

# OPTIMÁLNA KONTROLA ASTMY – DVE CESTY K JEDNÉMU CIEĽU

Radovan Košťuriak

Ústav tuberkulózy a respiračných chorôb, Kvetnica

Bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie, vedúce k prestavbe normálnej architektúry steny dýchacích ciest – remodelácii. Najúčinnějšíe protizápalové lieky – inhalačné kortikoidy – sú síce základom liečby astmy, majú však významné limitácie. Ukázalo sa, že pri strednej a ťažkej perzistujúcej astme je pridanie dlhodobopôsobiacich  $\beta_2$ -agonistov účinnejšie ako len prosté zvýšenie dávky kortikoidov. Kombinácia oboch liekov tak prináša novú kvalitu do liečby astmy. V súčasnosti existujú dva navzájom odlišné prístupy k liečbe tohto ochorenia. Tzv. fixné dávkovanie s flutikazón + salmeterol a flexibilné dávkovanie s budezonid + formoterol. Oba prístupy majú svojich zástancov i odporcov, pričom autor sa zaoberá kladmi i zápornmi oboch liečebných modalít.

**Kľúčové slová:** astma, inhalačné kortikoidy, kombinované lieky, flexibilné dávkovanie.

## 1. Astma – zápal a remodelácia

Bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, v ktorom zohrávajú úlohu viaceré bunkové elementy (1). Hoci z didaktických dôvodov sa najčastejšie zdôrazňuje význam eozinofilov a T-lymfocytov, komplexnosť celého procesu je daná vzťahmi medzi prakticky všetkými bunkami steny dýchacích ciest, ktoré sa v posledných desaťročiach intenzívne študujú (2). Zápalovú podstatu ochorenia popísal už Wiliam Osler vo svojich Princípoch medicínskej praxe, vydaných v r. 1892, kde sa zmieňuje o tzv. bronchiolitís exudativa Curschmann (3). Zápal vedie k zvýšenej vnímavosti dýchacích ciest (bronchiálna hyperreaktivita) na rôznorodé nešpecifické stimuly, v dôsledku čoho vzniká kašeľ, zúženie priedušiek, dýchavica či piskoty nielen po kontakte so špecifickým alergénom, ale aj pri hmle, pri zmenách teploty vzduchu, pri námahe, či ako reakcie na rôzne pachy alebo stresové stimuly.

Príčinou zápalu je v 70% IgE sprostredkovaná precitlivelosť na rôzne alergény (hypersenzitivita I. typu), ktorá vedie k spusteniu kaskády procesov vyúsťujúcich do poškodenia epitelu, hypersekrecie s tvorbou hlienových zátok, edému sliznice a kontrakcie svaloviny priedušiek (1). Vo zvyšných prípadoch sa v praxi dostupnými metodikami (celkové IgE, špecifické IgE, alergénové kožné testy...) nepodarí potvrdiť IgE mediovaný mechanizmus – hovoríme o tzv. nealergickej resp. intrinzičkej astme (4). Klinicky ide o závažnejšie formy ochorenia, početnejšie vo vyššom veku a u ženského pohlavia (4). Je zaujímavé, že u časti týchto foriem astmy sa predsa len podarilo dokázať v bioptických vzorkách sliznice prítomnosť špecifického IgE proti bakteriám či respiračným vírusom (2).

Chronickosť procesu, opakovanie sa atakov akútneho vzplanutia zápalu a jeho následného hojenia, spôsobuje štrukturálne

zmeny sliznice (zhrubnutie bazálnej membrány epitelu, hyperplázia a hypertrofia svaloviny, depozícia komponentov extracelulárnej matrix v submukóze atď.), ktoré nazývame – remodelácia dýchacích ciest (5). Uvedené zmeny sú prítomné už pred klinickou manifestáciou ochorenia a ich intenzita a závažnosť sa stupňuje v závislosti od dĺžky trvania choroby resp. jej kontroly (6). Fakt, že remodelácia postihuje dýchacie cesty už v najrannejších štádiách ochorenia, ovplyvnil v poslednom období taktiku liečby bronchiálnej astmy (5,6).

