

# Aktuálny prístup k manažmentu astmy, novinky z aktualizácie smerníc GINA

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Autor približuje najnovšie pohľady na definíciu a diagnózu astmy, a jej manažment v roku 2017. Stále platí, že na dosiahnutie a udržanie kontroly nad astmou je rozhodujúca protizápalová liečba, vo vývoji klasických farmák však už nemožno očakávať prevratné objavy. Aj pre astmu platí, že čoraz viac sa budú uplatňovať liečivá zo skupiny tzv. biologík. Rovnako dôležitá ako sama farmakoterapia je spolupráca pacienta, najmä jeho adherencia k zvolenej liečbe. Aj z tohto pohľadu môžu byť biologiká vo vybraných prípadoch prínosom.

**Kľúčové slová:** astma, definícia, kontrola, manažment, GINA 2017, biologická liečba

## Actual approach to asthma management, news from GINA 2017

Author outlines newest views on asthma definition and diagnosis, and its actual management. The position of anti-inflammatory drugs is still valid, however, in the development of classical anti-asthma drugs we cannot expect epochal discoveries. Also in the field of asthma new therapies from the group of so called biologicals are coming. The same necessity as optimal pharmacotherapy is patient compliance and adherence to the certain treatment. Also from this point of view biologicals may be in selected cases good contribution.

**Key words:** asthma, definition, control, management, GINA 2017, biologicals

Via pract., 2017, 14(4): 171–176

## Úvod

Priedušková astma je chronickou, zvyčajne celoživotnou chorobou, ktorou trpí v rôznych krajinách 1 – 18 % populácie, jej výskyt je teda pomerne variabilný. V Európe napríklad platí, že viac astmy sa vyskytuje na jej severozápade a významne menej na juhovýchode (1). Hoci vieme, že sa na rozdieloch v incidencii a prevalencii astmy podieľajú environmentálne faktory, spôsob života a genetika, uvedený rozptyl vo výskyte nevieme celkom dobre vysvetliť.

Poznatky o patogenéze astmy sa neustále rozširujú, čo umožnilo, že astma sa stala chorobou ktorá, ak je adekvátne liečená, umožňuje väčšine postihnutých žiť plnohodnotný život. Napriek uvedenému však aj v roku 2017 platí, že asi 10 % pacientov odpovedá na štandardnú farmakologickú liečbu nedostatočne a asi 3 – 5 % pacientov patrí do skupiny tzv. ťažko liečiteľnej/kontrolovateľnej astmy (2). Navyše, ani u dobre kontrolovaného pacienta nemožno celkom vylúčiť náhle zhoršenie stavu. Preto aj v súčasnosti musíme na astmu nazerať ako na chorobu, ktorej priebeh sa môže hocikedy zhoršiť a ohroziť postihnutého nie iba náhlou zmenou kvality života, ale ohroziť ho aj na živote.

## Definícia, diagnóza, diferenciálna diagnóza

V súčasnosti sa presadila jednoduchá, opisná definícia. V aktuálnych smerniciach (2) sa astma definuje ako **heterogénna choroba, zvyčajne charakterizovaná chronickým zápalom v dý-**

**chacích cestách, sprevádzaná respiračnými symptómami ako hvízdanie pri dýchaní, dýchavica, tieseň na hrudníku a kašeľ, ktoré sú variabilné z hľadiska intenzity aj časového priebehu a spájajú sa s variabilnou expiračnou limitáciou.**

Diagnóza astmy sa teda zakladá na výskyte charakteristických symptómov variabilných v intenzite aj čase a na dôkaze variabilného obmedzenia výdychového prietoku vzduchu. Pre astmu je typický viac ako jeden príznak, zhoršovanie príznakov v noci alebo pri vstávaní a pri kontakte s charakteristickými spúšťačmi ako vírusová infekcia a kontakt s alergénom. V smerniciach sa zdôrazňuje, že **potvrdenie variability expiračného prietoku je zásadnou podmienkou diagnózy astmy.** Pri bežnom spirometrickom vyšetrení sa však nie vždy podarí zachytiť tzv. obštrukčnú ventilačnú poruchu. Následkom môže byť nesprávna diagnóza a zbytočná liečba v prípade, ak pacient astmu nemá. Mnohé iné chorobné stavy sa totiž môžu prejavovať symptómami imitujúcimi astmu. Z ostatnej inovácie smerníc GINA uvádzame tabuľku diferenciálnej diagnostiky astmy (tabuľka 1).

Najčastejším symptómom, ktorý sa nesprávne diagnostikuje ako astma, je kašeľ. Typicky však astmu charakterizuje výskyt viacerých prejavov. Ak sa kašeľ vyskytuje ako jediný príznak, častejšou príčinou ako astma býva syndróm zatekajúcich hlienov pri chronickom zápale v horných dýchacích cestách (rinosinusitída), postinfekčný kašeľ (pozor: môže dobre reagovať na antiastma-

tickú liečbu, napriek tomu ešte nemusí ísť o astmu!) a/alebo gastroezofágový reflux. Myslieť treba aj na cudzie teleso, respektíve prekážku v dýchacích cestách vrátane tumoru. V prípade dýchavice treba vylúčiť aj jej kardiálny pôvod. U dospelých treba myslieť na nežiaduci účinok antihypertenzív, najmä inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ale aj sartanov (skúsenosti ukazujú, že aj liečivá z tejto skupiny liekov považovanej z hľadiska kašľa za bezpečnú, môžu kašeľ navodiť).

