

Agnieszka Fabisiewicz, Bolesław Kalicki, Anna Grad,
Anna Jung, Ludmiła Bartoszewicz, Urszula Pasik

Received: 11.09.2009

Accepted: 11.09.2009

Published: 30.09.2009

Astma a dym tytoniowy

Influence of cigarette smoke on asthma

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Correspondence to: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel.: 022 681 72 36

Streszczenie

Szacuje się, że około 10-15% dzieci do 10. roku życia ma rozpoznaną astmę oskrzelową. Wdychanie dymu tytoniowego nasila objawy i utrudnia leczenie astmy. Dotyczy to zarówno palenia czynnego, jak i biernego wdychania dymu tytoniowego. Narażenie na dym tytoniowy może przyczyniać się do rozwoju przewlekłych stanów zapalnych dróg oddechowych i w konsekwencji prowadzić do POChP czy powodować zaostrzenia i cięższy przebieg astmy. Negatywne skutki palenia dotyczą także przebiegu ciąży oraz dalszego rozwoju dziecka. Około 30% leczących się na astmę przynajmniej do nikotynizmu lub jest narażonych na bierne palenie. Podobny odsetek palących może występować wśród kobiet w ciąży. Dzieci narażone na dym tytoniowy w środowisku domowym mają większą liczbę zaostrzeń astmy w ciągu roku niż dzieci bez narażenia na dym tytoniowy, a także są częściej hospitalizowane oraz wymagają wyższej średniej dawki glikokortykosteroidów stosowanej w leczeniu profilaktycznym podtrzymującym remisję objawów klinicznych. Udowodniono dodatnią korelację pomiędzy wysokością stężenia metabolitu nikotyny – kotyniny w moczu dzieci a liczbą wypalanych papierosów przez rodziców. Stężenia kotyniny w moczu u osób palących i narażonych na dym papierosowy mają związek z rozwojem patologii układu oddechowego, w szczególności z cięższym przebiegiem i oporniejszym leczeniem astmy. Fizjologia drzewa oskrzelowego pod wpływem dymu tytoniowego jest dodatkowo zaburzona, co ma następstwa w postaci mniejszej odpowiedzi na klasyczne leczenie astmy przy pomocy glikokortykosteroidów i sugeruje konieczność włączania u takich chorych leków antyleukotrienowych celem modyfikacji patologicznego wpływu substancji toksycznych z dymu tytoniowego na drzewo oskrzelowe.

Słowa kluczowe: kotynina, dym tytoniowy, palenie czynne, palenie bierne, astma

Summary

It is valued that near 10-15% children have diagnosis of asthma up to 10 years old. Cigarette smoke breathing increases signs and it makes treatment of asthma difficult. It concerns equal active smoking as well as passive cigarette smoke breathing in. Cigarette smoke exposure can cause progress of chronic inflammatory states of respiratory tract and in consequence can lead to COPD or cause asthma exacerbation and more severe course of asthma. Negative results of smoking concern also pregnancy outcome and further child development. Near 30% of asthma treated patients admit smoking or is exposed on passive smoking. Similar percent of smokers can appear among pregnant women. Cigarette smoke exposed children have greater number of asthma exacerbations comparing to non exposed asthma children, they also have greater number of hospitalisations per year and need greater average dose of corticosteroids in standard treatment sustaining clinical symptoms remission. There is proved positive correlation between level of nicotine metabolite – cotinine in children urine and number of smoked cigarettes by their parents. Researches on cotinine levels in active and passive smokers urine show direct correlation with progress of respiratory tract pathology, particularly with more severe outcome and more difficult treatment of asthma. Cigarette smoke disturbs respiratory tract physiology, which effects with lesser response to classic corticosteroid asthma treatment and suggest including antileukotriene drug AT such patients due to modification of pathological influence on respiratory tract cigarette smoke toxic substances.

