

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Przewlekła ciężka oporna na leczenie astma oskrzelowa

## Chronic severe refractory asthma

BERNARD PANASZEK<sup>A–F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Bernard Panaszek

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Pojęcie astmy oskrzelowej ciężkiej odpornej na leczenie szeroko przekracza ramy definiujące astmę oskrzelową ciężką. W astmie odpornej na leczenie nie uzyskuje się kontroli choroby za pomocą dużych dawek wziewnych kortykosteroidów, długo działających beta-2-mimetyków wspomaganych lekami przeciwleukotrienowymi, teofiliną o przedłużonym działaniu, systemowymi glikokortykosteroidami i omalizumabem. W tej heterogenicznej postaci astmy obserwuje się odmienne molekularne i biochemiczne markery zapalenia astmatycznego w porównaniu z astmą przewlekłą ciężką, które doprowadzają do unikatowych zmian strukturalnych w zakresie małych oskrzeli o średnicy < 2 mm. Konsekwencją problemów z kontrolą astmy są liczne próby stosowania leków alternatywnie do preparatów przeciwastrymatycznych, które jednak nie stanowią przełomu w terapii astmy odpornej na leczenie. Istotną rolę odgrywa edukacja, sprawdzanie umiejętności posługiwania się urządzeniami inhalacyjnymi oraz pisemny indywidualny plan terapii do dyspozycji chorego na astmę ciężką oporną na leczenie.

**Słowa kluczowe:** astma ciężka oporna na leczenie, unikalny patomechanizm, alternatywne próby leczenia, sposób postępowania.

**Summary** Concept of severe refractory asthma broadly exceeds the limits of definition of chronic severe asthma. In refractory asthma, achieving disease control by means of high doses of inhaled corticosteroids, long acting beta-2-agonists, supported by leukotriene modified drugs, theophylline retard, systemic corticosteroids and omalizumab, is impossible. In this heterogenic form of asthma, different from chronic severe asthma, molecular and biochemical markers of inflammation are observed, which cause unique functional and structural changes within small bronchi < 2 mm. Consequences of difficulties with achieving disease control are several attempts to introduce alternative drugs to antiasthmatic medicines, which however do not present crucial breakthrough in treatment efficacy. Substantial role is played by education, verified ability to manage inhalation devices and written individual plan of treatment available to each patient with refractory asthma.

**Key words:** refractory asthma, unique patomechanizm, alternative attempts of treatment, management.

## Wstęp

Przewlekła astma oskrzelowa, jako schorzenie charakteryzujące się szczególnym, astmatycznym zapaleniem dróg oddechowych, może być w większości przypadków całkowicie lub zadowalająco kontrolowana za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów, beta-2-mimetyków, leków przeciwleukotrienowych i teofiliny o przedłużonym działaniu. W nielicznych przypadkach kontrolę choroby uzyskuje się za pomocą systemowych glikokortykosteroidów (sGKS) i leków biologicznych, takich jak omalizumab [1]. W grupie chorych na astmę zdarzają się jednak przypadki odporne na wyżej wymienione leczenie, które stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny, co podkreślają wytyczne GINA z 2009 r. [2]. Populację pacjentów z astmą,

która wymyka się całkowicie spod kontroli, ocenia się na 5–10% wszystkich przypadków choroby – nazywanej oporną na leczenie (w szczególności GKS) trudną ciężką astmą [3]. W ostatnich latach problemy astmy ciężkiej znajdują się w centrum zainteresowań licznych grup badawczych, których wnioski zwracają uwagę na heterogeniczny charakter tej postaci choroby w aspekcie odmiennych cech molekularnych, biochemicznych i zapalnych, powiązanych z unikatowymi zmianami strukturalno-czynnościowymi [4]. Współczesne hipotezy zakładają, że istotne znaczenie patofizjologiczne w astmie ciężkiej odpornej na leczenie ma postępujące, zależne od limfocytów Th<sub>2</sub> i eozynofiliów, zapalenie astmatyczne, jednakże z nieznanymi przyczynami nie odpowiadające na leczenie GKS [5]. Niektóre badania sugerują, że oporność na GKS wynika z więk-

