

## Rozdział 2.6

# Badanie nadreaktywności oskrzeli

Nadreaktywnością oskrzeli (AHR) nazywamy stan charakteryzujący się ich nadmierną odpowiedzią na zadziaływanie bronchokonstryktora. Odzwierciedleniem nadwrażliwości na ten bodziec jest obturacja drzewa oskrzelowego [1]. Z taką reakcją układu oddechowego spotykamy się w wielu schorzeniach, chociaż powszechnie przypisuje się ją astmie oskrzelowej. Do obiektywnej oceny stopnia nadreaktywności oraz identyfikacji czynników wywołujących skurcz oskrzeli służą testy prowokacyjne.

### Testy prowokacyjne

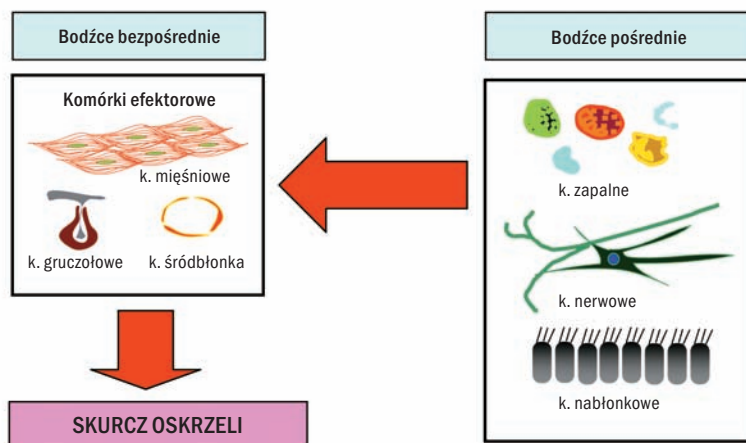
Zasadą przeprowadzania testów prowokacyjnych jest inhalacja substancji lub poddanie pacjenta działaniu takich czynników, które są w stanie wywołać skurcz oskrzeli. Podstawowym parametrem mierzonym podczas testów prowokacyjnych jest nasiloną pojemność wydechowa pierwszosekundowa ( $FEV_1$ ). Rzadziej wykorzystuje się inne parametry, takie jak szczytowy przepływ wydechowy (PEF), opór dróg oddechowych (Raw), specyficzną przewodność dróg oddechowych (sGaw), a ostatnio także czynnościową pojemność zalegającą (FRC).

Jeśli przed podaniem substancji prowokującej wykonujemy inhalację rozpuszczalnika, w którym rozpuszczona jest ta substancja, to pomiar wykonany po jej inhalacji jest wartością wyjściową. W przypadku wdychania substancji prowokującej skurcz oskrzeli wynik przedstawiamy jako to stężenie, które wywołuje spadek wartości  $FEV_1$  o 20%.

Znanych jest bardzo dużo czynników mogących wywołać reakcję bronchospastyczną, lecz do kanonu prowokacji dooskrzelowych weszło tylko kilka z nich. Najczęściej wykonywanymi testami są testy z metacholiną, histaminą oraz wysiłkowy, rzadziej z 4,5% NaCl czy z adenozyzną (AMP).

Testy prowokacyjne możemy podzielić na prowokacje bodźcami pośrednimi i bezpośrednimi (ryc. 2.6.1).

Prowokacje bodźcami bezpośrednimi to te, podczas których oddziałujemy od razu na komórki mięśni gładkich oskrzeli, będące najważniejszymi komórkami efektorowymi. W testach prowokacyjnych bodźcami pośrednimi skurcz oskrzeli wywołany jest za pośrednictwem mediatorów wyzwalanych z komórek innych niż efektorowe. Dopiero te mediatory, działając na komórki efektorowe, powodują skurcz oskrzeli. Przegląd tych czynników został przedstawiony w tabeli 2.6.1 [2, 8].



Rycina 2.6.1. Mechanizm działania bodźców pośrednich i bezpośrednich

Tabela 2.6.1. Podział bodźców prowokacyjnych	
Bodźce pośrednie	Bodźce bezpośrednie
<p><b>Bodźce fizyczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wysiłek</li> <li>• nieizotoniczne roztwory soli,</li> <li>• hiperwentylacja suchym powietrzem</li> </ul> <p><b>Bodźce farmakologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adenozyina</li> <li>• tachykininy</li> <li>• bradykinina</li> <li>• propranolol</li> <li>• SO<sub>2</sub></li> </ul> <p>Endotoksyna (LPS) Czynnik aktywujący płytki (PAF) Ozon Substancje selektywne: • aspiryna i NLPZ • alergeny</p>	<p><b>Bodźce farmakologiczne:</b></p> <p>antagoniści receptorów muskarynowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acetylocholina</li> <li>• metacholina</li> <li>• karbachol</li> </ul> <p>histamina prostaglandyna D<sub>2</sub> leukotrieny C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub></p>

Testy pośrednie lepiej korelują z natężeniem procesu zapalnego niż testy bezpośrednie.

Porównując testy prowokacyjne bodźcami pośrednimi i bezpośrednimi, nie stwierdzono istnienia ścisłej korelacji pomiędzy nimi. Test wysiłkowy, z hipertonicznymi roztworami soli i test z adenozyiną są mniej czułe, ale za to bardziej swoiste dla astmy oskrzelowej niż testy bezpośrednie. Prowokacje bodźcami pośrednimi wykazują także większą wrażliwość na stosowane leki przeciwzapalne.

Testy z użyciem bodźców bezpośrednich charakteryzują się wysoką czułością w wykrywaniu nadreaktywności oskrzeli, ale niższą swoistością dla astmy oskrzelowej. Mniejszy wpływ na wynik tych prowokacji ma leczenie przeciwzapalne, w tym stosowanie kortykosteroidów inhalacyjnych. Oba rodzaje badań stanowią ważne narzędzie w postępowaniu diagnostycznym. Najważniejsze różnice przedstawiono w tabeli 2.6.2.

**Tabela 2.6.2. Porównanie testów prowokacyjnych bodźcami pośrednimi i bezpośrednimi [1]**

- Testy prowokacyjne bodźcami pośrednimi i bezpośrednimi słabo korelują ze sobą.
- W patofizjologii skurczu oskrzeli, wywołanym bodźcami pośrednimi, odgrywa rolę wiele komórek, a za tym i wiele mediatorów, w tym: histamina, leukotrieny, prostaglandyny, acetylocholina oraz neuropeptydy.
- Inhalacja kromonów, furosemidu bądź heparyny jest w stanie zapobiec skurczowi oskrzeli spowodowanemu bodźcami pośrednimi (nie ma takiego wpływu na bodźce bezpośrednie).
- Po zadziałaniu bodźca pośredniego obserwowane jest zjawisko tachyfilaksji na kolejny bodziec pośredni (taki sam lub z tej samej grupy).
- Testy pośrednie lepiej korelują z natężeniem procesu zapalnego niż testy bezpośrednie.

### Wskazania do przeprowadzenia testów prowokacyjnych

Testy prowokacyjne są powszechnie stosowane w praktyce lekarskiej, gdzie są wykorzystywane do **diagnostyki astmy oskrzelowej**. Przeprowadzamy je wtedy, gdy pacjent podaje objawy sugerujące rozpoznanie astmy oskrzelowej – takie jak duszność, kaszel i świszczący oddech, występujące zwłaszcza: w kontakcie z zimnym powietrzem, po wysiłku, w czasie infekcji, po kontakcie z substancjami chemicznymi i alergenami w miejscu pracy, po ekspozycji na alergeny – a nadreaktywności oskrzeli nie zdołano potwierdzić za pomocą próby rozkurczowej (prawidłowa wyjściowa spirometria) lub zmienności PEF.

