

Iwona Grzelewska-Rzymowska,
Renata Zagdańska

Received: 06.11.2006

Accepted: 29.11.2006

Published: 31.12.2006

Astma łagodna – od patogenezy do leczenia

Mild asthma – from pathogenesis to treatment

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Katedry Pulmonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

Wojewódzki Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej, Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi.

Dyrektor: inż. Janusz Kazimierczak

Correspondence to: Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc KPiA Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel./faks 042 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

Praca finansowana ze źródeł UM w ramach pracy własnej 502-11-561

Streszczenie

Autorzy przedstawiają charakterystykę astmy łagodnej przewlekłej, metody diagnozowania i optymalne leczenie. Globalna Inicjatywa dla Astmy (GINA) podaje, że astma łagodna charakteryzuje się objawami występującymi częściej niż raz w tygodniu, lecz rzadziej niż codziennie, objawami nocnymi występującymi częściej niż dwa razy w miesiącu, lecz rzadziej niż co tydzień, prawidłową czynnością płuc (FEV_1 lub $PEF \geq 80\%$) między napadami astmy. Pacjenci z łagodną, przewlekłą astmą tworzą dużą grupę chorych, którzy rzadko z powodu swoich dolegliwości korzystają z pomocy lekarzy, chociaż czasami doświadczają ciężkich napadów duszności. Niektóre badania udowodniły, że łagodną astmę jest trudno rozpoznać, ponieważ wskaźniki wentylacji są w normie, a test odwracalności obturacji oskrzeli wypadają ujemnie. Badania indukowanej płwociny i biopsji oskrzeli udowodniły, że wskaźniki zapalenia oraz remodeling dróg oddechowych są związane z ciężkością choroby. W astmie łagodnej następstwa długotrwałego zapalenia często są takie same jak w astmie umiarkowanej. Większość dużych badań, które zajmowały się wpływem wziewnych kortykosteroidów na astmę łagodną, wykazała dużą skuteczność tej terapii. Pierwszą publikacją było badanie OPTIMA. W tym badaniu wyodrębniono dwie grupy chorych, u których przez rok oceniano skuteczność samego budezonidu w porównaniu z połączeniem budezonidu i formoterolu. Obserwowano znaczne zmniejszenie wskaźnika ciężkich zaostrzeń przypadających na jednego pacjenta na rok, dziennych i nocnych objawów astmy. Drugie badanie oceniające leczenie wziewnymi kortykosteroidami określono jako START. Badano w nim wpływ wczesnego leczenia budezonidem w łagodnej przewlekłej astmie, świeżo wykrytej. Leczenie budezonidem znacząco zmniejszyło liczbę zaostrzeń wymagających nagłych interwencji lub leczenia szpitalnego. W ostatnio publikowanej pracy wykazano, że chorzy na łagodną astmę mogą być leczeni wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami w sposób przerywany. Autorzy doszli do tego wniosku, mimo że leczenie ciągle było lepsze niż przerywane.

Słowa kluczowe: astma łagodna, wziewne glikokortykosteroidy, zapalenie dróg oddechowych, *remodeling*

Summary

The authors presented characteristic features of mild persistent asthma, the method of diagnosing and optimal treatment of this disease. The Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines describe mild, persistent asthma as having asthma symptoms more than weekly, but less than daily, nocturnal symptoms more than twice monthly, but less than weekly, with normal lung function (FEV_1 or $PEF \geq 80\%$) between asthma episodes. Patients suffering from mild, persistent asthma constitute a major portion of asthmatics. They rarely attend their physician because of symptoms of asthma, although sometimes they experience very severe attacks of dyspnoea. Some studies revealed that it is difficult to diagnose mild asthma because ventilatory parameters are normal, and bronchial reversibility test is negative. Studies based on examination of induced sputum and bronchial biopsies proved that markers of inflammation and airway remodeling airway are related to severity of disease. In mild asthma these consequences of long-term inflammation are very often as in moderate asthma. Most large studies which have studied the influence of inhaled corticosteroids

on mild asthma, revealed that this therapy is very effective. The first published was the OPTIMA trial. In this study two groups of asthmatic were selected to evaluate the efficacy of budesonide alone compared with combination budesonide and formoterol for 1 year. The rate of severe asthma exacerbation per patient per year, and days with any asthma symptoms, poorly controlled asthma days and night with nocturnal symptoms were markedly reduced. The second study evaluating inhaled corticosteroids was START trial, which examined the effects of early intervention with budesonide in new-onset persistent mild asthma. Severe asthma exacerbations which required an emergency room visits or hospitalization in budesonide group were significantly reduced. The most recently published study reported that it may be possible for patients with mild persistent asthma to be treated with intermittent courses of inhaled or oral corticosteroids. This conclusion was given despite the fact that the regular use of inhaled budesonide was better than intermittent.

Key words: mild asthma, inhaled corticosteroids, airway inflammation, remodeling

DEFINICJA I DIAGNOSTYKA

Astma, według raportu Światowej Inicjatywy dla Astmy (Global Initiative for Asthma, GINA) z roku 2002, bez względu na stopień ciężkości jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych. Zapalenie jest powiązane z nadreaktywnością oskrzeli oraz ograniczeniem przepływu i objawami ze strony układu oddechowego. Uznanie astmy jako choroby zapalnej ma bardzo duże znaczenie dla rozpoznania, prewencji i podejścia do choroby⁽¹⁾.

W raporcie GINA podano podział astmy według stopni ciężkości (tabela I), które są określone na podstawie objawów klinicznych przed podjęciem leczenia, takich jak napady duszności, obecność świszczącego oddechu i uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz na podstawie ilości leków, to jest doraźnie stosowanych β_2 -agonistów, wymaganych dziennie do optymalnego leczenia.

Astma przewlekła lekka charakteryzuje się występowaniem objawów klinicznych częściej niż jeden raz w tygodniu, ale nie codziennie, wybudzeniami z powodu objawów astmatycznych co najmniej dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu, wskaźnikiem $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej, $PEF \geq 80\%$ wartości maksymalnej dla chorego i zmiennością PEF lub FEV_1 wynoszącą od 20% do 30%.

W piśmiennictwie spotyka się pogląd, że astma pozostaje niedodiagnozowana. Wynika to głównie ze stosowania niedostatecznych narzędzi diagnostycznych.

