drug doses⁽¹⁶⁾. In such cases, this depends on the severe/refractory asthma proper, comorbidities or exposure to a pollutant or psychophysical agent. The diagnosis of severe asthma usually requires a consideration whether there are identified factors that decide about the lack of asthma control and that can be eliminated, such as obesity, smoking, polyps or chronic diseases (sinusitis, gastro-oesophageal reflux or sleep apnoea). Numerous patients with uncontrolled asthma are treated with too low doses, inadequate drugs or have constant problems with adherence. **Severe asthma is a disease that requires treatment with high doses of ICS/LABA to prevent it from being uncontrolled or that remains uncontrolled despite treatment**⁽²⁶⁾.

Problems that must be considered prior to diagnosing severe asthma include: poor inhaler technique (up to 80% of patients), poor medication acceptance, incorrect diagnosis of asthma, comorbidities such as allergic rhinitis, obesity or gastro-oesophageal reflux, sleep apnoea and ongoing exposure to sensitising and irritant agents at home or work.

ekspozycji na zanieczyszczenia czy czynników psychofizycznych. Ustalenie rozpoznania ciężkiej astmy zawsze wymaga rozważenia, czy nie występują okoliczności, które decydują o braku kontroli astmy, a które można usunąć, takie jak otyłość, nałóg palenia tytoniu, polipy lub choroby przewlekłe (zapalenie zatok, refluks żołądkowo-przełykowy czy zespół bezdechu sennego). Wielu chorych na astmę niekontrolowaną jest leczonych zbyt małymi dawkami, nieodpowiednimi lekami bądź ma stałe problemy z przystosowaniem do leczenia (zła adherencja). **Asthma ciężka to taka postać tej choroby, która wymaga leczenia dużymi dawkami wGKS/LABA, aby astma nie stała się niekontrolowana, lub taka, która pozostaje niekontrolowana mimo tego leczenia⁽²⁶⁾.**

Problemy, które należy brać pod uwagę przed ustaleniem rozpoznania ciężkiej astmy, to: zła technika inhalacji (do 80% chorych), zła akceptacja leku, błędna diagnoza astmy, współwystępowanie innych chorób, takich jak alergiczny nieżyt nosa, otyłość, refluks żołądkowo-przełykowy, zespół bezdechu sennego, a także stała ekspozycja na czynniki uczulające i drażniące w domu oraz miejscu pracy.

Według ogólnych zasad postępowania w ciężkiej astmie należy:

- sprawdzić stosowanie inhalatora przez pacjenta – tę czynność powinno się wykonać podczas każdej wizyty, a w razie potrzeby zademonstrować prawidłowe stosowanie inhalatora;
- przedyskutować z pacjentem stosowanie leku oraz inne zalecenia;
- potwierdzić diagnozę astmy;
- usunąć potencjalne czynniki ryzyka (zawodowe, środowiskowe, nałogi);
- ocenić i leczyć choroby współistniejące;
- rozważyć stopień leczenia;
- rozważyć konsultacje specjalistów.

W raporcie GINA 2006 odstąpiono od określania w codziennej praktyce lekarskiej stopni ciężkości astmy (astma łagodna, umiarkowana, ciężka i bardzo ciężka), a wprowadzono zasadę oceny stopni kontroli astmy na podstawie stopnia leczenia. Zalecono też wówczas, aby stopnie ciężkości stosowane były tylko w celach naukowych, a dla celów klinicznych wprowadzono pojęcia astmy całkowicie kontrolowanej, częściowo kontrolowanej oraz astmy niekontrolowanej⁽²⁸⁾. Ta nowa koncepcja znalazła się również w kolejnych raportach GINA i została podtrzymana w 2014 roku. Pod pojęciem stopnia kontroli astmy kryje się stopień opowania jej objawów. Wcześniej w ocenie stopnia kontroli brano pod uwagę dzienne nasilenie objawów astmy, nocne przebudzenia z jej powodu, konieczność stosowania „na żądanie” leków rozszerzających oskrzela, ograniczenie aktywności życiowej, wartość wskaźnika FEV₁ i PEF oraz występowanie zaostrzeń astmy. Obecnie, w 2014 roku, raport GINA nadal zaleca ocenę stopnia kontroli choroby, przyjmując podział na astmę dobrze kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną. Klasyfikacja ta jest prostsza, ponieważ uwzględnia tylko objawy kliniczne (objawy

General principles of managing severe asthma include:

- watching the patient use the inhaler – this should be checked at each visit and, if necessary, a correct technique should be demonstrated;
- discussing the usage of medications and other recommendations with the patient;
- confirming the diagnosis of asthma;
- removing potential risk factors (occupational, environmental, addictions);
- assessing and managing comorbidities;
- reconsidering the treatment step;
- referring to a specialist.

The GINA report 2006 stated that the division used in the daily practice into mild, moderate, severe and very severe asthma should be used only for scientific purposes. New principles of assessing asthma severity based on the level of treatment were introduced. It was proposed that the new classification of well-controlled, partly-controlled and uncontrolled asthma should be used for clinical purposes⁽²⁸⁾. This new idea also occurred in the subsequent GINA reports and was upheld in the latest one in 2014. The term of asthma control denotes the degree to which its symptoms are controlled. Previously, the following factors were considered in asthma control assessment: daytime exacerbation of asthma symptoms, night waking due to asthma, necessity to use bronchodilators, limitation of activity, FEV₁ and PEF values and presence of asthma exacerbations. The current report of 2014 also recommends the evaluation of disease control by dividing asthma into well-controlled, partly-controlled and uncontrolled. This classification is simpler since it includes only clinical signs (daytime symptoms and waking up at night due to asthma), usage of short acting bronchodilators and asthma-related limitation of activity (tab. 2). The analysis of these factors enables ongoing asthma control and evaluation of how the disease affects patient's activity. For several years, GINA reports have recommended that assessment of patients should be conducted in two main domains. The first includes current control over asthma symptoms and the second – future risk of undesirable events, in particular exacerbations.