Key words: cotinine, cigarette smoke, active smoking, passive smoking, asthma

Palenie tytoniu stanowi poważny problem społeczny. W Polsce liczbę palaczy ocenia się na około 10 milionów. Według badania wykonanego w 1995 roku na zlecenie Centrum Onkologii regularnie pali 47% mężczyzn i 23% kobiet. Wśród ciężarnych odsetek ten może dochodzić do 30%⁽¹⁾. Wdychanie dymu tytoniowego (palenie bierne) jest równie niebezpieczne jak samo palenie. Boczny strumień dymu tytoniowego zawiera 35 razy więcej dwutlenku węgla i 4 razy więcej nikotyny niż dym wdychany przez aktywnych palaczy. Stężenie innych substancji toksycznych w strumieniu bocznym jest wielokrotnie wyższe niż w strumieniu głównym⁽²⁾. Bierny palacz wdycha około 1/3-1/2 zawartości bocznego strumienia dymu tytoniowego, który zawiera wiele substancji alergizujących, powodujących łzawienie oczu, kaszel, podrażnienie błony śluzowej nosa. Wdychanie dymu tytoniowego może przyczyniać się do występowania nawracających zakażeń dróg oddechowych, uczuleń, co w konsekwencji może prowadzić do astmy, POChP (dotyczy to zarówno palenia biernego, jak i aktywnego). Znany jest szkodliwy wpływ palenia papierosów przez kobiety w ciąży na płód. Powikłania palenia, które mogą występować u kobiet w ciąży wdychających dym tytoniowy, to: łożysko przodujące, przedwczesne oddzielanie się łożyska, krwawienie z dróg rodnych, możliwość przedwczesnego pęknięcia błon płodowych⁽³⁾. Działanie dymu tytoniowego może być zagrożeniem dla płodu. Obserwuje się wzrost częstości przedwczesnych porodów, hipotrofię płodu, małą masę urodzeniową⁽⁴⁾. Czynne palenie przez kobiety w ciąży może powodować powstanie przetrwałego nadciśnienia płucnego u płodu⁽⁵⁾ i być czynnikiem wywołującym zespół nagłej śmierci noworodka⁽⁶⁾. Dzieci narażone na dym tytoniowy w okresie prenatalnym są najczęściej na niego narażone również po porodzie⁽⁷⁾. W badaniu Sabanteo i Brózik 75,1% łódzkich dzieci było narażonych na bierne palenie w domu⁽¹⁾. Stopień ekspozycji na dym tytoniowy w sposób pośredni określano na podstawie pomiaru stężenia kotyniny w moczu (metabolitu nikotyny). W grupie chłopców szkół podstawowych w Łodzi obecność kotyniny w moczu stwierdzono u 78,8% narażonych na kontakt z dymem tytoniowym w domu i u 72% w grupie kontrolnej, to jest w rodzinach deklarujących się jako niepalące. Różnica była statystycznie nieistotna. U chłopców narażonych na dym tytoniowy w domu stężenia kotyniny w moczu wynosiły $35,95 \pm 5,39$ ng/ml, wobec $19,13 \pm 4,77$ ng/ml

($p < 0,05$) w grupie kontrolnej. Fakt, że kotynina jest stwierdzana u dzieci z rodzin niepalących tytoniu w domu, świadczy o powszechności narażenia na dym tytoniowy w środowisku⁽¹⁾.

Narażenie na dym tytoniowy dzieci wpływa na wyniki badań czynnościowych układu oddechowego. Dla przykładu w badaniu Sabanteo i Brózik u chłopców narażonych w okresie prenatalnym i w dzieciństwie na dym tytoniowy wykazano istotnie niższe wartości wskaźników przepływu przez drobne oskrzela (MEF50, MEF25) i wskaźnika Tiffeneau w badaniu spirometrycznym w porównaniu z grupą kontrolną⁽⁸⁾. Statystycznie istotne były różnice w grupach chłopców matek palących w czasie ciąży i kontynuujących palenie, w porównaniu z grupą kontrolną dzieci, których matki nie paliły papierosów.

Wskaźniki FEV₁%VC, MEF50, MEF25 w grupie dzieci matek, które nie paliły w czasie ciąży, ale paliły w domu po porodzie, były również niższe niż u dzieci nienarażonych na dym tytoniowy, niemniej różnice te były statystycznie nieistotne⁽⁸⁾.

