

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 4

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

SRPEN 2022
ROČNÍK 82

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Doc. MUDr. Kristián Brat, Ph.D.
Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.
Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.
Doc. MUDr. Pavol Joppa, PhD.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
MUDr. Štefan Laššán, PhD.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
MUDr. Pavol Pobeha, PhD.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 300,- Kč/12,- €
Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu
Studia pneumologica et phtthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

V. Sedlák: Jak dál s astmatem, nejen těžkým?	119
M. Teřl, V. Sedlák, I. Krčmová: Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. Část I. Odesílání pacientů do center	122
S. Genzor, P. Jakubec, J. Mížera, M. Sova, L. Stanke: Asthma bronchiale a znečištění ovzduší	129
A. Opravilová, N. Pauk, V. Vaněček: Biomarkery u těžkých astmatiků v terénu obezity	134
L. Demjanovič Kendrová, G. Kuriplachová, P. Nechvátal, W. Mikuláková, K. Hnatová: Vplyv kúpeľnej liečby na kvalitu života pacientov s asthmou bronchiale	140
V. Bártů: Perspektiva inhalačních systémů (Záznam přednášky profesora Omara Usmaniho)	147
V. Sedlák, M. Teřl, I. Krčmová: Zpráva o stavu péče o těžké astma v České republice v roce 2022	151
O. Měřička: Opustil nás doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc.	154
Výbor ČPFS v roce 2022 vyhlašuje dvě publikační soutěže	155

Contents

V. Sedlák: What's next with – not only severe – asthma?	119
M. Teřl, V. Sedlák, I. Krčmová: Guidelines for the diagnosis and treatment of severe asthma. Part I. Referring patients to centers	122
S. Genzor, P. Jakubec, J. Mížera, M. Sova, L. Stanke: Bronchial asthma and air pollution	129
A. Opravilová, N. Pauk, V. Vaněček: Biomarkers in obese patients with severe asthma	134
L. Demjanovič Kendrová, G. Kuriplachová, P. Nechvátal, W. Mikuláková, K. Hnatová: Impact of spa treatment on the quality of life of patients with bronchial asthma	140
V. Bártů: Potential of inhalation devices	147
V. Sedlák, M. Teřl, I. Krčmová: Report on the state of care for severe asthma in the Czech Republic in 2022	151
O. Měřička: Remembering doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc.	154
Committee of CPPS announces two publication competitions in 2022	155

Jak dál s astmatem, nejen těžkým?

V. Sedlák

Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

otevíráte číslo časopisu *Studia pneumologica et phthiseologica* věnované průduškovému astmatu. Část tohoto čísla připravil tým lékařů Národního centra pro těžké astma, a proto si dovoluji v úvodu zmínit historii této iniciativy. Vznik Národního centra pro těžké astma podnítila jako v jiných oborech medicíny nevyřešená výzva. Během studia medicíny nám pan profesor Bohuslav Král přednášel o nemoci, která plnila ještě před několika desítkami let interní oddělení po celém světě, protože nemocným bylo možné nabídnout převážně jen systémově podanou léčbu. Také nám přednášel o zázraku v podobě inhalačních kortikosteroidů, které znamenaly naprostou revoluci v léčbě a pro astmatiky zázrak v podobě dosažení dlouhých bezpříznakových období nemocí [1]. Astma je dnes tedy, zdá se, vyřešeným problémem a pečovat o valnou většinu pacientů je radostí, protože jim předepíšeme léky, které jim skutečně pomohou, a nemusí již trávit část roku v nemocnici na infuzích.

Bohužel tomu tak není ve všech případech, asi u 3–4 % pacientů se astma nedaří léčit, a neodpovídá na léčbu tak, jak bychom čekali [2]. Péče o tyto pacienty je náročná, dlouhá léta jsme jim mohli nabídnout vlastně jen pomoc při zlepšení adherence k léčbě, došetření komplikujících faktorů a jejich léčbu i psychologickou podporu [3]. Vyšetření takového pacienta mezi běžnou klientelou plicní ambulance bylo velmi náročné, a tak jsme se snažili vytvořit specializované ambulance v největších českých nemocnicích, kde by se nemocným s těžkým astmatem dostalo náležité pozornosti a péče. Tak vznikla v roce 2005 iniciativa Národního centra pro těžké astma, nejprve v Hradci Králové a následně se přidala síť dalších pracovišť ve Fakultní Thomayerově nemocnici a ve FN Plzeň. V průběhu dalších 17 let se podařilo vybudovat fungující síť center pro těžké astma při všech fakultních nemocnicích a většině krajských nemocnic. Velmi se osvědčil koncept spolupráce alergologa a pneumologa v centru. Společně jsme za obě odbornosti vytvořili několik doporučených postupů, spravujeme registr těžkého astmatu a podařilo se vytvořit funkční model pracovišť aplikujících novou cílenou biologickou léčbu, založenou na fenotypově specifické

kém výběru vhodné molekuly, přesně podle české “fenotypové” školy, jejíž základy položil doc. Milan Teřl [4]. Od roku 2008 máme tak možnost zažívat podobně oslnivé léčebné výsledky jako naši předchůdci v boji s astmatem, kteří poprvé u svých pacientů použili inhalační kortikosteroidy. Biologická léčba proti astmatu je skutečně velmi účinným nástrojem a může přinést pacientovi razantní zlepšení kvality života, plicních funkcí a návrat k plnohodnotnému životu. I přes tyto pokroky nás čekají další výzvy, kterým se snažíme čelit. První výzvou je aktualizace doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu. Verzi pro ambulantní specialisty najdete v tomto čísle *Studia pneumologica et phthiseologica*. Na verzi pro lékaře center pro těžké astma pracujeme. Druhou výzvou je zpřístupnění centrové léčby biologiky a bronchiální termoplastikou všem indikovaným pacientům s těžkým astmatem. To se nám dosud nepodařilo zajistit. Dle epidemiologických dat bychom měli v ČR mít v péči cca 28 000 pacientů s těžkým astmatem, podle našich dat pečujeme jen o 1 700 pacientů, z nichž je 395 kortikodependentních a biologickou léčbu užívá 923 pacientů. Nedostatečný přístup pacientů do center je problém, v řadě případů se i dnes setkáváme s nasazenou trvalou kortikoterapií pro astma, aniž by kdy byl pacient nabídnut k přešetření v centru pro těžké astma. Ve snaze zjednodušit toky pacientů z ambulance do centra jsme připravili projekt zabezpečené online aplikace, který v těchto dnech pilotně startujeme ve třech centrech v ČR.

V oblasti léčby astmatu máme kromě nových, biologicky cílených léků také nové digitální technologie, které pomáhají pacientům i lékařům. Zásadní je pro léčbu každé nemoci především informovaný a spolupracující pacient. Léčba pomocí inhalačních pomůcek má svoje specifika, kromě upomenutí se na potřebu užití léku je ještě nutné správně inhalátor ovládat. Novinkou, která může významně posílit dohled lékaře nad spoluprací pacienta, pravidelností užití léčby a správností techniky inhalace, jsou elektronické adaptéry k inhalátorům [5]. V České republice je již první z takových adaptérů, dostupný k jednomu z inhalačních léků, a další

jsou na cestě. Další vhodnou pomůckou jsou různé aplikace pro chytré telefony, které upozorňují pacienta na nutnost užití léku na astma a nabízí například předpověď prudkých změn počasí a pylové zpravodajství. Nedávno zveřejněná analýza Cochrane institutu analyzovala 40 randomizovaných kontrolovaných studií s použitím digitální metody kontroly adherence k léčbě pomocí aplikace a inhalátoru. Bylo prokázáno zlepšení adherence k léčbě o 23 % oproti standardnímu doporučení pravidelného užívání léků při návštěvě pacienta v ordinaci. Zlepšení adherence zvyšovalo kontrolu astmatu a snižovalo spotřebu neplánované lékařské péče. Je možné, že v budoucnu tedy našim pacientům budeme běžně předepisovat inhalátory s monitory použité léčby a současně bude na předpisu i instalace aplikace pro chytrý telefon, která pacientovi bude připomínat nutnost času použití inhalační léčby.

Zdá se tedy, že žijeme v převratné době, kdy se i zdánlivě neléčitelná onemocnění, jako je těžké refrakterní astma, stávají řešitelnými, nejen díky pokrokům ve farmakoterapii, ale i díky novým digitálním technologiím.

LITERATURA

1. Inhaled corticosteroids compared with oral prednisone in patients starting long-term corticosteroid therapy for asthma. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1975; 2(7933):469–473. PMID: 51284.
2. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4):896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441637.
3. Bel E, ten Brinke A. A rational approach to the management of severe refractory asthma. *Treat Respir Med* 2005; 4(6):365–379. doi: 10.2165/00151829-200504060-00002. PMID: 16336023.
3. Teřl M, Sedlák V, Cap P, Dvořáková R, Kašák V, Kočí T, Novotná B, Seberová E, Panžner P, Zindr V. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017; 72(9): 1279–1287. doi: 10.1111/all.13165. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28328094.
4. Chan AHY, De Simoni A, Wileman V, Holliday L, Chisari C, Newby CJ, Taylor SJC, Fleming LJ, Griffiths CJ, Horne R. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018(5):CD013030. doi: 10.1002/14651858.CD013030. PMID: PMC6494642.

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu.

Část I. Odesílání pacientů do center

M. Teřl^{1,2,3}, V. Sedlák^{1,4} a I. Krčmová^{2,5}

¹Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS),

²Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI),

³Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni,

⁴Plicní klinika, FN a LF UK v Hradci Králové,

⁵Ústav klinické imunologie a alergologie, FN a LF UK v Hradci Králové

SUMMARY

Guidelines for the diagnosis and treatment of severe asthma. Part I. Referring patients to centers

The guidelines for diagnosing and treating severe asthma are a joint document by the Czech Pneumological and Phthiseological Society and the Czech Society of Allergology and Clinical Immunology. The article presents the first part that is intended for allergologists and pulmonologists in the outpatient setting. The aim is to provide these physicians with guidance on identification of asthma patients who should be referred to specialized national centers for severe asthma. Instead of comprehensive descriptions of the exact diagnosis, it states the bare minimum of what should be done prior to referral to a center and what documents should accompany the patient.

Keywords: severe asthma, national centers for severe asthma, patient referral

SOUHRN

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu je společným dokumentem České pneumologické a ftizeologické společnosti a České společnosti alergologie a klinické imunologie. Prezentována je první část, která je určena alergologům a pneumologům v běžné ambulantní praxi. Jejím posláním je poskytnout těmto lékařům vodítko k identifikaci dospělých astmatiků, kteří by měli být odesláni na specializovaná pracoviště Národních center pro těžké astma (NCTA). Nepojednává komplexně o exaktní diagnostice, ale uvádí minimum toho, co by mělo být před odesláním do centra provedeno, a jakými podklady pacienta doprovodit.

Klíčová slova: astma, Národní centra pro těžké astma, odeslání pacientů

ÚVOD

Doporučený postup (DP) diagnostiky a léčby těžkého astmatu je společným dokumentem ČPFS a ČSAKI a je rozdělen do dvou částí:

První část je určena pro pneumology a alergology v běžné ambulantní praxi a je pojata pragmaticky – odpovídá na otázky **koho, kdy a jak**. Jejím posláním je poskytnout ambulantním specialistům vodítko k identifikaci astmatiků, kteří by měli být odesláni na specializovaná pracoviště Národních center pro těžké astma (NCTA). Nepojednává komplexně o exaktní diagnostice, ale uvádí mini-

um toho, co by mělo být před odesláním do centra provedeno, a jakými podklady pacienta doprovodit.

Druhá část DP je určena lékařům ze sítě center pro těžké astma a není předmětem tohoto sdělení.

DP přihlíží k recentnímu doporučení Globální iniciativy pro astma (GINA) a snaží se jej respektovat [1]. Zároveň odráží realitu klinické praxe v ČR, kde většina astmatiků je v péči ambulantních alergologů a pneumologů („respiračních specialistů“) s dobrým přístupem k zásadním vyšetřovacím a terapeutickým možnostem, vyjma biologické léčby a bronchiální termoplastiky.

Obě části DP vycházejí ze základního 3-krokového konceptu diagnostiky a léčby astmatu v ČR (viz schéma 1), který je adaptován pro těžké astma:

- 1) **Jedná se skutečně o (těžké) astma?**
- 2) **Je dané astma eozinofilní?**
- 3) **Pokud je dané astma eozinofilní, je rozhodující příčinou stávající eozinofilie přítomnost alergie?**

V podmínkách běžné ambulantní praxe není podstatné, aby byl astmatik, jehož léčba „činí obtíže“, exaktně klasifikován podle tíže nemoci a fenotypu, jak je uvedeno v obecném DP pro diagnostiku a léčbu astmatu.

To je v daných situacích úkolem pracovišť NCTA.

Centrovým lékařům práci výrazně usnadní především řádné provedení a dokumentování (!) základních vyšetření dle 3-krokového schématu (vyšetření 1. funkce plic, 2. eozinofilie a 3. alergie) a včasné odeslání nemocných – s přihlédnutím ke konkrétním okolnostem nejen medicínským (komorbiditě, věk, kouření, profesní expozice atp.) ale i „nemedicínským“ (intelekt, osobnostní rysy, sociální status atp.).

A) KOHO ODESLAT?

Do centra pro těžké astma by měl být odeslán každý astmatik, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou.

Maximální standardní léčba

Středně vysoké (ev. až vysoké) dávky inhalačních kortikosteroidů + přídatná tzv. kortikoid-šetřící léčba (LABA, antileukotrieny, teofyliny, LAMA).

Intenzita do značné míry „paušální“ protizánětlivé léčby je graduována do pěti stupňů. Základním principem jsou zvyšující se dávky inhalačních kortikosteroidů v kombinaci s LABA – blíže viz schéma 2 a tabulka klinicky srovnatelných dávek [1,2].

Zjednodušeně se lze orientovat tak, že u většiny používaných IKS vysoké dávky začínají již od cca 800 µg/den (vyjma mometazonu, flutikazon furoátu a ciklesonidu). Při jejich dlouhodobém (déle než 6 měsíců) podávání stoupá riziko možných nežádoucích účinků, zatímco jejich aditivní efekt je většinou minimální. Před eskalací IKS do vysokých dávek proto doporučujeme upřednostnit přidání LAMA a při trvajících potížích s dosažením kontroly zavolat odeslání do centra.

Nedostatečná kontrola

Z hlediska pacienta pro ni svědčí především subjektivní potíže, které přičítá astmatu (denní či noční symptomy, potřeba úlevové léčby, omezení aktivit). Z hlediska lékaře se jedná především o objektivní nálezy, potvrzující aktuálně poruchu funkce plic, z dlouhodobého hlediska opakované exacerbace, pro-

gresivní pokles funkce plic a/nebo výskyt nežádoucích účinků léčby (především systémové kortikoterapie). Vhodným nástrojem sledování příznaků a aktuální úrovně kontroly je test kontroly astmatu (TKA, viz „www.astmatest.cz“).

Za exacerbaci je považováno zhoršení příznaků a/nebo funkce plic nad rámec běžného kolísání, trvající minimálně dva dny a vyžadující úpravu léčby; nutnost podání nebo navýšení systémové kortikoterapie na dobu tří a více dnů znamená těžkou exacerbaci.

Nejlepší snaha

Jako minimum nejlepší snahy doporučujeme:

- Aдекватní, tj. intelektu a charakteru nemocného přiměřené **poučení o podstatě nemoci** a s tím spojené odlišné roli preventivních vs. úlevových léků.
- Opakované kontroly **adherence** k léčbě a **inha-lační techniky** (adherenci je možné kontrolovat pomocí lékových záznamů, které jsou integrovány ve většině PC programů, ev. využít narůstajících možností aplikací v mobilních telefonech spolupracujících s inhalátory; velmi užitečným pomocníkem inhalační techniky jsou edukační videa na „www.mujiinhalator.cz“).

Schéma 1: Tříkroková diagnóza astmatu

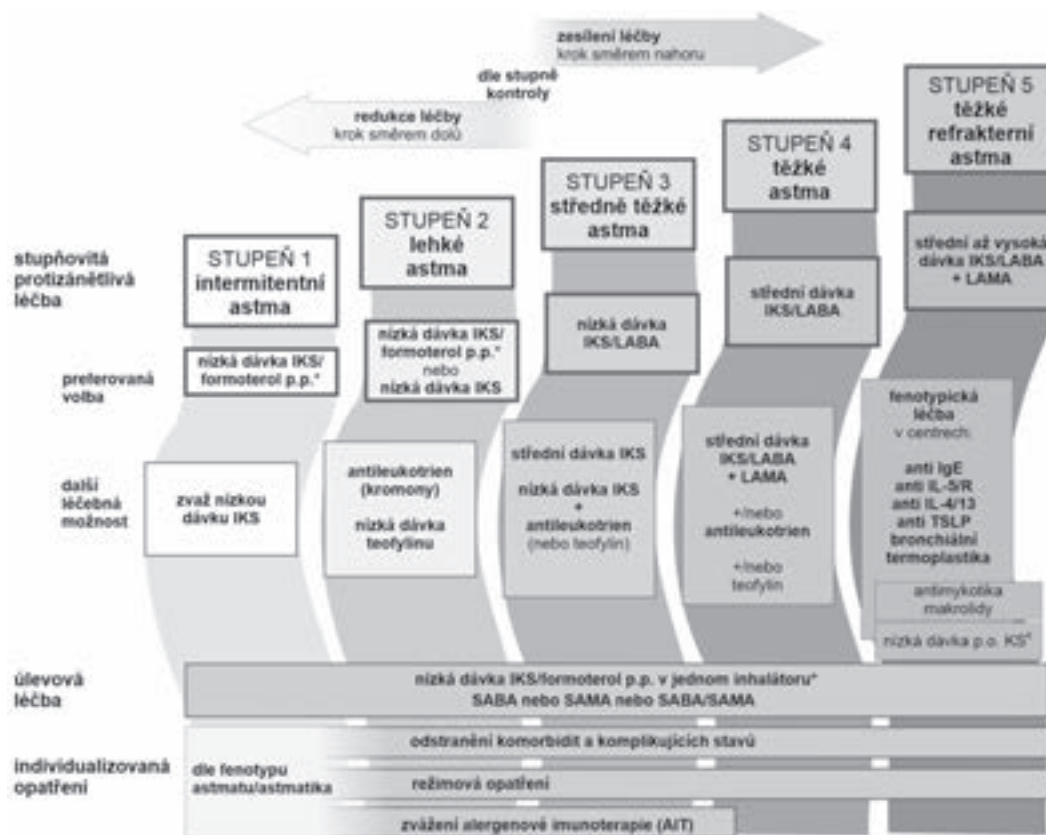


- Provádět či zajistit **opakovaná vyšetření diferenciálního krevního obrazu** na přítomnost eozinofilie:
 - **vždy při zhoršení/exacerbaci astmatu**, vedoucí k eskalaci léčby, zvláště pak před ev. podáním či navýšením systémové kortikoterapie (SKT). Pro tyto situace doporučujeme pacienty vybavit krátkou zprávou/"prosbou" pro ošetřující lékaře (ev. jej – dle konkrétních podmínek – vybavit i laboratorní žádankou): „*V případě exacerbace astmatu prosíme ošetřující lékaře o zajištění odběru krve k vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů před (!) eskalací léčby, především před podáním či navýšením systémové*

kortikoterapie“.