szego znaczenia neutrofilów w tej postaci astmy. Unikatowe zmiany strukturalne i czynnościowe w astmie ciężkiej odpornej na leczenie występują w zakresie obwodowych dróg oddechowych, drobnych oskrzeli o średnicy < 2 mm, co tłumaczy trwałe zaburzenia przepływu powietrza w oskrzelach dokumentowane różnymi badaniami czynnościowymi płuc. Podstawowymi zagadnieniami wymagającymi uporządkowania i rozwiązania pozostają czynniki ryzyka astmy ciężkiej, jej fenotypowanie, charakterystyka zapalenia astmatycznego i słaba odpowiedź na leczenie, zwłaszcza GKS. Ustalenie biomarkerów użytecznych w fenotypowaniu tej postaci astmy jest niezwykle ważne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ pozwala na rozpoznanie i prognozowanie w zakresie przebiegu choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Na ich podstawie definiuje się astmę ciężką, jako nie reagującą odpowiednio na leki przeciwastmatyczne, szczególnie wGKS, zatem trudnej do kontrolowania, a więc obfitującej w częste zaostrzenia i liczne powikłania oraz objawy uboczne kortykosteroidoterapii [6]. Klasterowa analiza cech odnoszących się do wieku wystąpienia objawów, płci, funkcji płuc, atopii i jakości życia pozwala na fenotypowanie astmy ciężkiej oraz rozszerzenie charakterystyki o utrzymywanie się eozynofilowego zapalenia, pomimo wGKS lub zapalenia neutrofilowego, opornego na wGKS w niekontrolowanej astmie.

## Czynniki ryzyka

Objawy astmy oskrzelowej pojawiają się zwykle na skutek oddziaływania wielu czynników środowiskowych, określanymi również czynnikami ryzyka na genetycznie uwarunkowaną skłonność do ujawnienia się atrybutów choroby, takich jak nadreaktywność oskrzeli czy wystąpienie zapalenia astmatycznego wywołanego alergenem na drodze IgE-zależnej. Oprócz alergenów wiele innych czynników, wśród których wymienia się dym tytoniowy, infekcje wirusowe, czynniki zawodowe, zanieczyszczenie środowiska i stres, ma istotny wpływ na pojawienie się objawów astmy [7]. Niestety, generalnie nieznane są zależności określające, w jaki sposób istotne dla rozwoju astmy czynniki ryzyka wpływają na przebieg choroby w kierunku astmy ciężkiej odpornej na leczenie. Tym niemniej niezidentyfikowane alergeny w miejscu pracy lub w domu chorego mogą pogarszać przebieg astmy, co powinno skłaniać do szczególnej dokładności diagnostycznej chorych na astmę ciężką i trudną. Niektóre badania sugerują, że nadwrażliwość na alergeny grzybów pleśniowych rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium* powoduje ciężki przebieg astmy [8]. Inne publikacje sugerują, że płęć żeńska, świsty w dzieciństwie, nadwrażliwość na aspirynę oraz wysoki indeks masy ciała (BMI) prognozują

bezpośrednio ciężki przebieg choroby. Ponadto w etiopatogenezie astmy ciężkiej odpornej na leczenie ważną rolę mogą odgrywać enterotoksyny bakteryjne, w szczególności enterotoksyny gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) kolonizującego drogi oddechowe [9]. Enterotoksyny gronkowca wykazują aktywność superantygenów, wpływając bezpośrednio – z pominięciem drogi prezentacji alergenu przez komórki APCs (*antigen presenting cell*) – na produkcję swoistej IgE, a swoista immunologiczna odpowiedź na enterotoksyny koreluje z ciężkim przebiegiem astmy.

## Kryteria rozpoznania astmy ciężkiej odpornej na leczenie

Raport GINA podaje cztery stopnie ciężkości astmy (sporadyczna, lekka, umiarkowana, ciężka), której objawy poddają się leczeniu według pięciostopniowego algorytmu postępowania terapeutycznego [10]. W większości przypadków astmy zastosowana terapia pozwala na uzyskanie kontroli nad chorobą na poziomie częściowym lub całkowitym bez względu na stopień ciężkości, a więc również w zakresie astmy ciężkiej. Problem omawiany w tym artykule dotyczy takiej postaci klinicznej astmy, która nie daje się kontrolować na jakimkolwiek poziomie, spełnia kryteria astmy niekontrolowanej mimo stosowania odpowiednich dawek leków przeciwastmatycznych, co określa zakres trudności w prowadzeniu pacjentów. Między innymi z tego powodu można się w pełni zgodzić z opinią Józefa Małolepszego [3], który tę postać choroby zdefiniował jako astmę ciężką i trudną, wykraczającą swoim przebiegiem poza kryteria astmy przewlekłej ciężkiej.

