

ASTHMA BRONCHIALE

NÁRODNÉ SMERNICE PRE TERAPIU

ASTHMA BRONCHIALE

NÁRODNÉ SMERNICE PRE TERAPIU

Venované pamiatke Doc. MUDr. Ladislava Chovana, CSc. mim. prof.
(*19.2.1955 - †17.9.2008)

AUTORI:

Doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.

Doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD.

Spoluautori:

Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.

Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.

m.Prof. MUDr. Peter Pružinec, CSc.

h.Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.

h.Doc. MUDr. Martin Brezina, CSc.

MUDr. Júlia Michaličková

MUDr. Klára Kossárová

MUDr. Hana Kayserová

MUDr. Luděk Hochmuth

Recenzia:

Prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.

Návrh obálky: Ing. Pavol Matis © 2010

Technický redaktor: Ing. Pavol Matis

Vydalo vydavateľstvo BONUS v Bratislave v roku 2010

96 strán, 29 tabuliek

Tlač: Tlačiareň FABER, Bratislava

Vydavateľstvo BONUS, Bratislava © 2010

ISBN 978-80-969733-4-7

OBSAH

Predslov k 1. vydaniu	6
KAPITOLA 1. DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA ASTMY	8
Úvod	8
Definícia	8
Patofyziológia	9
Klasifikácia astmy a základné piliere diagnostiky	9
Klasifikácia astmy podľa závažnosti ochorenia	12
Klasifikácia podľa stupňa kontroly astmy	13
Ťažko liečiteľná astma	15
KAPITOLA 2. LIEČBA ASTMY	16
Úvod	16
2.1. LIEČBA ASTMY U DOSPELÝCH PACIENTOV	16
Spôsob podania	16
Lieky na kontrolu astmy	17
Inhalačné glukokortikosteroidy*	17
Modifikátory leukotriénov	19
Dlho účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká	20
Teofylín	21
Kromóny (kromoglykát sodný a nedokromil sodný)	21
Dlho účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká	22
Anti-IgE	22
Systémové glukokortikosteroidy	22
Perorálne H_1 -antihistaminiká	24
Ďalšie možnosti kontrolujúcej liečby	24
Špecifická alergénová imunoterapia	24
Uvoľňovače a záchranná medicína	25
Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká	25
Systémové glukokortikosteroidy	25
Anticholínergiká	26
Teofylín	26
Krátke účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká	27
Komplementárna a alternatívna medicína	27
2.2. LIEČBA ASTMY U DETÍ	27
Spôsob podania liekov	27
Lieky na kontrolu astmy	28
Inhalačné glukokortikosteroidy	28
Modifikátory leukotriénov	31
Dlho účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká	32
Teofylín	32
Kromóny (kromoglykát sodný a nedokromil sodný)	33
Dlho účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká	33
Systémové glukokortikosteroidy	34
Uvoľňovače	34
Rýchlo účinkujúce β_2 -mimetiká a krátkodobo účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká	34
Anticholínergiká	34

2.3. MANAŽMENT ASTMY U DETÍ VO VEKU 5 ROKOV A MLADŠÍCH.....	34
Diagnostika astmy u detí vo veku 5 rokov a mladších	34
Testy na diagnostiku a monitorovanie	36
Liečba astmy u detí vo veku 5 rokov a mladších	37
KAPITOLA 3. MANAŽMENT A PREVENCIA ASTMY	41
Úvod	41
Ciele úspešného manažmentu astmy sú:	41
3.1. VYTVORIŤ PARTNERSTVO MEDZI PACIENTOM A LEKÁROM	42
Úvod	42
Vzdelávanie pri astme	43
Na úvodnej konzultácii	44
Osobné akčné plány	44
Sledovanie a kontroly	46
Zlepšenie spolupráce	46
Samo-manažment u detí	46
Osveta	46
3.2. IDENTIFIKOVAŤ A ZNÍŽIŤ EXPOZÍCIU RIZIKOVÝM FAKTOROM	47
Úvod	47
Prevenca astmy	47
Prevenca príznakov astmy a exacerbácií	48
Alergény vnútorného prostredia	48
Alergény vonkajšieho prostredia	50
Škodliviny vnútorného prostredia	50
Škodliviny vo vonkajšom ovzduší	50
Expozícia škodlivinám v pracovnom prostredí	50
Potraviny a aditíva	51
Lieky	51
Očkovanie proti chrípke	51
Obezita	51
Emočný stres	51
Ďalšie faktory, ktoré môžu exacerbovať astmu	52
3.3. ZHODNOTENIE, LIEČBA A MONITOROVANIE ASTMY	52
Úvod	52
Hodnotenie kontroly astmy	53
Liečba na dosiahnutie kontroly	53
Liečebné kroky na dosiahnutie kontroly nad astmou	53
Stupeň 1: Uvoľňovacia liečba podľa potreby	55
Stupeň 2: Uvoľňovacia liečba plus jeden kontrolór	56
Stupeň 3: Uvoľňovacia liečba plus jeden alebo dva kontrolóry	57
Stupeň 4: Uvoľňovací liek plus dva alebo viac kontrolórov	58
Stupeň 5: Uvoľňovacia liečba plus pridanie ďalších kontrolórov	58
Monitorovanie za účelom udržania kontroly	59
Trvanie a úprava liečby	59
Stupňovitá redukcia liečby v prípade astmy pod kontrolou	59
Intenzifikácia liečby pri strate kontroly nad astmou.....	60
Ťažko liečiteľná astma	61
Život ohrozujúca astma (labilná astma, takmer fatálna astma)	62
3.4. MANAŽMENT EXACERBÁCIÍ ASTMY	63
Úvod	63
Hodnotenie závažnosti	64
Ambulantná liečba	64
Ústavná liečba	66
Kritériá prepustenia po pohotovostnom ošetrení do domácej liečby.....	70

3.5. ŠPECIÁLNE SITUÁCIE	71
Tehotenstvo	71
Chirurgický výkon	72
Rinitída, sinusitída a nosové polypy.....	72
Rinitída	72
Sinusitída.....	73
Nosové polypy	73
Profesiiná astma	73
Respiračné infekcie	73
Gastroezofágový reflux	74
Astma indukovaná kyselinou acetylsalicylovou (AIA)	74
Anafylaxia a astma	76
ZOZNAM SKRATIEK.....	77
KRITÉRIÁ KLINICKÉHO DÔKAZU	78
POUŽITÁ LITERATÚRA	79

Predslov k 1. vydaniu

Milí priatelia,
veríme, že skutočnosť, že držíte v rukách nové Národné smernice pre manažment prieduškovvej astmy, vás potešila prinajmenšom rovnako, ako nás autorov, keď sme toto dielko dokončili a odovzdali do tlače.

Zrod smerníc nebol jednoduchý. Dlhو sme váhali, či sa do tejto práce vôbec pustiť, či jednoducho neísť cestou prekladu niektorých vo svete všeobecne akceptovaných smerníc. Túto myšlienku sme však rýchlo opustili, pretože sme si uvedomili rozdielnosť manažmentu astmy vo väčšine vyspelých krajín sveta a u nás – každodennú starostlivosť o astmatikov v krajinách, z ktorých tieto „Guidelines“ pochádzajú, zabezpečujú praktickí lekári a nie špecialisti, a preto smernice známe zo sveta sú určené všeobecným lekárom. My sme potrebovali vytvoriť materiál pre špecialistov, a tak sa nám strohý preklad nezdal najsprávnejším riešením.

Dôvodov na váhanie však bolo viacero: medzinárodne akceptované smernice GINA (Global Initiative for Asthma) sa v uplynulých rokoch obnovovali (doplnili, inovovali) prakticky každý rok, a tak sme stále váhali, či už dozrel ten správny čas, či ešte nepočkať na prípadný ďalší vývoj; tiež sme zvažovali rozsah materiálu – smernice GINA sa nám videli pre každodennú prax príliš rozsiahle, ale na druhej strane sme si uvedomovali, že vydanie iba heslovitých „vreckových“ smerníc by nezabezpečilo to, čo sa od smerníc u nás tiež očakáva – vytvoriť materiál, o ktorý sa všetci, čo liečime astmu, budeme môcť oprieť nie iba v prípade hľadania toho najsprávnejšieho liečebného postupu, ale aj v prípadoch, kedy býva naša liečba spochybňovaná zo strany objednávateľov zdravotnej starostlivosti. Tiež sme si uvedomovali špecifiká manažmentu astmy u detí a u dospelých, a tak sme zvažovali aj variant separátnych smerníc pre pediatriov a pre lekárov liečiacich dospelých astmatikov. Nakoniec sme však nepovažovali takéto rozdelenie za správne – lekár liečiaci astmatika by mal ovládať princípy prístupu k pacientovi ktorejkoľvek vekovej kategórie nezávisle na tom, či primárne lieči najmenšie deti, školákov, mladých dospelých alebo seniorov. Astma patrí medzi nozologické jednotky, ktoré sa v priebehu života dynamicky menia, môže sa v detstve „stratiť“ a znova sa objaviť v inej podobe až v dospelosti. Navyše, mnohí z nás liečime nie iba dospelých pacientov, ale aj ich deti, pretože náš pacient nám dôveruje. Na druhej strane pediater neraz s pacientom starne a z pacienta, ktorého „vytiahol“ z detskej astmy, sa stáva dospelý astmatik, ktorý však má k svojmu lekárovi dôveru a nebolo by správne, len z dôvodov vekovej kategorizácie daného pacienta presúvať k lekárovi liečiaceho dospelých.

Predkladáme vám materiál, ktorý síce vychádza najmä z medzinárodných smerníc GINA, ale po preštudovaní amerických a britských smerníc sme sa inšpirovali aj týmito materiálmi, pretože niektoré časti sú v týchto smerniciach spracované inak ako v GINA, alebo nám niečo v GINA chýbalo a našli sme to práve v týchto materiáloch. V určitých bodoch sme si však dovolili aj vlastné stanoviská, pochopiteľne, podopreté konkrétnymi klinickými dôkazmi.