- **alespoň 1×/rok v „klidové“ fázi nemoci.**
- Provést či indikovat **alergologicko-imunologické vyšetření** vždy, kdykoliv se astma zhoršuje z nejasných příčin. Alergologické vyšetření těžkých/problematických astmatiků by mělo vždy zahrnovat průkaz mykotické senzibilizace. Imunologické vyšetření by mělo být zaměřeno na průkaz imunodeficitů a autoimunitních onemocnění – zvláště vaskulitid a endokrinopatií.
- Identifikaci a pokus o ovlivnění nejvýznamnějších komorbidit a expozic (vždy **rentgen plic** a **ORL vyšetření**, dále ev. intervence k zanechání kouření a redukci váhy).

Schéma 2: Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem



IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační beta2-agonisté s dlouhodobým účinkem, SABA – inhalační beta2-agonisté s krátkodobým účinkem, SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem, LAMA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem (v oddělených inhalátorech nebo v rámci trojkombinací)

* Používání fixní kombinace nízké dávky IKS/formoterol jako úlevové léčby (ev. jako součást úlevové a zároveň preventivní léčby v rámci systému MART) je preferováno na všech stupních. V praxi je nutno zohlednit:

- aktuální indikační omezení dle dílce SPC, zvláště na stupni 1. a 2. (je předpoklad brzké revize),
- používání nízké dávky IKS/formoterolu jako úlevové léčby není doporučováno u pacientů, užívajících jiné (=non-formoterol) kombinace IKS/LABA, zvláště v případech kombinací IKS s U-LABA (tj. LABA s ultra-dlouhodobým účinkem).

© Trvalá, resp. dlouhodobá systémová kortikoterapie by neměla být mimo centra zahajována

Tabulka 1: Odhadované, klinicky srovnatelné denní dávky IKS (v µg) pro dospělé a děti starší 12 let (Podle GINA 2022 a ERS/ATS 2020)

IKS		Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka
BDP	pMDI*	200–500	> 500–1 000	> 1 000–2 000
BDP	DPI, pMDI®	100–200	> 200–400	> 400–1 000
BUD	DPI, PMDI*	200–400	> 400–800	> 800–1 600
CIC	pMDI	80–160	> 160–320	> 320
FF	DPI	100		200
FP	DPI, pMDI*	100–250	> 250–500	> 500–1 000
MF	pMDI*	200–400		> 400

BDP – beklometazon dipropionát, BUD – budesonid, CIC – ciclesonid, FF – flutikazon furoát, FP – flutikazon propionát, MF – mometazon furoát, pMDI – tlakový dózovaný aerosol, DPI – inhalační systém pro práškovou formu léku, * – standardní velikost částic, ® – extrafiné částice.

Bližší údaje o ekvipotenci, týkající se FF a MF, nejsou v I. Q. r. 2022 k dispozici.

B) KDY ODESLAT?

Do centra pro těžké (obtížně léčitelné) astma by měl být odeslán každý astmatik především v době, kdy spěje do kortikodependence. Léčba trvalou kortikoterapií je až poslední možností a neměla by být lékaři mimo centra pro těžké astma zahajována – jejímu nasazení by měla vždy předcházet úvaha o biologické léčbě.

Kortikodependentní je astma, k jehož kontrole je zapotřebí pravidelné podávání systémové kortikoterapie po dobu více než 6 měsíců v roce (= **dlouhodobá systémová kortikoterapie**).

Pacient, u kterého proběhly více než **dva nárazy systémové kortikoterapie/rok** pro těžké exacerbace, je ohrožen rozvojem kortikodependence.

Pacienti vyžadující ke kontrole astmatu dlouhodobé podávání vysokých dávek IKS nespádají do kategorie „kortikodependentní“. Jsou však rovněž, zvláště při kortikoid-senzitivních komorbiditách, ve zvýšeném riziku nežádoucích účinků. Doporučujeme proto zvážit i u těchto nemocných (podobně jako u „problematických“ pacientů z jiných medicínských důvodů) odeslání do centra.

C) JAK ODESLAT?

Při odeslání pacienta do centra pro obtížně léčitelné astma je potřeba poskytnout centrovým lékařům **základní dokumentaci** a vyplnit krátký **dotazník**.

Dotazník je možno vyplnit i elektronicky. Kontakty k objednání na jednotlivá centra lze nalézt na: www.tezke-astma.cz.

Informace od ošetřujícího lékaře jsou velmi cenným podkladem pro potvrzení definitivní diagnózy astmatu, jeho závažnosti a fenotypizaci centrovými lékaři.

Pro možnost zavedení biologické léčby je zásadní triáda následujících tří údajů z posledních 12 měsíců:

- 1) výsledky vyšetření **eozinofilie** v dif. krevním obraze,
- 2) dokumentování těžkých **exacerbací**,
- 3) informace o ev. podávání dlouhodobé **systémové kortikoterapie**.

ZÁKLADNÍ DOKUMENTACE SE SKLÁDÁ ZE DVOU ČÁSTÍ:

I. Kopie vyšetření z doby diagnózy astmatu, ev. z doby, kdy přešel do vaší péče:

- **funkce plic**, ideálně s bronchodilatačním (ev. bronchokonstrikčním) testem – nejen numerické výsledky, ale i **grafické záznamy/křivky** (!),
- **eozinofilie** (FENO, diferenciální krevní obraz), jsou-li k dispozici – ev. s údajem, zda byla vyšetření provedena u (!)KS „naivního“ pacienta,
- **alergologické** nálezy, jsou-li k dispozici.

II. Kopie vyšetření z posledního roku (12 měsíců):

- **funkce plic – obligátně** (nejen numerické výsledky, ale i **grafické záznamy**),
- **eozinofilie (protokol z laboratoře)**, především **dif. KO – obligátně** nejméně dva (ev. i výsledek FeNO, bylo-li zvýšeno nad 25 ppb),
- **dokumentace návštěv/hospitalizací pro těžké exacerbace** (tj. spojené s podáním systémové kortikoterapie po nejméně 3 dny),
- **alergologického** nálezy – fakultativně (nejsou nutné),

Profil pacienta s těžkým astmatem

Dotazník při odesílání pacienta do centra pro těžké astma



Datum vyplnění dotazníku: _____

Stav pacienta

1. Od kdy je pacient v péči odesílajícího lékaře? (rok)
2. Stanovení diagnózy AB (rok)
3. Fenotyp astmatu
- 3.1. Eozinofilní – alergické
 - 3.2. Eozinofilní – nealergické
 - 3.3. Non-eozinofilní nealergické
 - 3.4. Nevím
4. Kuřák
- 4.1. Ne
 - 4.2. Ano v minulosti
 - 4.2.1. Počet balíčkoroků*
 - 4.3. Aktivní kuřák
 - 4.3.1. Počet balíčkoroků*
5. Nejvyšší hodnota eozinofilů v periferní krvi v historii datum odběru
- Nejvyšší hodnota eozinofilů v periferní krvi v posledních 12 měsících datum odběru
6. Alergologické vyšetření v posledních 5ti letech
- 6.1. Ne
 - 6.2. Ano
 - 6.2.1. Ano – prokázán celoroční alergen
7. ORL vyšetření v posledních 5ti letech
- 7.1. Ne
 - 7.2. Ano
8. RTG plic v posledních 5ti letech
- 8.1. Ne
 - 8.2. Ano (datum vyšetření)

*1 balíčkorok = 1 rok 1 krabička denně, nebo ½ roku 2 krabičky denně, apod.

Terapie

9. Vysoká dávka inhalačních kortikosteroidů
- 9.1. Ne
 - 9.2. Ano
10. Perorální kortikosteroidy – užíval pacient ekvivalent min. 5 mg prednisonu/den v souhrnu nejméně 6 měsíců v posledních 12 měsících?
- 10.1. Ne
 - 10.2. Ano
11. Průměrná spotřeba úlevové léčby/den v posledním měsíci vdechů
12. Antihistaminika
- 12.1. Ne
 - 12.2. Ano
13. Antileukotrieny
- 13.1. Ne
 - 13.2. Ano
 - 13.3. V minulosti
14. LAMA
- 14.1. Ne
 - 14.2. Ano
 - 14.3. V minulosti
15. Teofylliny
- 15.1. Ne
 - 15.2. Ano
 - 15.3. V minulosti

Dodatečná vyšetření a komorbidity

16. Odkdy má pacient zavedenu maximální stávající léčbu? (měsíc, rok)
17. Počet dokumentovaných těžkých exacerbací za posledních 12 měsíců (s návštěvou zdravotnického zařízení a podáváním SKS nejméně 3 dny)
18. Výsledky spirometrie (nejhorší výsledek FEV₁ za poslední rok): parametr uvést v L + % normy
19. Prokázané komorbidity
- 19.1. Rhinosinusitida/nosní polypóza
 - 19.2. Syndrom spánkové apnoe
 - 19.3. Syndrom dyskineze hlasivek
 - 19.4. Tracheobronchiální dyskineze
 - 19.5. Srdeční selhání
 - 19.6. Psychiatrické onemocnění
 - 19.7. Refluxní nemoc jícnu
 - 19.8. Obezita (BMI > 30)
 - 19.9. Atopický ekzém (i anamnesticky)
 - 19.10. Alergická rinokonjunktivitida
 - 19.11. Aspirinová/NSAID intolerance (AERD)

Poznámka: Prosíme o přiložení kopií požadované zdravotní dokumentace pacienta, např. ve formátu PDF.

- eventuálně výsledky ostatních vyšetření, vztahující se k významným komorbiditám (ORL, gastroenterologické vyš., vyš. ve spánkové laboratoři, CT plic, kardiologické vyš. atp.).

APENDIX: TERMINOLOGIE A VÝKLAD POUŽÍVANÝCH POJMŮ

Oblast astmatologie, zabývající se problematikou těžkých forem astmatu, je v dynamickém vývoji a nese s sebou i nejednotnost v obsahu a výkladu pojmů, včetně potíží při hledání českojazyčných ekvivalentů angloamerických výrazů. V důsledku toho některé termíny uvedené v obecném DP diagnostiky a léčby astmatu mohou být zavádějící.

Pro potřeby srozumitelné vzájemné komunikace v podmínkách ČR doporučujeme následující terminologii, přičemž upozorňujeme, že obsah některých pojmů, týkajících se závažnosti astmatu, se různě překrývá a vyvíjí.

Určení závažnosti/tíže astmatu se odvíjí od intenzity protizánětlivé farmakologické léčby, potřebné k dosažení a udržení plné kontroly.

Uvedený přístup ke klasifikaci předpokládá, že pacient předepsanou preventivní léčbu řádně užívá – v praxi se jedná především o řádnou adheřenci a správnou inhalační techniku.

Těžké astma (TA) je astma vyžadující ke své kontrole středně vysoké až vysoké dávky IKS v kombinaci s LABA, ev. dalšími kortikoidy šetřícími/ad on léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny).

Pokud není u pacienta dosaženo kontroly **navzdory preskripci** výše uvedené maximální farmakoterapie, jedná se v zásadě o dvě klinické situace, které je zapotřebí cíleně diferencovat: zda se jedná skutečně o těžké, na standardní léčbu refrakterní astma, anebo obtížně léčitelné astma, resp. astmatika (případně, zda nejde o jinou diagnózu).

Obtížně léčitelné astma (OLA) je astma, kde důvodem nedostatečné kontroly není závažnost vlastního astmatu, ale nepoznané, resp. nedostatečně ovlivněné komorbidity či souběh diagnóz (obezita, GERD, tracheomalácie, ICHS, neuropatologie aj.) a komplikující situace (sociální aspekty apod.), trávající expozice alergenům nebo profesním noxám, kouření atp. **a/nebo** nízká adheřence k léčbě, špatná inhalační technika či specifické osobnostní rysy pacienta.

Těžké refrakterní astma (TRA) je astma, které není kontrolováno **navzdory řádnému užívání** vysokých dávek IKS v kombinaci s LABA, ev. s dal-

šími léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). K dosažení kontroly u těchto nemocných může vést zavedení dlouhodobé systémové kortikoterapie nebo (preferenčně) biologik, ev. jiných léčebných možností (bronchiální termoplastiky, makrolidů, antimykotik aj.). Především díky biologické léčbě se u významné části těchto pacientů daří dosáhnout kontroly astmatu. Termín TRA u těchto nemocných však zůstává zachován, protože "refrakternost" je vztahována vůči klasické farmakoterapii.

Upřesnění výkladu pojmů těžká exacerbace a dlouhodobá systémová kortikoterapie pro možnost indikace biologické léčby **dle úhradových podmínek SÚKL:**

Těžká exacerbace astmatu je definována jako nutnost podání nebo navýšení léčby systémovými kortikosteroidy na dobu tří a více dnů pro zhoršení příznaků astmatu a zahrnuje i podání/navýšení systémové kortikoterapie dle domácího léčebného plánu. Pro splnění podmínek úhrady **je nutné dokumentovat těžkou exacerbaci návštěvou zdravotnického zařízení v jejím průběhu**, a to i v případě podání/navýšení systémové kortikoterapie dle domácího léčebného plánu – nepostačuje pouhé uvedení informace pacienta o již proběhlé exacerbaci.

Dlouhodobá systémová kortikoterapie je definována jako užívání systémových kortikosteroidů (v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně) z indikace astmatu v souhrnu nejméně 6 měsíců v posledních 12 měsících.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 Update). Dostupné na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>, staženo 5. 8. 2022.
2. 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(1): 1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.

Došlo: 5. 8. 2022

Adresa:

Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Klinika pneumologie a ftizeologie
FN a LF UK v Plzni
Třída E. Beneše 13
305 99 Plzeň
Česká republika
e-mail: terl@fnplzen.cz

Asthma bronchiale a znečištění ovzduší

S. Genzor¹, P. Jakubec¹, J. Mizera¹, M. Sova^{1,2}, L. Stanke³

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc;

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN a MU Brno;

³Národní telemedicínské centrum, FN Olomouc

SUMMARY

Bronchial asthma and air pollution

Air pollution is an important factor impairing the health aspect of quality of life; the impact on lung functions is indisputable. In allergic asthma, exposure to inhaled allergens is the most important factor. However, chronic exposure to air pollution may also be a very important mechanisms in the pathogenesis, exacerbations, and the progression of both allergic and non-allergic bronchial asthma. The most important pollutants significantly impairing lung function are nitrogen and sulphur oxides, carbon monoxide, ozone and particulate matter sized 2.5 and 10 μm (PM_{2.5} and PM₁₀). The pathophysiology of the damage to the lungs is complex. Oxidative stress, chronic inflammation (both systemic and local), mitochondrial damage, airway epithelium denudation, and genetics all play a role. The impact of air pollution on lung function is significant; it is therefore extremely important to make every effort to improve air quality.

Keywords: air pollution, lung function, asthma

SOUHRN

Znečištění ovzduší významným způsobem negativně ovlivňuje kvalitu života a jeho dopad na plicní funkce je nepopíratelný. U alergického astmatu je nejvýznamnějším faktorem expozice inhalačním alergenům. Chronická expozice znečištění ovzduší je však velmi důležitým faktorem, který se podílí na vzniku, výskytu exacerbací a progresi, jak alergického, tak i nealergického astmatu. Mezi nejvýznamnější polutanty, které významně snižují plicní funkce, patří oxidy dusíku a síry, oxid uhelnatý, ozón a tuhé částice o různých frakcích – 2,5 μm a 10 μm (PM_{2.5} and PM₁₀). Patofyziologie vzniku postižení plic je složitá a komplexní, zahrnuje kombinaci oxidativního stresu, chronického zánětu (systémového i místního), postižení mitochondrií, obnažení respiračního epitelu a vzorené predispozice. Negativní dopad znečištění ovzduší na plicní funkce, ale i celkovou morbiditu populace, je významný. Proto je extrémně důležité vyvinout maximální úsilí ke zlepšení kvality vzduchu, který dýcháme.

Klíčová slova: znečištění ovzduší, plicní funkce, astma

ÚVOD

Znečištění ovzduší je asociované s četnými negativními dopady na zdraví člověka. Yin et al. [1] ve své rozsáhlé populační studii prokázal, že pokud by se podařilo snížit míru znečištění v Číně na úroveň, kterou doporučují místní vládní regulace, tak by se prodloužila naděje na dožití o 1,25 roku. Podobně studie Global Burden of Disease [2] identifikovala znečištění ovzduší jako 4. nejvýznamnější faktor pro celosvětovou úmrtnost. Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že přibližně 7 milionů předčasných úmrtí lze přičítat efektu znečištění ovzduší [3]. V roce 2021 vydala WHO nové doporučené hodnoty pro maximální akceptova-

né míry vybraných polutantů. Jednalo se celkem o 6 tzv. klasických polutantů (pevné částice o různých frakcích – 2,5 μm a 10 μm ; ozón, oxid dusnatý, oxid siřičitý a oxid uhelnatý). Jedná se o faktory s velkým dopadem na respirační a celkové zdraví lidské populace. Navíc jejich koncentrace úzce koreluje s dalšími polutanty, jejichž měření není běžně dostupné (benzen, chlór, amoniak, freóny atd.). Míra znečištění ovzduší dále silně koreluje s globálním oteplováním [4], a to rovněž koreluje s výskytem respiračních onemocnění, jako je astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc. Cílem doporučených postupů WHO pro kvalitu ovzduší je snížit míru dopadu znečištění ovzduší na lidské zdraví.

Dýchací cesty jsou v trvalém přímém kontaktu se vzduchem, proto není nepříznivý efekt znečištění ovzduší na plíce překvapující. Konkrétní patologické mechanismy vedoucí ke vzniku a progresi plicních onemocnění včetně astmatu jsou však objasněny teprve v posledních desetiletích.

I u jiných respiračních onemocnění je vliv znečištění ovzduší dobře doložen dostupnými studii. V případě chronické obstrukční plicní nemoci je nejlépe popsána souvislost s kouřením. Chronické vystavení se inhalačním polutantům je však rovněž velmi důležitý faktor pro její vznik, progresi a rozvoj exacerbací [5–7]. Podle některých studií již minimální rozdíl v koncentracích polutantů vede k významnému nárůstu mortality sledovaných pacientů [8]. Rovněž v případě idiopatické plicní fibrózy byl prokázán spolupodíl znečištění ovzduší na její vznik a progresi [9]. Podobně je to u průduškového astmatu – vystavení se znečištění ovzduší u bronchiálního astmatu vede k rychlejšímu poklesu plicních funkcí [10,11] a zvyšuje pravděpodobnost vzniku exacerbací [12]. Dopad na plicní funkce a přítomnost bronchiální hyperreakivity, která je klíčovou vlastností astmatu, je dokladován i u expozice v raném dětství, dokonce i při prenatální expozici přes matku [13,14].

Tento přehledový článek se zabývá dopadem znečištění ovzduší na respirační funkce pacientů s průduškovým astmatem. Rozebíráme zejména patofyziologické mechanismy vzniku plicního poškození, vliv prenatální expozice, vliv znečištění domácího ovzduší. Nálezy z předkládaných prací dokladují vliv znečištění ovzduší na vznik, progresi a rozvoj akutních exacerbací u astmatu.

PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANIZMY VZNIKU PLICNÍHO POSTIŽENÍ VLIVEM ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ

Patofyziologické mechanismy vzniku plicního poškození identifikované v dostupných studiích zahrnují poškození a regeneraci epitelu dýchacích cest, poškození mitochondrií a systémový zánět. Faktory, podílející se na rychlejší poklesu plicních funkcí, jsou zejména obezita a geriatrická křehkost (viz tabulka 1).

