

ASTMA A JEJ EXACERBÁCIE VO SVETLE NAJNOVŠÍCH POZNATKOV

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Odd. klinickej imunológie a alergológie OUSA, Bratislava

Autor približuje najnovšie pohľady na definíciu a diagnózu astmy. Napriek nespornému nárastu poznatkov o jej patogenéze a liečbe, exacerbácie ostávajú obávanou komplikáciou. Na exacerbáciách sa podieľa celý rad vyvolávačov a spúšťačov: vrodená porucha antiinfekčnej imunity, vírusy, alergény, polutanty a ďalšie. Každá prekonaná exacerbácia je významným nezávislým rizikovým faktorom budúcej exacerbácie. Rozhodujúcou prevenciou exacerbácií je stupeň dosiahnutej kontroly nad ochorením. Pre dosiahnutie a udržanie kontroly nad astmou je podstatná účinná protizápalová liečba a súčasne spolupráca pacienta, najmä jeho adherencia k liečbe. Účinné farmaká s možnosťou podávania raz denne sú z tohto pohľadu veľkým prínosom.

PRIEDUŠKOVÁ (BRONCHIÁLNA) ASTMA – DEFINÍCIA, DIAGNÓZA

Priedušková astma je chronickou, zvyčajne celoživotnou chorobou. V posledných desaťročiach sa poznatky o jej patogenéze a liečbe významne rozšírili a astma sa stala ochorením, ktoré ak je adekvátne liečené, umožňuje väčšine postihnutých žiť plnohodnotný život. Na druhej strane, napriek nespornému pokroku v liečbe a manažmente (stratégia liečby, postup pri zhoršení, vyhýbanie sa spúšťačom...) na astmu musíme nazeráť ako na labilnú chorobu, ktorej priebeh sa môže kedykoľvek zhoršiť a ohroziť postihnutého nie iba náhlou zmenou kvality života, ale potenciálne aj na živote. Takéto zhoršenie priebehu astmy nazývame exacerbáciou.

Hoci si asi každý lekár povie, že vie, čo je astma, stále sa v terénne stretáme s jej zamieňaním s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, preto nezaškodí pripomenúť definíciu. Je to aktuálne aj preto, že v ostatnej inovácii smerníc na liečbu astmy došlo po dlhých rokoch k jej predefinovaniu.

Do mája 2014 platila nasledovná definícia^{1,2}: „bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, v ktorom zohrávajú úlohu mnohé bunky a bunkové elementy. Chronický zápal je spojený s hyperreznzivitou dýchacích ciest, ktorá vedie k opakovaným epizodám hvízдания, dýchavice, tiesne na hrudníku a kašľa predovšetkým v noci a v skorých ranných hodinách; tieto epizódy sú zvyčajne spojené s rozsiahlym, ale variabilným obmedzením prietoku vzduchu v dýchacích cestách, ktorá je často reverzibilná spontánne alebo po liečbe“. Pri ostatnej revízii Globálnej iniciatívy na liečbu astmy sa definícia astmy zjednodušila a priblížila klinickej praxi³: „**bronchiálna astma je heterogénne ochorenie postihujúce 1-18 % populácie rôznych krajín zvyčajne charakterizované chronickým zápalom v dýchacích cestách. Definuje ju výskyt respiračných symptómov, akými sú hvízдание, dýchavica, tieseň na hrudníku a kašeľ, ktoré sú variabilné z hľadiska intenzity aj 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 vzduchu³. Pre astmu je typický viac ako jeden príznak, zhoršovanie príznakov v noci alebo pri vstávaní a pri kontakte s charakteristickými spúšťačmi (najmä vírusová infekcia, pozri ďalej). Potvrdenie variability expiračného prietoku je zásadnou podmienkou diagnózy astmy, pričom však toto možno overiť viacerými postupmi. Buď sa pri stanovení diagnózy aspoň raz zistí znížený jednosekundový výdych (FEV₁), respektíve znížený pomer FEV₁ a vitálnej kapacity (FEV₁/FVC), alebo sa dokáže variabilita vrcholového expiračného prietoku vzduchu (PEF) o viac ako 20 %. Astma je však natoľko v čase premenlivou chorobou, že toto sa nemusí podať zistiť, za dôkaz astmy sa preto alternatívne považuje aj nasledovné: pozitívny bronchodilatačný test (po inhalácii 400 ug salbutamolom stúpne FEV₁ o viac ako 12 %, resp. viac ako 200 ml, alebo signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií po 4 týždňoch protizápalovej liečby (FEV₁ o 12 % resp. o 200 ml), alebo pozitívny bronchoprovokačný test (po inhalácii histamínu alebo acetylcholínu, prípadne špecifického alergénu). Optimálne je zdokumentovať

dôkazy pre diagnózu astmy ešte pred začiatkom liečby kontrolórom, pretože je oveľa ťažšie potvrdiť diagnózu po tom, ako sa začala liečba.

