

Aktuality vo farmakoterapii astmy bronchiale

Štefan Laššán, Monika Laššánová

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského

Astma bronchiale je jedno z najčastejších chronických, neprenosných ochorení u detí aj dospelých, charakterizované premenlivosťou respiračných symptómov a variabilitou výdychového prietoku vzduchu. Astma je heterogénne ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku komplexnej interakcie génov s prostredím, s rôznorodými klinickými prejavmi, typom a intenzitou zápalu a prestavbou dýchacích ciest. Cieľom liečby je dosiahnuť dobrú kontrolu ochorenia s minimalizovaním symptómov a rizika nepriaznivých následkov ochorenia. Základom liečby astmy sú protizápalové a bronchodilatačné lieky, ktoré sa podávajú v tzv. krokovej schéme liečby. Farmakologická liečba je založená na cykle hodnotenia a prehodnocovania kontroly príznakov, rizikových faktorov, komorbidít, vedľajších účinkov a spokojnosti pacienta prostredníctvom zdieľaných rozhodnutí. V dokumente GINA z roku 2019 je jasne zdôraznená významná aktualizácia v liečbe miernej astmy. V dokumente sú jasné odchýlky od desaťročia zaužívanej klinickej praxe samostatného užívania krátkodobo pôsobiacich β 2-sympatomimetík (SABA), ako uvoľňovačov príznakov, u pacientov s miernou astmou. Nové biologiká na liečbu ťažkej astmy spolu s novými špecifickými biomarkermi, predstavujú sľubný prístup pre fenotypovo-špecifické intervencie a personalizovanú liečbu. Cieľom krátkeho prehľadu je zdôrazniť súčasný prístup a odporúčania na liečbu astmy, nakoľko dokument GINA 2019 predstavuje významné posuny v liečbe astmy v krokoch 1 a 2 z piatich krokov v tzv. krokovej schéme liečby.

Kľúčové slová: asthma bronchiale, fenotypizácia, personalizovaný prístup, GINA, farmakologická liečba astmy.

Update in asthma pharmacotherapy

Asthma is one of the most common chronic, non-communicable diseases in children and adults and it is characterised by variable respiratory symptoms and variable airflow limitation. Asthma is a consequence of and a consequence of complex gene–environment interactions, with heterogeneity in clinical presentation and the type and intensity of airway inflammation and remodelling. The goal of asthma treatment is to achieve good asthma control in order to minimise symptom burden and risk of adverse disease outcomes. Anti-inflammatory and bronchodilator treatments are the mainstay of asthma therapy and are used in a stepwise approach. Pharmacological treatment is based on a cycle of assessment and re-evaluation of symptom control, risk factors, comorbidities, side-effects, and patient satisfaction by means of shared decisions. The GINA 2019 report highlights significant updates in mild asthma management and these recommendations represent a clear deviation from decades of clinical practice mandating the use of symptom-driven SABA treatment alone in those with mild asthma. New biological therapies for treatment of severe asthma, together with developments in biomarkers, represent a promising approach for phenotype-specific interventions and more personalised treatment. The objective of this short review is to highlight current approach and recommendations since the GINA 2019 document represents significant shifts in asthma management at Steps 1 and 2 of the 5 treatment steps.

Key words: Asthma bronchiale, phenotypes, personalized approach, GINA Global Initiative for Asthma, asthma pharmacological treatment.

Úvod

Astma bronchiale (AB), podľa aktuálne platnej definície iniciatívy Global Initiative for Asthma (GINA) z roku 2019 (1), je heterogénne

ochorenie zvyčajne charakterizované chronickým zápalom v dýchacích cestách. Astma je z klinického hľadiska definovaná na základe výskytu respiračných symptómov akými

sú hvízдание, dýchavica, tieseň na hrudníku a kašeľ, ktoré sú variabilné v čase aj intenzite a sú spojené s limitáciou výdychového prietoku vzduchu.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Monika Laššánová, PhD., monika.lassanova@fmed.uniba.sk
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského
Sasínkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 78–83
Článok prijat redakci: 12. 3. 2020
Článok prijat k publikaci: 27. 4. 2020

