

# ASTMA POD KONTROLOU: VIEME ČO TO JE A AKO NA TO?

Martin Hrubisko

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Hoci je priedušková astma chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest významne zasahujúce do kvality života postihnutých, moderná farmakoterapia a komplexný manažment umožňujú väčšine astmatikov žiť plnohodnotný život. Pôvodné delenie astmy na intermitentnú, ľahkú, stredne ťažkú a ťažkú perzistujúcu sa doplnilo novším delením podľa kontroly. Používanie pojmu kontroly pri manažmente pacienta sa presadilo v každodennej praxi našich odborných (alergologických a pneumologických) ambulancií, avšak praktickým lekárom či internistom takáto charakteristika astmy nemusí byť jasná. Prehľadový článok sa preto zameriava na priblíženie pojmu kontrola astmy a jeho využitie v praxi.

**Kľúčové slová:** astma, kontrola astmy, manažment.

## ASTHMA UNDER CONTROL: DO WE KNOW WHAT IS IT AND HOW TO DO IT?

Despite bronchial asthma is chronic inflammatory disorder of lower airways significantly interfering with quality of life; modern pharmacotherapy and complex management enable full-value life for most sufferers. Original classification to intermittent, mild, moderate and severe persistent asthma was scaled up with newer one according to asthma control. The concept of asthma control is well established by our allergists and pneumologists, but its interpretation may be unclear to general practitioners or internal medicine doctors. This review article focuses on utilisation of this term and its application in practice.

**Key words:** asthma, asthma control, management.

Ambulantná terapia, 2008, roč. 6 (1): 8–13

### Úvod

Priedušková astma (*asthma bronchiale*) predstavuje civilizačnú epidémiu konca druhého a začiatku tretieho tisícročia: v súčasnosti postihuje približne 300 miliónov ľudí a odhady na rok 2025 sa blížia k pol miliarde pacientov. Astma tak predstavuje významnú záťaž a problém nie len pre zdravotníctvo, ale pre celú spoločnosť. V posledných dvoch desaťročiach sme však svedkami výrazného zlepšenia chápania podstaty tohto ochorenia, a tým i efektívnejšej intervencie. Nárast poznatkov viedol k vytvoreniu celosvetovej iniciatívy pre astmu (*Global Initiative for Asthma*, GINA). Prvý komplexný dokument z roku 1995 sa vo svetle nových informácií priebežne reviduje, posledná rozsiahla inovácia sa publikovala koncom roku 2006 (5).

Na výskum a liečbu astmy sa vynakladajú nemalé ekonomické prostriedky. Klinickým výstupom výskumu je súčasná liečba, ktorá sa výrazne vzdialila praxi z pred cca 20 rokov. Modernými farmakologickými postupmi možno toto ochorenie do veľkej miery zvládať. V súčasnosti sa pohotovostný lekár stretá s pacientom s exacerbovanou astmou (to čo sa zvyklo nazývať *status asthmaticus*) menej často ako pred zavedením kombinovaných antiastmatík, menej je hospitalizácií pre akútnu astmu a prevažná väčšina astmatikov môže žiť plnohodnotný život.

### Definícia, hlavné charakteristiky ochorenia

**Bronchiálna astma (AB)** je chronická zápalová choroba dýchacích ciest s prieduškovou hyper-

aktivitou, ktorá vedie k opakujúcim sa záchvatom piskotov, dýchavice, tiesne na hrudníku a kašľa – predovšetkým v noci a v skorých ranných hodinách. Záchvaty sa zvyčajne spájajú s variabilnou obštrukciou dýchacích ciest, ktorá je reverzibilná buď spontánne, alebo po liečbe (5).

Podstatou AB je **geneticky podmienený perzistujúci zápal** bronchiálneho stromu provokovaný celým radom **spúšťačov** (infekcia – najmä vírusová, alergény, chemické a fyzikálne faktory). Zápal priedušiek podmieňujúci astmu charakterizujú **zmnožené a aktivované elementy imunitného systému** (T-lymfocyty, eozinofilné aj neutrofilné granulocyty, bazofily – mastocyty, bunky prezentujúce antigén), ako aj **aktívna účasť štruktúrových buniek** – epitelíí, buniek bazálnej membrány, hladkých svalov, fibroblastov a endotelových buniek.