HODNOTENIE PRIEBEHU A EXACERBÁCIA ASTMY

Termíny, ako ťažká astma, zhoršená - nekontrolovaná astma a exacerbácia astmy sa často zamieňajú, mali by sme ich však rozlišovať. Pojem **ťažká astma** je vyjadrením závažnosti choroby – je v ňom zahrnutá aj intenzita liečby potrebná k dosiahnutiu kontroly. Termín **kontrola astmy** (kontrola nad ochorením) by sme mali používať v súvislosti s vyjadrením skutočnosti, do akej miery sa nám podarilo liečbou / manažmentom potlačiť prejavy choroby. Dosiahnutá kontrola súčasne vyjadruje budúce riziko zhoršenia a exacerbácie. Pojem **exacerbácia** vyjadruje epizódu zhoršenia symptómov. Často sa namiesto tohto termínu používajú spojenia, ako akútna astma, atak astmy, či status asthmaticus, pre jednotnosť terminológie by sme však mali jednoznačne uprednostniť slovo exacerbácia⁴.

Exacerbácia astmy sa definuje ako **epizódy progresívneho zhoršenia dýchavice, kašľa, pískania alebo tiesne na hrudníku, alebo ich kombinácia**^{1,2,3}. Exacerbácie charakterizuje pokles expiračného prietoku, ktorý možno kvantifikovať meraním pľúcnych funkcií, i keď pri ťažkej exacerbácii toto nie je technicky možné vykonať. Príznaky sú väčšinou postačujúcim meradlom exacerbácie; vznikajú zvyčajne postupne, ale nástup môže byť aj rýchly. Poznáme však aj podskupinu pacientov ktorí napriek významnému poklesu pľúcnych funkcií vnímajú ohrozenie veľmi slabou. Pokročilú exacerbáciu alebo jej prudký nástup sprevádza respiračná insuficiencia, ktorú kvantifikujeme meraním krvných plynov.

Príčiny postupného či náhleho zhoršenia astmy sú pestré - od nedodržiavania liečebného režimu (svojoľná zmena dávkovania, vynechávanie liečby), cez nedodržiavanie odporúčenej životosprávy (vyvarovanie sa kontaktu s vylúčiteľnými spúšťačmi) či pracovných podmienok (pretrvávajúci kontakt so spúšťačom v práci) až po infekciu. Hoci časť exacerbácií ostáva bez objasnenej príčiny, treba zdôrazniť, že väčšina exacerbácií sa dá správnym manažmentom astmy predísť⁵. Súhrnne možno za podstatu každej exacerbácie označiť **nepotlačený zápal** a pretrvávajúcu **hyperreaktivitu priedušiek**.

KLASIFIKÁCIA EXACERBACÍ

Posúdiť závažnosť exacerbácie je z pohľadu jej manažmentu kľúčové. Okrem aktuálneho stavu rozhoduje anamnéza predošlých dní, resp. týždňov, na akej liečbe bol pacient doteraz (a ako ju užíval), vek pacienta, komorbidity. Exacerbácie sa zvyčajne rozdeľujú podľa závažnosti na ľahké, stredne ťažké, ťažké a život ohrozujúce. Hodnotí sa stupeň dýchavice, schopnosť reči, frekvencia dýchania, používanie pomocných dýchacích svalov, vťahovanie jugula, piskoty, frekvencia srdca, ak sa dajú zmerať, tak hodnoty pľúcnych funkcií a ich prípadná zmena po bronchodilatačnej liečbe a v ne-



zdravé priedušky

priedušky astmatika



poslednom rade hodnoty krvných plynov; takéto delenie je však komplikované. Pre rozhodnutie „ako ďalej“ sa odporúča jednoduchšie delenie na mierne (moderate) a závažné (severe) exacerbácie^{6,7}.

Mierna („lahká“) exacerbácia je stav charakterizovaný zvýšeným používaním uvoľňovačov priedušiek a nočným budením, pričom hodnoty vrcholového výdychu (PEF) sú znížené o menej ako 20 % (menej spoľahlivý marker). Ako **závažná** („ťažká“) exacerbácia astmy sa definuje stav vyžadujúci užitie systémových kortikosteroidov ≥ 3 dni, stav vedúci k potrebe návštevy pohotovosti s podaním systémových steroidov, alebo vedúci k hospitalizácii, a tiež zníženie hodnoty PEF o viac ako 20 %. Mierne exacerbácie možno zvládnuť aj ambulantne a pacienta môžeme s plánom ďalšieho postupu poslať domov, závažné exacerbácie sú potenciálnym rizikom ohrozenia života a vyžadujú liečbu a sledovanie v nemocničných podmienkach s potrebou monitorovania vývoja klinického stavu, obštrukcie dýchacích ciest, saturácie kyslíka a kardiálnych funkcií^{1,2,6}.

Zvláštnu pozornosť treba venovať pacientom s vysokým rizikom úmrtia. Vyžadujú dôsledné sledovanie a musia byť poučení o nutnosti vyhľadať urgentnú lekársku pomoc hneď v úvode zhoršovania stavu. Rizikoví sú najmä pacienti:

- s anamnézou tzv. fatálnej (near-fatal) astmy vyžadujúcej už v minulosti intubáciu a mechanickú ventiláciu,
- ktorí boli v ostatnom roku hospitalizovaní alebo ošetrovaní na pohotovosti (pre astmu),
- ktorí užívajú alebo len nedávno prestali užívať perorálne kortikosteroidy,
- ktorí aktuálne neužívajú inhalačné kortikosteroidy,
- ktorí často užívajú prieduškové uvoľňovače, najmä tí, ktorí potrebujú >1 balenie salbutamolu / ekvivalentu mesačne,
- s anamnézou psychiatrického ochorenia alebo psychosociálnych problémov,
- s anamnézou nespôupráce pri liečebnom pláne.

