

Astma u kobiet ciężarnych

>Astma jako jednostka chorobowa (definicja)

Astma jest przewlekłą, heterogenną chorobą zapalną dróg oddechowych, o bardzo zróżnicowanym podłożu, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych (1)(2)(3). Może rozpocząć się w każdym wieku i wykazywać wysokie zróżnicowanie nasilenia objawów. Istotą choroby jest przewlekły stan zapalny oskrzeli, który powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność(3). Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem(2). Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia(4)(3)(2). Dochodzi także do złuszczenia nabłonka oddechowego, przerostu komórek kubkowych i w konsekwencji do wytwarzania gęstego, zalegającego śluzu. Obecny jest często naciek eozynofilowy w ścianach oskrzeli (choć nie w każdym przypadku), oraz wzrost unaczynienia w ścianach dróg oddechowych, czemu towarzyszy znaczne zwiększenie ich przepuszczalności dla mediatorów stanu zapalnego (IL4, IL5, IL13, histamina, leukotrieny cysteinylowe, prostaglandyna D)(1)(3). Obserwuje się zmiany w budowie drzewa oskrzelowego, takie jak hipertrofię warstwy mięśniowej, zmiany w budowie chrząstek przez zwiększoną depozycję kolagenu typu III i IV, fibronektyny i tenascyny(1).

Podejrzanie astmy oskrzelowej należy wysnuć kiedy u pacjenta występują takie objawy jak: duszność, świsty, kaszel i uczucie ucisku w klatce piersiowej. Dodatkowo towarzyszy temu pogorszenie tolerancji wysiłku(4)(1).

Najczęściej obserwuje się rozwój astmy u dzieci i młodzieży, na tle alergicznym (atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, alergie pokarmowe w wywiadzie), gdzie do nasilenia objawów dochodzi po kontakcie z alergenem(3)(4). U osób dorosłych obserwuje się natomiast często brak alergenowo swoistych przeciwciał IgE, a odpowiedź na glikokortykosteroidy (GKS) jest często gorsza niż w przypadku astmy alergicznej(3)(5). Postać nie alergiczna często wywoływana jest przez infekcje wirusowe dróg oddechowych, przebiegające najczęściej z obturacją oskrzeli, czy przewlekłe zapalenie zatok. Występuje także po wysiłku fizycznym, czy narażeniu na dym papierosowy, smog, zimne powietrze(4)(5).

Przyczyną astmy może być także otyłość, nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)(5). Warto zwrócić także uwagę na związek objawów refluksowych i zarzucania treści pokarmowej, a nasilenia stanu zapalnego dróg oddechowych(2).

Podstawą prawidłowego rozpoznania astmy jest dobrze i szczegółowo zebrany wywiad oraz potwierdzenie obturacji dróg oddechowych i badania przedmiotowym. Oznacza to osłuchowe stwierdzenie świstów i furczeń oraz ocena zmienności

obturacy w badaniach wydolności układu oddechowego takie jak: próba rozkurczowa, pomiar szczytowego przepływu wydechowego (peak expiratory flow PEF) podczas badania pikfłometrem, próbę prowokacyjną z metacholiną lub histaminą(4)(3). Jednak pamiętać należy, że do rozpoznawania astmy i oceny maksymalnej czynności płuc u danego chorego służy spirometria, a nie jednorazowy pomiar PEF, bardziej przydatny w codziennej kontroli astmy (6). Kolejno warto również wykonać badanie RTG klatki piersiowej, a także badania krwi i testy skórne, pozwalające na oznaczenie swoistych alergenowo immunoglobulin E (sIgE) w surowicy (3)(4).

>Zmiany zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej i jakie znaczenie mają w odniesieniu do choroby podstawowej.

Zmiany zachodzące w organizmie matki należy omówić między innymi na podstawie zmian farmakokinetyki leków u kobiet w ciąży.

Wchłanianie. Dochodzi tu do znacznego upośledzenia motoryki przewodu pokarmowego związane z relaksacyjnym działaniem progesteronu(7). Zwiększa to czas transportu leków przez przewód pokarmowy, co może powodować kumulację w żołądku/jelitach i zwiększać ich toksyczność. Substancje dobrze metabolizowane przez żołądek/ jelita mają mniejszą biodostępność. Natomiast bardziej wchłaniają się leki, które nie są metabolizowane w żołądku/ jelitach, a ich mechanizmy transportu nie ulegają wysyceniu(8).

Następuje wzrost pH w żołądku, oraz mają miejsce nudności i wymioty, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Utrudnia to wchłanianie leków, ze względu na zmianę pH, lub zwykłe usunięcie leku z organizmu przed jego adsorpcją (7). Zwiększa to ryzyko zachłyśnięcia się oraz nasilenia skurczu oskrzeli przez podrażnienie treścią żołądkową gardła i krtani(2). W kolejnych tygodniach ciąży, powiększająca się macica powoduje wzrost ciśnienia wewnątrz żołądka i zmianę kąta położenia żołądka z przełykiem. Wskutek tego zwiększa się refluks żołądkowo-przełykowy(17).

Dochodzi do polepszenia ukrwienia skóry i błon śluzowych, co zwiększa wchłanianie leków podanych na skórę i błony śluzowe. Zwłaszcza w przypadku leków podawanych donosowo i dopochwowo(8).

Dystrybucja. Wraz z rozwojem płodu, czyli w drugim i trzecim trymestrze zwiększa się całkowita ilość wody w organizmie, poprzez zwiększenie objętości osocza 40% do 50%. W mniejszym stopniu zwiększa się masa erytrocytów (o 20%-30%).

