

Katarzyna Hildebrand

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Chazan

Powysiłkowy skurcz oskrzeli

Exercise-induced bronchoconstriction

Abstract

Terms exercise-induced asthma (EIA) or exercise-induced bronchoconstriction (EIB) are used to describe transient bronchoconstriction occurring during or immediately after vigorous exercise in some subjects. For the diagnosis of EIB it is necessary to show at least 10% decrease in FEV_1 from baseline following physical exercise. The prevalence of EIB has been reported to be 12–15% in general population, 10–20% in summer olympic athletes, affecting up to 50–70% of winter athletes (particularly ski runners and skaters). There are two key theories explaining EIB: thermal and osmotic. Differential diagnosis of EIB should include chronic cardio-pulmonary diseases, vocal cord dysfunction, hyperventilation syndrome and poor physical fitness or overtraining. According to the ATS guidelines from 1999 for the diagnosis of EIB a standardized exercise on a treadmill or cycle ergometer test with stable environmental conditions regarding temperature and humidity of inhaled air, should be employed. Other laboratory tests assessing bronchial hyperresponsiveness to indirect stimuli including eucapnic voluntary hyperpnea (EVH), mannitol, hypertonic saline, AMP or measurement of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) are also successfully used. In the prevention of EIB include both pharmacologic and non-pharmacologic treatment. In patients with poorly controlled asthma intensification of anti-inflammatory treatment can decrease the frequency and severity of EIB. Short and long acting β_2 -agonists, antileukotriene drugs can be used prior to exercise to prevent EIB.

Key words: exercise induced bronchoconstriction, asthma, exercise, bronchial challenge test

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 1: 39–47

Streszczenie

Powysiłkowy skurcz oskrzeli (EIB), astma wysiłkowa (EIA) to pojęcia określające przejściowy skurcz oskrzeli, do którego dochodzi u części osób w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego lub po jego zakończeniu. Do rozpoznania EIB niezbędne jest wykazanie spadku FEV_1 po wykonaniu wysiłku fizycznego o co najmniej 10% w stosunku do wartości wyjściowej. Częstość występowania EIB w ogólnej populacji jest szacowana na około 12–15%, wśród zawodników olimpijskich uprawiających sporty letnie waha się między 10–20%, a u sportowców uprawiających dyscypliny zimowe (głównie narciarzy oraz łyżwiarzy) dochodzi nawet do 50–70%. U podstaw patomechanizmów EIB leżą dwie teorie: termiczna i osmotyczna. W diagnostyce różnicowej powysiłkowego skurczu oskrzeli należy brać pod uwagę przede wszystkim przewlekłe choroby układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, dysfunkcję strun głosowych, zespół hiperwentylacyjny, brak wytrenowania lub przetrenowanie. W celu rozpoznania EIB zaleca się wykonanie badania wysiłkowego na bieżni lub cykloergometrze zgodnie z zaleceniami ATS z 1999 roku w standardowych warunkach laboratoryjnych. Z powodzeniem są wykorzystywane również testy nadreaktywności oskrzeli z wykorzystaniem bodźców pośrednich, takich jak: izokapniczna hiperwentylacja suchym powietrzem (EVH), mannitol, adenozynomonofosforan (AMP), hipertoniczny roztwór chlorku sodu lub pomiar tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FE_{NO}). W zapobieganiu EIB można stosować leczenie nefarmakologiczne i farmakologiczne. U osób leczonych z powodu astmy optymalizacja leczenia przeciwzapalnego może usunąć objawy EIB. β_2 -mimetyki krótko- i długodziałające, leki antyleukotrienne mogą być stosowane w pojedynczych dawkach prewencyjnych przed wykonaniem wysiłku.

Słowa kluczowe: powysiłkowy skurcz oskrzeli, astma, wysiłek, testy prowokacji

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 1: 39–47

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Hildebrand, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel.: 22 599 25 62, e-mail: katarzyna.hildebrand@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.04.2010 r.
 Copyright © 2011 Via Medica
 ISSN 0867–7077

Wstęp

Powysiłkowy skurcz oskrzeli (EIB, *exercise-induced bronchoconstriction*), astma wysiłkowa (EIA, *exercise-induced asthma*) to synonimy określające przejściowy skurcz oskrzeli, do którego dochodzi u części osób w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego lub, częściej, po jego wykonaniu [1]. Niektórzy badacze sugerują, aby terminu „astma wysiłkowa” używać do określenia chorych, u których typowe dla astmy objawy pojawiają się pod wpływem wysiłku, natomiast pojęcie „powysiłkowego skurczu oskrzeli” ma oznaczać pogorszenie czynności płuc po wykonaniu wysiłku [2]. Inni pojęcie astmy wysiłkowej rezerwują dla chorych na astmę przewlekłą, natomiast powysiłkowy skurcz oskrzeli ma dotyczyć osób, które nie mają innych objawów astmy przewlekłej [3, 4]. Według autorów raportu Światowej Strategii Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA, *Global Strategy for Asthma Management and Treatment*), EIB jest wyrazem nadreaktywności oskrzeli, a nie odrębną postacią astmy [5]. Do rozpoznania EIB niezbędne jest wykazanie obniżenia natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) po wykonaniu wysiłku fizycznego o co najmniej 10% w stosunku do wartości wyjściowej [1, 6, 7]. Niektórzy badacze uważają, że kryterium 15-procentowego zmniejszenia FEV₁ jest bardziej diagnostyczne, szczególnie w odniesieniu do badań przesiewowych prowadzonych w terenie lub do celów epidemiologicznych [6]. Największe nasilenie skurczu oskrzeli obserwuje się między 3. a 10. minutą po zakończeniu wysiłku fizycznego [8].