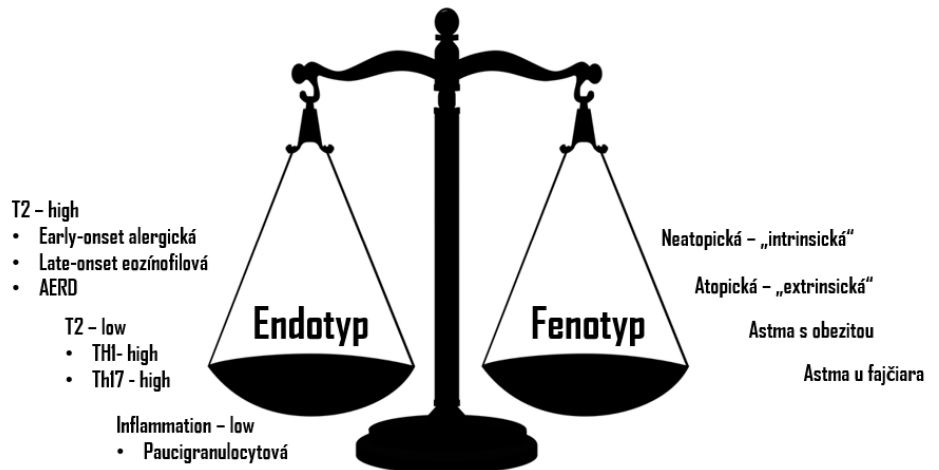
Medzi najväčšie medicínske a socioekonomické problémy zaťažujúce zdravotnícke a sociálne systémy v rozvinutých krajinách patrí v súčasnosti aj AB. Ako uvádza ostatné vydanie European Lung White book (2), v Európe aktuálne žije 204 miliónov ľudí vo veku 15 až 44 rokov, z ktorých 16 miliónov trpí AB. Títo astmatici podstúpia až 82 tisíc hospitalizácií ročne kvôli astme a 380 z nich ročne na astmu zomiera. AB patrí medzi vôbec najčastejšie ochorenia, s ktorými pacienti prichádzajú do ambulancií imunológov-alerológov a pneumológov-ftizeológov. Len na pneumologických ambulanciách je podľa údajov NCZI z roku 2018 liečených viac ako 111 tisíc pacientov s AB, čo predstavuje až 1/3 z celkového počtu pacientov dispenzarizovaných v rámci odboru tuberkulóza a respiračné choroby (3). Hoci AB nepatrí medzi ochorenia s vysokou mortalitou, existujú nenaplnené potreby týkajúce sa dlhodobého manažmentu pacientov s týmto ochorením. Ako ukázala prierezová štúdia ASCERTAIN s viac ako 900 astmatikmi v krajinách strednej Európy, až 37,8 % pacientov prekonal v uplynulom roku ≥ 1 exacerbáciu, 30,7 % užíva jeden kontrolór (\pm uvoľňovač), 17,1 % kombináciu kontrolórov (\pm uvoľňovač), až 44,8 % len uvoľňovač a dokonca 7,4 % neužíva žiadne lieky (4). Dlhodobo nedostatočne kontrolovaná astma je rizikom z pohľadu prepuknutia exacerbácií, zníženia kvality života, absenteizmu i prezenteizmu v pracovnom prostredí a tým, samozrejme, aj záťažou na verejný zdroj (5).

Na výskyte charakteristických symptómov mala byť založená správna diagnostika astmy. Jednak na dôkaze variabilného obmedzenia výdychového prietoku vzduchu – z testovania reverzibility po podaní bronchodilatátora, alebo aj z iných testov (variabilita v meraní PEF, bronchoprovokačný test, terapeutický efekt aspoň 4 týždňovej protizápalovej liečby). Je veľmi dôležité zdokumentovať dôkazy na diagnózu AB ešte pred podaním protizápalového lieku – kontrolóra, lebo je oveľa ťažšie potvrdiť diagnózu, ak sa začala liečba, najmä ak je úspešná. Hoci je AB spravidla charakterizovaná zápalom v dýchacích cestách (DC) a ich hyperresponzivitou, tieto črty nie sú potrebné, alebo dostačujúce pre diagnózu AB (1).

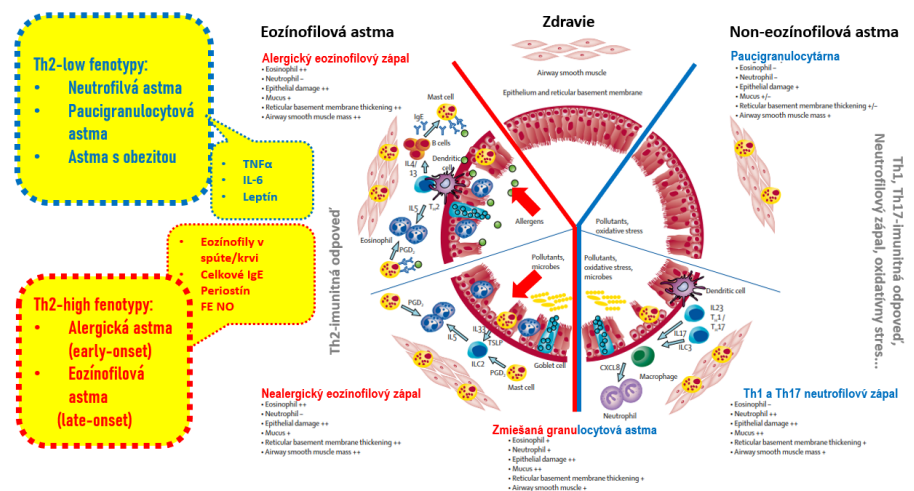
Súčasný pohľad na astmu bronchiálnu

Súčasný pohľad na AB presahuje hranice jedinej chorobnej jednotky. Variabilita symptómov

