

# Vieme dobre liečiť astmu? (Prečo astmatici exacerbujú)

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OUSA, Bratislava

Napriek nárastu poznatkov o patogenéze astmy a aktuálnym liečebným stratégiám, ostávajú exacerbácie obávanou komplikáciou prieduškovkej astmy. Príspevok rozoberá úlohu viacerých spúšťačov a vyvolávačov exacerbácií: infekcie (vírusy – predovšetkým rinovírusy, baktérie – predovšetkým tzv. atypické, huby – predovšetkým *Alternaria tenuis*) a faktorov znečisteného prostredia. Zdôrazňuje sa rozhodujúca úloha kontroly nad ochorením ako základného faktora, ktorý prispieva k zníženiu rizika exacerbácie astmy.

**Kľúčové slová:** astma, kontrola astmy, exacerbácie, vyvolávače – spúšťače.

## Do we treat asthma optimally? (Why do asthmatics exacerbate)

Despite the increase of knowledge about asthma pathogenesis and actual treatment strategies, exacerbations remain redoubtable complication of asthma. This manuscript summarizes main causes of exacerbations: infection (viruses – above all rhinoviruses, bacteria – in particular atypical pathogens, moulds – especially *Alternaria tenuis*) and environmental factors. Definitive role of asthma control as crucial factor lowering risk of exacerbation is emphasized.

**Key words:** asthma, asthma control, exacerbation, triggers.

Via pract., 2011, 8 (3): 114–118

## Úvod

Začiatkom roka 2010 dostala slovenská odborná verejnosť do rúk útlu, ale obsahom bohatú brožúru **Asthma bronchiale – národné smernice pre terapiu** (14). Smernice sú určené všetkým lekárom, ktorí astmatikov liečia, teda aj praktickým lekárom pre deti a dorast a praktickým lekárom pre dospelých. Materiál ukazuje, ako sme sa v posledných desaťročiach v liečbe astmy pozitívne posunuli, čo v konečnom dôsledku znamená výrazne vyššiu kvalitu života našich pacientov. Cieľom článku však nie je podrobný „návod na liečbu“, ale rozbor príčin, prečo naši pacienti napriek predpísanej liečbe exacerbujú, a preto niekedy potrebujú aj pohotovostné ošetrovanie či hospitalizáciu.

Hoci sa poznatky o patogenéze a liečbe astmy v posledných desaťročiach významne rozšírili a astma sa stala ochorením, ktoré, ak je adekvátne liečené, umožňuje väčšine postihnutých plnohodnotný život, **exacerbácia astmy ostáva obávanou komplikáciou** (9, 14). Každá exacerbácia astmy je výrazne negatívnym zásahom do kvality života pacienta, časté exacerbácie vedú k progresívnemu úbytku pľúcnych funkcií a nezvládnutá exacerbácia môže mať fatálne následky (26). Prečo teda, napriek uvedeným pokrokom, naši pacienti exacerbujú? Pokúsime sa zhrnúť, od čoho by sa mala odvíjať snaha obmedziť frekvenciu a závažnosť exacerbácií astmy.

## Definícia astmy a jej exacerbácie

Základnou príčinou tendencie astmy k exacerbácii je jej samotná podstata, ktorá je

zачytená v jej definícii. Z dlhej definície uvádzame kľúčové fakty z hľadiska exacerbácie: „*Bronchiálna astma (AB) je chronická zápalová choroba dýchacích ciest s prieduškovou hyperreaktivitou ... základom je geneticky podmienený perzistujúci zápal bronchiálneho stromu provokovaný celým radom spúšťačov (infekcia, alergény, chemické a fyzikálne faktory) ... zápal riadia zmnožené a aktivované elementy imunitného systému (T-lymfocyty, eozinofilné a neutrofilné granulocyty, bazofily/mastocyty, bunky prezentujúce antigén) a štruktúrové bunky (epitélie, bunky bazálnej membrány, hladkých svalov, fibroblasty, endotélie) ... prítomná je hypertrofia a hyperplázia hladkej svaloviny, angioneogenéza, zmnoženie pohárikovitých buniek, hypertrofia submukózných žliaz a depozícia kolagénu pod epitelom, čo vedie k celkovej prestavbe dýchacích ciest*“ (9, 14).

**Nezvládnutý (nepotlačený) zápal a pretrvávajúca hyperreaktivita priedušiek** sú teda **podstatou každej exacerbácie astmy**.