Opisywane są również przypadki wystąpienia reakcji późnej, kiedy do skurczu oskrzeli dochodzi 3–8 godzin po wysiłku [9]. U części chorych skurcz oskrzeli może się pojawić w trakcie wysiłku, natomiast w przypadku przedłużonego wysiłku objawy mogą w ogóle nie wystąpić, co jest wynikiem bronchodilatoryjnego działania katecholamin uwalnianych podczas wysiłku. W okresie tak zwanej refrakcji, która trwa od 60 minut do 4 godzin od zakończenia wysiłku, ponowna aktywność fizyczna powoduje mniejszą reakcję bronchospastyczną lub nie występuje ona wcale.

Epidemiologia

Częstość występowania EIB w ogólnej populacji szacuje się na około 12–15% [1]. Według raportu Grupy Roboczej Amerykańskiej Akademii Alergii i Immunologii z 2007 roku zakres ten jest nieco szerszy — 5–20%, a częstość występowania EIB zależy od badanej populacji oraz metod dia-

gnostycznych [3]. Rundell w monografii poświęconej astmie wysiłkowej podzielił chorych na astmę lub astmę wysiłkową na trzy kategorie: chorujących na astmę przewlekłą i wysiłkową, chorujących na astmę przewlekłą bez objawów astmy wysiłkowej oraz chorujących na astmę wysiłkową, bez objawów astmy przewlekłej i alergicznego nieżyty nosa. Częstość występowania EIB w tych poszczególnych kategoriach rozkłada się następująco: grupa 1 — do 90%, grupa 2 — około 10%, a w grupie 3 — około 3–10% [10]. Przyjmuje się, że EIB występuje u 40–90% chorych na astmę i u około 40% chorych na alergiczny nieżyt nosa.

Istotnym i ciekawym zagadnieniem jest występowanie EIB u sportowców. W tym miejscu również można dokonać podziału na dyscypliny sportu „astmogenne”, na przykład narciarstwo, łyżwiarstwo, biegi długodystansowe, i „nieastmogenne”, na przykład pływanie, piłka nożna, gimnastyka, biegi sprinterskie [10]. Częstość występowania EIB u zawodników olimpijskich uprawiających sporty letnie waha się pomiędzy 10–20%, a u sportowców uprawiających dyscypliny zimowe (głównie biegaczy narciarskich oraz łyżwiarzy) dochodzi nawet do 50–70% [2, 3]. Uważa się, że zwiększona częstość występowania astmy wysiłkowej wśród wyczynowych sportowców jest związana z hiperwentylacją, która znacznie zwiększa ekspozycję na alergeny oraz zanieczyszczenia powietrza (sporty letnie) lub suche i zimne powietrze (sporty zimowe) [2, 11].

Patofizjologia

Mimo wielu lat badań dotyczących patofizjologii, mechanizmy prowadzące do powysiłkowego skurczu oskrzeli nie są jednoznacznie zdefiniowane. Istnieją dwie podstawowe teorie tłumaczące EIB: termiczna i osmotyczna. Teoria osmotyczna zakłada, że hiperwentylacja w trakcie wysiłku prowadzi do „wysuszenia” dróg oddechowych. Wzrost stężenia jonów Na⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, K⁺ powoduje wzrost osmolarności płynu pokrywającego powierzchnię błony śluzowej dróg oddechowych. Zwiększenie osmolarności prowadzi z kolei do ucieczki wody z komórek tucznych, eozynofików, i uwolnienie mediatorów zapalnych, takich jak histamina, leukotrien LTE₄, prostaglandyna PGD₂. Mediatory te powodują skurcz mięśni gładkich oskrzeli i wzrost przepuszczalności naczyń. Dodatkowo dochodzi do drażnienia nerwów czuciowych, a w konsekwencji do obrzęku śluzówki i skurczu oskrzeli.

Teoria termiczna zakłada, że ochłodzenie śluzówki oskrzeli w czasie wysiłku, a następnie jej ocieplenie po zakończeniu wysiłku, prowadzi do

zwiększenia wydzielania śluzu, przekrwienia i obrzęku błony śluzowej. Obecnie dominuje pogląd, że proces termiczny dodatkowo nasila procesy osmotyczne, jakie zachodzą w trakcie wysiłku [12].

Wydaje się, że patomechanizmy EIB u chorych na astmę przewlekłą i sportowców, niemających innych objawów astmy, różnią się między sobą [2, 3, 12]. Nadreaktywność oskrzeli u sportowców często jest łagodniejsza niż u chorych na astmę. Wśród sportowców opisuje się także mniejszą wrażliwość na metacholinę niż na bodźce pośrednie, takie jak mannitol czy izokapniczną hiperwentylację suchym powietrzem (EVH, *eucapnic voluntary hyperpnea*), co tłumaczy fakt, że podstawowe mediatory odpowiedzialne za skurcz oskrzeli w odpowiedzi na bodźce pośrednie — PGD₂ i LTE₄ — są 100–1000 razy silniejsze niż metacholina lub histamina. Wyniki wielu badań wykazały, że powtarzająca się hiperwentylacja może powodować wielokrotne uszkodzenie, a następnie naprawę nabłonka oskrzelowego, co zwiększa napływ neutrofilów, eozynofiliów oraz zwiększa stężenie leukotrienów w płynie pęcherzykowo-oskrzelowym (BALF, *broncho-alveolar lavage fluid*) [2, 12–14]. Wśród dowodów na istotny udział uszkodzenia dróg oddechowych przez wysiłek w patogenezie EIB wymienia się następujące obserwacje:

- wzrost grubości tenascyny w błonie podstawnej oskrzeli u narciarzy z nadreaktywnością oskrzeli świadczący o naprawie uszkodzeń;
- zwiększenie liczby neutrofilów w płwocinie;
- zależność między ciężkością EIB a liczbą komórek nabłonkowatych w płwocinie, które są źródłem PGE₂ wykazującej działanie protekcyjne;
- zmniejszenie stężenia PGE₂ z jednoczesnym wzrostem stężenia leukotrienu cysteinylowego (CysLTs) w płwocinie;
- wzrost ekspresji genu *MUC5* odgrywającego ważną rolę w wytwarzaniu śluzu, który pełni kluczową rolę w mechanizmach obronnych dróg przed uszkodzeniem wtórnym do odwodnienia;
- w badaniach laboratoryjnych wykazano, że trening wytrzymałościowy oraz ekspozycja na suche powietrze u zwierząt prowadzą do cyklu zmian o charakterze uszkodzeń i naprawy nabłonka dróg oddechowych.