Nahromadenie eozinofilov a lymfocytov možno pozorovať v lúmene i bronchiálnej stene, ktorú charakterizuje vazodilatácia a zvýšená cievna permeabilita, povrch lúmenu sa vyznačuje deskvamáciou epitelu. Prítomná je hypertrofia a hyperplázia hladkej svaloviny, angioneogenéza, zmnoženie pohárikovitých buniek, hypertrofia submukózných žliaz a depozícia kolagénu pod epitelom (zhrubnutie bazálnej membrány), čo sú **prejavy prestavby** ako následku predchádzajúceho poškodenia (4, 5).

### Bronchiálna obštrukcia ako základný prejav astmy

Hlavnou klinickou črtou astmy je obštrukcia priedušiek, ktorá je multikomponentová. **Kontrakciu**

**hladkej svaloviny** vyvolávajú zápalové mediátory z mastocytov (histamín, tryptáza, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>), neuropeptidy z lokálnych aferentných nervov a acetylcholin z postganglionových zakončení blúdivého nervu. Dôsledky kontrakcie umocňuje **zhrubnutie steny bronchov** následkom akútneho edému, infiltrácie bunkami a jej prestavba – hyperplázia hladkého svalstva, ciev a sekrečných buniek a subepitelová depozícia kolagénu a extracelulárnej matrix (15). Obštrukciu prehľbuje vyplnenie lúmenu dýchacích ciest hustým **viskóznym sekrétom**, exudovanými proteínmi z plazmy a bunkovou drťou.

Obštrukcia dýchacích ciest je v počiatkových štádiách úplne, neskôr iba čiastočne reverzibilná. Prestavba dýchacích ciest vedie k jej perzistencii a progresii. Pľúcne funkcie astmatikov sa v priebehu času zhoršujú dramatickejšie v porovnaní so zdravou časťou populácie. Neskorými komplikáciami sú bronchiektázie a pľúcny emfyzém (4).

### Diagnostika astmy

Symptómy ako dýchavica, kašeľ, tieseň na hrudníku a piskoty sú nešpecifické. Astmu charakterizuje ich spoločný výskyt, môžu však sa vyskytovať aj jednotlivito – napríklad pri tzv. kašľovom variante astmy. Diagnózu astmy podporuje výskyt prejavov v nočných hodinách a nadráňanom a epizodický – záchvatovitý priebeh. Najmä v detskom veku, v období puberty a u mladých dospelých sa astma spája s alergiou, čo by však nemalo viesť k zjednodušenému chápaniu alergie ako jedinej príčiny astmy. Pri **fyzikálnom vyšetrení** sa opierame o manéver

forsírovaného expíria (zvýšená pravdepodobnosť počutia piskotov), všimame si prácu pomocných dýchacích svalov, inspiračné postavenie hrudníka, prejavy rozduťia pľúc.

Diagnóza astmy sa opiera o **funkčnú diagnostiku** – dôkaz obštrukcie dýchacích ciest, resp. bronchiálnej hyperreaktivity (spirometria s krivkou prietok-objem, bronchomotorické testy – bronchokonstriktický a bronchodilatačný). U každého pacienta s podozrením na prieduškovú astmu treba vykonať **alergologické vyšetrenie** – kožný prick test, prípadne vyšetrenie špecifických IgE-protilátok. Sám dôkaz alergie však astmu nepotvrďuje, robí ju iba pravdepodobnejšou. Čoraz častejšie sa využíva tzv. inflamometria – najmä meranie oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu.