TREATING ASTHMA TO CONTROL SYMPTOMS AND MINIMISE RISK OF EXACERBATIONS

Discussion on asthma treatment was included in four parts in the GINA report 2014:

- **part A** – general principles of asthma management;
- **part B** – modifications and strategies for symptom control and risk reduction (includes medications, modifiable factors and non-pharmacological interventions);
- **part C** – education;
- **part D** – managing asthma with comorbidities and in special populations.

Main goals in long-term asthma management:

- to achieve and maintain good control of symptoms;
- to maintain normal activity levels with possibility to perform physical exercises;

dziennie i nocne przebudzenia zależne od astmy), zużycie krótko działających leków rozszerzających oskrzela oraz ograniczenie aktywności zależne od astmy (tab. 2). Analiza tych wskaźników pozwala na bieżącą kontrolę astmy oraz wpływu choroby na codzienną aktywność chorego. Już od kilku lat raporty GINA zalecają ocenę pacjenta w dwóch głównych zakresach (domenach). Pierwszy z nich obejmuje bieżącą kontrolę objawów astmy, a drugi ocenia przyszłe ryzyko niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych, wśród których szczególne miejsce zajmują zaostrzenia choroby.

LECZENIE ASTMY W CELU KONTROLI OBJAWÓW I MINIMALIZACJI RYZYKA ZAOSTRZEŃ

Leczenie astmy według raportu GINA 2014 zostało ujęte w czterech częściach:

- **część A** – ogólne zasady podejścia do astmy;
- **część B** – modyfikacja i strategia dla uzyskania kontroli astmy i redukcji ryzyka zaostrzeń (obejmuje leki, uwzględnienie czynników, które można zmodyfikować, niefarmakologiczne terapie);
- **część C** – edukacja;
- **część D** – leczenie astmy z chorobami współistniejącymi i w specjalnych populacjach.

Główne cele leczenia w długotrwałym podejściu do astmy:

- osiągnięcie i utrzymanie dobrej kontroli objawów;
- utrzymanie prawidłowej aktywności życiowej z możliwością wykonywania wysiłków fizycznych;
- utrzymanie wydolności oddechowej (wskaźników wentylacji) na prawidłowym poziomie;
- zminimalizowanie ryzyka przyszłych zaostrzeń;
- zminimalizowanie działań niepożądanych stosowanych leków.

Raport GINA 2014 szczególnie znaczenie przypisuje działaniom mającym na celu redukcję zaostrzeń astmy w przyszłości, nawet wtedy, gdy bieżąca kontrola choroby jest dobra. Czynniki niezależne od kontroli astmy to wywiad o występowaniu co najmniej jednego zaostrzenia w minionym roku, zbyt małe dawki leków przeciwzapalnych (wGKS) i niewłaściwe ich stosowanie, zła adherencja, niewłaściwe stosowanie inhalatorów, małe wskaźniki wentylacji (FEV_1 poniżej 60% wartości należnej), ekspozycja na dym tytoniowy, otyłość, problemy socjopsychologiczne, eozynofilia we krwi obwodowej, współwystępowanie innych chorób. Część czynników – modyfikowalnych – można usunąć, ale do tego konieczna jest dokładna ich analiza i współpraca pacjenta. W diagnozowaniu astmy oraz w bieżącym monitorowaniu należy wykonywać badania spirometryczne. Wartość wskaźników wentylacji spełnia ważną funkcję przy ocenie przyszłego ryzyka zaostrzeń, chociaż ich wartość nie musi się wiązać z bieżącą kontrolą astmy.

Ocena stopnia ciężkości i kontroli astmy

W leczeniu astmy w raporcie zaleca się uwzględnienie charakterystyki lub fenotypu astmy, który pozwala przewidzieć

- to maintain respiratory sufficiency (airflow parameters) at a normal level;
- to minimise the risk of future exacerbations;
- to minimise adverse reactions to medications.

The GINA report 2014 puts an emphasis on actions aiming at the reduction of future asthma exacerbations, even when current asthma control is good. Risk factors independent of asthma control are: history of at least one exacerbation in the past year, too low doses of anti-inflammatory drugs (ICS) and their incorrect usage, poor adherence, improper usage of inhalers, low airflow parameters (FEV_1 below 60% of the predicted value), tobacco smoke exposure, obesity, sociopsychological problems, blood eosinophilia and coexistence of other diseases. Certain factors, the modifiable ones, can be removed. To do that, however, their thorough analysis and patient compliance are needed. In diagnosing and ongoing monitoring, spirometry should be conducted. Although the value of airflow parameters does not have to be associated with asthma control, it is of considerable importance in an assessment of future exacerbation risk.

Assessment of asthma severity and control

According to the report, the characteristics or phenotype of asthma, which enable to predict the probable response to treatment, patient's preferences and practical education should be included in the management of asthma. It should be closely related to asthma severity and the degree of its control. The control level can be assessed with the use of two simple tests which can be conducted by patients themselves. The former is Asthma Control Questionnaire (ACQ)⁽²⁹⁾. A score in this test ranges from 0 to 6. It consists of five questions about asthma symptoms, one question about the usage of bronchodilators and one about the FEV_1 value. The last question is answered by the physician following a pre-bronchodilator spirometry. The score of 0.0–0.75 denotes well-controlled asthma, 0.75–1.5 is classified as so-called “grey zone,” and >1.5 as poorly controlled asthma. The minimum value for a clinically important difference is 0.5. The latter questionnaire is Asthma Control Test (ACT)^(30,31). It includes five questions answered by the patient prior to a visit. Each answer can receive 1–5 points. Scores of 20–25 are classified as well-controlled asthma, 16–19 as partly-controlled asthma and 5–15 as uncontrolled asthma. The minimum value for a clinically important difference is 3 points.