Při expozici dýchacích cest oxidu dusnatému vznikají reakce s vodou a kyslíkem reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species – RNS). Nejtoxicější RNS je peroxyinitrit. Ten způsobuje obnažení respiračního epitelu, poškození řasinek a posléze kompenzatorní regeneraci. Pokud je expozice opakovaná a chronická, vzniká cyklus vzniku poškození a remodelace, vedoucí k fokální fibróze dýchacích cest. Další molekuly, které jsou do tohoto bludného kruhu zapojeny, jsou mitogen aktivovaná proteinová kináza, c-Jun-N-terminální kináza a Fas/Fas ligand [15]. Synergický vztah při vzniku poškození dýchacích cest je popsán mezi oxidy dusíku a ozónem. Jejich současným působením do-

chází po reakcích s tekutinou na povrchu dýchacích cest k narušení lipidů surfaktantu a rozvoji chronického zánětu [16]. Kromě místního zánětu dochází i k rozvoji zánětu systémového. Toto dokladuje studie Gao et al. [18], která sledovala hladiny 20 cytokinů a jejich korelaci s hladinou vybraných polutantů (PM_{2.5}; NO₂; SO₂; CO) a plicními funkcemi. Autoři prokázali kumulativní efekt PM_{2.5}, NO₂, SO₂ a CO na snížení usilovné vitální kapacity u sledovaných pacientů. Pokles byl současně asociovaný s redukcí hladiny eotaxinu, interleukinu (IL)-4, IL-13, a naopak se zvýšením hladiny IL-2, IL-12, IL-17A a interferonu γ (IFN- γ). Zde je zajímavé zjištění, že Th2 asociovaná zánětlivá odpověď je potlačena, a to na úkor odpovědi mediované Th1 a Th17 lymfocyty.

Tuhé částice s velmi malou frakcí (PM_{2.5}) jsou inhalovány až do oblasti plicních sklípků, kde dochází k jejich prostupu do buněk. Zde byly popsány funkční (inhibice Mn-superoxid dismutázy, Na-K-ATP-ázy a Ca-ATP-ázy) a strukturální změny (zvětšení jejich objemu, fragmentace krist) [17].

Obezita je možný zhoršující faktor. urychlující pokles plicních funkcí, což dokládá studie ESCAPE [19], která sledovala 7 163 subjektů po dobu jednoho roku a hodnotila míru chronické (průměrné) expozice vybraným polutantům (oxidy dusíku a PM) a její dopad na vývoj vitální kapacity a FEV₁. Zajímavým zjištěním studie je fakt, že u subjektů s obezitou byl nejenom rychlejší pokles vybraných ventilačních parametrů ve srovnání se subjekty s normální hmotností, ale asociace expozice znečištění vzduchu s tímto poklesem byla výraznější. Analogické zjištění přinesla studie autorů Kima et al. [20], která u 1 876 korejských mužů hodnotila celkové množství viscerálního tuku (dle CT trupu) a vývoj ventilačních parametrů. Autoři hledali možnou korelaci mezi mírou ročního poklesu parametrů funkčního vyšetření plic a průměrnými koncentracemi NO₂ a PM₁₀. Studijní skupina byla rozdělena na 4 kvartily dle míry expozice polutantům. V celém souboru byl stanoven pokles FVC za rok o 2,9 % při rozdílu expozice v rozsahu jednoho kvartilu. V podskupině s viscerální obezitou (definováno jako 200 cm² a více viscerálního tuku) byl však interkvartilní pokles meziročně až o 10,6 % FVC. Otázka, proč hraje obezita roli v rychlejším poklesu ventilačních parametrů, není jednoduchá. Jako jedna z možností se jeví vliv chronického prozánětlivého stavu, který je popisován u osob s metabolickým syndromem.

Podobně zhoršuje dopad expozice znečištění ovzduší na plicní tkáň i vyšší věk a geriatrická křehkost. Tu definoval Eckel et al. [21] jako přítomnost 3 a více z následujících kritérií: neschopnost rychle chůze, slabá síla stisku ruky, pocit vyčerpání, neúmyslný pokles hmotnosti a malá fyzická aktivita. U pacientů s geriatrickou křehkostí (celkem analyzováno 3 382 subjektů) byl prokázán rychlejší pokles FVC při dlouhodobém vystavení se koncentracím 70 ppb ozonu a více. Pokles u expono-

vaných osob bez křehkosti dosahoval v průměru 4,7 ml za měsíc, zatímco křehké osoby se stejnou expozicí přicházely měsíčně až o 12,3 ml usilovné vitální kapacity.

EPI(GENETIKA), DĚTSTVÍ A PRENATÁLNÍ VLIVY

Existují důkazy o prenatálním vlivu expozice znečištění ovzduší na postnatální plicní funkce plodu. Rozsáhlá observační studie z Velké Británie [13] prokázala negativní dopady chronické expozice zvýšeným koncentracím PM₁₀. Průměrné koncentrace PM₁₀ v místě bydliště sledovaných pacientů byly stanovovány v každém trimestru těhotenství, za období 0–6 měsíců po narození, 7–12 měsíců a do roku 15 let. Spirometrické měření bylo prováděno v osmém (n = 5 276) a patnáctém (n = 3 446) roce života sledovaných subjektů. Každý nárůst expozice během prvního trimestru těhotenství o 1 µg/m³ byl asociován s poklesem hodnoty FEV₁ o 0,826 % predikované hodnoty v osmém roce života a o 0,817 % predikované hodnoty FVC. Asociace byla více signifikantní u chlapců a u matek s nižším vstupním vzděláním a kuřáček, které neomezily kouření ani během těhotenství. Morales [14] měřil plicní funkce u předškoláků (průměrný věk 4,5 roku, celkem 620 dětí). Expozice vyšším koncentracím benzenu a NO₂ během druhého trimestru těhotenství (měřeny rozdíly mezi jednotlivými kvartily dle průměrné koncentrace) byla spojena s výraznější redukcí FEV₁ (-18,4 ml pro benzen a -29 ml pro NO₂). Aso-

ciace byly výraznější u alergiků a u dětí z nižších sociálních vrstev.

Vztah prenatální expozice vybraným polutantům (CO, SO₂, NO, NO₂, PM_{2,5}, PM₁₀, O₃) k pozdějšímu rozvoji průduškového astmatu studovala velká observační studie autorů Clark et al. [22]. Jednalo se o 37 401 subjektů z Britské Kolumbie, narozených mezi lety 1999 a 2000. Ze sledované populace se u 9 % (3 482 dětí) vyvinulo astma, přičemž v oblastech s vyšší expozicí PM_{2,5}, O₃ a znečištění ovzduší vázanému na dopravu byl výskyt astmatu signifikantně vyšší.

Vliv interakce genetické predispozice a expozice polutantům studovalo několik autorů. Nicodemus-Johnson et al. [23] identifikovali lokus 17q12-21, u kterého se úroveň metylace liší u astmatiků a osob bez astmatu. Podobně Yang et al. [24] nachází několik genů, u kterých je rozdílná metylace u astmatiků ve srovnání s osobami bez astmatu. Jednalo se konkrétně o HLA-DMB, IL4, HLA-DPB1 a CD40LG. Alela HLA-DMB je naopak více metylována u neastmatiků. Úroveň metylace může být ovlivněna zevními vlivy, jako je právě chronická expozice znečištění ovzduší.

Bowate et al. [10] sledovali vliv dlouhodobé expozice NO₂ na výskyt astmatu. Nosiči alely GSTT1 s genotypem null jsou non-producenti glutathion-S-transferázy theta-1, důležitého antioxidantu. U těchto osob byla zjištěna nižší FVC a vyšší výskyt astmatu ve vazbě na zvýšené koncentrace oxidu dusnatého. Zajímavým zjištěním navazující studie stejného autora [25] bylo, že vzdálenost bydliště

Tabulka 1: Faktory a mechanismy vzniku plicního poškození vyvolaného znečištěním ovzduší [15–21]

Mechanismy/faktory	Autor	Studované polutanty	Klíčové závěry
poškození a regenerace dýchacích cest	Persinger	NO ₂ ; reaktivní dusíkové formy	obnažení respiračního epitelu, kompenzatorní proliferace, remodelace vedoucí k fibróze
	Gamon	NO ₂ ; O ₃	reakce se složkami povrchu dýchacích cest, poškození respiračního epitelu
poškození mitochondrií	Ruijin	PM _{2,5}	funkční poškození mitochondrií
systémový zánět	Gao	PM _{2,5} ; NO ₂ ; SO ₂ ; CO	zvýšené hladiny markerů zánětu (IL-2, IL-12, IL-17A, IFN-γ, MCP-1, sCD40L) korelují s úrovní znečištění ovzduší a mírou poklesu respiračních funkcí
obezita	Adam, Kim	PM _{2,5} ; NO ₂	signifikantní asociace obezity (zejména viscerálního typu) a rychlejšího poklesu plicních funkcí při současné expozici polutantům
geriatrická křehkost	Eckel	PM _{2,5} ; O ₃	pacienti s geriatrickou křehkostí vykazovali rychlejší pokles plicních funkcí při vystavení se inhalačním polutantům

200 metrů a méně od hlavní silnice mírně zvyšovala pro tyto jedince riziko vzniku alergií (odds-ratio 1,26) a snižovala průměrné hodnoty FEV₁.

DALŠÍ STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE PACIENTY S ASTMATEM A ZNEČIŠTĚNÍM OVZDUŠÍ

Dopad znečištění ovzduší na plicní funkce prokazuje řada studií, a to jak na zdravou populaci, tak i na pacienty s respiračními nemocemi. Studie Ng et al. [11] sledovala 2 roky 35 astmatiků vybavených peak-flowmetry a korelovala jejich plicní funkce s hladinami PM_{2,5} a SO₄. Již nepatrný nárůst koncentrace SO₄ (3,7 µg/m³) vedl k významnému poklesu PEF (o 0,37 %). Stejně tak nepatrné navýšení koncentrace PM_{2,5} (o 2,64 µg/m³) vedlo ke snížení PEF (o 0,33 %).

Znečištění ovzduší však zcela prokazatelně koreluje také s výskytem akutních exacerbací a ztrátou kontroly nad astmatem. APHEA projekt [12] srovnával počty akutních ošetření a příjmů k hospitalizaci u astmatiků (obvykle pro akutní exacerbaci astmatu) v letech 1986 až 1992 mezi městy Barcelona, Helsinky, Paříž a Londýn. Jako hlavní polutanty, které významně korelovaly s výskytem nežádoucích událostí u astmatiků, byly identifikovány oxid dusnatý a oxid siřičitý. Nárůst koncentrace těchto plynných látek o 50 µg/m³ mírně zvyšoval počet akutních ošetření pro astma s odds-ratio 1,029 (interval spolehlivosti 1,003 až 1,055). Studie tedy uzavírá, že faktory chemického znečištění ovzduší mírně zvyšují pravděpodobnost akutních exacerbací astmatu.

Konstruktivní doporučení týkající se významu znečištění vzduchu pro astmatiky nabízí narativní review Guarnieri et al. [26]. Autoři navrhuje, aby pacienti s velmi těžkým astmatem a častými exacerbacemi v případě smogových situací trávili většinu dne ve svých domovech a omezili venkovní aktivity na minimum.

ZÁVĚR

Znečištění ovzduší je důležitý faktor zhoršující kvalitu života vázanou na zdraví. Jeho vliv na plicní funkce je nepopíratelný. Nejdůležitější polutanty spojené se zhoršením plicních funkcí jsou oxidy dusíku, ozón, oxidy síry, PM_{2,5} a PM₁₀. Patofyziologické mechanismy vedoucí k poškození plic jsou složité, jako klíčová se jeví role chronického zánětu (lokálního i systémového), devastace respiračního epitelu s jeho následnou regenerací a vliv oxidativního stresu. Několik studií dále prokazuje poškození mitochondriálních buněk respiračního epitelu. Zcela jistě jsou významné také (epi)genetické vlivy. Osoby více citlivé na vliv znečištění ovzduší jsou obézní, muži, pacienti s geriatrickou křehkostí a alergici. U exponovaných jedinců s predispozicí dochází k častějšímu rozvoji astmatu, u astmatiků k dal-

šímu poklesu plicních funkcí, ztrátě kontroly nad nemocí a výskytu exacerbací. U pacientů s těžkým astmatem je proto vhodné doporučit, aby v případě zhoršené situace stavu znečištění (např. při smogu) zůstávali pokud možno ve svých domovech a co nejvíce omezili své venkovní aktivity.

LITERATURA

1. Yin P, Brauer M, Cohen AJ, et al. The effect of air pollution on deaths, disease burden, and life expectancy across China and its provinces, 1990–2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Planet Health* 2020; 4(9):e386–e398.
2. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258):1223–1249.
3. World Health Organization. (2021). WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2,5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization.
4. Wilson J, Octaviani M, Bandowe B, et al. Modeling the Formation, Degradation, and Spatiotemporal Distribution of 2-Nitrofluoranthene and 2-Nitropyrene in the Global Atmosphere. *Environmental science & technology* 2020; 54(22):14224–14234.
5. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2):111–122.
6. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005; 6(1):152.
7. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* 2019; 54(1):1802140.
8. Zanobetti A, Bind MAC, Schwartz J. Particulate air pollution and survival in a COPD cohort. *Environ Health* 2008; 7:48. doi:10.1186/1476-069X-7-48 (epub).
9. Johannsson KA, Vittinghoff E, Morisset J, et al. Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018; 154(1):119–125.
10. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J* 2017; 50(4):1602357.
11. Ng CFS, Hashizume M, Obase Y, et al. Associations of chemical composition and sources of PM_{2.5} with lung function of severe asthmatic adults in a low air pollution environment of urban Nagasaki, Japan. *Environ Pollut* 2019; 252 (Pt A):599–606.
12. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, et al. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *Am J Epidemiol* 1997; 146:177–184.
13. Cai Y, Hansell AL, Granel R, et al. Prenatal, Early-Life, and Childhood Exposure to Air Pollution and Lung Function: The ALSPAC Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1):112–123.
14. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015; 70 (1):64–73.
15. Persinger RL, Poynter ME, Ckless K, et al. Molecular mechanisms of nitrogen dioxide induced epithelial injury in the lung. *Mol Cell Biochem* 2002; 234:71–80.
16. Gamon LF, Wille U. Oxidative Damage of Biomolecules by the Environmental Pollutants NO₂ and NO₃. *Acc Chem Res* 2016; 49(10):2136–2145.

17. Ruijin Li, Xiaojing Kou, Hong Geng, et al. Effect of Ambient PM_{2.5} on Lung Mitochondrial Damage and Fusion/Fission Gene Expression in Rats. *Chemical Research in Toxicology* 2015; 28(3):408–418.
18. Gao N, Xu W, Ji J, et al. Lung function and systemic inflammation associated with short-term air pollution exposure in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing, China. *Environ Health* 2020; 19(1):12.
19. Adam M, Schikowski T, Carsin AE, et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015; 45(1):38–50.
20. Kim HJ, Park JH, Min JY, et al. Abdominal adiposity intensifies the negative effects of ambient air pollution on lung function in Korean men. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41(8):1218–1223.
21. Eckel SP, Louis TA, Chaves PH, et al. Modification of the association between ambient air pollution and lung function by frailty status among older adults in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2012; 176(3):214–223.
22. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2010; 118(2):284–290. doi: 10.1289/ehp.0900916.
23. Nicodemus-Johnson J, Myers RA, Sakabe NJ, et al. DNA methylation in lung cells is associated with asthma endotypes and genetic risk. *JCI Insight* 2016; 1(20):e90151.
24. Yang H, Na FY, Guo L, et al. The landscape of DNA methylation in asthma: a data mining and validation. *Bioengineered* 2021; 12(2):10063–10072.
25. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J* 2017; 50(4):1602357. doi: 10.1183/13993003.02357-2016. PMID: 29074540.
26. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383(9928):1581–1592.

Došlo: 4. 6. 2022

Adresa:

MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a TBC FN
a LF UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: samuel.genzor@fnol.cz

Biomarkery u těžkých astmatiků v terénu obezity

A. Opravilová¹, N. Pauk¹, V. Vaněček²

¹Klinika pneumologie, Fakultní nemocnice Bulovka, 3. LF UK;

²Ústav farmakologie a toxikologie, LF UK Plzeň

SUMMARY

Biomarkers in obese patients with severe asthma

Severe bronchial asthma is frequently accompanied by obesity. There is probably a deeper pathophysiological relationship behind this epidemiological link, as suggested by plentiful data. The article summarizes current knowledge on mechanisms linking these two conditions and focuses on the impact of obesity on severe asthma and the biomarkers that are used. Better understanding of the pathophysiological interaction between the two processes may lead to a more precise therapeutic approach to these difficult-to-treat patients and targeted interventions aimed at asthma control.

Keywords: severe bronchial asthma, obesity, biomarkers, IL-6

SOUHRN

Těžké asthma bronchiale je velmi často doprovázené obezitou. Za touto epidemiologickou souvislostí se skrývá zřejmě hlubší patofyziologický vztah, jak naznačují mnohá data. Následující text přináší souhrn současných poznatků o mechanismech spojujících tato dvě onemocnění a zabývá se vlivem obezity na těžké astma a používané biomarkery. Lepší porozumění vzájemnému patofyziologickému vztahu obou procesů by mohlo vést k přesnějším terapeutickému uchopení této, často velmi obtížně léčitelné, skupiny pacientů a k cíleným intervencím, směřujícím ke kontrole astmatu.

Klíčová slova: těžké asthma bronchiale, obezita, biomarkery, IL-6

ÚVOD

Asthma bronchiale je definováno jako heterogenní onemocnění, charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek, spojené s jejich hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní obstrukcí [1]. Závažnost a průběh tohoto onemocnění bývají často ovlivňovány komorbiditami. Tento článek se zabývá častou komorbiditou astmatu – obezitou – a vlivem obezity na patofyziologii a biomarkery astmatického zánětu.

ASTMA A OBEZITA – CO BYLO DŘÍVE?

Obezita je velmi častou komorbiditou u pacientů s těžkým astmatem. V britském registru těžkého astmatu trpí obezitou 48 % astmatiků, což je významně více v porovnání s celkovou britskou populací, kde je incidence obezity okolo 25 % [2]. Podobná data ukazují i studie těžkého astmatu TENOR

v USA, kde 57 % těžkých astmatiků je obézních, incidence obezity v obecné populaci je okolo 35 % [3]. V České republice je 31 % všech astmatiků obézních. Tento fakt by mohl naznačovat, že jsme na tom lépe, nicméně je třeba si uvědomit, že tato hodnota je vztažena ke všem astmatikům, ne pouze k těžkým astmatikům, jak to bylo v případě Velké Británie či USA. Obezita je hned po sezónní a perzistující rhinitidě nejčastější komorbiditou astmatu [4]. Astma s obezitou jsou epidemiologicky spojené, obezita ovlivňuje jak incidenci, tak i tíži astmatu. Bylo prokázáno, že obézní pacient s astmatem je více symptomatický, má horší kvalitu života a snížené plicní funkce [5]. Vztah mezi těmito dvěma patologickými pochody je komplexní a nedá se vysvětlit pouze zvýšenou hmotností. Za epidemiologickými daty se skrývají hlubší mechanismy, ať již jde o systémový zánět, vliv mikrobiomu, či poruchu epiteliální bariéry [6]. Stále více se mluví i o vztahu astmatu a metabolického syndromu, zkoumají se vlivy na mechanismus glukózové tolerance a na dyslipidémii [7].