Niedodiagnozowanie astmy staje się przyczyną niewłaściwego podejścia do chorego, a przede wszystkim zbyt późnego włączenia prawidłowego leczenia. Stan taki doprowadza do zaostrzeń astmy, często ciężkich i niebezpiecznych dla życia pacjenta, a także do przebudowy drzewa oskrzelowego (*remodeling*), które leżą u podstaw nieodwracalnych zaburzeń wentylacji. W badaniach Schaycka i wsp.⁽²⁾ wykonywanym u 1150 osób diagnozowanych w kierunku obturacji, u 86, to jest u 7%, stwierdzono obturacyjne zaburzenia wentylacji i objawy kliniczne tej obturacji. W tej grupie zaledwie 34% miało objawy kliniczne i te osoby zgłaszały się do lekarzy, a 66% bez tych objawów nie podlegało opiece lekarskiej. Ponadto z tych 34% chorych

z objawami co piąta osoba nie była zdiagnozowana przez lekarza podstawowej opieki medycznej. Badanie to dowodzi, że wielu chorych z objawami obturacji oskrzeli „umyka” uwadze lekarza. Badania wskazujące, że astma jest ciągle słabo rozpoznawana znalazły wyraz w raporcie GINA z roku 2002, w którym stwierdzono, że „astma jest w świecie niedodiagnozowana, choroba ta często jest rozpoznawana na podstawie objawów”. Dalej stwierdzono, że „badania spirometryczne, a szczególnie test odwracalności obturacji oskrzeli, zwiększa zaufanie diagnostyczne”⁽¹⁾.

Na podstawie raportu GINA rozpoznawanie astmy ustala się w oparciu o wywiad i badanie przedmiotowe oraz pełną ocenę badań czynnościowych płuc, na którą składają się: spirometria spoczynkowa, test odwracalności obturacji oskrzeli, ocena dobowej zmienności wskaźnika PEF , testy prowokacyjne oraz badanie alergologiczne.

Kliniczne objawy astmy często są łagodne i przemijające, dlatego mogą być lekceważone przez chorych, a nawet przez lekarzy. Ponadto objawy te są nieswoiste i dlatego często są traktowane jako zapalenie oskrzeli, co szczególnie dotyczy małych dzieci, u których „świszczący” oddech często pojawia się podczas wirusowego zakażenia oskrzeli. Astma może pojawiać się już u niemowląt i dzieci do 2.-3. roku życia. Dlatego dla najmłodszych dzieci zaproponowano inną definicję astmy, zgodnie z którą „astma to występowanie nawracających epizodów świszczącego oddechu i/lub uporczywego kaszlu u chorego, u którego rozpoznanie astmy jest prawdopodobne, a wykluczono inne rzadsze przyczyny objawów”.

Wskaźniki wentylacji w diagnostyce astmy. Obiektywną ocenę stopnia zwężenia oskrzeli, czyli ich obturację, określa się, dokonując pomiaru wskaźników wentylacji. Dzięki badaniom wentylacji można uściślić rozpoznanie astmy, określić stopień jej nasilenia i ocenić skuteczność leczenia. Zwężenie oskrzeli określa się na podstawie kilku typowych zmian we wskaźnikach spirometrycznych. Obniżeniu ulegają natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity*, FVC), natężona objętość wydechu sekundowa (*forced expiratory volume in 1st secondo*, FEV_1) oraz $FEV_1\%FVC$, czyli tzw. wskaźnik Tiffeneau. Analiza tego wskaźnika jest referencyjną metodą rozpoznawania obturacji. Jego war-

tość wynosząca 70% i mniej jest dolną granicą normy, ale stanowi kryterium tylko w badaniach przesiewowych kwalifikujących do dalszych badań⁽⁴⁾. Należy jednak podkreślić, że w astmie wskaźniki wentylacji mogą mieścić się w granicach normy. Dotyczy to głównie astmy łagodnej, sezonowej, a nawet umiarkowanej. Stąd jednorazowe badanie wskaźników wentylacji może dostarczyć lekarzowi błędnej oceny co do zaburzeń obturacyjnych. Także w naszych badaniach wartości FEV₁ u chorych na astmę świeżo wykrytą, nieleczonych, i astmę przewlekłą łagodną nie różniły się istotnie od tych uzyskanych u chorych na astmę umiarkowaną⁽⁵⁾.

Duże trudności napotyka się także w zakresie badań wentylacji u dzieci poniżej 5. roku życia, które nie potrafią prawidłowo wykonać wymaganych manewrów oddechowych. Wtedy jedynym sposobem udowodnienia astmy jest próbne leczenie sprowadzające się do zastosowania wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) i β₂-agonistów. Obiektywnym wskaźnikiem pomiaru zwężenia oskrzeli jest szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow*, PEF). Dobowa zmienność PEF przekraczająca 20% jest charakterystyczna dla astmy. Wskaźnik ten charakteryzuje się dużą swoistością, ale jego czułość jest ograniczona. I tak dobowa zmienność PEF nie występuje w astmie sporadycznej, może być nieuchwytna w astmie łagodnej, a także w astmie ciężkiej, w której doszło do znacznej przebudowy drzewa oskrzelowego. Zazwyczaj jednak wskaźnik PEF pozwala ocenić dobowe wahania obturacji, dobrze koreluje z wartością FEV₁ i w codziennym kontrolowaniu astmy zastępuje pomiary spirometryczne, które wymagają specjalistycznej aparatury i wyszkolonego personelu.

Według raportu GINA stopień ciężkości astmy określa się na podstawie obrazu klinicznego, to jest częstości występowania napadów duszności w dzień i w nocy oraz na podstawie wartości wskaźników wentylacji. Jednak twórcy raportu wyraźnie podkreślają, że brak zaburzeń wentylacji nie wyklucza astmy.

Test odwracalności obturacji oskrzeli. Test ten polega na stwierdzeniu poprawy FEV₁ o co najmniej 12% i 200 ml w stosunku do wartości należnej po zastosowaniu wziewnie β₂-agonisty (400 μg salbutamolu)⁽⁴⁾. Test odwracalności obturacji oskrzeli charakteryzuje się dużą swoistością i dlatego jest użyteczny w rozpoznawaniu astmy. Jednak jego poważnym ograniczeniem jest mała czułość, która odpowiada za to, że jego wartość ujemna nie wyklucza astmy. W astmie łagodnej test odwracalności obturacji oskrzeli często jest ujemny. W takim wypadku konieczne jest monitorowanie PEF z wykazaniem dobowej zmienności tego wskaźnika.