Komórki białe pozostają w granicach normy, ich liczba zwiększa się podczas i po porodzie. Co za tym idzie, zmniejsza się stężenie maksymalne leków hydrofilnych, których objętość dystrybucji w płynach organizmu wzrasta (7)(8). Dotyczy to np. antybiotyków beta-laktamowych, które jako nieliczne mogą być bezpiecznie stosowane podczas ciąży w przypadku koniecznej antybiotykoterapii(8).

Dochodzi do zmniejszenia względnej zawartości albumin w surowicy, a co za tym idzie do zmniejszenia wiązania się leków z białkami i większą frakcją wolną leku,

który to może przenikać do krążenia płodowego(7)(8). Dodatkowe zwiększenie ilości wody w organizmie, ma miejsce szczególnie w przypadku wystąpienia obrzęków i stanu przedrzucawkowego(8).

Istnieje także istotny wzrost tkanki tłuszczowej, średnio o 3-4 kg. W Związku z tym obserwuje się wzrost kumulacji leków lipofilnych w tkance tłuszczowej, oraz opóźnienie działania i dłuższy czas działania substancji lipofilnych(8).

Metabolizm wątrobowy. W organizmie ciężarnej kobiety, zwiększona synteza estrogenów i progestagenów, może wpływać na dynamikę utleniania mikrosomalnego. Indukują one aktywność niektórych enzymów, takich jak CYP3A4, CYP2D6, biorących udział w nawet 50% stosowanych w praktyce medycznej leków. Hamowane są natomiast inne izoenzymy, np CYP1A4, a przede wszystkim następuje osłabienie sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym, a także dochodzi do zastoju żółci. Zwiększa to niebezpieczeństwo kumulacji i toksyczności leków (7).

Wydalanie nerkowe. Nerki są o wiele bardziej obciążone, w następstwie wzrostu o 80-90% przepływu krwi i zwiększenia o około 70% filtracji kłębuszkowej. Na skutek tego, obserwuje się szybsze wydalenie leków, które wydalone są w głównej mierze w postaci niezmienionej przez nerki (tu: antybiotyki)(8).

W organizmie ciężarnej zachodzi wiele zmian, także w układzie oddechowym. Już od początku ciąży u połowy kobiet pojawia się duszność w czasie wysiłku lub spoczynku. Nie jest ona oznaką zaburzeń w układzie oddechowym ani sercowo-naczyniowym, a ze względu na częstość występowania określa się ją jako duszność fizjologiczną. Nie przeszkadza w codziennej aktywności, a jej przyczyną jest zwiększone stężenie progesteronu. Pogorszenie przebiegu astmy związane jest z:

- zwiększeniem stężenia prostaglandyny F2 α w ostatnich tygodniach ciąży i w czasie porodu, która najsilniej kurczy mięśnie oskrzeli i macicy
- zwiększeniem oporności płucnej na działanie kortyzolu, spowodowane wiązaniem receptorów przez progesteron
- skłonnością do refluksu żołądkowo-przełykowego
- skłonnością do infekcji wirusowych i bakteryjnych(25)(27).

Serce ulega powiększeniu, przez rozszerzenie i przerost, aczkolwiek ciśnienie krwi w przebiegu prawidłowej ciąży nie zwiększa się. Wraz z rozwojem płodu dochodzi do wzrostu objętości wyrzucanej krwi przez serce o ok. 30-40% powyżej normy(17).

Częstotliwość oddechów i pojemność życiowa płuc się nie zmieniają, natomiast już od pierwszego trymestru zwiększa się pojemność oddechowa i minutowa, osiągając w okresie okołoporodowym wartości o około 40% większe niż u kobiet niebędących w ciąży. Wentylacja minutowa wzrasta o około 50% w drugim trymestrze ciąży. Zwiększa się również znacznie wentylacja pęcherzykowa (50–70%). Zmiany w czynności układu oddechowego mają na celu pokrycie większego zapotrzebowania

na tlen (16)(17). Ma miejsce zmniejszenie całkowitej pojemności płuc, przez uniesienie przepony o około 4 cm, wskutek rozwoju dziecka. Jest to jednak kompensowane dzięki zwiększeniu wymiarów poprzecznego i przednio-tylnego klatki piersiowej i wybrzuszeniu się żeber. są to zmiany powstające dzięki rozluźnieniu się więzadeł pod wpływem hormonów. Powoduje to zmniejszenie oporu płucnego i zwiększa się podatność płuc. Nasila się odpowiedź β -adrenergiczna uwarunkowana wzmożoną syntezą progesteronu i kortyzolu. W wyniku tego obserwuje się często poprawę przebiegu astmy (17)(25)(27).

Nawet niewielkie zmiany drożności dróg oddechowych u kobiet chorych na astmę, powodują znaczne zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji. Podczas skurczu oskrzeli ciężarna ma mniejszą rezerwę oddechową niż chora na astmę nie będąca w ciąży. Hiperwentylacja poprzez zmniejszenie powrotu żylnego zagraża niedotlenieniem płodu, gdyż fizjologiczna rezerwa oddechowa płodu jest mała (25). Warto również zwrócić uwagę na zwiększoną zapadalność ciężarnych na choroby wirusowe dróg oddechowych, zwłaszcza grypę. Jest to pośrednio spowodowane zaburzeniami limfocytów, i zmniejszeniem ilości produkowanych przez nie cytokin takich jak interferon i prowadzi także do niekorzystnych w skutkach zaostrzeń choroby podstawowej (26)(27).

Pod wpływem hormonów, głównie progesteronu i estrogenów obserwuje się obrzęk śluzówek górnych dróg oddechowych, i większą ich podatność na uraz. Naczynie włosowate wyściółki nosa, nosowej części gardła, krtani i tchawicy rozszerzają się i może dochodzić do ich obrzęku(17). Często zjawisko to, i związany z nim nieżyt nosa określa się to mianem tzw. ciążyowego nieżytu nosa (16)(17).