Variabilný prietok vzduchu prieduškami a bronchiálnu obštrukciu možno overiť viacerými postupmi. Ak sa nepodarí zachytiť znížený jednosekundový výdych (FEV1), prípadne znížený pomer FEV1 a vitálnej kapacity (FEV1/FVC %, Tiffenauov index), alebo variabilitu vrcholového expiračného prietoku vzduchu (PEF) o viac ako 20 %, treba zvážiť alternatívne možnosti dôkazu bronchiálnej obštrukcie. Za dôkaz astmy sa považuje aj pozitívny bronchodilatačný test (ak po inhalácii 400 ug salbutamolu stúpne FEV1 > 12 %, respektíve > 200 ml), signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií (FEV1 o 12 %, respektíve o 200 ml) po 4 týždňoch protizápalovej liečby (terapeutický test) alebo pozitívny bronchoprovokačný test po inhalácii histamínu/acetylcholínu, prípadne špecifického alergénu (signifikantný pokles pľúcnych funkcií). Dôkazy pre diagnózu astmy treba zdokumentovať pred začiatkom liečby, potom ako sa začne liečba, je ťažšie dokázať diagnózu. Samozrejme, diagnózu môže potvrdiť aj zmena klinického stavu a/alebo záchyt bronchiálnej

obštrukcie po prerušení liečby, toto však treba starostlivo zvážiť, vynechanie liečby môže byť aj riskantné.

### Farmakologický manažment astmy

Liečbu astmy aplikujeme inhalačne, orálne alebo parenterálne. Inhalačne sa podávajú kortikosteroidy, kromóny a krátko či dlho účinkujúce  $\beta_2$ -adrenergiká. Per os podávame blokátory leukotriénových receptorov a systémové kortikosteroidy. Všeobecne rozlišujeme **uvolňovače**, ktoré plnia úlohu liekov uľavujúcich od menších či väčších ťažkostí, aj úlohu záchranných farmák v stave exacerbácie, a **kontrolory** – profylakticky pôsobiace liečivá (3). Výhodou inhalačnej liečby je, že sa lieky dostávajú do dýchacích ciest priamo, vďaka čomu sa používa nižšia dávka, lokálna koncentrácia je pri správnom použití dostatočná pri významnejšie nižšom riziku systémových vedľajších účinkov. Nevýhodou inhalačných farmák je, že nie každý pacient ich chce a vie adekvátne použiť. Práce, ktoré sa zamerali na schopnosť správneho použitia inhalačných liekov priniesli zarážajúce výsledky: napriek úvodnej ukážke a precvičeniu v ambulancii lekára ich po mesiaci správne používa menej ako 50 % (4)! Výsledok je ešte horší, ak sa pri predpise zabudne na edukáciu.

Adherencia k orálne podávaným farmakám je všeobecne vyššia. Najväčšia pravdepodobnosť dodržania liečebného režimu je pri dávkovaní 1-krát denne. Nevýhodou je, že máme k dispozícii iba obmedzené množstvo účinných a bezpečných antiastmatík, ktoré je možné podávať per os. Okrem kortikosteroidov (per os iba ako záchranné farmaká!) sú jediné protizápalovo účinné antiastmatiká blokátory leukotriénových receptorov.

Do skupiny uvoľňovačov aj záchranných liečiv radíme farmaká rýchlo uvoľňujúce bronchokonstrikciu. V prvom rade ide o rýchlo účinkujúce inhalačné  $\beta_2$ -adrenergiká (short acting beta adrenergics – SABA, napríklad salbutamol). SABA by sa mali používať podľa potreby v najnižšej možnej dávke a frekvencii podávania. Zvýšená spotreba (užívanie > 2-krát za týždeň) znamená, že kontrola astmy sa zhoršuje a treba začať alebo zintenzívniť protizápalovú liečbu. Ak odpoveď na SABA počas exacerbácie zlyháva, treba zvážiť krátkodobé použitie orálnych glukokortikosteroidov. Pravidelné používanie SABA viackrát denne vedie k tachyfyliaxii (postupné znižovanie účinnosti) a nežiaducim účinkom (tachykardia, proarytmogénny efekt), a preto sa neodporúča (2, 3).

Z kardiologického hľadiska sú bezpečnejšie anticholinergiká (ipratrópiu), ktoré však majú o niečo pomalší nástup účinku a o niečo menší

**Tabuľka 1.** Diferenciálna diagnostika astmy podľa GINA 2017 (2)

Vek (roky)	Nozologická jednotka	Symptómy
6 – 11	Chronický kašeľ z horných dýchacích ciest Vdýchnuté cudzie teleso Bronchiektázie Primárna ciliárna dyskinéza Vrodená srdcová chyba Bronchopulmonálna dysplázia Cystická fibróza	Kýchanie, svrbenie, upchávajúce nosa, „odfňanie“ Náhly nástup symptómov, jednostranný piskot Recidivujúce infekcie, produktívny kašeľ Recidivujúce infekcie, produktívny kašeľ, sinusitída Šešest na srdci Predčasný pôrod, symptómy od narodenia Excesívny kašeľ a hlien, gastrointestinálne symptómy
12 – 39	Chronický kašeľ z horných dýchacích ciest Dysfunkcia hlasivkových väzov Hyperventilácia, dysfunkčné dýchanie Bronchiektázie Cystická fibróza Vrodená srdcová chyba Deficiencia alfa-1-antitrypsínu Vdýchnuté cudzie teleso	Kýchanie, svrbenie, upchávajúce nosa, „odfňanie“ Dýchavica, inspiračný stridor Závraty, parestézie, vzdychanie Recidivujúce infekcie, produktívny kašeľ Excesívny kašeľ a hlien, gastrointestinálne symptómy Šešest na srdci Krátky dych, rodinná anamnéza emfyzému Náhly nástup symptómov
40+	Dysfunkcia hlasivkových väzov Hyperventilácia, dysfunkčné dýchanie Chronická obštrukčná choroba pľúc Bronchiektázie Zlyhávanie srdca Kašeľ spôsobený medikáciou Intersticiálna pľúcna choroba Pľúcna embolizácia Obštrukcia centrálnych (horných) dýchacích ciest	Dýchavica, inspiračný stridor Závraty, parestézie, vzdychanie Kašeľ, spútum, námahová dýchavica, fajčenie Recidivujúce infekcie, produktívny kašeľ Námahová a nočná dýchavica Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) Námahová dýchavica, suchý kašeľ, paličkové prsty Náhly nástup dýchavice, bolesť na hrudi Dýchavica neodpovedajúca na bronchodilatátory

