

Fenotypy astmy oskrzelowej w starszym wieku

Phenotypes of asthma in the elderly

JOANNA JAMROZ-BRZESKA, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii Katedry Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Astma występuje z podobną częstością w każdej grupie wiekowej. U osób starszych astma jest zbyt rzadko rozpoznawana lub błędnie rozpoznawana i niedostatecznie leczona. Leczenie starszych pacjentów jest często utrudnione przez współchorobowość, częstsze ograniczenia funkcji poznawczych, większe obciążenie chorobą oraz zmiany patofizjologiczne związane z wiekiem.

W dobie medycyny spersonalizowanej lekarze wykorzystują podział fenotypowy dla ułatwienia diagnozowania i doboru właściwego sposobu leczenia. Często stosuje się podziały w zależności od aktualnego wieku pacjenta (astma dziecięca, dorosłych i osób starszych) lub wieku wystąpienia choroby (astma o wczesnym i późnym początku). Wśród osób starszych spotyka się podział związany z dominującymi komórkami zapalnymi, wyróżnia się astmę eozynofilową i neutrofilową. Często uwzględnia się problem współwystępowania otyłości i zaburzeń neuropsychiatrycznych u starszych pacjentów z astmą. W artykule przedstawiono najczęstsze metody klasyfikacji pacjentów z astmą oskrzelową, w tym metodę klastrową. Przedstawiono najważniejsze publikacje i opisane w nich cechy charakterystyczne dla każdej grupy.

Słowa kluczowe: *astma, osoby starsze, fenotypy, astma o późnym początku, astma o późnym początku, klastrowa analiza*

Summary

Asthma has similar prevalence in all age groups. In elderly patients asthma is often undiagnosed, wrongly diagnosed and/or undertreated. Treatment of elderly patients is troublesome because of comorbidities, more frequent cognitive limitations, greater burden of disease and pathophysiological process of aging.

In the age of personalized medicine physicians use phenotypes to improve diagnostics and develop individual treatment. In the paper we discuss phenotypes of asthma in the elderly patients. Asthma can be differentiated to age (childhood asthma, adult asthma and elderly asthma) or the age of asthma onset (early and late asthma onset). Also, there is a classification based on the dominant inflammatory cells (eosinophilic asthma, neutrophilic asthma). Other phenotypes are connected with different comorbidities (obesity asthma phenotype, COPD, neuropsychiatric disorders). We describe classification methods including cluster analysis and point out the most important similarities within the groups.

Keywords: *asthma, elderly people, phenotype, late onset asthma, early onset asthma, cluster analysis*

© *Alergia Astma Immunologia* 2017, 22 (1): 17-22

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Marek L. Kowalski

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii
Katedry Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel.: 42 675 73 09, fax: 42 678 22 92
e-mail: Marek.Kowalski@csk.umed.pl

Wstęp

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą stwierdzaną w każdej grupie wiekowej. Większość badań wskazuje, że częstość astmy w wieku starszym jest zbliżona do częstości u dorosłych a u pacjentów powyżej 65. roku wynosi pomiędzy 1,8% a 10,9% [1]. Jednocześnie obserwuje się stały wzrost liczby nowych rozpoznań o około 0,1% każdego roku [2].

Przyczyną rozbieżności w podawanej częstości astmy u osób starszych mogą być trudności w rozpoznaniu choroby w tym wieku prowadzące do jej niediagnozowania [3, 4] lub błędnej diagnozy. Ma na to także wpływ obecność chorób współtowarzyszących oraz zmiany w układzie oddechowym związane z procesem starzenia oraz zmianami funkcji i anatomii układu oddechowego.

Wśród starszych pacjentów obciążenie astmą i jej wpływ na jakość życia są większe [5, 6]; tak samo jak ryzyko wystąpienia niekontrolowanej choroby. Wynika to z gorszej pamięci i koordynacji, osłabienia słuchu i wzroku oraz obniżenia siły mięśniowej. Te czynniki prowadzą do trudności w prawidłowym przyjmowaniu leków, co skutkuje zmniejszeniem efektywnej dawki [7] lub niedostatecznego leczenia [8, 9]. Pomimo że śmiertelność i liczba hospitalizacji wśród pacjentów chorujących na astmę zmalała, to nadal pozostaje ona wysoka wśród starszych pacjentów (powyżej 65. roku życia) [10] - ponad 50% zgonów spowodowanych astmą oskrzelową występuje w tej grupie wiekowej [11]. Jednocześnie w uprzemysłowionych krajach coraz wyraźniej obserwuje się wzrost liczby osób starszych względem całej populacji. Najszybciej rośnie odsetek ludzi w wieku 65 lat i więcej [12]. Szacuje się, że w 2040 r. ta grupa wiekowa