**Exacerbácie** (astmatické záchvaty, akútna astma) sa prejavujú ako **epizódy progresívneho zhoršenia dýchavice, kašľa, pískania alebo tiesne na hrudníku alebo ich kombinácia** (9, 14). Charakterizuje ich pokles expiračného prietoku, ktorý síce možno kvantifikovať meraním pľúcnych funkcií (PEF, FEV1, FEV1 %), avšak pri exacerbácii to nie je vždy možné. Príznaky sú dostatočne senzitivným meradlom nástupu exacerbácie, treba však rátať, že časť pacientov – napriek poklesu pľúcnych funkcií – vníma príznaky len slabšie. Tento jav sa vyskytuje najmä u pacien-

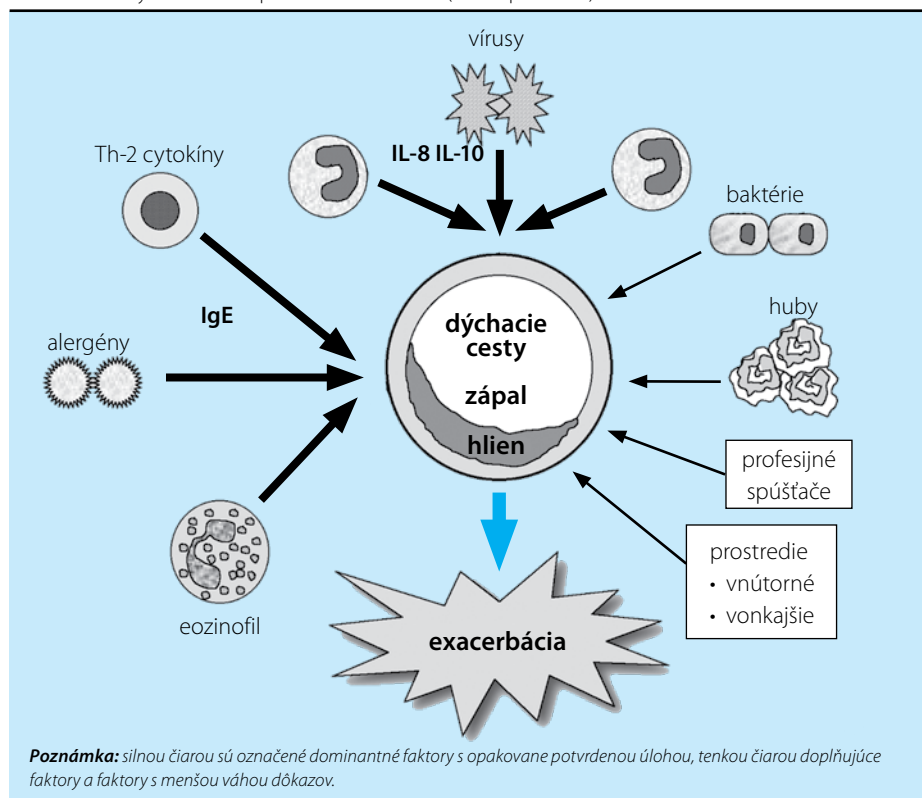
tov s anamnézou „fatálnej astmy“ a častejšie u mužov. Pokročilú exacerbáciu alebo jej prudký nástup sprevádza respiračná insuficiencia, ktorú kvantifikujeme meraním krvných plynov.

**Ťažká exacerbácia astmy** sa definuje sa ako stav vyžadujúci užitie systémových kortikosteroidov  $\geq 3$  dni alebo potreba návštevy pohotovosti/hospitalizácia s podaním systémových steroidov. Najťažšie exacerbácie vyžadujú liečbu a umiestnenie v zariadení s možnosťou monitorovania (frekvencia pulzu a dýchania, krvné plyny, pľúcne funkcie – aspoň hodnota vrcholového výdychu) a prípadného napojenia na umelú pľúcnu ventiláciu. V priebehu liečby monitorujeme príznaky závažnosti.

**Lahšie exacerbácie** (zníženie hodnoty vrcholového výdychu o menej ako 20%, nočné prebudenia a zvýšené používanie uvoľňovačov) možno zvyčajne liečiť ambulantným spôsobom. Ak pacient reaguje na pridanie inhalačnej bronchodilátornej liečby (rýchlo účinkujúce beta-adrenergiká, prípadne ich kombinácia s anticholinergikom) po prvých vdychoch, indikujeme systémové kortikosteroidy v dávke 5 – 10 mg/kg váhy a deň na 3 – 7 dní a nie je nutné odoslať ho na JIS. Pred odoslaním do domácej liečby treba však zhodnotiť schopnosť spolupráce pacienta, jeho informovanosť a podmienky, do ktorých ho odosielame, ako aj plán ďalšej liečby (14).