Nadreaktywność oskrzeli. W definicji astmy stwierdza się: „przewlekłe zapalenie powiązane jest ze wzrostem nadreaktywności dróg oddechowych”. Nadreaktywność oskrzeli (NO) została zdefiniowana w 1980 roku przez Bousheya i wsp.⁽⁶⁾ Oznacza ona zwiększoną skłonność oskrzeli do reagowania skurczem w warunkach narażenia na róż-

norodne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne. NO uważana jest za fundamentalną cechę astmy i dlatego jej obecność, obok dobowej zmienności PEF o ponad 20% oraz wzrostu FEV₁ po podaniu wziewnego β₂-agonisty, stanowi warunek prawidłowego rozpoznawania astmy. NO wykrywa się, stosując wziewnie nieswoiste substancje kurczące oskrzela, takie jak histamina, metacholina czy adenozylna. Testy te wykonuje się wtedy, gdy istnieją typowe, kliniczne objawy astmy, badania spirometryczne nie wykazują odchylenia od normy w zakresie wskaźników wentylacji i nie ma dowodów na zmienność obturacji. Wielkość NO wyraża się tzw. progiem, to jest najmniejszym stężeniem lub dawką substancji, które dają co najmniej 20% spadek FEV₁. Oznaczenia stężenia prowokacyjnego PC₂₀ (*provocative concentration*) lub dawki prowokacyjnej PD₂₀ (*provocative dose*) mają tę samą wartość diagnostyczną. Arbitralnie przyjęte wartości PC ≤ 8 mg/ml, z „szarą strefą” między 4 a 16 mg/ml lub PD₂₀ < 12,25 mmol metacholiny świadczą o obecności NO⁽⁷⁾.

Przy PC₂₀ > 16 mg/ml reaktywność określa się jako prawidłową. U chorych bez obturacji w badaniu wstępnym próbie prowokacji uznaje się za dodatnią przy PC₂₀ < 8 mg/ml. Wielkość PC₂₀ w granicach 4-8 mg/ml określa się jako małą, 2-4 mg/ml jako średnią, a poniżej 2 mg/ml jako dużą. Wielkość NO, obok rozpoznawania astmy służy także do oceny stopnia ciężkości choroby. W piśmiennictwie spotyka się pogląd, że wielkości NO nawet determinuje ciężkość astmy, ponieważ wynika z nasilenia zapalenia dróg oskrzelowych. Jednak w badaniach Crimi i wsp.⁽⁸⁾ NO nie korelowała z ilością eozynofili w płwocinie indukowanej w materiale z płukania oskrzelo-pęcherzykowego i w wycinkach błony śluzowej. Także w odniesieniu do wielkości NO i stopnia klinicznego nasilenia astmy nie wszyscy badacze potwierdzili korelację między tymi parametrami. I tak w badaniu własnym stwierdziliśmy, że średnia geometryczna PC₂₀ histaminy dla astmy łagodnej, ocenionej według kryteriów raportu GINA, wynosiła 0,73 (rozpiętość 0,05-7,41), dla astmy umiarkowanej – 1,17 (rozpiętość 0,05-10,9), a dla astmy ciężkiej z brakiem odwracalności obturacji – 2,25 z rozpiętością 1,12-3,89⁽⁹⁾. Stąd można stwierdzić, że NO nie pozwala na odróżnienie astmy łagodnej od umiarkowanej.

ROZPOZNAWANIE I PRZEBIEG KLINICZNY ASTMY ŁAGODNEJ

Rozpoznawanie astmy łagodnej, ze względu na znikome objawy kliniczne, napotyka poważne trudności i dlatego zawsze musi być poparte badaniami wskaźników wentylacji. Szczególnie czule – i dlatego użyteczne w ocenie stopnia ciężkości – są wskaźniki FEV₁ oraz FEV₁%FVC. U chorych na astmę łagodną i umiarkowaną stwierdzono dużą korelację między odwracalnością FEV₁, punktowym nasileniem objawów chorobowych ocenianych w tym samym dniu oraz między wielkością wskaźnika FEV₁

a przebiegiem choroby w ciągu 7 dni poprzedzających i w dniu wykonywania pomiaru⁽⁹⁾. Użyteczny jest także test nadreaktywności oskrzeli, który pozwala wykluczyć inne niż astma tło dolegliwości klinicznych⁽⁶⁾.

Drugim po rozpoznaniu astmy ważnym etapem jest ustalenie stopnia ciężkości, co także napotyka duże trudności. Liard i wsp.⁽¹⁰⁾, analizując dokumentację 4362 chorych w wieku 16-45 lat, stwierdzili, że na podstawie objawów klinicznych i FEV₁ astmę epizodyczną rozpoznano u 953 osób. Ponowna analiza dokonana w oparciu o objawy kliniczne, FEV₁ i zastosowane leczenie potwierdziła to rozpoznanie tylko u 60% tych chorych, natomiast u 22% astmę oceniono jako lekką, u 15% jako umiarkowaną, a u 3% nawet jako ciężką. Gaga i wsp.⁽¹¹⁾, badając 378 chorych na łagodną i umiarkowaną astmę, także stwierdzili, że większość chorych, mimo pozostawania pod opieką specjalisty, doznawała objawów choroby i znaczącego ograniczenia aktywności fizycznej i społeczno-towarzyskiej oraz częstych zaostrzeń. Z tej grupy aż ponad 40% pacjentów swoją chorobę traktowało jako dobrze kontrolowaną.

Przebieg kliniczny astmy łagodnej, chociaż w jej nazwie znajduje się słowo „łagodna”, może charakteryzować się ciężkimi zaostrzeniami, a nawet doprowadzać do zgonu. Analiza dokonana przez Robertsona i wsp.⁽¹²⁾ dotyczyła 51 zgonów z powodu astmy u pacjentów poniżej 20. roku życia, które wystąpiły w ciągu 3 lat od 1986 roku. Ciężką astmę rozpoznano u 36%, umiarkowaną u 31%, a lekką u 33%. Z tej grupy 32% dzieci nie było wcześniej hospitalizowanych, a w 39% przypadków zgonom można było zapobiec, ponieważ były one wynikiem nieodpowiedniej klasyfikacji i leczenia astmy (68%), opóźnienia w udzieleniu pomocy lekarskiej (47%), w ponad 50% przypadków ustalono, że *compliance* pacjenta był niedostateczny. W raporcie GINA z 2002 roku zauważono, że u 5-10% dzieci chorych na astmę uznaną jako lekka w późniejszym okresie życia rozwija się astma ciężka. Dlatego autorzy raportu podkreślają, że astmy łagodnej u dzieci nie wolno lekceważyć, sądząc, że nastąpi samoistna remisja.