Najczęściej wykonywany w takim przypadku jest test z metacholiną lub histaminą.

Innym często stosowanym w klinice testem jest prowokacja wysiłkiem fizycznym. Dodatni wynik testu wysiłkowego, ze względu na wysoką swoistość, potwierdza rozpoznanie astmy oskrzelowej, a także wykazuje wysiłkowy komponent schorzenia. Szczególne znaczenie ma przeprowadzanie tego testu u osób, które z racji zawodu narażone są na wykonywanie intensywnego wysiłku fizycznego (np. funkcjonariusze policji, wojska, straży pożarnej itp.) niejednokrotnie w trudnych warunkach.

Oprócz wskazań diagnostycznych istnieją również **orzecznice**, zwłaszcza u osób z podejrzeniem astmy zawodowej oraz uchylających się od służby wojskowej. Często w przypadku diagnozowania chorego z podejrzeniem astmy zawodowej testy prowokacyjne służą nie tylko do potwierdzenia rozpoznania, ale także do identyfikacji czynnika wywołującego bronchospazm (testy prowokacyjne ekspozycyjne, testy z alergenem). W tych przypadkach szczególną uwagę należy zwracać na powtarzalność pomiarów spirometrycznych. Niekiedy wskazane jest również przeprowadzenie próby z użyciem placebo.

Testy prowokacyjne są również szeroko stosowane w badaniach klinicznych o charakterze naukowym w celu potwierdzenia rozpoznania astmy oskrzelowej oraz jako jeden z czynników mierzących efekt działania stosowanych w badaniach leków.

### Przeciwwskazania do wykonania testów prowokacyjnych

Testy prowokacyjne obarczone są ryzykiem nasilenia bądź wywołania duszności bronchospastycznej, z tego powodu ważne jest określenie takich wstępnych parametrów wentylacyjnych płuc, przy których przeprowadzenie prób jest jeszcze bezpieczne. Opinie badaczy na ten temat nie są jednoznaczne [2, 3, 1]. Większość z nich uważa, że względnym przeciwwskazaniem do wykonania testów prowokacyjnych jest wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> poniżej 65–75% normy lub 1,5 l. Wartości FEV<sub>1</sub> mniejsze od 50% lub 1,0 l są traktowane jako przeciwwskazanie bezwzględne [2, 3, 1].

Podczas badań prowokacyjnych pacjent wielokrotnie wykonuje spirometrię wymagającą intensywnego wysiłku oddechowego, dlatego nie powinno się ich przeprowadzać u chorych z chorobą niedokrwienną serca, niestabilizowanym nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem aorty. Wszystkie bezwzględne i względne przeciwwskazania zostały przedstawione w tabeli 2.6.3.

**Tabela 2.6.3. Przeciwwskazania do wykonania testów prowokacyjnych [2, 3]**

Bezwzględne przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> normy lub <math>&lt; 1,0</math> l [3] <math>FEV_1 &lt; 1,2</math> l [1],</li> <li>• udar mózgu przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy [3, 1],</li> <li>• ostry incydent choroby niedokrwiennej serca w ciągu 3 miesięcy [3, 1],</li> <li>• nadciśnienie tętnicze skurczowe <math>RR &gt; 200</math> mm Hg, rozkurczowe <math>RR &gt; 100</math> mm Hg [3, 1],</li> <li>• tętniak aorty [3, 1].</li> </ul>
Względne przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1 &lt; 60\%</math> normy lub <math>&lt; 1,5</math> l [3],</li> <li>• niemożność wykonania prawidłowego i powtarzalnego manewru oddechowego [3, 1],</li> <li>• ciąża [3, 1],</li> <li>• okres laktacji [3],</li> <li>• stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, np. w miastonii [3],</li> <li>• epilepsja wymagająca leczenia [1],</li> <li>• zaostření astmy oskrzelowej [1],</li> <li>• obturacja wywołwana nasilonymi manewrami oddechowymi [1].</li> </ul>

Istotnym przeciwwskazaniem jest też niemożność zapewnienia bezpieczeństwa osobom badanym. Badania prowokacyjne powinny być przeprowadzane w odpowiednio przygotowanych pracowniach zaopatrzonych w sprzęt i leki konieczne w leczeniu gwałtownych duszności. Zalecane jest stosowanie pulsoksymetru oraz łatwy dostęp do tlenu. Podstawowe znaczenie ma doświadczenie personelu medycznego w rozpoznawaniu objawów obturacji oskrzeli i umiejętność ich leczenia. Nad pracownią wykonującą bronchoprowokacje nadzór powinien sprawować lekarz.

### Przygotowanie pacjenta do testów prowokacyjnych

Zasadą przeprowadzania testów prowokacyjnych jest wywołanie reakcji skurczowej oskrzeli. W każdym przypadku istnieje możliwość wystąpienia niekontrolowanego bronchospazmu, będącego stanem zagrożenia życia. Z tego powodu, jeśli istnieją wskazania do przeprowadzenia prowokacji, powinniśmy tak przygotować chorego, by uzyskany wynik był możliwie jednoznaczny, a przebieg badania obarczony jak najmniejszym ryzykiem. Wymaga to wykluczenia wszystkich czynników zarówno nasilających, jak i redukujących reaktywność oskrzeli.

Błędne jest wykonanie testów prowokacyjnych w okresie poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli, w ciągu 4 h po inhalacji dymu tytoniowego, a zwłaszcza w czasie działania leków wpływających na wynik bronchoprowokacji. Czynniki nasilające nadreaktywność oskrzeli zostały wymienione w tabeli 2.6.4.

**Tabela 2.6.4. Czynniki zwiększające nadreaktywność oskrzeli**

- ekspozycja na alergeny: 1–3 tygodnie
- czynniki zawodowe uczulające: miesiące
- infekcja układu oddechowego: 3–6 tygodni
- zanieczyszczenia powietrza: 1 tydzień
- palenie papierosów: 4 h
- czynniki chemiczne drażniące: dni lub miesiące

## Leki i substancje wpływające na wynik testów prowokacyjnych

Wiele leków stosowanych nie tylko w leczeniu astmy oskrzelowej, ale także i innych chorób wpływa na wynik testów prowokacyjnych. Z tego względu lekarz zlecający przeprowadzenie próby prowokacyjnej powinien tak zweryfikować terapię, aby nie wypaczyła ostatecznego wyniku badania.

Konieczność odstawienia leków rozszerzających oskrzela przed badaniem nie budzi żadnych wątpliwości. Jest to o tyle proste, że czas działania bronchodilatatorów został dokładnie poznany. Kontrowersje dotyczą leków przeciwzapalnych. Nadal trwają dyskusje, które z nich i na jak długo należy odstawić przed bronchoprowokacjami. W tabeli 2.6.5 przedstawiono czas działania najczęściej stosowanych leków.

