

Astma – wyzwanie na miarę farmaceuty

Część 1. Podstawowe informacje dotyczące choroby i mechanizmy wykorzystywane w leczeniu

Astma jest atypową chorobą przewlekłą, którą zwykle charakteryzuje przewlekły stan zapalny dróg oddechowych. Cechują ją objawy ze strony układu oddechowego – świszczący oddech, kaszel, duszności, ucisk w klatce piersiowej. Objawy te mogą zmieniać się w czasie i w nasileniu, zmieniać może się również stopień ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych, w późniejszych stadiach choroby ograniczenie przepływu powietrza może stać się ciągłe. Zazwyczaj astma związana jest z nadreaktywnością i stanem zapalnym dróg oddechowych, jednak objawy te nie są niezbędne ani wystarczające do jej zdiagnozowania. Ograniczenie przepływu powietrza może zostać spowodowane czynnikami takimi jak wysiłek fizyczny, narażenie na alergeny lub związki drażniące, zmiana pogody oraz infekcje wirusowe układu oddechowego (Global Initiative for Asthma, 2023).

Najcięższą kliniczną postacią astmy jest stan astmatyczny (*status asthmaticus*) – okresowe zaostrzenie choroby, które stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Pacjenci, którym objawy nagłego zaostrzenia nie ustępują, wymagają przewiezienia do szpitala, w trudnych przypadkach konieczne może być podanie tlenu, a nawet wentylacja mechaniczna. Powody wystąpienia takiego stanu mogą być różne: nieodpowiednie leczenie, zakażenie dróg oddechowych lub alergię (Celińska-Grzywa i in., 2013).

Najczęstszą przyczyną zaostrzenia objawów astmy są infekcje wirusowe ludzkim rinowirusem (RV), zwłaszcza podtypami A i C. U dzieci w wieku szkolnym liczba przyjęć do szpitala z powodu zaostrzenia objawów astmy koreluje z sezonowym zwiększeniem liczby zachorowań na infekcje związane z rinowirusami (wrzesień–grudzień oraz wiosna). Podobną zależność zaobserwowano u dorosłych. Inne wirusy atakujące układ oddechowy mogą powodować zaostrzenie astmy. Zaostrzenie astmy mogą spowodować zakażenia RSV, szczególnie u osób po 65 roku życia (Castillo i in., 2017).

* Absolwent farmacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pracuje w aptece szpitalnej Szpitala Powiatowego w Szczytnie. Członek Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej oraz Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie

Mechanizm astmy

Większość chorych na astmę ma astmę atopową i stan zapalny dróg oddechowych podobny do alergicznego, który obejmuje odcinek od tchawicy do oskrzelików. Zapalenie alergiczne powodują limfocyty pomocnicze Th2 CD4+, które wydzielają interleukiny (IL): IL-4; IL-5 oraz IL-13, zwykle towarzyszy temu przenikanie eozynofili do dróg oddechowych. Taka astma jest nazywana astmą typu 2 lub astmą ze stanem zapalnym typu 2. Astma bez obecności stanu zapalnego typu 2 zwykle wiąże się z cięższym przebiegiem choroby (Barnes, 2017; Hudey i in., 2020).

Astma bez stanu zapalnego typu 2 jest trudna do zdefiniowania z powodu braku typowych dla niej biomarkerów. Obecnie kryterium kwalifikującym do tego typu astmy jest wyłącznie brak stanu zapalnego typu 2. Jest to choroba niejednorodna, która obejmuje astmę neutrofilową i astmę z niską liczbą granulocytów (*paucigranulocytic*). Ten typ astmy charakteryzuje się częstszym rozwijaniem w wieku dorosłym, opornością na działanie kortykosteroidów i chorobami współistniejącymi (otyłość, refluks). Czynnikiem powodującymi przenikanie neutrofilów do dróg oddechowych są m.in. palenie, zanieczyszczenie powietrza i infekcje bakteryjne (Hudey i in., 2020).