Smernice smerujeme predovšetkým do vlastných radov, čiže špecialistom liečiacim astmu. Práve preto si ale uvedomujeme individualitu každého jednotlivého pacienta, a tak vieme, že špecialista sa v konkrétnej situácii

môže rozhodovať inak ako odporúčajú smernice – dôvody daného postupu však treba zapísať v dokumentácii pacienta. Ak sa takýto postup ukáže ako účinný, bezpečný a pre daného pacienta prospešný, treba ho v konkrétnom prípade akceptovať. Boli by sme však radi, keby sa o naše smernice zaujímali aj praktickí lekári, internisti, lekári centrálnych príjmov, jednotiek intenzívnej starostlivosti, prípadne OAIM (ARO). Práve im – keďže sa stretajú s oveľa širším spektrom nozologických jednotiek ako špecialista – môžu byť smernice návodom ako postupovať v konkrétnej situácii.

Autorský kolektív predkladaných smerníc pozostáva z renomovaných slovenských odborníkov – špecialistov z odborov klinická imunológia a alergológia a pneumológia – ftizeológia, a to pediatrov aj internistov, a je tak zárukou dostatočnej širokospektrálnosti a súčasne aj nezávislosti. Konečný materiál prešiel dôkladnou vnútornou oponentúrou, kde doslova stranu po strane každý z autorov pripomienkoval. Ku kvalite textu prispel aj recenzent, za čo mu touto cestou vyslovujeme vďaku. Preto veríme, že výsledné dielo je naozaj kvalitné a bude prínosom pre vašu každodennú prax. Sme samozrejme otvorení vašim pripomienkam.

Za celý autorský kolektív, 4.10.2009, Martin Hrubíško.

KAPITOLA 1. DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA ASTMY

Astma¹

- je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest – zvyčajne celoživotné
- celosvetovo postihuje viac ako 300 miliónov jedincov
- základom dlhodobej liečby je kontinuálna liečba zápalu
- kontrolu nad ochorením možno dosiahnuť iba kombináciou farmakologickej liečby a celkového manažmentu, ktorý vychádza zo spolupráce pacienta (jeho rodiny) s lekárom a zahŕňa:
 - monitorovanie choroby pacientom
 - používanie písomného „akčného plánu“ (rozpis každodennej kontroľujúcej a uvoľňujúcej liečby, opatrenia v prípade zhoršenia stavu).

Úvod

Priedušková astma (asthma bronchiale) patrí medzi choroby, ktoré právom nazývame civilizačnými a celosvetovo postihuje viac ako 300 miliónov jedincov. I keď je astma stará ako ľudstvo samo, v priebehu 20. storočia (najmä v jeho II. polovici) sme zaznamenali enormný nárast jej výskytu. Z ochorenia, ktoré postihovalo okolo 0,5 % populácie, sa stala hrozba postihujúca v niektorých končinách sveta až 25 % populácie. Výskyt medzi jednotlivými krajinami je veľmi rozdielny, a napriek významným pokrokom v odhaľovaní príčin (genetické pozadie a vplyvy prostredia, spôsob života), zatiaľ nedokážeme uspokojivo vysvetliť rozptyl prevalencie od 1 do 25% populácie. V Slovenskej republike sa odhaduje výskyt na 3-5 % populácie celkovo, u detí na 6-7%.

Na výskum a liečbu astmy sa každoročne vynakladajú nemalé prostriedky. Objednávateľia zdravotnej starostlivosti s nevôľou sledujú priebežný nárast nákladov na starostlivosť o astmatikov a astma zaťažuje „rozpočet“ aj samých pacientov (doplatky za farmaká, nepriame náklady). Predkladané Národné smernice by mali slúžiť práve na čo najracionálnejšie vynakladanie prostriedkov na liečbu astmy. Účinná a cielená liečba prináša zlepšenie zdravotného stavu pacientov, pokles morbidita a mortality na túto závažnú chorobu. Vďaka modernej liečbe môže absolútna väčšina pacientov žiť plnohodnotný život bez zvláštnych obmedzení, a to by malo byť aj do budúcnosti našou primárnou snahou. V súčasnosti sa vďaka účinným farmakám a snahe o uplatňovanie princípov kontroly nad astmou takmer nestretáme s potrebou ventilovať pacientov v „status asthmaticus“, potreba hospitalizovať astmatikov je nízka a poklesla aj invalidizácia spôsobená týmto chronickým ochorením dýchacích ciest.

Definícia

Súčasná definícia astmy ostáva od roku 2003 nezmenená¹. Priedušková astma je podmienená chronickým zápalom dolných dýchacích ciest s účasťou rôznych buniek (lymfocytov, eozinofilov, neutrofilov a iných, vid' ďalej), ktorý vedie k hyperreaktivite priedušiek. Výsledkom sú klinické prejavy v zmysle opakujúcich sa epizód dýchavice a piskotov, tiesne na hrudníku a kašľa, zvlášť v noci a nad ráno. Symptómy sa zvyčajne združujú s variabilnou obštrukciou, ktorá je reverzibilná buď spontánne alebo vplyvom liečby, spočiatku úplne, neskôr s istým stupňom ireverzibility.

Patofyziológia

Podstatou astmy je geneticky podmienený sklon k zápalu sliznice provokovaný celým radom špecifických a nešpecifických vyvolávačov a spúšťačov (alergény, infekcia, chemické a fyzikálne faktory, mikroorganizmy). Tento zápal charakterizujú aktivované a zmnožené elementy imunitného systému (T- aj B- lymfocyty, eozinofily, neutrofil, granulocyty, bazofily / mastocyty, bunky prezentujúce antigén), ako aj aktívna účasť štruktúrových buniek – epitelíí, buniek bazálnej membrány, fibroblastov a hladkých svalov. Zápal sliznice vedie k deskvamácii epitelu, vazodilatácii a zvýšenej permeabilite, angioneogenéze, zmnoženiu / zvýšenej aktivite sekreторických buniek a žliazok, hypertrofii a hyperplázii hladkých svalov a zvýšenej depozícii kolagénu pod epitelom (zhrubnutie bazálnej membrány) – dochádza k takzvanej prestavbe dýchacích ciest. Klinickým následkom je bronchiálna obštrukcia – čím výraznejšia je prestavba, tým menšiu reverzibilitu obštrukcie možno očakávať.

Klasifikácia astmy a základné piliere diagnostiky

Astmu možno klasifikovať z rôznych pohľadov / prístupov. Etiologické triedenie, hoci by sa zdalo najzmysluplnejšie, nemožno použiť ako primárne, pretože etiológia a patofyziológia astmy sú komplexné a u väčšiny jedincov s astmou sa uplatňujú viaceré mechanizmy, z ktorých mnohé nepoznáme. Napriek tomu, by sa na etiologickú fenotypizáciu (vrátane klasického delenia „extrinsic“ – alergická / „intrinsic“ – nealergická astma) nemalo zabúdať, pretože môže pozitívne ovplyvniť farmakologický aj nefarmakologický prístup k pacientovi. Základné princípy liečby sú však od etiológie nezávislé a sú rovnaké u všetkých pacientov.

Diagnostické kritériá sa opierajú o kvalitnú anamnézu, fyzikálne vyšetrenie pacienta, funkčné vyšetrenie pľúc a alergologické vyšetrenie. V anamnéze nezabúdame, okrem anamnézy „terajšieho ochorenia“, na podrobný rozbor možných prejavov v minulosti (hoci aj skrytých, nepoznaných) a na pátranie po komorbiditách ako ekzém a rinitída v osobnej a rodinnej anamnéze. Pri fyzikálnom vyšetrení sa neuspokojíme s bežným hlbokým dýchaním, ale auskultujeme pacienta aj pri forsírovanom inšpiriu a expíriu (dýchacie manévry ako pri spirometrii). Pri funkčnom vyšetrení, okrem parametrov ako FEV₁, FEV₁% a PEF, hodnotíme charakter krivky prietok-objem, parametre malých dýchacích ciest, reverzibilitu a variabilitu bronchiálnej obštrukcie (obr.1). Metodické a interpretačné aspekty funkčného vyšetrenia pľúc sa nachádzajú v príslušných metodických odporúčaníach hlavného odborníka MZSR.^{2,3,4} Variabilitu treba posudzovať na základe opakovaných spirometrických vyšetrení, ale aj pomocou prenosného plastického výdychomera (peak-flow-metra), ktorým sa meria rýchlosť výdychu (PEF, t.j. vrcholový expiračný prietok). Hodnoty získané prenosným výdychomerom nie sú tak presné a reprodukovateľné ako hodnoty FEV₁ a FVC, ale v teréne môžu poskytnúť spolu s klinickými znakmi prvé informácie o obštrukčnej ventilačnej poruche. Vyšetrené hodnoty PEF sa porovnávajú s tzv. najlepšou osobnou hodnotou pacienta. U nestabilného, ale spolupracujúceho astmatika je najvhodnejšie monitorovanie PEF vlastným výdychomerom v priebehu dňa po dobu niekoľkých týždňov alebo mesiacov. Je prínosom najmä u astmatikov so zníženým vnímaním ťažkostí, ktorí podľa zmien PEF môžu modifikovať svoju liečbu podľa vopred stanoveného plánu liečby, pripraveného spolu s lekárom.⁵

Symptómy nie sú špecifické len pre bronchiálnu astmu, ale pre celú škálu iných respiračných ochorení. Špecifickým znakom ale je ich premenlivosť, dočasnosť, zhoršenie v noci a pri kontakte so spúšťačmi. Fyzikálny nález býva rozdielny v príznakovom a v bezpríznakovom období. Počas zhoršenia stavu je hrudník v inspiračnom postavení, auskultačne je prítomné predĺžené expírrium s početnými tzv. pískavými fenoménmi.

