

# LECZENIE ASTMY

Joanna Hermanowicz-Salamon  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych  
Pneumonologii i Alergologii

## Leczenie astmy- kierunki oddziaływania

- ZAPALENIE
- PRZEBUDOWA
- NADZÓR  
IMMUNOLOGICZNY

## Badanie przedmiotowe

Objawy astmy mają zmienny charakter  
Brak objawów w badaniu przedmiotowym  
nie wyklucza astmy.

## Leczenie astmy

- Leczenie przyczynowe
  - Eliminacja alergenu
  - Immunoterapia
- Leczenie objawowe
  - Leki znoszące objawy
  - Leki kontrolujące

## Plan przewlekłego leczenia astmy

Leczenie astmy w warunkach  
ambulatoryjnych

## Leczenie astmy

- Kluczowym celem leczenia jest profilaktyka i kontrola astmy
  - zmniejszenie liczby hospitalizacji i nieplanowanych wizyt lekarskich
  - poprawa jakości życia
  - zmniejszenie stosowania leków doraźnych
  - zmniejszenie stosowania steroidów



### Stopień 1- astma sporadyczna

(według raportu GINA 2002)

- objawy rzadziej niż 1 raz w tygodniu
- zaostrzenia krótkotrwałe
- objawy nocne nie częściej niż 2 razy w miesiącu
- $FEV_1 \geq 80\%$  wartości należnej lub  $PEF \geq 80\%$  wartości maksymalnej dla chorego
- zmienność  $PEF$  lub  $FEV_1 \leq 20\%$

### Stopień 4 - astma przewlekła ciężka

(według raportu GINA 2002)

- objawy występują codziennie
- częste zaostrzenia
- częste objawy nocne
- $FEV_1 \leq 60\%$  wartości należnej lub  $PEF \leq 60\%$  wartości maksymalnej dla chorego
- zmienność  $PEF$  lub  $FEV_1 > 30\%$

### Stopień 2- astma przewlekła lekka

(według raportu GINA 2002)

- objawy częściej niż 1 raz w tygodniu
- zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność
- objawy nocne częściej niż 2 razy w miesiącu
- $FEV_1 \geq 80\%$  wartości należnej lub  $PEF \geq 80\%$  wartości maksymalnej dla chorego
- zmienność  $PEF$  lub  $FEV_1$  20 - 30%

### Ogólne zasady farmakologicznego leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA

Chociaż nie znaleziono jeszcze leku pozwalającego wyleczyć astmę to należy oczekiwać w większości przypadków można i powinno się uzyskać i utrzymać kontrolę choroby.

### Stopień 3- astma przewlekła umiarkowana

(według raportu GINA 2002)

- objawy występują codziennie
- zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność
- objawy nocne częściej niż 1 raz w tygodniu
- konieczność inhalacji krótkodziałającego  $\beta_2$ -agonisty codziennie
- $FEV_1$  60-80% wartości należnej lub  $PEF$  60-80% wartości maksymalnej dla chorego
- zmienność  $PEF$  lub  $FEV_1 > 30\%$

### Planowane cele w leczeniu astmy

Aby uzyskać remisję lub złagodzenie przebiegu astmy należy dążyć do :

- zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli
- wyeliminowania nocnych napadów duszności
- niedopuszczenia do pogarszania się wskaźników spirometrycznych, które uzyskano w okresie „dobrostanu ”

## Ogólne zasady farmakologicznego leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA

- Leczenie ustalamy indywidualnie na podstawie stopnia ciężkości.
- Jeżeli chory doświadcza ataków lekkiej astmy mimo stosowanego leczenia, to należy uznać, że stopień ciężkości jego choroby jest większy.

## SPOSOBY PODAWANIA LEKÓW WZIEWNYCH

1. Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem - pressurized metered dose inhaler (pMDI)
2. Inhalator ciśnieniowy + komora powietrzna
3. Inhalator z dozownikiem uruchamiany wdechem - Breath Actuated pMDI (BA-pMDI).
4. Inhalator proszkowy DPI (dry powder inhaler)
5. Nebulizacja

## Ogólne zasady farmakologicznego leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA

Astma dobrze kontrolowana to gdy:

- objawy nocne lub przewlekłe są niewielkie
- zaostrzenia występują sporadycznie
- nie ma potrzeby doraźnych interwencji lekarskich
- zapotrzebowanie na  $\beta_2$ mimetyki jest znikome
- aktywność życiowa, w tym wysiłek fizyczny nie podlega ograniczeniu
- zmienność dobową PEF <20%
- wartość PEF prawidłowa lub prawie prawidłowa
- skutki działań niepożądanych leków są znikome

## Glikokortykosteroidy

- Zmniejszają patomorfologiczne wykładniki zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli

*Djukanović i wsp. Am Rev Respir Dis 1992;146:669-74*

- Wpływ na śmiertelność

*Suissa i wsp. N Engl J Med. 2000; 343:3320*

- Łagodzą objawy astmy-duszność, kaszel, zmniejszają ilość i nasilenie zaostrzeń, poprawiają czynność płuc i jakość życia

## Rola leków w leczeniu astmy



## Glikokortykosteroidy wziewne

- Najskuteczniejsze leki p-zapalne stosowane w astmie
- Powodują poprawę czynności płuc
- ↓ nadreaktywność oskrzeli
- ↓ objawy
- ↓ częstość i ciężkość zaostrzeń
- Poprawiają jakość życia
- Wskazane w każdym stopniu astmy przewlekłej

Sulasa S, N Engl J Med. 2000  
Barnes PJ, Am J Crit Care Med  
Djukanović R, Am Rev Respir Dis 1992  
GINA: NHLBI/WHO, 2006

## Glikokortykosteroidy

→Działając przeciwzapalnie ograniczają rozmiary uszkodzenia

→Indukują apoptozę komórek nabłonka powodując jego uszkodzenie

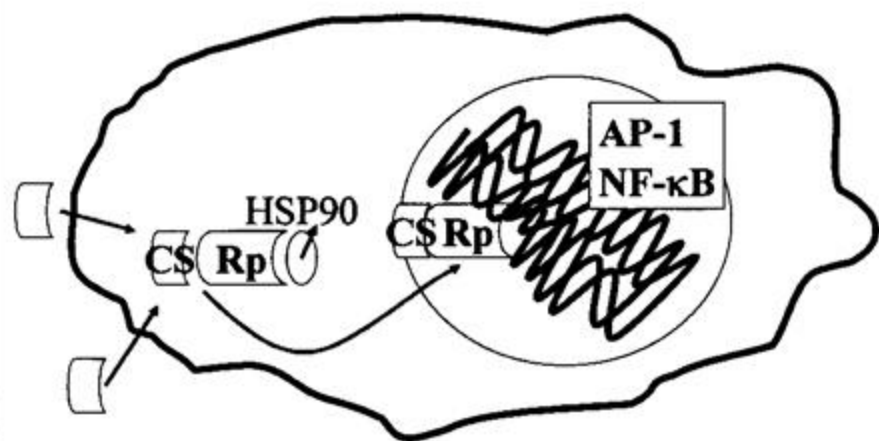
White R i wsp. Chest 2002, 122, 278-284

## Glikokortykosteroidy -wziewne

Zgodnie z protokołem montrealским wprowadzono nośniki bezfreonowe -HFC (hydrofluoroalkany), co przyczyniło się do poprawy depozycji obwodowej w porównaniu do inhalatorów z nośnikami freonowymi.

Leach CL i wsp Eur Respir J 1998;12:1346

## Glikokortykosteroidy-mechanizm działania



## Różnice farmakokinetyczne

|                                   | budezonid  | flutikazon |
|-----------------------------------|------------|------------|
| Biodostępność                     | Mała (11%) | Mała (<1%) |
| Efekt I przejścia                 | 90%        | 99%        |
| T ½                               | 2-3 h      | 3,7-14,4 h |
| V dystrybucji                     | 2,7 l/kg   | 12,1 l/kg  |
| Kumulacja w tkankach pozapłucnych | brak       | duża       |

Broosma M, Eur Resp J 1996

## Glikokortykosteroidy – w przewlekłym leczeniu astmy

- Systemowe
  - ~~Dożylne~~
  - Doustne (kat B)
  - Domięśniowe?
- Wziewne (kat A)
  - Aerosole
  - Inhalatory proszkowe
  - Roztwory do nebulizacji?