Tak więc rozpoznanie astmy powinno przebiegać kompleksowo, z wykorzystaniem wszystkich narzędzi diagnostycznych i często z dłuższą obserwacją chorego. Szczególną uwagę należy zwrócić na ustalenie stopnia ciężkości, ponieważ to decyduje o zastosowanym leczeniu.

ZAPALENIE I REMODELING W ASTMIE

Czynniki genetyczne warunkujące zapalenie i zmiany strukturalne. Dotychczas mimo wielu badań nie znaleziono genu, którego udział w dziedziczeniu astmy byłby pewny, ale określono wiele regionów chromosomowych, w których znajdują się geny odpowiedzialne za rozwój astmy. Ważną rolę w rozwoju i postępie procesu zapalnego w astmie odgrywa chromosom 5, na którego krótkim ramieniu znajdują się geny dla cytokin odgrywających główną rolę w rozwoju procesu zapalnego. Należą tu geny kodujące interleukiny IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 oraz

czynnik pobudzający kolonizację granulocytów i makrofagów (*granulocyte/macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF). Także na innych chromosomach znajdują się geny dla czynników biorących udział w reakcji zapalnej. I tak na chromosomie 12 znajdują się geny dla interferonu gamma (interferon γ , INF γ). Prowadzone w ostatnich latach badania genetyczne 460 rodzin rasy kaukaskiej, u których rozpoznawano astmę, doprowadziły do znalezienia miejsca na chromosomie 20p13, gdzie znajduje się gen określony jako ADAM 33, i stwierdzono, że ma on związek z rozwojem astmy. Białka ADAM (*a desintegrin and metalloproteases*, ADAM) są metaloproteazami pełniącymi różne funkcje. Największą ekspresję genu ADAM 33 stwierdzono w mięśniach gładkich, miofibroblastach i fibroblastach, co sugeruje, że może on mieć udział w procesach zmieniających czynność komórek mięśni gładkich i fibroblastów, przyczyniając się do rozwoju nadreaktywności oskrzeli u chorych na astmę⁽¹³⁾.

Zapalenie w astmie. Najważniejszą rolę w kontroli zapalenia w astmie przypisuje się limfocytom Th₂ o fenotypie CD4+. Stanowią one dominującą populację limfocytów znajdujących w nacieku zapalnym dróg oddechowych chorych na astmę. Odpowiedź immunologiczna typu komórkowego rozpoczyna się od aktywacji limfocytów T. Jest to odpowiedź na antygeny prezentowane przez komórki pomocnicze przy udziale antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*, MHC). Najważniejszymi komórkami prezentującymi antygen w drogach oddechowych są komórki dendrytyczne, wywodzące się z komórek prekursorowych szpiku kostnego. Po fagocytowaniu antygeny komórki dendrytyczne wędrują do miejsc bogatych w limfocyty, gdzie pod wpływem cytokin dojrzewają i stają się komórkami zdolnymi do skutecznej prezentacji antygeny. Jeśli do prezentacji antygeny tzw. dzikim limfocytom CD4+ dojdzie w obecności IL-12, to powstaje populacja limfocytów Th₁, jeśli zaś prezentacji antygeny będzie towarzyszyć obecność IL-4, powstanie populacja komórek Th₂. Limfocyty Th₁ wydzielają INF γ , TNF- β , IL-2, natomiast komórki Th₂ wytwarzają przede wszystkim IL-4, IL-5 i IL-13, które spełniają pierwszoplanową rolę w rozwoju zapalenia w astmie.

Zmiany patomorfologiczne. Zapaleniu towarzyszą procesy uszkodzenia i naprawy nabłonka oskrzeli, które powodują jego strukturalne i czynnościowe zmiany. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli wywołane działaniem mediatorów i cytokin powoduje pobudzenie fibroblastów i odkładanie się złogów nieelastycznego kolagenu typu III i V pod nabłonkiem, co decyduje o pogrubieniu błony podstawnej⁽¹⁴⁾. Zjawiska te składają się na niejednorodny proces, który prowadzi do zmian ilościowych tkanki łącznej i przebudowy ściany oskrzeli, której następstwami są nadreaktywność oskrzeli, obrzęk błony śluzowej, nadmierne wydzielanie śluzu i ostatecznie niecałkowita odwracalność obturacji. Przebudowa oskrzeli może odpowiadać za ciężki przebieg astmy, słabą odpo-

wiedź na leczenie, a nawet śmierć z powodu szybko postępującej obturacji będącej następstwem skurczu mięśni gładkich, obrzęku i gęstej wydzieliny zamykającej światło oskrzeli.

W patogenezie astmy ważną rolę odgrywa nabłonek oskrzelowy. Uszkodzony nabłonek podlega stałym procesom naprawy, co prowadzi do zmian w jego budowie i czynności. Procesy naprawcze pobudza kompleks cząsteczek adhezyjnych CD44, występujący w postaci wielu izoform⁽¹⁵⁾. Jedną z nich CD44 3v jest obecna głównie w miejscach największego uszkodzenia nabłonka i posiada zdolność wiązania różnych cytokin, chemokin i czynników wzrostu stanowiąc ich swoisty magazyn⁽¹⁶⁾. Istotnymi dla procesu naprawy są: czynnik wzrostu nabłonka (*epidermal growth factor*, EGF), transformujący czynnik wzrostu α (*transforming growth factor*, TGF α), czynnik wiążący heparynę (*heparin-binding epidermal growth factor*, HB-EGF), betacelulinę, amfiredulinę. Poza uszkodzeniem komórek nabłonka u chorych na astmę dochodzi do pogrubienia błony podstawnej. Błona podstawna jest zbudowana z blaszki podstawnej i blaszki siateczkowatej. Zjawiskiem charakterystycznym dla astmy jest pogrubienie blaszki podstawnej, często określanej jako właściwa błona podstawna, oraz blaszki siateczkowatej. Do pogrubienia i zwiększenia gęstości blaszki siateczkowatej dochodzi na skutek odkładania się immunoglobulin i kolagenu typu I i III oraz fibronektyny⁽¹⁷⁾. Źródłem kolagenu są miofibroblasty, które w wyniku pobudzenia przez proces zapalny toczący się w drogach oddechowych przemieszczają się do warstwy podśluzówkowej i tam uwalniają białka i cytokiny⁽¹⁸⁾. Miofibroblasty i fibroblasty znajdują się bezpośrednio pod nabłonkiem i pozostają z nim w ścisłym kontakcie. Fibroblasty wytwarzają kolagen, włókna siateczkowate i sprężyste oraz proteoglikany i glikoproteiny bezpostaciowej macierzy pozakomórkowej⁽¹⁹⁾. Aktywność fibroblastów jest regulowana przez cytokiny i czynniki wzrostu. Miofibroblasty poza wytwarzaniem składników macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen i fibronektyna, wytwarzają także czynniki wzrostu naczyń krwionośnych, nerwów i mięśni gładkich⁽²⁰⁾.