## 2. Limitácie „klasických“ liekov

Bronchodilatanciá, najmä krátkodobopôsobiacie  $\beta_2$ -mimetiká, patria ku klasickým liekom, ktoré sa používajú na zvládnutie akútneho astmatického ataku. Chronické používanie  $\beta_2$ -mimetík vedie k znižovaniu ich účinnosti a k paradoxnému zvýšeniu bronchokonstriktornej odpovede na nešpecifické podnety (zvýšenie bronchiálnej hyperreaktivity) (7). Klinickým korelátom oboch javov bolo zvýšenie mortality na bronchiálnu astmu a nárast počtu fatálnych exacerbácií astmy v 70.–80. rokoch minulého storočia, teda v časoch, kedy bronchodilatanciá predstavovali základnú liečbu a inhalačné kortikoidy neboli ešte dostupné resp. rozšírené (8). Podobné sú tiež závery štúdií sledujúcich samostatnú liečbu dlhodobopôsobiacimi  $\beta_2$ -agonistami (LABA) – salmeterolom či formoterolom. V prvom prípade bola predčasne ukončená štúdia SMART, pretože v ramene, kde pacienti užívali samotný salmeterol došlo k výraznému nárastu počtu exacerbácií oproti ramenu, kde pacienti užívali salmeterol spolu s kortikoidom (9). Podobne dopadla i metaanalýza štúdií s formoterolom (10).

Dnes je pravidelná liečba astmy samotnými krátkodobými i dlhodobými  $\beta_2$ -mimet-

kami neakceptovateľná, pretože vedie k maskovaniu príznakov prebiehajúceho zápalu, ktorý v zásadnejšej miere neovplyvňuje. Vzniká tak riziko oneskorenej intervencie protizápalovou liečbou, čo vedie k závažnejšiemu prebiehajúcim atakom.

Inhalačné kortikoidy (IKS; beklometazón, budezonid, flutikazón, ciklesonid) sú v súčasnosti najpotentnejšími protizápalovými liekmi používanými v liečbe astmy. Ich priaznivý efekt na zníženie celulárnej infiltrácie sliznice dýchacích ciest je nespochybniteľný a záujem sa preto ďalej sústreďuje na potvrdenie efektu na už uvedenú remodeláciu. Hoci v tejto otázke zatiaľ nepadli definitívne závery, krátkodobé štúdie (1–3 roky) dokázali priaznivý vplyv inhalačných kortikoidov na niektoré procesy remodelácie, počnúc znížením proliferácie fibroblastov až po reparáciu štruktúry epitelu (5). Liečba inhalačnými kortikoidmi tak následne znižuje bronchiálnu hyperreaktivitu, čo je však jav reverzibilný, keďže po úplnom vysadení kortikoidov dochádza už za 3 mesiace návrat k počiatočným hodnotám (11). Tento jav zrejme súvisí s faktom, že existujú aj procesy remodelácie, na ktoré kortikoidy nemajú pozitívny účinok (napr. syntéza niektorých typov kolagénov) (12). Dostávame sa tak k najväčšiemu limitom liečby inhalačnými kortikoidmi: kortikoidy sú schopné kontrolovať zápal, avšak neliečia jeho podstatu a po ich vysadení môže ochorenie vzplanúť nanovo.

Liečba IKS tak musí byť dlhodobá, pravidelná a správne dávkovaná, čo kladie zvýšený dôraz na ich bezpečnosť. Keďže IKS majú relatívne plochú krivku odpoveď–dávka (obrázok 1), je potrebné nájsť vhodný kompromis medzi čo najnižšou dávkou a efektom. Okrem toho je nevyhnutné dodržiavanie liečebnej schémy pacientom (compliance), čo môže byť problémom práve pri užívaní IKS v bezpríznakovom období. Viaceré štúdie potvrdili,