MEDICATIONS AND PHARMACOLOGICAL CATEGORIES IN LONG-TERM ASTHMA MANAGEMENT

In the GINA report 2005, medications used in asthma were divided into controllers and relievers (i.e. relieving dyspnoea). This division was repeated in the subsequent reports including the one from 2014 (tab. 1).

prawdopodobną odpowiedź na terapię, łącznie z preferencjami pacjenta i z praktyczną edukacją. Leczenie astmy powinno się ściśle wiązać z ciężkością choroby i stopniem jej kontroli. W ocenie stopnia kontroli zaleca się stosowanie dwóch prostych testów, które bez większych trudności mogą być wypełniane przez chorych. Pierwszy z nich to *Kwestionariusz kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire, ACQ)*⁽²⁹⁾. Punktowa ocena w tym teście może wynosić od 0 do 6. Kwestionariusz składa się z pięciu pytań o objawy astmy, szóste pytanie dotyczy zużycia leków rozszerzających oskrzela, a ostatnie odnosi się do wartości FEV₁, którą wpisuje lekarz po wykonaniu spirometrii bez leku rozkurczowego. Jeżeli wartość punktowa wynosi 0,0–0,75, to astma jest dobrze kontrolowana, 0,75–1,5 określa tzw. szarą strefę, a >1,5 punktu oznacza złą kontrolę astmy. Różnica 0,5 punktu to minimalna wartość o znaczeniu klinicznym. Drugi kwestionariusz to *Test kontroli astmy (Asthma Control Test, ACT)*^(30,31). Składa się on z pięciu pytań, na które pacjent odpowiada przed wizytą u lekarza. Każda odpowiedź może uzyskać od 1 do 5 punktów, przy czym 20–25 punktów oznacza dobrą kontrolę astmy, 16–19 to astma częściowo kontrolowana, a 5–15 – astma niekontrolowana. Kliniczne znaczenie ma różnica 3 punktów.

LEKI I FARMAKOLOGICZNE KATEGORIE DŁUGOTRWAŁEGO LECZENIA ASTMY

W raporcie GINA z 2005 roku dokonano podziału leków stosowanych w astmie na kontrolujące oraz przynoszące ulgę, czyli znoszące duszność. Podział ten utrzymano w następnych raportach, także w tym z 2014 roku (tab. 1).

Leki kontrolujące (controllers) – stosowane są do stałego, przewlekłego leczenia. Zmniejszają one zapalenie, kontrolują (łagodzą lub znoszą) objawy, redukują ryzyko zaostrzeń w przyszłości, przeciwdziałają zmniejszaniu wskaźników wentylacji. Do tej grupy należą przede wszystkim wGKS, LABA, leki przeciwlukotrienowe i preparaty teofiliny o przedłużonym działaniu, a także kromony, które obecnie są rzadko stosowane z powodu słabego działania przeciwzapalnego. W tej grupie znajduje się też należący do leków biologicznych omalizumab – monoklonalne przeciwciało anty-IgE wiążące przeciwciała IgE krążące we krwi i w ten sposób przeciwdziałające wiązaniu tych przeciwciał z komórkami tucznyymi i bazofilami.

Leki przynoszące ulgę (relievers), tzw. **ratujące (rescue)** – należy je zalecać wszystkim chorym „na żądanie” (*as needed*) w celu przerywania duszności, a także zapobiegania powysiłkowemu napadowi duszności oraz w czasie zaostrzenia astmy. Do grupy tej należą SABA – salbutamol, fenoterol, terbutalina, a także krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (bromek ipratropium) i doustne glikokortykosteroidy.

Całkowite zredukowanie lub – idealnie – wyeliminowanie potrzeby przyjmowania leków stosowanych „na żądanie” jest ważnym celem leczenia astmy i miarą jego sukcesu.

Wziewne glikokortykosteroidy – najskuteczniejsze leki przeciwzapalne, zmniejszające patomorfologiczne

Controllers – used for regular chronic treatment. They reduce inflammation, control (reduce or eliminate) symptoms, decrease the future risk of exacerbations and counteract a decline in airflow parameters. This group includes ICS and LABA as well as antileukotriene agents, long-acting theophylline preparations and chromones which are currently rarely used due to their weak anti-inflammatory effects. This group also includes a biologic drug omalizumab – a monoclonal anti-IgE antibody that binds circulating IgE antibodies thus preventing them from binding with mast cells and basophils.

Relievers, so-called rescue medications – should be recommended to all patients to be used as needed in order to stop dyspnoea and prevent exercise-induced dyspnoea attack. They are also used during asthma exacerbations. This group includes SABA: salbutamol, fenoterol and terbutaline, short-acting inhaled anticholinergic medications (ipratropium bromide) and oral corticosteroids.

A complete reduction or, ideally, elimination of the need to take the as-needed medications is an important goal in asthma treatment and a measure of its success.

Inhaled corticosteroids are the most effective anti-inflammatory medications that decrease pathomorphological results of inflammation. They considerably relieve the symptoms of the disease, such as dyspnoea and cough, decrease the frequency and intensity of exacerbations as well as improve lung function and the quality of life. In order to obtain the best treatment outcomes possible, regular, daily usage of ICS should be commenced as early after diagnosis as possible. Such management is justified for a number of reasons:

- early initiation of low ICS doses leads to better lung function than if the therapy is delayed by 2–4 years;
- a greater decline in airflow parameters is observed in patients who experience severe asthma exacerbations and are not treated with ICS compared to those who have initiated ICS therapy;
- in patients with occupational asthma, early removal of exposure to a sensitising agent and early treatment increase the probability of recovery.

ICS include: beclomethasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, fluticasone propionate and mometasone. The GINA report 2014 presents low, medium and high doses of individual corticosteroids. As the previous reports, the current one also states that the choice of an ICS and an inhaler should be made by physicians and patients.

