

# MODERNÝ MANAŽMENT BRONCHIÁLNEJ ASTMY

Radovan Košťuriak

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Špecializovaná nemocnica respiračných chorôb Kvetnica, n.o., Poprad-Kvetnica

Bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest. Náklady na liečbu astmy každoročne narastajú a dosahujú na Slovensku približne 2,2 mld. korún. Je dôležité, aby tieto prostriedky boli efektívne použité. Existencia globálnych smerníc pre liečbu astmy umožňuje dostupnosť najnovších poznatkov v patofyziológii i liečbe astmy praktikom. Smernice definujú ako cieľ terapie úplnú kontrolu astmy. Pre tento účel odporúčajú 5-krokový manažment. Ťažiskom v liečbe astmy sú inhalačné kortikoidy, ktorých bezpečnostný profil sa v posledných desaťročiach výrazne zlepšil. K nim je možné v jednotlivých krokoch kombinovať ostatné lieky: LABA, antileukotriény, metylxantíny či anti-IgE. V našej krajine sú dostupné všetky terapeutické modalities, čo vytvára ideálne podmienky na aplikáciu smerníc v klinickej praxi.

**Kľúčové slová:** kontrola astmy, GINA, manažment, kortikosteroid.

## MODERN MANAGEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. The cost of asthma treatment is rising annually and in Slovakia this represents up to 2,2 billion SKK (68 Mil EUR) per year. It is important to spend this money effectively. Global asthma guidelines help to provide up-to-date information on asthma pathology and treatment into the primary care. Optimal control of asthma is the goal defined in guidelines. To achieve this goal a stepwise approach is proposed.

Corticosteroids represent the main therapeutic modality in asthma treatment and their safety has been much more improved during the past decades. Other agents, such as LABA, antileukotrienes, methylxantines or anti-IgE can be combined with corticosteroids. In our country, all of these therapeutic modalities are available, so there are ideal settings for putting guidelines into the clinical practice.

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

Via pract., 2008, roč. 5 (2): 58–62

### Moderný manažment bronchiálnej astmy

Bronchiálna astma predstavuje chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, sprevádzané bronchiálnou hyperreaktívitou, ktorá vedie k opakujúcim sa záchvatom piskotov, dýchavice, kašľa a ťažoby na hrudníku (1). Príznaky sú zvyčajne sprevádzané obštrukciou dýchacích ciest, ktorá je reverzibilná. Na chronickom zápale sa podieľajú okrem buniek imunitného systému (T-lymfocyty, eozinofilné a neutrofilné granulocyty, antigén-prezentujúce bunky a i.) aj bunky tvoriace štruktúru dýchacích ciest (epitel, hladká svalovina, fibrocyty a fibroblasty a i.) (obrázok 1). Rozvoj chronického zápalu je podmienený genetickými vlastnosťami jedinca a prostredím.

Celosvetovo trpí bronchiálnou astmou okolo 300 000 000 ľudí a ročne zomiera na astmu približne 250 000 pacientov (1). Tieto údaje nie sú presné, pretože v jednotlivých regiónoch sveta sa používajú mierne odlišné definície astmy. Z toho vyplývajú aj rozdiely v prevalencii a incidencii astmy medzi krajinami (2). Vzostup výskytu astmy bol zaznamenaný v prechádzajúcich 25 – 30 rokoch, avšak v rozvinutých krajinách už dnes incidencia nenarastá (2).

Mortalita na bronchiálnu astmu nekopíruje jej zastúpenie v spoločnosti (1). Rozvinuté krajiny západného sveta s najvyššou prevalenciou astmy v populácii (od 5 – 15 %) patria zároveň ku krajinám s najnižšou mortalitou na toto ochorenie (1). Tento