**Tabela 2.6.5. Czas działania leków rozszerzających oskrzela wg ATS [2]**

- $\beta_2$ -mimetyki wziewne krótko działające: 8 h
- $\beta_2$ -mimetyki wziewne długo działające: 48 h
- $\beta_2$ -mimetyki doustne: 12 h
- Bromek ipratropium: 24 h
- Teofilina – krótko działające preparaty: 12 h
- Teofilina – długo działające preparaty: 48 h
- Bromek tiotropium: 7 dni
- Kromony: 8 h
- Nedokromil sodu: 48 h
- Leki antyleukotrienowe: 24 h
- Leki przeciwhistaminowe (hydroksyzyna, cetyryzyna): 3 dni
- Kawa, herbata, czekolada, napoje zawierające kofeinę: w dniu badania

### Leki przeciwhistaminowe

W przypadku testu prowokacyjnego z histaminą należy zwrócić szczególną uwagę na zażywane wcześniej leki przeciwhistaminowe. W większości zaleceń uważa się, że wystarczająca jest 3–4 dniowa przerwa w zażywaniu tych leków [1, 3]. Własne doświadczenia nakazują jednak większą ostrożność w tym względzie i odstawianie leków przeciwhistaminowych na co najmniej 7–10 dni, a hydroksyzyny nawet na okres 2 tygodni. Lekarz kierujący na badanie powinien przeanalizować wszystkie zażywane przez chorego leki, w tym także uspokajające, gdyż te mogą mieć działanie przeciwhistaminowe (np. hydroksyzyna czy doksepina). Leki przeciwhistaminowe nie wpływają natomiast na wynik testu z metacholiną [8].

**Niesteroidowe leki przeciwzapalne** mogą wpłynąć na wynik testu prowokacyjnego z adenozyzną [2]. Podczas ich stosowania wyniki prowokacji mogą być fałszywie ujemne.

### Glikokortykosteroidy

Pewną trudnością w interpretacji testów prowokacyjnych są stosowane wcześniej leki przeciwzapalne, a zwłaszcza glikokortykosteroidy inhalacyjne. Reakcja skurczowa oskrzeli na bodźce pośrednie zmienia się szybciej i jest bardziej zależna od glikokortykosteroidów inhalacyjnych niż ma to miejsce w przypadku bodźców bezpośrednich.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że po zastosowaniu glikokortykosteroidów inhalacyjnych zmniejszanie się nadreaktywności oskrzeli na bodźce bezpośrednie przebiega dwuetapowo. Największy efekt uzyskuje się w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia (2–8 tygodni). Po tym okresie ma miejsce niewielkie zmniejszanie się nadreaktywności w ciągu pierwszego roku terapii glikokortykosteroidami inhalacyjnymi [8]. Wczesny efekt

ma być zależny od hamowania procesu zapalnego w oskrzelach, późny (mniej nasilony) – od wpływu na zmiany strukturalne (remodeling). Maksymalną redukcję nadreaktywności oskrzeli uzyskuje się prawdopodobnie po 1–2 latach leczenia stałymi, wysokimi dawkami kortykosteroidów inhalacyjnych [8].

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że leczenie glikokortykosteroidami inhalacyjnymi jest w stanie zmienić  $PC_{20}$  o 1–3,3 podwójonej dawki. Efekt ten w mniejszym stopniu zależy od dawki leku, w większym – od czasu leczenia [8] (tab. 2.6.6).

**Tabela 2.6.6. Wpływ glikokortykosteroidów inhalacyjnych na  $PC_{20}$**

Czas	Dawka w przeliczeniu na budezonid	Zmiana $PC_{20}$
14 dni	800–2000 $\mu\text{cg}$	1–1,17 podwójonej dawki
6 tygodni	800–1500 $\mu\text{cg}$	1,5–2,29 podwójonej dawki
6 miesięcy	400–1000 $\mu\text{cg}$	1,6–3,3 podwójonej dawki

Mimo że wiadomo, iż glikokortykosteroidy wpływają na wynik testów prowokacyjnych, sądzi się, że u chorych z objawami występującymi podczas leczenia można wykonać test prowokacyjny z histaminą czy metacholiną i jego wynik jest miarodajny.

Odstawienie glikokortykosteroidów inhalacyjnych jest konieczne w przypadku wykonywania testów prowokacyjnych bodźcami pośrednimi, wykazano bowiem, że leki te wpływają na wyniki tych testów nawet w pojedynczej dawce [8]. Już w godzinę po inhalacji flutykazonu zaznacza się zmniejszenie wrażliwości na AMP, które trwa do 26 h [8]. Niestety, nieznany jest czas, po którym po odstawieniu kortykosteroidów nadreaktywność oskrzeli osiąga wartości sprzed leczenia. Przyjmuje się, że okres 3 tygodni powinien być wystarczający [8].

### Leki antyleukotrienowe

W metaanalizie poświęconej wpływowi leków antyleukotrienowych na nadreaktywność oskrzeli wykazano, że podczas terapii tymi lekami zwiększa się  $PD_{20}$  o jedno podwójone stężenie metacholiny lub histaminy [17].

### Kromoglikan dwusodowy i nedokromil sodu

Działanie terapeutyczne tej grupy leków jest obecnie podważane. Uważa się, że nie mają istotnego wpływu na przebieg testu z metacholiną czy histaminą [8], jednakże wyraźnie wpływają na wyniki testów z bodźcami pośrednimi. Wszystkie źródła są zgodne co do konieczności ich odstawienia w tych przypadkach [2, 8] (tab. 2.6.7).

**Tabela 2.6.7. Wpływ leków na testy prowokacyjne**

Leki	Histamina	Wysilek	4,5% NaCl	Adenozyna
przeciwhistaminowe	+++	+	+	+++
antyleukotrienowe	+	+++	ND	++
kromony	+/-	+++	+++	+++
kortykosteroidy	+	++	++	+++
furosemid	-	++	++	++
heparyna	-	+++	ND	+
COX-1	-	++	+	++

## Testy prowokacyjne bezpośrednie

Testy prowokacyjne bezpośrednie są szeroko stosowane w diagnostyce medycznej i służą przede wszystkim do wykrywania nadreaktywności oskrzeli u pacjentów, u których podejrzewamy astmę oskrzelową. Charakteryzują się one wysoką czułością, ale są mało swoiste dla astmy. Dlatego ujemny wynik testu ma duże znaczenie jako wykluczający astmę oskrzelową. Dodatni jedynie sugeruje możliwość rozpoznania tej choroby.

Do grupy testów prowokacyjnych bezpośrednich należą test prowokacyjny z histaminą i metacholiną. Do bronchokonstrykcji dochodzi się w tym przypadku przede wszystkim wskutek bezpośredniego oddziaływania tych substancji na mięśnie gładkie oskrzeli. Istotne znaczenie ma także ich wpływ na komórki wydzielnicze i naczynia znajdujące się w śluzówce dróg oddechowych [2].

Początkowo stosowano do prowokacji roztwory histaminy, jednakże, z powodu licznych i częstych działań ubocznych oraz trudności z uzyskaniem roztworów o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych, częściej stosowany jest obecnie test z metacholiną.

### Test z histaminą

Histamina jest substancją działającą krótko: do 7–8 min. Po jej inhalacji, zwłaszcza dużych dawek, mogą wystąpić u badanego działania niepożądane, jak ból głowy, chrypka i zaczerwienienie twarzy. Takie objawy uboczne obserwowano u 21% badanych osób. Zwykle mijają one samoistnie i nie wymagają leczenia [8].

Substancją, z której sporządzamy roztwory histaminy do prowokacji, jest dwufosforan histaminy. Sól krystaliczna powinna być rozpuszczana w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami, gdyż w większych stężeniach roztwory histaminy mają kwaśny odczyn, co samo może wywoływać skurcz oskrzeli. Związek ten w roztworach bardziej stężonych ma skłonność do wytrącania się z roztworu [1].

Podczas rozpuszczania dwufosforanu histaminy należy zwrócić szczególną uwagę na stopień uwodnienia soli oraz buforu fosforanowego. Do otrzymania rozcieńczenia 32 mg/ml przydatna jest instrukcja zawarta w tabeli 2.6.8 [1].

