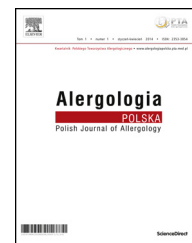


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Astma u kobiet w ciąży

Asthma in pregnancy



Barbara Rogala*

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem
Lekarsko-Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.07.2015

Zaakceptowano: 15.07.2015

Dostępne online: 01.08.2015

Słowa kluczowe:

- astma
- ciąża
- postępowanie

Keywords:

- Asthma
- Pregnancy
- Management

A B S T R A C T

Asthma is one of the most common, potentially serious diseases in pregnant women. Asthma symptoms can adversely affect pregnancy outcome. Thus, the main goal of asthma treatment in pregnancy is to prevent/reduce the risk of disease exacerbation and to achieve and maintain optimal long-term lung functions of the mother to avoid the hypoxemia of the child. There is no evidence regarding pregnancy as contraindication to steroidotherapy when maternal asthma needs to be treated by steroids. The consequences of mother's uncontrolled asthma are more dangerous to the foetus than applied drugs. The overview of the literature concerning the asthma management in pregnancy has been done.

© 2015 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, o złożonej etiopatogenezie, której objawy można skutecznie opanowywać. Niemniej trwale wyleczenie tej choroby jest trudne czy też wręcz niemożliwe do osiągnięcia. Astma ma zróżnicowaną ekspresję fenotypową, przebiega z okresami remisji i zaostrzeń, które mogą stanowić zagrożenie życia. Choroba ta dotyczy każdej grupy wiekowej, występuje również u kobiet w ciąży. Dane epidemiologiczne wskazują, że aż do 12% kobiet w ciąży choruje na astmę [1, 2]. Astma kobiet w ciąży stanowi więc istotny problem zdrowia publicznego, który jest zagrożeniem prawidłowego przebiegu ciąży i porodu. Jakkolwiek astma kobiety w ciąży może ulec poprawie, to jednak

często ulega pogorszeniu. Jest to tym ważniejsze, że pogorszenie najczęściej dotyczy astmy ciężkiej [3, 4].

W ocenie każdego sposobu leczenia bierze się pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo. Jest to szczególnie ważne u kobiet w ciąży. Jednoznaczną ocenę tego zjawiska powodują względy etyczne, które ograniczają prowadzenie badań spełniających kryteria obiektywizmu naukowego w tej grupie chorych, a więc badań z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków stosowanych w ciąży opierać się może tylko na wynikach badań eksperymentalnych przeprowadzanych na zwierzętach, analizie przypadków klinicznych i rejestru powikłań

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, Polska. Tel.: +48 32 35 81 200; fax: +48 32 25 18 437.

Adres email: brogala@mp.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2015.07.001>

2353-3854/© 2015 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ciąży oraz porodu chorych na astmę w ciąży z włączeniem grupy zdrowych kobiet w ciąży jako grupy kontrolnej [5]. Dlatego też w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej grupie chorych równie ważna jest wnikliwa znajomość skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu astmy, jak i świadomość konsekwencji niedostatecznego opanowania procesu chorobowego. Przewlekły stan upośledzenia drożności oskrzeli nie tylko powoduje przewlekłe niedotlenienie, ale również stanowi istotne ryzyko ciężkich zaostrzeń choroby. Chore na astmę w ciąży wykazują skłonność do ignorowania objawów choroby wymagających leczenia z obawy przed szkodliwym działaniem leków. Niedostateczna częstość specjalistycznych wizyt lekarskich i edukacja chorych co do ryzyka i bezpieczeństwa stosowanych leków jest często powodem zaniechania przez chorą właściwego leczenia astmy. Wyniki badań wskazują, że wśród kobiet ciężarnych przeważa przekonanie o szkodliwości działania leków przeciwastmatycznych nad przekonaniem o konieczności ich stosowania [6, 7].