będzie stanowiła aż 25% populacji tych krajów [13]. Dlatego obserwuje się wzrost liczby badań na temat astmy wieku starszego, których celem jest lepsze zrozumienie patofizjologii choroby i zmniejszenie śmiertelności.

Astma ma zróżnicowany przebieg [14] i jest chorobą heterogenną, obejmującą wiele fenotypów. U osób starszych może występować większość fenotypów astmy, co utrudnia proces diagnostyczny i leczenie w tej grupie wiekowej [15]. Fenotyp to zespół cech organizmu, na który składają się właściwości fizjologiczne, morfologiczne oraz czynniki środowiskowe i ich wpływ na organizm. Uwzględniając ponadto patofizjologię choroby wyróżnić można endotypy charakteryzujące się odrębnymi mechanizmami. W dobie medycyny personalizowanej wyróżnienie nie tylko fenotypów ale także endotypów staje się koniecznością, albowiem oprócz indywidualizacji leczenia pozwala zrozumieć czynniki ryzyka rozwoju choroby, umożliwia dokładniejszą ocenę progresji zmian dla danych grup pacjentów [16-18], a tym samym stwarza nadzieję na ograniczenie rozwoju poważnych następstw astmy (np. spadku funkcji płuc) [19, 20].

Celem pracy jest omówienie zróżnicowania (heterogenności) astmy w wieku starszym oraz dających się wyróżnić jej fenotypów i endotypów. Stosuje się różnorodne kryteria klasyfikacji astmy w wieku starszym. Najczęściej odnoszą się do cech klinicznych np. wieku rozpoznania, ciężkości, częstotliwości występowania objawów dominujących komórek zapalnych. Wykorzystuje się również analizy klastrowe celem wyłonienia pacjentów o podobnych cechach w oparciu o wiele wskaźników.

Astma o wczesnym i późnym początku

Najczęstszym kryterium wykorzystywanym do wyróżnienia fenotypów wśród pacjentów z astmą oskrzelową w wieku starszym jest wiek wystąpienia choroby. Brak jest jednak jednolitych kryteriów wiekowych pozwalających zdefiniować astmę o wczesnym (ang. *early onset asthma*) lub późnym (ang. *late onset asthma*) początku, co znacząco utrudnia interpretację i porównanie badań naukowych. Większość autorów do grupy pacjentów z astmą o wczesnym początku zalicza osoby, u których astma wystąpiła przed okresem dojrzewania. Zróżnicowanie kryteriów wiekowych znacząco utrudnia porównanie wyników poszczególnych badań. Daniel J Tan [21] przygotował zestawienie wyników badań różnych naukowców wskazując przyjęte kryteria podziału pacjentów ze względu na wiek. Najczęściej przyjmuje się wiek 12 lat jako granicę, powyżej której pacjentów zalicza się do grupy astmy o późnym początku. Jednocześnie część autorów definiuje astmę o późnym początku jako astmę u pacjentów powyżej 40. roku życia [22], a nawet 65. roku życia [23, 24]. Ta istotna różnica może wynikać z błędnego utożsamienia grupy *late onset asthma* z astmą wieku starszego (ang. *elderly asthma*).

W większości prac pojęcie astmy wieku starszego odnosi się do aktualnego wieku pacjenta – tak samo jak astma wieku dorosłego (ang. *adult asthma*) i astma wieku dziecięcego (ang. *childhood asthma*). W tabeli I przedstawiono najczęściej spotykane w literaturze fenotypy astmy związane z wiekiem.

Opisane powyżej zróżnicowanie kryteriów wiekowych znacząco utrudnia porównanie wyników poszczególnych badań.