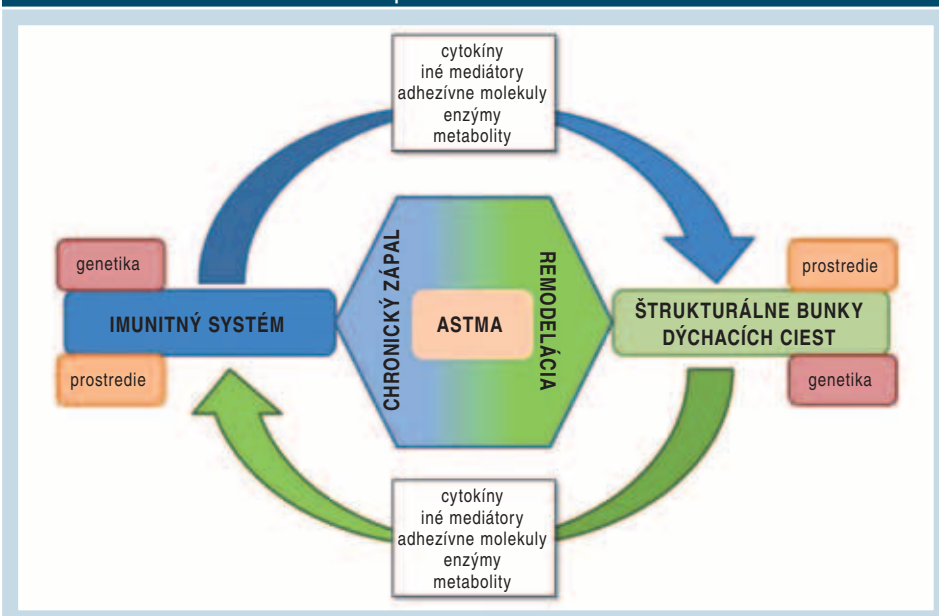
fakt naznačuje, že dostupnosť kvalitnej zdravotnej starostlivosti, vrátane moderného manažmentu, môže zásadným spôsobom zmeniť priebeh tohto potenciálne fatálneho ochorenia.

**Náklady na liečbu bronchiálnej astmy** neustále rastú, čo je spôsobené najmä používaním nových a účinnejších liečiv. Kvalifikované odhady ceny astmy na Slovensku v roku 2005 hovoria o 1,2 mld. Sk za lieky a hospitalizácie (3). Našu spoločnosť stojí ročne bronchiálna astma, vrátane nepriamych nákladov, približne 2,2 mld. Sk (3). Až 63 % týchto

prostriedkov pritom spotrebuje relatívne malá skupina ťažkých astmatikov, ktorí tvoria len 7 % pacientov. Ide o imperatív, poukazujúci na nutnosť správnej a modernej terapie, ktorá znižuje počet nedostatočne kontrolovaných pacientov a exacerbácií. Práve exacerbácie môžu reprezentovať až 50 % nákladov na liečbu astmy (1).

Na zabezpečenie čo najefektívnejšej liečby musia byť stanovené merateľné a jasné ciele. Preto vznikla „**Globálna iniciatíva pre liečbu a manažment astmy**“ (GINA), ktorá definuje parametre do-

Obrázok 1. Vzťah remodelácie a chronického zápalu.



	Kontrolovaná (musia byť splnené všetky kritériá)	Čiastočne kontrolovaná (ak sa vyskytlo jedno kritérium)	Nekontrolovaná
Denné symptómy	Žiadne (max. 2 x/týždeň)	Viac ako 2 x/týždeň	Ak sú prítomné aspoň 3 charakteristiky uvedené v čiastočne kontrolovanej astme
Obmedzenia aktivít	Žiadne	Áno	
Nočné symptómy/prebudenia	Žiadne	Áno	
Potreba uvoľňovača/záchrannej liečby	Žiadna (max. 2 x/týždeň)	Viac ako 2 x/týždeň	
Pľúcne funkcie (PEF či FEV1)	Norma	< 80 % náležitých hodnôt alebo najlepšej osobnej hodnoty	Jedna v ktoromkoľvek týždni
Exacerbácie	Žiadne	Jedna alebo viac/rok	

statočne liečenej a kontrolovanej astmy (tabuľka 1). Dokument každoročne spracúva vedecké publikácie v oblasti manažmentu i patofyziológie astmy a podľa ich relevantnosti (medicína založená na dôkazoch) modifikuje svoje stanoviská. Posledná revízia bola publikovaná v decembri 2007. Akákoľvek iniciatíva by však bola zbytočná, ak sa jej závery a odporúčania neaplikujú v praxi.