Tabuľka 1. Klasifikácia astmy podľa GINA

Symptómy	Liečba			
	1. Intermitentná astma bez kortikoidov	2. Ľahká perzistujúca níže dávky kortikoidov do 500 µg beclometazónu do 400 µg budesonidu do 250 µg flutikazónu	3. Stredná perzistujúca kortikoidy + LABA	4. Ťažká perzistujúca kortikoidy + LABA teofylíny perorálne KS anti-leukotriény
<b>1. Intermitentná astma</b> symptómy < 1x týždenne len krátké exacerbácie nočné symptómy < 2x do mesiaca normálne funkčné nálezy	1. Intermitentná astma	2. Ľahká perzistujúca	3. Stredná perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca
<b>2. Ľahká perzistujúca</b> symptómy > 1x týždenne ale nie každý deň nočné symptómy > 2x do mesiaca ale < 1x týždenne normálne funkčné nálezy v kľude Variabilita FEV1 a PEF: 20–30 %	2. Ľahká perzistujúca	3. Stredná perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca
<b>3. Stredná perzistujúca</b> symptómy denne nočné symptómy > 1x týždenne exacerbácie ovplyvňujú dennú aktivitu i spánok FEV1 a PEF 60–80% Variabilita FEV1 a PEF: > 30 %	3. Stredná perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca
<b>4. Ťažká perzistujúca</b> symptómy denne nočné symptómy často časté exacerbácie FEV1 a PEF < 60 % Variabilita FEV1 a PEF: > 30 %	4. Ťažká perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca	4. Ťažká perzistujúca

že príčinou pacientovho vynechania IKS je najčastejšie pocit zdravia a pocit nepotrebnosti tohto lieku (13, 14). Eleganťným a efektívnym riešením oboch problémov je použitie kombinovaných liekov v jednom inhalačnom systéme podľa indikácií poslednej revízie Globálnej iniciatívy pre liečbu astmy (GINA 2003) (1).

### 3. Nová kvalita

Kombinácia inhalačného kortikoidu a dlhodobopôsobiacich  $\beta_2$ -agonistov (LABA; salmeterol, formoterol) je jedinečným spojením dvoch liekov. Obe zložky sa pozitívne ovplyvňujú, pričom na molekulovej úrovni nedochádza len k jednoduchému súčtu účinkov oboch komponent. Výsledný efekt má novú kvantitatívnu ale aj kvalitatívnu úroveň (15). Pre prax možno zjednodušene

povedať, že kortikoidová zložka zabraňuje vzniku tolerancie na  $\beta_2$ -mimetiká, pretože stimuluje syntézu  $\beta_2$ -receptora, zatiaľ čo LABA výrazne potencie protizápalový účinok kortikoidu a presun jeho receptorov do jadra. Nedávno sa podarilo presnejšie kvantifikovať in vitro synergizmus kombinácie budesonid + formoterol, pričom sa zistilo, že ekvivalentný efekt tejto kombinácie na bunkové procesy by bolo možné dosiahnuť samostatne podávaným budesonidom až pri jeho 100-násobne vyššej koncentrácii (15). Dnes už existuje nepreberné množstvo klinických štúdií, ktoré potvrdili, že pridanie LABA k inhalačnému kortikoidu je v liečbe nedostatočne kontrolovanej astmy účinnejšie, ako zvýšenie dávky samotného IKS (pozri napr. 16).

Z hľadiska zabezpečenia čo najvyššej compliance pacienta k tejto modernej terapii je potrebný správny výber inhalačného systému. V zmysle vyššie citovaných štúdií (13, 14) možno predpokladať, že v každodennej praxi sa vyskytne menej chýb pri súčasnom podávaní kombinovaných liekov v jednom inhalačnom systéme (budesonid + formoterol, flutikazón + salmeterol). Existujú štúdie potvrdzujúce vyššiu účinnosť kombinácie IKS+LABA podávanej cez jeden inhalátor (17), ako aj štúdie poukazujúce na vyššiu adhérenciu k liečbe v porovnaní s oddelenou liečbou dvoma samostatnými (hoci totožnými) systémami (18).

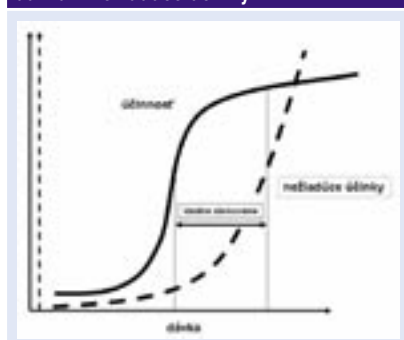
### 4. Indikácie a problémy kombinovaných liekov

Podľa viacerých národných ako aj globálnych smerníc GINA je v súčasnosti liečba IKS+LABA indikovaná od strednej perzistujúcej astmy. Veľkým prínosom pre lekárov v klinickej praxi bola úprava definície jednotlivých stupňov astmy, vychádzajúca nielen zo symptómov a funkčných vyšetrení, ale aj z aktuálnej liečby pacienta (tabuľka 1). Takýto prístup plne odráža základnú charakteristiku astmy a tou je možnosť dosiahnutia úplnej kontroly ochorenia dostatočne účinnou liečbou, čo však neznamená, že asymptomatický pacient je vyliečený. Pacienta je teda možné klasifikovať na základe typu liečby, ktorá umožnila jeho najlepšiu kontrolu.