W Polsce około 10-15% dzieci przed 10. rokiem życia ma rozpoznaną astmę. Narażenie tych dzieci na dym tytoniowy może sięgać 30-40% i jest wyższe od przeciętnego na świecie. Wynika to z dużego rozpowszechnienia palenia papierosów w Polsce w porównaniu ze średnią światową. Pirogowicz i wsp.⁽⁹⁾ przebadali we Wrocławiu 150 dzieci z astmą. Dzieci zostały podzielone na 2 grupy: narażonych na dym tytoniowy (71 osób) i bez narażenia na dym – grupa kontrolna (79 osób). Oceniano częstość zaostrzeń astmy, wielkości dawek leków podtrzymujących remisję. W grupie dzieci narażonych na dym tytoniowy stwierdzono częstsze zaostrzenia choroby – średnio 11 razy w roku. W grupie dzieci nienarażonych na dym tytoniowy średnia częstość zaostrzeń była niższa i wynosiła 5 na rok ($p < 0,05$). Ponadto grupa dzieci narażonych na dym tytoniowy wymagała intensywniejszego leczenia zaostrzenia astmy – średnio 3 hospitalizacje/rok, wobec poniżej 1 hospitalizacji/rok u dzieci nienarażonych na dym tytoniowy ($p < 0,05$). Statystycznie istotna różnica była stwierdzana również w dawkach leków podtrzymujących w przeliczeniu na budesonid – 300-400 μ g wobec 100-400 μ g w grupie kontrolnej ($p < 0,05$).

Zespół Lazarusa i wsp. przebadali 39 palących papierosy chorych na astmę (grupa I) i 44 niepalące tytoniu osoby chore na astmę umiarkowaną (grupa II – kontrolna)⁽¹⁰⁾. Średnia wieku badanych wynosiła 29 lat, czas trwania choroby – około 10 lat, średnia wartość FEV – 78-80%,

	Dzieci matek palących w czasie ciąży i po porodzie	Dzieci matek niepalących	
FEV ₁ %VC	99,2 $\pm$ 7,7	104,3 $\pm$ 7,9	$p < 0,001$
MEF50	99,1 $\pm$ 20,9	112,8 $\pm$ 23,1	$p < 0,01$
MEF25	96,8 $\pm$ 30,0	119,4 $\pm$ 30,6	$p < 0,001$

Tabela 1. Porównanie wartości wskaźników spirometrycznych badanych dzieci matek palących papierosy i niepalących⁽⁸⁾

a średni wzrost wartości FEV po podaniu salbutamolu – 16-18%. W grupie I przeciętny okres palenia wynosił 7 paczkolet (1 paczkolet = palenie 20 papierosów dziennie przez 1 rok), wszyscy mieli podobny przebieg choroby. Stężenie kotyniny w moczu wynosiło średnio 975 ng/ml (575-1000 ng/ml). W grupie palaczy tytoniu stwierdzono także znacząco niższe wartości szczytowego przepływu wydechowego, gorsze wyniki porannych i popołudniowych wskaźników nasilenia astmy i gorszą jakość życia w porównaniu z grupą II (niepalących). Badania były prowadzone w układzie wielośrodkowym z podwójnie ślepą próbą, w którym stosowano dwa rodzaje programów terapeutycznych (A i B). W programie A chorzy otrzymywali beklometazon 2 razy dziennie, a w programie B – beklometazon raz dziennie oraz montelukast raz dziennie.

Po leczeniu wg programu A stwierdzono w grupie I (palaczy) wzrost wartości FEV o 5%, a w grupie II (chorzy niepalący) – o 10%; różnica statystycznie istotna. U pacjentów leczonych wg programu B wzrost wartości FEV w grupie I wynosił 4%, a w grupie II – 8%. Obie grupy miały zbliżone wyjściowe parametry spirometryczne i wartości testu odwracalności obturacji. W grupie II (niepalących) leczonych wg programu A nastąpił wzrost PEF, spadek liczby eozynofili w płwocinie i obniżenie stężeń metacholiny w teście prowokacji. W grupie I (palące) leczonych wg tego samego programu poprawa była widoczna tylko w wartościach porannych pomiarów PEF, pozostałe badane parametry nie wykazały istotnych zmian. Korzyści z monoterapii beklometazonem były mniejsze w grupie palaczy, jednak były to różnice statystycznie nieistotne, poza FEV. Inne wyniki uzyskano po zastosowaniu leczenia skojarzonego beklometazonem i montelukastem. W grupie I (palaczy) uzyskano wzrost PEF o 4,3%, a w grupie II – jedynie o 0,9%. W grupie I (palaczy) uzyskano również większy wzrost wskaźnika jakości życia niż w grupie II (niepalących). W obu badanych grupach, w których stosowano leczenie skojarzone (program B), nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian wartości FEV.