Tabela 2.6.8. Schemat otrzymania stężenia 32 mg/ml histaminy

Substancja	Waga (g)		Waga (g)
<b>Sporządzenie rozpuszczalnika (PBS)</b>			
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,808=	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2 H <sub>2</sub> O	2,35
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	7,576=	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> • 12 H <sub>2</sub> O	19,11
NaCl	4,400		
H <sub>2</sub> O	Do 1000 ml		
<b>Sporządzenie roztworu histaminy do prowokacji</b>			
Dwufosforan histaminy (HDP)	32	HDP • H <sub>2</sub> O	33,88
PBS	Do 1000 ml		

Przygotowane rozcieńczenia mogą być przechowywane w lodówce w temperaturze 4°C przez okres 3 miesięcy [1]. Przed testem należy roztwór dobrze wymieszać i doprowadzić do temperatury pokojowej. Swoistość testu prowokacyjnego z histaminą wynosi około 53%,

a czułość – 90% [2]. Przebieg i interpretacja testu z histaminą są takie same jak testu z metacholiną. Również uzyskiwane wyniki ( $PC_{20}$ ) są bardzo zbliżone [2].

### Test z metacholiną

2

W odróżnieniu od histaminy metacholina działa znacznie dłużej, bo około 45 min. Również po inhalacji tej substancji możliwe jest złe samopoczucie chorego. Rzadziej obserwuje się u prowokowanych pacjentów zaczerwienienie twarzy, częściej – zaburzenia gastryczne [8].

Metacholina jest higroskopijną substancją, dlatego musi być przechowywana w postaci krystalicznej w lodówce razem z pochłaniaczami wilgoci. Do rozpuszczania chlorku bądź bromku metacholiny można użyć soli fizjologicznej (nie wymaga buforów). Roztwory metacholiny są nietrwałe w niskich stężeniach. Stężenia wyższe niż 0,3 mg/ml mogą być przechowywane w temperaturze 4° C przez 3 miesiące [1].

ATS proponuje dwa wystandaryzowane sposoby przeprowadzenia testu z metacholiną: metodę dwuminutowego spokojnego oddychania na poziomie objętości oddechowej (TV) oraz metodę pięciu wdechów z użyciem dozymetru.

W przypadku każdego z tych sposobów można zaczynać test od podania w nebulizacji rozpuszczalnika, za pomocą którego przygotowywane są roztwory metacholiny czy histaminy. U 1% badanych pacjentów zdarza się reakcja bronchospastyczna na podany rozpuszczalnik. W przypadku rozpoczęcia testu inhalacją rozpuszczalnika, pomiar wentylacji płuc po tej inhalacji traktujemy jako parametry wyjściowe do dalszych obliczeń.

#### Metoda dwóch minut

W klasycznej wersji testu należy przygotować 10 stężeń metacholiny: 0,03, 0,06, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/ml. U chorych z małym prawdopodobieństwem rozpoznania astmy oskrzelowej (bez zaburzeń wentylacji płuc, bez konieczności stosowania leków) można skrócić test prowokacyjny, zaczynając inhalację od stężenia 1 mg/ml. Można również ominąć kolejną dawkę, jeśli parametry wentylacyjne płuc pozostają prawidłowe. W przypadku dzieci i młodzieży skracanie procedury nie jest wskazane. W tych grupach wiekowych spotykamy się bowiem ze szczególnie dużą nadreaktywnością oskrzeli [2].

Z powodu długiego czasu trwania prowokacji (ponad 50 min) zaproponowano „skróconą” procedurę testu z metacholiną, w której stosuje się tylko 5 stężeń: 0,025, 0,25, 2,5, 10, 25 mg/ml [6]. Ten sposób przeprowadzenia badania jest jednak obciążony wyższym ryzykiem wystąpienia gwałtownej reakcji bronchospastycznej.

Metacholina stosowana do testów prowokacyjnych dostępna jest w 100 mg opakowaniach w postaci krystalicznej. W dniu testu roztwory powinny być wyjęte z lodówki co najmniej 30 min przed badaniem w celu ogrzania. Każdorazowo do nebulizatora wlewamy 3 ml roztworu metacholiny. Nebulizator powinien dostarczać aerozol o średniej wielkości cząsteczki zawartej pomiędzy 1 a 3,6  $\mu$ m. Powszechnie używanym do tego celu nebulizatorem jest nebulizator Wrighta. Aparat powinien wytwarzać aerozol z 0,13 ml roztworu w ciągu minuty. W czasie testu można korzystać z jednego nebulizatora, pamiętając tylko o dokładnym opróżnieniu naczynia z kolejnych roztworów. Możliwe jest także stosowanie kilku nebulizatorów (do każdego stężenia), ale wtedy należy przeprowadzić kalibrację każdego urządzenia. Zasady kalibracji nebulizatora zostały przedstawione w tabeli 2.6.9.

Przed testem wykonujemy badanie spirometryczne, a następnie podajemy w nebulizacji kolejne stężenia metacholiny. Pacjent inhaluje roztwory przez 2 min, oddychając spokojnie.



**Tabela 2.6.9. Zasady kalibracji nebulizatora do prowokacji**

- Do nebulizatora należy wlać 3 ml roztworu i zważyć.
- Przez 2 min wykonujemy nebulizację, a następnie kolejne ważenie.
- Obliczamy wydatek nebulizatora ze wzoru:  

$$\text{Wydatek} = (\text{waga przed nebulizacją} - \text{waga po nebulizacji}) / \text{czas} / 1000.$$
- Zmieniając przepływ powietrza, należy dobrać taką jego wartość, aby wydatek wynosił 0,26 ml w czasie 2 min.

W trakcie nebulizacji badany powinien mieć założony klips na nos, by uniemożliwić rozcieńczenie aerozolu powietrzem wdychanym nosem. Pomiary spirometryczne wykonujemy 30–90 s po zakończeniu każdej inhalacji. Test przerywamy, gdy wartość parametru  $FEV_1$  obniży się o 20% w stosunku do wartości wyjściowej lub gdy chory otrzyma najwyższe przewidziane stężenie metacholiny (16 mg/ml).

### Metoda 5 oddechów metacholiny z pomocą dozymetru

Przeprowadzenie testu tą metodą wymaga specjalistycznego sprzętu – dozymetru. Jest to urządzenie, które dostarcza aerozol tylko podczas 0,6 s w czasie wdechu. Nebulizator używany do tej metody powinien dostarczać 0,009 ml roztworu w czasie 0,6 s. Do tego celu powszechnie używa się nebulizatora 646 DeVilbiss.

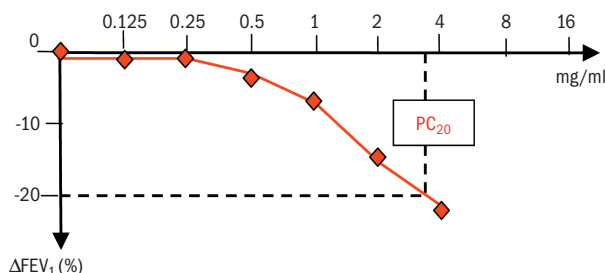
Przygotowujemy 5 rozcieńczeń metacholiny: 0,0625, 0,25, 1, 4, 16 mg/ml. Każdorazowo należy wlać 2 ml roztworu do nebulizatora. Pacjent w trakcie tego testu wykonuje pięć głębokich i powolnych wdechów z dozymetru. Prawidłowy wdech powinien trwać około 5 s z zatrzymaniem oddechu też na około 5 s na szczycie wdechu. [3]. Całkowity czas trwania pięciu wdechów nie powinien przekraczać 2 min.