## Hlavné príčiny exacerbácií

Hoci k exacerbácii môže dôjsť u astmatika v ktoromkoľvek veku, vyšší vek sa spája s vyšším

**Obrázok 1.** Vyvolávača a spúšťače exacerbácií (voľne podľa 36).**Tabuľka 1.** Klasifikácia astmy podľa stupňa kontroly.

Charakteristiky	Kontrolovaná	Čiastočne kontrolovaná	Nekontrolovaná
Denné príznaky	Žiadne alebo ≤ 2-krát/týžd.	> 2-krát/týždeň	
Limitácia aktivít	Žiadna	Akákoľvek	3 alebo viac charakteristík čiastočne kontrolovanej astmy prítomných v ktoromkoľvek týždni
Nočné príznaky/zobúdzanie	Žiadne	Akékoľvek	
Záchranná liečba	Žiadne (2-krát alebo menej/týždeň)	> 2-krát/týždeň	
Plúcne funkcie (PEF, FEV1)	Normálne	< 80% RH alebo najlepšej osobnej hodnoty	
Exacerbácie	Žiadne	1 alebo viac/rok	1 v ktoromkoľvek týždni

rizikom exacerbácie a jej sklonom k nepriaznivému priebehu. Ďalšími významnými faktormi sú **fajčenie a nespolupráca** s liečbou a lekárom. Mužské pohlavie je rizikovejšie v detskom veku, ženy majú vyššie riziko exacerbácií v dospelosti. Dôležitú úlohu zohrávajú **faktory prostredia**: infekčné agens, alergény, chemické a fyzikálne faktory (znečistené ovzdušie, chladný a vlhký, ale tiež veľmi horúci vzduch, profesijná záťaž). Niektorí pacienti sú zvýšene vnímaví na **stres**, iní na **fyzickú námahu** (rizikový býva najmä beh). Nezávisle na vyvolávačoch a spúšťačoch exacerbácií sa na ich patogenéze zúčastňujú rovnakí „hráči“: bunky prezentujúce antigén, viaceré subpopulácie T-lymfocytov (regulačné, helpéry typu 2) (17), eozinofily, mastocyty, bunky epitelu, endotelu, hladkých svalov a ďalšie; z humorálnych faktorov sa uplatňujú imunoglobulín

E a jeho receptory, cytokíny, chemokíny, leukotriény a ďalšie (27). Úloha jednotlivých „hráčov“ býva u rôznych pacientov rôzne významne zastúpená, väčšinou však ide o súhrn viacerých okolností, ktoré podmieňujú nástup exacerbácie (obrázok 1).

Holandskí autori skúmali 13 nezávislých rizikových faktorov v skupine 136 pacientov s ťažko kontrolovateľnou astmou, pričom porovnávali pacientov s viac ako tromi exacerbáciami v predošlom roku oproti pacientom, ktorí prekonal iba jednu exacerbáciu (40). Ako faktory, ktoré sa signifikantne spájali s vyšším rizikom exacerbácií, vyhodnotili autori **poruchy spánkového dýchania**, ťažkú chronickú **rinosinusitidu**, gastro-ezofágový **reflux**, recidivujúce **respiračné infekcie** a **psychologické dysfunkcie**. Všetci pacienti mali minimálne jeden z uvedených fak-

torov, 52% však malo viac ako tri rizikové faktory. Okrem toho sa u pacientov so sklonom k závažným exacerbáciám zistil významne vyšší **výskyt astmy u pokrvných príbuzných** (59 oproti 29%) a tiež **alergia** (69 oproti 46%); významná sa ukázala najmä senzibilizácia alergénmi roztočov a švábov. Aj v mnohých iných štúdiách sa so zvýšeným rizikom pre návštevu pohotovosti/hospitalizáciu významne spájali psycho-sociálne faktory ako nízky socio-ekonomický status, nedostupnosť lekárskej starostlivosti a koexistencia psychiatrického ochorenia (10, 18). Samozrejme, ponúka sa úvaha, či zvýšená asociácia psychických dysbalancií je u astmatikov príčinou alebo následkom frekventných exacerbácií.