PRÍČINY EXACERBÁCIÍ

Za hlavné príčiny exacerbácií astmy sa považujú **faktory prostredia** (infekčné agens, alergény, znečistené ovzdušie, chemické a fyzikálne faktory, stres, námaha, chladný vzduch, profesijná záťaž) a **nedostatočná kontrola astmy**. Na patogenéze exacerbácií sa zúčastňujú rôzne bunkové elementy a ich pôsobky. Sú to bunky prezentujúce antigén, viaceré subpopulácie T lymfocytov, eozinofily, mastocyty, bunky epitelu, endotelu, hladkých svalov a ďalšie; z humorálnych faktorov sa uplatňuje imunoglobulín E a jeho receptory, cytokíny, chemokíny, leukotriény a ďalšie^{8,9}.

I keď obrazy exacerbácií a ich príčiny sa medzi pohlaviami nelíšia, pozoruje sa intersexuálny rozdiel v náchylnosti k exacerbácii v závislosti od veku: mužské pohlavie je

rizikovejšie v detskom veku, ženy majú vyššie riziko exacerbácií v dospelosti^{1,2}. V štúdiách zameraných na rizikové faktory exacerbácií sa opakovane potvrdili nasledovné faktory^{1-3,9-14}, pričom u väčšiny pacientov sa uplatnia viaceré predisponujúce faktory súčasne:

- anamnéza predošlých exacerbácií,
- nedostatočná kontrola astmy,
- zlá inhalačná technika,
- nespôupráca pacienta s lekárom, resp. nedodržiavanie liečebného režimu (nonkompliancia) a nonadherencia k liečbe,
- anamnéza infekcie dýchacích ciest, recidivujúce respiračné infekcie,
- atopia, alergická nádcha a perzistujúca rinosinusitída, kontakt s alergénom,
- anamnéza alergie / astmy u príbuzných,
- gastro-ezofágový reflux,
- vyšší vek,
- psycho-sociálne faktory (nízky socio-ekonomický status, nedostupnosť lekárskej starostlivosti, psychologické dysfunkcie a psychické ochorenia),
- poruchy spánkového dýchania,
- fajčenie,
- obezita.

Najdôležitejším odkazom pre našu každodennú prax je však poznatok zo súhrnov klinických štúdií, ktoré sa problematikou exacerbácií zaoberali: **užívanie protizápalovej liečby**, v prvom rade dostupnosť inhalačných kortikosteroidov, a tam kde sú dostupné, adherencia k liečbe, sú rozhodujúce faktory znižujúce pravdepodobnosť exacerbácie^{15,16}. Treba zdôrazniť, že anamnéza už prekonanej exacerbácie a aktuálna exacerbácia sú významným rizikovým faktorom pre exacerbáciu do budúcnosti^{11,17}.

INFEKCIA – NAJČASTEJŠIA PRÍČINA EXACERBÁCIE ASTMY

Až v 80 % exacerbácií je spúšťajúcou príčinou vírusová infekcia. Hlavným etiologickým agensom sú u dospelých aj u detí **rinovírusy** spôsobujúce bežné prechladnutia (2/3 prípadov)^{9,14,18}. Na exacerbáciách astmy sa môžu podieľať aj iné vírusové infekcie (RSV, koronavírusy, coxackie, echo, parainfluenza, influenza, metapneumovírusy a ďalšie). Úloha RSV vírusov sa však viac spája s pískaním celkom malých detí spôsobeným bronchiolitídou, ako so skutočnými exacerbáciami astmy.

Príčinou, prečo virózy vedú u astmatikov k exacerbácii, je deficientná tvorba interferónov (IFN) ako následok zníženej funkcie subpopulácie pomocných Th1 lymfocytov u väčšiny chorých na astmu¹⁹. U dospelých astmatikov väčšinou sama vírusová infekcia nestačí, najčastejšou základnou príčinou exacerbácie je aj pri viróze **nedostatočná kontrola zápalu**.

Astmatici sú zvýšene vnímaví aj k bakteriálnym a hubovým / kvasinkovým infekciám. Predpokladá sa že môže ísť o širšiu **poruchu antiinfekčnej imunity**, než iba deficientnú tvorbu IFN. Niektorí autori ukázali zníženú odpoveď astmatikov, resp. ich makrofágov, na stimuláciu lipopolysacharidom, pričom stupeň deficiencie koreloval so závažnosťou exacerbácie astmy²⁰.