Najwyraźniejszą, a jednocześnie najbardziej oczywistą różnicą jest większa częstość atopii w grupie osób z astmą o wczesnym początku. Jednak, atopia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia astmy oskrzelowej zarówno u osób młodszych jak i starszych [25]. Niektóre, choć nie wszystkie badania wskazują na gorszą odpowiedź na leczenie u chorych na astmę wieku starszego w porównaniu z astmą wieku dziecięcego [26, 27]. Także ilość remisji choroby jest mniejsza w starszej grupie wiekowej [28]. Niektórzy autorzy wskazują również na różnice w patofizjologii pomiędzy tymi grupami.

W tabeli II (zaczerpniętej z pracy Hanania i wsp. [22]) porównano cechy kliniczne i patofizjologiczne astmy o wczesnym i późnym początku. Należy jednak podkreślić, że brak jest systematycznych badań dokumentujących te różnice.

Astma i POCHP

Przewlekła choroba obturacyjna (POCHP) występuje najczęściej u pacjentów w starszym wieku, narażonych na dym tytoniowy i w większości przypadków towarzyszy jej nieodwracalne zwężenie dróg oddechowych. Różnicowanie POCHP z astmą jest szczególnie trudne u osób starszych z objawami duszności obturacyjnej, obniżonymi parametrami wentylacyjnymi, mniejszą zdolnością do odwracalności obturacji i paleniem tytoniu w wywiadzie. Ponadto u osób starszych astma oskrzelowa może współistnieć z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [29]. Kontrowersyjnym pozostaje, na ile współistnienie cech astmy i POCHP, pozwala na wyodrębnienie zespołu chorobowego zwanego „zespołem nakładania astmy i POCHP (ang. *ACOS-Asthma – COPD overlap syndrome*), czyli zespół nakładania [30, 31]. Szacuje się, że zespół nakładania występuje u 15-45% pacjentów z POCHP i jest częściej spotykany u kobiet, a jego częstotliwość wzrasta z wiekiem. Rozpoznanie ACOS związane jest z obniżonymi parametrami wentylacyjnymi, częstszymi zaostrzeniami choroby i wzrostem śmiertelności względem pojedynczej choroby [32, 33]. U pacjentów z ACOS częściej występuje też współchorobowość, m.in. cukrzyca [32]. Należy zwrócić uwagę, że najnowsza aktualizacja GINA 2017 nie uwzględnia już zespołu nakładania (ACOS) proponując w zamian rozpoznawanie nakładania astmy i POCHP (*Asthma / COPD Overlap; ACO*).

Tabela I. Porównanie fenotypów astmy związanych z wiekiem wystąpienia choroby i aktualnym wiekiem pacjenta

Kryterium	Aktualny wiek pacjenta	Wiek wystąpienia choroby
Fenotypy	Astma wieku dziecięcego (<i>childhood asthma</i>)	Astma o wczesnym początku (<i>Early onset asthma</i>)
	Astma wieku dorosłego (<i>adult asthma</i>)	Astma o późnym początku (<i>Late onset asthma</i>)
	Astma wieku starszego (<i>elderly asthma</i>)	

Wydaje się, że obecność objawów obturacji u osób starszych może wynikać z jeszcze bardziej złożonych patomechanizmów, nie dających się sprowadzić do tych dwóch jednostek chorobowych. Hiroyuki Sano i wsp., którzy przebadali 165 pacjentów powyżej 65. roku życia z objawami astmy i POCHP wyróżnili trzy fenotypy [34]. Pierwszy fenotyp (30% całej kohorty) stanowiły osoby z dominującymi objawami astmy. Drugi fenotyp cechowało współistnienie astmy i POCHP, ale bez obecności rozedmy. Grupa ta charakteryzowała się obecnością eozynofilowego zapalenia, dłuższym czasem trwania choroby oraz gorszymi parametrami wentylacyjnymi w porównaniu do pierwszej grupy. Trzeci, najliczniejszy fenotyp (49% badanych) prezentowały osoby z astmą i rozedmą. W grupie tej mężczyźni stanowili większość (80%); najwięcej było osób palących i najczęściej występowała atopia.

Podkreślić należy, że ciągle niewystarczająca wiedza na temat współistnienia astmy i POCHP powoduje częste błędy diagnostyczne i trudności w leczeniu tego typu pacjentów [35].