Long-acting β_2 -agonists – these drugs have an important role in Step III asthma treatment. These agents were introduced to asthma therapy at the beginning of the 1990s. It rapidly occurred that apart from their bronchodilatory action, they also control the course of asthma, but only when administered in combination with an ICS⁽³²⁾. The safety of LABA was confirmed in large clinical trials, such as FACET or GOAL studies^(33,34). The first LABA were formoterol and salmeterol. These medications should be used twice daily. New ultra long-acting β_2 -agonists have been

wykładniki zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli. Znacząco łagodzą objawy choroby, takie jak duszność i kaszel, zmniejszają częstość i nasilenie zaostrzeń, poprawiają czynność płuc oraz jakość życia. Regularne, codzienne stosowanie wGKS dla uzyskania jak najlepszych wyników leczenia powinno zostać podjęte możliwie najwcześniej po ustaleniu rozpoznania astmy. Takie postępowanie ma uzasadnienie z następujących powodów:

- wczesne podanie małych dawek wGKS prowadzi do większej poprawy czynności płuc niż w przypadku opóźnienia tej terapii o 2–4 lata;
- u pacjentów nieleczonych wGKS, którzy doświadczają ciężkich zaostrzeń astmy, dochodzi do większego spadku wskaźników wentylacji niż u chorych, którzy rozpoczęli leczenie wGKS;
- u osób z astmą zawodową wczesne przerwanie ekspozycji na czynniki uczulające oraz rozpoczęcie leczenia zwiększają szansę na wyzdrowienie.

Do wGKS należą: dwupropionian beklometazonu, budezonid, cyklezonid, propionian flutikazonu, mometazon. W raporcie GINA 2014 podano małe, średnie i duże dawki poszczególnych glikokortykosteroidów. Wybór wGKS oraz inhalatora autorzy kolejnych raportów, w tym także najnowsze, pozostawiają lekarzom i pacjentom.

Długo działający β_2 -agoniści – leki te zyskały bardzo ważną pozycję w leczeniu astmy od III stopnia. Do terapii astmy wprowadzono je na początku lat 90. XX wieku i dość szybko okazało się, że oprócz działania rozszerzającego oskrzela kontrolują one także przebieg astmy, ale tylko wtedy, gdy podawane są w połączeniu z wGKS⁽³²⁾. Bezpieczeństwo LABA zostało potwierdzone w dużych badaniach klinicznych, takich jak FACET czy GOAL^(33,34). Pierwszymi LABA były formoterol i salmeterol. Leki te należy stosować dwa razy dziennie. Obecnie do leczenia astmy i POChP wprowadzono nowych β_2 -agonistów, którzy działają bardzo długo (ultradługo). Leki te stosuje się raz na dobę. Należą do nich indakaterol i vilanterol^(35,36).

Leki przeciwlukotrienowe, preparaty teofiliny o przedłużonym działaniu i kromony ze względu na słabe działanie przeciwzapalne znajdują zastosowanie tylko w wyjątkowych sytuacjach.

Leki dodatkowe dla chorych na ciężką astmę – stosowanie tych leków należy rozważyć, gdy pacjent ma przewlekłe objawy i/lub zaostrzenia mimo optymalnego leczenia dużymi dawkami wGKS, a także LABA oraz środkami modyfikującymi zaostrzenia. Należy do nich omalizumab, który zalecany jest w terapii astmy ciężkiej, alergicznej, niekontrolowanej⁽³⁷⁾. Lek ten poprawia kontrolę astmy, pozwala zredukować dawkę stosowanych glikokortykosteroidów, zmniejsza częstość zaostrzeń. Obecnie w badaniach klinicznych znajdują się inne leki biologiczne, takie jak mepolizumab, będący przeciwciałem przeciwko interleukinie-5⁽³⁸⁾, natomiast pozostałe nie zostały jeszcze wprowadzone do praktycznego stosowania. Alternatywną metodą leczenia astmy ciężkiej jest endoskopowa termoplastyka⁽³⁹⁾. Przeprowadzono ją w wybranych grupach chorych i do chwili obecnej nie ustalono, czy dobroczynne działanie tej metody utrzymuje się przez

introduced to treat asthma and COPD. They are used once daily. This group includes indacaterol and vilanterol^(35,36).

Due to their weak anti-inflammatory action, anti-leukotriene agents, long-acting theophylline preparations and chromones are only used in special situations.

Add-on medications for patients with severe asthma – these drugs may be considered when patients have persistent symptoms and/or exacerbations despite optimal treatment with high dose ICS, LABA and agents that modify exacerbations. They include omalizumab, recommended in severe, allergic or uncontrolled asthma therapy⁽³⁷⁾. This drug improves asthma control, enables corticosteroid dose reduction and decreases the frequency of exacerbations. At present, other biologic drugs are being studied in clinical trials. Such drugs include mepolizumab, an anti-interleukin-5 antibody⁽³⁸⁾. Other medications, however, have not been introduced to practical use. An alternative treatment of severe asthma is endoscopic thermoplasty⁽³⁹⁾. It has been conducted in selected groups of patients but, to date, it has not been agreed whether beneficial effects of such treatment persist for a long time. Methotrexate or chronic macrolide antibiotics are not recommended for severe asthma.

Asthma treatment steps

The GINA report 2006 introduced five steps of asthma treatment, which remained unaltered until 2014. The aim of gradual treatment is to maintain ongoing, good control of the disease. Each patient is assigned one of five steps of treatment, which follows asthma control assessment. Based on the latest findings, the GINA report 2014 updates the principle of gradual treatment by adding a new method referred to as maintenance and reliever regimen to Step III.

Maintenance and reliever regimen

This treatment method originates from studies which have revealed that the combination of ICS and LABA leads to a better asthma control than increasing corticosteroid doses⁽³²⁾. The combination therapy has been supported in cellular and molecular studies⁽⁴⁰⁾. Another step was proving that ICS combined with LABA in one inhaler exhibit better action than when used in separate ones. In 2005, a trial called SMART (Single Inhaler for Maintenance and Relief Therapy) demonstrated that the course of asthma was considerably better in patients treated with a lower dose of budesonide with formoterol in one inhaler, used both for maintenance and as-needed, compared to patients treated with twice as high dose of budesonide with terbutaline or with the combination of low dose budesonide with formoterol and terbutaline used as needed⁽⁴¹⁾. This new treatment method was confirmed in numerous clinical studies, including a study in which a combination of beclomethasone and formoterol was used in one inhaler^(42,43). The usage of ICS with formoterol has been described in the Polish literature as *leczenie podtrzymujące i doraźne*⁽²⁵⁾.