### Delenie a kontrola astmy

Podľa odporúčaní GINA sa astma až do roku 2006 delila podľa závažnosti symptómov a miery postihnutia pľúcnych funkcií na známe 4 stupne: intermitentná a 3 stupne perzistujúcej (ľahká, stredne ťažká, ťažká). Astma je však ochorenie dynamické a takéto delenie je príliš rigidné a nevyhovuje dostatočne potrebám klinickej praxe, najmä kategorizácii pacienta počas jeho následného manažmentu. Uvedené delenie astmy nám nič nehovorí o tom, ako bude pacient odpovedať na zvolenú liečbu. A práve odpoveď na liečbu, ktorá je do značnej miery nezávislá na miere (stupni) astmy, určuje u každého pacienta ďalší liečebný postup. Pre vystihnutie miery odpovede na liečbu sa zvolil pojem **kontrola astmy**.

**Kontrolou astmy máme na mysli kontrolu jej manifestácií, čo sa dá dosiahnuť iba kontinúálnym úsilím lekára a pacienta.** Deleniu astmy podľa dosiahnutej kontroly sa venuje rad klinických štúdií, prehľadových článkov, aj ostatná verzia GINA. Používanie pojmu kontroly pri manažmente pacienta sa už presadilo v každodennej praxi našich odborných (alergologických a pneumologických) ambulancií, avšak ostatným lekárom (praktickí, internisti a iní) takáto charakteristika astmy nemusí byť jasná.

Rozlišujeme 3 kategórie kontroly astmy (tabuľka 1): **nedostatočnú, čiastočnú a kontrolovanú astmu** (5). GINA 2006 tieto 3 kategórie kontroly definuje v zhode so štúdiou GOAL, v ktorej sa takto použili prvý raz (3). Za základ pre uvedené kategorizáciu pacienta, resp. jeho astmy, sa považuje 8 týždňová perióda pred aktuálnou kontrolou u lekára. V štúdiu GOAL sa pojem kontrolovaná astma rozdelil na 2 podstupne – úplne (*totally controlled*) a dobre (*well controlled*) kontrolovaná astma. Úplne kontrolovaný pacient dlhodobo nepotrebuje vôbec používať tzv. uvoľňovače a záchrannú liečbu (ďalej) a jeho pľúcne funkcie sú variabilné do 20%. Pretože astma je chronické

Tabuľka 1. Stupne kontroly astmy (GINA 2006).

charakteristika	kontrolovaná astma (všetko z uvedeného)	čistočne kontrolovaná astma (ktorákoľvek čiara v priebehu ktoréhokoľvek týždňa)	nekontrolovaná astma
denné symptómy	žiadne (2 x alebo menej/týždeň)	viac ako 2 x týždenne	tri a viac črt čiastočne kontrolovanej astmy prítomných každý týždeň
limitácia aktivít	žiadna	akákoľvek	
nočné symptómy, zobudenia	žiadne	akékoľvek	
potreba uvoľňovača alebo záchrannej liečby	žiadna (2 x alebo menej/týždeň)	viac ako 2 x týždenne	
pľúcne funkcie (PEF, FEV1)***	normálne	menej ako 80 % náležitej hodnoty	
exacerbácie	žiadne	jedna alebo viac/rok**	jedna ktorýkoľvek týždeň**

\* akákoľvek exacerbácia vyžaduje prehodnotenie udržiavacej liečby  
 \*\* podľa definície exacerbácia v ktoromkoľvek týždni znamená nekontrolovaný týždeň  
 \*\*\* pľúcne funkčné testy nie sú vhodným parametrom pre deti mladšie ako 5 rokov

ochorenie, pri ktorom môže aj v stabilizovanom stave určitý podnet vyvolať isté zhoršenie, aj pri „úplnej kontrole“ sa pripúšťa v priebehu uplynulých 8 týždňov 1 týždeň, kedy si stav vyžiada aplikáciu uvoľňujúceho farmaka. Ak je potreba uvoľňovačov častejšia a variabilita PEF väčšia, pacient je iba dobre kontrolovaný.

Pretože astma je multigénovo podmienená a u každého pacienta iná, je aj odpoveď na liečbu a vnímavosť k vyvolávačom/spúšťačom u každého iná, a tak aj možnosť dosiahnuť kontrolu ochorenia je u každého pacienta rôzna. Preto v konkrétnom prípade môžeme aj čiastočne kontrolovaného pacienta považovať za optimálne kontrolovaného – najmä v situácii, ak sme pre dosiahnutie kontroly urobili maximum (lekár aj pacient, farmakologicky, aj v kontrole prostredia, režimu dňa a pod.).