Ukazuje sa však, že **rozhodujúcou príčinou** je **nedostatočná kontrola nad astmou**. Astmu pod kontrolou charakterizujú žiadne (alebo len minimálne) symptómy, žiadne (minimálne) exacerbácie, žiadne (alebo takmer žiadne) užívanie uvoľňovačov, žiadne/minimálne nežiaduce účinky liečby, normálne/takmer normálne pľúcne funkcie a žiadne obmedzenie životných aktivít; pričom „žiadne“ alebo „normálne“ znamená stav úplnej kontroly, „minimálne“ alebo „takmer normálne“ znamená dobrú (optimálnu) kontrolu astmy (tabuľka 1). Z metaanalýz klinických štúdií (globálne zhodnotenie všetkých relevantných štúdií s danou problematikou) však vyplýva jeden podstatný odkaz do každodennej praxe: **rozhodujúcim faktorom**, ktorý znižuje pravdepodobnosť exacerbácie, je **užívanie protizápalovej liečby**, v prvom rade dostupnosť inhalačných kortikosteroidov, a v prípade ich dostupnosti je to i **kompliancia s inhalačnou liečbou** (15).

## Infekčné agens ako faktory exacerbácií

### Vírusy

**Vírusová infekcia** sa vypátra za väčšinou exacerbácií astmy (až 80%). Uplatňujú sa rôzne druhy vírusov: respiračný syncytiálny vírus (RSV), koronavírusy, coxackie, echo, parainfluenza, influenza, ľudský metapneumovírus a ďalšie). Úloha RSV vírusov sa však viac spája s pískaním celkom malých detí spôsobeným bronchiolitídou, ako so skutočnými exacerbáciami astmy. Hlavným etiologickým agensom vyvolávajúcim exacerbácie astmy sú jednoznačne **rinovírusy** (RV) spôsobujúce bežné prechladnutia (dve tretiny prípadov), a to u dospelých aj u detí, vrátane najmenších (23, 27, 28).

Množia sa dôkazy, že **odpoveď astmatikov na vírusovú infekciu** je iná ako u zdravých.

Pozoruje sa najmä **deficientná tvorba interferónov** ako následok zníženej funkcie subpopulácie pomocných Th1 lymfocytov (30). Ako následok takejto formy imunodeficiencie sa u astmatikov pozoruje znížená eliminácia RV z organizmu a následne závažnejšie prejavy bežných prechladnutí. Aj Brooks so spoluautormi dospeli k záveru, že astmatikov charakterizuje cytokínová dysbalancia s deficientnou Th1 odpoveďou na RV infekciu a že hĺbka tohto defektu sa spája so závažnosťou astmy (3).

V praxi pozorovaný **aditívny efekt viacerých rizikových faktorov** exaktne potvrdili britskí autori v skupine 60 pacientov (vo veku 17 – 50 rokov) prijatých počas jedného roka do nemocnice pre akútnu astmu (11). Kontrolnú skupinu tvorili jednak ambulantní pacienti so stabilnou astmou, jednak pacienti hospitalizovaní pre nerespiračné ochorenie. Rozdiely v náleze vírusovej infekcie (detekcia pomocou PCR) boli medzi skupinami jednoznačné (prijatí pre astmu 26 %, stabilná astma 18 % a hospitalizácia z inej príčiny 8 %). Signifikantne viac pacientov prijatých pre astmu (66 %) bolo senzibilizovaných celoročnými alergénmi (roztoče, mačka, alebo pes) oproti pacientom so stabilnou astmou (37 %), respektíve hospitalizovaným z iných príčin (15 %;  $p=0,001$ ). Samotná senzibilizácia a súčasne expozícia alergénu bola rizikom pre prijatie do nemocnice pre akútnu astmu, avšak výrazne najrizikovejšia bola **kombinácia** senzibilizácie, vysokej expozície alergénu a vírusovej infekcie RV.

Užívanie protizápalových liekov, predovšetkým inhalačných kortikosteroidov, znižuje pravdepodobnosť exacerbácie počas interkurentnej vírusovej infekcie (15). V detskom veku však môže byť rovnako účinná profylaktická liečba antagonistami leukotriénových receptorov. Randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia Previa potvrdila u 2 – 5-ročných detí signifikantný efekt 12-mesačnej liečby montelukastom – počet exacerbácií poklesol oproti placebo o 32 % (2). **Dobre kontrolovaný astmatik lepšie zvláda expozíciu potenciálnym spúšťačom exacerbácie.** Dosaiahnutý stupeň kontroly nad ochorením je teda rozhodujúcim prediktorom pravdepodobnosti vzniku exacerbácie, vrátane vzniku respiračnej insuficiencie a možnosti úmrtia na akútnu astmu (15).

## Baktérie

Hoci sa nepredpokladá priama etiologická úloha **baktériovej infekcie** ako príčiny astmy, veľa dôkazov svedčí o tom, že aspoň u časti pacientov sa ako spúšťač uplatňujú tzv. atypic-

ké mikroorganizmy. Pravdepodobne to súvisí s celkovo **narušenou antiinfekčnou imunitou**, ako jednou z dôležitých črt astmy. Astmatici sú zvýšene vnímaví na infekciu všeobecne, teda aj na baktériové a hubové/kvasinkové infekcie.