Podsumowując, zarówno w grupie chorych na astmę palących tytoń, jak i niepalących dały się zauważyć znaczne różnice w wynikach badań spirometrycznych w zależności od stosowanego leczenia. Monoterapia beklometazonem była skuteczniejsza wśród osób niepalących. Pacjenci palący zdecydowanie więcej korzyści odnosili z terapii łączonej (beklometazon wraz z montelukastem). Wynika to prawdopodobnie z patomechanizmu działania dymu tytoniowego na organizm. Dane eksperymentalne sugerują ograniczoną ekspresję deacetylazy histonowej i zwiększoną reakcję zapalną z udziałem neutrofilów oraz zwiększone stężenie TNF- α w grupie palaczy tytoniu. Zmiany te najprawdopodobniej odpowiedzialne są za obserwowaną słabszą odpowiedź na glikokortykosteroidy⁽¹⁰⁾.

W badaniu Gaki i wsp. oznaczano stężenia LTE₄ w moczu osób nałogowo palących tytoń⁽¹¹⁾. Stwierdzono

ściłą korelację między stężeniami LTE₄ a ilością wypalanych papierosów. Pacjenci nałogowo palący mieli stale podwyższone stężenia leukotrienów, co może tłumaczyć ich lepszą odpowiedź na leczenie zawierające także montelukast (program B)⁽¹⁰⁾.

Tsoumakidou i wsp. badali obecność w śluzie drzewa oskrzelowego dendrycytów, limfocytów B oraz stopień ekspresji genów dla dwóch głównych cytokin regulujących pracę limfocytów T⁽¹²⁾. Porównywano grupę 21 niepalących chorych na astmę (grupa I) z grupą 24 palących pacjentów z astmą (grupa II) i 10 zdrowych nigdy niepalących osób (grupa III – kontrolna). Grupy chorych podzielono na 2 podgrupy, w pierwszej podawano glikokortykosteroidy, a w drugiej placebo. Ilość dojrzałych komórek dendrytycznych u chorych palących była znacząco niższa niż u chorych niepalących i badanych z grupy kontrolnej. Nie miało znaczenia, czy chorzy otrzymywali glikokortykosteroidy czy placebo. Autorzy wykazali też, że ilość limfocytów B była istotnie niższa w grupie chorych palących, a leczenie glikokortykosteroidami nie redukuje spadku limfocytów B wywołanego paleniem tytoniu. Nie było znaczących różnic w ilości komórek Langerhansa w tych grupach badanych⁽¹²⁾.

Xepapadaki i wsp. przeprowadzili w grupie 2374 dzieci w wieku przedszkolnym badanie, którego celem było wykazanie związku pomiędzy występującymi u dzieci objawami astmy i alergii a narażeniem ich matek na palenie tytoniu w czasie ciąży⁽¹³⁾. Stwierdzono jednoznacznie występowanie świstów u dzieci narażonych na dym tytoniowy w środowisku domowym. Bierne narażenie na dym tytoniowy kobiet w ciąży (głównie w III trymestrze) było związane z obecnością świstów u dzieci i wystąpieniem pokrzywki. Czynne palenie papierosów przez matki w ciąży powodowało nie tylko występowanie astmy u dzieci, ale także było odpowiedzialne za cięższy przebieg choroby. Oceniano to na podstawie wielkości dawek leków stosowanych u tych dzieci. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na konieczność nie tylko propagowania niepalenia, ale również eliminacji dymu tytoniowego w środowisku kobiet w ciąży⁽¹³⁾.

Palenie papierosów pogarsza przebieg astmy i jest związane z częściową opornością na glikokortykosteroidy⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Palenie wpływa na reakcję układu odpornościowego drzewa oskrzelowego w postaci patologicznie zmienionej odpowiedzi komórkowej⁽¹²⁾ i ekspresji cytokin^(10,11). Lepsze wyniki leczenia w terapii łączonej glikokortykosteroidami i montelukastem u palących pacjentów z astmą⁽¹⁰⁾ wskazują na potrzebę uwzględniania czynnika, jakim jest narażenie na dym tytoniowy. Potwierdzają też rolę dymu tytoniowego w patomechanizmie słabszych efektów w wyniku leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi w astmie u pacjentów narażonych na dym tytoniowy.