W tym kontekście szczególnie ważna jest świadomość fizjologicznych zmian funkcji wentylacyjnych płuc w czasie ciąży, które zwiększają ryzyko niedotlenienia płodu u chorej na astmę już w czasie niewielkich zmian drożności oskrzeli. Rezerwa oddechowa u chorej na astmę w ciąży jest znacznie mniejsza niż u chorej na astmę niebędącej w ciąży. W ciąży jest zmniejszona zdolność buforowania krwi. Niskie wartości pCO_2 i stężenia wodorowęglanów powodują zwiększone ryzyko zarówno kwasicy, jak i zasadowicy, która istotnie upośledza przepływ krwi przez macicę. Wartości objętości zalegającej (RV) i czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) są w ciąży niższe niż w okresie poza ciążą z powodu wyższego ustawienia przepony spowodowanego powiększającą się macicą. Te fizjologiczne zmiany adaptacyjne w ciąży powodują, że nawet niewielkie zmiany utlenowania krwi matki mogą powodować zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji i niedotlenienie płodu [4]. Dlatego też każde zaostrzenie astmy wymaga intensyfikacji leczenia i oceny stanu płodu. Uważa się wręcz, że większość kobiet w ciąży w stanie zaostrzenia astmy wymaga hospitalizacji. Jest to zawsze konieczne, gdy pomimo doraźnego wziewu β_2 -mimetyku FEV1 matki utrzymuje się poniżej 70% wartości należytnej [1, 4, 8].

Dane te przekonują, że naczelnym celem leczenia astmy kobiety w ciąży jest zapewnienie prawidłowej wentylacji płuc matki, czyli optymalne opanowanie objawów choroby i zapobieganie zaostrzeniom.

Zasadą postępowania w astmie jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania ciężkości choroby. Zasada ta również obowiązuje u chorych na astmę podczas ciąży [9, 10].

Amerykański urząd do spraw oceny bezpieczeństwa leków i żywności (Food & Drug Administration) kwalifikuje leki stosowane w leczeniu astmy w ciąży do kategorii bezpieczeństwa B i C. Najwyższą kategorią możliwą do uzyskania przez lek stosowany w ciąży jest kategoria B. Uzyskanie wyższej kategorii przez jakikolwiek lek uznany za bezpieczny w ciąży ograniczane jest brakiem dobrze kontrolowanych badań, niemożliwych do przeprowadzenia w ciąży ze względów etycznych [4].

Jakkolwiek żadna z tych kategorii nie gwarantuje całkowitego bezpieczeństwa dla rozwijającego się płodu, to jednak uznaje się, że korzyść ze stosowania leków należących

zarówno do kategorii B, jak i C, przewyższa potencjalne ryzyko działania teratogennego [3, 4].

Leczenie astmy kobiet w ciąży

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy wziewne stanowią podstawę leczenia astmy. Są również zalecane do leczenia tej choroby u kobiet w ciąży. Wyniki badań i doświadczenie kliniczne wskazują, że steroidy wziewne w leczeniu astmy kobiety w ciąży mają wysoce korzystny stosunek korzyści do ryzyka [11-13]. Kortykosteroidem wziewnym z wyboru w tym okresie życia kobiety jest budezonid mający kategorię bezpieczeństwa B, zgodnie z klasyfikacją FDA. Należy jednak zauważyć, że nie wykazano niepożądanych objawów innych steroidów, których stosowanie można rozważyć, gdy tego wymaga uzyskanie opanowania objawów astmy.

Podobnie jak w okresie poza ciążą, w leczeniu astmy kobiet w ciąży stosuje się kortykosteroidy systemowe w okresie zaostrzeń choroby lub też w sytuacji niedostatecznej kontroli objawów choroby pomimo stosowania optymalnych dawek steroidów wziewnych w połączeniu z β_2 -mimetykami. Lek ten mają kategorię C. Zaleca się wówczas stosowanie prednizonu i prednizolonu ze względu na optymalny gradient matczyno-płodowy. Nie należy stosować deksametazonu i betametazonu, gdyż leki te przechodzą w znacznych stężeniach przez łożysko. Są badania, które wskazują na związek steroidoterapii systemowej i powikłań ciąży i porodu, jakkolwiek zawsze w ocenie tego zjawiska trzeba wziąć pod uwagę destabilizację przebiegu choroby, która stanowiła wskazanie do ich zastosowania. Zauważa się związek steroidoterapii systemowej z porodem przedwczesnym, niską wagą urodzeniową, wzrostem ciśnienia tętniczego matki i rzucawką [6, 14, 15]. Są dane, które wskazują na ryzyko rozszczepu podniebienia u dzieci matek stosujących kortykosteroidy doustne w ciąży, szczególnie wówczas, gdy lek ten jest stosowany w 1. trymestrze, a więc w czasie organogenezy. Ryzyko to zwiększa się w przypadku stosowania dawek przekraczających 10 mg prednizonu na dobę. Jednak większość badań wskazuje, że kortykosteroidy systemowe stosowane w leczeniu astmy kobiety w ciąży nie powodują wad rozwojowych płodu. Należy wręcz podkreślić, że zaniechanie stosowania doustnych steroidów, gdy astma matki tego wymaga, powoduje utrzymywanie się objawów, co jest zagrożeniem zarówno dla matki, jak i dziecka [1, 6, 15].