Pri použití uvedených kritérií možno napr. astmatika s nízkymi dávkami IKS (do 500 µg beclometazónu, resp. ekvivalent) a dvoma – troma nočnými atakmi astmy počas 1 mesiaca, alebo dennou astmou viac ako 1-krát týždenne – napriek normálnym funkčným nálezo – klasifikovať ako strednú perzistujúcu astmu a indikovať IKS+LABA! V týchto prípadoch je benefit kombinovanej liečby výraznejší ako pri zvýšení dávok kortikoidov.

Napriek mnohým pozitívam a didaktickému charakteru dokumentu GINA, umožňujúceho rýchlu aplikáciu najnovších poznatkov do praxe, nenachádzame v ňom odpoveď na základnú otázku: ako správne dávkovať kombinované lieky? Vzhľadom k rozdielnym vlast-

Obrázok 1. Krivka dávka – účinnosť a dávka – nežiadúce účinky



nostiam formoterolu a salmeterolu (formoterol má 10–krát vyššiu vnútornú aktivitu) (19), nie je pravdepodobné, že by obe substancie poskytovali rovnakú potenciáciu kortikoidu za každých okolností. Dôkaz superiority formoterolu nad salmeterolom v tejto oblasti poskytla štúdia EFORA, ktorá analyzovala pacientov so strednou až ťažkou perzistujúcou astmou, ktorých časť bola liečená vysokými dávkami kortikoidov a salmeterolom, pričom ich kontrola ochorenia nebola dostatočná. Výmena salmeterolu za formoterol priniesla zlepšenie funkčných parametrov pľúc ako aj redukciu symptómov astmy (20). Z tohto aspektu sa stáva dávkovanie kombinácie IKS+LABA podľa tabuľky tzv. ekvipotentných dávok publikovaný v GINA (určených pre samostatnú liečbu kortikoidmi!) nepoužiteľné.

Kliník je konfrontovaný aj s ďalším problémom. Obe fixné kombinácie budezonid/formoterol (Symbicort) aj flutikazón/salmeterol (Seretide), umožňujú rozdielne filozofie prístupu k liečbe, ktorej cieľ je spoločný – najoptimálnejšia kontrola astmy. Oba lieky tento cieľ však dosahujú rozdielnymi prostriedkami.

### 5. Rozdielna taktika liečby

V skratke: v prípade liečby flutikazón/salmeterol môže pacient užiť maximálne 2 inhalácie preparátu denne, pričom limitujúcim je množstvo salmeterolu. Preto sú dostupné tri sily lieku, v závislosti od množstva flutikazónu (flutikazón/salmeterol 50/100, 50/250 resp. 50/500). V prípade zhoršenia kontroly ochorenia pacient postupuje podľa písomného akčného plánu astmatika, ktorý mu však umožňuje len opakované použitie krátkodobých  $\beta_2$ -mimetík a v prípade ťažšieho ataku použitie perorálnych kortikoidov. Pacient si nemôže zvýšiť dávkovanie svojho inhaláčného kombinovaného lieku, pretože by prekročil povolené dávkovanie salmeterolu. Pacient je preto nútený okamžite vyhľadať špecialistu, ktorý sa rozhodne o zvýšení dávky kortikoidu, avšak dávka salmeterolu je nemenná – pritom však musí predpísať nové balenie a silu lieku. Po dlhodobšej stabilizácii (aspoň 3 mesiace) je možný návrat k nižšiemu dávkovaniu.