Vymedzenie troch kategórií kontroly nie je v každodennej praxi až také jednoznačné, ako sa môže zdať pri ich definovaní. Pacient denne používajúci uvoľňovač bude označený ako nedostatočne kontrolovaný; vo väčšine prípadov to tak aj je, ale má to aj výnimky. Ako príklad môžeme uviesť pacientov, ktorí sú vzhľadom k diagnóze perzistujúcej stredne ťažkej/ťažkej astmy trvalo na kombinovanej antiastmatickej liečbe, pričom nemávajú exacerbácie (resp. iba výnimočne, sporadicky), ich funkčné vyšetrenie pľúc je dlhodobo bez väčších výkyvov, pri fyzikálnom vyšetrení mávajú takmer vždy „čisté dýchanie“, a napriek uvedenému 3 – 4 x denne používajú uvoľňovač. Stav sa dlhodobo nemení, ani maximálna terapeutická dávka inhalačných steroidov (v kombinácii s farmakami uvedenými ďalej) nevedie k vynechaniu uvoľňovača (opakovaný pokus vynechať ho je neúspešný), na druhej strane ani po 10 – 20 rokoch takejto liečby nepozorujeme tachyfylixiu

na  $\beta_2$ -adrenergikum, pacient sa subjektívne cíti dobre, použitie uvoľňovača zdôvodňuje potrebou lepšie sa rozdychať, lepšie si odkašľať... Je takýto pacient nedostatočne kontrolovaný? Takéhoto pacienta je rozumné zaradiť do kategórie „optimálne (dobre) kontrolovaný“.

Aj pacientov, ktorí sú roky stabilizovaní, bez exacerbácie, s pľúcnyimi funkciami bez progresie obštrukcie a občasny stav podráždenia priedušiek, resp. pocit zhoršeného dychu riešia uvoľňovačom, kategorizujeme podľa aktuálnej GINA v prípade použitia uvoľňovača viac ako 2 x v týždni ako čiastočne kontrolovaných. Ak sa však priemerná spotreba uvoľňovača dlhodobo nemení, môžeme hovoriť o optimálne (dostatočne) kontrolovanej astme. Problém zaradenia pacienta do kategórie kontroly môže nastať u pacienta dlhodobo liečeného variabilne dávkovanou fixnou kombináciou budesonid/formoterol 200/6 mg, ak sa pacient pohybuje v dávkovom rozmedzí napr. od 2 do 4 x 2 dávok/deň (podľa aktuálneho stavu/potreby, tzv. režim SMART). Ak je stav dlhodobo klinicky stabilizovaný, subjektívne aj objektívne bez väčších výkyvov, pacienta budeme považovať za optimálne kontrolovaného.

Pri hodnotení dosiahnutej kontroly astmy okrem kritérií uvedených v tabuľke 1 (čo môže byť pri bežnej návšteve pacienta v preplnenej ambulancii zdĺhavé) používame aj niektorý z jednoduchých medzinárodne validovaných dotazníkov. Do slovenčiny sa preložil napríklad tzv. Test kontroly astmy, pri ktorom pacient vyplnía do predtlačenej možnosti odpovede na 5 otázok (7). Snaha o úplnú kontrolu – aj keď ju nemôžeme dosiahnuť u každého pacienta – je zmysluplná, pretože nás vedie k úsiliu sa o tento cieľ pokúsiť, a tým umožní čo najväčšej časti pacientov žiť plnohodnotný život bez obmedzení.

## Liečba astmy

Antiastmatiká podávame **inhalačne, orálne** a **parenterálne**. Výhodou inhalačnej cesty je vysoká koncentrácia liečiva priamo v mieste pôsobenia a možnosť aplikácie mnohonásobne nižšej dávky, pri bronchodilatanciách je výhodou aj rýchlejší nástup účinku. Antileukotriény sa však podávajú iba systémovo. Ako inhalačné pomôcky sa používajú **dávkovacie aerosóly** (*metered-dose inhalers*, MDI), **dychom aktivované MDI**, **práškové inhalátory** (*dry powder inhalers*, DPI) a **nebulizátory**. Každé jedno inhalačné antiastmatikum (aj s rovnakou molekulou) je z pohľadu použitého dávkovača jedinečné. Pri predpise liečby musíme u každého pacienta okrem molekuly farmaka zväziť, či bude pacient schopný daný dávkovač použiť a či vyvinie dostatočné dychové úsilie na to, aby emitovaná dávka liečiva bola vyhovujúca.