Patrząc pod kątem astmy, dochodzi również do zwiększenia liczby receptorów beta adrenergicznych i zmniejszenia ich reaktywności, a co za tym idzie do zmniejszenia siły działania leków beta2-adrenergicznych oraz nasilenia refluku żołądkowo-przełykowego(8)(27).

> Schemat leczenia i aktualne zalecenia.

Astma nie jest chorobą całkowicie wyleczalną, lecz prawidłowa terapia pozwala uzyskać stosunkowo dużą kontrolę choroby.

W zależności od pacjenta i towarzyszących mu schorzeń, (dotyczy to także pacjentek ciężarnych) dąży się do osiągnięcia następujących celów:

- unikania ostrych i przewlekłych incydentów choroby oraz ich powikłań
- osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (fizycznej i społecznej)
- zminimalizowania niepożądanych działań terapii
- normalizacji i najlepszej możliwej funkcji płuc i redukcji nadreaktywności oskrzeli (3)(5).

Ocena ryzyka zaostrzeń powinna obejmować równolegle analizę chorób współistniejących z astmą, takich jak: alergiczny nieżyt nosa, nieżyt nosa o innych

przyczynach, POChP, otyłość, przewlekłe zapalenie zatok, refluks żołądkowo-przełykowy, egzemę, oraz zaburzenia depresyjne (4)(2).

Terapia farmakologiczna astmy polega głównie na leczeniu stanu zapalnego oraz zmniejszaniu nadreaktywności oskrzeli i obturacji dróg oddechowych(5)(4).

Podstawą leczenia w każdej grupie wiekowej są:

1) Leki kontrolujące przebieg choroby stosowane systematycznie (controller) tj:

- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS), takie jak: budezonid, cyklezonid, flutikazon, mometazon, beklometazon- ich zwykle stosowane dawki są opisane na ryc. 1.
- wziewne beta-2 mimetyki o długim działaniu (LABA) jak: formoterol i salmeterol oraz montelukast (LTRA).

2) Leki stosowane doraźnie (reliever) dodawane są do terapii w momencie pojawienia się objawów zaostrzenia tj:

- szybko działające beta-2 mimetyki (SABA)jak: fenoterol, salbutamol;
 - leki przeciwcholinergiczne długo działające (LAMA - bromek tiotropium/ ipratropium/ glikopironium)
 - połączenie stałe: beta2-mimetyk fenoterol i ipratropium
 - doustne lub parenteralne postacie glikokortykosteroidów,
 - preparaty teofiliny o szybkim uwalnianiu substancji czynnej
- (5)(4)(3)(19)(20)(21).

GINA wyróżnia ponadto dodatkowe klasy wśród wymienionych leków. Są to:

- *leki podtrzymujące (maintenance treatment)* - do ciągłego stosowania, nawet gdy nie są obserwowane objawy astmy tu: wGKS, i połączenia wGKS/LABA, wGKS/LAMA, wGKS/LABA/LAMA.
- *leki anti inflammatory reliever* - stosowane doraźnie połączenia niskich dawek wGKS z formoterolem
- *leki maintenance and reliever therapy (MART)*- stosowanie tego samego połączenia dwuskładnikowego dla podtrzymania terapii i w stanie zaostrzenia objawów, zastrzeżone dla wGKS w połączeniu wyłącznie z formoterolem(19).

Badania potwierdzają przeciwzapalny efekt połączenia wziewnego glikokortykosteroidu (beklometazon/ budezonid) z formoterolem, dający efekt obniżenia tlenku azotu FeNO w wydychanym powietrzu, który to koreluje ze zmniejszeniem stanu zapalnego w drzewie oskrzelowym (19).

Teofilina o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecana do stosowania ciągłego, ze względu na małą skuteczność i duże ryzyko działań niepożądanych (3)(29).

W leczeniu astmy stosowane są także przeciwciała monoklonalne anti-IgE (omalizumab) oraz IL5, a także IL4 oraz przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy(anti-TSLP) (5)(3)(22).

TABELA 1. Dawki wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS)

Nazwa leku	Dawki dobowe wGKS [µg]		
	Niskie	Średnie	Wysokie
Dorośli i nastolatki			
BDP (pMDI, HFA)	200–500	500–1000	> 1000
BDP (DPI lub pMDI, superdrobnocząstkowy, HFA)	100–200	200–400	> 400
budezonid (DPI lub pMDI, HFA)	200–400	400–800	> 800
cyklezonid (pMDI, HFA)	80–160	160–320	> 320
furoinian flutikazonu (DPI)	100		200
propionian flutikazonu (DPI)	100–250	250–500	> 500
propionian flutikazonu (pMDI, HFA)	100–250	250–500	> 500
furoinian mometazonu (DPI)	Zależy od inhalatora DPI		
furoinian mometazonu (pMDI HFA)	200–400		> 400

ryc.1(4)

DPI- inhalator suchego proszku

pMDI - inhalator ciśnieniowy suchego proszku

HFA - inhalator hydrofluoroalkanowy

BDP- dipropionian betametazonu

Wybór leczenia zależy od stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i dotychczasowego leczenia. Według wytycznych GINA, na podstawie oceny występowania objawów podmiotowych w ciągu ostatnich 4 tygodni wyróżnia się :

- astmę dobrze kontrolowaną
- astmę częściowo kontrolowaną
- astmę niekontrolowaną.

Pytanie	Dobrze kontrolowana	Częściowo kontrolowana	Niekontrolowana
Czy objawy astmy pojawiają się więcej niż 2 razy na tydzień?	nie	1–2 odpowiedzi twierdzące	3–4 odpowiedzi twierdzące
Czy budzisz się w nocy z powodu astmy?			
Czy używasz SABA częściej niż 2 razy na tydzień?			
Czy ograniczasz aktywność z powodu astmy?			

ryc.2(4)

Alternatywnie do przedstawionych na rycinie 1 pytań, można używać także kwestionariuszy - Kwestionariusz Kontroli Astmy (Asthma Control Questionnaire ACQ), lub Test Kontroli Astmy(Asthma Control Test ACT)(3)(4)(19)(20)(21).

