

Iwona SAK
Ryszard KURZAWA

Prowokacje oskrzelowe w diagnostyce astmy oskrzelowej

Klinika Alergologii i Pulmonologii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,
Oddział w Rabce-Zdrój
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Ryszard Kurzawa

Słowa kluczowe:

- astma oskrzelowa
- nadreaktywność oskrzeli
- testy prowokacji oskrzeli

Key words:

- asthma
- bronchial hyperreactivity
- bronchial challenge tests

Testy prowokacji oskrzeli użyteczne są w diagnostyce trudnych przypadków astmy oskrzelowej. Różne bodźce prowokujące zarówno bezpośrednie jak i pośrednie wykorzystuje się do badania nadreaktywności oskrzeli. Bodźce bezpośrednie takie jak metacholina i histamina wywołują skurcz oskrzeli pobudzając głównie mięśnie gładkie dróg oddechowych. Natomiast bodźce pośrednie (wysięk, nieizotoniczne roztwory, adenozyzna, mannitol) powodują obturację dróg oddechowych wtórnie w wyniku aktywacji komórek zapalnych i nerwowych, które z kolei uwalniają mediatory zapalne odpowiedzialne za skurcz oskrzeli. Testy prowokacji pośredniej są mniej czułe, ale bardziej swoiste w porównaniu z prowokacjami bezpośrednimi, co czyni je testami bardziej użytecznymi w diagnostyce różnicowej astmy oskrzelowej.

Bronchial challenges in asthma diagnosis

The bronchial challenge tests are useful in diagnosis of difficult cases of asthma. Different stimuli both indirect and direct are applied to assess bronchial hyperreactivity. Direct stimuli e.g. methacholine and histamine cause airway limitation by acting on airway smooth muscle. By contrast, indirect stimuli (exercise, nonisotonic aerosols, adenosine, mannitol) cause airway limitation by activating inflammatory cells and neuronal cells which release mediators to cause secondary bronchoconstriction. Bronchial challenges with direct stimuli are less sensitive but more specific than the direct challenges and they are more helpful in the differential diagnosis of asthma.

Kluczowym elementem rozpoznania astmy jest wywiad osobniczy ewentualnie poparty dodatnią próbą rozkurczową. Niemniej w sytuacjach niejasnych klinicznie użyteczne mogą być testy prowokacji oskrzeli mające na celu ocenę reaktywności oskrzeli. Paleta możliwych do wykonania badań jest szeroka, a z punktu widzenia mechanizmu prowokowania bronchokonstrykcji, jak i praktyki lekarskiej użyteczny okazuje się podział na testy bezpośrednie i pośrednie (tabela I).

W testach bezpośrednich substancja prowokująca wywołuje skurcz oskrzeli pobudzając odpowiedni receptor na komórkach efektorowych głównie mięśni gładkich, ale również gruczołów śluzowych i naczyń krwionośnych. Z tego względu testy bezpośrednie są wyłącznie testami farmakologicznymi. W testach pośrednich obturacja dróg oddechowych następuje w wyniku aktywacji przez bodziec prowokujący komórek zapalnych i nerwowych, które z kolei uwalniają mediatory zapalne lub cytokiny odpowiedzialne za skurcz oskrzeli. Ze względu na szeroki wachlarz mediatorów uwalnianych pod wpływem bodźców pośrednich, po prowokacji może wystąpić okres refrakcji, w tym refrakcja krzyżowa pomiędzy różnymi bronchospazmogenami.

Różnice między testami prowokacyjnymi w sposobie prowokowania skurczu decydują o różnej wartości diagnostycznej tych badań. W diagnostyce astmy próby prowokacyjne bezpośrednie charakteryzują się dużą czułością, ale małą swoistością. Z kolei testy prowokacji pośredniej są wysoce swoiste, ale zazwyczaj

Tabela I
Rodzaje bodźców używanych w prowokacjach oskrzelowych.
Different stimuli applied to bronchial challenges.

Bezpośrednie	Pośrednie
<i>Farmakologiczne</i>	<i>Czynniki fizyczne</i>
Histamina Metacholina Karbachol Acetylocholina Leukotrieny C4/ D4/ E4 Prostaglandyna D2	Wysięk Woda destylowana Hiper- i hiposmotyczny roztwór NaCl Hiperwentylacja zimnym i/lub suchym powietrzem
	<i>Farmakologiczne</i>
	Monofosforan adenozyzny, adenozyzna Mannitol Bradykinina Popranolol Tachykininy (substancja P, neurokinina A) SO ₂
	<i>Inne</i>
	ozon, PAF, endotoksyna (LPS), alergen, aspiryna

mało czułe. Innymi słowy ujemny wynik prowokacji bezpośredniej z dużym prawdopodobieństwem pozwala wykluczyć czynną astmę, natomiast dodatni wynik testu z użyciem bodźca pośredniego, pozwala potwierdzić rozpoznanie tej choroby.