Zwężenie dróg oddechowych w astmie wynika głównie ze skurczenia mięśni gładkich dróg oddechowych; przepływ powietrza mogą pogarszać również rozszerzenie i obrzęk naczyń krwionośnych oraz obrzęk dróg oddechowych. Dodatkowo astma powoduje zmiany strukturalne, takie jak pogrubienie mięśniówki dróg oddechowych i zwłóknienie, co prowadzi do nieodwracalnego zwężenia. Zaczopowanie dróg oddechowych wydzielanym śluzem zawierającym glikoproteiny i białka osocza może nawet spowodować śmierć.

Stan zapalny w astmie nie tylko powoduje zwężenie dróg oddechowych, lecz także nadreaktywność, która jest jednym z głównych objawów tej choroby. Mechanizm stojący za nadreaktywnością dróg oddechowych nie został jeszcze określony, jednak uważa się, że jest powiązany ze zwiększonym wydzielaniem mediatorów stanu zapalnego z komórek zapalnych (głównie komórek tucznych), a także zwiększoną kurczliwością mięśni gładkich, zwiększoną wrażliwością nerwów czuciowych i zwężeniem spowodowanym zmianami osobniczymi.

Heterogenność astmy jest obecnie dobrze znana, jednak bardzo duże problemy sprawia połączenie mechanizmów komórkowych (endotypów) z odpowiednimi fenotypami astmy (Barnes, 2017).

Znajomość niektórych ścieżek wpływających na objawy choroby, a także procesów zachodzących w drogach oddechowych umożliwiło opracowanie skutecznych terapii

kontrolujących astmę. Dzięki dokładniejszej znajomości wpływu niektórych czynników takich jak interleukiny opracowano nowoczesne leki biologiczne, które przeznaczone są do leczenia ciężkich przypadków astmy i astmy odpornej na leczenie (Katzung i Vanderah, 2021).

Odpowiedź pacjenta na leczenie lekami biologicznymi również jest do pewnego stopnia możliwa do określenia jeszcze przed rozpoczęciem terapii przy znajomości historii choroby, jej podłoża i odpowiednich parametrów (Global Initiative for Asthma, 2023).

Pomimo szerokiego wyboru różnych terapii prawie połowa chorych przyznaje, że miała jeden lub więcej ataków astmy w poprzednim roku. Podkreśla to znaczenie prawidłowego kontrolowania astmy i jej objawów (Wu i in., 2019).

Różnice między astmą a POChP

Astma i POChP utrudniają przepływ powietrza przez drogi oddechowe i są powiązane ze stanem zapalnym dróg oddechowych. Przyczyna stanu zapalnego oraz jego lokalizacja różni się w zależności od choroby, czego wynikiem są inny obraz kliniczny, inne objawy i inna odpowiedź na leczenie. Większość pacjentów chorujących na POChP w przeciwieństwie do astmy jest oporna na działanie kortykosteroidów, co sprawia, że poszukuje się alternatywnych metod leczenia stanu zapalnego.

POChP to obecnie czwarta przyczyna śmierci na świecie. Głównymi czynnikami wpływającymi na rozwinięcie POChP są palenie papierosów i narażenie na dym. Przewlekła obturacyjna choroba płuc ma również różne fenotypy – u niektórych pacjentów choroba obejmuje przede wszystkim drobne drogi oddechowe, a u innych powoduje głównie zwiększenie przestrzeni między pęcherzykami oraz ich zniszczenie (rozedma). Różnice obejmują też wiek rozwinięcia choroby, szybkość postępowania zmian, częstość zaostrzeń i związek z chorobami współistniejącymi.

W odróżnieniu od astmy stan zapalny zlokalizowany jest głównie w drobnych drogach oddechowych i miąższu płuc. POChP wiąże się również z ogólnoustrojowym stanem zapalnym. W tej chorobie główną przyczyną ograniczenia przepływu powietrza jest zwłóknienie i zapadnięcie mniejszych dróg oddechowych w związku z utratą elastyczności miąższu płuc, co prowadzi do uwięzienia powietrza. Zmiany te są nieodwracalne. POChP to choroba postępująca, która powoduje pogorszenie funkcji płuc w ciągu wielu lat, natomiast astma zazwyczaj nie postępuje. W POChP obserwuje się również zwiększoną liczbę neutrofilów i makrofagów w ścianie dróg oddechowych oraz zwiększoną liczbę makrofagów, limfocytów typu T oraz limfocytów typu B w ścianie dróg oddechowych i miąższu płuc (Barnes, 2017).