*Upozornenie: Každá z uvedených chorôb/situácií môže prispievať k symptómom aj u astmatika!*

*Poznámky autora článku: 1) okrem ACEi klinická prax a novšie prieskumy ukazujú, že aj sartany môžu spôsobovať kašeľ; 2) do diferenciálnej diagnostiky treba v každej vekovej kategórii zaradiť aj gastroezofágový reflux.*

bronchodilatačný efekt. Výhodná je kombinácia anticholinergika so SABA v jednom inhalátore, účinné zložky majú aditívny efekt. Inhalačné glukokortikosteroidy (ICS; abecedne – beklometazón, budezonid, cyklozonid, flutikazón-furoát, flutikazónpropionát, mometazón-furoát) sú najúčinnjšou protizápalovou liečbou perzistujúcej astmy (2, 3). Štúdie potvrdili ich účinnosť z hľadiska redukcie príznakov, zlepšenia kvality života, zlepšenia pľúcnych funkcií, hyperreaktivity dýchacích ciest, kontroly zápalu v dýchacích cestách, zníženia frekvencie a závažnosti exacerbácií a zníženia mortality na astmu. Nedokážu však astmu vyliečiť a po ich vysadení dochádza v priebehu týždňov až mesiacov u väčšiny pacientov k zhoršeniu kontroly nad astmou. Bežne sa ICS podávajú 2-krát denne, avšak molekuly cyklozonidu, flutikazón-furoátu a mometazón-furoátu je možné vzhľadom na dĺžku väzby na kortikoidný receptor používať iba 1-krát denne.

V štandardných terapeutických dávkach sa netreba obávať celkových kortikosteroidných vedľajších účinkov, jediným častejšie sa vyskytujúcim nežiaducim účinkom je soor v hrdle a zmena („zachrípnutie“) hlasu. Keďže cyklozonid je *prodrug*, na aktívnu látku sa metabolizuje až v pľúcach, lokálny nežiaduci účinok v hrdle sa pri jeho užívaní nevyskytuje. Po inhalácii sa iba

časť dávky dostáva do pľúc, významný podiel sa usadí v hltane a spolu so slinami sa prehltnie. Z hľadiska potenciálu nežiaducich účinkov je preto dôležitý vysoký stupeň metabolizmu prvého prechodu pečeno – z tohto pohľadu sú jednoznačne najbezpečnejšie molekuly flutikazónu a mometazónu, naopak, najhoršie vychádza beklometazón dipropionát. Všetky ICS sa vstrebávajú z priedušiek do cirkulácie, opäť je dôležitý metabolizmus prvého prechodu pečeno. Treba si však uvedomiť, že na rozdiel od orálneho/parenterálneho podania používame rádovo mikrogramové dávky, vo všeobecnosti sú preto ICS veľmi bezpečné lieky.

Tzv. antileukotrény, presnejšie blokátory leukotriénových receptorov (leukotriene receptor antagonists – LTRA), sú popri kortikosteroidoch jediné zápal potláčajúce antiastmatiká. Na Slovensku sú registrované montelukast a zafirlukast, pričom sa používa prakticky iba prvý z nich – vďaka možnosti podávania v optimálnom dávkovacom režime 1 tableta denne (pre porovnateľný účinok sa zafirlukast dávkuje 2 x 2 tablety).

Klinické štúdie potvrdili, že LTRA majú malý a variabilný bronchodilatačný efekt, znižujú príznaky vrátane kašľa, znižujú zápal v dýchacích cestách a pri pravidelnom používaní zlepšujú pľúcne funkcie a znižujú dispozíciu na exacer-

báciu. Môžu sa používať ako alternatívna liečba namiesto ICS alebo ako prídavná liečba k ICS samým alebo k ich kombinácii (2, 3). Pôvodne sa LTRA odporúčali predovšetkým u pacientov s miernou formou perzistujúcej astmy, skúsenosti však ukazujú, že môžu byť účinné na každom stupni choroby, nezávisle od jej fenotypu. Nemáme však jednoznačný prediktívny marker účinnosti, treba ich odskúšať.

Vzhľadom na celkovo veľmi priaznivý bezpečnostný profil je montelukast schválený už od 6 mesiacov života (granulát, pre väčšie deti žuvacie tablety, dávkovanie 1-krát denne je rovnaké ako u dospelých) a aj v liečbe astmy v tehotenstve a počas laktácie. Výskyt nežiaducich účinkov je nízky. Najčastejšie je sa možné stretnúť so zmenou nálady (extrémne vzácne sa pozorovali suicidálne nálady, jednoznačný dôkaz súvislosti však chýba). Pozorovaná súvislosť medzi LTRA a Churg-Strausovej syndrómom je pravdepodobne výsledkom redukcie dávok systémových a/alebo inhalačných GCS.