Ako spúšťač exacerbácií astmy sa často uvádza infekcia tzv. atypickými patogénmi, ako *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae*. Výsledky štúdií zameraných na ich úlohu pri exacerbácii astmy však priniesli rozporné závery. Rozdiely v štúdiách môžu byť dané aj rôznou epidemiologickou situáciou v rôznych krajinách. Úloha *M. pneumoniae* môže byť významnejšia, keďže sa ukázalo, že tento mikroorganizmus podporuje zápalovú reakciu, ktorej následkom je infiltrácia sliznice mastocytmi a produkcia IgE protilátok²¹. Do súvislosti s úlohou niektorých baktérií sa dávajú aj pozorovania, že makrolidové antibiotiká a telitromycín môžu viesť k stabilizácii astmy a prevencii exacerbácií. Pretože vo viacerých štúdiách sa použili sub-antibiotické dávky, predpokladá sa ich imunomodulačný efekt. Nedávno publikovaná randomizovaná, dvojito slepo kontrolovaná štúdia s azitromycínom ale nepriniesla jednoznačný výsledok. V tejto štúdií azitromycín u pacientov s ťažkou astmou neredukoval počet ťažkých exacerbácií a infekcií dolných dýchacích ciest; v subanalýze sa však zistila významná redukcia exacerbácií v skupine non-eozinofilovej ťažkej astmy²².



Z KLINICKEJ PRAXE

Fínski autori pomocou PCR porovnávali u astmatikov a neastmatikov v spute a / alebo v steroch z hltana prítomnosť rinovírusov (významne viac ako u neastmatikov) a baktérii *C. pneumoniae* a *Bordetella pertussis* (žiadne rozdiel oproti neastmatikom). Prítomnosť každého z troch uvedených mikroorganizmov sa spája s horšími pľúcnyimi funkciami a s vyššou frekvenciou symptómov v porovnaní s negatívnymi pacientmi²³.

Huby sa uplatňujú viacerými mechanizmami. V prvom rade sa podieľajú na senzibilizácii (alergia na antigény *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Candida* a iné), ale takisto sa za istých okolností uvedené a iné druhy môžu správať ako infekčné agens. Známe sú výsledky prác, keď eliminácia hubovej infekcie z respiračného traktu mala za následok výraznú úpravu klinického stavu astmatikov, jednoznačné potvrdenie randomizovanými kontrolovanými štúdiami však chýba. Účinnosť antimykotickej liečby sa dá predpokladať iba u malej, presne definovanej skupiny astmatikov.

Je známe, že senzibilizácia alergénmi *A. tenuis* je rizikovým faktorom pre rozvoj aj perzistenciu astmy, resp. pre ťažkú astmu so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Deti aj dospelí senzibilizovaní alergénmi alternárie majú v porovnaní s nesenzibilizovanými zvýšený výskyt symptómov astmy, zvýšené riziko akútneho záchvatu astmy a návštevy pohotovosti, respektíve až 5-násobné riziko vzniku astmy, ak astmou ešte netrpia²⁴⁻²⁷. Významnú úlohu môžu zohrávať aj hubové proteázy, ktoré sú ligandmi receptorov aktivovaných proteázami – po ich stimulácii dochádza k Th₂ imunitnej odpovedi a k zvýšenej syntéze IgE protilátok^{28, 29}.

OSTATNÉ VYVOLÁVAČE A SPŮŠŤAČE EXACERBÁCIÍ

Ako ďalšie faktory prispievajúce k exacerbácii sa uplatňujú vnútorné, vonkajšie a pracovné **polutanty**, ako tabakový dym, splošiny horenia/kúrenia, produkty benzínových a/alebo dieselových motorov, ozón, vysoko reaktívne chemické látky, inhalačné alergény zvierat, pelu a z iných zdrojov. Uplatňujú sa väčšinou ako spolupôsobiace ko-faktory s vyššie uvedenými dominantnými činiteľmi.

Najčastejším interiérovým polutantom je **tabakový dym**, či už vo forme aktívneho alebo pasívneho fajčenia. Pasívne dýchanie tabakového dymu sa spája s ťažším priebehom RSV bronchiolitídy spôsobenej RSV³⁰, sklonom k perzistencii hvádzania detí³¹, ako aj ťažším priebehom astmy³². Je známe, že expozícia cigaretovému dymu prispieva ku vzniku IgE senzibilizácie, detailné mechanizmy, ktorými zložky tabakového dymu k uvedeným skutočnostiam prispievajú, však nateraz nepoznáme. Ostatné polutanty, najmä ozón, oxidy dusíka a častice z dieselových motorov, môžu zvyšovať zápal sliznice dýchacích ciest a ich hyperreaktivitu. Uplatňuje sa účinok voľných radikálov, toxické aj mechanické poškodenie respiračného epitelu, stimulácia tvorby / uvoľňovania prozápalových mediátorov a stimulácia nociceptívnych receptorov a autonómneho nervového systému^{33, 34}. Z profesijných triggerov sa uplatňujú nealergénne aj alergénne vplyvy. Fyzikálne – chemicky účinkujú plyny, dymy, prchavé látky, čistiace / dezinfekčné prostriedky; alergény vyvolávajú tvorbu špecifických IgE protilátok.