Choroby neuropsychiatryczne u pacjentów z astmą w wieku starszym

U chorych w wieku starszym często spotykane są choroby psychiatryczne mające istotny wpływ na obraz i przebieg astmy oskrzelowej. Ozturk i wsp. [7] prezentuje przegląd problemów związanych z chorobami neuropsychiatrycznymi wśród starszych pacjentów z astmą. Choroby takie jak zawał, udar, otępienie, niedokrwistość, zaburzenia elektrolitowe, choroby kardiologiczne i endokrynologiczne częściej występują w tej grupie wiekowej [36]. Wszystkie one mogą wpływać na obniżenie zdolności uczenia i przyswajania nowych informacji [36]. Część wyników potwierdza korelację występowania astmy i depresji [37]. Nie leczona astma może wpływać na pogorszenie funkcji poznawczych mózgu [38]. Około 10% starszych pacjentów z astmą oskrzelową jest upośledzonych umysłowo. W tej grupie utrzymanie kontroli objawów jest trudne. Pacjenci z otępieniem w wywiadzie nie prezentują typowych objawów astmy oskrzelowej takich jak kaszel czy duszność. Zaostrzenia astmy mogą

być powodowane zakrztuszeniami, które częściej występują u pacjentów z problemami neurologicznymi. Dodatkowo, często zachodzi konieczność zaangażowania osób trzecich celem podawania leków. W tej grupie pacjentów leki podawane w nebulizacji zastępują często tradycyjne inhalatory. Nie jest jasne na ile współistnienie zaburzeń psychicznych u chorych na astmę w wieku starszym pozwala na wyodrębnienie fenotypu choroby.

Astma i otyłość

Otyłość występująca coraz powszechniej wśród ludzi starszych ma związek z astmą oskrzelową. Otyłość u osób starszych wiąże się z większą częstością występowania świszczącego oddechu. A także zaobserwowano mniejsze wartości FEV1 i FVC osób otyłych z astmą oskrzelową [39]. W badaniach Song i wsp. [40] uwzględniono osoby starsze z astmą oskrzelową i otyłością. Stwierdzono, iż w badanej grupie występuje spadek masy mięśniowej skutkujący większą śmiertelnością, który powodowany jest głównie starzeniem się organizmu oraz otyłością.

Jednocześnie, istnieją sprzeczne wyniki na temat korelacji otyłości z ciężkością astmy oskrzelowej u osób dorosłych z astmą oskrzelową. Niektóre badania ukazują, że otyłość koreluje z ciężkimi postaciami astmy oraz większymi dawkami podawanych leków; badanie to dotyczyło osób, u których czas trwania astmy wynosił średnio 22 lata [41]. Jednakże Amelink i wsp. przedstawił wyniki na grupie pacjentów z astmą dorosłą, głównie osoby z astmą o późnym początku, średnia wieku wystąpienia objawów to 40 lat a średnia wieku pacjentów w momencie badania to 54 lata, które nie potwierdzają korelacji otyłości z przebiegiem astmy wśród starszych pacjentów z astmą oskrzelową [42].

Astma eozynofilowa u starszych osób

Fenotyp ten występuje częściej u osób z astmą o późnym początku. Sammer i wsp. [43] opisali zmiany w funkcji eozynoflii starszych osób. Degranulacja eozynofili pod wpływem interleukiny 5 jest wyraźnie zmniejszona u star-

Tabela II. Porównanie cech astmy o wczesnym i późnym początku (wg Hanania NA i wsp. [22])

	Wiek wyst.	Podłoże genetyczne	Czynniki infekcyjne	Alergia	Patofizjologia	Środowisko
Astma o wczesnym początku	< 40 lat	wpływy środowiskowe	<u>wirusowe</u> : rhinowirus, RSV	prawd.	TH ₂ zależne, eozynofilowe	alergeny, placówki opieki, szkoły, miejsca pracy
Astma o późnym początku	< 40 lat	epigenetyczne (stress oksydacyjny, skracanie telomerów)	<u>wirusowe</u> : RSV, grypy; <u>bakteryjne</u> : <i>Chlamydia pneumoniae</i> , superantygeny drobnoustrojowe	mało prawd.	TH ₁ lub TH ₂ zależne, neutrofilowe i/ lub eozynofilowe, odporność wrodzona, TH-17, proteazy	miejsca pracy, miejsca zamieszkania

szych pacjentów. Eozynofilia jest podwyższona zarówno w płwocinie, jak i obecność neutrofilii w krwi obwodowej. Poziom FeNO wydaje się korelować z obecnością eozynofili w płwocinie [44], dlatego marker ten jest coraz częściej używany w diagnostyce. Przyczyna zapalenia ma wieloczynnikowy charakter, zazwyczaj bez związku z alergią [45]. Song i wsp. powiązali korelację *Staphylococcal enterotoxin* IgE z rozwojem astmy o późnym początku, szczególnie ciężkiej astmy eozynofilowej [46]. Wyniki badań dowodzą, że astma eozynofilowa ma zazwyczaj cięższy przebieg.