Są badania, które rekomendują oznaczanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) u kobiet w ciąży chorych na astmę. Postępowanie takie uzasadnia fakt, że FeNO jako czuły wskaźnik zapalenia eozynofilowego pozwala rozpoznać toczący się proces chorobowy nawet w astmie bezobjawowej. Ma to bezpośrednie przełożenie na prewencję zaostrzeń choroby, co ma szczególne znaczenie u kobiet w ciąży [16].

B₂-mimetyki

Ważną grupą leków stosowanych w astmie są leki rozkurczające oskrzela. Liczne obserwacje wskazują na bezpieczeństwo

stosowania krótkodziałających β_2 -mimetyków u kobiet w ciąży. Ze względu na największą liczbę przeprowadzonych badań, dowodzących bezpieczeństwa, zalecanym lekiem jest terbutalina, która ma kategorię bezpieczeństwa B według FDA. Leki te powinny być stosowane w inhalatorach z hydrofluoroalkanem lub w nebulizacji.

β_2 -mimetyki podawane w dużych dawkach mogą upośledzać ukrwienie macicy, a także wywoływać tachykardię, drżenia mięśniowe i hipoglikemię u płodu. Ponadto leki tej grupy podawane dożylnie mogą powodować powikłania krążeniowo-sercowe u matki i hipokaliemię, a więc zagrożenie nieprawidłowego rozwoju płodu. Konieczność częstszego stosowania wziewów β_2 -mimetyków jest wskazaniem do pilnej oceny lekarza. Ta zasada postępowania w astmie jest szczególnie ważna u kobiet w ciąży.

Doustne β_2 -mimetyki mogą pogarszać macicznie-łożyskowy przepływ krwi, jakkolwiek prawdopodobieństwo istotnego działania zwężającego mięśniówkę gładką naczyń tych preparatów przy podawaniu małych dawek, stosowanych w leczeniu astmy, jest niewielkie. β_2 -mimetyki hamują czynność skurczową macicy, dlatego stosuje się je w przypadku przedwczesnego porodu. Należy jednak podkreślić, że dawki agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych stosowanych w leczeniu położniczym są znacznie większe od dawek leków skutecznych w leczeniu astmy.

Długodziałające β_2 -mimetyki mają porównywalny profil bezpieczeństwa do krótkodziałających leków tej grupy. Analogicznie jak w okresie poza ciążą, stosowanie tych leków jest dopuszczalne tylko w połączeniu ze steroidem wziewnym. Ze względu na preferencję budezonidu w tym okresie życia kobiety, preparatem z wyboru, spośród innych stanowiących połączenie steroidu wziewnego i LABA, powinien być preparat będący połączeniem budezonidu i długodziałającego β_2 -mimetyku [2, 17].

Leki cholinolityczne

Leki te działają bronchodylatoryjnie, wykazują dużą skuteczność w opanowywaniu stanów bronchospastycznych jako terapia dodana do β_2 -mimetyków. Są cennymi lekami w opanowywaniu ciężkich, ostrych zaostrzeń astmy. Bromek ipratropium ma kategorię bezpieczeństwa B, co w pełni uzasadnia możliwość stosowania tego leku u kobiet w ciąży [4].

Leki przeciwleukotrienowe

Zarówno montelukast, jak i zileuton mają kategorię bezpieczeństwa B. Niemniej stosowanie zileutonu powinno być ograniczane do wybranych przypadków ze względu na duże ryzyko wywołania zaburzeń funkcji wątroby [4, 8].

Omalizumab

Lek sklasyfikowany jest do kategorii B według FDA, a więc może być stosowany w leczeniu astmy w ciąży. Jednak nie powinno się rozpoczynać tego typu leczenia u kobiet ciężarnych, a jedynie wobec dobrej odpowiedzi na leczenie kontynuować terapię.