Tabuľka 1.1. **Diagnostické kritériá prieduškovej astmy**

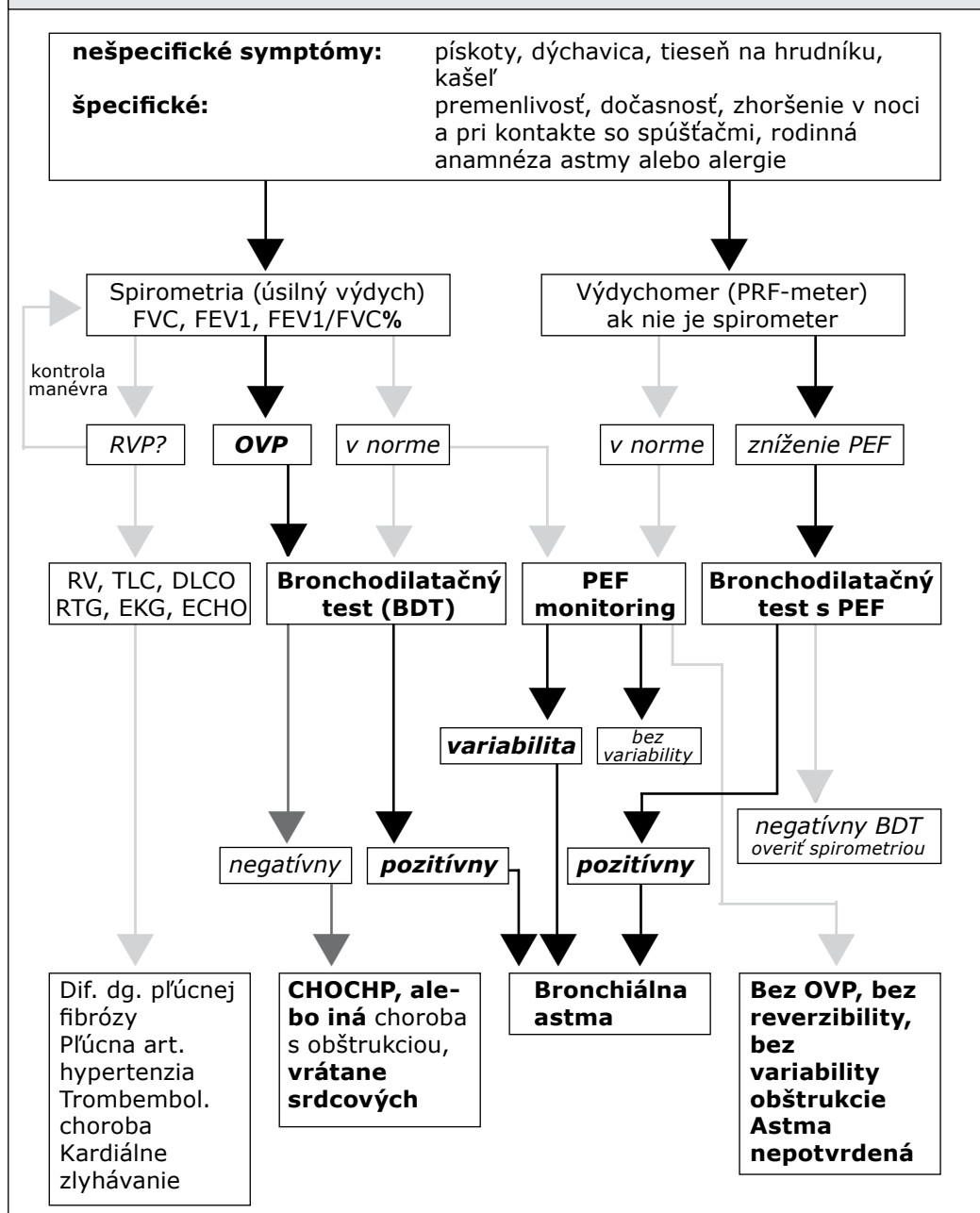
- **Anamnéza**
- **Objektívny nález**
- **Plúcne funkcie: obštrukcia / reverzibilita / variabilita**
- Doplňujúce vyšetrenia, spúšťače, komorbidity:
 - Alergický status
 - Neinvazívne markery zápalu dýchacích ciest (FeNO, eozinofily v spúte)
 - ORL status
 - Ďalšie pomocné vyšetrenia (biochémia, rtg, mikrobiológia...)
 - Komorbidity a ich medikácia
- Patofyziologickým podkladom astmy je bronchiálna obštrukcia a bronchiálna hyperreaktivita (BHR). Neexistuje astma bez obštrukcie, aj keď táto nemusí byť prítomná počas vyšetrenia.
- Diagnóza prieduškovej astmy sa zakladá na anamnéze záchvatovej expiračnej dýchavice s fenoménom pískania a potvrdenej variabilnej bronchiálnej obštrukcie, bronchiálnej hyperreaktivity.
- Pri stanovení diagnózy prieduškovej astmy je potrebné opierať sa o diagnostické kritériá a nielen o sugestívny opis ťažkostí pacientom. Je potrebné uvažovať aj o iných diferenciálne diagnostických možnostiach a vylúčiť ich, tiež treba posúdiť úlohu komorbidít, sprievodnej medikácie a ďalších kauzálnych faktorov.

Stupeň reverzibility FEV_1 meriame 20 minút po inhalácii 200 – 400 μ g salbutamolu. Patognomickou je reverzibilita FEV_1 na úrovni $\geq$ ako 12% (alebo 200 ml) v čase 30 min od podania bronchodilatancia oproti hodnote pred jeho podaním.^{3,5} Bronchoprovokačný test je dôležitý najmä v iniciálnej fáze ochorenia a v diferenciálnej diagnostike, kedy meriame mieru poklesu FEV_1 po inhalácii nešpecifických (histamín, acetylcholín, metacholín) alebo špecifických provokačných látok (špecifický alergén), prípadne po fyzickej záťaži.⁴ Patognomický je pokles FEV_1 o 20% a viac. Diferenciálna diagnostika bronchiálnej astmy pomocou funkčného vyšetrenia pľúc je vo forme algoritmu na obr. 1. a podrobnejšie je uvedená v samostatnej publikácii.⁵

Súčasťou diagnostiky je aj **detekcia systémového zápalu**. Vyšetruje sa počet eozinofilov celkovo a v indukovanom spúte, môže sa stanoviť eozinofilový kationický proteín (ECP), analyzujú sa bunky a zápalové markery v bronchoalveolovej laváži alebo v bioptickej vzorke priedušiek. Pre diagnózu, a najmä monitorovanie liečby, je dôležité stanovenie oxidu dusnatého (NO) vo vydychovanom vzduchu. Pomocným vyšetrením je bakteriologické a cytologické vyšetrenie spúta.

Alergologickým vyšetrením potvrdíme alebo vylúčime atopickú senzi-
bilizáciu. Príčinné vzťahy medzi pozitívne testovanými alergénmi (prick test,
špecifické IgE) a ochorením má posúdiť skúsený odborník, nakoľko pozitivita
testov neznamená automaticky alergický pôvod astmy.

Obr. 1. **Algoritmus funkčnej diagnostiky pri bronchiálnej astme**



Základná klasifikácia vychádza z klinického stavu pred začiatkom dlhodobej liečby. Závažnosť ochorenia sa hodnotí podľa:

- intenzity a frekvencie denných a nočných príznakov
- intenzity a frekvencie exacerbácií ochorenia
- frekvencie užívania záchranných liekov
- stupňa postihnutia pľúcnych funkcií
- obmedzenia aktivity (akejkoľvek – osobnej, pracovnej...).

Tabuľka 1.2. uvádza klasifikáciu astmy podľa stupňa závažnosti, na základe klinických príznakov a funkčného vyšetrenia pľúc pred liečbou.

Tabuľka 1.2. Klasifikácia astmy podľa stupňa závažnosti				
Príznaky a pľúcne funkcie		Denné príznaky	Nočné príznaky	FEV ₁ a PEF
Typ astmy				
Intermitentná		zriedkavé, ľahké exacerbácie, normálne funkcie pľúc medzi epizódami	≤ 2-krát mesačne	≥ 80% RH variabilita < 20%
Perzistujúca	Ľahká	> 1-krát týždenne, ale nie denne, normálne funkcie pľúc medzi epizódami	> 2-krát mesačne	≥ 80% RH variabilita 20-30%
	Stredne ťažká	> 1-krát týždenne	≥ 1-krát týždenne	60-80% RH variabilita > 30%
	Ťažká	Každodenné príznaky, exacerbácie časté, obmedzenie fyzickej aktivity	časté	≤ 60% RH variabilita > 30%

Ako **intermitentnú astmu** hodnotíme stav, keď denné symptómy sú prítomné menej ako raz za týždeň, nočné symptómy menej ako dvakrát mesačne, exacerbácie sú mierne a krátke a hodnoty FEV₁ alebo PEF sú nad 80% referenčných hodnôt a variabilita PEF alebo FEV₁ je menšia ako 20%. Pacientov, ktorí v uplynulom roku prekonali dve a viac exacerbácií, ktoré si vyžiadali perorálne kortikosteroidy, treba hodnotiť ako pacientov s perzistujúcou astmou, aj keď stupeň postihnutia nezodpovedá perzistujúcej astme⁶.

Sezónna astma (príznaky súvisia so sezónnym výskytom alergénov, zvyšnú časť roka sú príznaky mierne alebo žiadne) sa často nesprávne klasifikuje

ako intermitentná astma. Ak sú ťažkosti častejšie, ako je charakteristické pre intermitentnú astmu, treba stav hodnotiť (minimálne počas sezóny) ako perzistujúcu astmu a prípadne zvyšok roka ako intermitentnú astmu⁶.

Perzistujúca ľahká astma má prítomné symptómy častejšie ako raz za týždeň, ale nie denne a nie viackrát denne. Exacerbácie môžu ovplyvňovať aktivitu a spánok pacienta a nočné symptómy sú častejšie ako dvakrát mesačne. Hodnoty FEV_1 alebo PEF sú nad 80% referenčnej hodnoty a variabilita PEF alebo FEV_1 je medzi 20 – 30%.

Perzistujúca stredne ťažká astma má prítomné denné symptómy, nočné symptómy sú častejšie ako raz za týždeň a exacerbácie môžu ovplyvňovať dennú aktivitu a spánok. Pacient má zvýšenú spotrebu uvoľňovačov a funkčné vyšetrenie pľúc (FEV_1 , PEF) je v rozmedzí medzi 60 – 80% referenčných hodnôt. Variabilita FEV_1 alebo PEF je väčšia ako 30%.

Perzistujúca ťažká astma je najzávažnejším stupňom; denné symptómy limitujú fyzickú aktivitu chorého a vyskytujú sa časté výrazné zhoršenia – exacerbácie. Hodnoty FEV_1 alebo PEF sú pod 60% referenčných hodnôt^{7,8} a variabilita PEF alebo FEV_1 je väčšia ako 30%.