Leczenie astmy powinno podlegać stałej ocenie w kontekście jego skuteczności-rozumianej jako uzyskanie dobrej kontroli astmy. Brak kontroli astmy wymaga, pomimo wdrożonego leczenia, wymaga weryfikacji przyczyn tego stanu. Może to wynikać między innymi z niestosowania się do zaleceń lekarza (brak compliance), narażenia na alergen lub dym papierosowy, lub też nadużywanie leków ratunkowych w inhalacji (SABA)(18)(19)(20).

Stopień ciężkości choroby natomiast ocenia się dopiero po wielomiesięcznym leczeniu, kiedy to uzyska się zadowalający poziom intensywności leczenia, konieczny do uzyskania kontroli choroby. Koreluje to z 5 różnymi poziomami farmakoterapii przedstawionymi na poniższej rycinie nr 3 (3)(5)(18)(19)(20)(21).

Podstawą leczenia jest odpowiednia i skuteczna kontrola zapalenia dróg oddechowych przez regularne stosowanie leków przeciwzapalnych. Lekami pierwszego wyboru są wziewne glikokortykosteroidy (wGKS). Możliwie najszybciej po zdiagnozowaniu, pacjent powinien zostać w nie zaopatrzony, tak by móc zmniejszać stan zapalny. Najlepsze efekty zauważalne są po połączeniu wGKS z formoterolem na wszystkich poziomach leczenia(5)(19)(20)(21). Małe dawki wGKS-formoterolu, przyjmowane są w przypadku wystąpienia objawów i przed wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na alergen w przypadku poziomów 1-2. W przypadku kolejnych stopni 3-5, pacjent także stosuje takie połączenie, raz lub dwa razy dziennie, jako terapia podtrzymująca i jednocześnie doraźna (MART - maintenance and reliever therapy), zgodnie ze wskazówkami lekarza(19). Jest to obecnie dużo bardziej preferowane podejście. Drugotorowe podejście zakłada stosowanie wyłącznie leku krótko działającego rozkurczowo na receptory beta2 oraz wGKS. Zostaje wtedy jednak znacznie zwiększone ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy, a w konsekwencji także hospitalizacji (19)(20)(22).

Dorośli i młodzież ≥ 12 roku życia

Personalizowane leczenie astmy

Oceń, dostosuj leczenie, oceń odpowiedź w odniesieniu do indywidualnych potrzeb pacjenta



PREFEROWANY LEK KONTROLUJĄCY i DORAŻNY

(Tor 1). Używając wGKS-formoterol jako leku dorażnego redukuje ryzyko zaostrzeń w porównaniu z użyciem SABA

STOPNIE 1 – 2 W razie objawów niska dawka wGKS-formoterol	STOPIEŃ 3 Codziennie niska dawka wGKS-formoterol	STOPIEŃ 4 Codziennie średnia dawka wGKS-formoterol	STOPIEŃ 5 Dołącz LAMA Skieruj do oceny fenotypu astmy ± anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4R Rozważ wysoką dawkę wGKS-formoterol
---	--	--	--

LEK DORAŻNY: W razie objawów niska dawka wGKS-formoterol

PREFEROWANY LEK KONTROLUJĄCY i ALTERNATYWNY LEK DORAŻNY

(Tor 2). Przed rozważeniem schematu z SABA jako leku stosowanego doraźnie, sprawdź czy pacjent jest w stanie dostosować się do codziennego przyjmowania leku kontrolującego

STOPIEŃ 1 wGKS zawsze, gdy przyjmowany SABA	STOPIEŃ 2 Codziennie niska dawka wGKS	STOPIEŃ 3 Codziennie niska dawka wGKS-LABA	STOPIEŃ 4 Codziennie średnia/wysoka dawka wGKS-LABA	STOPIEŃ 5 Dołącz LAMA Skieruj do oceny fenotypu astmy ± anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4R Rozważ wysoką dawkę wGKS-LABA
---	---	--	---	--

LEK DORAŻNY: W razie objawów krótko działający β_2 -agonista

Inne możliwości użycia leków kontrolujących

Przyjmowanie niskiej dawki wGKS zawsze gdy przyjmowany SABA lub LTRA lub dodaj SLIT przeciwko HDM	Średnia dawka wGKS lub dodanie LTRA lub dodanie SLIT przeciwko HDM	Dodaj LAMA lub LTRA lub SLIT przeciwko HDM lub przestawienie na wysoką dawkę wGKS	Dołączenie azytromycyny (dorośli) lub LTRA; dodaj małą dawkę systemowych GKS, ale rozważ działania niepożądane
---	--	---	--

GINA ©2021 Global Initiative for Asthma, reprinted with permission. Available from www.ginasthma.org

Rycina 1. Algorytm leczenia dorosłych i młodzieży ≥ 12. roku życia w zależności od kontroli objawów astmy. W stopniu leczenia 4. i 5. zalecane jest między innymi dodanie LAMA. HDM — roztocze kurzu domowego; LABA — długo działający β_2 -agonista; LTRA — lek przeciwleukotrienowy, SABA — krótko działający β_2 -agonista; SLIT — immunoterapia podjęzykowa; wGKS — wziewny glikokortykosteroid

ryc.3(4)

Połączenie wGKS w niskiej/średniej/wysokiej dawce oraz formoterol stosowany stale i/lub w razie potrzeby jest wiodącym wskazaniem na stopniach leczenia od 1-5 (4)(19)(20). Takie zastosowanie, wraz z odpowiednim wzrostem dawek wGKS, skutecznie obniża ryzyko ciężkiego zaostrzenia w ciągu kolejnych około 3-4 tygodni. Dodanie na drugim stopniu leków hamujących aktywność leukotrienową jest pomocne, lecz nie jest to porównywalne z siłą działania wGKS. Doniesienia o możliwym wpływie montelukastu na nasilenie zachowań depresyjnych u chorych na astmę nie zostały potwierdzone. W grupie osób starszych należy wziąć pod uwagę, że mogą nasilić się niepokój i zaburzenia snu(23)(20)(19).