Talbot so spoluautormi poukázal na zvýšenú vnímavosť astmatikov na invazívnu infekciu *Streptococcus pneumoniae* (29). V precízne dizajnovanej štúdii potvrdili dvojnásobne vyššie riziko astmatikov oproti neastmatickej populácii.

Infekcia ***Chlamydia pneumoniae*** sa spája s akútnou aj chronickou astmou. Wark s kolektívom vyšetrovali pacientov s exacerbáciou astmy vedúcou k prijatiu na pohotovosť. Do štyroch hodín od prijatia vyšetrili indukované spútum, pľúcne funkcie a sérologiu na pľúcne chlamýdie (sérológia sa opakovala v čase rekonvalescencie). Pri prijatí malo 47 % pacientov pozitívnu sérologiu na chlamýdie, u 38 % sa zaznamenal v 2. vzorke vzostup titrov protilátok. Pacienti s pozitívnou sérologiou na *C. pneumoniae* mali (oproti negatívnym pacientom) v spúte signifikantne zvýšený počet neutrofilov, aj zvýšený obsah eozinofilového kationového proteínu (32).

Úloha chlamýdií pri exacerbácii astmy však nie je taká jednoznačná, ako je v prípade rinovírusov; niektoré štúdie úlohu chlamýdií nepotvrdili. Rozdiely v štúdiách môžu byť dané rôznou epidemiologickou situáciou v rôznych krajinách. Zaujímavé poznatky však priniesla dvojito slepá štúdia s telitromycínom (ketolidové antibiotikum účinné na tzv. atypické respiračné patogény) u pacientov s akútnou exacerbáciou astmy. Do 24 hodín od stanovenia diagnózy sa zaradilo 278 pacientov, ktorí sa okrem štandardnej liečby akútnej astmy randomizovali sa na 10-dňovú liečbu telitromycínom (800 mg denne) alebo placebom. Prítomnosť *C. pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* sa stanovovala sérologicky a pomocou PCR. Až u 61 % pacientov vyšetrenia potvrdili prítomnosť infekcie *C. pneumoniae* alebo *M. pneumoniae* alebo oboch. Hoci rozdiel v konečných pľúcnych funkciách nebol medzi skupinami štatisticky významný, v aktívne liečenej skupine sa potvrdil významný pokles symptómov astmy (16, 17).

Viacere práce potvrdzujú aj úlohu ***Mycoplasma pneumoniae*** ako možného spúšťača astmy. Taiwanskí autori vyšetrili 316 detí (vo veku 2 – 14 rokov) s exacerbáciou astmy, pričom ich rozdelili do dvoch skupín – na deti s už známou diagnózou a na deti s prvým atakom astmy, kontrolnú skupinu tvorili deti s astmou stabilizovanou minimálne predošlých šesť mesiacov (25). V skupine s exacerbáciou už známej astmy sa infekcia *M. pneumoniae*

našla u 23 % detí, u detí s akútnou astmou ako prvým prejavom ochorenia až v 45 %, zatiaľ čo v skupine detí so stabilizovanou astmou iba v 7 %. V prehľade zameranom na úlohu *M. pneumoniae* v patogenéze astmy sa konštatuje, že nie všetky štúdie dospeli k rovnakým záverom, ale že väčšina svedčí o účasti *M. pneumoniae* v patogenéze astmy a jej exacerbácií (22). Mikroorganizmus prispieva k diferenciácii T-lymfocytovej odpovede do Th2-subpopulácie. Ako následok sa u pacientov infikovaných *M. pneumoniae* pozoruje zvýšená tvorba špecifických IgE protilátok (proti patogénu aj inhalačným alergénom). Prieduškové biopsie ukázali, že u astmatikov s PCR dôkazom infekcie *M. pneumoniae* sa zisťuje zvýšená infiltrácia sliznice mastocytmi.

Zaujímavé výsledky priniesla aj fínska štúdia, ktorá sa zamerala na úlohu viacerých druhov patogénov. Autori pomocou PCR dokázali v spúte a/alebo v steroch z hltana pacientov so stabilizovanou astmou prítomnosť rinovírusov (signifikantne viac ako u neastmatikov) a baktérií *C. pneumoniae* a *Bordetella pertussis* (nebol rozdiel oproti neastmatikom) – prítomnosť každého z troch uvedených mikroorganizmov sa spájala s horšími pľúcnymi funkciami s vyššou frekvenciou symptómov v porovnaní s negatívnymi pacientmi (12).