Táto klasifikácia opisuje dlhodobý stav mimo akútneho zhoršenia. Pacient zaklasifikovaný do ktorejkoľvek kategórie (vrátane intermitentnej astmy) môže dostať ťažký, život ohrozujúci záchvat. Ak sa u liečeného astmatika objavujú symptómy napriek pravidelnej liečbe zodpovedajúcej stupňu závažnosti ochorenia, je potrebné pacienta preklasifikovať (klasifikácia podľa terapie potrebnej na kontrolu nad ochorením). Na zaradenie do vyššieho stupňa závažnosti ochorenia stačí, ak je splnené len jedno z kritérií klasifikácie astmy.

Cieľom manažmentu astmy je dosiahnuť a udržať klinickú kontrolu nad ochorením, a to pomocou farmakologickej intervenčnej stratégie, správnej inhalačnej techniky, edukácie pacienta a rodiny (včítane písomných pokynov) a vytvorením dlhodobého partnerstva medzi pacientom a lekárom¹.

Klasifikácia podľa stupňa kontroly astmy

Od roku 2006 sa priedušková astma na základe odporúčania Globálnej iniciatívy pre astmu¹ klasifikuje podľa stupňa kontroly astmy (Tabuľka 1.3). Astmu pod kontrolou charakterizujú:

- **minimálne / žiadne symptómy**
- **minimálne / žiadne exacerbácie**
- **minimálne / žiadne užívanie uvoľňovačov**
- **minimálne / žiadne nežiaduce účinky liečby**
- **normálne / takmer normálne pľúcne funkcie**
- **žiadne obmedzenie životných aktivít**

pričom splnenie údajov „žiadne“ alebo „normálne“ znamená stav úplnej kontroly, ak pacient spĺňa kritériá „minimálne“ alebo „takmer normálne“, ide o dobrú (optimálnu) kontrolu astmy.

Tabuľka 1.3. Klasifikácia astmy podľa stupňa kontroly			
Charakteristiky	Kontrolovaná	Čiastočne kontrolovaná	Nekontrolovaná
Denné príznaky	Žiadne (2x alebo menej / týždeň)	> 2-krát / týždeň	3 alebo viac charakteristík čiastočne kontrolovanej astmy prítomných v ktoromkoľvek týždni
Limitácia aktivít	Žiadna	Akákoľvek	
Nočné príznaky / zobúdzanie	Žiadne	Akákoľvek	
Potreba záchrannej liečby	Žiadne (2x alebo menej / týždeň)	> 2-krát / týždeň	
Pľúcne frekvencie (PEF alebo FEV1)	Normálne	< 80% RH alebo najlepšej osobnej hodnoty	1 v ktoromkoľvek týždni
Exacerbácie	Žiadne	1 alebo viac / rok	

Pacientov stav najlepšie vystihne **kombinovaná klasifikácia astmy** zohľadňujúca stupeň závažnosti na začiatku ochorenia (Tab. 1.2), aj stupeň / úroveň dosiahnutej kontroly nad ochorením (Tab. 1.3); súčasne je dobré vyjadriť aj stupeň liečiteľnosti astmy (Tabuľka 1.4). Ak to ovplyvní manažment chorého, pridáme aj etiologickú klasifikáciu. Príkladom môže byť pacient, ktorého diagnózu vyjadríme nasledovne: „Optimálne kontrolovaná perzistujúca stredne ťažká, dobre liečiteľná alergická astma“. Ak sa s takto klasifikovaným pacientom stretne lekár, ktorý pacienta nepozná, ale je erudovaný v manažmente astmy, vytvorí si ucelenú predstavu o doterajšom stave pacienta.

Tabuľka 1.4. Kombinovaná klasifikácia astmy		
Stupeň závažnosti	Stupeň kontroly	Liečiteľnosť
Intermitentná	Kontrolovaná	Ľahko liečiteľná  Zle / obtiažne / ťažko liečiteľná
Ľahká perzistujúca	Čiastočne kontrolovaná	
Stredne ťažká perzistujúca		
Ťažká perzistujúca	Nekontrolovaná	
Stav je dynamický, najmä stupeň kontroly je premenlivý v čase		

Americká hrudníková spoločnosť a Európska respirologická spoločnosť odporúčajú klasifikáciu astmy podľa závažnosti klinického stavu na základe najnižšieho stupňa intenzity liečby, ktorý je dostatočný k udržaniu najlepšej úrovne kontroly astmy. Podobné stanovisko zaujali aj naše odborné spoločnosti.

Odporúča sa používať **klasifikáciu astmy podľa závažnosti klinického a funkčného stavu pred začatím každodennej dlhodobej liečby, doplnenú stupňom aktuálnej kontroly**. Na podrobnejšiu charakterizáciu stavu možno použiť ešte etiologickú charakteristiku a klasifikáciu podľa vnímavosti k liečbe.

Klasickú štvorstupňovú klasifikáciu astmy podľa závažnosti treba dodržiavať pre štatistické a posudkové účely a je na nej postavená aj kategorizácia antiastmatík (prípadné indikačné obmedzenie farmák).

Ťažko liečiteľná astma

U niektorých pacientov nedosiahneme potrebnú úroveň kontroly astmy ani pri intenzívnej a dlhodobej liečbe. Takýchto pacientov je 5-10 %. Vtedy hovoríme o ťažko liečiteľnej astme (podrobnejšie v kapitole manažment astmy). Či bude pacient, respektíve jeho astma, dobre, čiastočne, alebo zle odpovedať na liečbu, nezávisí celkom ani od úvodnej klasifikácie podľa závažnosti, ani od etiológie. Na druhej strane jestvujú určité charakteristiky predisponujúce pacienta k zlej terapeutickej odpovedi: nekompletná reverzibilita obštrukcie, intolerancia kyseliny acetylsalicylovej, najmä v kombinácii s chronickou rinosinuitídou a nosovými polypmi, iné komorbidity, psychické poruchy pacienta, nástup ťažkej astmy v ranom detstve.

V prípade ťažko liečiteľnej astmy treba opakovane prehodnotiť diagnózu (opakovať diferenciálnu diagnostiku), zhodnotiť komorbidity a spoluprácu pacienta (užívanie farmák, inhalačná technika, vyhýbanie sa spúšťačom, fajčenie...), ako aj jeho sociálne zázemie (bytové podmienky, situácia v rodine, v práci a pod.). Aj takýchto pacientov treba nastaviť na najnižšiu úroveň liečby, ktorá zabezpečí kontrolu príznakov v rovnakej miere ako vyššie dávky liečby.

Ako **labilná** (*brittle asthma*), prípadne **život ohrozujúca astma** (*near-fatal asthma*) sa niekedy nazývajú prípady ťažko liečiteľnej astmy, pri ktorých je priebeh veľmi premenlivý, nestabilný a u pacienta sa vyskytujú viaceré rizikové faktory a faktory predisponujúce k zlej terapeutickej odpovedi.

KAPITOLA 2. LIEČBA ASTMY

Kľúčové body:

- Lieky používané v liečbe astmy delíme na lieky kontrolujúce astmu a uvoľňovače. Kontrolóry sú určené na každodenné dlhodobé užívanie, s cieľom zabezpečiť kontrolu astmy prostredníctvom protizápalového účinku. Uvoľňovače sa používajú podľa potreby pri ťažkostiach, zabezpečia rýchly ústup bronchokonstrikcie a úľavy od príznakov.
- Antitastmatiká sa môžu podávať niekoľkými spôsobmi: inhalačne, perorálne alebo parenterálne. Hlavnou výhodou inhalačnej liečby je, že lieky sa podávajú priamo do dýchacích ciest, čím sa dosahuje ich vysoká lokálna koncentrácia s významne nižším rizikom vedľajších účinkov.
- Inhalačné glukokortikosteroidy sú v súčasnosti spomedzi všetkých kontrolórov najúčinnnejšie.
- Rýchlo účinkujúce β_2 -mimetiká sú liekmi voľby na uvoľnenie bronchokonstrikcie a na preventívnu liečbu fyzickou námahou indukovanej bronchokonstrikcie dospelých i detí všetkých vekových skupín.
- Zvýšené používanie, najmä každodenná aplikácia uvoľňovačov, je signálom zhoršujúcej sa kontroly astmy a nutnosti prehodnotiť liečbu.

Úvod

Cieľom liečby astmy je dosiahnuť a udržať klinickú kontrolu nad ochorením. Prípravky na liečbu astmy delíme na lieky kontrolujúce astmu (kontrolóry) a na uvoľňovače. Kontrolóry sú lieky určené na každodenné dlhodobé užívanie; ich úlohou je udržať astmu klinicky stabilizovanú prostredníctvom protizápalového pôsobenia. Patria sem inhalačné a systémové glukokortikosteroidy (GCS), modifikátory leukotriénov, dlhodobé účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká v kombinácii s inhalačnými GCS, teofylín s riadeným uvoľňovaním, kromóny, anti-IgE liečba a ďalšie modalities redukovajúce potrebu steroidov. Inhalačné GCS sú v súčasnosti najúčinnnejšou liečbou spomedzi kontrolórov. Uvoľňovače sú lieky používané podľa potreby pri ťažkostiach; účinkujú rýchlo a dokážu zvrátiť bronchokonstrikciu, čím zabezpečia úľavu od príznakov. Patria sem rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká, inhalačné anticholinergiká, krátkodobé účinkujúci teofylín a krátkodobé účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká.

2.1. LIEČBA ASTMY U DOSPELÝCH PACIENTOV

Spôsob podania

U dospelých možno antiastmatickú liečbu podať rôznymi spôsobmi – inhalačne, perorálne alebo parenterálne (subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne). Hlavnou výhodou inhalačnej liečby je, že lieky sa dostávajú do

dýchacích ciest priamo, čím dochádza k ich vyššej koncentrácii pri signifikantne nižšom riziku systémových vedľajších účinkov.

Inhalačné antiastmatiká sú dostupné vo forme dávkovacích aerosólových inhalátorov (metered-dose inhaler – MDI) spúšťaných tlakom alebo MDI aktivovaných nádychom, práškových inhalátorov (dry powder inhaler – DPI), inhalátorov s jemnými časticami a nebulizátorov (alebo „vlhkých“ aerosólov). Inhalačné pomôcky sa líšia z hľadiska účinnosti podielom častíc dodaných do dolných dýchacích ciest, a to v závislosti od typu pomôcky, molekuly liečiva, veľkosti častíc, rýchlosti a tvaru aerosólového oblaku, a tiež rôznou mierou jednoduchosti manipulácie pre väčšinu pacientov. Preferencia jednotlivej inhalačnej pomôcky u konkrétneho pacienta je individuálna; jej spoľahlivosť a jednoduchosť použitia ovplyvňujú nielen účinnosť dodania lieku, ale aj ochotu pacienta spolupracovať v liečbe, a tým aj kontrolu astmy z dlhodobého hľadiska.