Obr. 1. Praktické uvažovanie na úrovni endotypu a fenotypu astmy (upravené podľa 6)



Obr. 2. Najčastejšie zápalové endotypy bronchiálnej astmy (upravené podľa 8)



i patofyziologických procesov zdôvodňuje označenie AB viac za syndróm s heterogénnymi klinickými charakteristikami. Do popredia sa dostáva koncept astmatických fenotypov, ktoré majú vzájomne odlišné niektoré klinické i biologické vlastnosti (obrázok 1). Popri „štandardných“ fenotypoch s častým výskytom v populácii (napr. eozinofilová alergická alebo nealergická astma) predstavujú výzvu z pohľadu liečebného manažmentu fenotypy spojené často s ťažko liečiteľnou alebo ťažkou astmou - akými sú napríklad aspirínom exacerbované respiračné ochorenie (AERD), astma indukovaná námahou, nočná astma, astma v súbehu s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, astma so zníženou citlivosťou na liečbu kortikosteroidmi, astma v kontexte alergickej bronchopulmonálnej mykózy, astma s obezitou a non-eozinofilovým zápalom, eozinofilová astma s neskorým nástupom apod. (7). Rozširujúce sa liečebné možnosti nás vedú k pátraniu po konkrétnych molekulár-

ných a patologických mechanizmov v kontexte (zápalových) endotypov (obrázok 2). Dnes, keď sú dostupné monoklonálne protilátky pre liečbu ťažkej astmy s Th-2 typom zápalovej odpovede (anti-IL5/IL5R, anti-IgE, anti-IL4R), je dôležité uvažovať o endotypoch alergickej / nealergickej eozinofilovej astmy, zmiešanej granulocytovej astmy, paucigranulocytovej astmy alebo astmy spojenej s neutrofilovým zápalom charakteru pri Th1 a 17 (9).

Z uvedených faktov vyplýva nenaplnená potreba personalizovať prístup k manažmentu astmatika v celej škále možnej variability jeho ochorenia. K tomu nám môžu napomôcť aj nové špecifické biomarkery či molekulová fenotypizácia a endotypizácia, ktoré poskytnú vyššiu mieru pravdepodobnosti terapeutického úspechu pri diverzifikovanom využití doterajších liečebných modalít alebo nových látok z oblasti biológii. Spomedzi biomarkerov vo vzťahu k príslušným endotypom už dnes s úspechom

Tab. 2. Významný posun v krokoch 1–2 podľa dokumentu GINA 2019 (1, 13)

Krok	Možnosti kontrolóra	GINA 2018	GINA 2019
Krok 1 (pacienti so symptómami < dvakrát mesačne a bez rizika exacerbácií)	Preferovaná Ďalšie možnosti	SABA p. p. bez kontrolóra Nízka dávka ICS pravidelne	Nízka dávka ICS-formoterol p. p Nízka dávka ICS vždy pri užití SABA (vo fixnej alebo vo voľnej kombinácii)
Krok 2	Preferovaná Ďalšie možnosti	Nízka dávka ICS pravidelne LTRA pravidelne Nízka dávka ICS-LABA pravidelne	Nízka dávka ICS pravidelne Nízka dávka ICS-formoterol p.p Nízka dávka ICS vždy pri užití SABA LTRA pravidelne Nízka dávka ICS-LABA pravidelne (výraznejšie zlepšenie symptómov a FEV ₁ , oproti ICS, ale drahšie a riziko exacerbácií je podobné)