Výsledky viacerých zahraničných analýz naznačujú, že tak primárna ako i sekundárna sféra nedodržiava dostatočne smernice a to aj napriek faktu, že je o nich dobre informovaná (4). Ukázalo sa napríklad, že lekár považuje na základe vlastného uváženia a pacientových referencií za nekontrolovaných len približne 42 % svojich pacientov, zatiaľ čo podľa smerníc nespĺňa kritéria úplnej kontroly väčšina jeho pacientov (59 %) (5).

**Moderný manažment astmatika** pozostáva z piatich princípov:

- vytvorenie partnerského vzťahu lekár – pacient,
- identifikácia a redukcia expozície rizikových faktorov,
- diagnostika, liečba a monitoring,
- liečba exacerbácie,
- manažment špecifických situácií (tehotenstvo, operácie, infekcie atď.).

### Vytvorenie partnerského vzťahu lekár – pacient

Ide o kľúčovú podmienku úspešnosti liečby astmy. Lekár s pacientom aktívne komunikuje a vzdeláva ho. Pacient je oboznámený s cieľom liečby, ktorým je úplná kontrola ochorenia (tabuľka 1). Pacient vie, že užívanie krátkodobých uvoľňovačov (betamimetiká) podľa potreby dnes nepovažujeme za liečbu astmy, ale za jej zlyhanie. Lekár pacientovi poskytne písomný plán, ktorý obsahuje pokyny ako postupovať pri zhoršení kontroly ochorenia. V individuálnych prípadoch (časté exacerbácie, diagnostické či terapeutické rozpaky) pristupujeme k monitoringu výdychomerom. Pacienta stimulujeme k pravidelnému užívaniu liečby aj v prípade, že nie je symptomatický.

### Identifikácia a redukcia rizikových a spúšťacích faktorov

Tento pilier zdôrazňuje význam medziodborovej spolupráce. U každého pacienta s bronchiálnou astmou je potrebné realizovať vyšetrenia za účelom identifikácie spúšťacích faktorov. Následne je možné sa pokúsiť o ich elimináciu, čo je však v praxi niekedy ťažko realizovateľné. Špecialista môže zvážiť vhodnosť **alergénovej imunoterapie**, ktorá dokázateľne

znižuje u alergikov riziko rozvoja bronchiálnej astmy a pri už etablovanom ochorení zásadným spôsobom mení jej priebeh (5).

Pacientov so závažnejším stupňom ochorenia je vhodné každoročne **očkovať proti chrípke**, pričom sa postupuje podľa odporúčaní platných v tej ktorej krajine (1).

Až 80 % astmatikov trpí zároveň na rinitídu. Nedostatočná sanácia alergického zápalu v horných dýchacích cestách zhoršuje kontrolu bronchiálnej astmy a je preto dôležité liečiť obe ochorenia (7).

### Diagnostika, liečba a monitoring

Na základe príznakov uvedených v úvode môže praktický lekár vysloviť podozrenie na prítomnosť bronchiálnej astmy. Definitívna diagnostika (ideálne ešte pred začatím terapie) by však mala patriť do rúk špecialistov, pretože pozostáva z funkčného vyšetrenia pľúc, provokačného testu s histamínom, stanovenia frakcie oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu (dnes už dostupné v každom regióne) alebo eozinofilov v spúte. Často sú potrebné ďalšie vyšetrenia u pneumológa, alergológa, otorinolaryngológa či gastroenterológa. Mali by sme sa vyvarovať obmedzení v dostupnosti k špecializovanej starostlivosti. Skúsenosti z niektorých krajín s takouto politikou sú alarmujúce: až 45 % astmatikov nemalo nikdy vyšetrené pľúcne funkcie a len 5 % pacientov je manažovaných v súlade s odporúčaniami GINA (8).

Liečba bronchiálnej astmy je stupňovitá (obrázok 2). Ak astmatik nespĺňa kritéria kontroly, postupujeme po stupienkoch smerom nahor, v opačnom prípade liečbu redukujeme (1). Redukcia musí byť uvážená a musí jej predchádzať dostatočne dlhý čas bez príznakov. Klinická prax prináša množstvo situácií, ktoré nemožno do tejto schémy jednoznačne zaradiť, preto musí lekár vždy individuálne zvážiť potreby konkrétneho pacienta (9). Terapeutické modality sú viaceré, avšak na základe medicíny založenej na dôkazoch sa niektoré uprednostňujú (v tabuľke sú zvýraznené).