## Glikokortykosteroidy - różnice

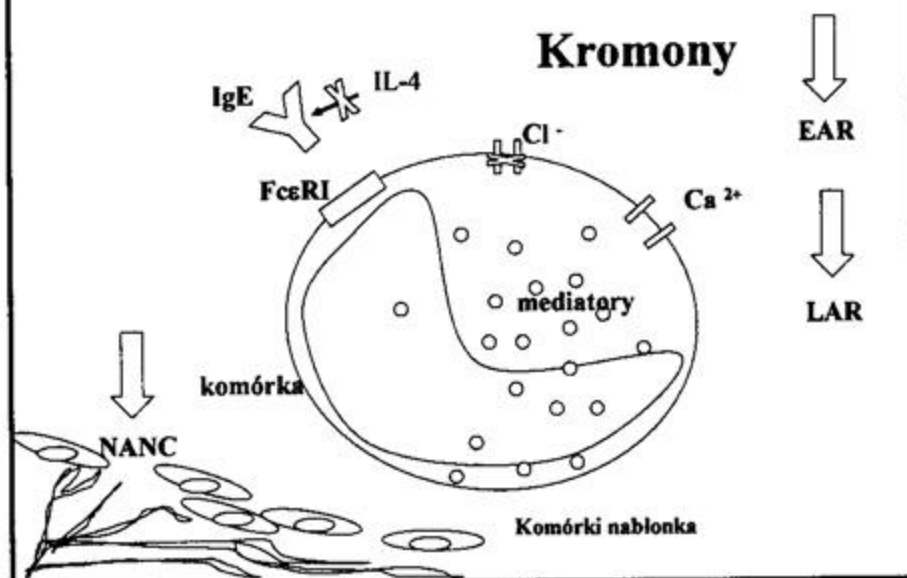
| CS                     | Powinowactwo do receptora | Siła działania na podstawie testu zblednięcia skóry |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| Dexamethasone          | 1                         | 1                                                   |
| Beclomethasone BDP/BMP | 0,4/13                    | 600                                                 |
| Triamcynolone          | 3,6                       | 330                                                 |
| Flunisolide            | 1,8                       | 330                                                 |
| Budesonide             | 9,4                       | 980                                                 |
| Fluticasone            | 18,0                      | 1200                                                |

Chung F, Fabbri LM Asthma Monograph 23, Jan 2003

## Wybór kortykosteroidu wziewnego zależy od stopnia ciężkości astmy

- Astma epizodyczna (sporadyczna) – niepotrzebny
- Astma przewlekła lekka mała dawka CSinh np. <400µg budesonidu/dobę
- Astma przewlekła umiarkowana średnia dawka CSinh np. 400-800µg budesonidu/dobę
- Astma przewlekła ciężka duża dawka CSinh np. >800µg budesonidu/dobę

GINA: NHLBI/WHO, 2006



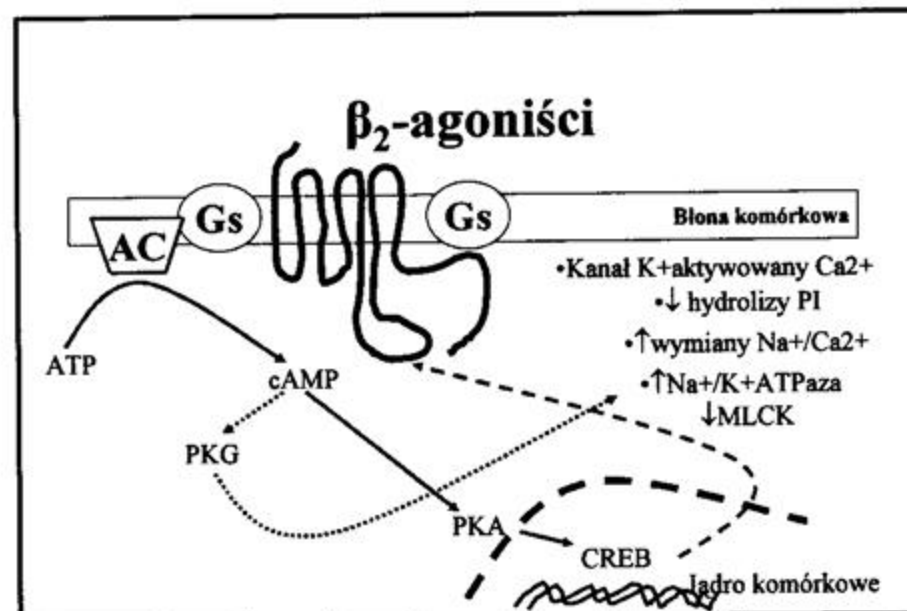
## Glikokortykosteroidy - działania niepożądane