Przebudowa dróg oddechowych dotyczy także mięśni gładkich. Do pogrubienia warstwy mięśni gładkich dochodzi poprzez wzrost liczby komórek mięśni, czyli hiperplazję, oraz przez przerost komórek, czyli hipertrofię. Wyróżnia się dwa fenotypy tych mięśni określane jako „kurczliwy” i „syntetyzujący”. „Kurczliwy” miocyty posiadają zdolność do skurczu i utrzymywania napięcia ściany oskrzeli. Komórki „syntetyzujące” tracą tę zdolność, ponieważ całkowita zawartość białka kurczącego, swoistego dla mięśni gładkich, jest w nich mniejsza, a ich główne zadanie polega na wytwarzaniu i gromadzeniu składników macierzy pozakomórkowej, a także na wytwarzaniu para- i autokrynych czynników stymulujących wzrost⁽²¹⁾. O ekspresji fenotypowej komórek mięśni gładkich decydują głównie cytokiny i różne składowe substancje pozakomórkowej. I tak białka, takie jak kolagen typu IV, elastyna czy laminina sprzyjają

ekspresji fenotypu „kurczliwego”, zaś kolagen typu I oraz fibronektyna ułatwiają przekształcenie komórek o fenotypie „kurczliwym” w fenotyp „syntetyzujący”, który w przewlekłym zapaleniu alergicznym zaczyna licznie przeważać nad fenotypem „kurczliwym”⁽²²⁾. Dodatkowo składniki macierzy pozakomórkowej wytwarzane przez tę drugą postać zmieniają miocyty „kurczliwe” w „syntetyzujące”. Macierz międzykomórkowa jest strukturą wypełniającą przestrzeń pozakomórkową ściany dróg oddechowych. Strukturę tę tworzy wiele cząstek olbrzymich wytwarzanych i wydzielanych przez komórki tkanki łącznej. Należą do nich białka, takie jak kolagen, elastyna, fibronektyna, laminina. Cząstki te są zawieszane w polisacharydowej strukturze wodnej składającej się z proteoglikanów i glikozaminoglikanów, takich jak kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, heparyna czy siarczan keratanu. Proteoglikany są źródłem cytokin i czynników wzrostu, a ponadto mogą wiązać wodę, doprowadzając do obrzęku tkanki, uwalniania mediatorów z leukocytów oraz przedłużania czasu przeżycia komórek. Największym białkiem macierzy międzykomórkowej jest kolagen. W warstwie podnabłonkowej oskrzeli chorych na astmę stwierdza się znacząco więcej kolagenu typu I i III. Do glikoprotein należą między innymi fibronektyna i tenascyna (neuronektyna), która znajduje się w warstwie podnabłonkowej oskrzeli obwodowych. U dorosłych jej działanie wiąże się ze wzrostem tkanek, ich przebudową, a także z procesami naprawy, które zachodzą w przebudowie oskrzeli. Źródłem tenascyny w procesie przebudowy ściany naczyń pozostają komórki mięśni gładkich o fenotypie „syntetyzującym”⁽²³⁾. Skład macierzy międzykomórkowej zależy od rodzaju komórek, stopnia ich różnicowania i fazy metabolicznej, w jakiej się znajdują. W normalnych warunkach zostaje zachowana równowaga pomiędzy wytwarzaniem i kontrolowanym rozkładem poszczególnych składników. Regulacja tych procesów i zachowanie odpowiedniej równowagi pomiędzy nimi zależy od równowagi pomiędzy proteazami i ich inhibitorami. W procesie tym szczególne znaczenie mają metaloproteiny macierzy międzykomórkowej (MMPs), które wybiórczo rozkładają składniki macierzy (na przykład MMP-9, której źródłem są eozynofile i makrofagi) oraz inhibitory tych enzymów, czyli tkankowe inhibitory proteaz (TIMP-1, TIMP-2). Proteiny macierzy komórkowej mogą wytwarzać także aktywne formy czynników wzrostu, przez co biorą udział w nowotworzeniu naczyń i przeroście mięśni gładkich.

PRZEBUDOWA OSKRZELI A STOPIEŃ ASTMY

Związek pomiędzy stopniem przebudowy oskrzeli a wzrostem nadreaktywności i ciężkością przebiegu astmy ciągle pozostaje dyskusyjny. Niektórzy badacze wykazywali, że u chorych z większą nadreaktywnością stopień przebudowy ściany oskrzeli jest większy⁽²³⁾, stwierdzano także

istotne różnice w grubości błony podstawnej u chorych na ciężką astmę w porównaniu z chorymi na łagodną i umiarkowaną postać choroby⁽²⁴⁾. W innych badaniach potwierdzono, że chorzy na astmę, w porównaniu z osobami zdrowymi, mieli grubszą podnabłonkową błonę podstawną. Jednak nie stwierdzono istotnych różnic między poszczególnymi grupami chorych na astmę. Ponadto wykazano, że już nawet u chorych na sporadyczną astmę pojawiają się zmiany w budowie oskrzeli wskazujące na ich przebudowę i są one porównywalne ze zmianami obserwowanymi u chorych na przewlekłą łagodną i umiarkowaną postać choroby^(25,26). Potwierdzają to badania przeprowadzone u dzieci przez Pohunek i wsp.⁽²⁷⁾, którzy badali wycinki błony śluzowej pobranej podczas bronchoskopii u dzieci diagnozowanych z powodu nawracających objawów ze strony układu oddechowego. Autorzy stwierdzili, że u dzieci, u których w ciągu następnych 22-80 miesięcy rozpoznano astmę, błaszka siateczkowata błony podstawnej była znacznie bardziej pogrubiona niż u dzieci bez astmy. Badania te wskazują, że proces przebudowy oskrzeli występuje od samego początku astmy i najprawdopodobniej rozpoczyna się wcześniej, niż pojawiają się kliniczne objawy choroby. Zespół zmian zapalno-naprawczych zachodzących w oskrzelach został przez Holgate'a i wsp.⁽²⁸⁾ określony jako troficzna jednostka nabłonkowo-mazenchymalna (*epithelial-mesenchymal trophic unit*), co odzwierciedla ścisłe powiązania w zmianach zachodzących w nabłonku oskrzeli i pozostałych warstwach ściany oskrzelowej.