Dlho pôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -adrenergiká (LABA; formoterol, salmeterol) sa nemajú používať ako monoterapia astmy, pretože samé nedokážu ovplyvniť zápal. Prídanie LABA k ICS zlepšuje skóre príznakov, pľúcne funkcie, znižuje použitie uvoľňovačov (SABA), redukuje počet exacerbácií a zabezpečuje kontrolu astmy u väčšieho počtu pacientov rýchlejšie a pri nižšej dávke ICS než ICS samé. Kombinovaná liečba ICS + LABA je preto liečbou voľby u pacientov 12-ročných a starších v prípade, že nízka/stredná dávka ICS nedokáže zabezpečiť kontrolu astmy. Uvedené molekuly majú 12-hodinovú účinnosť, preto sa používajú 2-krát denne. Výhodou formoterolu je rýchly nástup účinku, a tak je ho možné použiť aj ako uvoľňovač/záchraný liek. Formoterol je dostupný aj v kombinácii s ICS (beklometazón, budezonid, flutikazón propionát), pri ktorej sa môže použiť ako dlhodobý kontrolujúci liek, aj ako uvoľňovač/záchraný liek. V súčasnosti sú už k dispozícii aj 24 hodín účinné prípravky, v SR sa v liečbe astmy používa vilanterol kombinovaný s flutikazónfuroátom, prípravok sa podáva 1-krát denne.

Teofylín je bronchodilatačná látka s miernym protizápalovým účinkom. Používa sa v prípravkoch s riadeným uvoľňovaním, dávkovaný 1-krát alebo 2-krát denne, účinok (ako kontrolóra) je však malý, skôr sa uplatní stimulácia bráničných svalov. Je možné použiť ho do kombinácie u pacientov s nekontrolovanou astmou na ICS, je však menej účinný ako LABA a/alebo LTRA pridané k ICS, naopak, nežiaduce účinky sú časté, a znižujú tak jeho využiteľnosť.

Úloha kromónov (kromoglykát sodný, nedokromil sodný) je v dlhodobej liečbe astmy limitovaná. Istá účinnosť sa prejavuje u pacientov s miernou astmou, pri námahou indukovanom bronchospazme, pri kašľovom variante astmy a pri tzv. postinfekčnom kašli. Protizápalový účinok je obmedzený a účinnosť je nižšia ako ICS či LTRA.

Systémové glukokortikosteroidy (GCS) použité podľa potreby pri hrozacej alebo už vzniknutej exacerbácii zabezpečujú prevenciu jej progresie, redukovávajú potrebu vyhľadať pohotovosť a hospitalizáciu a sú prevenciou skorého relapsu po ošetrovaní na pohotovosti. Jednorazovo podané až do dávky 1 mg prednizónu/kg hmotnosti/deň, prípadne podávané v dávke do 60 mg denne do lehoty 10 dní zvyčajne nevyvolávajú nežiaduce účinky a možno ich po stabilizácii stavu ihneď vynechať. V prípade podávania dlhšieho ako 10 dní sa odporúča postupné znižovanie (cca 5 mg týždenne). Preferuje sa orálna liečba, ktorá je rovnako účinná ako intravenózne podanie hydrokortizónu. Tak ako má mať každý astmatik stále pri sebe SABA, pacient so stredne ťažkou alebo ťažkou perzistujúcou astmou má mať dostupný aj orálny GCS. V podmienkach intenzívnej nemocničnej starostlivosti pri hroziacom respiračnom zlyhaní sa podávajú parenterálne v dávke až 500 mg metylprednizolónu/deň.

K liečbe astmy aj v súčasnosti pristupujeme stupňovito – podľa krokov 1 – 5. Liečbou **1. kroku** je podávanie SABA podľa potreby (p. p.) pri ťažkostiach. Takáto liečba v monoterapii je vhodná iba pre pacientov, ktorí potrebujú inhaláciu uvoľňovača menej ako 1-krát týždenne, spotreba sa dlhodobo nezvyšuje. SABA p. p. sú súčasťou liečby pri všetkých ďalších krokoch (s výnimkou fixnej kombinácie ICS s formoterolom, v ktorej sa sama táto kombinácia používa aj ako uvoľňovač). **Krokom 2** je nízka dávka ICS, alternatívne, najmä u detí, monoterapia LTRA; výnimočne monoterapia teofylínom s riadeným uvoľňovaním (dospelí – v prípade nemožnosti použiť ICS). **3. krokom** je kombinácia nízkej dávky ICS s LABA, alternatívou (menej vhodnou) je stredná alebo vysoká dávka ICS, prípadne kombinácia nízkej dávky ICS s LTRA alebo teofylínom. **4. krokom** je stredná alebo vysoká dávka ICS v kombinácii s LABA, prípadne s LTRA alebo teofylínom. Smernice neuvádzajú 3-kombináciu farmák ICS + LABA + LTRA, i keď sa to u ťažších, na 2-kombinovanú liečbu refraktérnych pacientov v praxi často používa. Klinické skúsenosti s 3-kombináciou sú dobré, len treba upozorniť na pravidelné prehodnotenie jej účinnosti a ďalšiu úpravu liečby (zniženie vysokodávkovaného

ICS, vynechanie LTRA alebo LABA). **5. krok** sa v aktuálnych smerniciach uvádza ako prídavná liečba (*ad on treatment*) – individuálne možno zvážiť prídanie tiotropia alebo podľa fenotypu pacienta biologickú liečbu (anti-IgE, anti-IL5).