Stymulacja komórek nabłonkowych za pomocą bodźców hiperosmolarnych oraz oziębienia dróg oddechowych prowadzi do wzrostu wytwarzania IL-8, co może tłumaczyć neutrofilie płwociny obserwowaną u sportowców wykonujących intensywny wysiłek. Dodatkowo napływ neutrofilów mogą powodować: narażenie na zanieczyszcze-

nie powietrza oraz inne czynniki drażniące, a także większa skłonność do infekcji wirusowych obserwowana u części wyczynowych sportowców. Wszystkie wymienione powyżej czynniki mogą inicjować proces immunologiczny niezależny od IgE. W związku z powyższym odpowiedź na leczenie w tej grupie sportowców z EIB może być inna niż u osób z eozynofilią w płwocinie [12].

Powstała również hipoteza, że w rozwoju astmy wysiłkowej u wytrenowanych sportowców pewne znaczenie może mieć przewaga układu przywspółczulnego (szczególnie wśród osób z wolną częstością rytmu serca), która może powodować wzmożone napięcie mięśniówki oskrzeli [3].

Objawy

Typowe objawy zgłaszane przez osoby z powysiłkowym skurczem oskrzeli to: duszność oraz kaszel, świsty i ucisk w klatce piersiowej, spływanie oddechu. Jak już wcześniej wspomniano, objawy pojawiają się najczęściej kilka minut po wysiłku, jednak w przypadku przedłużonego wysiłku o umiarkowanym nasileniu mogą się pojawić również podczas aktywności fizycznej. Ponieważ EIB wiąże się z hiperwentylacją, chorzy zgłaszają czasami podobne objawy po długotrwałym śmiechu. Część chorych zgłasza nasilenie objawów w porze zimowej, u innych powysiłkowy skurcz oskrzeli występuje wyłącznie zimą.

Do mniej typowych objawów EIB należą: ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, skurcze mięśni, ból w nadbrzuszu [3].

Różnicowanie powysiłkowego skurczu oskrzeli

W diagnostyce różnicowej powysiłkowego skurczu oskrzeli należy brać pod uwagę przede wszystkim przewlekłe choroby układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, refluks żołądkowo-przełykowy, zespół hiperwentylacyjny. Słaba kondycja fizyczna lub, przeciwnie, przetrenowanie mogą być również przyczyną podejrzenia wystąpienia EIB [4, 15].

U osób uprawiających sport wyczynowo w różnicowaniu należy brać pod uwagę również dysfunkcję strun głosowych (VCD, *vocal cord dysfunction*), u pływaków — obrzęk płuc wywołany pływananiem (SIPE, *swimming-induced pulmonary edema*) oraz hipoksemię powysiłkową (EIAH, *exercise-induced arterial hypoxaemia*) [2, 13].

Powysiłkowy skurcz oskrzeli nie jest jedynym objawem związanym z wysiłkiem. U niektórych chorych wysiłek fizyczny może spowodować wystąpienie powysiłkowej reakcji anafilaktycznej

(*exercise-induced anaphylaxis*), objawiającej się hipotonią, uogólnioną pokrzywką, obrzękiem naczyń ruchomym. Spożycie przed wysiłkiem pokarmu, na który chory jest uczulony lub niektórych leków (np. kwasu acetylosalicylowego), może sprzyjać wystąpieniu tej reakcji. Opisywane są również inne zespoły nadwrażliwości wywołanej wysiłkiem, takie jak: pokrzywka i powysiękowy nieżyt nosa [4].

Rozpoznawanie powysiękowego skurczu oskrzeli

W latach 1998–2002 w ramach *European Community Respiratory Health Survey II* u ponad 5 tysięcy osób w wieku 28–56 lat wykonano badania czynnościowe układu oddechowego: spirometrię, test nadreaktywności oskrzeli z metacholiną oraz przeprowadzono ankietę dotyczącą aktywności fizycznej i wykazano bardzo dużą zależność między występowaniem nadreaktywności oskrzeli a obniżeniem aktywności fizycznej [16].

Rozpoznanie lub wykluczenie astmy oraz EIA/EIB na podstawie wywiadu prowadzi z jednej strony do nadrozpoznawalności tych jednostek, a z drugiej strony do niedodiagnozowania [17]. Dotychczasowe badania wykazały niewystarczającą skuteczność kwestionariusza objawów jako badania przesiewowego przy podejrzeniu EIB [18]. Lex i wsp. u chorych na astmę nieleczonych glikokortykosteroidami wziewnymi ocenili czułość objawów w rozpoznawaniu EIB na 75%, a swoistość na 59% [19].

Henriksen i wsp. zbadali zależność między występowaniem świstów indukowanych wysiłkiem a rozpoznaniem EIB w grupie osób zgłaszających objawy wyłącznie lub przede wszystkim po wysiłku (praca była częścią dużego epidemiologicznego badania na populacji dorosłych). Autorzy, definiując EIB jako obniżenie FEV₁ po wysiłku o $\geq 10\%$, poczynili kilka ważnych obserwacji. Powysiękowy skurcz oskrzeli rozpoznali jedynie u 33% (21 z 63 zbadanych) osób, a przyjęcie bardziej rygorystycznego kryterium obniżenia FEV₁ o 15% zmniejszyło częstość rozpoznania EIB do 11%. Nasilenie skurczu oskrzeli było podobne niezależnie od tego, czy badany na końcu testu wysiękowego zgłaszał objawy czy też nie, a nasilenie duszności oceniane według skali Borga nie wiązało się z obniżeniem FEV₁ [20].