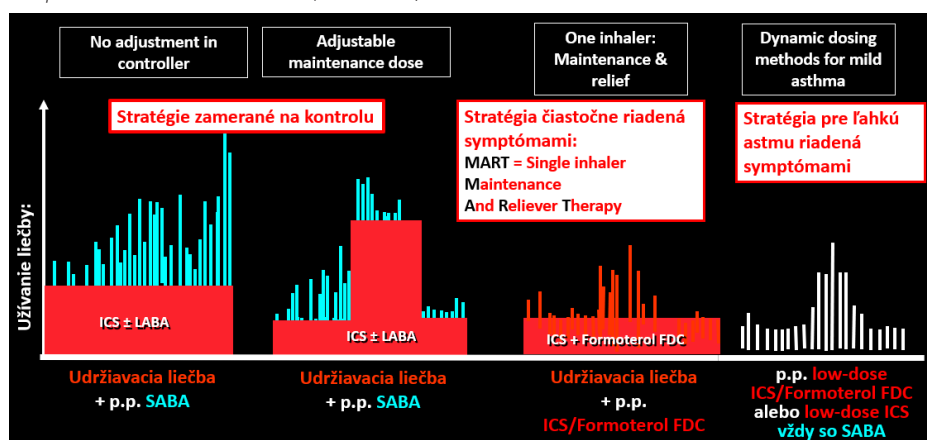
LTRA – leukotriénový antagonist; ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné β₂-sympatomimetikum; SABA – krátkodobopôsobiace inhalačné β₂-sympatomimetikum

využívame kožné prick-testy, stanovovanie hladiny protilátok v triede IgE v krvi, eozinofily v spúte/krvi či FeNO pri alergickej astme. Tieto zrejme onedlho doplní monitoring hladiny perioxidínu najmä z pohľadu predikcie odpovede na biologiká. Týka sa to hlavne relatívne malej (3,7 % z celkového počtu) podmnožiny astmatikov s tzv. ťažkou astmou (čiže vyžadujú liečbu v krokoch 4–5 podľa dokumentu GINA 2019 a napriek tomu vykazujú nízku kontrolu ochorenia pri dobrej adherencii a inhalačnej technike), ktorí predstavujú terapeuticky najproblematickejšiu skupinu spotrebúvajúcu viac ako 80 % celkových nákladov na liečbu ochorenia (1).

Ciele manažmentu astmy bronchiale

Hlavnými cieľmi manažmentu AB je minimalizovať symptómy a obmedzenie aktivít, ako aj znížiť riziko nepriaznivých následkov ochorenia, akými sú: akútna exacerbácia, pokles pľúcnych funkcií a nežiaduce účinky liečby (1). Napriek dostupnosti moderných liečebných modalít existujú stále nenaplnené potreby a nároky na liečbu tohto ochorenia. Ako sa ukazuje, na Slovensku stále väčšina pacientov (55 %) nespĺňa kritéria kontroly astmy, čo sa týka tak novo diagnostikovaných, ako aj kontinuálne liečených pacientov vo všetkých stupňoch závažnosti ochorenia (10). Až 47 % pacientov v SR prekonáva ročne aspoň 1 akútnu exacerbáciu (medián 2 exacerbácie/pacient/rok), pričom takmer 1/5 vyžaduje z tohto dôvodu hospitalizáciu. Oddialenie liečby kontrolórom po takejto ťažkej exacerbácii zvyšuje riziko rekurencie exacerbácie do 6 mesiacov až trojnásobne. Napriek týmto dobre známym faktom je adherencia

Obr. 3. Porovnanie stratégií v liečbe astmy – dynamické dávkovacie schémy ako nový prístup v krokoch 1–2 podľa dokumentu GINA 2019 (viac v texte)



ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné β₂-sympatomimetikum; SABA – krátkodobopôsobiace inhalačné β₂-sympatomimetikum; FDC – fixná kombinácia spríslušnou dávkou liekov

k liečbe kontrolórmí (hlavne inhalačnými kortikoidmi – ICS) pri astme neuspokojivá. Pacienti často zotrávajú na liečbe uvoľňovačom (krátkodobopôsobiace β₂-sympatomimetiká – SABA) bez kontrolóra a SABA významne nadužívajú (11). Nadužívanie SABA bez protizápalového lieku vedie ku zhoršeniu výsledkov liečby a ku komplikáciám (exacerbácie, úmrtia), ako aj k nárastu zápalu v dýchacích cestách, čím sa bludný kruh uzatvára (12).