Budezonid/formoterol 200/6 je naopak možné dlhodobo podávať v 4 inhaláciách denne (2x2), pričom na 14 dní je možné jeho zvýšenie až na 8 inhalácií denne (viď príbalový leták). To znamená, že okrem zvýšenia dávky kortikoidu sa zvyšuje aj množstvo formoterolu. Flexibilita v dávkovaní umožňuje zaviesť do písomného akčného plánu astmatika nový fenomén – zvýšenie dávok kombinovaného lieku. V prípade zhoršenia symptómov astmy si pacient sám zvyšuje dávku lieku. Vytvára sa tak priestor na dostatočne včasnú intervenciu

**Tabuľka 2. Zoznam kombinovaných liekov používaných pri strednej až ťažkej perzistujúcej astme u dospelých**

Kód ŠÚKL	NÁZOV	Dávka
<b>V JEDNOM INHALÁTORE</b>		
13227	SYMBICORT TURBUHALER 200/6 (budezonid + formoterol)	2x1 až 2x4 inhalácie
45964	SERETIDE DISKUS 50/250 (flutikazón + salmeterol)	2x1 inhalácie
45958	SERETIDE DISKUS 50/500 (flutikazón + salmeterol)	2x1 inhalácie
<b>V DVOCH INHALÁTOROCH</b>		
33315 64935	MIFLONIDE 200 (BLIS.) FORADIL 12 (budezonid + formoterol)	2x1 – 2x4 inhalácie 2x1 – 2x2
33318 64935	MIFLONIDE 400 (BLIS.) FORADIL 12 (budezonid + formoterol)	2x1 – 2x2 inhalácie 2x1 – 2x2

submaximálnymi dávkami budezonidu počas 7–14 dní. Ako uvádzame nižšie, takýto prístup má potenciál odvrátenia začínajúcej exacerbácie astmy.

Zatiaľ jediná štúdia, porovnávajúca oba liečebné prístupy, v ktorej sa konkurenčné preparáty stretli paralelne, bola publikovaná začiatkom tohto roka (21). Napriek porovnateľnej kontrole, dosiahnutej oboma liekmi (týždne dobre a úplne kontrolovanej astmy), bol zásadný rozdiel práve v počte exacerbácií. V skupine pacientov liečených flexibilne dávkovaným budezonid/formoterolom, sa vyskytlo o 40% menej exacerbácií astmy, ako v skupine s klasicky podávaným flutikazón/salmeterolom. Celková dávka inhalovaného kortikoidu bola pritom takmer rovnaká (500  $\mu$ g flutikazónu verzus 544  $\mu$ g budezonidu).

### 6. Záver

Cieľom liečby bronchiálnej astmy je čo najlepšia kontrola ochorenia, čo najmenej symptómov (ideálne žiadne), málo exacerbácií (ideálne žiadne), čo najmenej časté používanie krátkodobých uvoľňovačov a čo najmenšia resp. žiadna limitácia kvality života (1). Všetky tieto ciele je potrebné dosiahnuť pri čo najmenších nežiadúcich účinkoch liečby a teda aj pri čo najmenšej dávke liekov. Kombinácia IKS a LABA predstavuje výrazný pokrok v liečbe

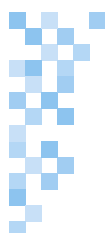
strednej až ťažkej perzistujúcej astmy, pretože oproti samostatnej terapii inhalačnými kortikoidmi, umožňuje u významne vyššieho podielu pacientov naplniť vytýčené ciele. V súčasnosti sú dostupné viaceré možnosti liečby (tabuľka 2) a minimálne dve dávkovacie schémy. Hoci indikácia kombinovanej liečby je v podmienkach slovenského zdravotníctva (zatiaľ) zverená len do rúk špecialistov, praktický lekár je často medzi prvými, ktorý je konfrontovaný so symptomatickým pacientom. Je preto potrebné, aby lekár poznal možnosti i limity jednotlivých kombinovaných liekov. V prípade flexibilne podávaného budezonid/formoterolu špecialista edukuje pacienta, ktorý si prostredníctvom akčného plánu astmatika môže liečbu krátkodobo modifikovať. Lekár prvého kontaktu môže byť preto veľmi nápomocný pri dôslednej aplikácii flexibilnej liečebnej schémy; môže byť prvým konzultantom a radcom symptomatického pacienta. Vyžaduje si to samozrejme znalosť smerníc pre liečbu astmy (napr. GINA), ktoré sú v zahraničí primárne určené práve praktickým lekárom.