Parsons i wsp. wykazali na podstawie wyników badań ankietowych, że problemy z właściwym rozpoznawaniem EIB zaczynają się na etapie lekarzy rodzinnych, którzy dużo częściej niż pneumonolodzy rozpoznają chorobę i włączają empirycz-

ne leczenie podczas pierwszych wizyt, przed wykonaniem testów nadreaktywności oskrzeli, co w konsekwencji może powodować niewłaściwe oszacowanie częstości występowania objawu. Autorzy zwracają uwagę na rodzaj testów nadreaktywności wykorzystywanych w diagnostyce EIB — są to najczęściej testy z metacholiną. Testy wysiękowe zleca 1/5 lekarzy rodzinnych i 1/3 pneumonologów, a testy z mannitolem i EVH są wykonywane w pojedynczych przypadkach bądź wcale. Prawie 50% lekarzy rodzinnych w cytowanej pracy nie wykonuje żadnych badań [21].

Duże zainteresowanie powysiękowym skurczem oskrzeli jest związane z rosnącą liczbą sportowców stosujących wziewne β_2 -mimetyki. Podczas letniej olimpiady w Atlancie w 1996 roku leki z tej grupy stosowało łącznie 3,7% uczestników, natomiast w Nagano w 1998 roku odsetek ten zwiększył się do 5,6%, a w Sydney w 2000 roku do 5,7%. W związku z tym Międzynarodowy Komitet Olimpijski (MKOL) na olimpiadzie w Salt Lake City w 2002 roku po raz pierwszy wprowadził zasady stosowania β_2 -mimetyków wziewnych, co spowodowało początkowo zahamowanie wzrostu częstości stosowania leków z tej grupy, a na olimpiadzie w Atenach odsetek sportowców stosujących leki rozszerzające oskrzela zmniejszył się istotnie do 4,2%. Wydaje się, że było to głównie związane z koniecznością wykonania określonych badań dokumentujących rozpoznanie i konieczność stosowania leku. Prawie 0,5% uczestników nie otrzymało zgody na stosowanie β_2 -mimetyków [22]. Międzynarodowy Komitet Olimpijski oraz Światowa Agencja Antydopingowa (WADA, *The World Anti-Doping Agency*) w lutym 2008 roku podjęły wspólną próbę ujednoczenia zasad diagnostyki i leczenia astmy oraz EIB.

W czasach rozwiniętego myślenia ekonomicznego w świecie medycyny, niebagatelną rolę odgrywają koszty diagnostyki EIB, więc właściwego kodowania wykonanych procedur. W tym kontekście na pewno godny uwagi jest artykuł Pohlinga, w którym autor omawia procedury, sposób ich kodowania, jak również zwraca uwagę na sytuacje, w których lekarz/jednostka lecznicza mogą nie otrzymać zwrotu poniesionych kosztów, na przykład w sytuacji niepotwierdzenia diagnozy EIB, bądź w przypadku wykonywania badań naukowych [23]. W Polsce problemy te coraz częściej stają się udziałem lekarzy zajmujących się chorymi na astmę.

Podstawą rozpoznania EIB jest wykazanie obturacji oskrzeli pod wpływem bodźca, jakim jest kontrolowany wysięk fizyczny [2, 3, 6, 24]. Mimo że według raportu GINA powysiękowy skurcz

Tabela 1. Przeciwwskazania do prób prowokacyjnych według Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej [6]**Table 1. Contraindications for exercise challenge testing according to the American Thoracic Society [6]**

Przeciwwskazania bezwzględne/ /Absolute contraindications	Przeciwwskazania względne/ /Relative contraindications
FEV ₁ < 50% N lub < 1,0 l	FEV ₁ < 60% wartości należnej lub < 1,5 l
Zawał serca lub niestabilna choroba niedokrwienna serca w okresie poprzedzających 3 miesiące	Trudności w wykonaniu spirometrii
Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze	Ciąża
Tętniak aorty	
Karmienie piersią*	
Leczenie za pomocą inhibitorów cholinesterazy (chorzy z miastenią)*	

*Dotyczy testów wykonywanych przy użyciu metacholiny

oskrzeli jest jedną z postaci nadreaktywności oskrzeli, to do jego rozpoznania nie mogą służyć testy nadreaktywności oskrzeli, na przykład z metacholiną lub histaminą. I odwrotnie — stwierdzenie EIB nie jest równoznaczne z istnieniem nadreaktywności na inne bodźce [12].

Test prowokacji wysiłkiem

Badania wysiłkowe mogą być wykonywane na bieżni ruchomej lub na cykloergometrze, chociaż ze względu na większą wentylację podczas biegu/chodu chętniej są wykonywane badania na bieżni. W celu monitorowania czynności serca jest zalecany minimum 3-odprowadzeniowy zapis EKG, natomiast u osób powyżej 60. roku życia lub ze współistniejącymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest konieczny ciągły zapis EKG z 12 odprowadzeń podczas całego badania. Zaleca się monitorowanie wysycenia krwi tętniczej tlenem za pomocą pulsoksymetru w trakcie wysiłku do zakończenia badania. Pomiar ciśnienia tętniczego może być przydatny, lecz nie jest bezwzględnie wymagany. Pracownia prowadząca badania tego typu powinna być również wyposażona w zestaw resuscytacyjny, leki bronchodilatacyjne oraz źródło tlenu.

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS, *American Thoracic Society*) w trakcie badania wysiłkowego pacjent powinien oddychać powietrzem o określonych parametrach fizykochemicznych — temperaturze 20–25°C i wilgotności równej lub mniejszej niż 50% — optymalna zawartość wody we wdychanym powietrzu powinna być niższa niż 10 mg/l. Wskazane jest monitorowanie wentylacji, podstawowych parametrów wymiany gazowej oraz wilgotności i temperatury wdychanego powietrza. Badania mogą być wykonywane w dwojaki sposób: w pomieszczeniu klimatyzowanym utrzymującym wymagane parametry powietrza lub przy użyciu

półzamkniętego zestawu z zastawką dwukierunkową, do którego jest podłączony przewód podający powietrze o odpowiednich parametrach z oddzielnego źródła.