Súčasná odporúčania GINA (1) vo vzťahu k liečbe zdôrazňujú dôležitosť kontinuálneho procesu kontroly odpovede na podávanú liečbu (symptómy, exacerbácie, nežiaduce účinky, spokojnosť pacienta, pľúcne funkcie), hodnotenie kontroly symptómov a rizikových faktorov, inhalačnej techniky, adherencie a pacientových preferencií, čo spoločne generuje signál k úprave liečby nielen farmakologickej, ale aj nefarmakologických postupov, či elimináciu modifikovateľných rizikových faktorov. Odporúčania GINA využívajú na kontrolu

symptómov a minimalizáciu budúceho rizika tzv. krokovú schému liečby, s využitím vyššieho kroku pri nedostatočnej kontrole AB (step-up) a naopak pri dobre kontrolovanom ochorení krok nižšie (step-down) na intenzitu liečbu, ktorá zabezpečí udržanie tejto kontroly. Pri voľbe kontrolóra sa rozhoduje pre liečbu, ktorá má najvyšší potenciál na kontroly symptómov a redukciu rizika, pričom sa zohľadňuje jednak charakteristika pacienta (fenotyp: napr. fajčenie, časté exacerbácie, vysoká hladina IgE v krvi, eozinofília v krvi, spúte apod.), tak aj pacientove preferencie (obavy a očakávania vyplývajúce z manažmentu AB), či praktické problémy vo vzťahu k individuálnemu zvládnutiu inhalačnej techniky, bariéram vedúcim k nedostatočnej adherencii, alebo ku neúnosným nákladom na liečbu. V porovnaní s predchádzajúcou verziou dokumentu z roku 2018 (13), iniciatíva GINA, v stále aktuálnom dokumente, významne inovovala prístup k liečbe pacientov

Tab. 3. Porovnanie biologík schválených na terapiu Th2-high ťažkej astmy v EÚ

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab	Omalizumab	Dupilumab
Mechanismus účinku	Anti-IL5	Anti-IL5	Anti-IL5Ra	Anti-IgE	Anti-IL4a
Indikácia	Ťažká refraktérna eozinofilová astma	Ťažká eozinofilová astma	Ťažká eozinofilová astma	Ťažká perzistujúca alergická astma	Ťažká eozinofilová astma
Časový interval	1x za 4 týždne	1x za 4 týždne	Prvké dávky 1x za 4 týždňov, potom 1x za 8 týždňov	1x za 2–4 týždne	1x za 2 týždne
Dávka/spôsob podania	Fixná dávka 100 mg od 12 rokov 40 mg od 6 rokov subkutánne	Podľa hmotnosti 3 mg/kg infúzia 20–50 min.	Fixná dávka 30 mg subkutánne	Podľa hmotnosti a hladiny IgE max. dávka 600 mg 1x za 2 týždne subkutánne	Podľa závažnosti astmy a komorbidít prvá dávka 400 al. 600 mg. ďalej 200 al. 300 mg subkutánne
Vek (EU)	≥ 6 rokov	≥ 18 rokov	≥ 18 rokov	≥ 6 rokov	≥ 12 rokov
Úhrada v SR	Vysoké dávky ICS/LABA 3x ≥ 300 eoz/μl (1x za posledný rok) FEV ₁ pod 80 % n.h. ≥ 18 rokov	Registrácia v EÚ V SR nedostupný	Registrácia v EÚ V SR nedostupný	Vysoké dávky ICS/LABA Časté exacerbácie Časté symptómy Celoročný alergén IgE 76–1500 IU/ml FEV ₁ /PEF pod 80 % n.h.	Registrácia v EÚ V SR nedostupný

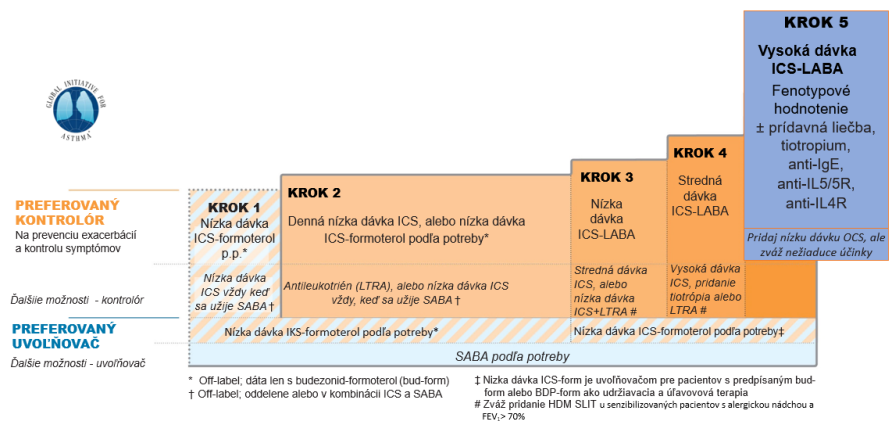
IKS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobopôsobiacie inhalačné β₂-sympatomimetikum; eoz – eozinofily; FEV₁ – objem úsilného výdychu za prvú sekundu; n.h. – náležitá hodnota; PEF – hodnota vrcholovej prietokovej rýchlosti pri výdychu