Jednoznačne preferovaným typom liečby sú inhalačné lieky, pretože zabezpečujú dostatočne vysokú koncentráciu liečiva v cieľovom orgáne pri dobrom bezpečnostnom profile.

### Inhalačné kortikoidy (IKS)

Inhalačné kortikoidy považujeme za **základné lieky v terapii astmy**. Majú široké spektrum protizápalových účinkov. Modernejšie molekuly (flutikazón, mometazón a ciklezonid) majú pri bežnom dávkovaní (tabuľka 2) nízku systémovú dostupnosť. Vedľajšie účinky liečby sú prevažne lokálne – dysfónia či orofaryngeálna kandidóza, v prípade ciklezonidu sú aj tieto minimalizované na úroveň placebo.

	KROK 1	KROK 2	KROK 3	KROK 4	KROK 5
	<b>Edukácia, kontrola prostredia</b>				
	Uvoľňovače SABA p. p.	SABA podľa potreby (p. p.)			
<b>KONTROLÓR</b>	Zvoľ jeden	Zvoľ jeden	Pridaj jeden alebo viac	Pridaj jeden alebo obidva	
	Nízka dávka IKS	Nízka dávka IKS + LABA	Stredná alebo vysoká dávka IKS + LABA	Orálne KS (najnižšia dávka)	
	antileukotriény	Stredná alebo vysoká dávka IKS	antileukotriény	Anti-IgE	
		Nízka dávka IKS + antileukotriény	Teofylíny SR		
		Nízka dávka IKS + Teofylíny SR			

Tabuľka 2. Denné dávky inhalačných kortikoidov v mikrogramoch.

molekula	nízka denná dávka	stredná denná dávka	vysoká denná dávka
beklometazón	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000
budezonid	200 – 400	400 – 800	> 800
ciklezonid	80 – 160	> 160 – 320	> 320 – 1280
flunizolid	500 – 1000	> 1000 – 2000	> 2000
flutikazón	100 – 250	> 250 – 500	> 500
mometazón	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1200
triamcinolon	400 – 1000	> 1000 – 2000	> 2000

Inhalačné kortikoidy je potrebné indikovať pri každej novodiagnostikovanej symptomatickej bronchiálnej astme (9).

### Dlhodobó pôsobiacie inhalačné betaadrenergiká (LABA)

Do skupiny LABA patria dve molekuly – formoterol a salmeterol. Bronchodilatačný efekt oboch pretrváva minimálne 12 hodín. Nástup účinku formoterolu je rýchlejší.

LABA je možné používať len v kombinácii s IKS, pričom sa využíva ich potencujúci efekt na kortikoidy, dokázaný na molekulárnej i klinickej úrovni. Tento fakt viedol k vytvoreniu terapeutík obsahujúcich obe molekuly v jednom inhalačnom systéme. Výhody spočívajú v zlepšenej compliance pacienta v reálnom živote a v jednoduchšom používaní (1). Zabezpečená je tiež kodepozícia oboch molekúl (1).

Kombinácia IKS + LABA je preferovanou voľbou pri zlyhaní stredných dávok kortikosteroidov v dosiahnutí kontroly astmy. Terapia pacienta pozostáva z pravidelného podávania kombinácie IKS + LABA (udržiavacia liečba) a prípadné astmatické ataky pacient rieši aplikáciou krátkodobo pôsobiacich betaamimetik (záchranná liečba). Ak je pacient liečený kombináciou budezonid + formoterol (Symbicort Turbuhaler), môže použiť tento liek aj ako záchrannú liečbu (1).

### Antileukotriény

Medzi antileukotriény zaraďujeme antagonistov receptora cysteinylových leukotriénov (montelukast, zafirlukast) a inhibítora 5-lipoxygenázy (zileuton – u nás neregistrovaný). Antileukotriény je možné používať samostatne (krok 2) i v kombinácii s kortikoidmi (krok 3), avšak ich účinnosť je v porovnaní s kombináciou IKS + LABA nižšia (1). Zvlášť prínosné sa javí používanie kombinácie s antileukotriénmi u pacientov s alergickou nádchou (10). Okrem toho existujú špe-

cifické situácie ako aspirínová a námahou indukovaná astma.