Według zaleceń ATS z 1999 roku przeciwwskazania do wykonania testu prowokacji wysiłkiem (tab. 1) są takie same jak do testu nadreaktywności z metacholiną, wydaje się jednak, że ze względu na sam charakter badania (wysiłek fizyczny) należałoby również uwzględnić przeciwwskazania do przeprowadzenia typowych badań wysiłkowych [6].

Test prowokacji wysiłkiem jest traktowany jak test nadreaktywności oskrzeli, toteż przed planowanym badaniem należy odstawić leki mające wpływ na wynik badania w odpowiednim czasie zależnym od czasu działania leku.

Protokół testu wysiłkowego na bieżni

Całkowity czas badania wynosi 8 minut, a u dzieci poniżej 12. roku życia — 6 minut. Pierwsze 2–3 minuty testu są przeznaczone na dobranie właściwego obciążenia, tak aby kolejne 5–6 minut (u dzieci 4 minuty) przebiegało ze stałym obciążeniem. W tym czasie częstość serca powinna się utrzymywać na poziomie 80–90% wartości tętna maksymalnego, wyliczonego według wzoru: 220 — wiek badanego, natomiast wentylacja na poziomie 40–60% maksymalnej wentylacji dowolnej (obliczonej wg wzoru: wartość FEV₁ × 35). Należy podkreślić, że wielkość obciążenia powinna być dostosowana głównie do wentylacji minutowej, a nie częstości serca.

Protokół testu wysiłkowego na cykloergometrze

Docelowe obciążenie (wyrażone w watach) w trakcie badania na cykloergometrze jest obliczane z równania [(53,76 × wartość FEV₁) – 11,07]. W 1. minucie wysiłku obciążenie stanowi 60% war-

tości obliczonej, w 2. minucie 75%, w 3. minucie 90%, a w 4. 100% wartości. Z docelowym obciążeniem chory powinien kontynuować wysiłek przez 6 minut.

Kryteria rozpoznania powysiłkowego skurczu oskrzeli

Rejestracja krzywej przepływu–objętość podczas natężonego wydechu jest wykonywana przed testem wysiłkowym, a następnie w 5., 10., 15., 20. i 30. minucie po jego zakończeniu. Dopuszcza się rezygnację z ostatniego pomiaru, jeżeli wartość FEV₁ w 20. minucie bliska jest wartości wyjściowej. Część autorów zaleca rejestrację FEV₁ również w 1., 3. oraz 7. minucie od zakończenia wysiłku [24]. Obniżenie FEV₁ po zakończeniu badania powyżej 10% w odniesieniu do wartości wyjściowej jest traktowane jako wynik nieprawidłowy, ale część autorów uważa zmianę FEV₁ o $\geq 15\%$ za bardziej diagnostyczną [6, 24]. U chorych niestosujących glikokortykosteroidów wziewnych lub systemowych obniżenie FEV₁ o 10–25% jest określane jako łagodne, o 25–50% jako umiarkowane, a powyżej 50% jako ciężkie [1, 24]. Tak jak po typowych testach nadreaktywności oskrzeli, w przypadku znamiennej obniżenia FEV₁ po zakończeniu badań należy podać β_2 -mimetyk krótkodziałający i wykonać kontrolną spirometrię. Niewykazanie skurczu oskrzeli po jednorazowym badaniu wysiłkowym nie wyklucza w 100% EIB [25].

Według niektórych badaczy do przesiewowego rozpoznania EIB można wykorzystać pomiar szczytowego przepływu wydechowego. Kryteria rozpoznania EIB są takie same jak przy ocenie zmian FEV₁, należy jednak pamiętać, że wielkość szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*) jest bardziej niż badanie spirometryczne zależne od woli i współpracy pacjenta, z tego powodu Komisja Medyczna Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego nie zezwala na wykorzystywanie pomiaru PEF ani w diagnostyce astmy, ani powysiłkowego skurczu oskrzeli [26].

Badania wysiłkowe w terenie

W diagnostyce EIB u dzieci zastosowanie znajdują również proste testy wysiłkowe, na przykład test schodkowy [27]. Jako badania przesiewowe u sportowców są stosowane również testy wysiłkowe w terenie. Wysiłek taki powinien trwać przynajmniej 6 minut, a jego intensywność powinna zostać tak dobrana, aby badany osiągnął 80% maksymalnej częstości serca. Częstość serca może być zmierzona w chwilę po zakończeniu wysiłku lub monitorowana w sposób zdalny. Przeprowadzenie

testu podczas chłodnego dnia zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania EIB. Uważa się jednak, że w porównaniu z testem izokapnicznej hiperwentylacji testy wysiłkowe w terenie są mniej czułe [28].

Inne metody rozpoznawania powysiłkowego skurczu oskrzeli

Wysiłek jako bodziec fizyczny powoduje skurcz oskrzeli w mechanizmie pośrednim — przez aktywację komórek zapalnych i pobudzenie zakończeń nerwowych, które uwalniają mediatory stanu zapalnego oraz cytokiny, które wtórnie powodują obturację. W takim samym mechanizmie działają inne czynniki wykorzystywane w ocenie nadreaktywności oskrzeli, takie jak nieizotoniczne aerozole (np. mannitol, hipertoniczny roztwór NaCl) i izokapniczna hiperwentylacja suchym powietrzem [7]. Duży koszt badań na bieżni, który wynika z konieczności zastosowania skomplikowanego wyposażenia oraz zatrudnienia wykwalifikowanego personelu, zwiększył istotnie zainteresowanie wykorzystywaniem tych metod w diagnostyce EIB, zwłaszcza u sportowców.