### Miejscowe

- Grzybica jamy ustnej (5-10% dorosłych i 1% dzieci)
- Dysfonia 30%

### Ogólnoustrojowe

- Niedoczynność kory nadnerczy
- Utrata masy kostnej
- Zahamowanie wzrostu u dzieci
- Jaskra
- Zaćma
- Zmiany skórne
- Zaburzenia psychiczne



## Kromony - kromoglikan disodowy i nedokromil sodu

- niesteroidowe leki o działaniu przeciwzapalnym
- częściowo hamują zależne od IgE uwalnianie mediatorów przez mastocyty (efekt zależny od dawki)
- odległy wpływ na przewlekłe zmiany zapalne nie został w pełni wykazany

Zmniejszenie odsetka eozynofiliów w BAL-f na skutek długotrwałego leczenia kromoglikanem.

Diaz P. i wsp J Allergy Clin. Immunol, 1984; 74, 41-48

## β2-agoniści

- |                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| • Krótkodziałające (4-6h)   | • Krótkodziałające                               |
| – salbutamol                | – w razie duszności                              |
| – fenoterol                 |                                                  |
| – terbutalina               |                                                  |
| • Długodziałające (ok. 12h) | • Długodziałające                                |
| – formoterol                | – zapobieganie dusznościom nocnym i powysiłkowym |
| – salmeterol                |                                                  |
| – bambuterol                |                                                  |

## $\beta_2$ -agoniści

### • Działania poza układem oddechowym

- $\uparrow$ HR
- Zaburzenia rytmu serca
- Drżenie mięśni szkieletowych
- $\downarrow$ pO<sub>2</sub>
- $\downarrow$ K<sup>+</sup>
- $\uparrow$ WKT i CK-MB



- 
- $\uparrow$ frakcji wyrzutowej
  - $\uparrow$ frakcji HDL



## Cholinolityki

- Bromek ipratropium (8 h) 20 $\mu$ g/dawkę
- Bromek tiotropium (24 h) SPIRIVA 18 $\mu$ g/dawkę
- Blokują neselektywnie  $\text{rp}$  muskarynowe M2 i M3 znosząc biologiczne działanie ACh
- Działają addycyjnie z  $\beta_2$ -mimetykami (kat B) – dodanie do  $\beta_2$ -mimetyków przynosi niewielką poprawę w zakresie czynności płuc i  $\downarrow$ ryzyko hospitalizacji *Rodrigo G, Am J Med. 1999*
- Są alternatywnym leczeniem u chorych, którzy nie tolerują  $\beta_2$ -mimetyków

## $\beta_2$ -agoniści długodziałający

- czas działania –12 godzin
- rozkurcz mm gładkich ściany dróg oddechowych
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego
- zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyń
- wpływ na uwalnianie mediatorów z bazofilów i mastocytów

*Nelson H.S. i wsp. N.Engl. J. Med. 1995;333:499*

## Leki przeciwleukotrienowe

Efekt działania mniejszy niż GKS – wziewnych w małych dawkach

U chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką dołączenie leku antyleukotrienowego umożliwia zmniejszenie dawki GKS wziewnego i może poprawić kontrolę choroby

*Lofthol C.G. i wsp. BMJ 1999;319:87-90*  
*Virchow J.C. i wsp. AJRCCM 2000;162:578-585*

### Synergizm działania kortykosteroidów i $\beta_2$ -agonistów na poziomie komórkowym i klinicznym

- Wykazano korzystny wpływ CS na liczbę i funkcję  $\beta_2$  Rp *Mak J, Am J Physiol 1995*
- Uruchomienie kinaz białkowych przez  $\beta_2$ -mimetyki, które powodują „priming” Rp dla CS oraz modulowanie wewnątrzjądrowej czynności CS *Barnes P, Eur Allergy Clin Immunol 2001*

← dawki CS podczas stosowania długodziałającego  $\beta_2$ -mimetyku →

- Dołączenie długodziałającego  $\beta_2$ -mimetyku wziewnego w znacznym stopniu poprawia kontrolę astmy niż zwiększenie nawet  $\geq 2x$  dawki inhCS (kat A)