Ograniczenie wentylacji <i>Airflow limitation</i>	Dorośli: FEV ₁ /FVC <i>Adults: FEV₁/FVC</i> Norma: >0,7–0,8 <i>Normal range: >0.7–0.8</i> Dzieci: >0,9 <i>Children: >0.9</i>
Test odwracalności obturacji <i>Bronchial reversibility test</i>	Dorośli: FEV ₁ >12% <i>Adults: FEV₁ >12%</i> >200 ml <i>>200 ml</i> w stosunku do wartości wyjściowych <i>from baseline</i> Dzieci: >12% wartości należnej <i>Children: >12% of predicted value</i>
Zmienność dobową PEF <i>PEF daily variability</i>	Dorośli: >10% <i>Adults: >10%</i> Dzieci: >13% <i>Children: >13%</i>
Test wysiłkowy <i>Exercise test</i> Spadek FEV₁ <i>Fall in FEV₁</i>	Dorośli: >10% w stosunku do wartości wyjściowych <i>Adults: >10% from baseline</i> >200 ml <i>>200 ml</i> Dzieci: >12% wartości należnej <i>Children: >12% of predicted value</i> PEF >15% wartości należnej <i>PEF >15% of predicted value</i>
Test prowokacji dooskrzelowej (tylko u dorosłych) <i>Bronchial challenge test (only in adults)</i> Spadek FEV₁ (metacholina, histamina) <i>Fall in FEV₁ (methacholine, histamine)</i>	≥20% wartości wyjściowej <i>≥20% from baseline</i> ≥15% po prowokacji hiperwentylacją albo roztworem hipertonicznym NaCl lub mannitolu <i>≥15% with challenge by hyperventilation or hypertonic NaCl or mannitol solution</i>
Różnice we wskaźnikach FEV₁ i PEF podczas kolejnych wizyt (mniej wartościowe) <i>Variation in FEV₁ and PEF between subsequent visits (less reliable)</i>	Dorośli: >12% bez infekcji <i>Adults: >12% without infection</i> >200 ml bez infekcji <i>>200 ml without infection</i> PEF >15% <i>PEF >15%</i> Dzieci: >12% łącznie z infekcją <i>Children: >12% with infection</i> PEF >15% łącznie z infekcją <i>PEF >15% with infection</i>

Tab. 3. Badania wentylacji w diagnozowaniu astmy

Tab. 3. Airflow examination in diagnosing asthma

długi czas. W astmie ciężkiej nie zaleca się stosowania metotreksatu oraz przewlekłe antybiotyków makrolidowych.

Stopnie leczenia astmy

W raporcie GINA 2006 wprowadzono pięć stopni leczenia astmy, które nie podlegając istotnym zmianom, utrzymywały się w następnych raportach aż do 2014 roku. Zasada stopniowego leczenia ma na celu utrzymywanie stałej, dobrej kontroli choroby. Każdemu pacjentowi przypisuje się jeden z pięciu stopni leczenia, co jest następstwem oceny kontroli astmy. W raporcie GINA 2014 utrzymano zasadę stopniowego leczenia, ale opierając się na najnowszych doniesieniach, w III stopniu wprowadzono nową metodę, określoną jako leczenie podtrzymujące i doraźne (LPiD).

Leczenie podtrzymujące i doraźne

Ta metoda leczenia astmy swój początek bierze w badaniach, w których wykazano, że połączenie wGKS i LABA daje lepsze opanowanie objawów choroby niż zwiększenie dawki glikokortykosteroidu⁽³²⁾. Terapia skojarzona poparta została w badaniach komórkowych oraz molekularnych⁽⁴⁰⁾.

STEPS IN CHRONIC ASTHMA TREATMENT IN ADULTS AND ADOLESCENTS

For all patients, prior to the commencement of the therapy, it is necessary to:

- provide inhaler skill training (inhalation therapy is the basic method to treat asthma, but patients often use their inhalers incorrectly, and therefore, attention should be paid to the manner in which they are used);
- encourage adherence to all doctor's orders, not only those associated with medications;
- provide the patient with written self-management plan.

Prior to treatment, the following should be determined:

- the evidence for the diagnosis of asthma (interview, spirometry, BRT, bronchial challenge tests, allergy tests and other examinations, if needed);
- the patient's level of disease control and risk factors of exacerbations and other undesirable effects;
- the factors that decide about inhaler choice (patient's preferences; pMDI or DPI inhaler) – the patient must be taught the technique;
- the date of the next visit.

Dalszym krokiem było udowodnienie, że wGKS podane z LABA w jednym inhalatorze działają lepiej niż przy ich zastosowaniu w osobnych podajnikach. W roku 2005 w badaniu o akronimie SMART (Single Inhaler for Maintenance and Relief Therapy) wykazano, że u chorych leczonych mniejszą dawką budezonidu z formoterolem w jednym inhalatorze podawanymi przewlekłe i „na żądanie” uzyskuje się zdecydowanie lepszy przebieg astmy niż u osób leczonych dwukrotnie większą dawką budezonidu z terbutaliną lub kombinacją budezonidu w małej dawce z formoterolem i terbutaliną „na żądanie”⁽⁴¹⁾. Ten nowy sposób leczenia został potwierdzony w wielu innych pracach klinicznych, a także w badaniu, w którym zastosowano w jednym inhalatorze kombinację beklometazonu z formoterolem^(42,43). Stosowanie wGKS z formoterolem w polskim piśmiennictwie zostało określone jako leczenie podtrzymujące i doraźne (LPiD)⁽²⁵⁾.

STOPNIE LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ASTMY U DOROSŁYCH I MŁODOCIANYCH

W przypadku wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia należy:

- przeprowadzić z pacjentem trening inhalatora (terapia wziewna jest podstawową metodą w leczeniu astmy, ale stosowanie inhalatorów jest często nieprawidłowe, dlatego do sposobu ich używania należy przywiązywać dużą wagę);
- zachęcić pacjenta do przystosowania się (adherencji) do wszystkich zaleceń, nie tylko tych odnoszących się do przyjmowania leków;
- dostarczyć pacjentowi pisemny plan samokontroli.