Izokapniczna hiperwentylacja suchym powietrzem

Szczególne miejsce w diagnostyce EIB znajduje izokapniczna hiperwentylacja suchym powietrzem (EVH), która bywa określana mianem „złotego standardu” diagnostycznego [26, 29]. Niektórzy badacze wykazali, że EVH może łatwiej wywoływać skurcz oskrzeli niż wysiłek [29, 30]. Warto jednak pamiętać, że o ile ten test jest niezmiernie przydatny u sportowców, to niewytrenowani dorośli i dzieci mogą mieć trudności z uzyskaniem wentylacji na poziomie 85% maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV, *maximal voluntary ventilation*). Co prawda w tej grupie chorych można stosować zmodyfikowany protokół według Brannana [31], wydaje się jednak, że, oprócz kosztownej aparatury badawczej może być to podstawowy czynnik ograniczający wykorzystanie EVH w rutynowej diagnostyce u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego [3].

Test z mannitolem

W 1997 roku Anderson i wsp. opisali wykorzystanie mannitolu do badania nadreaktywności oskrzeli. Mechanizm działania mannitolu podobny jest do obserwowanego po zastosowaniu hipertonicznego roztworu NaCl: wzrost osmolarności przestrzeni międzykomórkowej powoduje uwalnianie mediatorów zapalnych z mastocytów, komórek nerwowych i wywołuje skurcz oskrzeli [32].

Specjalnie spreparowany sproszkowany mannitol jest zamknięty w kapsułkach żelowych w dawkach 5, 10, 20, 40 mg ($\pm 0,2$ mg). Po inhalacji placebo (pusta kapsułka) mannitol jest podawany w podwójnie wzrastających dawkach od dawki 5 mg do 160 mg za pomocą specjalnego inhalatora do momentu obniżenia FEV₁ o 15% lub podania łącznej dawki 635 mg. Po 60 sekundach po każdej inhalacji jest wykonywany pomiar FEV₁.

Brannan i wsp. wykonali test nadreaktywności oskrzeli z mannitolem oraz próbę wysiłkową i/lub EVH u 36 chorych z astmą wysiłkową. W grupie z dodatnią próbą wysiłkową test z mannitolem był ujemny u jednej osoby, natomiast w grupie z dodatnim testem EVH wszyscy odpowiedzieli skurczem oskrzeli na podany wziewnie mannitol. U chorych, którzy nie przyjmowali wziewnych glikokortykosteroidów, dawka mannitolu powodująca znamienne obniżenie FEV₁ była związana z nasileniem obturacji oskrzeli po wysiłku lub po hiperwentylacji [31]. W badaniu przeprowadzonym w grupie sportowców wykazano, że test z mannitolem charakteryzuje się 96-procentową czułością i 92-procentową swoistością w rozpoznawaniu EIB [33]. W pracy Anderson i wsp. czułość próby z mannitolem w rozpoznaniu EIB, w zależności od przyjętego kryterium (10%, 15%, 20%), oszacowano na 58,6–78,6%, a swoistość na 60,8–65,2% [34].

Test nadreaktywności z hipertonicznym roztworem NaCl

Podobnie jak testy z mannitolem, również test nadreaktywności z 4,5-procentowym roztworem NaCl podawanym za pomocą nebulizatora ultradźwiękowego może być używany w diagnostyce EIB [35].

Choi i wsp. porównali przydatność testu nadreaktywności z 4,5% NaCl oraz testu z metacholiną w rozpoznawaniu EIB i czułość testu z hipertonicznym roztworem chlorku sodu ocenili na 58,6%, a swoistość na 71,4%, podczas gdy test z metacholiną charakteryzował się większą czułością (89,7%), ale zdecydowanie mniejszą swoistością (42,7%). Autorzy wykazali także, że dodatnia wartość predykcyjna (PPV, *positive predictive value*) obu testów była większa niż ich ujemna wartość predykcyjna (NPV, *negative predictive value*), co zmniejsza ich przydatność w charakterze testów przesiewowych [36].

Test z adenozymonofosforanem (AMP)

Mimo że test nadreaktywności z *adenozymonofosforanem* nie jest w chwili obecnej zaakceptowany przez Komisję Medyczną MKOL, to jednak badania te są z powodzeniem wykorzystywane

w diagnostyce i monitorowaniu astmy u dzieci oraz dorosłych [37, 38]. W materiale własnym (badaniem objęto 42 osoby, wśród których znaleźli się chorzy na astmę alergiczną, z izolowanymi objawami EIB oraz 12-osobowa grupa kontrolna — dane niepublikowane) czułość i swoistość testu prowokacji AMP w wykrywaniu EIB oszacowano na poziomie odpowiednio 90% i 67%. Natomiast połączenie dodatniego wyniku testu nadreaktywności z AMP z typowymi objawami powysiłkowego skurczu oskrzeli (duszność, kaszel, świsty po wysiłku) charakteryzowało się czułością 70%, swoistością 94%, PPV 78% i NPV 91%.

Tlenek azotu

Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydechowym (FE_{NO}, *fractional exhaled nitric oxide*) jest dobrym wykładnikiem stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych, przydatnym w diagnostyce i monitorowaniu leczenia astmy. El Halawani i wsp. u 50 osób z podejrzeniem EIB (ale niechorujących na astmę) wykonali test wysiłkowy oraz pomiar FE_{NO}. W grupie osób, u których rozpoznano EIB, średnia wartość wynosiła 41 ppb (*parts per billion*), natomiast w grupie pozostałych osób 25,6 ppb ($p = 0,25$) — różnica FE_{NO} między grupami co prawda nie była znamienna statystycznie, ale u żadnego chorego z FE_{NO} poniżej 12 ppb nie rozpoznano EIB [39].

Podobną obserwację poczynili hiszpańscy badacze u chorych ze świeżo rozpoznaną astmą alergiczną, którzy nie przyjmowali glikokortykosteroidów — u chorych na astmę ze współistniejącym EIB wykazano istotną korelację pomiędzy wyjściową wartością FE_{NO} a nasileniem powysiłkowej obturacji oskrzeli [40].