Rozlišujeme **symptómovú** a **protizápalovú** liečbu astmy. Rozhodujúce je kontinuálne dlhodobé podávanie zápal potláčajúcich liekov, ktoré označujeme aj ako **kontrolujúce lieky**. Patria tu inhalačné a systémové kortikosteroidy (podľa stavu doplnené o inhalačné dlhodobopôsobiacie  $\beta_2$ -adrenergiká), antagonisty leukotriénových receptorov (antileukotriény), metylxantíny s riadeným uvoľňovaním a v indikovaných prípadoch aj systémové (orálne) kortikosteroidy. Kromóny sa už vzhľadom k nedostatočnému protizápalovému a preventívnemu účinku takmer nepoužívajú, a to ani u detí.

Ako **uvoľňovače** označujeme rýchlo účinkujúce bronchodilatancia –  $\beta_2$ -adrenergiká a anticholinergiká, jednotlivito alebo v kombinácii. Pacient si ich aplikuje inhalačne v prípade dychovej tiesne, záchvatu kašľa, či pocitu sťaženého dychu. Je možné aj ich preventívne podanie v prípade očakávanej záťaž a známeho spúšťača. Pri opakovanom a každodennom použití sa na  $\beta_2$ -adrenergiká vyvíja tolerancia (dochádza k deexpresii  $\beta_2$ -receptorov), a preto sa nesmú používať pravidelne. Medzi rýchlo uvoľňujúce  **$\beta_2$ -adrenergiká** ( $\beta_2$ -sympato-mimetiká) patrí salbutamol, fenoterol, terbutalín, formoterol (ktorý má súčasne dlhé trvanie účinku). Inhalačné **anticholinergiká** (ipratrópium bromid) znižujú tonus blúdivého nervu a pôsobia relaxačne, nie však bronchoprotektívne. Sú vo všeobecnosti menej účinné ako  $\beta_2$ -adrenergiká, majú pomalší nástup účinku, na druhej strane majú vynikajúci kardiovaskulárny bezpečnostný profil; obozretne ich treba používať iba pri glaukóme a hypertrofii prostaty.

Za **záchrannú liečbu** považujeme opakované podanie (á 20 min.) rýchlo účinkujúcich uvoľňovačov, resp. ich kombinácií a tiež podanie dlho účinkujúceho  $\beta_2$ -adrenergika s rýchlym nástupom účinku (formoterol) v kombinácii s inhalačným steroidom, podanie systémového steroidu (orálne alebo i.v., do 1 mg/kg váhy a deň) 3 – 7 dní a jednorázovo do žily podaný teofylín.

## Kortikosteroidy (GCS)

Pretože GCS potláčajú zo všetkých farmák astmatický zápal najkomplexnejšie a inhalačná cesta podania umožňuje ich použitie vo veľmi nízkej dávke, stali sa **inhalačné GCS** (ICS) najpoužívanejšími antiastmatikami. Ich éra sa začala v roku 1972 uvedením beklometazónu a pokračovala vývojom flunizolidu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu až po najnovší cyklozolid. Mechanizmus účinku GCS sa realizuje prostredníctvom regulácie transkripcie cieľových génov; protizápalový účinok je daný potenciováním transkripcie zápal potláčajúcich a tlmením transkripcie zápal indukujúcich génov.