Astma i POChP mogą występować równocześnie. Współistnienie tych chorób nazywane jest w skrócie ACOS – *Asthma COPD overlap syndrome* – zespół nakładania się astmy i POChP (Dey i in., 2022).

Diagnozowanie astmy

Astma powinna być diagnozowana retrospektywnie na podstawie historii charakterystycznych objawów oraz dowodów na ograniczenie przepływu powietrza występującego w różnym stopniu. Najlepiej ją diagnozować i testować na jej obecność pacjentów, u których nie wdrożono żadnego leczenia, ponieważ poprawa kontroli astmy może znacznie utrudniać zaobserwowanie objawów (Global Initiative for Asthma, 2023).

Czynniki ryzyka i epidemiologia

Istnieje bardzo wiele czynników ryzyka rozwinięcia astmy zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Jednym z głównych powodów rozwoju choroby jest alergiczny nieżyt nosa, przede wszystkim u pacjentów, u których zdiagnozowano również nadreaktywność oskrzeli (Samoliński i in., 2014).

Inne czynniki predysponujące do astmy to m.in. niska masa po urodzeniu, palenie tytoniu, stosowanie antybiotyków i paracetamolu. Częściej chorują osoby narażone na zanieczyszczone powietrze, np. mieszkające w miastach. Wpływ mogą mieć również otyłość, niewłaściwa dieta złożona z przetworzonej żywności, tłuszczów trans, soli, a także stres (Beasley i in., 2015).

Według szacunków pochodzących z badania globalnego obciążenia chorobami (GBD, *Global Burden of Disease*) na astmę chorują częściej kobiety niż mężczyźni, w szczególności dotyczy to osób dorosłych. Dodatkowo u kobiet zaobserwowano wyższe tempo wzrostu liczby zachorowań. Pomimo coraz większej liczby chorych na świecie umieralność spowodowana astmą cały czas maleje. W latach 1990–2017 na świecie odnotowano spadek o 41,0% wskaźnika umieralności, rozumianego jako liczba zgonów z powodu astmy na 100 tys. ludności. Największa zmiana procentowa tego wskaźnika dotyczyła dzieci poniżej 5 roku życia (NFZ, 2020).

Astma to jedna z najczęstszych przewlekłych chorób płuc, np. w USA dotyczy ok. 8% dorosłych, czyli ok. 20 mln ludzi. W USA występuje znacznie częściej u kobiet (10,4%) niż u mężczyzn (6,2%), w dodatku częściej występuje ona u osób, które żyją poniżej granicy ubóstwa (11,8%). Częściej również dotyczy mniejszości etnicznych i rasowych (Wu i in.,

2019). Oficjalne dane wskazują, że w Polsce w 2022 roku żyło 1,97 mln chorych na astmę (NFZ, 2020).

Fenotypy astmy

Zidentyfikowano wiele fenotypów astmy. Do najczęstszych należą:

1) **astma alergiczna** – fenotyp, który najłatwiej rozpoznać. Nierzadko rozpoczyna się już w dzieciństwie i związany jest z wcześniejszymi chorobami alergicznymi u pacjenta lub jego rodziny (egzema, alergiczny nieżyt nosa, alergia na żywność lub leki). Badanie płwociny indukowanej często wykazuje eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych. Pacjenci o tym fenotypie zwykle dobrze odpowiadają na leczenie wziewnymi kortykosteroidami.

2) **astma niealergiczna** – niektórzy pacjenci mają astmę niezwiązaną z alergiami. Komórki obecne w płwocinie mogą obejmować neutrofile, eozynofile lub płwocina może zawierać bardzo niewiele komórek zapalnych. Pacjenci z tym fenotypem często wykazują słabszą odpowiedź krótkoterminową na leczenie wziewnymi kortykosteroidami.