Pomiaru wentylacji płuc dokonujemy w czasie 30–90 s po zakończeniu nebulizacji. Zalecenia dotyczące czasu trwania poszczególnych faz testu prowokacyjnego wynikają z konieczności utrzymania efektu kumulacyjnego metacholiny. Czas pomiędzy inhalacjami kolejnych stężeń metacholiny nie może być dłuższy niż 5 min.

### Interpretacja wyniku testu z histaminą i metacholiną

Wyniki prowokacji metacholiną (ryc. 2.6.2.) czy histaminą przedstawiane są jako to stężenie roztworu, przy którym nastąpił spadek parametru  $FEV_1$  o 20% w porównaniu z wartością wyjściową ( $PC_{20}$ ). Oczywiście w przypadku, gdy możliwe jest obliczenie inhalowanej dawki, można rezultat przedstawić jako dawkę ( $PD_{20}$ ), przy której następuje takie obniżenie  $FEV_1$ .

Nie zawsze po podaniu określonego stężenia metacholiny czy histaminy uzyskuje się spadek wentylacji dokładnie o 20% wartości wyjściowej. W takich przypadkach szacowa-



Rycina 2.6.2. Wynik testu prowokacyjnego z metacholiną i sposób wyznaczania  $PC_{20}$

nie  $PC_{20}$  czy  $PD_{20}$  odbywa się za pomocą liniowej interpolacji pomiędzy dwoma ostatnimi pomiarami w skali logarytmicznej według wzoru:

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[ \log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

gdzie:

$C_1$  = przedostatnie stężenie metacholiny,

$C_2$  = końcowe stężenie metacholiny (powodujące spadek  $FEV_1 > 20\%$ ),

$R_1$  = % obniżenia  $FEV_1$  po stężeniu  $C_1$ ,

$R_2$  = % obniżenia  $FEV_1$  po stężeniu  $C_2$ .

Ze względu na skomplikowanie obliczeń są one zwykle przeprowadzane przez programy komputerowe [1].

Po teście prowokacyjnym z histaminą i metacholiną obserwuje się zjawisko tachyfilaksji (mniejszej reakcji bronchospastycznej po podaniu substancji prowokującej krótko po zakończeniu pierwszej prowokacji). Z tego względu nie powinno się powtarzać testu z histaminą do 6 h, a z metacholiną – do 24 h po prowokacji [1].

**Tabela 2.6.10. Ocena nadreaktywności oskrzeli**

PC (mg/ml)	Interpretacja
>16	prawidłowa odpowiedź
4–16	nadreaktywność graniczna
1–4	łagodna nadreaktywność oskrzeli
<1	średnia i ciężka nadreaktywność oskrzeli

Interpretacja wyniku testu z metacholiną czy histaminą nie należy do łatwych. Zwykle chcemy uzyskać potwierdzenie bądź wykluczenie rozpoznania astmy oskrzelowej. Reaktywność oskrzeli w populacji ma rozkład normalny, co powoduje brak ostrego podziału na osoby chore i zdrowe. Ponadto sam wynik testu mówi nam jedynie o istnieniu nadreaktywności oskrzeli, która występuje nie tylko u osób chorujących na astmę oskrzelową (tab. 2.6.11). Dlatego dodatni wynik nie powinien być traktowany jako pojedyncze kryterium rozstrzygające o rozpoznaniu astmy.

**Tabela 2.6.11. Schorzenia, w których stwierdzamy nadreaktywność oskrzeli**

- alergiczny nieżyt nosa
- astma oskrzelowa
- osoby atopowe
- POChP
- palacze papierosów
- niewydolność krążenia
- mukowiscydoza
- niedomykalność zastawki dwudzielnej
- choroba Crohna [13]
- sarkoidoza [11]

### Zastosowanie testu z histaminą i metacholiną do diagnostyki astmy

Analizując wynik testu prowokacyjnego w kontekście rozpoznania astmy oskrzelowej, powinniśmy brać pod uwagę także szereg innych pomocnych czynników:

- prawdopodobieństwo występowania astmy oskrzelowej stwierdzone na podstawie wywiadu i badania klinicznego (tzw. prawdopodobieństwo przed testem),
- jakość wykonywanych spirometrii (zwłaszcza w sprawach orzecznich),

- objawy występujące po zakończeniu testu prowokacyjnego – zgłaszane przez badanego i obiektywnie stwierdzone przez lekarza,
- odwracalność spadku wentylacji płuc po teście prowokacyjnym po podaniu bronchodilatatora (jeśli taki spadek nastąpił).

U osób bez objawów astmy i wynikiem  $PC_{20}$  w granicach 1–16 mg/ml należy rozważyć kilka możliwości:

- istnienie łagodnej lub sporadycznej astmy u pacjenta, który nie odczuwa jej dyskretnych objawów (tzw. *poor perceiver*),
- pacjent zauważa wprawdzie występowanie niezbyt nasilonych objawów, ale traktuje je jako stan normalny,
- pacjent nigdy dotąd nie był poddany działaniu czynników wyzwalających,
- nadreaktywność oskrzeli jest spowodowana przez inne niż astma przyczyny,
- nadreaktywność oskrzeli jest czynnikiem prognozującym wystąpienie astmy w przyszłości.

Wartość  $PC_{20} < 1,0$  mg/ml silnie przemawia za rozpoznaniem astmy, podczas gdy wartości  $PC_{20} > 16$  mg/ml pozwalają z wysokim prawdopodobieństwem na jej wykluczenie. Obliczono, że górna wartość graniczna  $PC_{20}$  dla zdecydowanej większości przypadków astmy mieści się w przedziale 8–16 mg/ml, a prawdopodobieństwo tej diagnozy wzrasta wyraźnie przy wartościach  $PC_{20} \leq 4$  mg/ml. Najczęściej za ujemny w aspekcie astmy wynik próby przyjmuje się wartości  $\geq 8$  mg/ml [3, 1]. Rekomendowana przez ATS [3] reguła interpretacji wyników testu głosi, że im większe jest prawdopodobieństwo rozpoznania astmy „przed testem”, tym wyższa wartość  $PC_{20}$  może być uznana za potwierdzenie diagnozy.

Istnieje możliwość błędnego rozpoznania astmy oskrzelowej, gdy  $PC_{20}$  jest mniejsze od 8 mg/ml, a osób chorujących na inne schorzenia, którym może towarzyszyć nadreaktywność oskrzeli. Zwykle u tych chorych  $PC_{20}$  osiąga wartości graniczne (4–8 mg/ml).

Fałszywe wykluczenie astmy zdarza się najczęściej, gdy  $PC_{20}$  mieści się w przedziale 8–16 mg/ml. W takim wypadku należy szczególnie dokładnie rozważyć zażywane wcześniej przez chorego leki, zwłaszcza przeciwzapalne, a także czas od ostatniej ekspozycji na czynniki wywołujące duszność. Długi czas bez kontaktu z alergenem może powodować zmniejszenie się nadreaktywności oskrzeli. Dotyczy to zwłaszcza alergenów zawodowych. Jeśli test prowokacyjny wykonany był w okresie występowania objawów, to taki wynik jest miarodajny (przemawia za wykluczeniem choroby) [3].

Możliwe jest także uzyskanie ujemnego wyniku testu prowokacyjnego z metacholiną czy histaminą i dodatniego w testach z bodźcami pośrednimi, przemawiającymi za astmą skrzelową [1].

Powtarzalność testu z metacholiną, wykonanego w odstępie 1–8 tygodni, gdy chorzy są w stabilnym stanie klinicznym, mieści się w przedziale 1,5 podwójnego stężenia [3].