Astma neutrofilowa

Rola neutrofilii w astmie oskrzelowej nie jest w pełni wyjaśniona. Neutrofilia jest najczęściej spotykana u pacjentów z astmą ciężką, z małą odpowiedzią na steroidoterpię. Za patomechanizm rozwoju eozynofilowej astmy u pacjentów z astmą o wczesnym początku wiąże się komórki CD3(+), mastocyty oraz pozytywne dla chymazy komórki tuczne [47]. U pacjentów starszych większe znaczenie może mieć jednak wzrost neutrofilowych mediatorów, głównie MMP-9, elastazy neutrofilowej i IL-8 [48]. W badaniu tym autorzy wyróżnili fenotyp astmy starszej neutrofilowej.

Boulay i wsp. opisali fenotyp astmy w wieku starszym, charakteryzujący się neutrofilią w płwocinie (ang. *asthma in The Elderly*) [49]. Na podstawie prospektywnego badania stwierdzili, że osoby z astmą oskrzelową mają większą obturację w porównaniu z grupą zdrową. Mają też gorszą kontrolę astmy, co jest głównie powodowane gorszym poziomem FEV1. Pomimo to, we wspomnianym badaniu nie stwierdzono potrzeby używania większych dawek kortykosteroidów wziewnych czy korzystania z pomocy lekarskiej.

Fenotypy astmy w wieku starszym wynikające z analizy klastrowej

W ostatnim czasie wzrasta znaczenie klasyfikacji opartej o metodę klastrową. Opisane wcześniej fenotypy astmy oparte były o wcześniej założoną klasyfikację, np. wiek pacjenta. W analizie klastrowej nie występuje z góry założone kryterium podziału. Zamiast tego wśród pacjentów szukamy grup takich ażeby obiekty wewnątrz każdej z grup były do siebie bardziej podobne niż obiekty przydzielone do innych klastrow. Tym sposobem wyłaniamy klastry pacjentów, wśród których staramy się określić podobne ich cechy: kliniczne, patofizjologiczne, komórkowe i molekularne. Do wyłonienia grup stosuje się algorytmy klastrowania takie

jak np. hierarchiczne klastrowanie, K-means, PAM (ang. *Partitioning Around Medoids*), SOM (ang. *Self Organizing Maps*).

Autorzy koreańscy [50] poddali analizie kohortę 827 starszych powyżej 65. roku życia pacjentów chorujących na astmę (badanie COREA). Jest to jedyne badanie dotyczące wyłącznie starszych pacjentów. W tej grupie chorych, z udokumentowaną dodatnią próbą rozkurczową, wyróżniono klastry, które posiadają następujące dominujące cechy:

1. długo trwająca choroba i znaczące obniżenie parametrów wentylacyjnych,
2. kobiety i prawidłowe parametry wentylacyjne,
3. mężczyźni, palenie tytoniu i obniżone wartości parametrów wentylacyjnych,
4. otyłość i graniczne wartości parametrów wentylacyjnych.

Dokładna analiza każdego z klastrow znajduje się w tabeli III zaczerpniętej z artykułu oryginalnego [50]. Najważniejsze różnice między klastrow oraz wnioski są następujące: występowanie atopii wśród czterech klastrow wahało się w przedziale 15,6-26,4% osiągając maksymalną wartość w grupie 3. Klaster pierwszy charakteryzował się największą ilością zaostrzeń. Wskazano, że dłuższy przebieg choroby oraz palenie papierosów powodują spadek funkcji płuc u pacjentów z astmą oskrzelową.