s ľahšími klinickými formami astmy (pre ktoré postačuje liečba v krokoch 1 a 2) a zapracovala do odporúčaní pre krok 5 určený pre ťažkých astmatikov, nové dôkazy o účinnosti a bezpečnosti dostupných biologík (tabuľka 1). Pozornosť venovaná pacientom s ťažkou astmou dokonca viedla k vydaniu špeciálnej prílohy komplexne postihujúcej celé spektrum otázok manažmentu tejto najrizikovejšej skupiny pacientov (14). Nájde tu odpovede nielen v oblasti preskripčného rozhodovania pri biologikách, ale aj algoritmicky spracované postupy vrátane ukončenia či zmeny liečby (medzi jendotlivými triedami biologík). Zameranie a rozsah tohto materiálu presahuje rámec tohto článku.

Odporúčania GINA kladú ďalej dôraz aj na posúdenie prítomnosti a dôslednú liečbu komorbidít s potenciálom zhoršiť kontrolu astmy, najmä chronickej rinosínusitídy, gastroezofageálneho refluxu, obezity, spánkových porúch dýchania, depresie alebo úzkosti.

Stupňovitý manažment liečby astmy bronchiale

V prvých dvoch krokoch stupňovitého manažmentu liečby AB podľa dokumentu GINA 2019 (tabuľka 2) sa objavujú tzv. dynamické dávkovacie režimy: nízka dávka ICS vždy pri užití SABA (uvoľňovač) a nízka dávka ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom (dlhodobopôsobiacie inhalačné β₂-sympatomimetikum = LABA) podľa potreby. Jedná sa o dávkovací režim zohľadňujúci dôkazy o účinnosti a bez-

Obr. 4. Odporúčania na liečbu bronchiálnej astmy pre dospelých a deti nad 12 rokov podľa dokumentu GINA 2019 (1)

LTRA – leukotriénový antagonista; ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobopôsobiacie inhalačné β₂-sympatomimetikum; SABA – krátkodobopôsobiacie inhalačné β₂-sympatomimetikum; OCS – orálne kortikoidy; form – formoterol; BDP – beklometazón dipropionát; SLIT – sublingválna imunoterapia; FEV₁ – objem úsilného výdychu za prvú sekundu

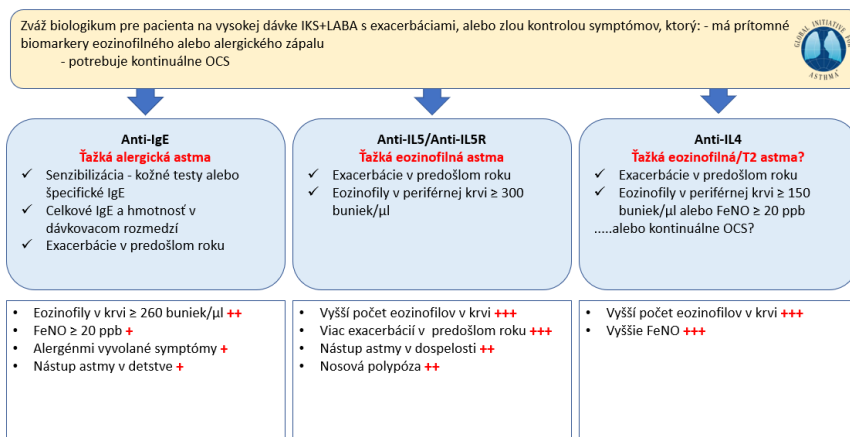
pečnosti užívania lieku v súvislosti s výskytom symptómov pri ľahkej astme, kde sa jedná o podobne bezpečnú alternatívu v porovnaní s pravidelným užívaním kontrolóra (ICS) v oblasti rizika exacerbácií pri celkovo nižšej spotrebe ICS (štúdie BEST, BASALT alebo TREXA v prípade nízkej dávky ICS vždy pri užití SABA respektíve štúdie SYGMA 1, SYGMA 2 a Novel START pri nízkej dávke ICS s formoterolom podľa potreby) (15–20). Takáto filozofia rešpektuje prirodzený prístup ľahkých astmatikov k (ne)pravidelnosti užívania ich záchranej a kontrolnej medicíny, pričom najdôležitejším poslanstvom je dávka protizápalového lieku – ICS (kontrolóra) vždy v spojení s rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom, čo vedie okrem symptomatickej úľavy aj k potlačeniu zápalu,

ktorý je hlavnou príčinou ťažkostí astmatika. Ku dávkovacím režimom založeným na kontrole a tzv. režimu MART („Single-Maintenance-and-reliever-treatment“ – uvoľňovač a kontrolór v jednom inhalátore) teda pribudli dynamické dávkovacie režimy. Ukazuje sa, že tieto režimy sú vhodné predovšetkým pre ľahšie formy astmy, pokiaľ závažnejšie formy (od kroku 3 nahor) už profitujú od pravidelnej liečby jedným alebo viacerými kontrolórami. Prehľad dávkovacích režimov v liečbe astmy uvádzame na obrázku 3.