Lekári, ale najmä pacienti, dostali do rúk silnú zbraň. Len dostatočne včasným, pritom relatívne jednoduchým zásahom do liečby, možno skutočne naplno využiť potenciál kombinácie kortikoidu a dlhodobo pôsobiaceho  $\beta_2$ -agonistu.

### Literatúra

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NIH Publication No 02–3659, 2003.
2. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma, Eur Respir Mon 2003; 23: 84–113.
3. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Pathogenesis of asthma, In: R. Rich et al. Clinical Immunology – Principles and Practice, 2. vydanie, London, 2001; 5: 49–1.
4. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 252–262.
5. Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? Thorax 2003; 58: 163–174.
6. Chiappara G, Gagliardo R, Sienna A, et al. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1: 85–93.
7. McGraw DW, Almosa KF, Paul RJ, et al. Antithetic regulation by  $\beta$ -adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway  $\beta$ -agonist paradox. J Clin Invest 2003; 112: 619–626.
8. Beasley R, Pearce N, Crane J, et al. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J Allergy Clin Immunol 1999; 103 (Suppl.): S18–S30.
9. Rissmiller RM, Larj MJ, Peters SP, et al. Asthma exacerbations and Formoterol. Chest 2004; 125: 1590–1591.
10. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, et al. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. Chest 2003; 124: 70–74.

11. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57: 309–316.
12. Laprise C, Sladek R, Ponton A, et al. Functional classes of bronchial mucosa genes that are differentially expressed in asthma. *BMC Genomics* 2004; 5: 21.
13. AZ Response study, AstraZeneca data on file.
14. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 1–6.
15. Roth M, Johnson PRA, Rudiger JJ, et al. Interaction between glucocorticoids and  $\beta_2$  agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002; 360: 1293–1299.
16. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbation of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411.
17. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 29–36.
18. Stanford R, et al. Improved Compliance with Fluticasone Propionate and Salmeterol in a Single Inhaler Compared to Other Controller Therapies. Abstract C039.
19. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R, et al.  $\beta$ -Agonist Intrinsic Efficacy Measurement and Clinical Significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1353–1358.
20. Brambilla Ch, Le Gros V, Bourdeix I, et al. Formoterol 12 ug BID Administered via Single-Dose Dry Powder Inhaler in Adults with Asthma Suboptimally Controlled with Salmeterol or On-Demand Salbutamol: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study. *Clin Ther* 2003; 25: 2022–2036.
21. Aalberts R, Backer V, Kava TTK, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 225–240.



Václav Špičák, Petr Panzner, hlavní autoři a pořadatelé

## Alergologie

V průměru čtvrtinu populace kterékoliv země na světě tvoří alergici, počet lidí geneticky disponovaných k možnosti alergicky zareagovat je však ještě vyšší. Příčiny nebývalého nárůstu alergických onemocnění jsou přitom stále nejasné a dosud není přesně zodpovězena úloha široké škály spouštěčů senzibilizace i vlastní alergické reakce. Znovu a znovu jsou důkladně posuzovány vlivy prostředí, výživy i způsobu života a vznikají pracovní hypotézy, které stále čekají na své potvrzení nebo vyvrácení. Alergii dnes chápeme jako systémové postižení s pestrostí místních projevů a právě klinická pestrost alergických stavů podtrhuje mezioborové zapojení do jejich řešení. Tato první velká monografie, kterou připravil kolektiv specialistů z celé České republiky pod pořadatelským vedením prof. MUDr. Václava Špičáka a doc. MUDr. Petra Panznera, CSc., by tedy měla poskytnout přehled o základech alergologie a ukázat směry, od nichž se odvíjí její praxe.

Galén, 2004, První vydání, ISBN 80-7262-265-X, 348 s. 1500 Kč

**Galen**, Na Belidle 34, 150 00 Praha 5, [www.galen.cz](http://www.galen.cz)

### Distribúcia v SR:

KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP. 1, 040 66 Košice, tel. 905 526 809, [hanzlúvka@dodo.sk](mailto:hanzlúvka@dodo.sk)  
 Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel. 434 210 970, [redakcia@vydosveta.sk](mailto:redakcia@vydosveta.sk)  
 internetový predaj: [www.littera.sk](http://www.littera.sk)