SPOLUPÔSOBENIE VYVOLÁVAČOV A SPŮŠŤAČOV

Vyvolávače a spúšťače exacerbácií pôsobia spoločne. Jeden trigger zvyčajne účinkuje ako iniciátor zápalu. Ak súčasne pôsobí ďalší, účinkuje už v „tlejúcom“ teréne a zápal sa prehľbuje. Iniciácia jedným triggerom teda zvyšuje vnímavosť k druhému. Aditívny efekt viacerých rizikových faktorov exacerbácií potvrdili britskí autori v skupine pacientov prijatých do nemocnice pre exacerbáciu astmy³⁵. Kontrolnú skupinu tvorili ambulantní pacienti so stabilnou astmou a pacienti hospitalizovaní pre nerespiračné ochorenie. Rinovírusová infekcia overená pomocou PCR sa zistila významne častejšie u pacientov s exacerbáciou astmy. Títo boli súčasne častejšie senzibilizovaní celoročnými alergénmi (roztoče, mačka, pes). Aj expozícia alergénu bola u senzibilizovaných rizikom pre prijatie do nemocnice, avšak výrazne najrizikovejšia bola kombinácia senzibilizácie, vysokej expozície alergénu a infekcie RV. Ďalším významne spolupôsobiacom faktorom sa ukazuje znečistenie ovzdušia.

STUPEŇ KONTROLY NAD ASTMOU AKO ROZHODUJÚCI FAKTOR EXACERBÁCIÍ

Astma je variabilné ochorenie s fluktuáciou symptómov a kontroly ochorenia. Dôležitým cieľom je minimalizovať variabilitu vo všetkých jej aspektoch, čiže dosiahnutie najlepšej možnej kontroly a tým aj zníženia rizika nežiaducich udalostí v ďalšom priebehu ochorenia, pretože aktuálny stupeň kontroly astmy je najdôležitejším rizikovým faktorom exacerbácie astmy v aktuálnom čase aj v budúcnosti, vrátane rizika úmrtia na akútnu astmu. Napriek tomu, že kontrolu astmy je možné dosiahnuť u takmer 90 % pacientov, prieskumy ukazujú, že v rozvinutých krajinách Európy a Severnej Ameriky prekonáva ročne exacerbáciu ¼ až ½ astmatikov^{6, 13, 15, 16, 27, 36}.

V nedávnej štúdií sa u takmer 98 % pacientov ošetrovaných na pohotovosti pre závažnú exacerbáciu ukázalo, že ich choroba nebola v predchodí kontrolovaná³⁷. Rovnako sa ukázalo, že čím lepšie skóre dosiahol astmatik v jednoduchom teste kontroly astmy, tým menšiu mal pravdepodobnosť jej exacerbácie³⁶. Okrem kontroly nad ochorením je ďalším nezávislým faktorom anamnéza už prekonanej exacerbácie/exacerbácií¹¹, a tiež práve prekonávaná exacerbácia je rizikovým faktorom budúcej exacerbácie¹⁷. Viaceré štúdie ukázali, že dôležitá je aj závažnosť exacerbácie. Prekonaná závažná exacerbácia je významným rizikovým faktorom pre budúcu závažnú („ťažkú“) exacerbáciu – podľa niektorých štúdií je riziko v porovnaní s astmatikmi bez anamnézy exacerbácie až 6-násobné^{38, 39}. Riziko pritom nezávisí od východiskovej závažnosti astmy, dĺžky jej trvania a ani od prítomnosti alergických spúšťačov v prostredí³⁸. Pod zorným uhlom týchto poznatkov treba vnímať neustále zdôrazňovanú potrebu „kontrolovať dosiahnutú kontrolu“ nad ochorením.

FARMAKOTERAPIA A MANAŽMENT CHOROBY

Na tomto mieste treba uviesť jedno závažné odporúčanie z ostatných medzinárodných smerníc³. V prípade, že sa nám ani dostatočne „silnou“ anti-astmatickou liečbou nedarí dosiahnuť zlepšenie stavu pacienta, treba sa zamyslieť nad správnosťou diagnózy! Ak sme si diagnózou istí, platí, že o dosiahnutí a udržaní kontroly nad astmou rozhoduje správne zvolená **protizápalová liečba a miera pacientovej adherencie** k nej. Podobne ako v prípade kontroly, existuje priamy vzťah medzi adherenciou k anti-astmatickej medikácii a rizikom exacerbácie⁹.

Čo rozhoduje o adherencii k liečbe? Preferencie pacientov sú individuálne, ale rozhodujúca sa ukazuje jednoduchosť liečby, resp. taká forma liečby, ktorá pacienta „neobťažuje“. V zásade platí, že väčšina pacientov uprednostní tabletku pred inhalačnou liečbou, aj toto je však individuálne. Stále platí, že najúčinnjšími protizápalovými liekmi sú inhalačné kortikosteroidy (ICS). Blokátor leukotriénových receptorov (LTRA) montelukast síce spĺňa kritériá „ideálnej tablety“ – užíva sa 1-krát denne, v monoterapii však býva účinný iba u pacientov s miernym stupňom choroby, navyše ani v tejto skupine astmatikov nie sú všetci respondéri na tento typ liečby.

Pravidelné užívanie ICS vedie u väčšiny pacientov aj v nízkych dávkach (200 µg flutikazónpropionátu denne) k spoľahlivému dosiahnutiu klinickej kontroly, zníženiu intenzity zápalu v dýchacích cestách aj rizika remodelácie priedušiek⁴⁰. Už nízke dávky ICS významne znižujú riziko úmrtia⁷. Vysoké dávky potentného ICS, ako napríklad 800 µg mometazónfuroátu denne, majú masívny protizápalový účinok, ktorý sa prejavuje u pacientov s ťažkou kortiko-dependentnou astmou vo významnom znížení dávky systémových kortikoidov, alebo dokonca v možnosti ich úplného vysadenia⁴¹.