Badania Sabantego i Brózik pokazują, że osoby niepalące mogą również być narażone na dym tytoniowy. Obecność wyższych stężeń kotyniny w moczu dzieci narażonych na dym papierosowy w domu (w szczególności,

gdy osobą palącą jest matka) potwierdza konieczność zbierania dokładnego wywiadu środowiskowego przed planowaniem leczenia dzieci z astmą. Chłopcy, którzy regularnie byli narażeni w domu na dym tytoniowy, mieli gorsze wyniki spirometryczne niż chłopcy z domów rodzinnych niepalących⁽⁷⁾. Może się to przekładać w sposób bezpośredni na wyniki leczenia u dzieci z astmą pochodzących z rodzin palących. Wśród dzieci z astmą narażonych na dym tytoniowy wykazano zdecydowanie częstsze zaostrzenia astmy, częstsze hospitalizacje oraz większe zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy^(9,15,17). Leczenie i monitorowanie choroby u dzieci dodatkowo narażonych na dym tytoniowy w domu jest trudniejsze. Wiąże się z większym zapotrzebowaniem na leki i większą częstością ich hospitalizacji, co także zwiększa koszty leczenia tych dzieci.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Sabanty W., Brózik H.: Wybrane wskaźniki stanu zdrowia oraz stężenie kotyniny w moczu chłopców z łódzkich szkół podstawowych narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Część 1. Kotynina jako wskaźnik narażenia na działanie dymu tytoniowego (palenie bierne). *Przegl. Pediatr.* 2004; 34: 52-59.
2. Starek A.: Toksykologia dymu tytoniowego. W: Zatoński W., Przewoźniak K. (red.): *Zdrowotne następstwa palenia tytoniu w Polsce*. Ariel, Warszawa 1992: 51-72.
3. Haustein K.O.: Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 417-427.
4. Kalinka J., Hanke W.: Palenie tytoniu – czynnik ryzyka hipotrofii płodu, porodu przedwczesnego i małej masy urodzeniowej. *Ginekol. Pol.* 1996; 67: 75-81.
5. Bearer C., Emerson R.K., O'Riordan M.A. i wsp.: Maternal tobacco smoke exposure and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Environ. Health Perspect.* 1997; 105: 202-206.
6. DiFranza J.R., Lew R.A.: Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J. Fam. Pract.* 1995; 40: 385-394.
7. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. U.S. Environmental Protection Agency Report. Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, EPA/600/6-90/006F, Washington D.C. 1992.
8. Sabanty W., Brózik H.: Wybrane wskaźniki stanu zdrowia oraz stężenie kotyniny w moczu chłopców z łódzkich szkół podstawowych narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Część 2. Wybrane wskaźniki stanu zdrowia chłopców narażonych na palenie bierne. *Przegl. Pediatr.* 2004; 34: 129-135.
9. Pirogowicz I., Bujnowska-Fedak M., Gwiazda E. i wsp.: Astma oskrzelowa u dzieci i młodzieży a narażenie na dym tytoniowy. *Przegl. Lek.* 2007; 64: 630-631.
10. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. i wsp.: National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network: Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 783-790.
11. Gaki E., Papatheodorou G., Ischaki E. i wsp.: Leukotriene E₄ in urine in patients with asthma and COPD – the effect of smoking habit. *Respir. Med.* 2007; 101: 826-832.
12. Tsoumakidou M., Elston W., Zhu J. i wsp.: Cigarette smoking alters bronchial mucosal immunity in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 919-925.
13. Xepapadaki P., Manios Y., Liargkovinos T. i wsp.: Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 423-429.
14. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E.: Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 822-833.
15. Thomson N.C., Spears M.: The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5: 57-63.
16. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. i wsp.: Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 127-133.
17. Tomaszewicz J., Rączka A., Łuczak E.: Obecność swoistych przeciwciał IgE dla alergenów tytoniu u chorych z alergią atopową. *Alerg. Astma Immun.* 2002; 7: 55-60.