Liečivá v dávkovacom aerosólovom inhalátore aktivovanom manuálne (pMDI) sú vo forme roztoku v hydrofluoroalkánoch (HFA); suspenzia s chlorofluorokarbónom (CFC) sa už nepoužíva. Používanie pMDI vyžaduje zručnosť na koordináciu aktivácie inhalátora v určitej fáze nádychu, a preto aj opakovaný tréning. Uvedený problém odstráni použitie objemového nadstavca (spacera), ktorý navyše zvyšuje dodávku farmaka do pľúc a môže znížiť lokálne aj systémové vedľajšie účinky. Pri niektorých ICS dochádza pri použití HFA k tvorbe aerosólu s menšími časticami, čo má za následok menšiu orálnu depozíciu (a tým aj nižšie vedľajšie účinky v ústnej dutine) a tomu zodpovedajúcu vyššiu depozíciu v pľúcach. Následkom toho majú takéto farmaká pri ekvivalentných dávkach vydávaných inhalátorom vyššiu systémovú účinnosť, ale aj väčšiu systémovú expozíciu a riziko vedľajších účinkov.⁸⁻¹⁰ Túto skutočnosť treba zohľadniť pri určení dávky. Ekvipotentné dávky ICS uvádza tab. 2.1-1.

Tlakom aktivované MDI sa môžu použiť pri akomkoľvek stupni závažnosti astmy, vrátane exacerbácií, v prípade, že si overíme schopnosť pacienta pMDI použiť. Nádychom aktivované MDI môžu byť užitočné pre pacientov, ktorí majú ťažkosti pri zvládnutí systému inhalácie z pMDI¹¹. Práškové inhalátory DPI sa používajú ľahšie, ale vyžadujú určitú minimálnu inspiračnú prietokovú rýchlosť a pre niektorých pacientov tak môžu byť problematické. Pri niektorých liekoch môže byť potrebné dávku pri prechode z MDI na DPI prispôbiť.

Lieky na kontrolu astmy

Inhalačné glukokortikosteroidy*

*Odporúčenia uvedené v tejto časti ohľadom inhalačných glukokortikosteroidov sa uvádzajú ako „µg/deň budesonidu alebo ekvivalent“, pretože väčšina údajov z literatúry používa tento štandard, ekvipotenciu pozri tab. 2.1-1.

Úloha v liečbe – Inhalačné glukokortikosteroidy (ICS) sú v súčasnosti najúčinnjšou protizápalovou liečbou perzistujúcej astmy. Štúdie potvrdili ich účinnosť z hľadiska redukcie príznakov¹², zlepšenia kvality života¹², zlepšenia

plúcnych funkcií¹³, zníženia hyperreaktivity dýchacích ciest¹³, kontroly zápalu v dýchacích cestách¹⁴, zníženia frekvencie a závažnosti exacerbácií¹⁵ a zníženia mortality na astmu¹⁶. Nedokážu však astmu vyliečiť a po ich vysadení dochádza v priebehu týždňov / mesiacov u väčšiny pacientov k zhoršeniu kontroly astmy^{17,18}.

ICS sa líšia z hľadiska účinnosti a biologickej dostupnosti, ale vďaka relatívne plochej krivke dávka-odpoveď pomerne málo štúdií dokázalo klinickú relevanciu týchto rozdielov potvrdiť¹⁹. Tabuľka 2.1-1 ukazuje ekvipotentné dávky ICS, kategorizácia do jednotlivých dávok však neznamena, že pre každý liek sa jednoznačne dokázal vzťah medzi dávkou a odpoveďou.

Tabuľka 2.1-1. Odhadované ekvipotentné denné dávky inhalačných glukokortikosteroidov pre dospelých†			
Liek	Nízka denná dávka (µg)	Stredná denná dávka (µg)	Vysoká denná dávka (µg)‡
Beklometazón dipropionát*	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budezonid**	200-400	>400-800	>800-1600
Ciklezonid**	80-160	>160-320	>320-1280
Flunizolid	500-1000	>1000-2000	>2000
Flutikazón	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazón furoát**	200-400	>400-800	>800-1200
Triamcinolón acetonid	400-1000	>1000-2000	>2000
† Na základe dostupnej literatúry o účinnosti ‡ U pacientov, ktorí potrebujú vysoké dávky dlhšie než len na krátke obdobie treba posúdiť alternatívu kombinácie kontrolórov. Maximálne odporúčané dávky sú arbitrárne, ale s ich prolongovaným podávaním, prípadným ďalším zvýšením dávky sa spája zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov bez jednoznačného zvýšenia klinického účinku. * pri prípravkoch s HFA roztokom beklometazónu je ekvivalent polovičný! ** U pacientov s ľahkou astmou schválené aj na podávanie jedenkrát denne. Poznámky: • Najdôležitejším faktorom pre správne dávkovanie je posúdenie reakcie pacienta na liečbu. Lekár má monitorovať odpoveď pacienta na liečbu v zmysle dosiahnutej kontroly astmy a dávku adekvátne upravovať. Po dosiahnutí kontroly astmy treba dávku titrovať na minimálnu potrebnú na udržanie kontroly, čím sa znižuje možnosť nežiaducich účinkov. • Označenie nízkej, strednej a vysokej dávky je arbitrárne. Jednoznačné potvrdenie vzťahu medzi dávkou a odpoveďou neplatí pre všetkých pacientov rovnako, vyššie dávky nemusia byť automaticky efektívnejšie, ale je vyššia pravdepodobnosť, že sa budú spájať s vyšším rizikom nežiaducich účinkov.			

Účinnosť niektorých výrobkov sa môže líšiť v závislosti od typu inhalačnej pomôcky²⁰. Efekt ICS z väčšej časti nastupuje u dospelých už pri relatívne nízkych dávkach – ekvivalent 400 µg budezonidu denne²¹. Prechod k vyšším dávkam prináša len malý prídavný benefit v zmysle kontroly astmy, ale zvyšuje riziko vedľajších účinkov^{21,22}. Odpoveď na liečbu ICS sa však vyznačuje veľkou interindividuálnou variabilitou. Fajčenie tabaku znižuje senzitivitu pacienta na ICS.

Pred zvyšovaním dávky ICS sa za účelom dosiahnutia kontroly astmy uprednostňuje prídanie ďalšieho kontrolóra. Jednoznačne sa však potvrdil vzťah medzi dávkou ICS a prevenciou ťažkých akútnych exacerbácií astmy¹⁵. Preto môžu niektorí pacienti s ťažkou astmou profitovať z dlhodobej liečby vysokou dávkou ICS.

Vedľajšie účinky – Lokálne vedľajšie účinky ICS zahŕňajú orofaryngeálnu kandidózu, dysfóniu a príležitostne kašeľ z dráždenia horných dýchacích ciest. Pri pMDI možno znížiť výskyt týchto príznakov použitím objemového nadstavca (spacera)⁷. Výplach úst (výplach vodou, kloktanie a vyplútie) po inhalácii znižuje výskyt orálnej kandidózy. Použitie foriem liekov, ktoré sa aktivujú až v pľúcach (napr. ciklezonid)²³, resp. nových prípravkov a pomôcok, ktoré redukujú orofaryngeálnu depozíciu, môže minimalizovať uvedené príznaky bez použitia inhalačnej komôrky alebo vyplachovania úst.

Riziko systémových vedľajších účinkov ICS závisí od dávky, účinnosti, typu inhalátora, systémovej biologickej dostupnosti, prvostupňového metabolizmu (konverzia na inaktívne metabolity) v pečeni a polčasu frakcie systémovo absorbovaného liečiva (z pľúc a čiastočne aj zo žalúdka)²⁴. Preto sú systémové účinky rôznych ICS rozdielne. Niekoľko porovnávacích štúdií potvrdilo, že ciklezonid, budezonid a flutikazón propionát v ekvipotentných dávkach majú menej systémových účinkov²⁴⁻²⁷. Pozorovania ukazujú, že u dospelých nie sú systémové účinky ICS problémom do dennej dávky 400 µg budezonidu / ekvivalentu.

K systémovým vedľajším účinkom dlhodobej liečby vysokými dávkami ICS patrí sklon k tvorbe drobných modrín²⁸, supresia nadobličiek^{7,24} a zníženie kostnej hustoty^{29,30}. ICS sa v prierezových štúdiách^{32,33} spájali aj s kataraktou³¹ a glaukómom, ale v prospektívnych štúdiách sa nezistil žiaden dôkaz zadnej subkapsulovej katarakty³⁴⁻³⁶. Zložitosť v hodnotení klinickej významnosti týchto vedľajších účinkov spočíva v odlíšení účinku vysokej ICS od účinku cyklov perorálnych GCS, ktoré pacienti s ťažkou astmou dostávajú. Nezistilo sa, že by užívanie ICS zvýšilo výskyt pľúcnych infekcií, vrátane tuberkulózy a podávanie ICS nie je u pacientov s aktívnou tuberkulózou³⁷ kontraindikované.

Modifikátory leukotriénov

Úloha v liečbe – K modifikátorom leukotriénov zaradíme antagonisty receptora pre cysteinylové leukotriény 1 (CysLT1) – montelukast, pranlukast, zafirlukast (skratka LTRA) a inhibítory 5-lipoxygenázy (zileuton). Klinické štúdie potvrdili, že modifikátory leukotriénov (predovšetkým LTRA) majú malý a variabilný bronchodilatačný efekt, znižujú príznaky vrátane kašľa³⁸, zlepšujú pľúcne funkcie a znižujú zápal v dýchacích cestách a exacerbácie astmy^{39,40}. Môžu sa používať ako alternatívna liečba u dospelých pacientov s ľahkou perzistujúcou astmou⁴¹⁻⁴³. Odpoveď je dobrá u niektorých astmatikov hypersenzitívnych na acetylsalicylovú kyselinu⁴⁴. Ak sa však používajú ako kontrolory v monoterapii, účinok LTRA je väčšinou slabší ako účinok nízkej dávky ICS. U pacientov už nastavených na ICS nemôžu LTRA túto liečbu nahradiť bez toho, že by sme riskovali stratu kontroly astmy^{45,46}. LTRA použité ako prídavná liečba môžu napomôcť zníženiu dávky ICS u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou astmou⁴⁷ a môžu zlepšiť kontrolu astmy u pacientov, ktorých astma nie je kontrolovaná na nízkych alebo vysokých dávkach

ICS^{46,48-50}. S výnimkou jednej štúdie, ktorá potvrdila rovnocennosť v prevencii exacerbácií⁵¹, niekoľko štúdií potvrdilo, že LTRA sú ako prídavná liečba menej účinné, než dlhodobé účinkujúce β_2 -mimetiká^{19,52-54}.