3) **późna astma (astma zaczynająca się u osób dorosłych)** – niektórzy dorośli, w szczególności kobiety, wykazują objawy astmy po raz pierwszy dopiero w dorosłości. Pacjenci ci zwykle wykazują astmę niealergiczną i często wymagają przyjmowania większych dawek wziewnych kortykosteroidów lub są stosunkowo oporni na leczenie kortykosteroidami. Astma związana z wykonywanym zawodem powinna najpierw zostać wykluczona u osób wykazujących astmę w życiu dorosłym.

4) **astma z ciągłym ograniczeniem przepływu powietrza** – niektórzy pacjenci chorujący na astmę przez długi czas rozwijają ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, które jest ciągle lub tylko częściowo odwracalne. Uważa się, że jest to spowodowane zmianami w ścianie dróg oddechowych.

5) **astma związana z otyłością** – niektórzy otyli pacjenci doświadczają objawów astmy o znacznym nasileniu przy słabym eozynofilowym zapaleniu dróg oddechowych (Global Initiative for Asthma, 2023).

Podsumowanie

Każdy farmaceuta w trakcie swojej pracy z pewnością będzie miał kontakt z chorymi na astmę. Wiedza na jej temat i mechanizmów odpowiadających za objawy daje mu wiele możliwości. Znajomość mechanizmów powstawania stanu zapalnego w drogach oddechowych pozwala lepiej zrozumieć sposób działania leków oraz umożliwia modyfikację farmakoterapii

na podstawie odpowiednich wyników badań czy objawów. Można również do pewnego stopnia przewidzieć efekty farmakoterapii, znając fenotyp astmy pacjenta.

Swoją wiedzę farmaceuta może wykorzystać w rozmowie czy konsultacji z pacjentem w celach edukacyjnych. W przypadku astmy chory musi wiedzieć, jak określać pogorszenie się stanu zdrowia, a także co wywołuje zaostrzenie choroby. Wiedza pacjenta ma realne odzwierciedlenie w jego stopniu kontroli astmy – dobrze poinformowany pacjent będzie umiał lepiej działać w przypadku pogorszenia się swego stanu, ale też będzie mógł unikać niebezpiecznych miejsc czy czynności, takich jak palenie, alergeny, zanieczyszczone powietrze bądź np. lakier do włosów. Pacjent może również zwrócić się do farmaceuty o pomoc w wyjaśnieniu różnicy między POChP a astmą.

Bibliografia

- Barnes, P. J. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical Science (London, England)*, 131(13), 1541–1558. <https://doi.org/10.1042/CS20160487>
- Beasley, R., Semprini, A., Mitchell, E. (2015). Risk factors for asthma: Is prevention possible? *Lancet (London, England)*, 386(9998), 1075–1085. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00156-7)
- Castillo, J. R., Peters, S. P., Busse, W. W. (2017). Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 5(4), 918–927. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.001>
- Celińska-Grzywa, A., Lachowska-Kotowska, P., Prystupa, A., Celiński, R. (2013). Astma i stan astmatyczny w codziennej praktyce lekarskiej. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 19, 397–402.
- Dey, S., Eapen, M. S., Chia, C., Gaikwad, A. V., Wark, P. A. B., Sohal, S. S. (2022). Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322(1), L64–L83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00121.2021>
- Global Initiative for Asthma. (2023). *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf; <https://ginasthma.org/>
- Hudey, S. N., Ledford, D. K., Cardet, J. C. (2020). Mechanisms of non-type 2 asthma. *Current Opinion in Immunology*, 66, 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002>
- Katzung, B. G., Vanderah, T. W. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology* (wyd. 15). McGraw-Hill.
- NFZ. (2020). *NFZ o zdrowiu. Astma*. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Departament Analiz i Innowacji. <https://ezdrowie.gov.pl/5678>
- Samoliński, B., Raciborski, F., Lipiec, A., Tomaszewska, A., Krzych-Fałta, E., Samel-Kowalik, P., Walkiewicz, A., Lusawa, A., Borowicz, J., Komorowski, J., Samolińska-Zawisza, U., Sybilski, A. J., Piekarska, B., Nowicka, A. (2014). Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska*, 1(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.alergo.2014.03.008>
- Wu, T. D., Brigham, E. P., McCormack, M. C. (2019). Asthma in the Primary Care Setting. *Medical Clinics of North America*, 103(3), 435–452. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.004>