### Metylxantíny

V monoterapii astmy sa teofylíny nepoužívajú. Pridanie teofylínov ku kortikoidom (krok 3) je menej efektívne ako pridanie LABA. Teofylíny preto použijeme až v kroku 4 a pri pravidelnej liečbe používame lieky s riadeným uvoľňovaním.

### Anti-IgE liečba

Ide o monoklonovú protilátku proti molekule IgE. Jej podávanie má presné indikačné obmedzenia a musí byť schválená hlavným odborníkom MZ SR. Je určená pre najťažšie prípady.

### Kromóny

Kromoglykát a nedokromyl sodný majú v liečbe dospelých len limitovaný význam, pretože ich účinnosť je menšia ako účinok nízkych dávok kortikoidov.

### Liečba exacerbácie

Napriek maximálnemu terapeutickému úsiliu sa vyskytujú zhoršenia kontroly astmy, čo vyplýva zo samotnej definície ochorenia. Ľahké záchvaty astmy pacient zvláda v súlade s akčným plánom.

### Literatúra

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2007, <http://www.ginasthma.org>.
2. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA) 2004; <http://www.ginasthma.org>.
3. Krištúfek P, Michalička D. Koľko stojí astma. *Respiro* 2006; 5: 23–27.
4. Levy ML. Guideline-defined asthma control: a challenge for primary care. *Eur Respir J* 2008; 31: 229–231.
5. Chapman KR et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice *Eur Respir J* 2008; 31: 320–325.
6. Cevdet Ozdemir et al. Derm. pter. SLIT therapy in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 508–515.
7. Bousquet PJ et al. ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) Classification of Allergic Rhinitis Severity in Clinical Practice in France. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 163–169.
8. Rabe KF et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study *Eur Respir J* 2000; 16: 802–807.
9. Hrubisko M. Aktuálne stratégie liečby prieduškovkej astmy. *Respiro* 2006; 5: 8–15.
10. Price DB et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211–216.

Ľahká exacerbácia je charakterizovaná hodnotami PEF nad 80 % osobnej normy a srdcovou frekvenciou pod 100/min. Saturácia O<sub>2</sub> je nad 95 %. Dobre reaguje na aplikáciu krátkodobých betaamimetik v dávke 2–4 vdychy (ideálne cez spacer) každých 20 minút počas 1 hodiny. Stredne závažná exacerbácia je charakterizovaná vyššou srdcovou frekvenciou, nižšou saturáciou medzi 90–95 % a hodnotou PEF pod 80 %. Je potrebné odoslanie pacienta na posúdenie nutnosti prijmu.

Ďalší postup určuje priebeh exacerbácie počas nasledujúcich hodín (podávanie betaamimetik je možné a 3–4 hodiny). Podávanie kortikoidov je v našej ambulantnej praxi často parenterálne, avšak v individuálnych prípadoch u pacientov s častými exacerbáciami a osobnou skúsenosťou (edukácia) pristupujeme k domácej liečbe v dávke 0,5–1,0 mg/kg per os.

Riešenie exacerbácií a špecifických situácií v astme patria do rúk špecialistov a presahujú za meroanie tohto článku.

### Záver

Moderný manažment bronchiálnej astmy je definovaný v medzinárodných dokumentoch. Naším cieľom je kontrola bronchiálnej astmy na čo najvyššej možnej úrovni použitím postupov, ktoré pacient akceptuje a dodržiava. To si vyžaduje minimalizáciu nežiaducich účinkov terapie. Moderné terapeutiká tieto podmienky spĺňajú. Ich použitie v súlade so smernicami je zárukou efektívneho využívania finančných prostriedkov zdravotného poistenia.

### MUDr. Radovan Košťuriak

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie  
Špecializovaná nemocnica respiračných chorôb  
Kvetnica n.o., 058 87 Poprad-Kvetnica  
e-mail: kostur@kvetnica.sk