Greening AP 1994; Woolcock A 1996; Pawels RA 1997

## Leki przeciwleukotrienowe

### ➤ Antagoniści receptora leukotrienów cysteinylowych typu 1

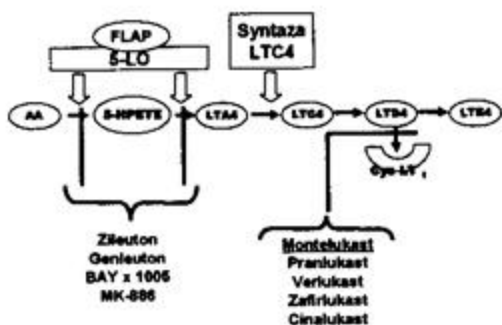
[montelukast, pranlukast, zafirlukast]

Blokowanie receptorów CysLT1 mm gładkich oskrzeli i innych komórek

### ➤ Inhibitor 5-lipooksygenazy [zileuton]

Zablokowana synteza wszystkich leukotrienów

## MOŻLIWOŚCI TERAPII ANTYLEUKOTRIENOWEJ



O'Byrne PM, Israel E, Drazen J. Antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Intern Med* 1997;127:472-80.

## $\beta$ 2-agoniści długodziałający

U chorych, u których GKS wziewne w małych lub średnich dawkach nie wystarczają do opanowania astmy dołączenie długodziałającego  $\beta$ 2-agonisty poprawia kontrolę (czynność płuc, objawy) w większym stopniu niż  $\geq 2$  krotne zwiększenie dawki GKS wziewnie

1. Greening A.P. i wsp. *Lancet* 1994;334:219-224
2. Woolcock A. i wsp. *AJCCM* 1996;153:1481-1488
3. Pauwels R.A. i wsp. (FACET) *N. Engl. J. Med.* 1997;337:1405-1411

## Metyloksantyny -teofilina

- rozszerza oskrzela, efekt bronchodilatacyjny – stężenie >10 mg/L
- działanie przeciwzapalne – stężenia 5-10 mg/L
- niewielki wpływ na nadreaktywność oskrzeli

Preparaty teofiliny o przedłużonym działaniu są przydatne w w opanowaniu objawów nocnych występujących pomimo stosowania leków przeciwzapalnych.

Weinberger M. i wsp. *N. Engl. J Med.* 1996 ;334:1006

## GKS + $\beta$ 2-agoniści długodziałający

Połączenie LABA i GKS jest najbardziej efektywnym sposobem kontroli choroby u większości chorych na astmę- *złoty standard leczenia.*

## Metyloksantyny -teofilina

Ryzyko działań niepożądanych i trudności z monitorowaniem leczenia (nudności, wymioty, drgawki).

Uwaga: metabolizm teofiliny zmieniony w :

- Chorobach z gorączką
- Cięża
- Choroby wątroby
- Zastoinowa niewydolność serca
- Jednoczesne stosowanie -cymetydyny, chinolonów i makrolidów

## $\beta$ 2-agoniści długodziałający

Stosowane w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny.

Pomocne w opanowaniu nocnych objawów astmy.

## Leki przeciwhistaminowe

(antagoniści receptora H1) drugiej generacji

Nie zalecane w podstawowym leczeniu astmy mogą mieć korzystny wpływ na astmę z towarzyszącym nieżytem nosa

Zalecane w SANN i CANN, niektóre postacie pokrzywek, ZAZS, alergii pokarmowej.

*Grant J.A. i wsp. J. Allergy Clin. Immunol 1995;95:923-932*

## Nowe możliwości terapeutyczne

- Nowe wziewne kortykosteroidy - ciclesonid
- Antagoniści mediatorów lipidowych: PAF, TXA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>
- Analogi PGE<sub>2</sub>
- Przeciwciała monoklonalne
  - p-cytokinowe
  - p-cząsteczkom adhezyjnym
  - anty-IgE (Xolair – omalizumab)
- Inhibitory proteaz
  - Inhibitory PDE IV: roflumilast, rolipram, ariflo
- Antagoniści NANC