W stanowisku wypracowanym w 2000 r. przez ekspertów ATS (American Thoracic Society) przedstawiono dwa kryteria większe i siedem kryteriów mniejszych astmy odpornej na leczenie [5]. Kryteria większe obejmują: zapotrzebowanie na sGKS przez co najmniej połowę roku oraz stałe zapotrzebowanie na duże dawki wGKS: beklometazonu – 2000 µg/d, budezonidu – 1600 µg/d, cyklezonidu – 1280 µg/d, flutikazonu – 1000 µg/d u dorosłych, a u dzieci odpowiednio – 800 µg/d, 800 µg/d, 320 µg/d, 400 µg/d. Kryteria mniejsze uwzględniają:

- konieczność stosowania oprócz wGKS długo działających beta-2-mimetyków (LABA),
- codzienne zapotrzebowanie na krótko działający beta-2-mimetyk (SABA),
- utrwalone zaburzenia wentylacji ( $FEV_1 < 80\%$  wartości należnej przy dobowej zmienności PEF > 20%),
- przynajmniej 1 wizytę w roku w jednostce pomocy doraźnej,
- co najmniej 3 cykle leczenia sGKS w roku,
- szybkie pogorszenie astmy przy próbie redukcji dawki wGKS lub sGKS o 25%,

Tabela 1. Kryteria rozpoznania astmy oskrzelowej ciężkiej odpornej na leczenie [11]

| Astma ciężka oporna na leczenie – objawy utrzymujące się pomimo optymalnego leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria kliniczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria badania czynnościowego płuc i gazometrii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria leczenia farmakologicznego (zapotrzebowanie na GKS)                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciągłe utrzymujące się objawy dzienne</li> <li>– Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej</li> <li>– Objawy nocne zakłócające sen</li> <li>– Częste zaostrzenia <math>\geq 2</math> hospitalizacje w ciągu roku</li> <li>– Sporadyczne nagłe zaostrzenia o ciężkim przebiegu ze spadkiem PEF i słabą odpowiedzią na beta-2-mimetyki</li> <li>– Zaostrzenia z niewydolnością wentylacyjną, wymagające intubacji</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– FEV<sub>1</sub> lub PEF <math>\leq 60\%</math> wartości naleznej po leku rozkurczowym i trwającej 20 dni terapii sGKS dawkami <math>\geq 40</math> mg prednizonu/d u dorosłych i 1 mg/kg/d u dzieci,</li> <li>– zmienność dobową PEF <math>&gt; 30\%</math>,</li> <li>– sporadyczne, bardzo znaczne spadki PEF w okresie prawidłowej funkcji płuc,</li> <li>– przewlekła hipoksemia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– dzieci: konieczność stosowania wstawek sGKS częściej niż 2 razy na rok pomimo leczenia dużymi dawkami wGKS,</li> <li>– dorośli: przewlekłe leczenie sGKS (prednizon <math>&gt; 5</math> mg/d) pomimo stosowania dużych dawek wGKS; codziennie SABA</li> </ul> |

Stwierdzenie co najmniej 1 kryterium klinicznego i co najmniej 1 czynnościowego i/lub 1 farmakologicznego pozwala rozpoznać u chorego astmę ciężką i trudną.

– przynajmniej 1 napad astmy zagrażający życiu w przeszłości.

Według stanowiska ATS, do rozpoznania astmy ciężkiej i trudnej potrzebne są 1–2 kryteria większe i 2 kryteria mniejsze.

Polskie stanowisko w tej sprawie zostało wyartykułowane w podsumowaniu realizacji projektu stworzenia systemu opieki medycznej dla chorych na astmę oskrzelową o ciężkim przebiegu [11]. W dokumencie tym opracowano zasady identyfikacji astmy ciężkiej i trudnej na podstawie zagadnień obejmujących kryteria kliniczne, kryteria badania czynnościowego płuc i gazometrii oraz kryteria leczenia farmakologicznego. Przedstawiono w nich, oprócz danych z piśmiennictwa, również doświadczenia własne ekspertów, biorących udział w realizacji programu (tab. 1). Niewątpliwą zaletą tego opracowania jest zwrócenie uwagi na astmę chwiejną (*brittle asthma*), która charakteryzuje się nagłymi, niespodziewanymi zaostrzeniami, wymagającymi często intubacji i wentylacji mechanicznej. Wobec zagrożenia życia, do którego dochodzi w tej postaci choroby, astma chwiejna zaliczana jest również do astmy ciężkiej i trudnej.