První prospektivní studie, která ukazuje na spojení mezi astmatem a obezitou, byla provedena v roce 1999 vědeckou skupinou Camargo et al., která zkoumala incidenci astmatu na skupině 86 000 zdravotních sester. Prokázali, že risk rozvinutí "late-onset" astmatu je signifikantně vyšší u sester s BMI (body mass index) ≥ 30 kg/m² (odds ratio 2,6) [8]. Riziko rozvinutí astmatu koreluje více s obvodem pasu než se samotným BMI, je tedy větší u centrální obezity a dále také u žen [9]. Byl také popsán vztah mezi obezitou matky během těhotenství a následným astmatem dítěte [9]. Jiné práce se zaměřují na opačný pochod, např. analýza sledování dětí po dobu 10 let se závěrem, že děti trpící astmatem mají o 50 % větší riziko, že budou jednou obézní. V tomto případě se jednalo především o děti na počátku již s nadváhou, což vede k úvaze, zdali u těchto jedinců neprobíhal již apriori metabolický zánětlivý proces, přispívající k oběma nemocem [10]. Výše uvedené studie prokazují vzájemné spojení těchto dvou chorob. Co bylo ale dříve? Astma nebo obezita? Vejce nebo slepice?

Popisovány jsou dva základní fenotypy obézního astmatika:

1) obezita zhoršující preexistující astma a 2) astma alespoň částečně jako důsledek obezity. První skupina zahrnuje astmatika s alergickým eozinofilním astmatem, s typickým atopickým pochodem, astma je často diagnostikováno již v dětství a postihuje obě pohlaví stejně. Obezita je zde jako komorbidity, kdy v porovnání s adekvátně podobným astmatikem má tento díky obezitě zhoršené plicní funkce a zvýšenou bronchiální hyperreaktivitu. Druhý fenotyp je charakterizován jako tzv. "late-onset astma", čili jako astma, které přichází až později s věkem a v tomto případě i u již obézního jedince. Astma je zde neatopické, bez známek T2 zánětu a převažuje ženské pohlaví [8,9].

Je důležité odlišit, jestli symptomy, které pocíťují obézní jedinci, jsou dány skutečně přímo astmatem, anebo jen obezitou, která ve svých důsledcích napodobuje astma. Obezita způsobuje funkční ventilační poruchu, kdy zvýšená hmotnost těla působící zevně tlakem na hrudní koš zmenšuje plicní poddajnost a snižuje plicní objemy [11]. Navíc u obézních jedinců byla také pozorována zvýšená proprioceptivní citlivost k dušnosti a respiračnímu dyskomfortu, zřejmě v terénu metainflamace [12].

PATOFYZIOLOGIE

Obezita je charakterizována přítomností "low grade" sterilního zánětu, kdy zánět se sice odehrává bez vnějších projevů, ale v krvi jsou již přítomné prozánětlivé cytokiny ve zvýšené míře. Tzv. "meta-inflammation", jak je tento patofyziologický proces společně s metabolickou dysfunkcí v zahraniční literatuře často referován, je mediován především makrofágy.

U obézního jedince je vychýlena rovnováha mezi klasicky aktivovanými makrofágy (M1, neboli CAM) a alternativně aktivovanými (M2, neboli AAM) v prospěch těch klasicky aktivovaných. Makrofágy M1 jsou prozánětlivé a indukují inzulinovou rezistenci. Se vzrůstajícím objemem tukové tkáně a narůstající vzdáleností jednotlivých adipocytů od kapilár se zvyšuje počet tukových buněk podléhající hypoxické smrti. Umírající adipocyty přitahují M1, které odstraňují zbytky těchto buněk, a v místě produkují prozánětlivé cytokiny, jako je IL-6 (interleukin 6), TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β (interleukin 1 beta) a MCP-1 (monocyty chemoatrakující protein 1). Tento proces pak vede k prohloubení celkového zánětu a dalšímu zhoršování funkčnosti adipocytů [8,13].

Tuková tkáň je důležitým zdrojem produkce různých cytokinů, mimo jiné i adipokinů – leptinu, resistinu a adiponektinu. V případě obezity i zde dochází k ovlivnění rovnováhy v prospěch prvních dvou jmenovaných na úkor adiponektinu. Leptin má dvojí roli – jako cytokin má funkci prozánětlivou, jako hormon reguluje příjem potravy a energie. Leptin stimuluje adipocyty a makrofágy typu M1 k uvolnění IL-6, TNF- α a MCP-1, čímž přispívá k zánětu [8,13]. Dále se pod vlivem leptinu v M1 zvyšuje též produkce cytokinu IL-1 β , který stimuluje vrozené lymfoidní buňky typu 3 (ILC3) k tvorbě interleukinu 17A (IL-17A). Mnohá data ukazují na úzký vztah mezi IL-17A a bronchiální hyperreaktivitou. Obézní myši mají zvýšenou vrozenou bronchiální hyperreaktivitu, nicméně tato reaktivita není zvýšená, pokud jsou myši IL-17A deficientní [14]. IL-17A je navíc cytokin, který je zodpovědný za nábor neutrofilů do plicní tkáně, což by i odpovídalo některým pozorováním zvýšeného počtu neutrofilů ve sputu u obézních astmatiků. Tento proces je v souladu s klinickým pozorováním, že zvýšené hodnoty leptinu jsou asociované s obezitou, astmatem a se zvýšenou bronchiální hyperreaktivitou. Sideleva et al. ve své práci prokázali, že čím vyšší byly hodnoty exprese leptinu, tím méně byla potřeba metacholinu k vyvolání bronchiální hyperreaktivit [18]. Vztah leptin-bronchiální hyperreaktivita byl studován i na myších modelech. Shore et al. pozorovali zvýšenou bronchiální hyperreaktivitu po stimulaci ovalbuminem za současného podávání leptinu [9]. Opačný efekt pak mělo podávání adiponektinu [15]. Adiponektin je na rozdíl od leptinu protizánětlivý cytokin, stimuluje převážně makrofágy M2 a produkci IL-10 (Interleukinu 10) a jeho snížené koncentrace u obezity přispívají k vyšší incidenci bronchiálního astmatu [16].

Adipokiny kromě bronchiální hyperreaktivit a celkového zánětu ovlivňují i funkci, životnost a pohyb **eozinofilů**. Leptin aktivuje eozinofily a opožďuje jejich apoptózu. Kromě IL-5 (interleukinu 5) je tedy jejich dalším důležitým faktorem přežívání. Bylo prokázáno, že chemotaxe a adheze eozinofilů u obézních astmatiků byla zvýšená ve srovnání se

skupinou štíhlých astmatiků, i se skupinou obézních bez astmatu. Eozinofily jsou v tomto případě více reaktivní na eotaxin, naopak adiponektin tuto reaktivitu snižuje. Pacienti s astmatem mají na buňkách své plicní tkáně také více receptorů pro adipokiny ve srovnání s jedinci se stejným BMI bez astmatu [15,17]. Leptin zřejmě hraje roli u obézních astmatiků i v odklonu od klasického T2 zánětu směrem k T1, když prostřednictvím stimulace CD4+ T lymfocytů zvýší produkci IFN gamma, jak dokládá práce Alhamdan et al., prokazující zvýšenou genovou expresi IFN gamma signální dráhy u obézních neatopických astmatiků ve srovnání se štíhlými astmatiky a zdravou kontrolou [19].

V kontrastu k prozánětlivé aktivitě klasicky aktivovaného makrofágu M1 stojí alternativně aktivovaný makrofág M2, který exprimuje dva protizánětlivé cytokiny – TGF- β (transformující růstový faktor beta), inhibující adipogenezi a IL-10, udržující inzulinovou senzitivitu v adipocytech. Zajímavostí je, že na stimulaci M2 se podílí cytokiny, mající důležitou roli v patogenezi astmatického zánětu: IL-4, IL-5, IL-13 a IL-33 (Interleukiny 4, 5, 13 a 33). Tyto cytokiny tak mimo jiné zřejmě přispívají k udržení nízké váhy. Nízké sérové koncentrace IL-33 jsou asociované s vysokým BMI [20].

S rostoucím BMI klesá počet eozinofilů v tukové tkáni a též koncentrace IL-4 v tukové tkáni i plazmě [21]. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že podávání IL-4 vedlo k snížení adipocytů a koncentraci leptinu a ke zlepšení glukózového metabolismu [21]. Zvýšená exprese IL-13 na myších modelech zabraňovala přibírání na váze [22]. V tomto kontextu je pozoruhodná práce autorů Johansson et al., kteří v kohortové studii pacientů s atopickou dermatitidou pozorovali zvýšení váhy při léčbě dupilumabem (duální inhibitor IL-4 a IL-13) versus metotrexátem [22]. Vztahu mezi eozinofily a glukózovým metabolismem se zabývala i práce Wu et al. Myší modely krmené stravou s vysokým obsahem tuku při absenci eozinofilů měly zvýšenou inzulinovou rezistenci a sníženou glukózovou toleranci. Inzulinová rezistence pak byla snížena v návaznosti na tkáňovou eozinofilii indukovanou helmintární infekcí [23]. Eozinofily mají zřejmě i vliv, pod regulací KLF3 (Kruppel-like factor 3), na netřesovou termogenezi tukové tkáně, čímž přispívají k regulaci váhového přírůstku [24].

Zajímavostí je pak vztah eozinofilů – tuková tkáň – stáří organismu. Chemokiny CCL11 (Eotaxin-1) a CCL2 (MCP-1) korelují s věkem a jejich hlavním zdrojem je tuková tkáň. Zatímco se zvyšující se CCL2 se adekvátně s věkem zvyšuje i zastoupení makrofágů v tukové tkáni, eozinofily v tukové tkáni navzdory CCL11 klesají. Snižuje se poměr zastoupení eozinofilů k makrofágům, zvyšuje se metabolický zánět a hladina IL-6. Práce Brigger et al. prokázala na heterochronní parabioze (umělé spojení dvou jedinců téhož druhu k pokusným účelům) myší schopnost eozinofilů z mladého dárce doputovat do tukové tkáně staršího

recipienta, kde došlo k úpravě poměru eozinofilů a makrofágů a poklesu hladiny IL-6 a CCL2. Transfer eozinofilů tak snížil systémový “low-grade” zánět a vedl i k zlepšení fyzické a imunitní kondice [25].

Role eozinofilů v prevenci obezity a metabolické poruchy je však stále kontroverzní vzhledem k rozcházejícím se výsledkům různých studií a vyžaduje další zkoumání [17]. Proto nyní také na prestižních univerzitách probíhá klinická studie charakterizující úlohu eozinofilů v kontextu tukové tkáně u obézních jedinců podstupujících endoskopickou gastroplastiku a zkoumající systémový zánět a zánět tukové tkáně v závislosti na redukci hmotnosti, a to pomocí odběru hladin MCP-1, TNF alfa, IL-4, IL-13, leptinu a adiponektinu z plazmy a ze subkutánní tukové biopsie v době výkonu a v odstupu 90 dnů. Na výsledek si budeme muset počkat [26].

VLIV OBEZITY NA MARKERY ASTMATICKEHO ZÁNĚTU

S pokrokem biologické léčby astmatu a vyvíjením nových molekul léčiv vyvstává více než kdy jindy potřeba určitých stanovených, dobře měřitelných charakteristik, které by nám sloužily nejen jako indikátor patologického procesu, ale též jako prognostický faktor odpovědi. V současnosti je u asthma bronchiale nejvíce využívaným biomarkerem hladina eozinofilie v periferní krvi, jehož analýza a měření je výhodné vzhledem ke své víceúčelnosti. Slouží nám jako farmakodynamický ukazatel (snížení hladin eozinofilů po anti-IL-5 léčbě jako odpověď na terapii) a také jako prediktivní marker (pacienti s eozinofilií budou více benefitovat z anti-IL-5 terapie) [27]. Eozinofily se historicky dělily do dvou typů dle specifické hmotnosti, a to na normodenzní a hypodenzní. U hypodenzních eozinofilů byla prokázána korelace s bronchiální hyperreaktivitou a s tíží bronchiálního astmatu a byly považovány za “aktivované” eozinofily. Dnes dělíme eozinofily na rezidentní (rEos, parenchymové buňky s jádrem tvaru prstenu, na signalizaci IL-5 nezávislé) a indukibilní (iEos, peribronchiální buňky se segmentovaným jádrem, IL-5 dependentní, vysoce exprimující prozánětlivé geny). Dle Abdala-Valencia et al. lze eozinofily rozlišit dokonce na čtyři subfenotypy, a to na: EoP (progenitor), “steady-state”, Type 1 a Type 2 [17].

Při užívání eozinofilu v krvi jako biomarkeru je potřeba si jednoznačně stanovit hodnotu, která tvoří hranici mezi normálním a abnormálním počtem eozinofilů v krvi. Běžné laboratoře uvádějí normu eozinofilie do 500 buněk/ μ L, nicméně, jak dokazují následné studie, reálná “norma” je nižší, než se předpokládalo. Hodnota eozinofilie v periferní krvi závisí na věku (vyšší u dětí, od puberty pak prakticky platí) a pohlaví (vyšší u mužského) a dále je zvyšována těmito faktory: asthma bronchiale, aktivní kouření, pozitivní kožní “prick” test,

metabolický syndrom a obezita. Ve studii LEAD byla hodnota eozinofilie všech zúčastněných vyšší (geom. průměr 128 buněk/ μL) než eozinofilie "zdravé" (čili bez komorbidit zvyšujících eozinofilii) subkohorty (geom. průměr 107 buněk/ μL). Rozptyl (5.– 95. percentil) eozinofilie této "zdravé" subkohorty je pak 30–330 buněk/ μL u mužů a 30–310 buněk/ μL u žen [28]. Eozinofily v krvi korelují s tíží astmatu a s exacerbacemi, s nižším FEV_1 (usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 sekundu) a nižším FEV_1/FVC (poměr usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu a usilovné vitální kapacity), s vyšší bronchiální reverzibilitou, s užíváním SKS (systémových kortikosteroidů), s pozitivní odpovědí na SKS a s dalšími biomarkery zánětu typu 2 [29]. Většina eozinofilů se nachází v tělesných tkáních, pouze méně jak 5 % z cirkulujících eozinofilů je přítomno v periferní krvi, kde jejich poločas přežití je pouze 3–18 hodin. Přesto je eozinofilie v krvi považována za nejvýhodnější biomarker, ať už pro dostupnost, reprodukovatelnost (podobný výsledek při opakovaných měření), či pro jeho víceúčelnost (predikce i kontrola odpovědi na anti-IL-5 léčbu) [17,27]. Při její interpretaci však nesmíme zapomínat na možné ovlivňující faktory, jako je léčba kortikosteroidy systémovými či inhalačními ve vysoké dávce, neboť už i ty jsou schopny snížit periferní eozinofilii krve (systémová biologická dostupnost jednotlivých inhalačních kortikosteroidů se liší).

Úskalí interpretace biomarkerů v různých kompartmentech při obezitě

Kromě eozinofilů v krvi můžeme měřit jejich hodnotu i ve sputu. Bylo prokázáno, že hodnota ve sputu pozitivně koreluje s hodnotou v krvi, nicméně při podrobnější analýze se zjistilo, že toto platí pouze pro osoby štíhlé či s nadváhou, ne však pro osoby obézní. Podobná situace je i u FeNO (frakce vydechaného oxidu dusnatého), které vychází jako vysoce prediktivní stran zvýšené hodnoty eozinofilů ve sputu, ale pouze u štíhlých osob. Konvenční biomarkery eozinofilního zánětu v případě obézního astmatika tak selhávají v předpovědi míry eozinofilie sputa [30].

Dle Deasai et al. bylo zjištěno, že obézní astmatici mají ve sputu signifikantně zvýšený IL-5 (1,8 [1,2–2,6]) v porovnání se skupinou osob štíhlých (0,9 [0,6–1,2], $P = 0,018$) a s nadváhou (1,1 [0,8–1,3], $P = 0,025$). Paradoxně k vysoké hladině IL-5 však eozinofily ve sputu obézních astmatiků zvýšené nevyšly. Tento výsledek vedl k úvaze, zdali eozinofilní zánět u obézních astmatiků není odlišně distribuován a u části zkoumané populace byla provedena bronchoskopie s odběrem submukózy. Eozinofily v submukóze byly signifikantně zvýšené u obézních versus u osob štíhlých či s nadváhou [31]. Toto zjištění přináší hned několik otázek. Zadržuje eozinofily něco v submukóze? Je zhoršené přežívání eozinofilů intraalveolárně? Vzhledem k vysokým

hodnotám IL-5 ve sputu se většina autorů přiklání spíše k teorii zadržování eozinofilů v submukóze, jedná se zřejmě o aberantní taxi u obézních astmatiků, kdy adipokiny ovlivňují chemotaxi eozinofilů. **U obézních astmatiků je tak třeba více obezřetnosti při interpretaci biomarkerů, je zde riziko eventuálního podhodnocení eozinofilního zánětu** [15,30,31].

Práce Backamna et al., v které se autoři také zabývali vlivem BMI na markery astmatického zánětu, uvádí, že od váhy se odvíjí zvýšený počet neutrofilů v krvi, kdy signifikantně významně tento rozdíl vyšel právě u skupiny pacientů s morbidní obezitou (tj. BMI 40 a více). Naopak nepozorovali vliv obezity na počet eozinofilů v krvi [32]. Stejně jako i jiní autoři [31].

U pacientů s eozinofilním typem zánětu (zánět 2. typu) vyhodnocujeme hned několik běžně využívaných biomarkerů – eozinofily v krvi, eozinofily ve sputu, FeNO a případně IgE (Imunoglobulin E), které navzájem mezi sebou do určité míry korelují. Vzájemná korelace je pak různé síly, z čehož se dá usuzovat, že i v rámci zánětu 2. typu jsou ještě přítomné subtypy tohoto zánětu a zřejmě se současně může projevovat i výše zmíněný imunometabolický zánět [29]. Pro non-eozinofilní typ astmatu nemáme zatím žádný běžně užívaný a uznávaný biomarker, čímž nejenže nejsme schopni měřit míru tohoto non-T2 zánětu, ale ani nejsme schopni adekvátně léčebně intervenovat.