Zmiany zapalne i remodeling w astmie łagodnej. W 1982 roku Laitinen i wsp.⁽²⁹⁾ jako pierwsi wykazali, że zmiany zapalne dotyczą astmy świeżo zdiagnozowanej. Potwierdzili to Vignola i wsp.⁽³⁰⁾, badając biopaty oskrzeli chorych na astmę łagodną sporadyczną i przewlekłą.

Badania wskaźników zapalenia, to jest eozynofili i stężenia białka kationowego (*eosinophil cationic protein*, ECP) w płwocinie indukowanej chorych na astmę dokonane przez Luisa i wsp.⁽³¹⁾ wykazały, że ilość eozynofili w astmie łagodnej i umiarkowanej jest podobna i znacznie większa od tej uzyskanej w grupie kontrolnej. Wykazano to także w odniesieniu do stężenia ECP, które nie różniło się znacząco w astmie łagodnej i umiarkowanej. Również Jatakanon i wsp.⁽³²⁾ wykazali zwiększoną liczbę eozynofili w indukowanej płwocinie chorych na łagodną astmę. Chetta i wsp.⁽²⁴⁾, badając grubość błony podstawnej, wykazali, że w astmie lekkiej była ona znamienne większa niż u zdrowych, a mniejsza niż u chorych na astmę ciężką.

Z badań tych wynika, że nie można znaleźć znamienych różnic we wskaźnikach zapalenia i remodelingu między chorymi na astmę lekką i umiarkowaną. Podobnie nie znaleziono różnic w wartościach nadreaktywności oskrzeli wyrażonej wartością prognozy metacholinowej⁽⁷⁾. Chociaż udowodniono, że remodeling w astmie współistnieje z zapaleniem i oba te stany decydują o przewlekłym charakterze choroby i jej postępie, to jednak dokład-

ny charakter tych powiązań ciągle nie jest w pełni znany. Najszerszej rozpowszechniony pogląd mówi, że remodeling wynika wprost z zapalenia, chociaż nie wyklucza się, że zapalenie i remodeling rozwijają się na niezależnych ścieżkach.

ASTMA ŁAGODNA – WSKAZANIE DO ZASTOSOWANIA WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

W pierwszym raporcie GINA z 1995 roku w astmie łagodnej zalecano stosowanie kromonów jako leków o działaniu przeciwzapalnym, a przy tym pozbawionych niepożądanych działań glikokortykosteroidów. Jednak prace z pierwszej połowy lat 90. udowodniły, że wczesne zastosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) wpływa dobroczynnie na przebieg astmy i zmniejsza zapalenie w błonie śluzowej oskrzeli. I tak Haahtela i wsp.⁽³³⁾, porównując wyniki leczenia budesonidem i terbutaliną u chorych ze świeżo wykrytą astmę, stwierdzili lepszą kontrolę objawów choroby, poprawę wartości porannego i wieczornego PEF, lepszą tolerancję histaminy u osób leczonych wGKS. Agertoft i wsp.⁽³⁴⁾ wykazali, że wczesne zastosowanie wGKS (budesonidu) u dzieci chorych na astmę wpływa dobroczynnie na rozwój płuc w ciągu 2 lat trwania astmy.

Ostatecznie istotną rolę wGKS w astmie łagodnej udowodniono w wieloośrodkowym badaniu START (*The Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy In Early Asthma*)⁽³⁵⁾.

Zostało ono wykonane w 32 krajach, w tym także w Polsce. Zbadano 7241 osób w wieku od 5 do 66 lat chorych na łagodną astmę. Celem badania było określenie, czy wcześniej wdrożone, to jest nie później niż 2 lata od momentu wystąpienia pierwszych objawów, i długotrwałe (3 lata) stosowanie wGKS (budesonidu) w małej dawce u chorych na świeżo rozpoznaną astmę przewlekłą lekką, niewymagających, według lekarza prowadzącego, wGKS, wpłynie na naturalny przebieg choroby. W pierwszej 3-letniej fazie badanie miało charakter próby zaślepionej, podwójnie kontrolowanej placebo. Dorośli przyjmowali 400 µg, a dzieci 200 µg budesonidu jeden raz na dobę (preparat Pulmicort-Turbuhaler) lub placebo dołączone do dotychczasowego leczenia przeciwastmatycznego. W drugiej fazie trwającej 2 lata wszyscy pacjenci otrzymywali, w próbie otwartej, budesonid. W ocenie jako kryterium pierwszorzędowe brano pod uwagę czas do pierwszego ciężkiego zdarzenia wywołanego astmą (hospitalizacja), leczenie w trybie nagłym lub zgon z powodu astmy. Oceniano także całkowitą ilość zdarzeń wywołanych astmą i czas do pierwszego włączenia glikokortykosteroidów systemowych. W badaniu START udowodniono, że leczenie łagodnej astmy małą dawką budesonidu zmniejsza o 44% ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia wywołanego astmą, wpływając pozytywnie także na inne wskaźniki świadczące o aktywności procesu chorobowego. Leczenie budesonidem tylko w niewielkim stopniu wpłynęło na poprawę

FEV₁. Tak więc badanie START zdecydowanie potwierdziło korzystne działanie wGKS w astmie łagodnej, a także wykazało, że w tej postaci astmy mogą mieć miejsce ciężkie zaostrzenia.

W 1994 roku Greening i wsp.⁽³⁶⁾ wykazali, że u chorych ze słabo kontrolowaną astmą przyjmujących dwuproponian beklometazonu w dawce 200 µg dwa razy dziennie dołączenie salmeterolu w dawce 50 µg dwa razy dziennie znacząco poprawia kontrolę astmy i wskaźniki wentylacji. Wyniki tego badania potwierdzili inni autorzy, a ostateczne udowodnienie przyniosło badanie FACET (*Formoterol and Corticosteroids (budesonide) Establishing Therapy*)⁽³⁷⁾. W ten sposób uległa zmianie koncepcja leczenia astmy ze zwiększania, w razie złej kontroli, dawki GKS, na łączenie tych leków z długo działającymi β₂-agonistami (*long acting β₂-agonist*, LAβA).