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się ustalić:

- dowody na rozpoznanie astmy (wywiad, badanie spirometryczne, BRT, testy prowokacji oskrzelowej, testy alergologiczne i inne badania według potrzeby);
- stopień kontroli i czynniki ryzyka zaostrzeń oraz innych działań niepożądanych;
- czynniki decydujące o wyborze inhalatora (preferencje pacjenta; inhalator typu pMDI lub DPI) – pacjenta należy nauczyć techniki stosowania;

datę następnej wizyty.

Stopień I – objawy astmy oraz potrzeba zażycia SABA występują mniej niż dwa razy w miesiącu, bez nocnych przebudzeń z powodu astmy w ostatnim miesiącu, bez ryzyka zaostrzeń, bez zaostrzeń w ostatnim roku, z prawidłową czynnością płuc. Leczenie obejmuje stosowanie tylko SABA „na żądanie”, bez wGKS (kat. D). Chociaż w tym stopniu można przyjmować leki rozszerzające oskrzela bez wGKS, to jednak nie może to dotyczyć formoterolu, mimo że ma on szybki początek działania. Stosowanie w astmie samego LABA może doprowadzić do ciężkiego zaostrzenia astmy. Bierze się jednak pod uwagę, że przewlekłe zapalenie występuje nawet w sytuacji skąpo wyrażonych lub krótko trwających objawów astmy. Dotąd brak jest badań nad skutecznością wGKS w takich przypadkach. Niemniej należy brać pod uwagę, że regularne leczenie małymi dawkami wGKS jest skuteczne w redukcji objawów astmy, zaostrzeń, hospitalizacji i zgonów, co zostało wykazane

Step I – used in patients who experience asthma symptoms and need to take SABA less than twice a month, with no night waking due to asthma in the previous month, with no risk of exacerbations, with no exacerbations in the previous year and with normal lung function. The treatment involves using SABA alone as needed, without an ICS (Evidence D). Although this step allows bronchodilators to be used without an ICS, this does not concern formoterol even though it is characterised by a rapid onset. Using LABA alone in the treatment of asthma may lead to severe asthma exacerbation. However, the fact that chronic inflammation occurs even if symptoms are mild and short-lasting, is taken into account. To date, there have been no studies assessing the efficacy of ICS in such cases. Nevertheless, one must take into account clinical trials conducted among patients with mild asthma according to which regular treatment with low doses of ICS is effective in reducing asthma symptoms, exacerbations, hospitalisations and mortality⁽⁴⁴⁾. Regular treatment with low-dose ICS should be replaced when asthma symptoms are more frequent, when FEV₁ is <80% of the predicted value, when the patient has experienced asthma exacerbation in the previous 12 months (Evidence B) or when exacerbation risk factors are present.

Step II – used in patients with infrequent asthma symptoms, but with at least one exacerbation risk factor, decreased lung function or exacerbations in the previous year that required the usage of oral corticosteroids or in patients treated due to asthma in an intensive care unit. The treatment involves low dose ICS and SABA as needed (Evidence D). Low doses of ICS reduce or eliminate asthma symptoms, improve lung function and life quality as well as reduce asthma exacerbations, hospitalisations and mortality. If asthma symptoms or the need to take SABA occur with the frequency between twice a month to twice a week, but night waking occurs $\geq$ once a month, low doses of ICS and SABA can be used. Antileukotriene agents are an alternative. Their usage should be considered if patients do not wish to take corticosteroids for various reasons or if asthma is concomitant with allergic rhinitis in which these drugs relieve symptoms of rhinitis. Theophylline agents are characterised by weak efficacy in asthma (Evidence B) and induce numerous adverse effects, including life-threatening ones following their use in high doses. Chromones have very weak anti-inflammatory effects, but a favourable safety profile. Despite being included in the GINA report, these drugs are practically no longer used. Moreover, Step II treatment encompasses the management of seasonal asthma. ICS should be used directly when clinical symptoms develop and discontinued 4 weeks after the pollen season has ended.

Step III – used in patients who experience asthma symptoms or need to take SABA more frequently than twice a week or who develop chronic asthma symptoms despite treatment with low-dose ICS. These patients should use low doses of ICS with LABA (Evidence A) and SABA as needed. The addition of LABA to ICS improves clinical

w badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych na łagodną astmę⁽⁴⁴⁾. Regularne leczenie małymi dawkami wGKS należy zastosować, gdy pacjent ma częstsze objawy astmy lub obniżony wskaźnik FEV_1 <80% wartości należnej albo gdy doznał zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy (kat. B) lub występują czynniki zaostrzenia astmy.

Stopień II – odnosi się do pacjentów z nieczęstymi objawami astmy, lecz z jednym lub więcej czynnikami ryzyka zaostrzeń, obniżonymi wskaźnikami wentylacji albo zaostrzeniami wymagającymi doustnych glikokortykosteroidów w ostatnim roku bądź leczonych kiedykolwiek z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii. Leczenie obejmuje małe dawki wGKS i SABA „na żądanie” (kat. D). Małe dawki wGKS łagodzą lub całkowicie znoszą objawy astmy, poprawiają czynność płuc oraz jakość życia, redukują ryzyko zaostrzeń astmy i hospitalizacji oraz zgonów z powodu astmy. Jeżeli objawy astmy lub potrzeba przyjmowania SABA występują z częstością między dwa razy w miesiącu a dwa razy w tygodniu, ale przebudzenia nocne zależne od astmy pojawiają się ≥ 1 raz na miesiąc, to też należy zastosować małe dawki wGKS i SABA. Leczenie alternatywne stanowią leki przeciweleukotrienowe. Ich stosowanie należy rozważyć, gdy pacjenci nie chcą z różnych przyczyn przyjmować glikokortykosteroidów, a także przy współistnieniu astmy z alergicznym nieżytem nosa, w którym leki te łagodzą objawy tej drugiej dolegliwości. Preparaty teofiliny również charakteryzują się słabą aktywnością przeciwzapalną (kat. B), a przy tym licznymi objawami niepożądanymi, nawet zagrażającymi życiu po zastosowaniu większych dawek. Kromony charakteryzują się bardzo słabą aktywnością przeciwzapalną, ale dobrym profilem bezpieczeństwa. Jakkolwiek leki te zostały ujęte w raportach GINA, to jednak zupełnie zaniechano ich stosowania. II stopień leczenia obejmuje postępowanie w astmie sezonowej – wGKS należy zastosować natychmiast po wystąpieniu objawów klinicznych, a zakończyć po 4 tygodniach od zakończeniu sezonu pylenia.