## Leki przeciwhistaminowe

(antagoniści receptora H1) drugiej generacji

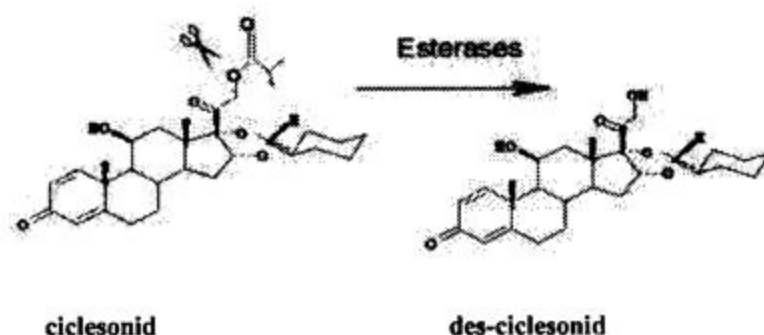
### DZIAŁANIE RECEPTOROWE

Ocena blokowania pohistaminowej reakcji skórnej typu bąbel/rumień.

### DZIAŁANIE POZARECEPTOROWE

Aktywność przeciwalergiczna i przeciwzapalna (badania *in vitro*)

## Nowe możliwości terapeutyczne – CICLESONID (Alvesco)



## Rola immunoterapii swoistej (IS) w leczeniu astmy

- zmniejszenie objawów i zapotrzebowania na leki, zmniejszenie swoistej i nieswoistej nadreaktywności oskrzeli

- uwzględniając powikłania –

r. ogólnoustrojowe, zaostrzenie objawów astmy  
rozważyć IS gdy metody unikania alergenów, i  
wziewne GKS nie zapewniają kontroli astmy

## Nowe możliwości terapeutyczne - CICLESONID

- niehalogenowany inhCS
- uaktywniany w miejscu zapalenia do bardziej aktywnego metabolitu, przez lokalne esterazy (po czym jego powinowactwo do Rp rośnie 100 x)
- bardziej skuteczny
- mniej miejscowych działań niepożądanych

*Kannless F et al. Pulm Pharm Ther 2001;14:2, 141-147*  
*Postma DS. et al. Eur Respir J 2001; 17, 6, 1083-1088*

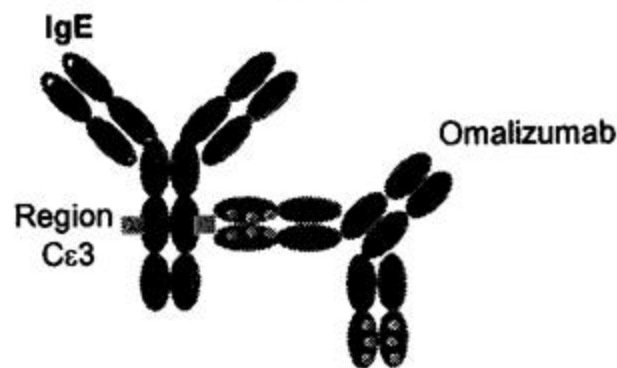
## Terapia anty IgE- omalizumab (Xolair)

- Obniżenie stężenia krążącej IgE do 1% wartości początkowej
- Zmniejszenie ekspresji receptorów IgE
- Zmniejsza objawy choroby, zmniejsza zużycie GKS i  $\beta_2$ -mimetyków
- Redukuje liczbę zaostrzeń

## Hamowanie aktywności cytokin wytwarzanych przez Th2

- Anty-interleukina 5 (mepolizumab)
- Anty-interleukina 4
- Antyinterleukina-13
- Antyintereukina-9

## Humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-IgE: omalizumab



## Hamowanie aktywności cytokin prozapalnych

- Anty TNF-alfa (infliximab)
- Interleukina 10
- Interferony
- Interleukina-12
- Interleukina-18

## Modulatory cytokinowe w leczeniu chorób alergicznych

### Sposoby hamowania aktywności cytokin

- GKS
- Cyklosporyna A
- Takrolimus
- Miokofenolat
- selektywne inhibitory limfocytów Th2

## Ocena i monitorowanie ciężkości oraz kontroli przebiegu astmy

- Występowanie objawów ( kaszel, świszczący oddech, duszność)
- Występowanie objawów nocnych
- Zużycie krótkodziałających  $\beta_2$ -mimetyków
- Badania czynnościowe układu oddechowego (m.in. PEF, PEFr)

## Wybór leczenia

Na podstawie stopnia ciężkości choroby, dotychczasowego leczenia, właściwości leków przeciwastmatycznych ich dostępności.