IL-6 jako biomarker

I když jistě nepokryje celou škálu non-eozinofilních astmatiků, ale pouze opět určitý subtyp tohoto typu, nabízí se dle některých autorů začít více využívat testování IL-6 vzhledem k jeho korelaci s tíží astmatu a zároveň nezávislostí na T2 zánětu [29,33]. Interleukin 6 je pleitropní cytokin, jehož zvýšení je pozorováno nejen u infekce, ale i u neinfekční aktivace imunitního systému, jeho účinky jsou převážně prozánětlivé, ale ovlivňují mimo jiné i metabolismus, např. katabolismus tukové tkáně. IL-6 koreluje s nižším FEV_1 , s vyšším počtem akutních exacerbací, se zvýšeným počtem neutrofilů v krvi, s vyšším CRP (C-reaktivní protein), s BMI, s prevalencí metabolických poruch (diabetes mellitus, arteriální hypertenze), s věkem, s množstvím užití SKS za rok, lze ho tedy užít jako biomarker asociovaný s tíží astmatu a s rizikem exacerbací [29,33]. Bylo též prokázáno, že interleukin 6 nekoreluje s vysokými eozinofily, vysokým IgE ani se zvýšeným FeNO, neodpovídá zánětu 2. typu, čili jeho zvýšená hodnota odpovídající těžšímu astmatu nemůže být dána stimulací zvýšeným zánětem 2. typu, ale jde o samostatný patogenetický pochod [29,33]. Hodnota C-reaktivního proteinu byla zvýšená u astmatiků versus u zdravých kontrol a byla vyšší u astmatika s vysokou hodnotou IL-6 než u astmatika s nízkým IL-6 [33]. Dle hodnoty interleukinu 6 lze astmatické pacienty rozdělit na dvě

skupiny – fenotyp “IL-6 High” a fenotyp “IL-6 Low”. Skupinu “IL-6 High” tvoří ze 75 % obézní jedinci, nelze však říci, že každý obézní pacient má nutně interleukin 6 vysoký, neboť pouze cca 1/3 obézních astmatiků má tento interleukin zvýšený [33]. Interleukin 6 koreluje s tíží astmatu a s metabolickými poruchami i u štíhlého pacienta, čili i v absenci obezity. Zvýšený IL-6 byl pozorován pouze v krvi, ne však ve sputu, což podporuje myšlenku, že tento interleukin nepochází z plic, nýbrž jde o systémový zánět, kdy tento cytokin nejspíše pochází z makrofágů bílého tuku a až sekundárně se dostává k endotelovým, epitelovým a dalším strukturálním buňkám plic, na které pak negativně působí [33]. V návaznosti na toto pozorování se pak nabízí úvaha o vhodnosti léčby systémové (nikoliv lokální), která by byla schopna tento prozánětlivý stav organismu korigovat.

DISKUZE

S rostoucími poznatky o propojení obezity a astmatu přichází potřeba nejen rozšíření palety, ale také individuálního zacílení současné biologické léčby astmatu. Výše uvedená data napomáhají osvětlit heterogenní vliv obezity na tíži astmatu a do popředí zájmu se dostává systémový zánět a metabolická dysfunkce jako nový terapeutický cíl pro astma.

Dosažené poznatky o interleukinu 6 vedou k zamýšlení o rozšíření jeho testování v běžné klinické praxi u adekvátních fenotypů astmatu. Dle hodnoty IL-6 a eozinofilů by bylo možné pacienty dále stratifikovat na 4 skupiny: 1) fenotyp vysoké IL-6 + vysoké eozinofily, 2) vysoké IL-6 + nízké eozinofily, 3) nízké IL-6 + vysoké eozinofily, 4) nízké IL-6 + nízké eozinofily [29]. K uvážení by pak bylo eventuální obohacení současné terapie astmatu o možnost terapeutického ovlivnění IL-6 (např. anti-IL-6 preparát), kdy v případě fenotypu vysoké IL-6 a vysoké eozinofily by zřejmě bylo vhodné zkombinovat současnou anti-IL-5 léčbu ještě s cílenou anti-IL-6 terapií [33]. Práce Esty et al. popisuje dvě kazuistiky úspěšné terapie léčivým přípravkem anti-IL-6 u dětských pacientů s těžkým astmatem smíšeného typu Th2/Th17 [34]. Naopak v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, kde Revez et al. zkoumali schopnost anti-IL-6 terapie u astmatika blokovat alergenem indukovanou odpověď, anti-IL-6 preparát nepřinesl výhodu oproti placebo, pokles v plicních funkcích zde byl srovnatelný. Potenciální limitací tohoto výsledku je však fakt, že anti-IL-6 léčba by byla nejvíce vhodná pro non-T2 typ zánětu, což není případ tohoto studijního modelu [35]. K dalšímu zkoumání je jisté i vztah mezi anti-IL-5 léčbou a hladinou IL-6. Práce Gevaert et al. zabývající se terapeutickým potenciálem anti-IL-5 v terapii rhinosinuitidy s nosní polyπόzou mimo jiné ukazuje, jak v takto léčené

studijní skupině došlo k signifikantnímu snížení IL-6, MPO (myeloperoxidázy) a IL-1 β , čili k ovlivnění parametrů neutrofilního zánětu [36].

Účinným non-farmakologickým terapeutickým záhahem v boji proti komorbiditnímu astmatu s obezitou je jednoznačně snížení BMI. Redukce hmotnosti u obézních astmatiků vedla k zlepšení plicních funkcí, redukci chronické medikace, zlepšení kontroly astmatu a k redukci akutních exacerbací. Na úrovni biomarkerů pak k snížení exprese IL-6 a leptinu a zvýšení adiponektinu. Bylo prokázáno, že již 5–10% ztráta hmotnosti je dostatečná k projevení se benefitů, přičemž míra ztráty váhy koreluje s mírou zlepšení. Kombinace cvičení a diety se ukázala jako účinnější než tyto procesy podstupovat jednotlivě. Pokud tato opatření jsou přesto nedostatečná, je vhodné zvážit bariatrickou operaci [8,9, 18,37].

ZÁVĚR

Obezita je zvláště u těžkých astmatiků velmi častou komorbiditou. Spojení mezi těmito dvěma nemocemi je komplexní a hlubší pochopení tohoto vztahu by mohlo vést k lepšímu terapeutickému uchopení této často obtížně léčitelné skupiny astmatiků. Navzdory četným epidemiologickým a klinickým studiím zůstává mnoho aspektů vztahu astma-obezita nejasných a vyžaduje další zkoumání.

Vzhledem k tomu, že obezita a přítomnost chronického systémového zánětu jsou podkladem určitých fenotypů astmatu, je pro zvládnutí onemocnění předpokladem jejich úspěšný management [38]. Výše shrnuté poznatky s sebou přinášejí úvahu o reálném klinickém přínosu biomarkerů (např. IL-6) a jejich případném využití a vyšetřování v praxi. Klinický význam měření IL-6 lze uvažovat především v možnosti posoudit míru systémového zánětu (ať už klinického nebo subklinického) a dále též ve sledování následných změn (normalizace či minimalizace jeho hodnoty ať už režimovými či farmakologickými opatřeními), což by mohl být jeden z předpokladů pro kompletní remisi astmatu a dobrou prognózu pacienta. Limitací by byla nyní praktická dostupnost tohoto vyšetření pro klinickou praxi, i když na některých pracovištích je tento test již k dispozici. Dobré zvládnutí tzv. treatable traits (v tomto případě obezity a chronického systémového zánětu) může pomoci pacientům změnit trajektorii jejich onemocnění, a zvýšit tak šanci dosáhnout přetrvávající remise astmatu.

LITERATURA

1. Kolek V, Kašák V, Vašáková M, et al. Pneumologie. Maxdorf Jessenius: Praha, 2017.
2. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity associated severe asthma represents a distinct clinical pheno-

- type: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest* 2013; 143(2):406–414.
3. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult to treat asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014; 133(6):1549–1556.
 4. Terl M, Pohunek P, Kuhn M, et al. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *Journal of Asthma*, 2019. DOI: 10.1080/02770903.2019.1619082
 5. Lugogo N, Green CL, Agada N, et al. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3):1096–1104.
 6. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol* 2021; 21(11):739–751.
 7. Serafino-Agrusa L, Spatafora M, Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives. *World J Clin Cases* 2015; 3(3):285–292.
 8. Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med* 2021; 10(2):169.
 9. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int* 2019; 68(2):135–142.
 10. Sutherland ER, Goleva E, King TS, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PloS one* 2012; 7(5): e36631.
 11. Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, et al. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29(4):262–271.
 12. Carpio C, Villasante C, Galera R, et al. Systemic inflammation and higher perception of dyspnea mimicking asthma in obese subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 718–726.
 13. Krejsek J, Andrys C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Garamon: Hradec Králové, 2016.
 14. Kim HY, Lee HJ, Chang Y-J, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014; 20:54–61.
 15. Kim SH, Sutherland ER, Gelfand EW. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(3):189–195.
 16. Zhang M-Y, Dini AA, Yang X-K, et al. Association between serum/plasma adiponectin levels and immune-mediated diseases: A meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 625–635.
 17. Kanda A, Yun Y, Bui DV, et al. The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions [published correction appears in *Allergol Int* 2021; 70(2):277]. *Allergol Int* 2021; 70(1):9–18.
 18. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(7):598–605.
 19. Alhamdan F, Marsh LM, Pedersen F, et al. Differential Regulation of Interferon Signaling Pathways in CD4+ T Cells of the Low Type-2 Obesity-Associated Asthma Phenotype. *Int J Mol Sci* 2021; 22(18):10144.
 20. Liew FY, Girard J-P, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:676–689.
 21. Virtual Seminar Video – Eosinophils in Metabolic Health and Disease. [online] <http://www.eosinophil-society.org/educational-opportunities/virtual-seminar-forum/past-virtual-seminars>.
 22. Johansson E, Ivert L, Bradley B, et al. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol* 2020; 20(1):8.
 23. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* 2011; 332:243–247.
 24. Jacobsen EA, De Filippis E. Can eosinophils in adipose tissue add fuel to the fire? *Immunol Cell Biol* 2021; 99(1): 13–16.
 25. Brigger D, Riether C, van Brummelen R, et al. Eosinophils regulate adipose tissue inflammation and sustain physical and immunological fitness in old age. *Nat Metab* 2020; 2:688–702.
 26. Eosinophils in Human Adipose Tissue. *ClinicalTrials.gov*. [online] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04898400?cond=Eosinophils+in+Human+Adipose+Tissue&draw=2&rank=1>.
 27. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(6):1509–1518.
 28. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55(5):1901874.
 29. Li X, Hastie AT, Peters MC, et al. Investigation of the relationship between IL-6 and type 2 biomarkers in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1): 430–433.
 30. Lugogo N, Green CL, Agada N, et al. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3):1096–1104.
 31. Desai D, Newby C, Symon FA, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6):657–663.
 32. Backamna H, et al. Obesity and inflammatory markers in adult-onset asthma, ERS International Congress 2021.
 33. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts [published correction appears in *Lancet Respir Med* 2018; 6(3):e10]. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7):574–584.
 34. Esty B, Harb H, Bartnikas LM, et al. Treatment of severe persistent asthma with IL-6 receptor blockade. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5):1639–1642.e4.
 35. Revez JA, Bain LM, Watson RM, et al. Effects of interleukin-6 receptor blockade on allergen-induced airway responses in mild asthmatics. *Clin Transl Immunology* 2019; 8(6):e1044.
 36. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 989–95.e1–8.
 37. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012; 106(5):651–660.
 38. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission- what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022; in press.

Došlo: 16. 4. 2022

Adresa:
MUDr. Aneta Opravilová
Klinika pneumologie, 3. LF UK
FN Bulovka
Budínova 2
180 81 Praha 8
Česká republika
e-mail: Aneta.Opravilova@seznam.cz

Vplyv kúpeľnej liečby na kvalitu života pacientov s asthmou bronchiale

L. Demjanovič Kendrová¹, G. Kuriplachová², P. Nechvátal¹,
W. Mikuláková¹, K. Hnatová¹

¹Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra fyzioterapie;

²Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra ošetrovateľstva

SUMMARY

Impact of spa treatment on the quality of life of patients with bronchial asthma

Introduction: Climatic-rehabilitation therapy is a part of the spa treatment of respiratory diseases in many European countries, including Slovakia. There are few scientific studies dealing with the effect of spa treatment on the quality of life of patients with bronchial asthma.

Objective: To evaluate the impact of spa treatment on the health and quality of life of patients with bronchial asthma.

Material and methods: The study group consisted of 16 patients with bronchial asthma aged 32-70 years. The research was carried out during 4 months in the years 2020–2021 in the spa facility Kúpele Štós, a. s. The spa climatic therapy for the patients lasted 3 weeks and included a standard climatic-rehabilitation set of treatments completed on 5 days a week. The methods chosen to determine the impact of spa treatment on quality of life were: admission and discharge spirometry examination, Asthma Control Test (ACT™), 6-minute walk test (6MWT) and SF-36 quality of life questionnaire. Quality of life domains were compared with age, gender and body mass index (BMI).

Results: Statistical significance was found for FEV₁, FEV₁/FVC% and PEF ($p < 0.05$) between admission and discharge spirometry. Improvements in results were seen in the 6MWT physical performance test ($p < 0.05$) and the SF-36 domains of physical activity, limited normal activity, perceived physical pain, vitality, social activity and mental health. Using the Pearson correlation coefficient, a moderate correlation was found between age and quality of life in the following domains: physical pain, social activity, physical health and perceived health status ($p < 0.05$).

Conclusion: Spa treatment offers the opportunity to undergo appropriate therapeutic methods using climatic conditions in order to increase social interaction and improve the health and quality of life of patients with bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, spa treatment, quality of life, respiratory physiotherapy

SÚHRN

Úvod: Klimaticko-rehabilitačná terapia je súčasťou kúpeľnej liečby respiračných ochorení v mnohých európskych krajinách, vrátane Slovenska. Existuje málo vedeckých štúdií zaoberajúcich sa pôsobením kúpeľnej liečby na kvalitu života chorých s bronchiálnou astmou.

Cieľ: Zhodnotiť vplyv kúpeľnej liečby na zdravotný stav a kvalitu života pacientov s asthmou bronchiale.

Materiál a metodika: Skúmaný súbor tvorilo 16 pacientov s bronchiálnou astmou vo veku 32–70 rokov. Výskum bol realizovaný v priebehu 4 mesiacov v rokoch 2020–2021 v kúpeľnom zariadení Kúpele Štós, a. s. Kúpeľná klimatická liečba trvala u pacientov 3 týždne a obsahovala štandardnú klimaticko-rehabilitačnú zostavu procedúr, ktorú absolvovali 5 dní v týždni. Zvolenými metódami pre zistenie vplyvu kúpeľnej liečby na kvalitu života boli: vstupné a výstupné spirometrické vyšetrenie, test kontroly astmy (ACT™), 6-minútový test chôdze (6MWT) a dotazník kvality života SF-36. Domény kvality života boli komparované s vekom, pohlavím a Body Mass Index (BMI).

Výsledky: Zistila sa štatistická významnosť v hodnotách: FEV₁, FEV₁/FVC% a PEF ($p < 0,05$) medzi vstupnými a výstupnými spirometrickými meraniami. Zlepšenie výsledkov bolo zaznamenané v teste 6MWT vo fyzickej výkonnosti ($p < 0,05$) a zlepšenie v doménach dotazníka SF-36 vo fyzickej aktivite, limitovanej bežnej aktivite, vnímanej telesnej bolesti, vitalite, spoločenskej aktivite a duševnom zdraví. Pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu bola zistená stredne silná korelácia medzi vekom a kvalitou života v doménach: telesná bolesť, spoločenská aktivita, fyzické zdravie a vnímaný zdravotný stav ($p < 0,05$).

Záver: Kúpeľná liečba ponúka pre pacientov s bronchiálnou astmou možnosť absolvovania vhodných terapeutických metód za využitia klimatických podmienok, s cieľom zvýšiť sociálnu interakciu a zlepšiť zdravotný stav a kvalitu života chorých s týmto ochorením.

Kľúčové slová: asthma bronchiale, kúpeľná liečba, kvalita života, respiračná fyzioterapia

ÚVOD

Asthma bronchiale (AB) je heterogénne zápalové ochorenie dýchacích ciest, spojené s variabilnou expiračnou limitáciou, generalizovanou obštrukciou a hyperreaktivitou bronchov rôzneho stupňa [1]. Celosvetová prevalencia astmy sa odhaduje na viac ako 300 miliónov ľudí, pričom počet chorých stále narastá [2].

Astma sa vyskytuje predovšetkým v ekonomicky vyspelých krajinách. V Európe sa odhaduje prevalencia v rozmedzí 5–16 %, čo tvorí približne 70 miliónov osôb postihnutých týmto chronickým ochorením. Postihnuté sú osoby všetkých rás. Rozhodujúci vplyv má viac faktor ekonomicko-sociálny ako genetický. Prevalencia astmy a senzibility voči alergénom u detskej populácie vzrastá [3].

Odhadovaný výskyt v Slovenskej republike je u dospelých populácie 3–5 %, zatiaľ čo u detí sa pohybuje približne na úrovni 6–7 % [4]. Podľa dostupných informácií Národného centra zdravotníckych informácií bola v roku 2019 diagnostikovaná astma s výskytom astmatických záchvatov u 11 357 osôb (208,1/100 000 obyvateľov), čo je o 959 prípadov viac ako v roku 2018. Celkovo bolo s diagnózou astma sledovaných 116 385 pacientov [5].

Asthma bronchiale sa v populácii vyskytuje stále častejšie. Aj keď ide o celoživotné chronické ochorenie, včasná diagnostika a správna terapia dokážu pacientovi zabezpečiť kvalitný život. Do liečby pa-

cientov s astmou je potrebné zahrnúť okrem medikamentózneho liečby aj respiračnú fyzioterapiu [6]. Pacienti na Slovensku majú možnosť absolvovať inhalačnú a rehabilitačnú liečbu v kúpeľných zariadeniach vo Vysokých Tatrách a v Štôse. Prostredie im navyše poskytuje vhodné klimatické podmienky. Nefarmakologická liečba zahŕňa rehabilitáciu, nutričné poradenstvo, psychosociálnu podporu, pomoc pri odvykaní fajčenia. Dôraz sa kladie na režimové opatrenia, ktorých úsilím je eliminácia škodlivých vplyvov vonkajšieho prostredia, t.j. zamedzenie expozície s vyvolávateľmi, alebo spúšťačmi ochorenia [6,7].

METÓDY KÚPELNEJ LIEČBY

Respiračná fyzioterapia je individuálne stanovený a navrhnutý multidisciplinárny program starostlivosti o pacientov s chronickými respiračnými ochoreniami v snahe optimalizovať ich fyzickú výkonnosť. Odporúča sa aj ako súčasť ambulancie a ústavnej starostlivosti [6,8].