## Rozpoznanie różnicowe

W diagnostyce astmy ciężkiej, odpornej na leczenie, należy rozpoznać schorzenia, w których występują objawy astmopodobne oraz inne zaburzenia i choroby współistniejące z astmą, będące przyczyną nieuzyskania kontroli nad chorobą. Zmiana leczenia adekwatnego do rozpoznanego schorzenia, podjęcie terapii choroby współwystępującej oraz eliminacja zaburzeń towarzyszących astmie pozwala z reguły na uzyskanie kontroli nad astmą oskrzelową.

Nierzadką przyczyną ciężkiego przebiegu astmy, częstych i gwałtownych zaostrzeń choroby jest współistniejąca dysfunkcja strun głosowych – VCD (*vocal cord dysfunction*) [12]. Czynnościowe zaburzenie ich funkcji – nieprawidłowe przywiedzenie strun głosowych – powoduje obturację dróg oddechowych i szereg objawów, które interpretowane są jako bezpośrednie zagrożenie życia. Chorzy z VCD towarzyszącą astmie często trafiają do oddziałów intensywnej terapii, gdzie również często i niepotrzebnie są intubowani i wentylowani mechanicznie. Związek między astmą a VCD nie jest jasny, może opierać się na zależnościach między nadreaktywnością krtani oraz zaburzeniami równowagi układu autonomicznego, skutkującego reflektorycznym zwężeniem górnych dróg oddechowych w czasie skurczu nadreaktywnych oskrzeli [13]. Rozpoznanie VCD jest trudne do udokumentowania – pomocne w ustaleniu rozpoznania mogą być testy prowokacyjne z czynnikiem wywołującym objawy (ostry zapach) i metacholiną oraz inwazyjna wizualizacja krtani w czasie ataku. Natomiast w okresie wolnym od objawów wizualizacja stroboskopowa krtani nie wykazuje żadnych zmian. Dysfunkcja strun głosowych często występuje u chorych z istotnymi problemami osobowościowymi i psychologicznymi, wśród których dominuje lęk, czasami paniczny, oraz objawy depresyjne, które z reguły towarzyszą astmie ciężkiej odpornej na leczenie [14].

Szczególną uwagę w diagnostyce różnicowej wymagają takie zaburzenia i schorzenia, jak: choroba refluksowa przełyku, obturacyjny bezdech w czasie snu, otyłość, nieżyt nosa i zatok, przewlekłe infekcje układu oddechowego z rozstrzeniami oskrzeli oraz alergiczna aspergiloza płucna [7].

Największy problem diagnostyczny występuje w obszarze pogranicza astmy i przewlekłej obtu-

racyjnej choroby płuc (POChP), który obejmuje astmę u palących papierosy i fenotyp oskrzelowy POChP, to jest taki, w którym dominują objawy bronchospastyczne. Część pacjentów z POChP demonstruje dominujący fenotyp oskrzelowy i stosunkowo niewielką rozedmę. W tej sytuacji niemożliwe staje się odróżnienie chorych z POChP od chorych na astmę z aktualnie odwracalną obturacją, która zmierza w kierunku choroby z nieodwracalną obturacją oskrzeli (*long standing asthma with remodeling*) [15]. W takich przypadkach pewne rozpoznanie astmy lub POChP nie jest możliwe, a dodatkową przyczyną tej niemożliwości może być współwystępowanie astmy i POChP u jednego chorego, czyli zespół nakładania się obturacyjnych chorób płuc – ZNOChP [16].