### Testy prowokacyjne pośrednie

Definicja prowokacji bodźcami pośrednimi zaproponowana przez ATS mówi, że są to testy, które powodują skurcz mięśni gładkich oskrzeli za pośrednictwem endogennych mediatorów, któremu może towarzyszyć lub nie przesiłek naczyniowy. Testy te uważane są za ściśle związane z toczącym się procesem zapalnym, ponieważ wyniki prowokacji korelują z markerami zapalenia. Podkreśla się również silny hamujący wpływ wziewnych kortykosteroidów na ich przebieg [2].

Stąd też dodatkowym przeciwwskazaniem do wykonywania tych prowokacji jest stosowanie leków przeciwzapalnych, w tym kromonów, leków antyleukotrienowych oraz kortykosteroidów inhalacyjnych.

Do najczęściej wykonywanych testów bodźcami pośrednimi należą: test z adenozyną, test wysiłkowy, 4,5% NaCl. Są one wysoce specyficzne dla astmy oskrzelowej, cechują się jednak niską czułością. Dla praktyka oznacza to, że dodatni wynik przemawia za chorobą, jednakże ujemny jej nie wyklucza.

### Test z adenozyną [1]

Adenozyna (AMP) wywołuje swoje działania za pośrednictwem pobudzenia receptorów adenozynowych [2].

Badania *in vitro* wykazują, że zdolność adenozyzny do uwalniania mediatorów z mastocytów jest zależna od aktywacji (*priming*) komórek tucznych. Test ten wykazuje dość dużą swoistość dla astmy oskrzelowej. Na wynik prowokacji znaczący wpływ ma jednak palenie papierosów, dlatego u palaczy chorujących na POChP często uzyskuje się podobne wyniki prowokacji jak u astmatyków [2].

#### Wykonanie testu

Podczas przygotowywania chorego do testu z adenozyną należy zwrócić uwagę na odstawienie, oprócz typowych leków, także i niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz kortykosteroidów inhalacyjnych. Na wynik testu znaczny wpływ mają również dym papierosowy oraz przebyte niedawno infekcje [2].

Substancją najlepiej sprawdzającą się w testach prowokacyjnych jest AMP w postaci krystalicznej. Substancja powinna być przechowywana w lodówce. Roztwory do prowokacji otrzymujemy po rozcieńczeniu krystalicznej postaci AMP 0,9% NaCl. Roztwory (o stężeniu większym niż 3,125 mg/ml) mogą być przechowywane w lodówce (4°C) do 25 tygodni.

Test przeprowadzamy przy użyciu wzrastających stężeń roztworu: 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400 mg/ml.

Wykonanie oraz przedstawienie wyniku bronchoprowokacji z adenozyną jest analogiczne do testu z metacholiną. Dokonujemy pomiaru parametru FEV<sub>1</sub> przed i po inhalacjach AMP. Wynik przedstawiamy jako to stężenie, po inhalacji którego nastąpił spadek wartości FEV<sub>1</sub> o 20% w stosunku do wartości wyjściowej [2].

### Test wysiłkowy

Skurec oskrzeli w teście wysiłkowym spowodowany jest utratą wody i oziębieniem dróg oddechowych podczas intensywnego oddychania. Wywołuje to wzrost osmolalności błony śluzowej oskrzeli, który jest bodźcem do uwalniania mediatorów z komórek nabłonkowych, komórek nacieku zapalnego i komórek nerwowych. Z kolei oziębienie oskrzeli z ich następowym ogrzaniem po zakończeniu wysiłku powoduje rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń, prowadzące do obrzęku błony śluzowej. Inhalowanie zimnego powietrza o niskiej wilgotności wpływa na pogłębienie reakcji bronchospastycznej, a wdychanie ciepłego, dobrze nawilgoconego powietrza zmniejsza nasilenie skurczu oskrzeli.

Podobny patomechanizm występuje podczas testów z nieizotonicznymi roztworami soli fizjologicznej oraz hiperwentylacji izokapnicznej dowolnej.

Wiele uwagi poświęcono porównaniom testu wysiłkowego z próbami z histaminą i metacholiną. Wyniki wskazują na istnienie słabej korelacji pomiędzy tymi badaniami diagnostycznymi. Test wysiłkowy jest mniej czuły, natomiast wysoce swoisty dla astmy oskrzelowej. Tylko 30–50% chorych na astmę odpowiada bronchospazmem na intensywny wysiłek fizyczny, ale przebieg spadku wentylacji płuc jest bardzo charakterystyczny dla tej choroby. Opisano także w literaturze przypadki, gdy przy ujemnym teście z metacholiną czy histaminą pacjent odpowiadał bronchospazmem na wysiłek fizyczny [2]. Z tego powodu nie można wykluczyć astmy wysiłkowej tylko na podstawie ujemnego testu z histaminą czy metacholiną. Należy wykonać również próbę wysiłkową [3].

### Wykonanie testu wysiłkowego

Test prowokacyjny wysiłkowy przeprowadzany jest na cykloergometrze rowerowym bądź bieżni. Bardziej fizjologicznym sposobem obciążenia jest wykorzystanie bieżni.

Przed testem należy odnotować temperaturę oraz wilgotność powietrza. Temperatura otoczenia nie powinna przekraczać 25°C (optymalnie 20–25°C), a względna wilgotność – 50%. W czasie wykonywania wysiłku badany powinien mieć założony klips na nos w celu ograniczenia możliwości ogrzania i zwiększenia wilgotności wdychanego powietrza.

Wysiłek powinien być krótki i bardzo intensywny, co ogranicza możliwości wykonania tego testu u osób starszych i z chorobami serca. Ponadto, ze względu na możliwość wystąpienia okresu refrakcji, badany nie może wykonywać intensywnego wysiłku fizycznego przez 4 h przed testem [3]. Przeciwwskazania do wykonania próby wysiłkowej przedstawiono w tab. 2.6.12 [2].

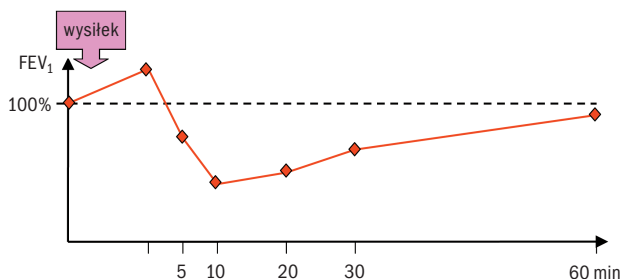
**Tabela 2.6.12. Przeciwwskazania do przeprowadzenia testu wysiłkowego [16]**

Bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego (3–5 dni),</li> <li>• niestabilna choroba niedokrwienna serca,</li> <li>• objawowe zaburzenia rytmu serca,</li> <li>• omdlenia,</li> <li>• zapalenie wsierdza, mięśnia sercowego, osierdza,</li> <li>• objawowe zwężenie lewego ujścia tętniczego,</li> <li>• niewydolność krążenia,</li> <li>• zakrzepica żył kończyn dolnych,</li> <li>• zatorowość płucna,</li> <li>• niewydolność oddychania.</li> </ul>
Względne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba niedokrwienna serca,</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• zmiany stawowe uniemożliwiające wykonanie wysiłku fizycznego,</li> <li>• zaburzenia rytmu serca: tachyrytmie i bradyarytmie,</li> <li>• blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia,</li> <li>• kardiomiopatia przerostowa serca,</li> <li>• nadciśnienie płucne,</li> <li>• zaawansowana ciąża,</li> <li>• zaburzenia elektrolitowe.</li> </ul>

Całkowity, proponowany przez ATS, czas wykonywania wysiłku wynosi 6–8 min, w tym co najmniej 4 min z submaksymalnym obciążeniem. W ciągu 2–3 min zaleca się osiągnięcie 80–90% maksymalnej częstości rytmu serca (obliczanej wg wzoru: 220 – wiek w latach) lub 40–60% maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV).