Opakovane sa potvrdilo, že väčšina pacientov po individuálne dlhom čase prestáva pravidelne užívať ICS. Adherencia k liečbe ICS pritom dokázateľne určuje kvalitu kontroly astmy a riziko jej komplikácií. Na základe rozsiahlej analýzy ročnej databázy starostlivosti o široké spektrum astmatikov možno konštatovať, že vysoká adherencia je určujúcim faktorom pre vysokú mieru kontroly a naopak, nízka adherencia sa spája s nedostatočnou kontrolou astmy. Jedným z rozhodujúcich faktorov adherencie je frekvencia dávkovania: medzi užívaním 1-krát denne a 2-krát denne sa zistil významný rozdiel. Pri užívaní 2-krát denne až štvrtina pacientov užíva ICS iba do

Jednoduchého
na astmu
nemám čas...

Nová kombinácia IKS/LABA pre pacientov,
ktorí nie sú kontrolovaní na liečbe
samotným IKS a SABA p.p.

RELVAR[®] ELLIPTA[®]

(flutikazónfuroát/vilanterol v práškovom inhalátore)

Praktická účinnosť

Relvar Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
Relvar Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

Skrátená informácia o lieku:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. Umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Držiteľ registračného rozhodnutia: Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, Spojené kráľovstvo. Zloženie: Každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 92 µg flutikazónfuroátu a 22 µg vilanterolu (vo forme trifenatátu) alebo 184 µg flutikazónfuroátu a 22 µg vilanterolu (vo forme trifenatátu). U zodpovedajúcej jednotkovej dávky 100 alebo 200 µg flutikazónfuroátu a 25 µg vilanterolu (vo forme trifenatátu). Pomocná látka so známym účinkom: Každá inhalovaná dávka obsahuje približne 25 mg laktózy (vo forme monohydrátu). Lieková forma: Dávkovaný inhalačný prášok. Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, adrenergiká a iné liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, ATC kód: R03AK10. Indikácie: Astma: Pravidelná liečba astmy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších v prípadoch, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (s dlhodobou pôsobiacim beta2-agonistom a inhalačným kortikosteroidom): u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačnými krátkodobými pôsobiacimi beta2-agonistami používanými podľa potreby. CHOCHP: Symptomatická liečba dospelých s CHOCHP s hodnotou FEV1 < 70 % referenčnej hodnoty (po podaní bronchodilatancia), ktorí majú v anamnéze exacerbácie napriek pravidelnej bronchodilatačnej liečbe. Dávkovanie: Astma: Dospelí a dospievajúci vo veku od 12 rokov a starší: Jedna inhalácia Relvaru Ellipta 92/22 alebo 184/22 mikrogramov jedenkrát denne. Ak pacienti nie sú dostatočne kontrolovaní Relvarom Ellipta 92/22 mikrogramov, dávku možno zvýšiť na 184/22 mikrogramov. Maximálna odporúčaná dávka je Relvar Ellipta 184/22 mikrogramov jedenkrát denne. Deti mladšie ako 12 rokov: Bezpečnosť a účinnosť Relvaru Ellipta u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené v indikácii astmy. K dispozícii nie sú žiadne údaje. CHOCHP: Dospelí vo veku 18 a viac rokov: Jedna inhalácia Relvaru Ellipta 92/22 mikrogramov jedenkrát denne. Relvar Ellipta 184/22 mikrogramov nie je určený pre pacientov s CHOCHP. Porucha funkcie pečene: Pri podávaní lieku je potrebná obozretnosť. Maximálna dávka pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene je 92/22 mikrogramov. Spôsob podávania: Relvar Ellipta je určený len na inhalačné použitie. Má sa podávať každý deň v rovnakom čase. Konečné rozhodnutie o tom, či sa má dávka užívať ráno alebo večer, sa má ponechať na lekára. Kontraindikácie: Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Osobitné upozornenia: Flutikazónfuroát/vilanterol sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy alebo akútnej exacerbácie CHOCHP, ktoré si vyžadujú krátkodobú pomoc bronchodilatanciam. Má sa podávať obozretno pacientom s pľúcnou tuberkulózou alebo pacientom s chronickými alebo neliečenými infekciami. Interakcie: Treba sa vyhnúť súbežnému použitiu neselektívnych aj selektívnych blokátorov beta2-adrenergických receptorov, pokiaľ neexistujú závažné dôvody na ich použitie. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. s ketokonazolom, ritonavírom) sa odporúča sa obozretnosť, keďže môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii flutikazónfuroátu aj vilanterolu. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu týchto liekov. Nemá sa používať spolu s inými dlhodobými pôsobiacimi agonistami beta2-adrenergických receptorov. Nežiaduce účinky: veľmi časté: bolesť hlavy, nazofaryngitída; časté: pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, chrípka, kandidóza ústnej dutiny a hrdla, orofaryngálna bolesť, sinusitída, faryngitída, rinítida, kašeľ, dysfónia, bolesť brucha, artralgia, bolesť chrbta, zlomeniny, pyrexia; menej časté: extrasystoly. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Dátum poslednej revízie textu: 11/2013

Pred predpísaním sa oboznáňte s úplnou informáciou o lieku.

Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie:

GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2, tel.: 02/48 26 11 11, fax: 02/48 26 11 10, www.gsk.sk

Kontakt pre prípad hlásenia nežiaducich účinkov: 0911 421 045, sk-safety@gsk.com

Dátum prípravy: máj 2014

SK/FFT/0005/14a



30 % predpísanej dávky (!), pri užívaní 1-krát denne je tento podiel neužívajúcich významne nižší⁴².

Najlepšie výsledky z hľadiska stupňa adherencie aj kontroly astmy dosahujú pacienti užívajúci účinný ICS umožňujúci jednoduchý dávkovací režim 1-krát denne, akým je napr. mometazónfuroát či ciklezonid¹⁸. Túto skutočnosť potvrdzujú aj ďalšie štúdie porovnávajúce ICS dávkaný 1-krát denne s ICS podávaným 2-krát denne. Ukázala sa štatisticky významne vyššia adherencia k ICS podávanému 1-krát denne (mometazónfuroát) v porovnaní s ICS podávaným 2-krát denne (flutikazónpropionát), s čím pravdepodobne súvisel aj menší počet kanistrov uvoľňovača predpísaných počas sledovaného obdobia⁴³. Pri porovnaní mometazónfuroátu (1-krát denne) s beklometazón-dipropionátom (2-krát denne) sa zistila nielen vyššia adherencia k liečbe a nižšia spotreba uvoľňovačov, ale aj nižšia miera exacerbácií⁴⁴.

Samozrejme, pri indikácii liečby zvažujeme mnohé okolnosti (o.i. aj typ inhalačnej pomôcky a schopnosť pacienta „spolupracovať s ňou“), ale možnosť podávať ICS 1-krát denne treba zvažovať vždy - u nového pacienta, aj pri kontrole pacienta, u ktorého zistíme nedostatočne kontrolovanú astmu. V britskej štúdiu sa ukázalo, že sama zmena dávkovacieho režimu z 2-krát na 1-krát vedie v porovnaní so zotrvaním na pôvodnej liečbe alebo zmenou na iný prípravok podávaný 2-krát k signifikantnému nárastu adherencie k liečbe⁴⁵.

Každý jeden ICS musíme hodnotiť u každého pacienta individuálne, pretože ide o kombináciu konkrétnej molekuly a konkrétnej inhalačnej pomôcky. V prípade, že pristúpime k zmene doterajšej inhalačnej liečby, je pre pacienta okrem režimu dávkovania dôležitá aj správne zvládnutie inhalačnej techniky pri použití spravidla „novej“ inhalačnej pomôcky. Ako ukazujú skúsenosti, zmena ICS bez adekvátneho zázviku a kontroly inhalačnej techniky môže viesť ku zhoršeniu kontroly astmy či dokonca k exacerbácii, a to napriek optimálnej voľbe molekuly i dávkovacej schémy¹².

Pre pacientov s ťažšími formami perzistujúcej astmy je určená inhalačná liečba, ktorá kombinuje ICS s dlho účinkujúcim beta-adrenergikom. Doteraz používané kombinácie bolo potrebné dávkovať 2-krát denne. Dobrou správou pre našich pacientov je, že práve v tomto období sa aj na náš trh uvádza nový prípravok kombinujúci molekulu s možnosťou podávania 1-krát denne (kombinácia flutikazónfuroát + vilanterol).

ZHRNUTIE

Astma je chronická zápalová choroba priedušiek s komplexnou a veľmi individuálnou patogenézou. O úspechu liečby rozhoduje správna diagnóza a adherencia pacienta k liečbe. Ostatná inovácia smerníc jasne stanovuje kritériá diagnózy astmy. Pri neúspechu liečby musíme prehodnotiť, či je jednoznačne splnené aspoň jedno z uvedených kritérií (diagnóza astmy – pozri vyššie). Ak sme si diagnózou istí, treba pátrať po možných vyvolávačoch a spúšťačoch, no v prvom rade musíme zhodnotiť dodržiavanie liečebného režimu.

Dôvody, prečo niektorí pacienti vo zvýšenej miere exacerbujú, sú komplexné. Popri predpokladanej vrodenej poruche antiinfekčnej imunity a ďalších, zatiaľ neznámych faktoroch, **rozhodujúcu úlohu zohráva účinná protizápalová liečba, dodržiavanie liečebného plánu, dosiahnutý stupeň kontroly nad ochorením a vyhýbanie sa známym vyvolávačom a spúšťačom**. Dôslednou snahou o dosiahnutie a udržanie kontroly nad astmou možno väčšine exacerbácií predísť. Ak je zápalový proces dlhodobo potlačený protizápalovou liečbou, väčšina kontaktov s vyvolávačmi a spúšťačmi sa zaobíde bez exacerbácie ochorenia. Rozhodujúca je snaha zabrániť aktuálnej (hroziacej) exacerbácii, čím súčasne znižujeme riziko nástupu ďalších budúcich exacerbácií a komplikácií. Farmaká s možnosťou podávania 1-krát denne významne prispievajú k zlepšeniu adherencie, k liečbe, čoho výsledkom je aj lepšia kontrola nad ochorením a zníženie budúceho rizika pacientov.