W badaniach Moore'a i wsp. [51] również użyto metody klastrowej. Wśród 726 pacjentów z astmą oskrzelową wyróżniono 5 podgrup m.in. na podstawie: czasu trwania objawów, momentu wystąpienia pierwszych objawów, wartości parametrów wentylacyjnych, płci, rodzaju objawów, stosowanego leczenia, utrwalonej obturacji oraz atopii. Kryterium włączenia wg wieku wynosiło od 12 lat, średnia wieku całej grupy to 37 lat, a 304 osoby zaliczały się do astmy ciężkiej wg kryteriów ATS.

Na szczególną uwagę zasługuje klaster 3, ponieważ stanowiły go osoby starsze. W skład podgrupy weszło 59 osób. Były to głównie starsze kobiety. Średnia wieku wynosiła 50 lat (przedział: 34-68 lat). Dominowała astma o późnym początku. Cechą charakterystyczną była obecność nadwagi – aż u 58% pacjentów BMI wynosiło powyżej 30. Atopia występowała rzadziej niż w pozostałych podgrupach. Pomimo krótszego czasu trwania choroby, parametry wentylacyjne były obniżone. Tylko u 64% osób w tej grupie udało uzyskać się odwracalność obturacji.

Tabela III. Porównanie klastrow wyłonionych w pracy Park et al. [50]

Cecha	Klaster 1 n=145	Klaster 2 n=237	Klaster 3 n=182	Klaster 4 n=308	p
Płeć M., il. (%)	95 (65.5)	41 (17.3)	175 (96.2)	101 (32.8)	<.001
BMI	23.1 (3.6)	24.6 (3.3)	23.5 (3.2)	25.2 (3.4)	<.001
Czas trwania choroby	16.0 (7.4)	3.9 (5.3)	4.9 (6.3)	8.8 (5.3)	<.001
Atopia, il. (%)	28 (19.3)	37 (15.6)	48 (26.4)	52 (16.9)	.03
Przewlekłe zap. zatok (%)	41 (28.3)	99 (41.8)	53 (29.1)	133 (43.2)	.001
Palenie papierosów, lat	7.7 (12.2)	1.9 (6.9)	55.7 (46.1)	2.7 (7.6)	<.001
Zaostrzenia w ost. roku	24 (16.6)	18 (7.6)	27 (14.8)	38 (12.3)	.04
FEV1,%	49.0 (11.3)	106.9 (12.7)	66.8 (18.1)	77.8 (10.1)	<.001
FEV1%/FVC	55.0 (12.1)	79.5 (10.0)	62.6 (12.6)	73.2 (10.5)	<.001

Autorzy dokonali porównania biomarkerów w poszczególnych grupach. Poziom tlenku azotu oraz eozynofili w krwi obwodowej był podobny we wszystkich podgrupach. Grupa 3 nie charakteryzowała się również podwyższonym poziomem IgE całkowitego.

Podsumowanie

Astma osób starszych jest chorobą heterogenną, mającą różnicowane objawy i trudną w diagnozowaniu, dlatego ważnym zagadnieniem jest klasyfikacja jej typów.

Szczegółowa klasyfikacja chorych jest obecnie koniecznością ponieważ ułatwia diagnozowanie i umożliwia stosowanie

personalizowanych metod leczenia. Określenie fenotypów pozwoli też lepiej zrozumieć czynniki ryzyka rozwoju choroby, umożliwi dokładniejszą ocenę progresji zmian dla danych grup pacjentów oraz ograniczy ryzyko poważnych następstw astmy takich jak zaostrzenia czy spadki funkcji płuc.

W niektórych przypadkach tradycyjny podział na astmę lekką, umiarkowaną i ciężką może być niewystarczający aby odpowiednio kontrolować objawy. W przyszłości możliwe będzie w oparciu o fenotypy i endotypy (w tym analizę klastrową), skuteczniejsze leczenie pacjentów.”