Neumannová, Kolek et al. [6] uvádzajú nasledovné zložky respiračnej fyzioterapie: respiračný handling pri poruchách dýchania; polohovanie a vertikalizáciu pri akútnych kardiopulmonárnych dysfunkciách; hygienu dýchacích ciest – nácvik smrkania, kloktania, nosovú sprchu; cvičenie pre uvoľnenie jazyka; dychové cvičenie – dýchaciu

Tabuľka 1: Výsledky spirometrického vyšetrenia

Hodnoty spirometrie	Vstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	Výstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	95% interval spoľahlivosti rozdielu		t	p
			dolná hranica	horná hranica		
FEV ₁	2,41 ± 0,74	2,46 ± 0,75	-0,07	-0,02	-4,04	0,001 ^{***}
FVC	2,97 ± 0,83	2,98 ± 0,84	-0,04	0,01	-1,51	0,153
FEV ₁ /FVC %	80,96 ± 8,33	82,03 ± 8,06	-1,83	-0,30	-2,98	0,009 ^{**}
PEF	5,10 ± 1,44	5,15 ± 1,43	-0,06	-0,03	-4,89	0,000 ^{***}

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

p – hladina štatistickej významnosti, t – hodnoty t-testu, SD – smerodajná odchýlka, n – počet respondentov, FEV₁ – úsilný expiračný objem v 1 sekunde, FVC – úsilná vitálna kapacita, PEF – vrcholový výdychový prietok

Tabuľka 2: Výsledky 6-minútového testu chôdze

6-minútový test chôdze (6MWT)	Vstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	Výstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	95% interval spoľahlivosti rozdielu		t	p
			dolná hranica	horná hranica		
6MWT	328,06 ± 115,72	337,44 ± 118,89	-14,28	-4,47	-4,08	0,001^{***}

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001
p – hladina štatistickej významnosti, t – hodnoty t-testu, SD – smerodajná odchýlka, n – počet respondentov

Tabuľka 3: Výsledky testu kontroly astmy

Test kontroly astmy (ACT™)	Vstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	Výstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	95% interval spoľahlivosti rozdielu		t	p
			dolná hranica	horná hranica		
celkové skóre	15,31 ± 3,32	18,06 ± 3,26	-3,77	-1,73	-5,74	0,000^{***}

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001
p – hladina štatistickej významnosti, t – hodnoty t-testu, SD – smerodajná odchýlka, n – počet respondentov

gymnastiku, bránicové dýchanie, kontaktné dýchanie, neurofyziologickú facilitáciu dýchania pomocou Vojtovej metódy reflexnej lokomócie; drenážne techniky – polohovú a autogénnu drenáž s využitím pomôcok pri vykašliavaní; inštrumentálne techniky – využitie pomôcok pri vykašliavaní a posilňovaní dýchacích svalov; inhaláciu – inhaláčnej podávanie liekov, edukáciu a nácvik inhalácie; tréning dýchacích svalov – dýchanie proti odporu s využitím vhodných pomôcok; tréning svalov dolných a horných končatín – zvyšovanie svalovej sily a vytrvalosti; pohybovú aktivitu – chôdzu, rotoped, nordic-walking a iné koncepty a metódy vo fyzioterapii za účelom ovplyvnenia dýchania a správneho držania tela.

Kúpeľná liečba zahŕňa súbor prírodných a umelých terapeutických podnetov. Liečba sa zameriava na zlepšenie odolnosti organizmu, imunitu a zvýšenie fyzickej kondície pacienta. Súčasťou terapie môže byť klimatoterapia a celý rad procedúr a liečebných postupov, ako sú rehabilitácia, pohybová liečba, hydrokinezioterapia, inhalácia, pobyt v saune a turistika [6]. Klimatická liečba je v určitom rozmedzí súčasťou každého pobytu v kúpeľnom zariadení. V klimatických kúpeľoch sa však považuje za kľúčový prírodný liečivý zdroj. Musia byť ale splnené prísne podmienky, ktoré vyvažujú šetriace a dráždivé faktory prostredia. Faktory sú dané kombináciou teploty, vlhkosti, tlaku a prúdenia vzduchu, čistotou ovzdušia, slnečného žiarenia a inými. Za priaznivých podmienok sa kombinuje klimatote-

rapia s pohybovou liečbou [9]. Princíp liečby v horskom prostredí spočíva vo vysokej čistote vzduchu, nízkom obsahu baktérií a alergénov, čo má priaznivý vplyv na celkové zdravie pacienta [6].

CIEĽ

Cieľom výskumu bolo zhodnotiť vplyv kúpeľnej liečby na zdravotný stav a kvalitu života pacientov s asthmou bronchiálne.

MATERIÁL A METODIKA

Súbor tvorilo 16 pacientov vo veku od 32–70 rokov. Priemerný vek pacientov bol 53,50 (SD ± 12,52) rokov. Všetci sa liečili s asthmou bronchiálne v kúpeľnom zariadení Kúpele Štós, a. s. Kúpeľná klimatická liečba u nich trvala 3 týždne a obsahovala štandardnú klimaticko-rehabilitačnú zostavu procedúr, ktorú absolvovali 5 dní v týždni. Pohybový program bol zostavený podľa odporúčaní ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) [10]. Zostava zahŕňala tréning svalovej sily, respiračnú fyzioterapiu, fyzikálnu terapiu, hydroterapiu a klimatoterapiu. Multidisciplinárne programy zahŕňali aj edukačnú zložku o pohybovej liečbe a ostatných metodikách. Pacienti absolvovali v priemere 5 procedúr v kombinácii: klimaticko-rehabilitačná liečba, oxygenoterapia, pľúcna rehabilitácia,

klasická masáž, inhalácia, vírivka, bazén, parafín, elektroliečba (TENS, DDP), magnetoterapia, perličkový kúpeľ alebo sauna.

Zvolenými metódami pre zistenie vplyvu kúpeľnej liečby na kvalitu života boli: vstupné a výstupné spirometrické vyšetrenie, test kontroly astmy (ACTTM), 6-minútový test chôdze (6MWT) a dotazník kvality života SF-36. Uvádzame stručnú charakteristiku každého hodnotenia a vyšetrenia.

Test kontroly astmy (ACTTM)

Obsahuje 5 položiek, ktoré zohľadňujú informácie za posledné 4 týždne liečby: frekvenciu dýchavičnosti, výskyt symptómov astmy, frekvenciu použitia liekov, vplyv astmy na každodenné fungovanie a celkové sebahodnotenie kontroly astmy. Stupnica hodnotenia je 5 bodová, pričom 1 bod vyjadruje najnižšiu a 5 bodov najvyššiu úroveň kontroly astmy. Výsledné skóre sa pohybuje v hodnotách 5–25 bodov [11].

Dotazník kvality života SF-36

Obsahuje 36 položiek usporiadaných do 8 domén

zdravia. Domény hodnotia: všeobecný pocit zdravia, limitovanú fyzickú aktivitu zo zdravotných dôvodov, limitovanú bežnú aktivitu z dôvodu fyzického zdravia, telesnú bolesť, vitalitu, limitované spoločenské aktivity, limitáciu z citových dôvodov a duševné zdravie. Hodnotenie každej odpovede sa pohybuje v rozmedzí 0–100 bodov. Vyššie skóre vyjadruje vyššiu úroveň kvality života [12,13].

6-minútový test chôdze (6MWT)

Služi na zhodnotenie tolerancie záťaže chorých pri chronických ochoreniach dýchacích ciest a srdcovom zlyhaní. V teste sa meria vzdialenosť, ktorú je chorý schopný prejsť počas 6 minút. Cieľom je, aby pacient prešiel čo najväčšiu vzdialenosť po rovnom povrchu, pričom tempo a odpočinok si určuje sám [14].

Spirometrické vyšetrenie

Vyšetrenie je zamerané na hodnoty úsilne vydychnutého vzduchu za 1 sekundu (FEV₁), úsilnú vitálnu kapacitu (FVC) a na hodnoty vrcholového výdychového prietoku (PEF). Hodnoty pomeru

Tabuľka 4: Vyhodnotenie domén dotazníka kvality života SF-36

Dotazník kvality života (SF-36)	Vstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	Výstupné vyšetrenie priemer ± SD (n =16)	95% interval spoľahlivosti rozdielu		t	p
			dolná hranica	horná hranica		
všeobecný pocit zdravia	28,13 ± 20,97	28,76 ± 21,60	-2,01	0,71	-1,02	0,324
fyzická aktivita	53,44 ± 22,49	56,25 ± 21,41	-5,19	-0,44	-2,52	0,023*
limitovaná bežná aktivita	42,19 ± 41,55	65,63 ± 41,71	-40,61	-6,26	-2,91	0,011*
telesná bolesť	51,09 ± 16,10	66,25 ± 17,39	-21,75	-8,57	-4,90	0,000***
vitalita	39,69 ± 12,84	50,31 ± 12,71	-14,38	-6,87	-6,04	0,000***
spoločenské aktivity	67,19 ± 23,22	76,56 ± 19,83	-15,08	-3,67	-3,50	0,003**
limitácia z citových dôvodov	72,92 ± 40,77	85,42 ± 29,74	-26,82	1,82	-1,86	0,083
duševné zdravie	53,75 ± 13,55	63,50 ± 14,23	-14,15	-5,35	-4,72	0,000***
fyzické zdravie	43,71 ± 23,26	54,23 ± 22,29	-15,60	-5,42	-4,40	0,000***
psychické zdravie	58,39 ± 20,53	68,95 ± 17,78	-16,35	-4,77	-3,89	0,001***
vnímaný zdravotný stav	51,05 ± 21,22	61,59 ± 19,31	-15,42	-5,66	-4,60	0,000***

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

p – hladina štatistickej významnosti, t – hodnoty t-testu, SD – smerodajná odchýlka, n – počet respondentov

FEV₁/FVC upresňujú stupeň závažnosti ochorenia, vyjadrené v percentách [15]. Význam spirometrického vyšetrenia v rehabilitácii spočíva v sledovaní efektu rehabilitačnej liečby, ako aj v možnosti dávkovania záťaže [16].

BMI

Je najčastejšie používanou metódou zisťovania nadváhy a stupňa obezity v populácii. Táto metóda však nezohľadňuje vek a svalovú hmotu. Hranice hodnôt BMI sa tiež líšia pre rôzne rasy. V Európskych krajinách sa za priemerné hodnoty považuje u mužov a žien hranica od 18,5–25 kg/m².

Pacienti absolvovali počas kúpeľnej liečby vstupné a výstupné spirometrické vyšetrenie, vstupný a výstupný test kontroly astmy (ACT™) a 6MWT, dotazník kvality života SF-36.

Štatistické vyhodnotenie výsledkov sa uskutočnilo pomocou párového t-testu a Pearsonovej korelačnej analýzy. Štatistická analýza bola vykonaná pomocou softvéru Statistica 12. Na zhrnutie kategoriálnych premenných bolo použité percentuálne zastúpenie. Úroveň štatistickej významnosti bola stanovená na hodnotu $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Z výsledkov komparácie vstupného a výstupného spirometrického vyšetrenia sme zistili zlepšenie a štatistickú významnosť v hodnotách: objem vzduchu vydychnutého v 1 sekunde úsilného výdychu (FEV₁), FEV₁/FVC% a v hodnotách vrcholového výdychového prietoku (PEF, $p < 0,05$). Zlepšenie sme

nezistili v celkovej úsilnej kapacite pľúc (FVC, $p > 0,05$). Podrobnejšie zistenia uvádzame v tabuľke 1.

Fyzickú výkonnosť sme hodnotili pomocou testu 6MWT. Pred kúpeľnou liečbou prešli pacienti 328,06 m a po absolvovaní kúpeľnej liečby 337,44 m. Zlepšenie potvrdzuje aj štatistická významnosť $p = 0,001$ (tabuľka 2).

Z výsledkov testov vstupnej a výstupnej kontroly astmy sme pred začiatkom kúpeľnej liečby zistili priemernú hodnotu $15,31 \pm 3,32$ a po absolvovaní kúpeľnej liečby hodnotu $18,06 \pm 3,26$. Testom kontroly astmy (ACT™) sa potvrdilo zlepšenie, ktoré bolo štatisticky významné ($p < 0,05$; tabuľka 3).

Z výsledkov vyhodnocovania kvality života dotazníkom SF-36 sa pri vstupnom a výstupnom vyšetrení zistilo zlepšenie, ktoré bolo štatisticky významné v týchto doménach: fyzická aktivita, limitovaná bežná aktivita, telesná bolesť, vitalita, spoločenské aktivity a duševné zdravie ($p < 0,05$). Zlepšenie sme nezistili v doménach všeobecného pocitu zdravia, ani v limitácii z citových dôvodov ($p > 0,05$). Pri celkovej kvalite života pacientov sme zistili štatistickú významnosť pri troch doménach, ktoré hodnotili fyzické zdravie, psychické zdravie a zdravotný stav vnímaný pacientami ($p < 0,05$; tabuľka 4).

Pomocou Pearsonovej korelačnej analýzy sme porovnávali vzťah medzi kvalitou života, pohlavím a BMI. Medzi vekom a doménami (telesná bolesť, spoločenské aktivity, fyzické zdravie, vnímaný zdravotný stav) sa zistila stredne silná korelácia. Štatisticky významný rozdiel bol zaznamenaný medzi kvalitou života a BMI ($p < 0,05$) v doménach: všeobecný pocit zdravia, fyzické zdravie a fyzická ak-

Tabuľka 5: Štatistické porovnanie domén kvality života s vekom, pohlavím a BMI

Kvalita života	Vek		Pohlavie		BMI	
	r	p	r	p	r	p
všeobecný pocit zdravia	-0,44	0,089	-0,26	0,329	-0,56	0,023*
fyzická aktivita	-0,36	0,175	-0,24	0,368	-0,59	0,016*
limitovaná bežná aktivita	-0,46	0,071	-0,11	0,681	-0,49	0,056
telesná bolesť	-0,51	0,044*	-0,15	0,568	-0,18	0,502
vitalita	-0,49	0,053	0,14	0,599	-0,18	0,495
spoločenské aktivity	-0,52	0,039*	0,04	0,886	-0,27	0,313
limitácia z citových dôvodov	-0,33	0,219	-0,24	0,364	-0,42	0,102
duševné zdravie	-0,44	0,090	0,03	0,915	-0,24	0,358
fyzické zdravie	-0,51	0,045*	-0,20	0,450	-0,54	0,030*
psychické zdravie	-0,46	0,076	-0,06	0,827	-0,33	0,205
vnímaný zdravotný stav	-0,50	0,047*	-0,14	0,592	-0,47	0,680

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

p – hladina štatistickej významnosti, r – korelačný koeficient, SD – smerodajná odchýlka, n – počet respondentov, BMI – Body Mass Index

Tabuľka 6: Komparácia domén kvality života s vitálnou kapacitou pľúc

Kvalita života	FEV ₁		FVC		FEV ₁ /FVC%		PEF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
všeobecný pocit zdravia	0,24	0,367	0,15	0,580	0,26	0,337	0,45	0,083
fyzická aktivita	0,19	0,492	0,17	0,533	0,05	0,844	0,35	0,182
limitovaná bežná aktivita	0,09	0,742	0,15	0,572	-0,07	0,802	0,51	0,042*
telesná bolesť	0,26	0,323	0,28	0,289	0,12	0,671	0,43	0,093
vitalita	0,02	0,955	-0,03	0,923	0,14	0,587	0,58	0,018*
spoločenské aktivity	0,05	0,868	0,04	0,887	0,05	0,866	0,50	0,051
limitácia z citových dôvodov	0,01	0,964	0,05	0,849	-0,06	0,816	0,28	0,293
duševné zdravie	0,01	0,956	0,03	0,924	-0,03	0,915	0,46	0,076
fyzické zdravie	0,20	0,466	0,20	0,450	0,07	0,809	0,52	0,041*
psychické zdravie	0,02	0,931	0,03	0,904	0,01	0,982	0,45	0,080
vnímaný zdravotný stav	0,12	0,647	0,13	0,625	0,04	0,881	0,51	0,046*

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

p – hladina štatistickej významnosti, r – korelačný koeficient, FEV₁ – úsilný expiračný objem v 1 sekunde, FVC – úsilná vitálna kapacita, PEF – vrcholový výdychový prietok

tivita. Nezistili sme štatistický významný rozdiel medzi kvalitou života a pohlavím (p > 0,05; tabuľka 5).

Pomocou Pearsonovej korelácie sme porovnávali vzťah medzi kvalitou života a funkciou pľúc. Zistili sme koreláciu medzi hodnotami PEF a kvalitou života v doménach: limitovaná bežná aktivita, vitalita, fyzické zdravie a vnímaný zdravotný stav (p < 0,05). Nezaznamenali sme štatistický významný rozdiel medzi kvalitou života a hodnotami FEV₁, FVC a FEV₁/FVC% (p > 0,05; tabuľka 6).

DISKUSIA

Cieľom výskumu bolo zistiť dopad respiračnej fyzioterapie absolvovanej počas kúpeľnej liečby na funkčný stav pacientov a celkovú kvalitu života pomocou meracích nástrojov. Na základe vstupného a výstupného spirometrického vyšetrenia sme zistili zlepšenie i štatistickú významnosť v hodnotách FEV₁, FEV₁/FVC% a PEF.

V štúdií Müller, Ráthonyi, Bíró et al. [17] podstúpili pacienti s asthmou bronchiale, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a alergickou rinitídou 6 mesačnú kúpeľnú liečbu. Veľkosť výskumnej vzorky bola 678 pacientov s priemerným vekom 61,3 rokov. Pri vstupnom vyšetrení boli namerané priemerné hodnoty FEV₁ 71,0 ± 24,1, zatiaľ čo pri výstupnom vyšetrení sa hodnoty pohybovali okolo 77,7 ± 22,6. Autori potvrdili zlepšenie a štatistickú významnosť tohto parametra. Autori Saxer, Schneider, Appenzeller et al. [18] vo svojej štúdií porovnávali vplyv nadmorskej výšky počas rehabilitácie na zdravotný stav chorých s AB.

Výskumnú vzorku tvorilo 50 pacientov. Polovica pacientov absolvovala liečbu vo vyšších nadmorských výškach (3 100 m n. m.), zatiaľ čo v rovnakom období druhá polovica pacientov absolvovala liečbu v nižších nadmorských výškach (760 m n. m.). Vyhodnocovali sa spirometrické parametre vo vzťahu ku kvalite života chorých. Výsledné hodnoty poukázali na zlepšenie kontroly astmy po absolvovaní rehabilitačnej liečby v trvaní troch týždňov. Variabilita PEF sa znížila pod 10 %. Autori zistili signifikantné zlepšenie kvality života (p < 0,05) u pacientov, ktorí absolvovali kúpeľnú liečbu vo vyššej nadmorskej výške.

Pri hodnotení fyzickej výkonnosti pacientov zaradených do našej štúdie sme po absolvovaní kúpeľnej liečby zistili signifikantné zlepšenie (p < 0,05), pacienti pri výstupnom vyšetrení prešli dlhšiu vzdialenosť v priemere o takmer 50 metrov.

Štúdia Müllera, Ráthonyi, Bíró et al. [17] tiež poukázala na zlepšenie parametrov v teste 6MWT. Pri vstupnom vyšetrení bola nameraná priemerná vzdialenosť chôdze 367,5 ± 115,8 m, pričom pri výstupnom vyšetrení bola nameraná vyššia hodnota (453,44 ± 107,5 m). Autori zároveň poukázali na prospešnosť klimatických podmienok na zdravie chorých s AB a CHOCHP aj v nižších nadmorských výškach.

V našej štúdií sme u pacientov zaznamenali štatisticky významné zlepšenie (p < 0,05) kvality života vo všetkých doménach.

K podobným výsledkom dospeli aj Müller, Kerényi, Könyves et al. [19], ktorí zistili, že parametre spirometrického vyšetrenia, hodnoty testu 6MWT a kvality života sa zlepšili. Po liečbe sa znížil aj dopyt po liekoch. Pacienti už po prvom mesiaci liečby

používali signifikantne menej inhalačných zariadení ($p = 0,000$) ako pred liečbou.

V našej štúdií sa pri porovnaní kvality života s po hlavím nepreukázala žiadna štatistická významnosť v žiadnej z domén ($p > 0,05$). Porovnaním veku s doménami kvality života pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu sa zistila štatistická významnosť medzi vekom a telesnou bolesťou. Vek súvisel aj so spoločenskou aktivitou, fyzickým zdravím a celkovým vnímaním zdravotného stavu. Medzi premennými sa zaznamenala stredne silná korelácia. So zvyšujúcim sa vekom pacienti uvádzali vyššiu nespokojnosť s celkovým zdravotným stavom. Absolvovaním kúpeľnej liečby sa vnímanie zdravotného stavu zlepšilo. Porovnávaním domén kvality života a hodnôt spirometrického vyšetrenia sa nepreukázala štatistická významnosť pri hodnotách FEV₁, FEV₁/FVC% a FVC. Štatistická významnosť sa zaznamenala pri komparácii hodnoty PEF s doménami: limitovaná bežná aktivita a vitalita. Z celkových domén boli ovplyvnené: fyzické zdravie a vnímaný zdravotný stav.