GINA nie zaleca aktualnie stosowania wziewnych leków zawierających kromony, ze względu na brak udowodnionej skuteczności(22).

Dalej, pacjent może sam na okres 1-2 tygodni zwiększyć ilość przyjmowanych wGKS, pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak infekcja układu oddechowego, narażenie na alergen.

Kolejna intensyfikacja terapii, wGKS w dawkach od średnich do wysokich na okres od 2-3 miesięcy przenosi pacjenta do kolejnego poziomu leczenia. Tu powinna się znaleźć ocena przyczyn gorszej kontroli astmy.

Dodanie LAMA do w GKS i LABA, od około 4 stopnia znacznie poprawia parametry wentylacyjne płuc i zmniejsza ryzyko zaostrzenia choroby. Widoczne jest to zwłaszcza gdy nie uzyskuje się poprawy kontroli przy zastosowaniu już u chorego wysokich dawek wGKS, a zaostrzenia w postaci infekcji dolnych dróg oddechowych są częste. Najlepiej dla pacjenta aby lek był już trójskładnikowy, ułatwi to znacznie stosowanie się do zaleceń (adherence i compliance)(18). Stosowanie samodzielnej monoterapii LAMA, bez wGKS nie jest zalecane, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich zaostrzeń.

W przypadku dalszego braku kontroli, pacjent kierowany jest do specjalistycznych ośrodków. Konieczna jest ocena fenotypu klinicznego choroby, tak aby móc zakwalifikować chorego do leczenia biologicznego. Stosowane leczenie biologiczne kierowane jest w przypadku astmy alergicznej (ze wzrostem swoistych IgE) omalizumabem, oraz ciężkiej astmy -eozynofilowej, benralizumabem i mepolizumabem (2)(19)(22)(24). Jednocześnie u chorych jest konieczność przeprowadzenia badań pod kątem innych, oportunistycznych zakażeń, np zakażenie *Strongyloides*, *Mycoplasma pneumoniae* czy *Chlamydophila pneumoniae*. Pacjenci stosujący na tym etapie doustne GKS, muszą pamiętać o stopniowej redukcji dawek ze względu na zahamowanie własnej produkcji kory nadnerczy. Tego typu terapia niesie ze sobą niestety dużo długofalowych, niekorzystnych skutków, dlatego powinna być stosowana tylko w konieczności(22). Na tym etapie rozważyć można jeszcze dodanie do leczenia LAMA oraz małe dawki azytromycyny (3 razy w tygodniu). Należy jednak rozważyć potencjał korzyści i strat, ze względu na narastającą oporność antybiotykową w populacji, czy też ryzyko biegunki poantybiotykowej(19)(22).

Astmę określa się mianem ciężkiej, kiedy objawy wymagają częstego stosowania leków doraźnych, lub powyżej dwóch zaostrzeń w roku wymagających użycia doustnych GKS(4).

Jeśli mówimy o astmie alergicznej, dodanie do terapii swoistej immunoterapii podskórnej, lub podjęzykowej na dedykowany alergen, może znacznie zmniejszyć ilość zaostrzeń oraz pozwolić na zmniejszenie stosowanych leków stałych. Choroba musi być jednak w tym etapie dobrze kontrolowana, dedykowana głównie dla pacjenta z poziomem 2 (4)(19)(20).

Wszyscy pacjenci chorujący na astmę powinni się co roku szczepić na sezonową grypę oraz, co około 5 lat na pneumokoki. Istotne pod kątem chorób wirusowych

układu oddechowego jest także przejście pełnego cyklu szczepień na COVID-19(18)(19)(20).

Dobra kontrola astmy, zachowana przez minimum 3 miesiące, włącznie ze stabilizacją parametrów czynnościowych płuc, może uzasadniać wdrażanie redukcji leczenia. Dąży się do uzyskania minimalnej potrzebnej dawki leków kontrolujących chorobę, zwłaszcza wGKS. Bezpieczna redukcja to zmniejszanie dawek o 25-50% co 3 miesiące, tak by uniknąć niepotrzebnych zaostrzeń(4).

Edukacja chorych pod kątem rozpoznawania u siebie objawów, bieżące ocenianie i kontrolowanie stanu zdrowia, pozwala opanować pojawiające się zaostrzenie. Pacjenci powinni zostać dobrze przeszkoleni, zwłaszcza ze stosowania zleconego inhalatora z lekiem, tak aby technika podawania leku była najbardziej zoptymalizowana i zapewniła dobry compliance.

Bardzo istotna jest odpowiednia aktywność fizyczna, i ćwiczenia oddechowe, które pozwolą na lepszą tolerancję wysiłku, pomogą w usunięciu zalegającego śluzu z drzewa oskrzelowego i w konsekwencji mogą przełożyć się na zmniejszenie objawów astmy(2). Edukacja chorego powinna zawierać pisemny plan leczenia, opis zmian wynikających z intensyfikacji lub redukcji leczenia. Da to dobrą, świadomą współpracę lekarz-pacjent i zwiększy bezpieczeństwo i efektywność terapii(4)(5)(18).