## Novinky v smerniciach pre liečbu astmy z roku 2017 a ich praktická interpretácia

Globálna iniciatíva pre liečbu astmy (GINA), respektíve jej dokument Globálna stratégia liečby a manažmentu astmy sa inovuje na základe najnovších poznatkov každý 1 – 2 roky. V dokumente publikovanom začiatkom marca 2017 sa na strane 10 uvádzajú v skratke kľúčové doplnky a zmeny (2):

V súlade s iniciatívou pre liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (COPD) sa odporúča pacientov so spoločnými črtami astmy a COPD, respektíve pacientov s koincenciou astmy a COPD kategorizovať ako „astma-COPD prekrývanie (*overlap*)“ (skratka ACO):

- títo pacienti sú v dospeljej populácii zastúpení častejšie, ako sme si mysleli dodnes,
- doteraz používaný výraz ACOS sa neodporúča používať, lebo sa nesprávne vžil ako samostatná nozologická jednotka, čo sa považuje za nesprávne; v súčasnosti sa ACO považuje za prekrývanie fenotypov, koincenciu 2 a viacerých fenotypov bronchiálnej astmy,
- pacienti s ACO vyžadujú okrem liečby astmy aj adekvátnu liečbu COPD (niektoré farmaká sú na Slovensku zatiaľ preskripčne viazané iba na túto diagnózu).
- Zaujmal sa postoj k úlohe a frekvencii merania pľúcnych funkcií po stanovení diagnózy:
- pľúcne funkcie u detí aj u dospelých dostatočne nekorelujú so symptómami astmy, na druhej strane, výrazné zníženie hodnoty FEV1 je silným nezávislým prediktorom možnej exacerbácie astmy,
- pľúcne funkcie musia byť vyšetrené na začiatku – v čase stanovenia diagnózy; po 3 – 6 mesiacoch liečby kontrolujúcimi liekmi a následne najmenej raz za 1 – 2 roky (určite častejšie u detí a u rizikových pacientov) – je vhodné stanoviť pacientovu osobnú najlepšiu hodnotu – porovnanie s ňou má väčší význam ako porovnanie s „tabuľkovou“ hodnotou,
- potom, čo sa diagnóza astmy potvrdila dôkazom variabilnej limitácie expiračného prietoku, nie je nevyhnutné pred plánovanou kontrolou pľúcnych funkcií vynechať lieky, preferuje sa opakované meranie vždy za rovnakých podmienok,

- normálna/vysoká hodnota FEV1 u pacienta s častými respiračnými symptómami impo-  
nujúci ako astma má viesť k prehodnote-  
niu diagnózy a hľadaniu alternatívnych príčin  
(syndróm zatekania, gastroezofágový reflux,  
kardiálna choroba),
- každodenné meranie vrcholovej výdy-  
chovej rýchlosti (pomocou prenosného  
výdychomera, PEF-monitoring) sa odpo-  
rúča u pacientov s nestabilnou astmou  
pri hľadaní optimálnej liečby, u pacientov  
ohrozených častými exacerbáciami, prípad-  
ne pri hľadaní možných spúšťačov astmy  
(vrátane pracoviska pacienta) počas niekoľ-  
kých týždňov až 3 mesiacov; netrvá sa na  
dlhodobom „domácom“ meraní, respektíve  
sa považuje u kontrolovaného pacienta za  
zbytočné.
- Pridala sa aj informácia o prediktívnej hod-  
note merania exhalovaného oxidu dusnaté-  
ho (FENO) a faktoroch, ktoré ho ovplyvňujú:
- zdôrazňuje sa vzťah FENO k eozinofilové-  
mu zápalu dýchacích ciest – hodnoty sú  
vyššie pri eozinofilovej astme, rovnako však  
aj pri iných nozologických jednotkách, re-  
spektíve stavoch (eozinofilová bronchitída,  
atopia, alergická nádcha, ekzém), naopak,  
pri niektorých fenotypochoch astmy (napríklad  
neutrofilová astma) nebyvajú zvýšené,
- meranie FENO sa pri potvrdení/vylúčení  
diagnózy astmy nepovažuje za smerodajné,
- mnohé faktory ovplyvňujú hodnotu FENO:  
hodnoty sú nižšie u fajčiarov, počas bronchi-  
álnej obštrukcie, vo včasnej fáze alergickej  
reakcie; môžu byť zvýšené aj znížené pri  
vírusovej infekcii dýchacích ciest,
- u dospelých „steroidnainvých“ pacientov,  
nefajčiarov s nešpecifickými respiračnými  
symptómami sa nález hodnoty FENO > 50  
ppb spája s dobrou krátkodobou odpove-  
dou na liečbu inhalačným kortikosteroidom  
(ICS), avšak chýbajú štúdie, ktoré by skúma-  
li bezpečnosť vynechania ICS u pacientov  
s nízkou hodnotou FENO, respektíve ktoré  
by potvrdili vhodnosť merania FENO pri roz-  
hodovaní o liečbe ICS.
- V kroku 3 a 4 sa u pacientov s alergickou  
roztočovou astmou a alergickou rinitídou,  
ktorých symptómy nie sú dostatočne kon-  
trolované užívanou liečbou a FEV1 je > 70 %  
náležitej hodnoty na základe dôkazov zo  
štúdií (5, 6), odporúča ako prídavnú liečbu  
sublinguálna alergénová imunoterapia.
- V kroku 5 sa pridala popri doteraz odporú-  
čaných biologikách (omalizumab, mepoli-  
zumab) ďalší anti-IL-5 liek reslizumab.
- Pri znižovaní dávok inhalačných kortiko-  
steroidov (ICS) sa odporúča za účelom do-  
siahnutia najnižšej možnej dávky ICS pridať  
blokátor leukotriénových receptorov.
- Liečba chronickej rinosinuitídy u astmatikov  
redukuje nosové symptómy, avšak  
nezlepšuje výsledky liečby astmy.
- Prolongovaný kašeľ u detí a kašeľ bez znakov  
prechladnutia sa asociuje s neskôr lekárom  
potvrdenou astmou, a to nezávisle od pis-  
kotov.
- Nekontrolovaná astma a jej liečba  
inhalačnými kortikosteroidmi (ICS) môže  
ovplyvniť rast detí v 1. – 2. roku liečby, ten-  
to efekt liečby ICS však nie je progresívny  
a kumulatívny; v jednej štúdii, v ktorej sa  
preukázalo zníženie konečnej výšky v do-  
ospelosti, bol rozdiel iba -0,7 %.