Obciążenia konieczne do osiągnięcia submaksymalnej częstości rytmu serca są bardzo różne i zależą od wielu czynników: płci, masy ciała, wieku, stanu wytrenowania pacjenta. W przypadku wystąpienia złego samopoczucia, zaburzeń pracy serca lub niemożności uzyskania submaksymalnej częstości rytmu serca test przerywamy przed jego ukończeniem.

Pomiary parametrów wentylacyjnych płuc wykonujemy przed wysiłkiem, a następnie 5, 10, 15, 20 i 30 min po jego zakończeniu. Obserwację można zakończyć po 20 min, jeśli podczas wcześniejszych pomiarów nie występuje pogorszenie parametrów wentylacyjnych płuc. Typowo bezpośrednio po zakończeniu testu występuje poprawa FEV<sub>1</sub>, a następnie, u osób wrażliwych, zazwyczaj po 5–15 min, spadek wartości tego parametru. Większość reakcji bronchospastycznych nie wymaga leczenia i mija w ciągu godziny, chociaż zdarzają się osoby reagujące gwałtownym i nasilonym bronchospazmem wymagającym podania leków rozszerzających oskrzela. U chorych „podwyższonego ryzyka” konieczne jest monitorowanie w czasie próby wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zapisu EKG. Typowy przebieg testu wysiłkowego został przedstawiony na ryc. 2.6.3.



Rycina 2.6.3. Test wysiłkowy dodatni

Wynik testu przedstawiamy w % wartości wyjściowych wg wzoru:

$$\Delta FEV_1 = \frac{FEV_1 \text{ po wysiłku} - FEV_1 \text{ przed wysiłkiem}}{FEV_1 \text{ przed wysiłkiem}} \times 100\%$$

Zarówno według rekomendacji ERS [1], jak i ATS [3] wynik testu uznaje się za dodatni, gdy następuje spadek parametru FEV<sub>1</sub> w porównaniu z wartością wyjściową o 10% [3]. Należy jednak pamiętać, że w zbliżonych granicach zawarta jest naturalna zmienność tego parametru, co może sprzyjać nadrozpoznowalności powysiłkowego bronchospazmu. Dlatego niektórzy eksperci preferują przyjęcie 15% pułapu zmiany FEV<sub>1</sub>[18], zwłaszcza w przypadku testów wykonywanych w warunkach terenowych.

Fałszywie dodatnie wyniki próby wysiłkowej obserwuje się w przypadku niedomykalności strun głosowych. Jest to jednak widoczne na krzywej „przepływ – objętość” w postaci powtarzalnych płaskich krzywych [19]. Z tego powodu w przypadkach, gdy test wysiłkowy ma być podstawą rozpoznania astmy oskrzelowej, ze względu na brak możliwości obiektywnej kontroli wykonanego badania niewystarczająca jest analiza szczytowego przepływu wydechowego. Akceptowane jest to w badaniach przesiewowych i u chorych z pewnym rozpoznaniem astmy oskrzelowej [3].

Powtarzalność przeprowadzonej zgodnie z protokołem próby wysiłkowej jest dobra. Współczynnik zmienności testu wysiłkowego przeprowadzanego w odstępie miesięcznym wynosi 21%.

## Testy z nieizotonicznymi roztworami soli

Ze względu na podobny mechanizm wywoływania skurczu oskrzeli w teście wysiłkowym i testach z nieizotonicznymi roztworami NaCl są one często ze sobą porównywane. Wykazano dobrą korelację tych prowokacji. Próby te służą też niekiedy do potwierdzenia powysiłkowej etiologii bronchospazmu u osób, które nie mogą wykonać testu prowokacyjnego wysiłkowego. Uważa się, że blisko 80% chorych z objawową astmą oskrzelową odpowiada spadkiem parametru  $FEV_1$  podczas inhalacji do 15 ml 4,5% NaCl [3].

### Wykonanie testu

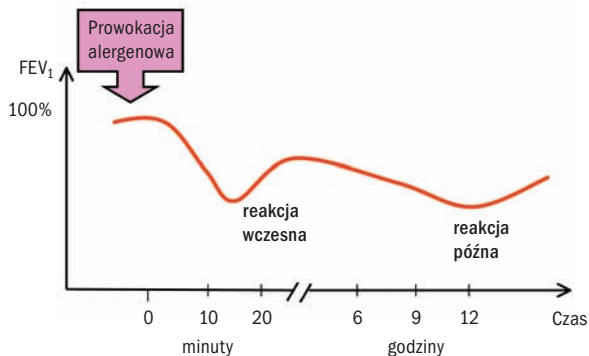
W praktyce klinicznej znalazła zastosowanie prowokacja z 4,5% roztworem soli. Zalecanym urządzeniem do wytwarzania aerozolu jest nebulizator ultradźwiękowy. Wydatek nebulizatora powinien wynosić 1,2 ml/min. Pacjent oddycha powietrzem z nebulizatora przez wydłużające się okresy: 30 s, 1 min, 2, 4, 8 min. Po każdym cyklu wykonywane jest badanie spirometryczne w ciągu 60–90 s po inhalacji. Test kończymy, gdy nastąpi spadek parametru  $FEV_1$  o 20% w porównaniu z wartością wyjściową lub gdy badany otrzyma w nebulizacji 15 ml roztworu. Wynik przedstawiamy jako  $PD_{20}$  (tab. 2.6.13).

Tabela 2.6.13. Wyniki testu prowokacji roztworem soli

$PD_{20}$	Stopień nadreaktywności oskrzeli
$\leq 2$ ml	ciężki
2–6	średni
6–20	lekki

## Testy prowokacyjne z alergenami

Testy prowokacyjne z alergenami są obarczone ryzykiem wystąpienia niekontrolowanej duszności u chorych na astmę oskrzelową, stąd wykonywane są rzadziej niż próby z metacholiną czy bodźcami fizycznymi. Często wykonuje się je w badaniach naukowych w celu poznania patofizjologii choroby bądź efektu działania leków.



Rycina 2.6.4. Wczesna i późna reakcja po prowokacji alergenowej

W klinice jest to niejednokrotnie jedyna możliwość wykazania związku przyczynowego napadów duszności z substancjami bądź związkami znajdującymi się w otoczeniu chorego. Najczęściej testy te wykonywane są przy podejrzeniu zawodowego tła astmy oskrzelowej.

Przebieg skurczu oskrzeli po inhalacji alergenu zwykle ma przebieg dwufazowy (ryc. 2.6.4). Po 10–20 min od inhalacji występuje skurcz oskrzeli, który mija w czasie 90–120 min po teście prowokacyjnym (tzw. reakcja wczesna). Po upływie 3–8 h może ponownie nastąpić spadek parametrów wentylacyjnych płuc, który jest określany jako reakcja późna. Po 3 h od inhalacji alergenu zwiększa się również reaktywność oskrzeli w testach prowokacyjnych bezpośrednich [1]. Oczywiście możliwe jest też występowanie reakcji jednofazowej. Częściej spotykamy się z izolowaną reakcją wczesną, chociaż możliwe jest także wystąpienie bronchospazmu po kilku godzinach po inhalacji substancji prowokującej (izolowana reakcja późna).