Teofilina

Nie jest zalecana do leczenia astmy kobiet w ciąży ze względu na niski stosunek korzyści do ryzyka. Stosując leki tej grupy, należy pamiętać o konieczności monitorowania stężenia leku w surowicy krwi, które nie powinno przekraczać wartości 8–12 mg/ml, a więc powinno być niższe niż w okresie poza ciążą [18].

Leki przeciwhistaminowe

Astma często współistnieje z alergicznym nieżytem nosa, w którego leczeniu stosuje się steroidy donosowe i leki przeciwhistaminowe. Steroidy donosowe wykazują dużą skuteczność w leczeniu zarówno alergicznego, jak i niealergicznego nieżytu nosa. Ryzyko ogólnoustrojowego działania tych leków jest niewielkie, ponieważ największe ich stężenie występuje w obrębie błony śluzowej nosa. Leki przeciwhistaminowe uważa się za bezpieczne w ciąży, co wynika z dużej różnicy pomiędzy dawką leczniczą i toksyczną. Według klasyfikacji bezpieczeństwa FDA, do kategorii B zalicza się cetyryzynę, loratadynę, chlorfeniraminę, difenhydraminę, klemastynę, cyproheptadynę, natomiast do kategorii C hydroksyzynę i feksofenadynę [4].

Leczenie astmy w czasie porodu

W okresie okołoporodowym większość przypadków astmy poprawia się. Dlatego też rzadko zachodzi potrzeba zmiany sposobu leczenia. Należy pamiętać, że w sytuacji, gdy matka otrzymuje doustne kortykosteroidy przez okres dłuższy niż siedem kolejnych dni, należy podać kortykosteroid dożylny, aby zapobiec zaburzeniom funkcji kory nadnerczy w czasie porodu. Oksytocyna i prostaglandyna E, stosowane do indukcji porodu, jest bezpieczna u chorych na astmę w ciąży. Korzystne jest zastosowanie w czasie porodu znieczulenia zewnątrzoponowego. Postępowanie takie zmniejsza zapotrzebowanie na tlen i zwiększa odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela [4, 19].

Wpływ astmy i leków przeciwastmatycznych na przebieg ciąży i porodu

Analiza porównawcza

Wyniki badań dostarczają dowodów na współzależność pomiędzy liczbą nieplanowanych wizyt lekarskich i/lub hospitalizacji z powodu utraty kontroli astmy a porodem przedwczesnym czy też zaburzeniami rozwoju płodu [20, 21]. Skuteczne opanowanie objawów choroby istotnie ogranicza to ryzyko [22, 23]. Olesen i wsp. [24] opublikowali ciekawą obserwację, która przekonuje, że nawet astma o łagodnym przebiegu może być powodem nieprawidłowości ciąży i porodu. Mechanizm tego zjawiska tłumaczą słabą adherencją do leczenia kobiet w ciąży, które z obawy o potencjalnie szkodliwe dla dziecka działanie leków, ignorując objawy astmy, nie stosują się do zaleceń lekarskich. Korzystny efekt skutecznej kontroli astmy na ograniczanie

powikłań ciąży i porodu udowodnili inni autorzy, wykazując istotny związek tych powikłań ze stopniem upośledzenia funkcji wentylacyjnej płuc u chorych na astmę o ciężkim przebiegu [6, 11, 25]. Autorzy ci podkreślają, że stopień ciężkości astmy, a nie leki konieczne do zastosowania ze względu na stan astmy są odpowiedzialne za zwiększone ryzyko powikłań.

Hipoksja matki powodowana stanami bronchospastycznymi upośledza utlenowanie płodu i w konsekwencji funkcję łożyska [26, 27]. Niedotlenienie łożyska z kolei powoduje zaburzenie funkcji dehydrogenazy β -hydroksysteroidu, co prowadzi do wzrostu stężenia kortyzolu w krwi płodu. Mechanizm ten tłumaczy małą wagę urodzeniową i inne zaburzenia rozwoju płodu kobiet na cięższe postaci astmy, szczególnie przebiegające z zaostrzeniami.

Należy również zauważyć wspólne elementy patomechanizmu nadreaktywności oskrzeli i mięśni gładkich macicy związanych z naciekiem mastocytów i ich aktywacją, co również tłumaczy ryzyko przedwczesnego porodu u chorych na astmę [21, 28].