Indikáciu ICS zvažujeme pri každej novo diagnostikovanej symptomatickej astme. Liečbu je nevyhnutné začať včas, aby sa čo najviac predišlo ireverzibilným zmenám (6). Začínáme útočnou dávkou ICS, aby sme astmu dostali čo najskôr pod kontrolu. Redukciu dávky uskutočnime až po dostatočne dlhej dobe stabilizácie (6 mesiacov), potom nastavujeme pacienta na minimálnu účinnú dávku. Ak nie sú ICS v priebehu 2 mesiacov dostatočne účinné, alebo ak nepostačujú v ďalšej liečbe nízke dávky, nezvyšujeme ich, ale pridávame dlhodobopôsobiacie inhalačné  $\beta_2$ -adrenergiká, najlepšie v jednom kombinovanom prípravku spolu s ICS. V individuálnych prípadoch možno použiť kombináciu s metylxantínmi alebo antileukotriénmi, alebo antileukotriény samé (ďalej).

Nežiaduce účinky (NÚ) GCS sú všeobecne známe. Všetky ICS sa vstrebávajú z pľúc do krvi. Riziko systémových účinkov ICS závisí od dávky a účinnosti príslušného steroidu, od jeho biologickej dostupnosti, distribučného objemu, absorpcie z čreva, a od stupňa metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Komparatívne štúdie potvrdili, že budezonid, flutikazón a mometazón majú v ekvipotentnej dávke menej systémových účinkov ako beklometazón a triamcinolón (9). Najnižší potenciál NÚ má ciklozolid, molekula ICS, ktorá sa aktivuje až v pľúcach. Medzi lokálne NÚ ICS patrí orofaryngeálna kandidóza a dysfónia. Tento NÚ možno redukovať použitím nadstavca, čiastočnou prevenciou je vyplachovanie úst. Dysfónia je častejšia po práškových formách ICS, pri ciklozotide sa takmer nevyskytuje.

## Antileukotriény

Medzi antileukotriény patria antagonisty receptorov cysteinylových leukotriénov (*leukotriene receptor antagonists*, LTRA: montelukast, pranlukast, zafirlukast) a inhibítory 5-lipoxygenázy (zileuton – v SR sa nepoužíva). Podávajú sa orálne. Mechanizmom účinku dopĺňajú protizápalový účinok ICS (ktorých vplyv na tvorbu leukotriénov je obmedzený), redukujú tkanivovú eozinofíliu a majú mierny bronchodilatačný a bronchoprotektívny efekt.

LTRA možno použiť samostatne alebo v kombinácii s ICS. Celkovo sú menej účinné ako ICS, vnímavosť je však individuálna – pre konkrétneho pacienta môžu byť vhodnejšie ako ICS (farmakogenetika). Samostatne sa uplatňujú najmä pri liečbe astmy detí a mladistvých, pri niektorých formách aspirínovej astmy, pri astme provokovanej námahou a pri astme s koincidujúcou alergickou nádchou. Ich účinok však nezávisí na miere ochorenia, môžu sa uplatniť pri ľahkých aj ťažkých formách astmy, aj u pacientov vyššieho veku (10).

Prednosťou LTRA je zvýšená compliance – väčšina pacientov uprednostňuje tabletovú formu liečby (najmä v režime 1 denne) pred inhalačnou. Navyše, LTRA sú farmaká s výborným bezpečnostným profilom a je možné ich použiť aj v období gravidity a laktácie.

## Dlhodobopôsobiacie inhalačné betaadrenergiká (LABA)

Zaužívaná skratka LABA sa odvodzuje z anglického názvoslovnia (*long-acting beta-agonists*). Patria tu formoterol a salmeterol, ktorých trvanie účinku presahuje 12 hodín. Formoterol má súčasne rýchly nástup účinku (do 3 minút) porovnateľný s krátkopôsobiacimi  $\beta_2$ -adrenergikami. Nástup účinku salmeterolu je pomalší (15 – 30 minút) (11).

Popri bronchodilatačnom účinku sprostredkovanom relaxáciou hladkej svaloviny, zlepšujú LABA pohyb riasiniek epitelu, znižujú vaskulárnu permeabilitu a modulujú uvoľňovanie mediátorov z mastocytov, bazofilov a neutrofilov, a tiež aktivitu non-adrenergických a non-cholinergných nervov (8, 13, 14). Dĺžka trvania bronchoprotektívneho účinku však pri pravidelnom podávaní následkom vývoja tolerancie klesá (12, 13). Tachyfyliaxiu možno zabrániť súčasným podávaním ICS. LABA preto nikdy nepodávame samostatne, ale zásadne spolu s ICS.