Podobnú štúdiu uskutočnil Hashimoto [20] na výskumnej vzorke 136 pacientov s AB s priemerným vekom 45,9 rokov. Pacienti absolvovali 12-týždňovú liečbu vo vyšších nadmorských výškach. V štúdií bol využitý dotazník na zisťovanie kvality života, 6-minútový test chôdze, test na kontrolu astmy, spirometrické vyšetrenie a vyšetrenie svalovej sily. Výsledok štúdie poukázal na nižší počet eozinofilov v krvi a zlepšenie kvality života ($p = 0,060$). Test kontroly astmy preukázal štatistickú významnosť na úrovni hodnoty $p = 0,010$.

ZÁVER

Komparáciou výsledkov jednotlivých meraní pred a po absolvovaní kúpeľnej liečby sa nám podarilo preukázať signifikantné zlepšenie v kvalite života chorých s AB. Zistený bol významný vzťah v testoch 6MWT a ACT™, v spirometrických parametroch. Signifikantný rozdiel bol zaznamenaný vo všetkých doménach zdravia u dotazníka SF-36. Potvrdilo sa, že kúpeľná liečba je efektívna na zlepšenie zdravotného stavu a celkovej kvality života chorých s AB. Je možné, v budúcnosti, predpokladať zvýšený záujem pacientov o kúpeľnú liečbu, pokiaľ sa zvýši edukácia chorých o metódach a ich benefitoch na celkový zdravotný stav.

LITERATÚRA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Physicians and Nurses. [online]. 2014. Dostupné na: <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2014_Jun11.pdf>.
2. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global Asthma Prevalence in Adults: Findings from the Cross-Sectional World Health Survey. *BMC Public Health* 2012; 12:204.
3. Kašák V. Asthma bronchiale. Praha: Maxdorf. 2005.

4. Hrubíško M, Čížnár P, Rozborilová E, et al. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. Bonus 2010. s. 96.
5. Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky. 2019 [online]. 2021. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk/Documents/ročenky/2019/Zdravotnicka_ročenka_Slovenskej_republiky_2019.pdf>.
6. Neumannová K, Kolek V, et al. Asthma bronchiale a chronická obštrukčná plicná nemoc. Praha: Mladá fronta, a. s. 2018.
7. Češka R, Šulc T, et al. Interna. Praha: Triton. 2015.
8. Morgan MDL, Calverley PMA, Clark CJ, et al. Pulmonary rehabilitation. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2001; 56:827–834.
9. Kolář P, et al. Rehabilitace v klinické praxi. Praha: Galen. 2012.
10. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American thoracic society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173(12):1390–1413.
11. Schatz M, et al. Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119(2):336–343.
12. Ware JE. Scales for Measuring General Health Perceptions. *Health Services Research* 1976; 11(4):396–415.
13. Sant'Anna CA, Stelmach R, Feltrin MIZ, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life in Low-Income Patients with COPD Receiving Long-Term Oxygen Therapy. *Chest* 2003; 123(1):136–141.
14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111–117.
15. Teřl M. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: Geum. 2015.
16. Takáč P. Klinická propedeutika v rehabilitácii. Trnava: Slovak Academic Press. 2004.
17. Müller A, Ráthonyi G, Biró M, et al. The Effect of Complex Climate Therapy on Rehabilitation Results of Elderly Asthmatic and Chronic Obstructive Airways Disease (COPD) Patients. *European Journal Of Integrative Medicine* 2018; 20:106–114.
18. Saxer S, Schneider SR, Appenzeller P, et al. Asthma Rehabilitation at High vs. Low Altitude: Randomized Parallel-Group Trial. *BMC pulmonary medicine* 2019; 19(1):1–8.
19. Müller A, Kerényi E, Könyves E, et al. Effect of Climate Therapy and Rehabilitation in Mátra Medical Institute. *Applied Studies in Agribusiness and Commerce* 2011; 5(3–4): 39–42.
20. Hashimoto S. Comprehensive Treatment of Patients with Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. Uva-Dare: Amsterdam 2019.

Došlo: 26. 10. 2021

Adresa:

PhDr. Lucia Demjanovič Kendrová, PhD.
Prešovská univerzita v Prešove
Fakulta zdravotníckych odborov,
Katedra fyzioterapie
Partizánska 1
080 01 Prešov
Slovenská republika
e-mail: lucia.kendrova@unipo.sk

Perspektiva inhalačních systémů (Záznam přednášky profesora Omara Usmaniho)

V. Bártů

Plicní oddělení, Medicon, a. s., Praha

SUMMARY

Potential of inhalation devices

At the 6th Congress of the Czech Pneumological and Phthiseological Society held in Hradec Králové in April 2022, Professor Omar S. Usmani from London gave a lecture on inhalation devices. One of the main steps in the management of pulmonary diseases associated with bronchial obstruction is selection of an adequate inhalation device and patient education focusing on proper inhaler technique. The overview showed fundamental errors made by both physicians and their patients when using metered-dose and dry powder inhalers. Professor Usmani provided a detailed description of Nexthaler, a device that is easy to use and able to distribute nearly homogeneous doses with various inspiratory flow rates (30–90 L/min). The obvious advantage of inhalation therapy with the innovative Nexthaler device is rapid and targeted transport of drugs into the entire bronchial tree including the peripheral regions of the lungs.

Keywords: inhaler, inhaler technique, inspiratory flow rate, metered-dose inhaler, dry powder inhaler, inhaler errors, Nexthaler

SOUHRN

Na VI. kongresu České pneumoftizeologické společnosti v Hradci Králové v dubnu 2022 byla uvedena přednáška profesora Omara S. Usmaniho z Londýna, která byla zaměřena na inhalační systémy. U plicních chorob, které jsou spojeny s bronchiální obstrukcí, je jedním z podstatných kroků léčby výběr vhodného inhalačního systému a edukace pacienta s ohledem na správné inhalační techniky. V přehledu byly uvedeny zásadní chyby při použití dávkovaného aerosolu (metered dose inhaler – MDI) a práškového inhalátoru (dry powered inhaler – DPI) jak na straně lékaře, tak i pacienta. Profesor Usmani detailně představil inhalační systém Nexthaler, jednoduchost použití tohoto systému a téměř homogenní distribuci dávky při různých nádechových rychlostech (30–90 L/min.). Nespornou výhodou inhalačně podané léčby přes inovativní inhalátor Nexthaler je rychlý a cílený transport léků do celého bronchiálního stromu, zahrnujícího i periferní části plic.

Klíčová slova: inhalační systém, inhalační technika, nádechová rychlost, aerosolový inhalátor, práškový inhalátor, chyby při inhalačním manévru, Nexthaler

ÚVOD

Inhalační léčba v pneumologii má dlouhodobě významné postavení a tradici. Léčivé přípravky jsou k dispozici v aerosolové nebo práškové formě. Každý z těchto systémů má své výhody a úskalí. Profesor Usmani se podrobně věnoval charakteristice inhalačních systémů a jednotlivým chybám při inhalačním podání přípravků. Je třeba zdůraznit, že čím méně „kroků“ inhalační manévru obsahuje, tím nižší může být chybovost pacientů. Volba optimálního inhalátoru je velmi individuální. Zásadní je,

jestli pacient vyvine dostatečnou nádechovou rychlost při inhalaci léčiva/léčiv, zručnost nemocného a jeho preference. Vhodně zvolený inhalační systém je stejně tak důležitý jako vhodně nastavená bronchodilatační a protizánětlivá léčba [1]. Roli hraje i velikost částic léčivého přípravku, kde menší částice při správné inhalaci mohou být úspěšně doručeny až do periferních částí plic. Částice s velikostí $\geq 2 \mu\text{m}$, nazývané i extra-fine částice, poskytují značnou výhodu doručení účinných látek do celého bronchiálního stromu, včetně malých cest dýchacích, a zabezpečují vyšší plicní depozici [2].

EVOLUCE A INOVACE V INHALAČNÍCH ZAŘÍZENÍCH

Pro léčbu obstrukčních plicních nemocí, jako je asthma bronchiale (AB) a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), je výhodné používat cílené doručení léčiva do plic, k čemuž se používají hlavně inhalační aerosoly. Inhalační podání minimalizuje nežádoucí systémové dopady a léčivé přípravky účinkují primárně v bronchiálním stromu. V současné době stále probíhá vývoj nových inhalačních zařízení, a také účinných látek, které by příznivě ovlivnily pacienty s obstrukčními plicními nemocemi. Avšak k úspěšně zaléčenému pacientovi se vztahuje i dostatečná adherence nemocného a také dodržení správné inhalační techniky. V systematické review Sanchis poukazuje na problematiku nedostatečné adherence pacientů s inhalační léčbou napříč desítkami let. Výsledky naznačují, že se adherence u pacientů během let nemění a spíše stagnuje [3]. S časem také klesá správnost inhalační techniky. Proto je potřeba nejenom dostatečně dbát na edukaci pacientů, ale také zdravotnického personálu. Profesor Usmani demonstroval nárůst chybovosti v inhalační technice také u zdravotníků v průběhu času, což podtrhuje urgentní potřebu zaměřit se na trénink inhalační techniky i u poskytovatelů zdravotní péče [4].

Profesor Usmani přirovnává práci pneumologů/ alergologů k „detektivům inhalačních zařízení“ a upozorňuje na personalizaci zařízení pro jednotlivého pacienta. Ve své studii Usmani et al. z roku 2018 souhrnně popisuje, že pacienti s CHOPN a s astmatem udělali až 299 kritických chyb s různými typy inhalátorů. To má dopad nejenom na klinické zhoršení pacienta s projevy exacerbace choroby, ale také na vyšší socio-ekonomickou zátěž [5].

ZÁKLADNÍ CHYBY V INHALAČNÍ TECHNICE A JEJICH KLINICKÝ DOPAD

Ve svém sdělení se profesor Usmani zaměřil na nejčastější chyby u aerosolového inhalátoru. U tohoto systému se pacienti obvykle dopouštějí pomalého inspiračního úsilí, čili pacient má inhalovat pomalu a hluboce. Tuto chybu lze odstranit i pomocí spaceru, kdy pacient inhalační manévr v klidu několikrát opakuje. Inhalační nástavec na aerosolový dávkovač je vhodný nejen u dětí, ale

i osob, které mají problém s aerosolovou inhalací. Spacer je zajištěn jednocestným ventilem, který dovoluje nádech a zabraňuje vydechování zpět do nástavce. Spacer dokáže zvýšit distribuci léku do bronchů a snížit výskyt nežádoucích účinků v orofaryngální oblasti především u inhalačních kortikosteroidů.

Důležitým faktorem při inhalaci je nádechové úsilí vyjádřené vrcholovým inspiračním průtokem, udávané v l/min. (peak inspiratory flow – PIF). Toto inspirační úsilí je třeba k překonání vnitřního odporu inhalačního systému. Tím je pak zajištěno vdechnutí účinné látky do bronchů a periferních dýchacích cest. Rozsah PIF se pohybuje mezi 30–60 l/min., což představuje nízký inspirační průtok. Vysoké PIF představuje průtok 90–120 l/min. [1].

Dále prof. Usmani demonstroval přehled chyb u práškových inhalačních systémů. U práškového systému je podstatnou složkou správné inhalační techniky nádechová rychlost. Ta je obvykle požadována nad 60 l/min., aby došlo k dostatečné desagregaci nosiče – laktózy a účinných látek/látky. Pacient často dosahuje nižší nádechovou rychlost, a tak dochází k poddávkování nebo nehomogenní distribuci účinné látky. Další chybou je provedení hlubokého výdechu do inhalátoru. Správný postup je expirace mimo inhalační systém. Nejnižší nádechová inhalační rychlost byla zaznamenána u Nexthaleru a Handihaleru. Zde je důležité podotknout, že pacient by měl vyvinout optimální nádechovou rychlost, aby dávka byla dostatečně a homogenně distribuována v bronchiálním stromě. Bohužel zhoršení pacienti nejsou často schopni vyvinout požadovanou nádechovou rychlost a dosahují suboptimální hodnoty [6]. Proto inovativní inhalační systémy, jako třeba Nexthaler, mají etablovanou stejnou minimální a optimální nádechovou rychlost. U Nexthaleru je to 35 l/min. v obou případech. Tím je zajištěna kvalitní kontrola onemocnění, spojeného s bronchiální obstrukcí [7].

Nedostatečná nádechová rychlost výrazně koreluje s vyšší incidencí exacerbací u astmatických pacientů, což potvrdila i real-life studie CRITICAL [6].

Chybovost se při inhalační technice udává až v 50 % u těch nemocných, kteří jsou léčeni různými inhalačními systémy [8,9]. Profesor Usmani proto kladl opakovaně ve svém sdělení velký důraz na výběr optimálního inhalátoru pro pacienta. Nedostatečná adherence nebo špatná inhalace může vést ke ztrátě efektu aplikované léčby a ztrátě důvěry nemocného ve zlepšení jeho stavu. V některých případech může být příčinou nestability onemocnění zhoršení klinického nálezu a hodnot spirometrického vyšetření. Někdy z tohoto důvodu pacient dokonce léčbu přerušil či ukončil. Mezi nejčastější inhalační chyby profesor zařadil slabý výdech před inhalací léku, slabé nebo volné stisknutí náustku. Stejně tak nezadržení dechu alespoň na 5 sekund po inhalaci je často se vyskytující chyba (tabulka 1).

Tabulka 1: Chyby inhalační techniky

Nedostatečný/žádný výdech před inhalací
Nevydechnutí mimo inhalátor po inhalaci
Volné stisknutí náustku
Mělký nádech
Nezadržení dechu na 5–10 s po inhalaci

VLIV INSPIRAČNÍHO PRŮTOKU U PACIENTA NA PLICNÍ DEPOZICI DÁVKY

Onemocnění pacientů v čase kolísá a pacienti nejsou vždy schopni vyvinout dostatečnou nádechovou rychlost a správně inhalovat dávku. Proto některé inhalační systémy, které jsou závislé na průtoku vzduchu, při nádechu kolísají v množství inhalované dávky doručené do plic. Inovativní inhalační systémy se snaží předejít variabilitě inhalované dávky tak, že při kolísajících nádechových rychlostech zaručují doručení dávky ve stejném objemu. Nexthaler uvolní téměř identickou dávku při nádechové rychlosti v rozmezí 35–90 l/min. [2]. Dle studie Ghosh et al. bylo naměřeno, že minimální a optimální nádechová rychlost u Nexthaleru je 35 l/min. To znamená, že i pacient s nízkou nádechovou rychlostí by měl být schopen inhalace a zároveň je zaručena vhodná distribuce léčiv do plic [7].

Plicní depozice částic hraje také významnou úlohu při léčbě astmatu a CHOPN. Již studie ATLANTIS [10] demonstruje výsledky astmatických pacientů, kteří projevili postižení malých dýchacích cest (small airways dysfunction – SAD) od 1. stupně astmatu. Postižení bylo potvrzeno ve všech stupních astmatu dle GINA 2018 v celkové míře až u 91 % pacientů ve studii. Proto je důležité dopravit léčiva i do malých cest dýchacích, které mají průměr pod 2 mm. Ve studiích byla pozorována vyšší depozice částic o velikosti 1,5 a 3 μm [11], uvedeno jako střední hmotnostní aerodynamický průměr částic (MMDA). Částice, které mají MMDA pod 2 μm , se nazývají extra-fine částice. Díky jejich velikosti je dosažena cílená distribuce částic i v periferních dýchacích cestách. Dle scintigrafických měření, kde jsou částice označeny radioaktivním techneciem, bylo prokázáno, že zdravé osoby, astmatičtí i CHOPN pacienti měli shodně depozici extra-fine částic v centrálních a periferních dýchacích cestách kolem 55 % [12]. Z toho vyplývá, že zdraví i nemocní dosahují stejné distribuce dávky v plicích pomocí inhalátoru Nexthaler. Profesor Usmani také poukázal na min. 2násobně vyšší depozici extra-fine částic v periferních dýchacích cestách v porovnání s částicemi, které mají MMDA nad 2 μm [13].

Předností inhalačního systému NEXThaler je skutečnost, že uvolňuje léčebný přípravek v extra jemných částicích v rozmezí 1,4 až 1,5 μm [2]. Terapeutické ovlivnění periferních dýchacích cest pomocí extra-fine částic je důležité pro kontrolu astmatu a CHOPN a také pro prevenci závažných exacerbací u těchto onemocnění.

INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP PŘI VÝBĚRU INHALAČNÍHO SYSTÉMU

Profesor Usmani zdůraznil potřebu individuálního přístupu ke každému pacientovi. Léčba „ušitá

na míru“ spočívá ve výběru inhalačního systému, který bude nemocnému maximálně vyhovovat a bude pro něj plně komfortní. Tento krok je velmi důležitou a podstatnou součástí úspěšné léčby a zajištění kontroly nad onemocněním. Při výběru uplatňuje 3 kroky ACT. A – access – individuální přístup. C – Choose – výběr vhodného inhalačního zařízení na základě pacientových inspiračních možností. T – train – vyzkoušení i opakovaně, že inhalační manévr je prováděn správně. Skutečná adherence pacientů k inhalačnímu systému je při léčbě asthma bronchiale udávána mezi 8–70 %. U chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je zjištěna adherence k inhalační terapii mezi 20–60 %. Nízké procento adherence pacientů k respirační léčbě znamená zvýšené riziko mortality pacientů s CHOPN [14, 15].

Dále profesor Usmani shrnul v krátkosti i nové možnosti léčby s použitím digitální technologie. Pacienti se slabou adherencí a ti, kteří potřebují dodatečnou kontrolu inhalační techniky, mohou být indikováni k použití monitorovacích zařízení. Jako příklad uvedl inhalační senzory, vybavené připomínkovým alarmem a systémem zpětné kontroly. Personalizované použití monitorovacích zařízení popsal profesor i u projektu „myaircoach“, který je zaměřený na astmatické pacienty. Projekt má za cíl analýzu, modelace a snímání psychosociologických a enviromentálních faktorů, které mají vést k zvýšení adherence a efektivity léčby u astmatiků. Monitoring astmatu představuje do budoucna jednu z možností jak personalizovat léčbu a zajistit interakci s lékaři na technologické úrovni [16].

Závěrem uvedl profesor jako zajímavost zvýšení adherence pacientů k léčbě během pandemie COVID-19 až téměř o 15 % u astmatických i CHOPN pacientů.