Vedľajšie účinky – LTRA sa vo všeobecnosti dobre tolerujú a doteraz sa nezistili žiadne vedľajšie účinky spoločné pre túto liekovú skupinu. Zileuton sa spája s hepatotoxicitou⁵⁵, preto sa počas liečby odporúča monitorovanie pečenných testov. Pozorovaná súvislosť medzi LTRA a Churg-Strausovej syndrómom je pravdepodobne výsledkom redukcie dávok systémových a/alebo inhalačných GCS, ktorá demaskuje tlejúce ochorenie, ale u niektorých pacientov nebolo možné vylúčiť ani kauzálnu súvislosť⁵⁶⁻⁵⁸.

Dlho účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká.

Úloha v liečbe – Dlho účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká (LABA), ku ktorým patria formoterol a salmeterol, sa nemajú používať ako monoterapia astmy, pretože tieto lieky samé nedokážu ovplyvniť zápal prítomný pri astme. Najúčinnnejšie sú v kombinácii s ICS⁵⁹⁻⁶¹. Prídanie LABA k ICS zlepšuje skóre príznakov, znižuje výskyt nočných príznakov astmy, zlepšuje pľúcne funkcie, znižuje použitie uvoľňovačov (SABA)⁶²⁻⁶⁴, redukuje počet exacerbácií^{15,62-67} a zabezpečuje kontrolu astmy u väčšieho počtu pacientov, rýchlejšie a pri nižšej dávke ICS než ICS samé⁶⁸. Kombinovaná liečba ICS+LABA je liečbou voľby u pacientov 12-ročných a starších v prípade, že nízka / stredná dávka ICS nedokáže zabezpečiť kontrolu astmy.

Vyššia účinnosť kombinovanej liečby viedla k vývoju fixných kombinácií v jednom inhalátore, ktoré poskytujú súčasne ICS aj LABA (skratka LABACS). Kontrolované štúdie dokázali, že podávanie tejto liečby v jednom inhalátore je rovnako účinné alebo účinnejšie ako podávanie každého lieku separátne⁶⁹⁻⁷¹. Fixné kombinácie sú pre pacientov výhodnejšie, zlepšujú spoluprácu pacienta pri liečbe⁷² a zabezpečujú, že LABA sa vždy použije spolu s ICS. Okrem toho kombinované prípravky obsahujúce formoterol sa môžu použiť ako udržiavacia aj záchranná liečba. Obe zložky – ICS aj LABA – podávané podľa potreby prispievajú k zvýšenej ochrane pred ťažkými exacerbáciami u pacientov užívajúcich LABACS v udržiavacej dávke⁷³⁻⁷⁴ a v niektorých prípadoch môžu zabezpečiť lepšiu kontrolu astmy pri relatívne nízkych dávkach liečby^{73,75-77}.

LABA sa môžu použiť aj na prevenciu fyzickou námahou indukovaného bronchospazmu. Táto liečba má dlhšie preventívne pôsobenie ako podanie SABA⁷⁸. Bronchodilatačný účinok salmeterolu a formoterolu a ich ochrana voči bronchokonstrikcii sú porovnateľne dlhé, ale sú medzi nimi farmakologické rozdiely. Formoterol má rýchlejší nástup účinku než salmeterol^{79,80}, čo umožňuje použiť formoterol pri úľave od príznakov aj pri ich prevencii⁷⁵.

Vedľajšie účinky – Liečba inhalačnými LABA zapríčiňuje menej systémových vedľajších účinkov, ako sú stimulácia kardiovaskulárneho systému, tras kostrových svalov a hypokaliémia, než perorálna liečba β_2 -mimetikami. Pravidelné používanie LABA (aj SABA) môže viesť k refraktérnosti voči ich účinku⁸¹. Údaje naznačujúce zvýšené riziko smrti, spojené s používaním salmeterolu u malej skupiny pacientov⁸² (*poznámka editora: veľmi nevhodne zvolená indikácia!*), viedli k odporúčeniu zo strany FDA a inštitútu Health Canada upozorňujúcemu, že LABA nie sú náhradou ICS / perorálnych GCS a majú sa používať len v kombinácii s primeranou dávkou ICS (*poznámka editora: v SR takéto odporúčanie platilo vždy*).

Zo záverov metaanalýzy všetkých štúdií so salmeterolom pridaným k ICS vyplýva, že táto kombinácia nezvyšuje riziko vzniku smrti, alebo intubácie spojenej s astmou v porovnaní s ICS v monoterapii⁸³. U dospelých sa nezistil vplyv fenotypu β_2 -adrenergného receptora na účinnosť alebo bezpečnosť liečby LABA podávanými v kombinácii s ICS, či v prípade metódy osobitného inhalátora na udržiavaciu a uvoľňovaciu liečbu, alebo v prípade fixnej kombinácie⁸⁴.

Teofylín

Úloha v liečbe – Teofylín je bronchodilatačná látka s miernym protizápalovým účinkom⁸⁵⁻⁸⁷. Používa sa v prípravkoch s riadeným uvoľňovaním, ktoré sú určené na dávkovanie jeden alebo dvakrát denne. Údaje o účinnosti teofylínu ako dlhodobého kontrolóra astmy chýbajú. Z dostupných údajov vyplýva, že účinok teofylínu s riadeným uvoľňovaním ako kontrolóra prvej línie je malý⁸⁸. Môže však byť vhodný ako prídavná liečba u pacientov, u ktorých nedošlo ku kontrole astmy pomocou ICS v monoterapii⁸⁹⁻⁹¹, je však v tejto indikácii menej účinný ako LABA^{93,94}. Vysadenie teofylínu s riadeným uvoľňovaním sa u týchto pacientov môže prejaviť zhoršením kontroly⁹².

Vedľajšie účinky – Vedľajšie účinky teofylínu, najmä pri vysokých dávkach (10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a viac), sú časté a znižujú ich použitie. Vedľajšie účinky možno redukovať opatrnou voľbou dávky a monitorovaním, vo všeobecnosti sa zmierňujú, alebo ustupujú pri kontinuálnom užívaní. Zahŕňajú: gastrointestinálne príznaky, hnačky, srdcové arytmie, kŕče a dokonca aj úmrtie. Nauzea a zvracanie sú najčastejšími skorými príznakmi. Monitorovanie hladiny sa odporúča, keď sa začína vysokou dávkou, ak sa u pacienta vyvinú príznaky aj pri bežnej dávke, ak sme nedosiahli očakávané terapeutické výsledky, a ak existuje príčina, ktorá by u pacienta mohla zmeniť metabolizmus teofylínu (horúčkovité ochorenie, tehotenstvo a antituberkulotiká⁹⁵ znižujú sérové hladiny teofylínu; ochorenie pečene, kongestívne srdcové zlyhanie a niektoré lieky metabolizované v pečeni, ako cimetidín, chinolóny, makrolidy hladiny zvyšujú). Nízke dávky teofylínu majú rovnaký protizápalový účinok pri nižšom výskyte nežiaducich účinkov⁹⁰. Hladinu teofylínu v plazme u pacientov na nízkej dávke teofylínu nie je potrebné monitorovať, ak nepredpokladáme predávkovanie.

Kromóny (kromoglykát sodný a nedokromil sodný)

Úloha v liečbe – Úloha kromónov je v dlhodobej liečbe astmy u dospelých limitovaná. Istá účinnosť sa prejavuje len u pacientov s ľahkou formou astmy a pri námahe indukovanom bronchospazme. Protizápalový účinok týchto látok je obmedzený a sú menej účinné ako nízka dávka ICS⁹⁶.

Vedľajšie účinky – Vedľajšie účinky sú zriedkavé a patria k nim kašeľ počas inhalácie a podráždenie hrdla. Niektorí pacienti vnímajú chuť nedokromilu sodného ako nepríjemnú.

Dlho účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká

Úloha v liečbe – K dlhodobo účinkujúcim perorálnym β_2 -mimetikám patria prípravky salbutamolu, terbutalínu a bambuterolu s riadeným uvoľňovaním. Používajú sa len zriedka, ak je potrebná ďalšia bronchodilatácia.

Vedľajšie účinky – Vedľajšie účinky perorálnych β_2 -mimetík (tachykardia / arytmie, úzkosť, tras kostrového svalstva) sú oproti inhalačným β_2 -mimetikám častejšie. Ich riziko sa zvyšuje pri kombinácii s teofylínom. Pravidelné užívanie dlhodobo účinkujúcich perorálnych β_2 -mimetík v monoterapii je pravdepodobne škodlivé a neodporúča sa; tieto lieky sa majú podávať zásadne len krátkodobo a v kombinácii s ICS.

Anti-IgE

Úloha v liečbe – Anti-IgE liečba (omalizumab) je určená pre pacientov s ťažkou alergickou astmou⁹⁷, ktorí nie sú kontrolovaní na liečbe ICS / LABACS. Denná dávka sa odvíja od sérovej hladiny celkového IgE a hmotnosti pacienta. V súčasnosti sa podáva iba do maximálnej dávky 750 mg/mesiac, pretože s vyššou dávkou nie sú zatiaľ skúsenosti. Zlepšenie kontroly astmy sa odráža v zmiernení príznakov, nižšej potrebe uvoľňovačov a nižšom počte exacerbácií^{98,99}.

Vedľajšie účinky – Ako naznačujú niekoľké štúdie s dospelými astmatikmi a deťmi nad 12 rokov¹⁰⁰, ktorí už boli nastavení na liečbu GCS (ICS a/alebo perorálne) a LABA¹⁰¹, anti-IgE ako prídavná liečba sa zdá byť bezpečná¹⁰¹⁻¹⁰³.