Doteraz realizované štúdie s makrolidovými antibiotikami svedčia o ich pozitívnej úlohe pri akútnej alebo chronicky zhoršenej astme, a to najskôr v súvislosti s antiinfekčnou aktivitou, množia sa však dôkazy o ich imunomodulačnom efekte. Makrolidy interferujú s expresiou niektorých génov podieľajúcich sa na patogenéze astmy (napr. gén pre produkciu mucínu), stimulujú apoptózu eozinofilov, znižujú oxidatívne vzplanutie neutrofilov, znižujú syntézu viacerých na patogenéze astmy priamo zúčastniacich sa cytokínov a znižujú tvorbu reaktívnych kyslíkových metabolitov a uvoľňovanie myeloperoxidázy a elastázy – buniek a molekúl s významnou úlohou v patogenéze astmy (13).

## Huby

**Huby (plesne, kvasinky)** sa v patogenéze astmy a jej exacerbácií uplatňujú viacerými mechanizmami. Môžu sa podieľať na senzibilizácii organizmu a tvorbe špecifických IgE protilátok (alergia na antigény *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Candida* a iných húb). Hubové alergény sú dominantne vonkajšími alergénmi, ale môžu sa nachádzať aj v interiéroch. Okrem pôsobenia hubových antigénov ako alergénov stimulujúcich syntézu IgE protilátok sa zistila ich



patogénna úloha sprostredkovaná proteázovou aktivitou, ktorá prostredníctvom receptorov aktivovaných proteázami tiež vedie k Th2 imunitnej odpovedi a zvýšenej syntéze IgE protilátok (4). Za istých okolností sa vyššie uvedené a iné druhy môžu správať aj ako infekčné agens.

Poľskí autori publikovali prácu zameranú na efekt antimykotickej liečby u astmatikov v zhoršenom stave, u ktorých sa potvrdila infekcia *Aspergillus fumigatus* a/alebo *Candida albicans* (20). Pacientov liečili tri týždne nebulizovaným flukonazolom a súčasne orálnym ketokonazolom. Liečba mala za následok výraznú úpravu klinického stavu.

Opakovane sa potvrdila korelácia medzi senzibilizáciou hubovými antigénmi a pravdepodobnosťou návštevy pohotovosti pre exacerbáciu astmy. Najviac dôkazov pre príčinný vzťah precitlivenosti na alergény húb a astmy za zozbieralo v prípade *Alternaria tenuis*. Senzibilizácia alergénmi *A. tenuis* je rizikovým faktorom pre vznik aj perzistenciu astmy, ako aj pre ťažkú astmu so zvýšenou morbiditou a mortalitou (27). V štúdií NHANES II sa ukázalo, že jedinci senzibilizovaní alergénmi alternárie majú až 5-násobné riziko vzniku astmy (8). Downs s kolektívom ukázali, že deti senzibilizované alergénmi alternárie majú v porovnaní s inými atopickými deťmi zvýšenú bronchiálnu hyperreaktivitu, častejšie hvízdajú, viac užívajú uvoľňovače (6). Na rizikovosť senzibilizácie alergénmi *A. tenuis* ukazujú výsledky štúdie, v ktorej sa pozitívny kožný test asocioval s až 200-násobným (!) rizikom vzniku akútneho záchvatu astmy s dychovou tiesňou (24).

### Ostatné vyvolávače a spúšťače exacerbácií

Z ďalších faktorov exacerbácií, ktoré sa spolu s vyššie uvedenými činiteľmi uplatňujú ako prispievajúce faktory, treba menovať vnútorné, vonkajšie a pracovné polutanty (tabakový dym, dym z kachlí/sporákov/pecí, produkty benzínových a/alebo dieselových motorov, ozón, vysoko reaktívne chemické látky, alergény zvierat a latex).

**Tabakový dym** je, žiaľ, najčastejším interiérovým polutantom s dokázanou negatívnou účinnosťou na dýchacie cesty. Pasívne dýchanie tabakového dymu sa spája s ťažším priebehom bronchiolitídy spôsobenej RS-vírusom (19) a sklonom k perzistencii hvízdania detí (5), ako aj ťažším priebehom astmy (7). Mechanizmy, ktorými zložky tabakového dymu prispievajú k uvedeným chorobným prejavom, nie sú celkom objasnené. Je však známe, že expozícia

cigaretovému dymu prispieva k vzniku IgE senzibilizácie.