V ostatných odporúčaniach sa v známej  
tabuľke „*Krokový prístup ku kontrole symptómov  
za účelom minimalizácie budúceho rizika*“ (GINA.  
2017: str. 43) odporúča liečba jedným inhaláto-  
rom s obsahom ICS v kombinácii s formoterolom  
ako alternatíva vhodná na dlhodobú „udržiava-  
ciu“ liečbu a súčasne ako uvoľňovač – záchran-  
ný liek. Nahromadil sa totiž dostatok dôkazov, že  
vo väčšine prípadov sa pri použití tohto režimu  
liečby dosahuje lepšia kontrola astmy, respektíve  
lepšia prevencia jej exacerbácií pri nižšej celkovej  
kumulatívnej dávke ICS. Preto aj sa aj na strane 50  
ostatnej inovácie odporúčaní GINA v tabuľke  
„*Liečba modifikovateľných rizikových faktorov za  
účelom redukcie exacerbácií*“ uvádza tento režim  
liečby ako vhodná alternatíva (2).

Kombinácia formoterolu a nízkodávkované-  
ho ICS v jednom inhalátore ako kontrolujúceho  
aj uvoľňujúceho/záchraného lieku je efektívna  
v zlepšení kontroly nad astmou (7) a u riziko-  
vých pacientov pri redukcii exacerbácií vyžadujúcich  
orálne kortikosteroidy a hospitalizáciu (8,  
9, 10, 11). Kombinácia ICS/formoterol sa môže  
užívať do maximálnej dávky 72 µg formote-  
rolu/deň. Zásadnou výhodou tohto režimu je  
účinná intervencia vo veľmi včasnom štádiu  
zhoršovania astmy (11). Štúdie potvrdili, že táto  
kombinácia/režim liečby je účinný v redukcii  
exacerbácií aj u detí vo veku 4 – 11 rokov (12),  
avšak vo väčšine krajín sa ešte pre túto vekovú  
kategóriu neschválil. Na Slovensku je táto liečba  
od roku 2017 odporúčaná okrem dospelých už  
aj u adolescentov starších ako 11 rokov. Treba  
ešte uviesť, že aktuálne GINA smernice nateraz  
uvádzajú do kombinácie s formoterolom iba  
budesonid a beklometazón. V praxi sa však rov-  
nako úspešne používa aj ostatná z dostupných  
kombinácií (formoterol + flutikazón propionát),

dá sa očakávať, že spolu s pribúdajúcimi dôkazi-  
mi sa v blízkej budúcnosti odporúčanie rozšíri  
aj o tento ICS.

Ďalšou významnou novinkou v oblasti  
klasických farmák je aj zaradenie tiotropia ako  
prídavnej liečby pre pacientov > 12-ročných  
s anamnézou častých exacerbácií. Žiaľ, naša ka-  
tegorizačná komisia, respektíve zdravotné pois-  
ťovne stále nerozšírili preskripčné obmedzenie  
tiotropia okrem pneumológa aj na alergológa,  
ktorý sa, samozrejme, s pacientmi vhodnými  
na túto prídavnú liečbu tiež stretáva. Je prinaj-  
menšom kontraproduktívne iba kvôli predpisu  
lieku pacienta poslať k ďalšiemu špecialistovi.

Aj v ostatnej inovácii odporúčaní GINA sa  
venuje adekvátne miesto exacerbácii ako naj-  
obávanejšej komplikácii astmy. Pokročilú exa-  
cerbáciu alebo jej prudký nástup sprevádza  
respiračná insuficiencia, ide o urgentný stav  
vyžadujúci hospitalizáciu na jednotke intenzív-  
nej starostlivosti. Exacerbácia sa definuje ako  
epizóda/y progresívneho zhoršenia symptó-  
mov (1). Zmeranie pľúcnych funkcií v akútnom  
štádiu nebyva možné, príznaky sú dostatočným  
meradlom exacerbácie, sú však aj pacienti, ktorí  
napriek významnému poklesu pľúcnych funkcií  
vnímajú ohrozenie veľmi slabou. Za podstatu kaž-  
dej exacerbácie možno považovať nedostatočne  
potlačený zápal s pretrvávajúcou hyperreaktív-  
nou priedušiek. Medzi neovplyvniteľné faktory sa  
radí infekcia, najmä vírusová. Ostatná inovácia  
GINA sumarizuje v tabuľke na strane 29 ovplyv-  
niteľné faktory predisponujúce na exacerbáciu  
(tabuľka 2).

Napriek tomu, že dobrú kontrolu astmy  
je možné dosiahnuť u väčšiny pacientov,  
prieskumy ukazujú, že v rozvinutých krajinách  
Európy a Severnej Ameriky prekonáva ročne  
exacerbáciu 1/4 až 1/2 astmatikov (13, 14, 15).  
Najčastejšou príčinou exacerbácie je nedosta-  
točná kontrola choroby zapríčinená non-ad-  
herenciou k liečbe. Čo rozhoduje o adherencii  
k liečbe? Preferencie pacientov sú individuálne,  
ale rozhodujúca sa ukazuje jednoduchosť liečby,  
respektíve taká forma liečby, ktorá pacienta „ne-  
obťažuje“. V prípade inhalačnej liečby je nevyh-  
nutné zvoliť taký spôsob liečby, respektíve takú  
inhalačnú pomôcku, z ktorej pacient skutočne  
dokáže a bude inhalovať. Na zabezpečenie  
správnej inhalačnej techniky sú potrebné opa-  
kované návčiky. Rovnako dôležité je aj to, aby  
pacient pri zhoršovaní stavu po inhalácii pocítil  
úľavu. To, že pacient nevníma bezprostredný  
efekt liečby, býva najčastejšou príčinou non-ad-  
herencie k liečbe ICS. Pacientovi sa síce snažíme  
vysvetliť podstatu tejto premenlivej, zvyčajne