Buchvald i wsp. ocenili czułość pomiaru FE_{NO} (punkt odcięcia 20 ppb) w rozpoznawaniu EIB u dzieci chorych na astmę, ale nieleczonych glikokortykosteroidami, na poziomie 71%, swoistość na 76%, a PPV 53% i NPV 88%. Z kolei u dzieci leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami czułość badania sięgała nawet 100%, a NPV 96% (przy FE_{NO} < 12 ppb) [41]. Lex i wsp., dokonując podobnej analizy w grupie dzieci leczonych i nieleczonych glikokortykosteroidami, wykazał czułość pomiaru FE_{NO} (punkt odcięcia 25 ppb) na poziomie 100%, swoistość 58%, PPV 28% i NPV 100%. Połączenie kwestionariusza objawów z oznaczeniem FE_{NO} co prawda spowodowało obniżenie czułości badania do 83%, jednak swoistość tych badań wzrosła do 79% [19]. Wysoka ujemna wartość predykcyjna powoduje jednak, że badanie może być bardziej przydatne do wykluczenia niż potwierdzenia EIB.

Leczenie powysiłkowego skurczu oskrzeli

Wybór leczenia zależy przede wszystkim od tego, czy EIB jest zjawiskiem izolowanym czy też jednym z objawów astmy. Zasady postępowania terapeutycznego są identyczne w przypadku wyczynowych sportowców, jak i osób nietreningujących wyczynowo [42, 43]. W przypadku rozpoznania astmy podstawą jest leczenie choroby zgodnie z obowiązującymi zasadami. W zapobieganiu EIB można stosować postępowanie nefarmakologiczne i farmakologiczne.

Leczenie nefarmakologiczne obejmuje:

- wykonywanie krótkiej, ale intensywnej rozgrzewki na około 50–60 minut przed właściwym wysiłkiem w celu wywołania zjawiska refrakcji; rozgrzewka powinna trwać 10–15 minut z obciążeniem powodującym przyspieszenie częstości serca do 50–60% tętna maksymalnego;
- zakrywanie ust podczas wykonywania wysiłku na zimnym powietrzu oraz oddychanie przez nos;
- stopniowe zmniejszanie intensywności wysiłku oraz unikanie szybkiego ogrzania dróg oddechowych; uzasadnieniem dla takiego sposobu postępowania są doniesienia, że oddychanie po intensywnym wysiłku zimnym powietrzem może zapobiegać wystąpieniu EIB [3, 13].
- stosowanie diety ubogiej w sól, zwiększone spożycie tłuszczu rybnych (kwasy tłuszczowe n-3 nienasycone) [44, 45].

Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie:

- β_2 -mimetyków krótkodziałających, przyjmowanych na około 15 minut przed planowanym wysiłkiem; w przypadku przewlekłego stosowania leków z tej grupy należy się jednak liczyć z ryzykiem rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia skuteczności działania — w takiej sytuacji można rozważyć wskazania do leczenia przeciwzapalnego;
- β_2 -mimetyków długodziałających, które mają podobne działanie jak preparaty krótkodziałające; decydując się na ich zastosowanie, należy uwzględnić czas rozwoju działania tych leków — z preparatów długodziałających jedynie formoterol charakteryzuje się szybkim początkiem działania i można go stosować na krótko przed rozpoczęciem wysiłku;
- leków antyleukotrienowych — montelukast, zafirlukast stosowane nawet w pojedynczej dawce działają protekcyjnie; istotne jest zastosowanie tych preparatów w odpowiednim czasie przed planowanym wysiłkiem; wykazano

również, że stosowane przewlekłe mogą być bardziej skuteczne niż salmeterol;

- inhibitora 5-lipoksygenazy — zileuton wykazuje działanie protekcyjne o krótszym czasie działania niż preparaty antyleukotrienowe [46];
- kromonów, na przykład nedokromilu sodu, kromoglikanu sodowego — leków stabilizujących błonę komórkową mastocytów, które podaje się podobnie jak krótkodziałające β_2 -mimetyki, na około 15 minut przed wysiłkiem [43]; zdania na temat ich skuteczności są obecnie podzielone;
- glikokortykosteroidów wziewnych, które w przewlekłym leczeniu znajdują zastosowanie przede wszystkim u chorych na astmę; powysiłkowy skurcz oskrzeli może być jednym z wykładników źle kontrolowanej choroby — w tej grupie należałoby się zastanowić nad optymalizacją leczenia [3, 43]; glikokortykosteroidy wziewne nie mają zastosowania w leczeniu doraźnym, profilaktycznym; po około 1–3-tygodniowym leczeniu steroidami wziewnymi, na przykład budezonidem, cyklezonidem objawy EIB znacznie mogą się zmniejszyć lub całkowicie zniknąć;
- preparatów teofiliny oraz leków antycholinergicznych, które są rzadko stosowane i traktowane jako leki ostatniego rzutu [43];
- innych leków, na przykład heparyny, furosemidu, witaminy C, podawanych wziewnie i wykorzystywanych głównie w warunkach doświadczalnych; mechanizm ich działania nie jest do końca jasny — wydaje się, że poprzez stabilizację błon komórkowych komórek tucznych zapobiegają ich degranulacji i uwolnieniu mediatorów stanu zapalnego [3].

Leczenie chorób alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa za pomocą steroidów donosowych, leków antyhistaminowych lub immunoterapii swoistej może dodatkowo zmniejszać nasilenie EIB poprzez właściwą kontrolę objawów choroby podstawowej [3].