Stopień III – dotyczy pacjentów, którzy objawów astmy lub potrzeby przyjmowania SABA doświadczają częściej niż dwa razy w tygodniu albo występują u nich przewlekłe objawy astmy mimo leczenia małymi dawkami wGKS. U tych chorych należy zastosować małe dawki wGKS z LABA (wGKS/LABA) (kat. A) i SABA „na żądanie”. Dodanie LABA do wGKS poprawia objawy kliniczne i redukuje zaostrzenia. Drugi model terapii w III stopniu sprowadza się do stosowania małych dawek wGKS (beklometazon lub budezonid) z formoterolem w leczeniu przewlekłym oraz doraźnym. Model ten okazał się szczególnie skuteczny w redukcji zaostrzeń astmy i ma wyraźną przewagę nad stosowaniem stałych dawek wGKS z LABA jako leczenia przewlekłego lub dużych dawek wGKS oraz SABA „na żądanie”.

Stopień IV – odnosi się do astmy, która charakteryzuje się nękającymi objawami przez większość dni lub obecnością przebudzeń ≥ 1 raz na tydzień, szczególnie gdy u chorego istnieją różne czynniki ryzyka. U tych pacjentów należy stosować małe dawki wGKS/LABA, głównie według modelu LPiD. Inny sposób leczenia to stosowanie kombinacji średnich

symptomów i redukuje zaostrzenia. The second regimen in Step III involves using low doses of ICS (beclomethasone or budesonide) with formoterol in chronic treatment or as needed. This regimen is particularly useful in reducing asthma exacerbations and is superior to using fixed doses of ICS with LABA as chronic treatment or large doses of ICS with SABA as needed.

Step IV – used in asthma characterised by troublesome symptoms for most of days or the night waking at least once a week, particularly if the patient presents with multiple risk factors. These patients should use low doses of ICS/LABA, mainly according to the “maintenance and as-needed” regimen. Another option is using a combination of medium doses of ICS/LABA with SABA as needed. If medium doses of an ICS combined with LABA do not lead to asthma control, high ICS doses should be administered for 3–6 months. However, such a dose increase brings little benefit and more adverse reactions. In patients with ≥ 1 exacerbation in the previous year, the maintenance and reliever therapy is more effective in reducing exacerbations than using the same doses of ICS in combination with LABA as chronic treatment or high doses of ICS (Evidence A).

Step V – used in severe asthma when patients do not achieve at least partial control following Step IV treatment. If initial symptoms are typical of severe, uncontrolled asthma or if a severe exacerbation occurs, the treatment should start from a short course of oral CS to control the symptoms. Then, high ICS doses should be used regularly (Evidence A) or medium dose ICS/LABA (Evidence D) should be started. Anti-IgE therapy or chronic treatment with low doses of oral corticosteroids should be considered.

Steps III–V are generally based on using low or medium doses of ICS/LABA according to the maintenance and reliever regimen.

Patients with asthma should be reviewed regularly to monitor clinical symptoms, presence of risk factors and frequency of exacerbations as well as to document a response to any treatment changes. It must be remembered that the improvement after starting controllers begins within several days, but the full benefit may be evident only after 3–4 months, or sometimes later. The frequency of visits depends on the initial level of control, response to treatment and patient's level of engagement in self-management. The first visit occurs 1–3 months after starting treatment, and subsequent visits take place every 3–12 months thereafter. After an exacerbation, a patient should be seen within 1 week.

Stepping down treatment

Such management should be considered if good asthma control is maintained for at least 3 months. In patients with exacerbation risk factors or fixed reduction of airflow parameters, the attempts to step down medication doses should be performed with great caution under physician's supervision. For most patients, stepping down ICS doses by 25–50% at 3 month intervals is safe. In patients with

dawk wGKS/LABA z SABA „na żądanie”. Jeśli średnie dawki wGKS w kombinacji z LABA nie dają dobrej kontroli astmy, to na okres 3–6 miesięcy powinno się zlecić duże dawki wGKS, ale ich zwiększenie daje niewielką korzyść, a więcej objawów niepożądanych. U pacjentów, którzy doświadczali ≥ 1 zaostrzenia w poprzednim roku, terapia według modelu LPiD jest skuteczniejsza w redukcji zaostrzeń niż stosowanie tych samych dawek wGKS w skojarzeniu z LABA w leczeniu przewlekłym lub dużych dawek wGKS (kat. A).

Stopień V – odnosi się do astmy ciężkiej, kiedy chorzy nie uzyskują co najmniej częściowej kontroli po zastosowaniu IV stopnia leczenia. Jeśli początkowe objawy astmy są typowe dla postaci ciężkiej, niekontrolowanej lub występuje ciężkie zaostrzenie, to najpierw w celu zdecydowanego opanowania objawów należy zastosować krótki kurs GKS doustnie i rozpocząć regularne przyjmowanie dużych dawek wGKS (kat. A) lub średnich dawek wGKS/LABA (kat. D). Powinno się rozważyć np. terapię anti-IgE lub przewlekłe leczenie małymi dawkami doustnych glikokortykosteroidów.

Leczenie chorych w stopniu III–V sprowadza się głównie do stosowania małych lub średnich dawek wGKS/LABA według modelu LPiD.