Testy prowokacyjne z alergenami mogą mieć charakter próby ekspozycyjnej, gdy pacjent jest badany w miejscu pracy bądź poddany w laboratorium ekspozycji na substancje, z którymi spotyka się w miejscu pracy (np. test ekspozycyjny z mąką, polegający na przesiewaniu mąki). Innym rodzajem testu prowokacyjnego jest test inhalacyjny z alergenem.

### Test inhalacyjny z alergenem

Test inhalacyjny z alergenem polega na inhalowaniu wzrastających stężeń alergenu aż do osiągnięcia reakcji skurczowej (20% obniżenie  $FEV_1$ ) lub, w przypadku negatywnego wyniku testu, do inhalacji najwyższego stężenia alergenu. Z powodu możliwości wystąpienia niekontrolowanej reakcji alergicznej w trakcie przeprowadzania testów inhalacyjnych z alergenem wskazane jest wykonywanie prowokacji w warunkach szpitalnych przy pełnym zabezpieczeniu reanimacyjnym.

Roztwory do inhalacji sporządza się z możliwie dobrze wystandaryzowanych wodnych roztworów alergenowych. Podstawowy roztwór powinien mieć stężenie 10 tys. biologicznych jednostek (BU) lub 10 HEP (*histamine equivalent prick*) w 1 ml. Roztwór ten jest rozcieńczany 1:8 za pomocą sterylnej soli fizjologicznej buforowanej karbolem zawierającym 0,5% fenol. Roztwór ten stanowi najwyższe stężenie używane w inhalacyjnym teście prowokacyjnym.

Następnym krokiem jest uzyskanie kolejnych rozcieńczeń tego roztworu. Roztwory powinny być przygotowywane bezpośrednio przed testami prowokacyjnymi. Do inhalacji stosujemy nebulizator o charakterystyce takiej samej jak w teście z metacholiną.

Według standardu postępowania test wykonuje się w ciągu 2 dni. W pierwszym dniu przeprowadza się trzykrotne 2-minutowe inhalacje rozpuszczalnika alergenu w odstępach 10-minutowych. Pomiaru  $FEV_1$  dokonuje się przed, a następnie po każdej nebulizacji i co 10 min podczas pierwszej godziny po inhalacjach. Kolejne pomiary wykonywane są po 90 min, 2, 3, 4, 5, 6, 7 godzinach po inhalacji. Po 7 h obserwacji przeprowadza się test prowokacyjny z metacholiną bądź histaminą. W tym dniu wykonuje się również testy skórne z wzrastającymi geometrycznie stężeniami alergenu.

Najmniejsze stężenie alergenu, które stosujemy do prowokacji dooskrzelowej, określamy za pomocą testów skórnych oraz testu prowokacyjnego z histaminą czy metacholiną. Przewidywane początkowe stężenie alergenu, powodujące spadek wentylacji o 20% wartości wyjściowej, oblicza się ze wzoru:



$$\text{Log}(PC_{20} \text{alergenu}) = 0,68 \times \text{Log}(PC_{20} \text{histamina} \times SS),$$

gdzie *SS* to stężenie alergenu, które wywołuje reakcję skórą w postaci pęcherzyka o średnicy 2 mm lub większą o 2 mm od kontroli ujemnej.

Test prowokacyjny zaczynamy od inhalacji 2- lub 4-krotnie niższego stężenia od przewidywanego za pomocą obliczenia. Inhalacje alergenu dokonuje się przez 2 min w odstępach 10 min do uzyskania większego niż 15% spadku parametru FEV<sub>1</sub> lub uzyskania najwyższego stężenia alergenu w nebulizacji. FEV<sub>1</sub> jest monitorowane podobnie jak po inhalacji rozpuszczalnika w dniu poprzedzającym prowokację. Pomiar PC<sub>20</sub> histaminy czy metacholiny można wykonać po 3 lub 24–32 h po teście prowokacyjnym.

Zwiększająca się w wyniku prowokacji alergicznej nadreaktywność oskrzeli także przemawia za dodatnim wynikiem testu.

Kolejne prowokacje alergiczne, jeśli zachodzi taka konieczność, można wykonać w odstępach co najmniej tygodnia, jeśli jest prawidłowa wentylacja płuc, PC<sub>20 hist</sub> powróci do wartości wyjściowej i w międzyczasie nie było naturalnej ekspozycji na alergen [1].

### Testy ekspozycyjne

Testy ekspozycyjne są częściej stosowane w diagnostyce astmy zawodowej niż prowokacje alergiczne dooskrzelowe. Wykorzystuje się w nich naturalne środowisko, w którym przebywa badany. Zwykle polegają one na wykonaniu kilkakrotnego w ciągu doby pomiaru szczytowego przepływu wydechowego. Jeśli test przeprowadzamy w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej zawodowej, to cykl pomiarów w miejscu pracy powinien trwać co najmniej 4 tygodnie [20].

### Piśmiennictwo

- [1]. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. i wsp.: *Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report working party standardisation of lung function tests European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society*. Eur Respir J 1993; suppl. 16: 53–83.
- [2]. Joos G.F., O'Connor B. i wsp.: *ERS Task Force, Indirect airway challenges*, Eur Respir J 2003; 21: 1050–1068.
- [3]. ATS, *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999*; Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 309–329.
- [4]. Wubbel C., Asmus M.J., Stevens G. i wsp.: *Methacholine challenge testing comparison of the two American Thoracic Society – recommended methods*. Chest 2004; 125: 453–458.
- [5]. Chinn S.: *Methodology of bronchial responsiveness*. Thorax 1998; 53: 984–988.
- [6]. Shapiro G.G., Sinon R.A.: *Bronchoprovocation committee report*. J. Allergy Clin. Immunol 1992; 775–778.
- [7]. Cockcroft D.W., Marciniuk D.D., Hurst T.S. i wsp.: *Methacholine Challenge, Test-Shortening Procedures*. Chest 2001; 120: 1857–1860.
- [8]. Schoor J.V., Pauwels R., Joos G.: *Indirect bronchial hyper-responsiveness: the coming of age of a specific group of bronchial challenges*. Clin Exp Allergy 2005; 35: 250–261.
- [9]. Ramsdell J.W.: *Adenosine airways responsiveness What does it mean?* Chest 2003; 123: 971–972.
- [10]. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk W.: *Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis* Chest 2001; 120: 881–886.
- [11]. Holgate S.T.: *Adenosine provocation: A new test for allergic type airway inflammation*. Am J Respir Crit Care Med 2002, 165: 317–319.
- [12]. Mansi A., Cucchiara S., Greco L. i wsp.: *Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1051–1054.

- [13]. Cockcroft D.W., Davis B.E., Todd D.C., Smycniuk A.J.: *Methacholine challenge comparison of two methods*. Chest 2005; 127: 839–844.
- [14]. Izbicki G., Bar-Yishay E.: *Methacholine inhalation challenge: a shorter, cheaper and safe approach*. Eur Respir J 2001; 17: 46–51.
- [15]. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211–277.
- [16]. Currie G.P., Lipworth B.J.: *Bronchoprotective effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. A meta-analysis*. Chest 2002; 122: 146–150.
- [17]. Haby M.M., Anderson S.D., Peat J.K. i wsp.: *An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge*. Eur Respir J. 1994; 7: 43–49.
- [18]. McFadden E.R., Zawadzki K.: *Vocal cord dysfunction masquerading as exercise induced asthma*. 1996; 153: 942–947.
- [19]. Mapp C.E. i wsp.: *Occupational asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 280–305.