Piśmiennictwo

- Oraka E, Kim HJ, King ME, et al. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma* 2012; 49: 593-9.
- Ventura MT, Scichilone N, Gelardi M, Patella V, Ridolo E. Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11: 1219-28.
- Parameswaran K, Hildreth AJ, Chadha D, et al. Asthma in the elderly: underperceived, underdiagnosed and undertreated; a community survey. *Respir Med* 1998; 92: 573-7.
- Enright PL, McClelland RL, Newman AB, et al. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Cardiovascular Health Study Research Group. Chest* 1999; 116: 603-13.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017. Published online: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
- Plaza V, Serra-Batles J, Ferrer M, et al. Quality of life and economic features in elderly asthmatics. *Respiration* 2000; 67: 65-70.
- Ozturk AB, Iliaz S. Challenges in the management of severe allergic asthma in the elderly. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 55-63.
- Sin DD, Tu JV. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma. *Chest* 2001; 119: 720-5.
- Hartert TV, Toghias A, Mellen BG, et al. Underutilization of controller and rescue medications among older adults with asthma requiring hospital care. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 651-7.
- Bellia V, Pedone C, Catalano F, et al. Asthma in the elderly: mortality rate and associated risk factors for mortality. *Chest* 2007; 132: 1175e1182.
- Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma – United States, 1980-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1-54.
- US Department of Health and Human Services. Administration on Aging. A profile of older Americans: 2008.
- De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. *Aging and Disease* 2017; 8: 162-75.
- Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 18-23.
- Wardzyńska A, Kowalski ML. Astma w wieku starszym. *Astma, Alergia, Immunologia* 2015; 20: 159-66.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-23.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-24.
- Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy* 2013; 68: 674-80.
- Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 19-23.
- Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 149-60.
- Tan DJ, Walters EH, Perret JL, et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 109-23.
- Hanania NA, King MJ, Braman SS, et al. Asthma in the Elderly: Current Understanding and Future Research Needs: A Report of a National Institute on Aging (NIA) Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: S4-S24.
- Kitch BT, Levy BD, Fanta CH. Late onset asthma: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs & Aging* 2000; 17: 385-97.
- Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the Elderly: A Different Disease? *Breathe (Sheff)* 2016; 12: 18-28.
- Di Lorenzo G, Di Bona D, La Piana S, et al. Bronchial asthma-emerging therapeutic strategies. (w) *Allergic Asthma and Aging*. Sapey E (red.). Rijeka: InTech; 2012.
- Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003; 124: 1318-24.
- Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 42-8.
- Burgess JA, Matheson MC, Gurrin LC, et al. Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. *Thorax* 2011; 66: 508-13.
- Benfante A, Sorino C, Scichilone C. The asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): hype or reality? *Shortness of Breath* 2014; 3: 165-74.
- Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812e8.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124: 474e81.
- Nielsen M, Barnes CB, Ulrich CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome-a systemic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1443-54.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [webpage on the Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [updated April 2, 2015].

34. Sano H, Iwanaga T, Nishiyama O, et al. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma. *Allergol Int* 2016; 65: 204e209.
35. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-9.
36. National Heart, Lung, and Blood Institute [webpage on the Internet]. NAEPP Working Group Report. Considerations for Diagnosing and Managing Asthma in the Elderly. Available from: http://msdh.ms.gov/msdhsite/_static/resources/2107.pdf.
37. Chen MH, Li CT, Tsai CF, et al. Risk of dementia among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 763-7.
38. Bozek A, Jarzab J. Improved activity and mental function related to proper antiasthmatic treatment in elderly patients with Alzheimer's disease. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 341-5.
39. Sutherland TJJ, Cowan JO, Taylor DR. Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction: differences between obese and nonobese women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 970-5.
40. Song WJ, Kim SH, Lim S, et al. Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 243-8.
41. Sutherland ER, Goleva E, King TS, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012; 7: e36631.
42. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 336-41.
43. Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, et al. Age-Related Changes in Eosinophil Function in Human Subjects. *CHEST* 2008; 133: 412-19.
44. Wang W, Huang KW, Wu BM, et al. Correlation of eosinophil counts in induced sputum and fractional concentration of exhaled nitric oxide and lung functions in patients with mild to moderate asthma. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 3157-60.
45. Łacwik P, Kupczyk M, Kuna P. Fenotypy astmy ciężkiej w praktyce klinicznej. *Alergia Astma Immunologia* 2013; 18: 71-6.
46. Song WJ, Sintobin I, Sohn KH, et al. Staphylococcal enterotoxin IgE sensitization in late-onset severe eosinophilic asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 411-21.
47. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 101-8.
48. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older asthma subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1163-5.
49. Boulay M-E, Robitaille C, Deschesnes F, et al. Characteristics of the "Asthma in the Elderly" Phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A1317.
50. Park HW, Song WJ, Kim SH, et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 18-22.
51. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405-13.