**Tabuľka 2.** Ovplyvniteľné faktory predisponujúce na exacerbáciu (upravené podľa 2)

- Nedostatočná kontrola astmy, anamnéza predošlých exacerbácií, anamnéza pohotovosti/hospitalizácie/intubácie (pre astmu)
- Časté – nadmerné užívanie SABA (kritické je > 200 vdychov/mesiac)
- Neužívanie ICS, neužívanie predpísanej liečby, zlá inhalačná technika
- Nízke pľúcne funkcie (FEV1 < 60 % náležitej hodnoty)
- Anamnéza infekcie dýchacích ciest, recidivujúce respiračné infekcie, najmä vírusové
- Expozícia spúšťačom (cigaretový dym, alergény v prípade senzibilizácie)
- Gastroezofágový reflux
- Komorbidity: obezita, rinosinusitída, potvrdená potravinová alergia
- Veľké psychosociálne a socioekonomické problémy
- Eozinofília (v spúte, krvi)
- Gravidita

celoživotnej choroby, ktorá v ňom perzistuje aj v bezpríznakovom období, napriek tomu je však pre mnohých rýchly pocit úľavy rovnako dôležitý ako pre lekára vedomie, že jeho pacient užíva protizápalovú liečbu. Toto je tiež jednou z výhod liečebného režimu využívajúceho v jednom inhalátore dlhodobú kontrolujúcu aj úľavovú liečbu.

### Biologická liečba astmy

Aj do respiračnej medicíny vstúpila, vstupuje a bude čoraz viac vstupovať tzv. biologická liečba – pojem rezervovaný pre ciele liečbu konkrétnych biologických cieľov makromolekulami (monoklonové protilátky proti cytokínom a iným biologicky aktívnym molekulám, fúzne proteíny, analógy receptorov či ich agonistov a pod.). Súčasne sa dynamicky rozvíja výskum a klinické využitie tzv. malých molekúl, t. j. látok molekulovej hmotnosti < 900 Daltonov, ktoré modifikujú vnútrobunkové signalizačné dráhy. Zatiaľ sa medzi biologiká neradia, ale autor článku je presvedčený, že sem patria, pretože ide o vysokocielené farmaká ovplyvňujúce biologické funkcie bunky.

Rozširovanie možností liečby astmy o biologiká súvisí s nárastom poznatkov o patogenéze jej jednotlivých foriem. Medzi jednotlivými pacientmi sú v etiológii, spúšťačoch, klinickom obraze a odpovedi na liečbu významné rozdiely. Jednotlivé formy astmy nazývame fenotypmi a endotypmi astmy (16). Hoci fenotypizácia astmy je iba v začiatkoch, už v súčasnosti vieme rozlíšiť niekoľko charakteristických skupín (klastrov) astmatikov: astma alergická (sprostredkovaná IgE) – nealergická (non-IgE), astma eozinofilová – non-eozinofilová (neutrofilová), astma s obezitou, astma so skorým/neskorým nástupom.

Že má u konkrétneho pacienta zmysel pokúsiť sa identifikovať konkrétny dominantný patomechanizmus (viaceré sa môžu u jedného jedinca prekrývať), dokazujú tisíce úspešne liečených pacientov či už anti-IgE liečbou (aj v SR vyše 10-ročné skúsenosti), alebo anti-IL-5 liečbou (zatiaľ mimo SR). Okrem patomechanizmov sprostredkovaných IgE protilátkami, Th2 lymfocytmi a cytokínom IL-5, respektíve eozinofilnými granulocytmi sa aktuálny výskum a klinické štúdie rôznej fázy sústreďujú na ďalší Th2 cytokín IL-13, ale aj na pacientov so závažnou formou perzistujúcej astmy s dominujúcim Th17 fenotypom (17). Interleukín 17 môže amplifikovať konkrétne signalizačné dráhy závislé od NF- $\kappa$ B, napríklad tie, ktoré sú indukované pôsobením TNF- $\alpha$ , čo je tiež jeden z cytokínov nadmerne produkovaných v dýchacích cestách niektorých pacientov so závažnou formou astmy po alergénovej, ale aj vírusovej expozícii.

IgE protilátky a eozinofily prispievajú k patogenéze u jednotlivých astmatikov rôznou mierou. Hoci sú u alergických astmatikov so skorým nástupom choroby súčasťou patogenézy, paradoxne, i keď je eozinofilový zápal jednou z črt zápalu sprostredkovaného Th2 lymfocytmi, úloha eozinofilov je u mnohých limitovaná. Naopak, pri astme s neskorým nástupom býva ich úloha významná, niekedy dokonca ťažisková (18). Typ astmy s neskorším začiatkom a rôznym stupňom eozinofílie máva závažnejší priebeh ako skorý (atopický) typ. Rozdelenie na tieto 2 základné fenotypy je praktické, treba si však uvedomiť, že vzhľadom na komplexnú genetiku astmy, aj tieto sa môžu ďalej deliť na viaceré endotypy, zatiaľ však na podrobnejšie delenie chýbajú rutinné markery.