> Modyfikacja schematu leczenia astmy dla kobiet ciężarnych i/lub karmiących

Kontrola astmy często zmienia się w czasie trwania ciąży. Około jedna trzecia ciężarnych będzie odczuwać nasilenie objawów, u jednej trzeciej nastąpi poprawa, a u ostatnich natomiast stan się nie zmieni. Zaostrzenia obserwuje się w drugim i trzecim trymestrze(24-36 tydz.), najczęściej u pacjentek z ciężką postacią astmy(3). Ocenia się, że są wynikiem zmian hormonalnych, ale też zaprzestania leczenia lub drastycznego zmniejszenia dawek leków kontrolujących przez matkę, lub lekarza. Zaostrzenie, lub słabsza kontrola objawów wiąże się z gorszymi wynikami dla obojga, zarówno matki jak i dziecka - poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa, hipotrofia, zwiększona śmiertelność okołoporodowa, czy wcześniejsze występowanie astmy u dzieci, a także stan przedrzucawkowy u matki(19)(25)(26).

Czynniki zwiększające ryzyko zaostrzenia choroby podczas ciąży:

- ciężka astma
- wielorództwo
- pochodzenie etniczne rasy czarnej
- depresja i stany lękowe
- palenie tytoniu
- otyłość
- wiek > 35 lat.

Zasady leczenia astmy u kobiet ciężarnych i karmiących są podobne do zasad ogólnie obowiązujących, czyli leczenia stopniowanego. GKS wziewne są

bezwzględnie zalecane we wszystkich stopniach ciężkości astmy przewlekłej u ciężarnych(3).

Jeżeli astma jest dobrze kontrolowana przez całą ciążę i okres przygotowań do ciąży, ryzyko niekorzystnych powikłań jest bardzo niewielkie. Istnieją dowody na bezpieczeństwo stosowania zwykłych dawek wGKS i długo działających beta2-agonistów (LABA). Zalety aktywnego leczenia astmy w czasie ciąży znacznie przewyższają potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leków na astmę. Z reguły, leki stosowane stale w celu kontroli choroby podczas ciąży są z powodzeniem stosowane do końca karmienia piersią.

Bezpieczeństwo większości leków wziewnych zostało przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) zostało określone jako grupa B. Oznacza to brak dowodów na ryzyko powikłań w badaniach(27).

Wśród wGKS preferowane są: budezonid, flutykazon i beklometazon, a z preparatów łączonych flutykazon i salmeterol. Do niedawna budezonid preferowany był ze względu na dużą ilość wskazywanych w piśmiennictwie przypadków bezpiecznego stosowania(26)(31). Jednak flutykazon cechuje się najmniejszą dostępnością biologiczną ze wszystkich GKS stosowanych miejscowo (po podaniu wziewnym 12–28%, w nebulizacji 8%, donosowym 0,06%, doustnym < 1%). Dzięki temu bardzo słabo wpływa na oś podwzgórze-przysadka mózgowa- nadnercza. W wysokim stopniu łączy się z białkami osocza, oraz podlega efektowi pierwszego przejścia, co pozwala wskazać flutykazon jako bezpieczny. Depozycja płucna flutykazonu wynosi 16%, ale lek bardzo selektywnie wiąże się z receptorami dla kortykosteroidów, dlatego też wykazuje silne działanie przeciwzapalne. Jako b2-agonista długo działający (LABA) preferowany jest salmeterol, aniżeli formoterol gdyż nie powoduje tak częstej i niepożądaney tachykardii, obserwowanej po formoterolu. Salmeterol w 96% wiąże się z białkami osocza, co także wskazuje na mniejsze działania ogólnoustrojowe. Warto zwrócić uwagę, że pacjentki ciężarne często cierpią na inne schorzenia układu sercowo- naczyniowego, w tym nadciśnienie. Dlatego warto zwrócić uwagę na dobór b2-agonisty(27).

Z drugiej strony b2-agonista krótko działający - fenoterol - jest w określonych sytuacjach stosowany jako lek tokolityczny, w zagrożeniu porodem przedwczesnym. Jednak tu także istnieją obostrzenia, które wykluczają zastosowanie go u kobiet z chorobami serca i układu krążenia, nadczynnością tarczycy, cukrzycą lub zagrożone stanem przedrzucawkowym(28).

Połączenia wGKS i LABA powinny być stosowane przez pacjentkę w najniższej dawce kontrolującej przebieg choroby w sposób stały.

Stosowanie wGKS przez matkę podczas ciąży, oraz prawidłowa suplementacja witaminy D3, może znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia astmy u dzieci we wczesnych latach życia(19)(26)(27).

Ciężkie zaostrzenia astmy wymagają stosowania glikokortkosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, co może nieść ryzyko porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej. Nie zostały potwierdzone doniesienia o zwiększonym ryzyku

rozszczeptu warg i podniebienia podczas stosowania ogólnosystemowych GKS. Preferowanymi lekami doustnymi są: prednizon, metyloprednizolon i hydrokortyzon, ponieważ w bardzo niskim stopniu przenikają przez łożysko i jest to limitowane przez enzymy łożyskowe(27). Natomiast deksametazon praktycznie całkowicie przenika przez barierę łożyska. Dzieci narażone na działanie ogólnoustrojowych GKS powinny być dodatkowo monitorowane pod kątem supresji własnych hormonów nadnerczowych. W leczeniu długotrwałym zalecane dawki to około 7,5mg/dobę prednizonu oraz maksymalnie 20mg/dobę w leczeniu krótkotrwałym. Tylko niewielka ilość metabolitu prednizonu przenika do mleka kobiet karmiących. Dla kobiet przyjmujących dawki od 10-80 mg, stężenie we krwi u dzieci karmionych piersią wynosiło od 0,02-0,074%, co stanowi mniej niż 10% endogennego kortyzolu niemowląt. Aby zminimalizować narażenie, należy odczekać około 4 h od przyjęcia leku do karmienia(15).