Medzi nie časté nežiaduce účinky LABA patrí stimulácia kardiovaskulárneho systému (so zvyšovaním frekvencie srdcovej činnosti až možným vznikom arytmií), tras priečne pruhovaného svalstva, hypokaliémia, niekedy bolesti hlavy.

## Metylxantíny

Mechanizmus pôsobenia teofylínov sa stále uspokojivo neobjasnil. Ich bronchodilatačný účinok sprostredkovaný inhibíciou fosfodiesterázy možno pozorovať pri sérovej koncentrácii >10 mg/l, pri hladine 5–10 mg/l sa zistili protizápalové a imunomodulačné účinky (2). Teofylíny neovplyvňujú bronchiálnu hyperreaktivitu, preto sa nemajú používať v monoterapii. V súčasnosti používame iba prípravky s riadeným uvoľňovaním kombinované s inhalačnými kortikoidmi. Táto kombinácia je však v porovnaní s kombináciou ICS+LABA menej účinná (8).

Metylxantíny spôsobujú pomerne často nežiaduce účinky. Pozorovali sa gastrointestinálne symptómy (nauzea, zvracanie), kardiovaskulárne účinky (tachykardia, arytmie), epileptické záchvaty až smrť. Ich výskyt je veľmi individuálny, záleží na vnímavosti organizmu a najmä na metabolizme jedinca. Tá istá dávka u dvoch ľudí rovnakej hmotnosti môže navodiť celkom odlišné hladiny teofylínu. Závažné vedľajšie účinky obvykle nepozorujeme pri sérovej koncentrácii do 15 mg/l. Riziko vedľajších účinkov narastá v gravidite, pri horúčke, ochoreniach pečene, zlyhávaní srdca a pri súčasnom užívaní chinolónov, makrolidov, cimetidínu. Fajčenie, naopak, sérovo koncentrácie znižuje.

### Kombinovaná liečba

Najúčinnejšou liečbou astmy je kombinácia ICS s LABA (skratka LABACS), najlepšie v jednom inhalačnom systéme. Túto kombináciu volíme vždy ak úvodná dávka ICS nestačí, prípadne ak na udržanie kontroly nad astmou nepostačuje nízka dávka ICS. Početné štúdie ukázali, že táto kombinácia je účinnejšia z hľadiska potlačania denných i nočných symptómov, redukcie spotreby záchranných liekov, zlepšovania pľúcnych funkcií a prevencie exacerbácií, ako monoterapia vyššími dávkami ICS (4, 5).

Na bunkovej aj molekulej úrovni sa pozoruje aditívny a synergický efekt kombinácie LABACS. Popri komplementárnom účinku na rozšírenú škálu buniek ICS zvyšujú expresiu  $\beta$ -receptorov, LABA zvyšujú vnímavosť steroidových receptorov ku GCS (1). Použitie kombinácie v jednom inhalačnom systéme poskytuje dve zásadné výhody: (a) zlepšenú spoluprácu (*compliance*) pacienta, (b) súčasný prístup oboch molekúl na tú istú bunku.

Alternatívne sú možné aj iné kombinácie (ICS + LTRA, ICS + teofylín) – globálne sú však menej účinné ako kombinácia ICS + LABA. Výnimočne – v prípadoch zvlášť rezistentnej astmy – používame aj troj- či štvorkombináciu uvedených farmák.