W 2001 roku O'Byrne i wsp.⁽³⁸⁾ przedstawili badanie OPTIMA, które wykonywano u chorych na łagodną astmę, według nowej koncepcji łączenia wGKS z LAβA.

Badaniem objęto 1970 chorych, w których grupa pierwsza licząca 698 chorych nie przyjmowała GKS i po okresie wstępnym, kiedy chorym podawano placebo, otrzymywali oni albo sam budesonid 100 µg dwa razy dziennie, albo łącznie z formoterolem w dawce 4,5 µg. Grupa druga, wcześniej leczona wGKS, otrzymywała dwa razy dziennie sam budesonid w dawce 100 µg lub 200 µg lub w połączeniu z formoterolem. Leczenie budozonidem w grupie pierwszej zmniejszało ciężkie zaostrzenia o 60%, a liczbę źle kontrolowanych dni o 48%. Ponadto chorzy ci mieli mniej objawów astmy, nocnych wybudzeń, przyjmowali mniej leków „ratujących” oraz stwierdzono u nich poprawę wskaźników spirometrycznych i wartości porannego PEF, które były wyższe u chorych przyjmujących budesonid w połączeniu z formoterolem. W grupie drugiej ryzyko zaostrzenia astmy spadło o 19%, a dni ze słabą kontrolą o 13%, ale różnica w liczbie dni z objawami astmy była niewielka, podobnie jak nieistotna była poprawa FEV₁ i PEF. Natomiast w grupach otrzymujących dodatkowo formoterol zmniejszyło się o 43% ryzyko wystąpienia zaostrzeń i o 30% liczba dni ze słabą kontrolą. W grupach tych znacząco poprawiły się wartości FEV₁ i porannego PEF, mniejsza była liczba dni z koniecznością stosowania leków ratunkowych i dni z objawami choroby. Stwierdzono także, że dodanie formoterolu do budesonidu w mniejszej dawce dało lepsze wyniki co do zmniejszenia liczby zaostrzeń i dni ze słabą kontrolą astmy niż zwiększenie dawki samego budesonidu. Tak więc stwierdzono, że leczenie budozonidem chorych na łagodną astmę, nieleczonych do tej pory regularnie GKS wziewnymi, przynosi znaczącą poprawę kontroli choroby, choć dodanie formoterolu u tych chorych nie daje większej poprawy. Natomiast u chorych leczonych wcześniej GKS dołączenie formoterolu daje lepsze wyniki niż zwiększenie dawki budesonidu.

Prezentowane prace dotyczące skuteczności leczenia łagodnej astmy wGKS wykazały, że dobroczynne działa-

nie tych leków ujawnia się, gdy ich stosowanie odbywa się w sposób regularny. Jednak ostatnio Boushey i wsp.⁽³⁰⁾ przedstawili jednoroczne badanie wykonane u 225 chorych na łagodną astmę, w którym leczenie regularne wGKS stosowane w jednej grupie chorych porównywali z leczeniem przerywanym włączanym w drugiej grupie otrzymującej zafirlukast (lek przeciwleukotrienowy) lub placebo, tylko wtedy, gdy chorzy mieli zaostrzenia astmy. Autorzy wnioskują, że chorzy na astmę łagodną mogą być leczeni w sposób przerywany kursami wziewnych lub doustnych glikokortykosteroidów podawanych według ustalonego planu. Jednak w badaniu tym leczenie w sposób ciągły miało znaczącą przewagę w poprawie FEV₁ i objawów astmy, zmniejszeniu nadreaktywności oskrzeli i wskaźników zapalenia. Wyniki tego badania nie pozwalają zatem zalecać przerywanego leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami, ale mogą stanowić poważną inspirację do dalszych badań.

Ostatecznie, biorąc pod uwagę wyniki tych dużych badań klinicznych oraz danych z badań nad zmianami w budowie oskrzeli u chorych na astmę, a zwłaszcza fakt, że u chorych na łagodną astmę stwierdza się wyraźne zmiany zapalne i remodeling drzewa oskrzelowego, odpowiedź na pytanie, czy stosować regularnie GKS wziewne już u chorych na łagodną postać choroby, wydaje się jednoznaczna. Wczesne wprowadzenie wGKS nie tylko łagodzi kliniczny przebieg astmy, ale zdecydowanie zmniejsza ryzyko zaostrzeń i poprawia wskaźniki wentylacji.

Chociaż w badaniu OPTIMA wykazano, że dołączenie formoterolu do budesonidu w leczeniu astmy łagodnej może dawać wyraźną korzyść, to jednak w raporcie GINA stwierdza się, że LAβA należy wprowadzić do leczenia astmy umiarkowanej, gdy standardowe leczenie wGKS nie pozwala uzyskać pełnej kontroli astmy i konieczne jest zwiększenie ich dawki. Tak więc obecnie nie ma miejsca dla LAβA w leczeniu astmy łagodnej. Ta postać astmy według raportu GINA 2005 wymaga codziennego stosowania wGKS w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Wybór i dawki wziewnego glikokortykosteroidu. W raporcie GINA z 2002 i 2005 roku do leczenia astmy zalecano podawanie wGKS, takich jak dwuproponian beklometazonu, budesonid lub flutikazon, z inhalatorów ciśnieniowych pMDI (*pressured Metered Dose Inhaler*) lub proszkowych (*Dry Powder Inhaler*, DPI). W astmie łagodnej zaleca się dwuproponian beklometazonu w dawce od 200 do 500 µg lub inny wGKS w dawce równoważnej, to jest budesonid 200-400 µg lub flutikazon 100-250 µg. W leczeniu dzieci dawki wGKS powinny być dwukrotnie mniejsze.

Dwuproponian beklometazonu i flutikazon powinny być stosowane dwa razy dziennie. Natomiast budesonid jest tak samo skuteczny, gdy podawany jest dwa razy lub jeden raz na dobę. Jones i wsp.⁽⁴⁰⁾ udowodnili to w badaniu klinicznym, w którym PEF poranny i wieczorny nie różniły się znacząco, gdy budesonid podawany był w dawce 200 µg dwa razy na dobę lub 400 µg

jeden raz na dobę rano lub wieczorem. To działanie budezonidu wynika z tworzenia nieaktywnej puli w komórkach nabłonka oskrzelowego. Zestryfikowany budezonid w miarę spadku jego stężenia podlega hydrolizie, dając aktywną postać leku⁽⁴¹⁾.