Piśmiennictwo

1. Gotshall R.W. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002; 62: 1725–1739.
2. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. i wsp. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA²LEN. *Allergy* 2008; 63: 387–403.
3. Weiler J.M., Bonini S., Coifman R. i wsp. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Work Group Report: exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1349–1358.
4. Schwartz L.B., Delgado L., Craig T. i wsp. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive ath-

- letes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008; 63: 953–961.
5. GINA (Global Strategy for Asthma Management and Treatment) 2008.
 6. ATS — Guidelines for methacholine and exercise challenge testing — 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
 7. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D. i wsp. ERS Task Force indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1050–1068.
 8. Brudno D., Wagner J., Rupp N.T. Length of postexercise assessment in the determination of exercised-induced bronchospasm. *Ann. Allergy* 1994; 73: 227–231.
 9. Chhabra S.K., Ojha U.C. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 323–327.
 10. Wilber R.L. Incidence of asthma and exercise-induced asthma. W: Rundell K.W., Wilber R.L., Lemanske Jr. R.F. Exercise-induced asthma. *Human Kinetics, Champaign* 2002; 39–68.
 11. Rundell K.W., Slee J.B. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 238–246.
 12. Anderson S., Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 225–235.
 13. Carlsen K.H., Delgado L., Del Giacco S. Diagnosis, prevention and treatment of exercise-related asthma, respiratory and allergic disorders in sports. *Eur. Resp. Mon.* 2005; 10: 102–104.
 14. Hallstrand T.S., Moody M.W., Aitken M.L., Henderson Jr. W.R. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 586–593.
 15. Weiss P., Rundell K.W. Imitators of exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2009, 5: 7: www.aacjjournal.com/content/5/1/7.
 16. Shaaban R., Leynaert B., Soussan D. i wsp. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax* 2007; 62: 403–410.
 17. Fitch K.D., Sue-Chu M., Anderson S.D. i wsp. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22–24, 2008. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 254–260.
 18. Hallstrand T.S., Curtis J.R., Koepsell T.D. i wsp. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J. Pediatr.* 2002; 141: 343–349.
 19. Lex Ch., Dymek S., Heying R., Kovacevic A., Kramm Ch.M., Schuster A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 225–230.
 20. Henriksen A.H., Tveit K.H., Holmen T.L., Sue-Chu M., Bjermer L. A study of association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002, 13: 203–208.
 21. Parsons J., O'Brien J., Lucarelli M. i wsp. Differences in the evaluation and management of exercise-induced bronchoconstriction between family physicians and pulmonologists. *J. Asthma* 2006; 43: 379–384.
 22. Anderson S.D., Sue-Chu M., Perry C.P. i wsp. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a β_2 -agonist at the 2004 Summer Olympics. *JACI* 2006; 117: 767–773.
 23. Pohling C. Exercise-induced bronchospasm. Coding and billing for physician services. *Chest* 2009; 135: 210–214.
 24. Roca J., Whipp B.J., Agusti A.G.N. i wsp. ERS Task Force on standardization of clinical exercise testing. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2662–2689.
 25. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing 2002. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 211–277.
 26. Beta₂-adrenoceptor agonists and the Olympic Games in Beijing. Dokument dostępny na oficjalnej stronie Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego: www.olympic.org
 27. Tancredi G., Quattrucci S., Scalercio F. i wsp. 3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 569–574.
 28. Rundell K.W., Anderson S.D., Spiering B.A., Judelson D.A. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004; 125: 909–915.
 29. Anderson S.D., Argyros G.J., Magnussen H., Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br. J. Sports Med.* 2001; 35: 344–347.
 30. Mannix E.T., Manfredi F., Farber M.O. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115: 649–653.
 31. Brannan J.D., Koskela H., Anderson S.D., Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1120–1126.
 32. Anderson S.D., Brannan J.D., Spring J. i wsp. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 758–765.
 33. Holzer K., Anderson S. D., Chan H.-K., Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 534–537.
 34. Anderson S.D., Charlton B., Weiler J.M., Nichols S., Spector S.L., Pearlman D.S. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir. Res.* 2009; 10: 4; <http://respiratory-research.com/content/10/1/4>.
 35. Anderson S.D. Exercise-induced asthma and use of hypertonic saline aerosol as a bronchial challenge. *Respirology* 1996; 1: 175–180.
 36. Choi I.S., Chung S.-W., Koh Y.I., Sim M.-K., Hong S.-N., Moon J.-S. Airway hyperresponsiveness to hypertonic saline as predictive index of exercise-induced bronchoconstriction. *Korean J. Intern. Med.* 2005; 20: 284–289.
 37. Avital A., Springer C., Bar-Yishay E., Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive disease. *Thorax* 1995; 50: 511–516.
 38. Singh D., Fairwood J., Murdoch R. i wsp. The reproducibility of adenosine monophosphate bronchial challenges in mild, steroid-naïve asthmatics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 261–265.
 39. El Halawani S.M., Ly N.T., Mahon R.T. i wsp. Exhaled nitric oxide as predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003; 124: 639–643.
 40. Garcia-Rio F., Ramirez M., Mediano O. i wsp. Exhaled nitric oxide and airways caliber during exercise-induced bronchoconstriction. *Int. J. Sports Med.* 2006; 27: 905–910.
 41. Buchvald F., Hermansen M.N., Nielsen K.G. i wsp. Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest* 2005; 128: 1964–1967.
 42. Grzelewski T., Stelmach I. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. A comparative systemic review of the available treatment options. *Drugs* 2009; 69: 1533–1553.
 43. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. i wsp. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAA-CI) in cooperation with GA²LEN. *Allergy* 2008; 63: 492–505.
 44. Gotshall R.W., Mickelborough T.D., Cordain L. Dietary salt restriction improves pulmonary function in exercise-induced asthma. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32: 1815–1819.
 45. Mickelborough T.D., Murray R.L., Ionescu A.A., Lindley M.R. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1181–1189.
 46. Wolańczyk-Mędrala A., Mędrala W., Sycz R., Tomkowicz T., Szczepaniak W. Rozpoznawanie i leczenie astmy wysiłkowej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2001; 69: 574–580.