## Leczenie

Podstawą leczenia astmy ciężkiej i trudnej są wysokie dawki wGKS oraz długo działające beta-2-mimetyki. Empirycznie dodaje się do terapii również inne leki alternatywne kontrolujące przebieg astmy, takie jak antagoniści leukotrienów i teofilina o przedłużonym działaniu, chociaż nie ma pewnych danych z badań klinicznych o skali terapeutycznej efektu dodanego takiego postępowania [8]. Leki przeciwleukotrienu wydają się szczególnie wskazane u chorych, wymagających terapii ciągłej systemowymi kortykosteroidami, ponieważ pozwalają na redukcję dawki sGKS [10]. Obiecujące wyniki uzyskano ostatnio w badaniach nad skutecznością preparatu przeciwocholinergicznego o przedłużonym działaniu – bromku tiotropium w astmie niekontrolowanej za pomocą optymalnego leczenia [17]. Dodanie bromku tiotropium do wGKS w terapii astmy niekontrolowanej spowodowało poprawę funkcji płuc i zmniejszenie objawów, ale efekt był zaledwie porównywalny z dodaniem LABA (salmeterolu) do wGKS w tej próbie klinicznej.

Niezadowolająca skuteczność wysokich dawek wGKS jest wskazaniem do wykonania badania oporności na kortykosteroidy, polegającego na pomiarze FEV<sub>1</sub> po dwóch tygodniach stosowania 40 mg prednizonu na dobę. Nieuzyskanie wzrostu FEV<sub>1</sub> o 15% (200 ml) świadczy o kortykosteroidooporności, co sugeruje włączenie do leczenia alternatywnych preparatów immunosupresyjnych, takich jak: azatiopiryna, metotreksat, chlorokwina i cyklosporyna, mimo ograniczonej skuteczności tych leków w astmie ciężkiej i trudnej [18]. Istotne znaczenie terapeutyczne w takich przypadkach ma zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-IgE (omalizumab), które redukują objawy i poprawiają funkcję płuc w grupie chorych na alergiczną astmę ciężką i trudną [19].

Antybiotyki makrolidowe charakteryzują się działaniem immunomodulacyjnym, szczególnie wi-

docznym w przewlekłych zakażeniach dróg oddechowych, w których komórkami dominującymi są neutrofile. Korzystne działanie makrolidów obserwuje się w neutrofilowym zapaleniu oskrzelików oraz w mukowiscydozie. Jak wspomniano wcześniej, astma ciężka oporna na leczenie może cechować się neutrofilowym fenotypem zapalenia, zatem dodanie makrolidu do programu terapeutycznego może skutkować lepszym kontrolowaniem choroby. Istotnie, niektóre badania kliniczne wydają się potwierdzać tę hipotezę, ponieważ wykazano, że klarytromycyna zmniejsza natężenie neutrofilowego zapalenia, aktywności IL-8 oraz nadreaktywność oskrzeli w astmie ciężkiej i trudnej [20]. Z kolei antybiotyki przeciwgrzybicze, podawane w dużych dawkach i długotrwale (itronazol 200 mg dwa razy dziennie przez 32 tygodnie), poprawiają jakość życia chorych na astmę ciężką oporną na leczenie w przypadkach pacjentów nadwrażliwych alergicznie na siedem gatunków grzybów pleśniowych (dodatnie skórne testy punktowe) z wyjątkiem rodzaju *Aspergillus* [21].

Leki skierowane przeciw cytokinom (zwykle są to przeciwciała monoklonalne blokujące cytokiny: IL-4, IL-13 lub ich receptory) są również testowane w badaniach klinicznych nad astmą ciężką i trudną. W centrum zainteresowania znajduje się czynnik martwicy nowotworu TNF- $\alpha$ , który wydaje się odgrywać dużą rolę w patogenezie astmy ciężkiej i trudnej. Niestety, badanie kliniczne, które miało wykazać skuteczność terapeutyczną golimumabu (przeciwciało anti-TNF- $\alpha$ ) w astmie ciężkiej, zostało przerwane z powodu poważnych działań ubocznych zastosowanego leku [22].