Nie poleca się do stosowania montelukastu, teofiliny, ani szybko działających beta2-agonistów ze względu na zwiększoną liczbę występowania wad płodu(19). Teofilina jest lekiem nie polecanym ze względu na bardzo wąski indeks terapeutyczny, a co za tym idzie zbyt wysokie ryzyko niedopasowania dawki i osiągnięcia stężeń toksycznych. Szybko może prowadzić do tachykardii, zaburzeń rytmu serca, drgawek, czy zwężenia naczyń mózgowych. Dodatkowo zwiększa syntezę i uwalnianie endogennych katecholamin, co przekłada się na kwasicę metaboliczną, hiperglikemię i hipokaliemię, co u ciężarnych jest bardzo niebezpiecznym i niepożądanym zjawiskiem(29). Z kolei u karmiących mam, teofilina może być z powodzeniem stosowana, ponieważ tylko w znikomym procencie przenika do mleka. W takim wypadku zaleca się brak dodatkowych metyloksantyn pod postacią kawy lub mocnej herbaty, które mogłyby niezamierzenie zwiększyć działanie leku(30).

Nie ma wielu badań na temat bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych w przypadku astmy ciężkiej podczas ciąży. Nie znaleziono również dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych podczas terapii omalizumabem(19).

Największym niebezpieczeństwem wydają się być infekcje dróg oddechowych, które to powodują zaostrzenia astmy i mogą grozić niedotlenieniem płodu(19)(25)(27). Zaostrzenie astmy należy wtedy leczyć za pomocą tlenu, szybko działających beta2-agonistów (SABA), najlepiej w postaci nebulizacji oraz wczesnym podaniu GKS o działaniu ogólnoustrojowym(19)(3). Doraźnym beta-2 mimetykiem z wyboru jest salbutamol(26). Podstawą leczenia zaostrzeń astmy u ciężarnych jest zapewnienie właściwego utlenowania (utrzymywanie $SpO_2 \geq 95\%$) oraz stałe monitorowanie płodu(3)(19)(26).

Podczas porodu należy przyjąć stałe leki podtrzymujące, a w razie potrzeby lek ratunkowy. Zaostrzenia w tym czasie są rzadkością, ale skurcz oskrzeli może się pojawić wskutek hiperwentylacji. W takim przypadku stosowany jest SABA. U noworodków, szczególnie wcześniaków należy zwrócić uwagę na hipoglikemię,

którą obserwuje się po podaniu dużych dawek beta2-agonistów w ostatnich 48h przed urodzeniem(3)(19)(25)(26).

Leki stosowane w terapii alergicznego nieżytu nosa, który często dotyka osoby chorujące na astmę na podłożu alergicznym zawierają glikokortykosteroidy (popularny OTC furoinian mometazonu) lub substancje przeciwhistaminowe (dimetynden, kromoglikan sodowy). W ciąży zwiększa się ich stopień wchłaniania(9). Tu jednak należy wziąć pod uwagę, że GKS donosowe, w tym wymieniony furoinian mometazonu ma bardzo niską biodostępność ogólnoustrojową (ok 0,46%), która jest jedną z najniższych dostępnych wśród GKS donosowych(10)(9). Z tego względu, wśród stosowanych bez recepty leków na alergiczny nieżyt nosa i /lub też nieżyt nosa spowodowany samą ciążą, to poza wodą morską, spray tego typu również w ciąży wydaje się być bezpiecznym rozwiązaniem(11).

Podobnie w przypadku kromoglikanu, który stabilizuje komórki tuczne przed degranulacją i uwolnieniem histaminy i cytokin prozapalnych, dając bardzo dobre wyniki w poprawie drożności nosa, bez skutków ubocznych wpływających na przebieg ciąży (12)(13)(14).

Doustne leki antyhistaminowe I generacji są niezalecane ze względu na dużą przenikalność przez barierę krew-mózg (15). Natomiast leki II generacji, jak cetyryzyna i loratadyna (dawna kategoria B), ze względu na dużą liczbę badań dotyczących ich działania i stosowania, można brać pod uwagę u kobiet ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze, borykających się z silnym alergicznym nieżytem nosa, obarczonych astmą jako chorobą podstawową (7)(14)(15). Nie zaleca się stosowania leków antyhistaminowych około dwóch tygodni przed planowanym terminem porodu, z powodu indukcji przedwczesnych skurczów macicy i możliwej indukcji porodu. Również podczas karmienia zaleca się nie stosować leków przeciwhistaminowych I generacji, ze względu na efekt usypiający i uspokajający. Preferowane są w tym czasie loratadyna, cetyryzyna i feksofenadyna(15).

Każda kobieta w ciąży powinna unikać narażenia na czynniki ryzyka zaostrzenia astmy. Palenie tytoniu jest bardzo szkodliwe nawet dla zdrowych kobiet w ciąży, a u chorych na astmę jest szczególnie niebezpieczne. Bardzo ważne jest również unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy. Ciężarna chora na astmę powinna wspólnie z lekarzem ustalić czynniki, które powodują u niej zaostrzenia astmy i zastosować odpowiednie metody unikania narażenia. Czynniki te to m.in. alergenzy wziewne (u chorych na astmę atopową), silne zapachy czy określone substancje chemiczne(19)(20)(26)(27).