Ostatné vymenované polutanty, najmä ozón, oxidy dusíka a častice z dieselových motorov, zvyšujú zápal sliznice dýchacích ciest a ich hyperreaktivitu. Predpokladá sa, že dýchacie cesty poškodzujú voľné radikály a oxidatívny stres, dochádza k deštrukcii riasiniek, stimulácii nociceptívnych receptorov a autonómneho nervového systému a aj k zvýšenej tvorbe zápal indukujúcich mediátorov (1).

**Profesijná astma** sa môže podieľať na patogenéze viac ako 12 % prípadov astmy dospelých (21). Uplatňujú sa nealergénne podnety (plyny, dymy, prchavé látky, čistiace/dezinfekčné prostriedky), ale aj najrôznejšie alergény. Vysokomolekulové látky s obsahom proteínov zvieracieho alebo rastlinného pôvodu zvyčajne spôsobujú IgE sprostredkované reakcie, nízkomolekulové látky (organické, anorganické) zvyčajne IgE reaktivitu nespôsobujú.

### Zhrnutie

Nezávisle na vyvolávačoch a spúšťačoch exacerbácií, všetky pozorovania smerujú k jednému podstatnému záveru: **Dôslednou snahou o kontrolu nad ochorením sa dá predísť väčšine exacerbácií astmy.**

Rozhodujúce faktory kontroly astmy sú:

- **protizápalová liečba** (inhalačné kortikosteroidy, ich kombinácia s dlho účinkujúcimi uvoľňovačmi, antileukotriény);
- **liečba komorbidít** (rinosinusitída!);
- **spolupráca pacienta s lekárom;**
- **poznatie svojej choroby vrátane tzv. akčného plánu**, t.j. návodu, ako postupovať v prípade prvých prejavov hroziacej exacerbácie (samomonitorovanie, samoliečba).

Dôvodom, prečo napriek adekvátnej liečbe niektorí pacienti vo zvýšenej miere exacerbujú, môže byť aj ich vrodená porucha antiinfekčnej imunity. **Opakovanou imunomodulačnou liečbou** (imunomodulátory z baktérií, v prípade deficiencie celulárnej imunity aj stimulatory bunkovej imunity ako inozín pranobex, polyoxidónium, či prenosové faktory) možno popri adekvátnej antiastmatickej liečbe zlepšiť perspektívu aj takýchto pacientov.

Vyvolávače a spúšťače exacerbácií (infekcia, alergénová senzibilizácia a expozícia, polutanty) sa nezvyknú vyskytovať izolovane, ale pôsobia spoločne. Deštrukcia jedným zo spúšťačov (trigerov) zvyšuje vnímavosť k druhému. Ide o naštartovanie zápalu – ak k nemu dôjde, odpoveď na iný spúšťač sa umocní. Ak je však zápal dlhodobo potlačený protizápalovou liečbou

(a teda astmatik pod kontrolou), k nadprahovej iniciácii zápalu zvyčajne nedôjde – a to je prvý a základný krok k prevencii exacerbácie akéhokoľvek pôvodu.

### Literatúra

1. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1116–23.
2. Bisgaard H, Zielen S, Gardcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171(4): 315–322.
3. Brooks DG, Buchta KA, Swenson CA, et al. Rhinovirus-induced Interferon- $\gamma$  and Airway Responsiveness in Asthma. *American J Resp Crit Care Medicine* 2003; 168: 1091–1094.
4. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 113(2): 227–234.
5. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(2): 175–180.
6. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3): 455–459.
7. Eisner MD, Klein J, Hammond SK, et al. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005; 60(10): 814–821.
8. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(4/1): 579–588.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/>; [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
10. Grant EN, Alp H, Weiss KB. The challenge of inner-city asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 27–34.
11. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324(7340): 763.
12. Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006; 61: 579–584.
13. Hatipoğlu H, Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clinical and Molecular Allergy* 2004; 2: 1–4.
14. Hrubisko M, Čížnár P a kol. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. *Bonus* 2010; 96 s.
15. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132–138.
16. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax* 2006; 61:722–728.
17. Johnston SL, Blasi F, Black PN, et al; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1589–1600.
18. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: psychological factors. *Thorax* 2002; 57: 317–322.
19. Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 335–339.
20. Liebhart J, Cembrzyńska-Novak M, Bieńkowska M. Relevance of the selected cytokine release (TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma, and IFN-alpha) to the exacerbation of bronchial asthma from airway mycotic infections. Predominant role of TNF-alpha? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12(3): 182–191.
21. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(3): 280–305.
22. Mohammed AMM. Association of *Mycoplasma pneumoniae* in Asthma Pathogenesis. *Tuberc Respir Dis* 2008; 65: 261–268.

23. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, Viruses, and Asthma Exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 99–104.

24. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324(6): 359–363.

25. Ou CY, Tseng YF, Chiou YH, et al. The role of Mycoplasma pneumoniae in acute exacerbation of asthma in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2008; 49(1):14–18.

26. Rennard SI, Farmer SG. Exacerbations and progression of disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1(2): 88–92.

27. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations 2: Aetiology. *Thorax*. 2006; 61(9): 809–816.

28. Sykes A, Seemungal T. Recent advances in exacerbations of asthma. *Thorax* 2008; 63: 758–760.

29. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2082–2090.

30. Tang ML, Coleman J, Kemp AS. Interleukin-4 and interferon-gamma production in atopic and non-atopic children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 515–521.

31. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812–818.

32. Wark PA, Johnston SL, Simpson JL, et al. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(4): 834–40.

**doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.**

Oddelenie klinickej imunológie  
a alergológie OUSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
mahrubis@ousa.sk



## Classen M., Diehl V., Koch K.-M., Kochsiek K., Pongratz D., Scriba P. C.: Diferenciální diagnóza ve schématech

**Překlad 2., aktualizovaného a doplněného vydání**

Překlad 2., doplněného a aktualizovaného vydání úspěšné publikace DIFFERENTIAL-DIAGNOSE AUF EINEN BLICK, kterou vydalo nakladatelství Urban & Fischer (ELSEVIER). Kniha nabízí na 104 stranách cenné diagnostické informace v podobě barevných schémat, diagramů, tabulek a algoritmů, které má mít téměř každý lékař, medik, nebo dokonce zdravotní sestra stále po ruce. V publikaci najdete stručné návody, jak postupovat v situacích, jako je např. ascites, horečka, krvácení apod. Publikace vede čtenáře rychle a efektivně od symptomů k diagnóze, rozlišuje podstatné a nepodstatné.

Grada, ISBN 978-80-247-3596-2, kat. číslo 3051, 104 s.



## Hainer Vojtěch a kolektiv: Základy klinické obezitologie

**2., přepracované a doplněné vydání**

Publikace přináší současný pohled na obezitu jako na komplexní nemoc, která v posledních desetiletích nabyla charakteru celosvětové epidemie se závažnými zdravotními a sociálně-ekonomickými dopady. Čtenář se seznámí jak s epidemiologií a etiopatogenezí obezity, tak se současnými postupy v diagnostice, léčbě a prevenci obezity. Autorský kolektiv tvoří lékaři a vědci, kteří jsou uznávanými odborníky v oboru u nás i ve světě. Někteří z nich se významně podíleli na tvorbě evropských doporučení pro léčbu obezity.

Grada, ISBN 978-80-247-3252-7, kat. číslo 1571, 464 s.



## Karges Wolfram, Al Dahouk Sascha: Vnitřní lékařství

**Stručné repetitorium**

Kniha by neměla chybět na stole žádného medika nebo lékaře, který se připravuje na zkoušku z interny. Její využití ale u zkoušky nekončí, protože svou stručnou a praktickou formou slouží publikace jako pomocník v každodenní praxi. V komprimované formě jsou zde přehledně představeny jednotlivé choroby a jsou opakována klinická a další potřebná fakta. Důraz je kladen vždy na hlavní směry v diagnostice a léčbě. Knihu ocení zejména medicí, internisté, praktičtí lékaři a lékaři příjmových ambulancí.

Grada, ISBN: 978-80-247-3108-7, kat. číslo 4007, 432 s.



## Harrison Eric: Rychlé meditace pro zklidnění těla a mysli

**Jak meditovat kdykoliv a kdekoliv**

Schází vám ve shonu všedního dne pocit uvolnění? Nemůžete meditovat, protože jste příliš zaneprázdnění či ve velkém stresu? Pak je tato kniha určena přesně vám. Najdete v ní mnoho rychlých meditativních cvičení, od půlminutových až po pětiminutových, které vám pomohou významně omezit pocit stresu, zlepšit vaše zdraví a získat více energie. Tato meditativní cvičení jsou snadno naučitelná a velmi efektivní. Můžete díky nim meditovat kdykoliv a kdekoliv – během chůze, jídla, práce, při čekání, cestování či dýchání... Pomohou vám žít „tady a teď“ a více si užívat života. Autor, který je nejuznávanějším australským učitelem meditace, tato cvičení už naučil tisíce lidí, kteří by nikdy neměli čas či trpělivost pro delší meditace.

Grada, ISBN 978-80-247-3768-3, kat. číslo 3875144X207, 160 s.



**Distribúcia v SR:** Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189

[www.grada.sk](http://www.grada.sk)