Výšetrovanie eozinofílie v spúte potvrdilo bunkovú heterogenitu pacientov s astmou, preto neprekvapí, že liečba monoklonovými anti-IL-5 protilátkami sa ukázala jednoznačne účinná iba u selektovaných pacientov s kortikodependentnou astmou a opakovane potvrdenou eozinofíliou v spúte vyše 2,5 % (19). Keďže meranie eozinofílie v spúte nie je súčasťou každodennej rutiny, navyše eozinofília je u astmatika systémový prejav, záujem sa sústredil na hodnotu eozinofilov v periférnej krvi. Aká hodnota eozinofílie v krvi sa považuje u astmatika za „pozitívnu“, t. j. pri splnení ďalších indikačných kritérií za indikačnú na prípadnú anti-IL-5 liečbu? Ukázalo sa, že senzitivita počtu eozinofilov v krvi viac ako 0,3 G/l detegovať eozinofilový fenotyp astmy je 59 %, špecifita je 65 %, presnosť 63 % a pozitívna prediktívna hodnota je 50 %. Pri použití vyššej

cut-off hranice sa pozitívna prediktívna hranica zvyšuje – napríklad pri použití prahovej hodnoty 0,4 G/l je predikcia eozinofílie v spúte vyššej ako 3 % významne vyššia (20).

Na Slovensku sa vyše 10 rokov používa anti-IgE liečba omalizumabom. Dá sa povedať, že po počiatočnom rezervovanom prístupe sa z tejto prídavnej liečby (krok 5 GINA) stala rutinná súčasť liečby závažnej alergickej astmy – na Slovensku je súčasne liečených vyše 600 pacientov. Ako sme uviedli, v súčasnosti je u pacientov s eozinofilovou astmou so závažným, na štandardnú liečbu refraktérnym priebehom súčasťou smerníc aj prídavná anti-IL5 liečba (mepolizumab, reslizumab). Žiaľ, zatiaľ nebola v SR žiadna anti-IL5 liečba na liečbu astmy kategorizovaná, a tak je pre našich pacientov s týmto typom astmy nedostupná.

Autor si je vedomý, že do klinickej praxe prichádzajú a budú prichádzať stále nové biologiká, oblasť liečby astmy nevyvíjajú, čo bude farmakologický manažment našich pacientov ďalej predražovať. Na druhej strane, ak chceme patriť do vyspelej časti sveta, platcovia zdravotnej starostlivosti nemôžu pred touto skutočnosťou zatvárať oči. Pri správnom výbere pacientov a správnom následnom manažmente pacientov na biologikách však nemusí biologická liečba znamenať neúnosné navýšenie nákladov, naopak, v konkrétnych prípadoch ich môže dokonca šetriť (ušetrenie iných liekových nákladov, pohotovostných ošetrovaní, hospitalizácií, zachovanie pracovnej schopnosti – aj na Slovensku sa už musí efektivita liečby počítať týmto spôsobom!). Jednou z možných ciest, ako by sa dala indikácia biologik „ustrážiť“, ale pritom by sa dostali k tým pacientom, ktorí si ju naozaj „zaslúžia“, je vytvorenie stredísk biologickej liečby – v našom prípade centier pre biologickú liečbu závažnej, na štandardnú liečbu refraktérnej astmy.

### Záver

O úspechu liečby každej choroby rozhoduje správna diagnóza a správne zvolená liečba. Astma je chronická zápalová choroba dolných dýchacích ciest s komplexnou a veľmi individuálnou patogenézou. Naše liečebné stratégie by sme preto mali voliť individuálne, s prihliadnutím nie iba na charakter choroby, ale aj jej nositeľa, čiže pacienta. V blízkej budúcnosti môžeme očakávať spresnenie fenotypizácie astmatikov a ruka v ruku s ním aj príchod nových biologik. Naša predstava „ušiť pacientovi liečbu na mieru“ tak môže nadobudnúť čoskoro veľmi konkrétne kontúry.

Ani tá najlepšia liečba však nevedie k cieľu – kontrole nad chorobou – pokiaľ ju pacient správne neužíva. Pri neúspechu liečby musíme zakaždým vyhodnotiť, čo môže za neúspechom stáť. Prehodnotiť diagnózu, liečbu a spoluprácu pacienta. Zakaždým treba hľadať nie len takú liečbu, o ktorej sme my presvedčení, že je pre daného pacienta tá najlepšia, ale súčasne takú, ktorú bude pacient akceptovať a aj správne užívať.

## Literatúra

1. *The Global Asthma Network* [online]. Available from: <[http://www.globalasthmareport.org/resources/Global\\_Asthma\\_Report\\_2014.pdf](http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf)>.
2. *Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [online]. Updated 2017. Available from: <<http://www.ginasthma.org/>; <[www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)>.
3. Hrubíško M, Čižnár P, et al. *Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu*. Bonus; 2010: 96.
4. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: The goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012; 33: 405–17.
5. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama*. 2016; 315: 1715–25.
6. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 568–75.e7.
7. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 600–8.
8. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD007313.
9. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12: CD009019.
10. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 23–31.
11. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 32–42.
12. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130: 1733–43.
13. O'Connor RD, Bleecker RD, Long A, et al. Subacute lack of asthma control and acute asthma exacerbation history as predictors of subsequent acute asthma exacerbations: evidence from managed care data. *Journal Asthma* 2010; 47(4): 422–8.
14. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006; 61: 722–728.
15. Wei H, Zhou T, Wang L, et al. Current asthma control predicts future risk of asthma exacerbation: a 12-month prospective cohort study. *Chin Med J*. 2012; 125(17): 2986–2993.
16. Lötvall J, Cezmi A, Akdis MD, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 355–360.
17. Choy DF, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma [online]. *Sci. Transl. Med*. 2015; 7: 301ra129. Available from: <<http://stm.sciencemag.org/content/7/301/301ra129.full>>.
18. Amin K, Janson C, Bystrom J. Role of Eosinophil Granulocytes in Allergic Airway Inflammation Endotypes. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2016; 84: 75–85.
19. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360: 985–93.
20. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1125–32.

### Doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie  
a alergológie OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
[martin.hrubisko@ousa.sk](mailto:martin.hrubisko@ousa.sk)