## Podawanie leków w nebulizacji

|                                  | Nebulizator | dyszowy      | ultradźwiękowy  |
|----------------------------------|-------------|--------------|-----------------|
| Cecha                            |             |              |                 |
| Zasada działania                 |             | Sprężony gaz | Fala akustyczna |
| Wielkość cząsteczek              |             | 2,5-4µm      | 3-3,5µm         |
| Parowanie i ochłodzenie aerozolu |             | tak          | nie             |
| Destabilizacja cząsteczki leku   |             | nie          | tak             |

• Nie zaleca się stosowania nebulizatorów w leczeniu przewlekłym, ze względu na cenę, czas inhalacji oraz nieprecyzyjne odmierzanie dawki (poza urządzeniami wyposażonymi w dozymetr)

## Zmniejszenie intensywności leczenia kontrolującego

Po osiągnięciu i utrzymaniu kontroli astmy przez co najmniej 3 –miesiące należy zmniejszyć intensywność leczenia- *step down*, w celu ustalenia zapotrzebowania na leki, koniecznego do kontrolowania choroby.

## Główne zasady leczenia zaostrzeń

- Indywidualizacja postępowania w zależności od chorego, terapii sprawdzonych jako najskuteczniejsze u danego chorego, stopnia ciężkości zaostrzenia, dostępu do leków i organizacji pomocy doraźnej
- Podstawą leczenia są:  $\beta_2$ -agoniści, GKS ogólnoustrojowo, tlenoterapia
- Monitorowanie stanu chorego i odpowiedzi na leczenie
- Ciężkie zaostrzenie jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu – wymaga niezwłocznego postępowania terapeutycznego, najlepiej w szpitalu, a nawet w OIT

## Plan leczenia zaostrzeń astmy

## Ocena stopnia zaostrzenia astmy (1)

| objawy, wskaźniki     | lekkie     | umiarkowane    | ciężkie          | zagrażające życiu            |
|-----------------------|------------|----------------|------------------|------------------------------|
| duszność              | wysilkowa  | Przy mówieniu  | spoczynkowa      |                              |
| mowa                  | zdania     | Fragmenty zdań | Pojedyncze słowa |                              |
| świadomość            | pobudzenie | pobudzenie     | Pobudzenie       | Senność spokój               |
| częstość oddechów     | tachypnoe  | tachypnoe      | >30/min          |                              |
| dodatk. mm. oddechowe | -          | +              | +                | Paradoksalne ruchy oddechowe |

## Ocena stopnia zaostrzenia astmy(2)

| objawy, wskaźniki          | lekkie      | umiarkowane | ciężkie             | zagrożające życiu |
|----------------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------------|
| Świsty                     | umiarkowane | głośnie     | głośnie             | Ciche lub brak    |
| Tętno                      | <100/min    | 100-120     | >120                | bradykardia       |
| Tętno paradoksalne         | <10mmHg     | 10-25       | >25                 | -                 |
| PEF po $\beta_2$ -mimetyku | >80%        | 60-80       | <60 % lub <100l/min |                   |
| pO <sub>2</sub> mmHg       | Prawidłowe  | >80         | <60                 |                   |
| pCO <sub>2</sub> mmHg      | <45         | <45         | >45                 |                   |
| SaO <sub>2</sub> %         | >95         | 91-95       | <90                 |                   |

## Leczenie zaostrzeń astmy – pozostałe elementy terapii

- Tlenoterapia – w zależności od SatO<sub>2</sub> (**kat D**)
- Antybiotykoterapia – w zaostrzeniach bakteryjnych
- Mukolityki
- Adrenalina sc, im, iv, dotchawiczo – w b.ciężkich zaostrzeniach (**kat B**)
- Magnez – u wybranych chorych (**kat B**)
- Mechaniczna wentylacja – w niewydolności oddechowej

## Leczenie zaostrzeń astmy– Leki rozszerzające oskrzela

- Krótkodziałające  $\beta_2$ -agoniści
  - MDI + spejser
  - Nebulizacje
  - Dożylnie
- Dodatkowe leki:
  - Bromek ipratropium
  - aminofilina

## Leczenie zaostrzeń astmy– Glikokortykosteroidy

- Systemowe (kat A) – we wszystkich zaostrzeniach poza najlżejszymi
  - Dożylnie
  - **Doustne**
  - Domięśniowe