W ostatnich latach w inhalatorach ciśnieniowych zmieniono nośnik leku z freonowego (chlorofluoroalkan, CFC) na bezfreonowy (hydrofluoroalkan, HFA). Nowy nośnik powoduje, że w inhalatorach typu pMDI zmienia się frakcja cząsteczek niektórych wGKS na superdrobnocząsteczkowe, co poprawia depozycję płucną wGKS nawet ponad 50%, podczas gdy na nośniku freonowym wynosi ona 10-15%. Obecnie na nośniku HFA jest dwupropionian beklometazonu. Dawkowanie tej nowej formy musi być obniżone do 50% stosowanej poprzednio, tak że w astmie łagodnej zalecana jest mała dawka, to jest 100-250 µg⁽¹⁾. Innym GKS, który występuje w inhalatorach typu MDI z nośnikiem HFA, jest cyklezonid. Ten wGKS, podobnie jak dwupropionian beklometazonu, jest prolekiem aktywowanym w komórkach nabłonka dróg oddechowych przy udziale endogennych esteraz do formy aktywnej posiadającej silną aktywność przeciwzapalną. Cyklezonid charakteryzuje się także dużą, ponad 50% depozycją płucną. Jego skuteczność wykazano w wielu badaniach wykonywanych u chorych na astmę, w tym także na jej postać łagodną⁽⁴²⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute World Health Organization. 02-3569, 2002.
- Van Schayck C.P., Chavannes N.H.: Detection of asthma and chronic pulmonary disease in primary care. *Eur. Respir. J.* 2003; 21, (Suppl. 39): 16-22.
- Warner J.O., Neijens H.J., Landau L.I.: Asthma: a follow up statement from an international pediatric consensus group. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 240-248.
- Zalecenia Polskiego Towarzystwa Fizjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 6-42.
- Górska-Ciebiada M., Ciebiada M., Górski P., Grzelewska-Rzymowska I.: Zachowanie się stężenia sICAM-1 i TNF-α w surowicy u chorych na astmę. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11 Suppl. 1: 249 (A).
- Boushey H.A. i wsp.: Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 389-413.
- Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J.: Nadreaktywność oskrzeli i nieswoiste testy prowokacji dooskrzelowej w diagnostyce astmy. *Terapia* 2004; 11: 16-22.
- Crimi E., Spaneyello A., Neri M. i wsp.: Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 4-9.
- Tymińska K., Grzelewska-Rzymowska I., Gondorowicz K. i wsp.: The relationship between clinical symptoms of asthma and ventilatory parameters. *Curr. Pneum.* 1998; 2: 33-36.
- Liard R., Leynaert B., Zureik M. i wsp.: Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 615-620.
- Gaga M., Papageorgiou N., Zervas E. i wsp.: Control of asthma under specialist care: is it achieved? *Chest* 2005; 128: 78-84.
- Robertson C.F., Rubinfeld A.R., Bowes G.: Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 13: 95-100.
- Van Eerdeewegh P., Little R.D., Dupuis J., Del Mastro i wsp.: Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418: 426-430.
- Bousquet J., Jeffrey P.K., Busse W.W. i wsp.: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1720-1745.
- Peroni D.G., Djukanovic R., Bradding P.: Expression of CD44 and integrins in bronchial mucosa of normal and mildly of asthmatic subjects. *Eur. Resp. J.* 1996; 9: 2236-2242.
- Lackie P.M., Baker J.E., Gunther U., Holgate S.T.: Expression of CD44 isoforms is increased in the airway epithelium of asthmatic subjects. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 1997; 16: 14-22.
- Roche W.R., Beasley R., Williams J.H., Holgate S.T.: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1: 520-524.
- Wilson J.W., Li X.: The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 363-371.
- Sheppard M.N., Harrison N.K.: New perspectives on basic mechanisms in lung disease. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblasts activation in fibrosing alveolitis. *Thorax* 1992; 47: 1064-1074.
- Leslie K.O., Mitchel J., Low R.: Lung myofibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton* 1992, 22: 92-98.
- Hall I.P., Widdop S., Townsend P., Daykin K.: Control of cyclic AMP content in primary cultures of human airway smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 107: 422-428.
- Thyberg J., Hultgradh-Nilsson A.: Fibronectin and the basement membrane components laminin and collagen type IV influence the phenotypic properties of subculture rat aortic smooth muscle cells differently. *Cell Tissue Res.* 1994; 276: 263-271.
- Cho S.H., Seo J.Y., Choi D.C. i wsp.: Pathological changes according to the severity of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 1210-1219.
- Chetta A., Foresi A., Donno M.D. i wsp.: Airway remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of asthma. *Chest* 1997; 111: 852-857.
- Chu W.W., Halliday J.L., Martin R.J. i wsp.: Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1936-1944.
- Vignola A.M., Pascal C., Campell A.M. i wsp.: Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 403-409.
- Pohunek P., Roche W.R., Tartzikova J. i wsp.: Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa in children with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000, 11: 160-168.
- Holgate S.T., Lackie P.M., Howarth P.H. i wsp.: Activation of the epithelial mesenchymal trophic unit in the pathogenesis of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001; 124: 253-258.
- Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T.: Airway mucosal inflammation even in patient with newly diagnosed asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 147: 697-704.
- Vignola A.M., Chanez A.M., Campbell F., Souques B. i wsp.: Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 403-409.

31. Louis R., Lau L.C., Bron A.O. i wsp.: The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 9-16.
32. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J.: Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 64-72.
33. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T.: Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 388-392.
34. Agertoft L., Pedersen S.: Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir. Med.* 1994; 88: 373-381.
35. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W.: On behalf of the START Investigators Group: Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361, 1071-1076.
36. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G.: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 23; 344 (8917): 219-224.
37. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. i wsp.: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405-1411.
38. O'Byrne P.M., Barnes P., Rodriquez Z., i wsp.: Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392-1397.
39. Boushey H.A., Sorkness C., King T.S. i wsp. Regular controller therapy versus intermittent inhaled corticosteroids for persistent mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1519-1528.
40. Jones A.H., Langdon C.G., Lee P.S. i wsp.: Pulmicort Turbohaler once daily as initial prophylactic therapy for asthma. *Respir. Med.* 1994; 88: 293-299.
41. Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E. i wsp.: Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 623-630.
42. Kaczmarek J., Kuna P.: Cyklezonid – nowy, bezpieczny glikokortykosteroid do leczenia astmy. *Terapia* 2005; 4: 6-8.