ZÁVĚR

Ve své prezentaci profesor Usmani velmi podrobně, včetně i praktické ukázky, demonstroval správnou inhalační techniku práškového inhalačního systému DPI. Zdůraznil nutnost opakované a srozumitelné edukace pacienta včetně „přezkoušení“, jak sám nemocný inhalaci provádí. Dříve než je pacientovi předepsána doporučená léčba, je nutné vyzkoušet zvládnutí inhalační techniky (např. zda pacient vyvine dostatečnou nádechovou rychlost potřebnou pro inhalaci dávky). Optimální léčba zahrnující volbu inhalačního systému by měla být personalizována pro každého nemocného. Tímto postupem je možné snížit chybovost inhalačních manévru a zlepšit i adherenci k podávané terapii. Zvládnutí inhalační techniky je nezbytným předpokladem k tomu, aby došlo k požadovanému efektu inhalační medikace. Všechny tyto kroky směřují k zpomalení a stabilizaci probíhajícího chronického onemocnění a ke zlepšení jeho symptomů. K adherenci pacientů může napomoci i výběr vhodného

inhalačního zařízení, se kterým se pacient ztotožní a pochopí rychle a jednoduše jeho použití. Inovační inhalační zařízení poskytují homogenní distribuci dávky při různých nádechových rychlostech a vhodnou velikost částic, které se dostávají i do periferie dýchacích cest.

LITERATURA

1. Kašák V. Nové inhalační systémy užívané v léčbě chronických nemocí dýchacího ústrojí s obstrukcí dýchacích cest. *Remedia* (2007). Dostupné na: www.remedia.cz
2. Corradi M, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert opinion on drug delivery* 2014; 11(9): 1497–1506.
3. Sanchis J, et al. Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016; 150(2):394–406.
4. Plaza V, et al. Errors in the use of inhalers by health care professionals: a systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice* 2018; 6(3):987–995.
5. Usmani OS, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respiratory research* 2018; 19(1):1–20.
6. Price, DB, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017; 5(4):1071–1081.
7. Ghosh S, et al. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2017; 30(6):381–387.
8. Pessôa CLC, et al. Most frequent errors in inhalation technique of patients with asthma treated at a tertiary care hospital. *Einstein (São Paulo)* 2019; 17(2):eAO4397. doi: 10.31744/einstein_journal/20
9. Román-Rodríguez M, et al. Wrong inhalation technique is associated to poor asthma clinical outcomes. Is there room for improvement? *Current opinion in pulmonary medicine* 2019; 25(1):18–26.
10. Postma DS, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7(5):402–416.
11. Usmani OS, et al. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of 2-agonist particle size. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 172(12):1497–1504.
12. Virchow JCh, et al. Lung deposition of the dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate using NEXThaler® device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2018; 31(5):269–280.
13. Watz H, et al. Targeting the small airways with inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist dry powder inhalers: a functional respiratory imaging study. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2021; 34(5): 280–292.
14. Breekeveldt Postma NS, et al. Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008; 7(4):411–422.
15. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 30(1):65S–72S.
16. Analysis, modelling and sensing of both physiological and environmental factors for the customized and predictive self-management. Copyright © 2015 The myAirCoach Consortium [cit. 21. 6. 2022]. Dostupné z: <https://www.myaircoach.eu/>.
17. Kaye L, et al. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in Practice* 2020; 8(7):2384.

Došlo: 23. 6. 2022

Adresa:

Doc. MUDr. Václava Bártů, Ph.D.

Plicní oddělení, Medicon, a. s.

Antala Staška 1670/80

140 00 Praha 4

Česká republika

e-mail: vaclava.bartu@mediconas.cz

Zpráva o stavu péče o těžké astma v České republice v roce 2022

V. Sedlák¹, M. Teřl², I. Krčmová³

¹Plicní klinika, FN Hradec Králové; ²Klinika plicních nemocí a TBC, FN Plzeň;

³Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové

Průduškovým astmatem v České republice trpí přibližně 8 % populace, tj. cca 800 000 nemocných. Převážná většina těchto pacientů má svoji nemoc dobře nebo úplně kontrolovanou účinnou protizánětlivou a bronchodilatační léčbou [1]. V naší zemi je úspěšnost léčby o astma na vysoké úrovni díky unikátnímu konceptu péče, kdy o většinu astmatiků pečují ambulance specialistů z oboru pneumologie a alergologie/klinická imunologie. O pacienty nesoupeříme, naopak postupujeme v duchu spolupráce a vzájemné pomoci. O dobré vztahy mezi oběma odbornostmi dlouhá léta pečuje především Česká iniciativa pro astma a její vedení představované vždy předními osobnostmi astmatologie.

Po odborné stránce byla péče o astma zajištěna adaptací mezinárodního doporučení GINA, které již česká astmatologická veřejnost částečně adaptuje pro lokální poměry. Naš doporučený postup si vždy razil svoji vlastní cestu a v oblasti určování klinických fenotypů a fenotypově specifické léčby jsme předběhli vyspělý svět o několik roků [2]. Tomu odpovídá např. i třetinová mortalita na astma oproti Velké Británii (0,6 resp 1,8 na 100 tis. případů/rok). I přes úspěchy v léčbě však trvá u malé části pacientů s astmatem aktivita onemocnění i přes maximální farmakoterapii [3]. Dle české studie FOSCA, která sledovala fenotyp a tíži astmatu u 4 557 pacientů, nebylo možné dosáhnout kontroly asi u 10 % pacientů, z nichž skutečně těžké refrakterní astma mělo 2,1 % astmatiků. Tito pacienti častěji spotřebovávají lékařskou péči, která je náročnější a dražší než péče o pacienty s dobře kontrolovatelným astmatem.

V České republice jsme již v roce 2005 vytvořili koncept centralizované péče o nejtěžší pacienty s astmatem ve specializovaných ambulancích, se zájemem velké nemocnice se širokými diagnostickými možnostmi. První centrum pro těžké astma vzniklo ve FN v Hradci Králové, následně ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze a ve FN Plzeň. Tým lékařů uvedených center připravil několik doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu. Následně se přidávaly další pracoviště a lékaři se zájmem o tuto problematiku. V roce 2022 tak tým tzv. Národního centra pro těžké astma (dále

NCTA) tvoří téměř 50 lékařů z 16 pracovišť, převážně při fakultních či krajských nemocnicích (tabulka 1). Základním principem činnosti těchto pracovišť je úzká spolupráce erudovaných pneumologů a alergologů/imunologů a kooperace se specialisty v odborném ambulantním terénu. Kromě klinické práce NCTA připravilo také projekt národního registru pacientů s těžkým astmatem, připojili jsme se k největšímu střeoevropskému registru organizovanému na Univerzitě v Míšni (SRN). V současné době je v registru evidováno 94 pacientů s těžkým astmatem.

Celkem mají pracoviště NCTA v dispenzární péči 1 700 pacientů, z nichž 395 je trvale kortikodependentních. Dle počtu pacientů jsou největší centra ve FN Olomouc, FTN Praha, FN Plzeň a FN Hradec Králové. Pokud uvážíme, že dle epidemiologických odhadů tvoří pacienti s těžkým refrakterním astmatem asi 3 % astmatiků [1,3], pak bychom měli mít v péči center pro těžké astma cca 20–30 tisíc astmatiků, reálně však v centrech pečujeme jen o malou část z nich. Není lehké v centrech péči o narůstající počty (viz tabulka 1) těchto nejtěžších pacientů plně zabezpečit, proto je spolupráce s ambulantními specialisty důležitá, a kontinuita jejich péče by neměla být přerušena.

Od roku 2008 je v ČR dostupný první biologický lék proti těžkému astmatu – omalizumab, monoklonální protilátka proti IgE. Postupně se indikace a podávání biologické léčby stalo dominantní částí práce centra pro těžké astma, zejména poté, co se do klinické praxe a úhrady z veřejného zdravotního pojištění dostaly další cílené monoklonální protilátky – reslizumab, mepolizumab, benralizumab a dupilumab, účinné i u nealergických forem astmatu. Dnes centra pro těžké astma v ČR léčí biologiky celkem 924 pacientů, tj. 54 % ze všech v centrech sledovaných pacientů (338 omalizumab, 331 mepolizumab, 204 benralizumab, 16 reslizumab a 35 dupilumab). Ve 107 případech byla provedena změna jednoho (viz tabulka 2) biologického preparátu za jiný, tzv. switch. Nejčastěji (44 případů) došlo ke změně z omalizumabu na anti-eozinofilní preparát (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), druhou nejčastější záměnou byla výměna léku

v rámci skupiny stejně cílených léků anti-IL5/anti-IL-5r (38 případů). Kromě biologické léčby jsme indikovali u 25 pacientů bronchiální termoplastiku, kterou provedlo centrum pro těžké astma ve VFN Praha.

Celkově musíme konstatovat, že počet léčených pacientů s těžkým refrakterním astmatem cílenou biologickou léčbou stále není dostatečný. Oproti roku 2021 jsme sice navýšili počet sledovaných pacientů v centrech o 500 astmatiků, avšak v praxi narážíme na nízkou průchodnost některých přetížných center a pacienti některých okrajových oblastí ČR mají dostupnost péče složitější. Průměrná čekací doba na přijetí do ambulance pro těžké astma je cca 6–8 týdnů. Dalším problémem je nižší zájem některých ambulantních specialistů o spolupráci s lékaři v centrech.

Národní centrum pro těžké astma realizuje několik projektů na národní i evropské úrovni. Stáli

jsme u zrodu projektu BiPAR, který studoval u pacientů s těžkým refrakterním astmatem míru shody mezi lékařem a pacientem ve vnímání nejvíce obtěžujících příznaků astmatu. Projekt zahrnoval 112 pacientů ze 7 evropských zemí, byl zaštitěn Evropskou respirační společností a bude do konce roku publikován. Data z klinické praxe o použití biologických léků jsme poskytli pro evropskou studii sledování rozdílů mezi zeměmi EU v přístupnosti pacientů k novým metodám léčby [4]. Lékař NCTA a zástupce pacientů se účastní jednání iniciativy SHARP ERS (Severe Heterogeneous Asthma Research Project). Ve středu této iniciativy jsou zástupci pacientů, kteří ve spolupráci s lékaři a výzkumníky aktivně pomáhají při tvorbě nových výzkumných i klinických projektů, kam patří také sdílení datových výstupů z národních registrů pro řešení zajímavých klinických problémů a poznání úskalí těžkého refrakterního astmatu.

Na národní úrovni připravujeme projekt elektronické konzultační platformy, která by umožnila snadnější komunikaci mezi referujícími ambulantními specialisty a lékaři center, a usnadnila by tak cestu pacienta z periferie do centra. Projekt s názvem Medevio startuje pilotně ve třech centrech v ČR, a pokud se osvědčí, bude k dispozici všem lékařům pečujícím o astmatiky v ČR. Další aktivitou je připravovaný projekt sledování farmakoekonomické náročnosti těžkého astmatu v ČR. Čeká nás také validace nového dotazníku kvality života, dedikovaného pro pacienty s těžkým astmatem (SAQ – Severe Asthma Questionnaire).

Lékaři center se pravidelně setkávají na výroční konferenci Národního centra pro těžké astma, která se koná v Praze vždy na začátku června. V letošním roce lékaři center zvolili nové vedení NCTA, kdy se vedoucí role ujímá MUDr. Eva Voláková (pneumologie) ve spolupráci s MUDr. Beátou Hutýrovou, Ph.D. (alergologie/imunologie), obě z fakultní nemocnice v Olomouci. Členové dosavadního vedení NCTA ve složení Milan Teřl, Irena Krčmová a Vratislav Sedlák připravili aktualizaci Doporučeného postupu pro léčbu těžkého astmatu. Prvá část je určena specialistům v běžné ambulantní praxi, byla schválena výbory ČPFS a ČSAKI a je prezentována v tomto čísle Studií.

Tabulka 1: Počet pacientů s těžkým refrakterním astmatem v péči NCTA

	2021	2022
FN Hradec Králové	232	169
FN Plzeň	165	175
FN Brno	145	120
FN Olomouc	139	450
FTN Praha	130	200
FN Bulovka Praha	80	150
VFN Praha	0	60
Ústí nad Labem	80	80
FN Motol Praha	65	67
České Budějovice	60	70
Zlín	30	15
Nový Jičín	25	40
Pardubice	0	25

NCTA centra pečují o 1 701 pacientů s TRA dle definice ERS.

2019 – v péči center 966 pacientů

2021 – v péči center 1 251 pacientů

Tabulka 2: Přehled počtu léčených pacientů biologickou léčbou a bronchiální termoplastikou

Typ léčby	Rok 2021	Rok 2022
omalizumab	318	338
mepolizumab	281	321
reslizumab	10	16
benralizumab	129	204
dupilumab	15	35
bronchiální termoplastika	19	25

Autoři nyní pracují na verzi pro lékaře center, která bude veřejně oponována během podzimního období 2022.

Vstup nových molekul do léčby těžkého onemocnění vyžaduje zkušený klinický úsudek v určení fenotypu astmatu, resp. v osudu astmatika. Koncentrace zkušeností s léčbou těžkého astmatu ve specializovaných centrech je moderním trendem. I v naší zemi se tento koncept osvědčil, dosahujeme velmi dobrých léčebných odpovědí na moderní cílené biologické léky a pracoviště Národního centra pro těžké astma dobře slouží pacientům s těžkým astmatem. Seznam center s kontaktními údaji a dalšími informacemi o těžkém astmatu najdete na www.tezke-astma.cz.

LITERATURA

1. Terl M, Pohunek P, Kuhn M, Bystron J. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma* 2020; 57(8): 898–910. doi: 10.1080/02770903.2019.1619082. PMID: 31144543.
2. Terl M, Sedlak V, Cap P, Dvorakova R, Kasak V, Koci T, Novotna B, Seberova E, Panzner P, Zindr V. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017; 72(9): 1279–1287. doi: 10.1111/all.13165. PMID: 28328094.
3. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4):896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042. PMID: 25441637.
4. van Bragt JJMH, Adcock IM, Bel EHD, Braunstahl GJ, Ten Brinke A, Busby J, Canonica GW, Cao H, Chung KF, Csoma Z, Dahlén B, Davin E, Hansen S, Heffler E, Horvath I, Korn S, Kots M, Kuna P, Kwon N, Louis R, Plaza V, Porsbjerg C, Ramos-Barbon D, Richards LB, Škr gat S, Sont JK, Vijverberg SJH, Weersink EJM, Yasinska V, Wagers SS, Djukanovic R, Maitland-van der Zee AH; SHARP Clinical Research Collaboration; Members of the SHARP Clinical Research Collaboration are. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J* 2020; 55(1):1901163. doi: 10.1183/13993003.01163-2019. PMID: 31601713.

Opustil nás doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc.



S Vladimírem Votavou jste se na stránkách Studií mohli setkat již v roce 1992, kdy u příležitosti jeho šedesátých narozenin vyšel článek, ve kterém jsou uvedena všechna důležitá data a mezníky jeho života. Letos, po třiceti letech se s ním setkáváme opět, avšak bohužel za velice smutných okolností.

5. března ještě oslavil v kruhu rodiny své devadesáté narozeniny. 2. červenec 2022 byl dnem posledním, kdy skončil jeho plodný a smysluplný život.

Na I. kliniku tuberkulózy v Kateřinské ulici v Praze nastoupil v době, kdy byl přednostou kliniky prof. Jaroslav Jedlička, DrSc. O několik let později, již za přednosta doc. Ladislava Levinského spolupracoval při založení Světové společnosti pro studium sarkoidózy a granulomatózních onemocnění (WASOG). Za zmínku jistě stojí i fakt, že působil jako přednosta kliniky a vedoucí Katedry pneumologie Ústavu pro doškolení lékařů a farmaceutů.

Jeho osobní a soukromý život byl rovněž plný aktivit a zájmů, kterým se intenzivně věnoval. Zmíním třeba rozsáhlou práci, kterou byl rodinou pověřen, a to pokračování v sepsání rodokmenu. A opravdu měl o čem psát. Sám se dočkal nejenom vnoučat, ale dokonce i čtyř pravnoučat.

Milý Vládo, budeš nám chybět a útěchou ať nám jsou slova ze smutečního oznámení: „Kdo umírá, neodchází navždy, zůstává stále žívým, ve vzpomínkách těch, kteří ho měli rádi.“

doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc.

Výbor ČPFS v roce 2022 vyhlašuje dvě publikační soutěže

I. Soutěž o nejlepší publikace členů ČPFS za rok 2021

Vyhlášené kategorie:

- Kategorie A: cena o nejlepší publikaci s **impakt faktorem pro mladé autory do 35 let.**
- Kategorie B: cena o nejlepší publikaci s **impakt faktorem autorů nad 35 let.**
- Kategorie C: cena o nejlepší **publikované monografie v roce 2021.**

Autory z řad členů ČPFS prosíme poslat kopie (všechny strany) článků (u kategorie A–B), event. scan první dvoustrany monografie (kategorie C) ucházejících se o ocenění, na Plicní kliniku, FN Hradec Králové do 1. 11. 2022. Výběr bude proveden během listopadové schůze Výboru ČPFS ČLS JEP. Vyhlášení vítězů a předání ocenění proběhne během prosincových Kazuistik v Praze v Lékařském domě.

Soutěž organizuje: doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D., vědecký sekretář ČPFS ČLS JEP
(IF články a monografie – kategorie A, B,C)

Impaktované publikace k přihlášení musejí mít u obou kategorií (pod 35 let i nad 35 let) **prvního, korespondujícího či seniorního autora, který je členem ČPFS ČLS JEP.**

U přihlášených monografií musí být **člen ČPFS ČLS JEP** autorem uvedeným v titulu přihlášené monografie.

Kontakt pro odeslání článků: asistentka Plicní kliniky Hradec Králové, pí. Věra Fabiánová
vera.fabianova@fnhk.cz

II. Soutěž o nejlepší původní (originální) a o nejlepší přehledový (či "jiný") článek, publikovaný v časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica v roce 2021

Soutěž organizuje Miloslav Marel, šéfredaktor časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica
Kontakt: miloslav.marel@fnmotol.cz

Postup výběru: 1. krok – šéfredaktor SPP sestaví seznam všech uvedených typů sdělení (originálních a „jiných“) ze všech loňských (2021) čísel SPP. **2. krok** – v průběhu listopadu 2022 čeští členové redakční rady vyberou z každé skupiny nejlepší články, které budou oceněny. Budou zařazeny články publikované česky, slovensky i anglicky.

Za „českého autora“ budeme považovat i cizince pracujícího v českých zdravotnických zařízeních. Ocenění **nemusí být členy ČPFS.**

Poznámka šéfredaktora:

Časopis Studia pneumologica et phthiseologica (SPP) má více jak 80letou tradici, začal vycházet v roce 1939 pod názvem Rozhledy v tuberkulóze, za války se na chvíli odmlčel, ale v roce 1945 začal znovu vycházet. Pod tímto názvem časopis fungoval až do roku 1973. V roce 1974 byl přejmenován na Studia pneumologica et phthiseologica czechoslovaca. Od 53. ročníku – tj. od roku 1993 již vychází pod svým současným názvem SPP. Časopis střídavě vycházel na Slovensku a v Čechách, koncem roku 2001 přešel časopis do České republiky, kde ho od roku 2002 vydává nakladatelství Trios. SPP nyní vychází šestkrát ročně. Dlouholetým šéfredaktorem časopisu SPP je profesor Miloslav Marel (2. LF, UK Praha). V redakční radě jsou čeští a slovenští pneumologové. Časopis přijímá články v češtině, slovenštině i angličtině.

Vítězný článek a články na 2. a 3. místě v obou soutěžích (články s impakt faktorem nad a pod 35 let a nejlepší originální a „jiné“ články publikované v časopisu Studia pneumologica et phthiseologica) budou finančně ohodnocené, stejně jako nejlepší monografie publikovaná v roce 2021, ve stejné výši jako v loňském roce.