> Podsumowanie

Astma stanowi istotny problem cywilizacyjny, na całym świecie choruje około 330 mln osób. Jednocześnie szacuję się, że aż około 45% osób mających astmę jest niezdiagnozowanych i nie leczy się odpowiednio. Dlatego najistotniejszym czynnikiem, jeśli chodzi o profilaktykę astmy, jest edukacja na temat choroby(2). Tym istotniejsze wydaje się prawidłowa edukacja kobiet i przyszłych mam na temat prawidłowego leczenia ich choroby. Ciężarna obciążona astmą powinna wspólnie z prowadzącym lekarzem pulmonologiem ustalić schemat leczenia i monitorowania choroby. Przekłada się to na dużo lepszy compliance. Kobieta nie musi i w żadnym wypadku nie powinna rezygnować z terapii. Pozwoli to uniknąć niepotrzebnego stresu i zmniejszy ilość powikłań, którym można bardzo prosto zapobiec. Przy obecnym rozwoju medycyny, można śmiało powiedzieć, że schorzenie to nie ogranicza życia, a także co najistotniejsze, nie skazuje z góry na ciężę wysokiego ryzyka, z wieloma niebezpiecznymi powikłaniami.

Piśmiennictwo

- (1) Astma oskrzelowa, Michał Pirożyński, Zbigniew Solarski, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 11/2007, s. 466-478;
- (2) <https://totylkoastma.pl/co-to-jest-astma/>, 05.2020
- (3) Interna Szczeklika 2020; Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, s.718-738
- (4) Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T), R. Pawliczak, A. Emeryk, M. Kupczyk, J. Chorostowska-Wynimko, P. Kuna, M. Kulus; Alergologia Polska – Polish Journal of Allergy 2023; 10, 1: 1–14
- (5) Farmacja kliniczna; A. Wiela-Hojeńska, E. Grześkowiak, E. Jaźwińska -Tarnawska, Ł. Łapiński; A. Skowron; MedPharm, Wrocław 2017; s.455-465
- (6) https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68628,pomiary-szczytowego-przeplywu-wydechowego-pef, aktualizacja 4.09.2018
- (7) Farmakologia kliniczna znaczenie w praktyce medycznej red. Krystyny Orzechowskiej - Juzwenko, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006, s.162-187
- (8) Farmacja kliniczna; A. Wiela-Hojeńska, E. Grześkowiak, E. Jaźwińska -Tarnawska, Ł. Łapiński; A. Skowron; MedPharm, Wrocław 2017; s.415-428
- (9) <https://farmacjapraktyczna.pl/sterydy-donosowe-w-terapii-alergicznego-niezytu-nosa/> 10.05.2022
- (10) Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy, Günther Hochhaus, 2008 Jan;30(1):1-13. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005
- (11) Comparison of once-daily intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis: are they all the same?, Barbara Yawn, MedGenMed 2006 Jan 25;8(1):23.
- (12) Mast cell stabilisers, Tao Zhang i wsp., Eur J Pharmacol. 2016 May 5;778:158-68. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.071.
- (13) Nasal sodium cromoglycate (Lomusol) modulates the early phase reaction of mild to moderate persistent allergic rhinitis in patients mono-sensitized to house dust mite: a preliminary study, Margaux Lejeune i wsp., Int Immunopharmacol. 2015 May;26(1):272-6. doi: 10.1016/j.intimp.2015.02.004.
- (14) Medical management of rhinitis in pregnancy, Keshav Kumar Gupta 1, Shahram Anari, Auris Nasus Larynx 2022 Dec;49(6):905-911. doi: 10.1016/j.anl.2022.01.014
- (15) Pregnancy: a therapeutic dilemma, Ligia Brzezińska-Wcisło i wsp., Adv Dermatol Allergol 2017; XXXIV (5): 433–438; DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71108>

- (16) <https://www.mp.pl/pacjent/ciaza/przebiegciazy/77575,zmiany-fizjologiczne-u-kobiet-w-ciazy>, Andrzej Bacz, 14.06.2021
- (17) Anatomia i fizjologia człowieka; Bogusław Gołąb, Władysław Z. Traczyk; Ośrodek doradztwa i szkolenia TUR Łódź 1997; s.302-354;
- (18) Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych w leczeniu astmy. Aktualizacja 06/2021; P. Śliwiński i wsp.; Pneumonologia Polska 2021, t.2, nr 3–4, s. 120–125; www.journals.viamedica.pl
- (19) GINA Main Report 2023
https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
- (20) Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update, Mark L. Levy and others; Primary Care Respiratory Medicine (2023) 33:7 ; <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00330-1>
- (21) Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment; Jamee R. Castillo, MD and others; Clinical Management Review, vol. 5, ISSUE 4, P.918-927, JULY 2017
- (22) Aktualizacja raportu Global Initiative for Asthma (GINA) 2022, Michał Pac, Standardy Medyczne/Pediatrica 2022 T. 19, s. 717-720
- (23) Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review, Chris Wai Hang Lo and others; Eur Respir Rev. 2023 Sep 27;32(169):230079. doi: 10.1183/16000617.0079-2023.
- (24) <https://www.astma-alergia-pochp.pl/dla-pacjenta/porady/292-leczenie-biologiczne-astmy-ciezkiej>
- (25) Astma oskrzelowa w ciąży, Ada Sawicka, Ewa Marciniowska-Suchowierska, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 5/2010, s. 413-416
- (26) Astma podczas ciąży, Tadeusz Przybyłowski,
<https://podyplomie.pl/medycyna/10615,astma-podczas-ciazy>, Medycyna po Dyplomie, 2012.09
- (27) Astma u kobiet w ciąży, Iwona Poziomkowska-Gęsicka, Kamila Błudnicka-Wojtuń, Alergoprofil, 2022, Vol. 18, Nr 1, s. 35-38,
<https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil>: 21.03.2024; 20:26,40
- (28) Tokoliza w porodzie przedwczesnym – aktualne wytyczne, Mirosław Wielgoś, Dorota A. Bomba-Opoń, Ginekol Pol. 2014, 85, s. 332-334
- (29) Theophylline Toxicity, Jonathan D. Journey; Thomas P. Bentley, StatPearls Publishing; 2023 Jun 26.
- (30) <https://www.e-lactancia.org/breastfeeding/theophylline/product/>
- (31) Astma a ciąża, Zbigniew Sankowski, 14 lipca, 2022