LITERATÚRA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/>; www.ginasthma.com.

- Hrubisko M, Čížnar P a kol. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. Bonus 2010; 96 s; ISBN 978-80-969733-4-7.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Physicians and Nurses 2014. Dostupné na: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2014_Jun11.pdf
- Loymans RJB, terRiet G, Sterk, PJ. Definitions of asthma exacerbations. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2011; 11(3): 181-6.
- Hrubisko M. Vieme dobre liečiť astmu? (Prečo astmatici exacerbujú). ViapRACTICA 2011; 8 (3): 114-118.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official ATS / ERS: Asthma Control and Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 59-99.
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332-336.
- Buc M. Populácie a subpopulácie T-lymfocytov, charakteristika, biologický význam a účasť v imunopatologických procesoch. Dostupné na portáli i-med.sk: <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=548>
- Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations 2: Aetiology. Thorax. 2006; 61(9): 809-816.
- 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.
- 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.
- tenBrinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2005; 26: 812-818.
- Sims EJ, Price D, Haughey J. Current Control and Future Risk in Asthma Management. Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3(4): 217-225.
- Stern L, Berman J, Lumry W et al. Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 402-408.
- 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;115:132-8.
- Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations 1: Epidemiology. Thorax 2006; 61:722-728.
- Bloomberg GR. The exacerbation component of impairment and risk in pediatric asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10(2): 155-60.
- Navaratnam P, Friedman HS, Urdaneta E. The impact of adherence and disease control on resource use and charges in patients with mild asthma managed on inhaled corticosteroid agents. Patient Preference and Adherence 2010; 4: 197-205.
- Brooks DG, Buchta KA, Swenson CA, et al. Rhinovirus-induced Interferon- γ and Airway Responsiveness in Asthma. American J Resp Crit Care Medicine 2003; 168: 1091-1094.
- Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. Nature Medicine 2006; 12: 1023 - 1026.
- Mohammed AMM. Association of Mycoplasma pneumoniae in Asthma Pathogenesis. Tuberc Respir Dis 2008; 65: 261-268.
- Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013;doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698; dostupná na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291349>
- 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.
- 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): 579-88.
25. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3): 455-9.
 26. 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): 359-63.
 27. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2010; 19(1): 3-9.
 28. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 113(2):227-34.
 29. Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, et al. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1185-93.
 30. Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 335-9.
 31. 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): 175-80.
 32. Eisner MD, Klein J, Hammond SK, et al. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005; 60(10): 814-21.
 33. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1116-23.
 34. Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet* 2003; 361(9373): 1939-44.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Al-Jahdali H, Anwar A, Al-Harbi A et al. Factor associated with patient visits to the emergency department for asthma therapy. *BMC Pulm Med* 2012;12:80-86.
 38. Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, et al. Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 921-7.
 39. Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 481-489.
 40. Baraket M, Oliver BGG, Burgess JK et al. Is low dose inhaled corticosteroid therapy as effective for inflammation and remodeling and remodeling in asthma? A randomized parallel group study. *Respir Res* 2012; 13: 11-21.
 41. Fish JE, Karpel JP, Craig TJ et al. Inhaled mometasone furoate reduces prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (5): 852-860.
 42. Gupta RD, Guest JF. Factors Affecting UK Primary-Care Costs of Managing Patients with Asthma over 5 Years. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (5): 357-369.
 43. Friedman HS, Navaratnam P, McLaughlin J. Adherence and Asthma Control with Mometasone Furoate versus Fluticasone Propionate in Adolescents and Young Adults with Mild Asthma. *Journal of Asthma* 2010, 47: 994-1000.
 44. Friedman H, Urdaneta E, McLaughlin, Navaratnam P. Mometasone Furoate versus Beclomethasone Dipropionate: Effectiveness in Patients With Mild Asthma. *Am J Manag Care* 2010; 16(7): e151-e156.
 45. Guest JF, Devie AM, Ruiz FJ, Greener MJ. Switching asthma patients to once-daily inhaled steroid improves compliance and reduces health care costs. *Primary Care respiratory Journal* 2005; 14: 88-98.

inzercia

FIAT FREEMONT

OD ZÁKLADU SUPER VYBAVENÝ!

V ZÁKLADNEJ VÝBAVE

UŽ ZA **19 990 €**

- Automatická prevodovka
- Rádio s MP3 a dotykovým displejom
- Automatická 3-zónová klimatizácia
- 7 plnohodnotných miest
- Kolesá z ľahkých zliatin

FIAT 5 ROČNÁ ZÁRUKA

Fiat Freemont 2,4 16v 170 k 4x2 Plus. Kombinovaná spotreba: 9,0 l/100 km. Emisie CO₂: 210 g/km. Obrázok je len ilustratívny.



www.fiat.sk

GRIF, spol. s r.o., Panónska cesta č. 21, 851 04 Bratislava
tel.: 0905 934 888, 0905 602 382, 0907 754 442

www.grif-grif.sk
office@grif-grif.sk