Termoplastyka oskrzeli polega na zastosowaniu fal radiowych wysokiej energii, która w sposób celowany dostarczana jest przez kateter wprowadzony do oskrzeli za pomocą bronchoskopu do miejsca aplikacji. W tym punkcie energia fal radiowych zostaje zamieniona w ciepło, które zmniejsza masę mięśni gładkich oskrzeli, redukując ich nadreaktywność oraz siłę skurczu (bronchospazm). Obiecujące wyniki badań na zwierzętach nie w pełni sprawdziły się w badaniach klinicznych przeprowadzonych na grupie chorych z astmą ciężką oporną na leczenie. Przeprowadzona na dużej grupie chorych wielośrodkowa próba kliniczna randomizowana, podwójnie zaślepiona i kontrolowana placebo wykazała wprawdzie przewagę (różnicę istotną statystycznie) termoplastyki nad placebo, ale tylko w jednym punkcie, mianowicie w ciężkości zaostrzeń [23]. Natomiast porównania jakości życia, liczby hospitalizacji i nieplanowanych wizyt lekarskich nie miały istotności statystycznej, co nie kwalifikuje tej metody postępowania do rutynowego stosowania w astmie ciężkiej i trudnej, tym bardziej, że termoplastyka oskrzeli powodowała dużą liczbę działań ubocznych.



Szczegółnej uwagi wymaga ponadto astma chwiejna, którą zalicza się do astmy ciężkiej i trudnej, ponieważ w tych przypadkach w stanie pełnej kontroli choroby, braku objawów i zmienności PEF, nagle dochodzi do gwałtownego ataku astmy, który może doprowadzić do zatrzymania oddechu z koniecznością intubacji oraz wentylacji mechanicznej. Chorzy z astmą chwiejną powinni przewlekle przyjmować małe lub średnie dawki wGKS i długo działające beta-2-mimetyki, co umożliwia, w odróżnieniu od pozostałych pacjentów z astmą ciężką oporną na leczenie, podawanie obydwu leków z jednego inhalatora hybrydowego. Dynamika zaostżenia astmy ma charakter reakcji anafilaktycz-

nej, dlatego proponuje się takim pacjentom zabezpieczenie w postaci strzykawki lub autostrzykawki z adrenaliną aplikowaną domięśniowo [3].

Niezwykle istotne znaczenie ma permanentna edukacja chorych na astmę ciężką oporną na leczenie, szczególnie w zakresie sprawdzania umiejętności posługiwania się urządzeniami do inhalacji leków. Każdy chory na astmę ciężką i trudną powinien dysponować sporządzonym przez lekarza szczegółowym pisemnym planem leczenia, a planowana wizyta kontrolna powinna być w części poświęcona ocenie stopnia przestrzegania pisemnych zaleceń, czyli spolegliwości terapeutycznej pacjenta (*compliance*) [7].

## Piśmiennictwo

1. Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 1–5.
2. Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 239–49.
3. Małolepszy J. Therapeutic management in severe and difficult asthma in adults. *Pol Merk Lek* 2003; 14: 651–652.
4. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 48–59.
5. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341–2351.
6. Chung KF. Inflammatory biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 35–41.
7. Pakhale S, Mulpuru S, Boyd M. Optimal management of severe/refractory asthma. *Clin Med Insight Corc Respir Pulm Med* 2011; 5(37): 47.
8. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002; 325: 411–414.
9. Kowalski ML, Cieślak M, Pérez-Novo CA, et al. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy* 2011; 66(1): 32–38. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02379.x.
10. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–178.
11. II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ. *Astma ciężka i trudna. Zasady systemu opieki medycznej dla chorych na astmę oskrzelową o ciężkim przebiegu*. Kraków: II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ; 2003: 5–6.
12. Panaszek B. Dysfunkcja strun głosowych i jej związek za astmą. *Alergia* 2007; 2: 9–12.
13. Goldstein R, Bright J, Jones SM, et al. Severe vocal cord dysfunction resistant to all current therapeutic interventions. *Respir Med* 2007; 101: 857–858.
14. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, et al. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006; 130: 1039–1047.
15. Sciruba FC. Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. *Chest* 2004; 126: 117–124.
16. Panaszek B. Przewlekły obturacyjny zespół nakładania, współwystępowanie astmy i POChP. *Fam Med Prim Care Rev* 2010; 12: 9–14.
17. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715–1726.
18. Morjaria JB, Polosa R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *J Asthma Allergy* 2010; 3: 43–56.
19. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184–190.
20. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148–155.
21. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: the Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 11–18.
22. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 549–558.
23. 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.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii AM

Wybrzeże Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel.: 71 784-25-20

E-mail: [bernard.panaszek@am.wroc.pl](mailto:bernard.panaszek@am.wroc.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.01.2012 r.

Po recenzji: 20.02.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 15.03.2012 r.