Opierając się na wynikach dotychczas przeprowadzonych badań, trudno jest jednoznacznie porównać negatywny wpływ astmy z potencjalnie negatywnym oddziaływaniem leków przeciwastmatycznych na nieprawidłowości ciąży. Niemniej więcej danych przemawia za szkodliwym wpływem astmy *per se*, szczególnie niedostatecznie kontrolowanej, o niestabilnym przebiegu na rozwój płodu [28]. Duże dawki wziewnych steroidów i kortykosteroidy doustne są stosowane u chorych na astmę ciężką, trudną do kontroli, z częstymi zaostrzeniami. Taki fenotyp choroby stanowi sam w sobie ryzyko zaburzeń przebiegu ciąży i rozwoju płodu.

Niedostateczna ilość „twardych” danych badawczych, co wynika z ograniczeń etycznych uniemożliwiających prowadzenie właściwie kontrolowanych badań, utrudnia jednoznaczną ocenę tego problemu. Jednak znakomita większość danych przemawia za koniecznością takiego postępowania terapeutycznego, który zapewni optymalne utlenowanie rozwijającego się płodu. Następstwa niekontrolowanych stanów bronchospastycznych matki są bardziej szkodliwe niż leki stosowane do ich opanowania czy też prewencji [11–13, 25].

Przebieg astmy w ciąży jest zmienny, dlatego też zaleca się stałe ścisłe monitorowanie przebiegu choroby i stanu płodu. Ścisła współpraca alergologa/pulmonologa i położnika w opiece nad chorą na astmę w ciąży ogranicza ryzyko nieprawidłowości ciąży i porodu oraz zaburzeń rozwoju płodu. Dalsze badania powinny zmierzać do doskonalenia optymalnych strategii terapeutycznych tej grupy chorych.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32(1):93–110.
- [2] Gregersen TL, Ulrik ChS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *J Asthma Allergy* 2013;15(6):117–125.
- [3] Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012;49(5):474–479.
- [4] Rance K, O'Laughlen M. Managing asthma during pregnancy. *JAANP* 2013;25:513–521.
- [5] Guy ES, Kirumaki A, Hanania NA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20(4):731–745.
- [6] Tamási L, Horváth I, Bohács A, Müller V, Losonczi G, Schatz M. Asthma in pregnancy – immunological changes and clinical management. *Respir Med* 2011;105(2):159–164.
- [7] Powell H, McCaffery K, Murphy VE, Hensley MJ, Cifton VL, Giles SW, et al. Psychosocial outcomes are related to asthma control and quality of life in pregnant women with asthma. *J Asthma* 2011;48(10):1032–1040.
- [8] Namazy JA, Schatz M. Asthma and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1384–1385.
- [9] Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Walker SP, Smith CL, George J. Multidisciplinary approach to management of maternal asthma. *Chest* 2014;145(5):1046–1054.
- [10] Chan AL, Juarez MM, Gidwani N, Albertson TE. Management of critical asthma syndrome during pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:45–53.
- [11] Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy* 2013;33(4):363–368.
- [12] Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006;25(8):447–452.
- [13] Lemiere C, Blais L. Are inhaled corticosteroids taken during pregnancy harmless? *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):501–502.
- [14] Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330(7485):230.
- [15] Breton MC, Martel MJ, Vilain A, Blais L. Inhaled corticosteroids during pregnancy: A review of methodologic issues. *Respir Med* 2008;102:862–875.
- [16] Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983–990.
- [17] Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta 2 agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: A systematic review. *Respir Med* 2014;108:9–33.
- [18] Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair pregnancy registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407–412.

- [19] Dombrowski MP. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(3pt 1):667-681.
- [20] Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1379-1384.
- [21] Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011;118: 134-1323.
- [22] Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-176.
- [23] Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739-752.
- [24] Olesen C, Thrane N, Nielsen GL, Sorensen HT, Olsen J. A population- based prescription study of asthma drugs during pregnancy: changing the intensity of asthma therapy and perinatal outcomes. *Respiration* 2001;68:256-261.
- [25] Doyle S, Lloyd A, Williams A, Chrystyn H, Moffatt M, Thomas M, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? *Prim Care Resp J* 2010;19(2):131-139.
- [26] Clifton VL, Vanderlelie J, Perkins AV. Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by asthma. *Placenta* 2005;26: 773-779.
- [27] Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:136-140.
- [28] Bertrand JM, Riley SP, Popkin J, Coates AL. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:742-745.