Pacjent chory na astmę musi podlegać stałej kontroli lekarskiej, która powinna odnosić się do klinicznych objawów astmy, obecności czynników ryzyka oraz częstotliwości zaostrzeń, a także dotyczyć odpowiedzi na wszelkie zmiany leczenia. Należy pamiętać, że poprawa po lekach przeciwzapalnych (*controllers*) pojawia się zaledwie po kilku dniach od ich podania, ale pełna korzyść występuje dopiero po 3–4 miesiącach, a niekiedy i później. Częstość wizyt lekarskich powinna zależeć od początkowego stopnia kontroli astmy, odpowiedzi na leczenie oraz stopnia zaangażowania pacjenta i jego samokontroli. Pierwszą wizytę u lekarza ustala się po 1–3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a kolejne co 3–12 miesięcy. Po zaostrzeniu astmy wizyta w gabinecie lekarskim powinna odbyć się po upływie zaledwie 1 tygodnia.

Zmniejszanie intensywności leczenia

Postępowanie to należy rozważyć, jeżeli dobra kontrola astmy utrzymuje się co najmniej 3 miesiące. U chorych z czynnikami zaostrzenia astmy lub utrwalonym zmniejszeniem wskaźników wentylacji podejmowanie próby zredukowania dawek stosowanych leków powinno przebiegać bardzo ostrożnie pod ścisłym nadzorem lekarza. U większości pacjentów zmniejszanie wGKS o 25–50% co 3 miesiące jest bezpieczne. U chorych z dobrą kontrolą astmy całkowite zmniejszenie dawki wGKS o 50–85% nie wiąże się z ryzykiem zaostrzeń lub pogorszeniem jakości życia⁽⁴⁵⁾. Natomiast u osób dorosłych nie zaleca się całkowitego odstawienia wGKS.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

well-controlled asthma, reducing the ICS dose by 50–85% is not associated with exacerbation risk or worse quality of life⁽⁴⁵⁾. However, a complete withdrawal of ICS is not recommended in adult patients.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo/References

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. WHO/NHLBI Workshop Report 2014.
2. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Initiative for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report 1998.
3. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2005. Available from: www.ginasthma.org.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ: Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–178.
5. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report 2009. Available from: www.ginasthma.org.
6. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report 2002. Available from: www.ginasthma.org.
7. Laprise C, Laviolette M, Boulet M *et al.*: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J* 1999; 14: 63–73.
8. Tulic MK, Hamid Q: New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27: 41–52.
9. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC *et al.*: Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44–51.
10. Prieto L, Bertó J, Gutierrez V: Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994; 72: 534–539.
11. Kroczyńska-Bednarek J, Grzelewska-Rzymowska I: Przydatność testów nadreaktywności oskrzeli w diagnostyce i terapii chorób obturacyjnych. *Terapia* 2008; 16 (9 z. 1): 35–40.
12. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM: Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 165–176.
13. Górka-Ciebiada M, Ciebiada M, Górka MM *et al.*: Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor alpha in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 66–72.
14. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR *et al.*: Bronchial hyperactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389–413.
15. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW *et al.*: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720–1745.
16. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633–637.
17. Jung A, Maślany A: Przewlekły kaszel u dzieci – problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Pediatr Med Rodz* 2012; 8: 97–101.
18. Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J: Wskaźniki wentylacji i nadreaktywności oskrzeli w diagnozowaniu i monitorowaniu astmy. *Przegl Lek* 2004; 61: 34–38.
19. Jutel M: Rozpoznawanie chorób alergicznych w podstawowej opiece zdrowotnej. Podsumowanie zaleceń grupy ekspertów EAACI 2014. *Med Prakt* 2014; 7–8: 60–68.

20. Grzelewska-Rzymowska I, Mikołajczyk J, Kroczyńska-Bednarek J: Astma w badaniach spirometrycznych. *Pediatr Med Rodz* 2010; 6: 8–14.
21. Płusa T: Zespół „nakładania” astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 351–356.
22. Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J, Kaczanowska E: Testy czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli w astmie. *Pediatr Med Rodz* 2009; 5: 145–151, 168.
23. Górski P: Fenotypy astmy. *Terapia* 2008; 16: 13–22.
24. Han MK, Agusti A, Calverley PM *et al.*: Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
25. Hardin M, Silverman EK, Barr RG *et al.*: The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127.
26. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL *et al.*: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–373.
27. Grzelewska-Rzymowska I, Górski P: Obrazy kliniczne fenotypów nietolerancji na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Część I. *Pediatr Med Rodz* 2014; 10: 346–359.
28. Bateman ED, Boushey HA, Bouquet J; GOAL Investigators Group: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844.
29. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH *et al.*: Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902–907.
30. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M *et al.*: Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
31. Melosini L, Dente FL, Bacci E *et al.*: Asthma Control Test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. *J Asthma* 2012; 49: 317–323.
32. Greening AP, Ind PW, Northfield M *et al.*: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 344: 219–224.
33. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J *et al.*; GOAL Investigators Group: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844.
34. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS *et al.*: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411.
35. Chazan R: Nowy stosowany raz dziennie wziewny długo działający β_2 -mimetyk – indakaterol u chorych na POChP. *Terapia* 2010; 18: 13–17.
36. Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT *et al.*: Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, three-way, incomplete block, crossover study. *Clin Ther* 2012; 34: 1655–1666.
37. Strunk RC, Bloomberg GR: Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2689–2695.
38. Pavord ID, Korn S, Howarth P *et al.*: Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
39. Castro M, Rubin AS, Laviolette M *et al.*: Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116–124.
40. Grzelewska-Rzymowska I, Górski P: Leczenie astmy wziewnymi glikokortykosteroidami i długo działającymi β_2 -agonistami – leczenie podtrzymujące i doraźne. *Pediatr Med Rodz* 2014; 10: 15–24.
41. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP *et al.*: Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129–136.
42. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B *et al.*: Budesonide/formoterol is a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246–256.
43. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C: Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 23–31.
44. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA *et al.*: The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-years follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167–1174.
45. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW *et al.*: The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014; 69: 510–516.