Zasada ogólna wykonania prowokacji oskrzelowej polega na ekspozycji oskrzeli na bodziec prowokujący a następnie badaniu zachowania się oskrzeli pod wpływem spasmogenu. Ocena drożności oskrzeli następuje przez pomiar krzywej przepływ-objętość lub znacznie rzadziej bodypletyzmozografię. Przy przeprowadzaniu testów ekspozycyjnych ustalone zostały progi spadku drożności

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Ryszard Kurzawa

Klinika Alergologii i Pulmonologii

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział w Rabce-Zdrój

34-700 Rabka Zdrój, ul. Prof. Rudnika 3b

Tel.: 0 18 26 76 060

e-mail: iwonasak1@wp.pl

Tabela II
Progi reakcji dodatnich oskrzelowych testów prowokacyjnych.
Thresholds of positive reaction to bronchial challenges.

Rodzaj bodźca prowokującego	Kryterium reakcji dodatniej mierzone spadkiem FEV1(%)	Kliniczne znaczenie
Histamina	20	8 mg/ml
Metacholina	20	4-8 mg/ml
Karbachol	20	?
Wysięk	10 lub 15	dodatni
Izokapniczna wentylacja zimnym/suchym powietrzem	10 lub 20	dodatni
Hipertoniczny roztwór NaCl	15 lub 20	6 ml
Woda destylowana	15 lub 20	6 ml
Adenozyna, Adenozynomonofosforan (AMP)	20	?
Mannitol	15	?
Aspiryna	20	dodatni
Alergen	20	dodatni

Tabela III
Czynniki zmieniające nadreaktywność oskrzeli.
Factors that modify bronchial responsiveness.

Nasilające	Czas działania
Infekcja układu oddechowego	2-6 tyg.
Żywa atenuowana szczepionka wirusowa	6 tyg.
Prowokacja alergenem lub ekspozycja na alergen	1-3 tyg.
Ekspozycja na dym tytoniowy	Nieznany
Zanieczyszczenia atmosferyczne	1 tyg.
Zawodowe czynniki uczulające	kilka miesięcy
Ciężki wysięk	24h
Zmniejszające	Czas działania
Krótko działający β2-agoniści	6-8 h
Długo działający β2-agoniści	48 h
Ipratropium	24 h
Tiotropium	powyżej 1 tyg.
Teofilina krótko-/długo działająca	12/48 h
B2-agoniści w formie doustnej	24 h
Kromoglikan dwusodowy	8 h
Nedokromil sodu	48 h
Leki antyleukotrienowe	24 h
Sterydy wziewne i doustne	nieznany
Produkty spożywcze: kawa, herbata, cola, czekolada	w dniu badania

oskrzeli (zazwyczaj mierzone spadkiem FEV1), po osiągnięciu których, kończy się badanie (tabela II). W większości testów bodziec prowokujący podawany jest stopniowo we wzrastających dawkach lub stężeniach i wówczas można wykreślić krzywą dawka-odpowiedź. W przypadku tych najczęściej wykorzystywanych

Tabela IV
Leki wpływające na wynik prowokacji oskrzeli alergenem.
Drugs that affect the bronchial allergen challenge.

Lek	Czas odstawienia
Krótko działający β2-agoniści	12 h
Długo działający β2-agoniści	48 h
Ipratropium	24 h
Tiotropium	powyżej 1 tyg
Teofilina w zależności od preparatu	12-48 h
B2-agoniści w formie doustnej	48 h
Kromony	12-24 h
Leki antyleukotrienowe	1-2 tyg
Sterydy wziewne/doustne	1-2 tyg/4-6 tyg
Antyhistaminiki	1-2 tyg

testów ekspozycyjnych określone zostały wielkości bodźca prowokującego, przy których dodatni wynik badania pozwala potwierdzić z dużym prawdopodobieństwem rozpoznanie astmy oskrzelowej (tabela II).

Warunkiem wykonania testów jest konieczność eliminacji czynników zakłócających tzn. nasilających lub zmniejszających odpowiedź oskrzeli na prowokujący czynnik (tabela III). Przed wykonaniem farmakologicznych testów bezpośrednich należy odstawić leki bronchodilatoryjne oraz w przypadku prowokacji histaminą dodatkowo leki przeciwhistaminowe na 3-4 dni, natomiast nie ma potrzeby choć jest zalecana rezygnacja z leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidy wziewne, leki antyleukotrienowe, kromony).

W przypadku testów pośrednich należy zrezygnować z podawania zarówno leków rozszerzających oskrzela, przeciwzapalnych jak i przeciwhistaminowych. Z kolei przygotowanie do testu prowokacji oskrzeli alergenem wymaga dodatkowo dłuższego odstawienia leków przeciwzapalnych i przeciwhistaminowych (tabela IV).

Piśmiennictwo

- Anderson SD, Brannan J, Spring J et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 758-65.
- Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Goodfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995, 50, 511-516.
- Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163, 1514-1515.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing -1999. *Am J Respir. Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.
- Brzostek D. Nadreaktywność oskrzeli. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2004, 169-191.
- Joos GF, O'Connor B, Anderson SD et al. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1050-1068.
- Melillo G, Bonini S, Cocco G et al. Provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 75: (suppl. 35), 5-36.
- Subbarao P, Brannan JD, Ho B et al. Inhaled mannitol identifies methacholine-responsive children with active asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 291-298.
- Sterk PJ, Fabbri IM, Quanjer PhH et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6: (Suppl. 16), 53-83.
- Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006. *Med. Prakt.* 2007 wyd.spec. 1.