Čo teda odporúča iniciatíva GINA v jednotlivých krokoch (obrázok 4)? V prvom kroku pacienti kvôli bezpečnosti už nemajú užívať iba čisto liečbu uvoľňovačom SABA podľa potreby, pretože prídanie ICS významne znižuje riziko

závažných exacerbácií. Preto je vhodné zvoľniť niektorý z vyššie uvedených dynamických dávkovacích režimov (nízka dávka ICS vždy pri užití SABA a nízka dávka ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom podľa potreby). V kroku dva je prednostnou liečbou buď nízka dávka ICS podávaná pravidelne (s veľkou databázou dôkazov v prospech zníženia rizika exacerbácií, hospitalizácií a úmrtí kvôli astme) alebo ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom podľa potreby s podobným dopadom na zmiernenie rizika vážnych udalostí pri nižšej celkovej spotrebe kortikoidu. Ďalšími možnosťami sú nízka dávka ICS vždy pri užití SABA podľa potreby alebo leukotriénový antagonist (LTRA) pravidelne. V kroku tri sa preferuje nízka dávka ICS najlepšie vo fixnej kombinácii s dlhodobopôsobiacim β 2-mimetikom (LABA) pravidelne. Ako alternatíva môže slúžiť pravidelné podávanie stredne vysokej až vysokej dávky ICS v monoterapii, alebo kombinácia nízkej dávky ICS s LTRA. Možno pristúpiť aj k liečbe nízkou dávkou ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom v režime MART. V režime MART (kontrolór a uvoľňovač v jednom inhalátore) predstavuje pre pacientov táto kombinácia aj úľavovú liečbu na rozdiel od ostatných pacientov, u ktorých je odporúčané užitie SABA. Kombinácia liečba ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom je preferovaným uvoľňovačom u pacientov, u ktorých je aj udržiavacia liečba vedená pomocou takejto kombinácie. U pacientov s využitím (fixnej alebo voľnej) kombinácie ICS s odlišným LABA je možné použiť ako záchrannú liečbu SABA. U dospelých pacientov s alergickou rinitídou, FEV1 > 70 % náležitej hodnoty, ktorí majú potvrdenú precitlivosť na roztoče, je možné zvážiť doplnenie liečby o sublingválnu imunoterapiu. Krok štyri umožňuje pravidelné podávanie stredne vysokej až vysokej dávky kombinácie LABA s ICS, respektíve alternatívne vysoké dávky ICS v kombinácii s LTRA alebo s inhalačným tiotropíom. Využitie režimu MART a záchranná liečba sa riadia rovnakými princípmi ako v kroku 3. Krok päť je určený pre pacientov s ťažkou astmou, ktorí vyžadujú liečbu vysokými dávkami ICS s LABA a popri prípade aj tiotropíom či systémovými kortikosteroidmi. Ako uvádza stanovisko Európskej respiračnej spoločnosti (9), je jednou z priorít viesť liečbu astmy tak, aby sa minimalizovala dávka systémového kortikoidu respektíve aby ho bolo

Obr. 5. Terapeutické rozhodovanie medzi jednotlivými triedami biologík u pacienta s ťažkou astmou v kroku 5 podľa dokumentu GINA 2019 (1)



FeNO – frakcia oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu; OCS – orálne kortikoidy; ICS – inhalačný kortikoid

možné plne z dlhodobej liečby vysadiť. Preto je dôležité uprednostniť v prípade splnenia indikačných kritérií biologickú liečbu pred systémovou kortikoterapiou. Na tomto mieste zohráva dôležitú úlohu fenotypizácia ťažkého astmatika a hodnotenie naplnenia indikačných kritérií pre biologickú liečbu astmy s prevažujúcou Th2-zápalovou odpoveďou (1, 14). Biologiká sú pridávané ku základnej, predovšetkým inhalačnej, liečbe u pacientov s exacerbáciami/nízkou kontrolou symptómov napriek vysokým dávkam ICS s LABA alebo aj orálnym kortikoidom, ktorí majú pozitívne biomarkery svedčiace pre alergický či nealergický eozinofilový zápal. Na výber máme v súčasnosti tri skupiny biologík: anti-IgE, anti-IL5/anti-ILR a anti IL4R. Kritériá pri voľbe a základné charakteristiky jednotlivých biologík uvádzame v tabuľkách 3 a 1. Pokiaľ pacient vyhovuje kritériám pre inidkáciu príslušného biologika, odporúča sa liečba v dĺžke najmenej 4 mesiacov na posúdenie terapeutkej odpovede. V prípade dobrých výsledkov je možné pokračovať v skúšobnom podávaní do 6 až 12 mesiacov (čo je odporúčaná doba na prehodnotenie účinnosti a bezpečnosti liečby mepolizumabom, monoklonálnou protilátkou proti IL-5). Pokiaľ liečba nie je účinná, je možné ju ukončiť, alebo ak pacient spĺňa kritériá aj pre inú triedu biologík, liek zmeniť. Nejedná sa pritom o zriedkavý scenár. Ako ukázala re-analýza dát prierezovej observačnej štúdie IDEAL (21), vhodných na liečbu mepolizumabom bolo 20 %, benralizumabom 9 %, reslizumabom 13 % a omalizumabom 41 % ťažkých astmatikov, pričom medzi jednotlivými skupinami boli významné prieniky. Napríklad,