### Ďalšie možnosti liečby astmy

**Monoklonová protilátka proti imunoglobulínu E (omalizumab)** je rekombinantná anti-IgE protilátka určená na liečbu ťažkej perzistujúcej alergickej (IgE sprostredkovanej) astmy, ktorá napriek maximálnej dávke ICS alebo LABACS a intermitentnému alebo aj každodennému podávaniu orálnych steroidov je nestabilná a ľahko exacerbuje. Omalizumab špecifickou väzbou na IgE pôsobí nie iba jeho odstránenie z cirkulácie, ale aj difúziu už viazaného IgE na bazofíloch/mastocytoch a pokles jeho syntézy, čím významne redukuje nielen včasnú, ale aj neskorú alergickú zápalovú reakciu a symptómy astmy. Anti-IgE liečba u vnímavých astmatikov umožňuje zníženie/vynechanie systémových GCS a znižuje potrebu úľavovej a záchrannnej liečby, redukuje počet exacerbácií a výrazne zlepšuje kvalitu života ťažkých astmatikov. Vo všeobecnosti platí, že čím ťažší priebeh alergickej astmy, tým väčší efekt môžeme od anti-IgE liečby očakávať. Najvýraznejšie účinky sa pozorujú u rizikových alergických astmatikov, ktorí majú 1 a viac život ohrožujúcich exacerbácií za rok a potrebujú permanentne orálne GCS.

**Alergénová imunoterapia (AIT)** je liečba zameraná na dosiahnutie tolerancie alergénu, na ktorý je organizmus precitlivý. Je indikovaná v prípade alergickej astmy so známym kauzálnym alergénom. Podmienkou podávania je ochorenie stabilizované farmakoterapiou. Moderné **H<sub>1</sub>-antihistaminiká** sa

indikujú ako doplnková liečba pri alergickej astme, najmä v prípade komorbidity (astma s nádchou, resp. rinokonjunktivitídou, astma s ekzémom) – v týchto prípadoch zlepšujú dlhodobý priebeh ochorenia. Pri niektorých ľahších formách alergickej astmy dosiahneme stav kontroly kombináciou H<sub>1</sub>-antihistaminika s LTRA. U rizikových detí AIT a antihistaminiká znižujú pravdepodobnosť vzniku astmy – majú teda **preventívny efekt**.

### Zhrnutie

Priedušková astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest s komplexnou genézou významne zasahujúce do kvality života postihnutých. Hoci s výnimkou predastmatických stavov v detstve v súčasnosti nemôžeme hovoriť o možnosti vyliečenia astmy, moderná farmakoterapia a komplexný manažment umožňujú väčšine astmatikov žiť plnohodnotný život. Vzhľadom ku komplexnosti problému má astmatikov dispenzarizovať jeden zo špecialistov – alergológ a alebo pneumológ – avšak v starostlivosti o astmatika a pri podchyťovaní nových prípadov prináleží nezastupiteľné miesto aj lekárom prvého kontaktu.

Osvojenie si konceptu kontroly astmy prispieva k tomu, aby čo najvyšší podiel pacientov mohol s týmto chronickým a takmer vždy celoživotným ochorením žiť plnohodnotný život bez obmedzení. Súčasná farmakoterapia to umožňuje väčšine pacientov.



**doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.**  
Oddelenie klinickej imunológie  
a alergológie OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
e-mail: mahrubis@ousa.sk

### Literatúra

- Anderson G.P. Interactions between Corticosteroids and  $\beta$ -Adrenergic Agonists in Asthma Disease Induction, Progression, and Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 188–196.
- Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579–591.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836–844.
- Chovan L, Hrubíško M, Čížnár P. Priedušková astma: In: Hrubíško M a kolektív: Alergológia. Osveta, Martin 2003, 289–327.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. <http://www.ginasthma.org/>; [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
- Haahntela T, Järvinen M, Kava T. Comparison of a beta<sub>2</sub>-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388–392.
- Hrubíško M, Rozborilová E, Pružinec P, Chovan L, Koller L. Kontrola astmy a prehľad terapie v Slovenskej republike v r. 2006. *Medicínsky monitor* 2007; 1: 20–24.
- Li X, Ward C, Thien F et al. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta<sub>2</sub>-agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1493–1499.
- Lim S, Jatakanon A, Gordon D et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 2000; 55: 837–841.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941–955.
- Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87–90.
- Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095–1108.
- Nelson JA, Strauss L, Skowronski M. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 141–146.
- Wallin A, Sandstrom T, Soderberg M. The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:79–86.
- Wiggs BR, Bosken C, Pare PD et al. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 1.