US National Health and Nutrition Examination Survey spĺňalo až 47 % pacientov astmatikov s ťažkou astmou astmatikov indikačné kritériá pre anti-IgE aj anti-IL5 liečbu. Štúdia OSMO u pacientov s nekontrolovanou eozinofilovou AB na liečbe omalizumabom preukázala, že prechod na mepolizumab priniesol významnú redukciu exacerbácií vo všetkých stupňoch závažnosti, zlepšil pľúcne funkcie, kontrolu AB aj kvalitu života (22). Samozrejme ku zmene liečby možnom pristúpiť aj v opačnom smere, o čom svedčia početné publikované kazuistiky a retrospektívne vyhodnotenén skupiny prípadov aj z nášho regiónu.

Záver

Bronchiálnu astmu je možné racionálne a efektívne kontrolovať u väčšiny pacientov prostredníctvom intervencie zameranej na potlačenie zápalu, ako aj bronchokonstrikcie, či pridružených symptómov. Voľba dávkovacieho režimu inhalačnej liečby je súčasťou terapeutického majstrovstva lekára-špecialistu a jeho percepce individuálnych potrieb a postojov pacienta k ochoreniu. Preto, hoci astmu nemožno vyliečiť, pri vhodnom manažmente musí byť adekvátna spolupráca medzi lekárom a pacientom (rodinou), ktorá napomáha dosiahnutiu spoločných cieľov. Racionálna farmakoterapia astmy odporúča postup v krokoch, pričom zámerom je dosiahnuť stanovené ciele s čo najnižšou možnou intenzitou medikácie. Naopak, v skupine pacientov s najťažším priebehom ochorenia sa postupne rozširuje ponuka inovatívnych liečiv zo skupiny biologík, ktoré umožnia účinnú a cielenú liečbu v závislosti od konkrétneho zápalového fenotypu.

LITERATÚRA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Dostupné na: www.ginasthma.org
2. The European Lung White Book. Respiratory health and disease in Europe. ISBN 978-1-84984-042-2
3. Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2018. ISBN 978-80-89292-71-4
4. Meilinger M, Horváth I, Laššán Š, et al. Asthma control and perception from patient perspective in the Central European region. The ASCERTAIN survey. Pneumo Update Europe Poster. 9–10 June 2017, Vienna.
5. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900491.
6. Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes and mechanisms of disease. *Clin rev Allergy Immunol* 2019; 56(2): 219–233.
7. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(9): 733–743.
8. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783–800.
9. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900588.
10. Laššán Š, Téglás I, Laššánová M. Targeting asthma control in real-life clinical practice by using ICS/LABA combination. *Klin Farmakol Farm* 2018; 33(3): 21–27.
11. Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, et al. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res* 2019; 20: 183.
12. Barnes PJ, Szelfer SJ, Reddel HK, et al. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1180–1186.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Dostupné na: www.ginasthma.org
14. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0 April 2019. Dostupné na: www.ginasthma.org
15. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040–2052.
16. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of Physician-, Biomarker-, and Symptom- Based Strategies for Adjustment of Inhaled Corticosteroid Therapy in Adults with Asthma. The BASALT Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2012; 308(10): 987–997.
17. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650–657.
18. O'Byrne PM, FitzGerald M, Bateman ED, et al. Inhaled Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–1876.
19. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. Inhaled Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877–1887.
20. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–2030.
21. Hinds D, Gibbons DC, Gunsoy NB, et al. Eligibility for newer biologic therapies in severe asthma, re-analysis of the IDEAL study. Poster No. 1008 (A5926). ATS International Conference, Dallas, May 17–22, 2019.
22. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019; DOI: 10.1111/all.13850.