Systémové glukokortikosteroidy

Úloha v liečbe – Dlhodobá liečba perorálnymi GCS (na obdobie > 2 týždne) môže byť nevyhnutná v prípade ťažkej nekontrolovanej astmy, ale jej využitie limitujú významné vedľajšie účinky. Terapeutický index (účinnok/vedľajšie účinky) dlhodobej liečby ICS je v prípade astmy výhodnejší než u dlhodobo užívaných systémových GCS^{104,105}. Ak je nevyhnutné predpísať perorálne GCS na dlhodobú liečbu, treba súčasne zabezpečiť minimalizáciu systémových vedľajších účinkov. Perorálne prípravky sa pri potrebe dlhodobého podávania uprednostňujú pred parenterálnymi vzhľadom na ich nižší mineralkortikoidný účinok, relatívne krátky polčas a menší efekt na kostrové svaly, ako aj vzhľadom na väčšiu flexibilitu dávkovania, ktorá dovoľuje titráciu na najnižšiu akceptovateľnú dávku, ktorá zabezpečí kontrolu.

Vedľajšie účinky – Vedľajšie nežiaduce účinky systémových GCS závisia od dávky a dĺžky podávania, riziko výrazne narastá od kumulatívnej dávky 1000 mg a viac¹⁰⁶. Zahŕňajú potlačenie rastu a predčasnú pubertu u detí, aseptické nekrózy kostí a osteoporózu, artériovú hypertenziu, zvýšenú chuť do jedla a priberanie, tzv. cushingoidný vzhľad (mesiacovitá tvár, centrálna obezita s chudými končatinami, hirsutizmus), diabetes, supresiu osi hypotalamus-hypofýza, kataraktu, glaukóm, atrofiu kože vedúcu k tvorbe podkožných strií a tvorbe modrín, myopatiu, vredovú chorobu gastroduodéna (najmä pri kumulácii rizikových faktorov, ako sú napr. súčasné užívanie ASA / NSAID a geriatrický vek) a v neposlednom rade psychické poruchy – od zvýšenej emocionálnej lability až po psychózu. Podávané dlhodobo vo vysokej dávke pôsobia imunosupresívne.

Tabuľka 2.1-2. **Glukokortikosteroidy a osteoporóza**

Pacienti s astmou, užívajúci perorálne GCS v akejkoľvek dávke alebo vysokú dávku ICS, majú vyššie riziko vývoja osteoporózy a fraktúr, ale nie je jednoznačné, či toto riziko majú aj u pacienti na nízkych dávkach ICS¹¹¹. Rizikových pacientov treba monitorovať. Nasledujúce fakty sumarizujú manažment osteoporózy indukovanej GCS (podrobnejšie smernice manažmentu steroidmi-indukovanej osteoporózy pozri literatúru 112 a 113).

Skríning – Je potrebné urobiť RTG snímku na vylúčenie prítomnosti fraktúr stavcov. Zakrivenie, kompresie a zmeny tvaru stavcov sú príznakom fraktúr a takíto pacienti majú zvýšené riziko ďalších fraktúr. U mužov môže byť tento nález lepším prediktorom rizika fraktúry než hodnota hustoty kostí (minerálna denzita kostí – BMD).

Denzitometriu (DXA sken) treba urobiť u:

- každého pacienta s astmou, ktorý užíval perorálne GCS počas 6 mesiacov v priemernej dávke $\geq 7,5$ mg prednizónu / prednizolónu denne;
- postmenopauzálnych žien užívajúcich > 5 mg prednizónu / prednizolónu denne počas viac než 3 mesiacov;
- každého pacienta s astmou a anamnézou fraktúr, ktoré môžu byť zapríčinené osteoporózou.

Denzitometriu treba zvážiť aj u:

- žien po menopauze užívajúcich > 2 mg inhalačného beklometazónu / ekvivalentu denne;
- každého pacienta, ktorý užíva často krátkodobo perorálne GCS vo vysokej dávke.
- detí dlhodobo liečených ICS

Osteoporóza je prítomná, ak kostná hustota v lumbálnej chrbtici alebo v krčku femuru vykazuje:

- T-skóre pod $-2,5$ ($2,5$ štandardnej odchýlky pod priemernou hodnotou zdravých jedincov rovnakého pohlavia, u pacientov vo veku 19-69 rokov);
- Z-skóre pod -1 (1 štandardnú odchýlku pod náležitú hodnotu pre daný vek a pohlavie pacienta)

Kontrolné merania by sa mali realizovať:

- každé 2 roky u pacientov, ktorých vstupný sken nebol osteoporotický, ale u ktorých liečba (ako je uvedené vyššie) perorálnymi GCS pokračuje;
- každý rok u pacientov s osteoporózou diagnostikovanou pri prvom vyšetrení

Manažment

- Všeobecné opatrenia zahŕňajú ukončenie fajčenia, pravidelné cvičenie, užívanie najnižších možných dávok perorálnych GCS a dostatočný príjem kalcia v potrave.
- U žien s osteoporózou do 10. roku po menopauze treba zvážiť bisfosfonáty alebo hormonálnu liečbu^{111,114,115} (dôkaz A)
- U mužov, žien pred menopauzou a žien >10 r. po menopauze zvážiť liečbu bifosfonátmi¹¹⁶ (dôkaz A).

Pacientov užívajúcich dlhodobo systémové GCS treba preventívne liečiť na osteoporózu (Tabuľka 2.1-2)¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Hoci zriedka, pri vysadení perorálnych GCS môže dôjsť k zlyhaniu nadobličiek alebo demaskovaniu latentného ochorenia, ako je Churg-Straussovej syndróm^{58,110}. V prípade zvažovania indikácie systémových GCS u pacientov s astmou, ktorí majú tuberkulózu, parazitovú infekciu, osteoporózu, glaukóm, diabetes, ťažkú depresiu alebo žalúdočný vred,

je nevyhnutné dôsledné sledovanie. U pacientov vystavených herpetickým vírusom sa pri liečbe systémovými GCS pozoroval výskyt fatálnej herpesovej infekcie, a to aj pri krátkodobom užívaní.

Perorálne H₁-antihistaminiká

Úloha v liečbe – Pri liečbe astmy s výraznou alergickou zložkou alebo alergickými komorbiditami majú významné miesto moderné H₁-anti-histaminiká. Možno ich kombinovať s ktoroukoľvek antiastmatickou liečbou. Účinnosť je individuálna, mala by sa s odstupom času vyhodnotiť (2-6 mesiacov). Aj v prípade, že antihistaminikum neprispelo ku kontrole astmy, avšak pacient trpí alergickými komorbiditami (rinosinusitída, ekzém...), môže byť vhodné v liečbe pokračovať. Viaceré štúdie potvrdili účinnosť pridania moderných H₁-antihistaminík u vhodne zvolených pacientov na zníženie frekvencie zhoršení astmy vyžadujúcich návštevu pohotovosti.

Vedľajšie účinky – Potenciálnym vedľajším účinkom niektorých z týchto prípravkov môže byť sedácia.

Ďalšie možnosti kontrolujúcej liečby

Úloha v liečbe – U pacientov s ťažkou astmou s potrebou dlhodobého podávania perorálnych GCS sa skúšali viaceré terapeutické postupy, s cieľom znížiť dávku perorálnych GCS. Tieto lieky by sa mali používať len u vybraných pacientov pod dohľadom špecialistu na astmu, pretože ich potenciálny kortikoidy šetriaci efekt nemusí dostatočne vyvážiť riziko vážnych vedľajších účinkov. Súčasné dôkazy nepodporujú použitie makrolidov, metotrexátu, solubilného IL-4 receptora, humanizovanej monoklónovej protilátky proti IL-5 alebo IL-12, cyklosporínu A, intravenózneho imunoglobulínu, zlata, troleandomycínu či kolchicínu v liečbe astmy (dôkaz B).

Vedľajšie účinky – Všetky uvedené postupy sa spájajú so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov.

Špecifická alergénová imunoterapia

Úloha v liečbe – Úloha špecifickej alergénovej imunoterapie (AIT) v liečbe astmy dospelých je limitovaná. Správna AIT vyžaduje identifikáciu a použitie jedného dobre definovaného a klinicky relevantného (kauzálneho) alergénu. Cochranov prehľad¹¹⁷, ktorý hodnotil 75 randomizovaných kontrolovaných štúdií AIT v porovnaní s placebom, potvrdil účinnosť subkutánnej AIT pri astme z hľadiska zníženia skóre príznakov a potreby medikácie a zlepšenia alergén-špecifickej, ako aj nešpecifickej hyperreaktivity dýchacích ciest. Podobné mierne účinky sa potvrdili pri systematickom prehľade sublinguálnej AIT¹¹⁸. AIT má dlhodobý klinický efekt a významný potenciál na prevenciu rozvoja astmy u detí s alergickou rinokonjunktivitídou (minimálne po dobu 7 rokov od ukončenia liečby¹¹⁹). Hodnota AIT s viacerými alergénmi sa nepotvrdila.

Benefit z AIT, v porovnaní s ostatnými terapeutickými postupmi, treba posúdiť individuálne z hľadiska rizika nežiaducich účinkov a nekomfortnosti liečby. AIT sa odporúča, ak sa farmakologickou liečbou, vrátane ICS, nedosiahne dostatočná kontrola astmy¹²⁰. Poznatky o účinnosti AIT u detí aj dospelých najmä v raných a miernych štádiách ochorenia však potvrdzujú preventívny

efekt na vývoj astmy¹²¹. Navyše, je minimum štúdií, ktoré by porovnávali AIT s farmakoterapiou astmy.

Vedľajšie účinky – Pri aplikácii AIT sa môžu vyskytnúť lokálne a systémové vedľajšie prejavy. Reakcie lokalizované v mieste vpichu môžu mať rôznu intenzitu - od minimálneho prechodného začervenania - až po bolestivú neskorú alergickú reakciu. K systémovým prejavom patrí alergická reakcia v dýchacích cestách (vrátane exacerbácie astmy) a rôzny stupeň anafylaxie. U pacientov s ťažkou, resp. nekontrolovanou astmou sa pri AIT zaznamenali aj úmrtia, preto sa v takýchto prípadoch AIT neodporúča.

Uvoľňovače a záchranná medikácia

Uvoľňovače rýchlo uvoľňujú bronchokonstrikciu a s ňou spojené príznaky.

Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká

Úloha v liečbe – Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká (SABA) predstavujú najúčinnšie lieky na zvládnutie akútneho bronchospazmu (dôkaz A). Sú liekmi prvej voľby na úľavu od prejavov astmy v stabilnom období, počas akútnych exacerbácií, aj na podanie pred námahou indukovanou bronchokonstrikciou. Patrí sem salbutamol, terbutalín, fenoterol, levabuterol HFA¹²², reproterol a pirbuterol. Formoterol, dlhodobé účinkujúce β_2 -mimetikum, sa tiež schválil na úľavu od príznakov, pretože má rýchly nástup účinku, ale má sa takto používať len v kombinácii s ICS.

SABA by sa mali používať podľa potreby v najnižšej možnej dávke a frekvencii podávania. Zvýšená spotreba – užívanie častejšie ako 2x v týždni na úľavu príznakov (nie v prevencii námahou provokovaného bronchospazmu) – je varovaním, že kontrola astmy sa zhoršuje a znamená nutnosť začať alebo zintenzívniť protizápalovú liečbu (dôkaz C). Ak odpoveď na SABA počas exacerbácie zlyháva, takýto stav je vždy varovný a môže znamenať potrebu (krátkodobej) liečby perorálnymi GCS. Pravidelné (denné, chronické) používanie SABA sa neodporúča (dôkaz A).

Vedľajšie účinky – Pri užívaní SABA sa aj pri štandardnej dávke môžu vyskytnúť tremor a tachykardia, avšak zvyčajne ich pacienti pozorujú až pri častom a opakovanom podávaní. Pri pravidelnom podávaní hrozí strata účinku v prieduškách, avšak riziko kardiálnych nežiaducich účinkov skôr stúpa (potenciálne až fatálna arytmia!). V súčasnosti používané SABA (albuterol / salbutamol, levalbuterol a pirbuterol) majú len málo negatívnych kardiovaskulárnych účinkov. V minulosti používané SABA izoprenalín a fenoterol sa najmä vo vyšších dávkach spájali s ťažkými až fatálnymi následkami.

Systémové glukokortikosteroidy

Úloha v liečbe – Systémové GCS použité podľa potreby pri hroziacej alebo už vzniknutej exacerbácii zabezpečujú prevenciu jej progresie, redukovú potrebu vyhľadať pohotovosť a hospitalizáciu a sú prevenciou skorého relapsu po ošetrovaní na pohotovosti. Pomáhajú teda významne redukovať morbiditu na astmu. Maximum účinku systémových GCS pri akútnej astme sa dostaví až za 4-6 hodín. Preferuje sa perorálna liečba, ktorá je rovnako efektívna ako

intravenózne podanie hydrokortizónu¹²³. Typická krátkodobá liečba exacerbácie perorálnym GCS je 40-50 mg¹²⁴ prednizolónu / ekvivalentu denne počas 5 až 10 dní, v závislosti od závažnosti exacerbácie. Ak príznaky ustúpia a pľúcne funkcie dosiahnu pacientove maximum, možno liečbu perorálnymi GCS ukončiť / znížiť za podmienky, že liečba ICS pokračuje¹¹⁶. Intramuskulárne podanie GCS nemá z hľadiska prevencie relapsu žiadnu výhodu oproti krátkodobému podávaniu perorálnych GCS^{123,125}. V prípade, že je potrebné nasadiť systémové GCS viac ako trikrát do roka, treba prehodnotiť plán manažmentu astmy (dôkaz C).

Vedľajšie účinky – Vedľajšie účinky krátkodobo podávanej vysokej dávky systémovej kortikoterapie sú zriedkavé. Patria sem reverzibilné abnormality metabolizmu glukózy, zvýšený apetít, retencia tekutín, prírastok na hmotnosti, zaokrúhlenie tváre, zmeny nálady, hypertenzia, vred žalúdka a aseptická nekróza femuru.

Anticholínergiká

Úloha v liečbe – Do skupiny anticholínergických bronchodilatancií používaných pri astme patria ipratropium bromid a oxitropium bromid. Inhalačný ipratropium bromid je pri astme menej účinnou uvoľňovacou liečbou než SABA. Metaanalýza štúdií s inhalačným ipratropium bromidom v kombinácii s inhalačným β_2 -mimetikom pri akútnej astme dokázala, že anticholínergikum poskytuje mierne, ale štatisticky významné zlepšenie pľúcnych funkcií a znižuje riziko prijatia do nemocnice¹²⁶. Výhody ipratropium bromidu v dlhodobom manažmente astmy sa nepotvrdili, považuje sa však za alternatívnu bronchodilatačnú liečbu u pacientov, ktorí majú pri užívaní SABA vyššie uvedené nežiaduce účinky.

Tiotropium bromid je dlho účinkujúci inhalačný liek s anticholínergickým účinkom, indikovaný v dávke jedenkrát denne pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc. Tento liek sa zatiaľ nepodrobil skúškam pre použitie v dlhodobom manažmente astmy a ne získal od FDA indikáciu na použitie v liečbe astmy⁶.

Vedľajšie účinky – Inhalácia anticholínergík môže spôsobiť suchosť úst a horkú chuť. Nežiaduce účinky na sekréciu hlienu sa nepotvrdili¹²⁷.

Teofylín

Úloha v liečbe – Na úľavu od príznakov astmy sa môže použiť krátkodobý účinkujúci teofylín¹²⁸. Úloha teofylínu v liečbe exacerbácií však ostáva kontroverzná. Krátkodobý účinkujúci teofylín môže byť bez prídavného bronchodilatačného účinku oproti adekvátnym dávkam SABA, môže však stimulovať respiráciu.

Vedľajšie účinky – Teofylín má potenciál významných vedľajších účinkov, hoci týmto sa vo všeobecnosti možno vyhnúť primeraným dávkovaním a monitorovaním. Krátkodobý účinkujúci teofylín by sa nemal podávať pacientom, ktorí už užívajú teofylín s riadeným uvoľňovaním a neoverí sa, že sérová koncentrácia teofylínu je nízka.

Krátko účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká

Krátkodobo účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká sú vhodné na použitie len u malej skupiny pacientov, ktorí nie sú schopní užívať inhalačnú liečbu. Ich používanie sa spája s vyšším výskytom nežiaducich účinkov, typických pre β_2 -mimetiká.

Komplementárna a alternatívna medicína

Úloha komplementárnej a alternatívnej medicíny je v liečbe astmy limitovaná, tieto postupy sa preskúmali iba čiastočne a ich účinnosť sa zväčša nepotvrdila. Tieto modality sa nevalidovali veľkými multicentrovými placebom kontrolovanými randomizovanými štúdiami. Psychoterapeutický vplyv terapie tvorí časť placebo efektu pri každej liečbe a tento aspekt zohráva pri alternatívnych metódach významnú úlohu. Bez tejto relatívnej účinnosti alternatívnych postupov však ich efektivita ostáva nejasná¹²⁹. Ani benefit diétnych doplnkov, vrátane liečby selénom¹³⁰ sa nepotvrdil.

Alternatívne postupy nesmú byť náhradou štandardnej liečby!

Vedľajšie účinky – Alternatívne postupy môžu byť potenciálne nebezpečné.

2.2. LIEČBA ASTMY U DETÍ

Spôsob podania liekov

Základom liečby astmy u detí všetkých vekových kategórií je inhalačná liečba. Takmer všetky deti je možné naučiť používať efektívne inhalačnú liečbu. Aby bola liečba účinná, vyžadujú rôzne vekové kategórie rôzne typy inhalátorov. Dávka dodaná konkrétnym inhalátorom do pľúc dieťaťa je málokedy známa a medzi rôznymi inhalátormi sú rozdiely. Tento fakt treba mať na zreteli vždy, keď sa mení inhalačná pomôcka. Výber inhalačnej pomôcky by mal zohľadniť účinnosť dodávky lieku do pľúc, náklady, bezpečnosť, jednoduchosť použitia, spoľahlivosť a dokumentáciu o jeho používaní v danej vekovej skupine pacientov¹³¹⁻¹³³. Vzhľadom na vyšší komfort používania, účinnejšiu depozíciu lieku v pľúcach, nižšie riziko vedľajších účinkov a nižšie náklady sa pred nebulizačnou liečbou uprednostňuje dávkovací aerosólový inhalátor (MDI) s objemovým nadstavcom (spacerom). Na základe týchto faktov sa vytvorila všeobecná stratégia na voľbu inhalátorov u detí (Tabuľka 2.2-1).

Nadstavce zachytávajú veľké častice liečiva, ktoré by sa normálne deponovali v orofaryngu, čím redukujú výskyt lokálnych nežiaducich účinkov a systémovú dostupnosť inhalovaného lieku. To je dôležité najmä pri podávaní ICS s nízkym metabolizmom prvého prechodu pečeňou (beklometazón dipropionát, flunizolid, tramcinólon a budezonid) prostredníctvom MDI. Počas akútnych záchvatov astmy sa má MDI používať výlučne s nadstavcom, pretože v tejto situácii dieťa nemusí byť schopné správne koordinovať inhaláciu so spustením MDI. Ak nie je dostupný komerčne vyrábaný nadstavec, je možné použiť aj doma vyrobenú inhalačnú komôrku (napríklad z plastovej fľaše z 500 ml nápoja)¹³⁴. Nebulizátory majú relatívne nepresné dávkovanie, sú drahé, časovo náročné na použitie a starostlivosť a vyžadujú údržbu. Rezervujú sa

Tabuľka 2.2-1. **Voľba inhalačnej pomôcky u detí s astmou***

Veková skupina	Preferovaná pomôcka	Alternatívna pomôcka
Mladší ako 4 roky	Dávkovací aerosólový inhalátor aktivovaný stlačením, plus vhodný nadstavec s tvárovou maskou	Nebulizácia pomocou tvárovej masky
4-6 rokov	Dávkovací aerosólový inhalátor aktivovaný stlačením, plus vhodný nadstavec s náustkom alebo s tvárovou maskou	Nebulizátor s náustkom alebo s tvárovou maskou
Nad 6 rokov	Práškový inhalátor <i>alebo</i> dychom aktivovaný dávkovací aerosólový inhalátor, alebo dávkovací aerosólový inhalátor s nadstavcom a náustkom	Nebulizátor s náustkom
*Na základe účinnosti depozície do pľúc, pomeru efektivity – náklady (cost-benefit), bezpečnosti, jednoduchosti používania a spoľahlivosti.		

pre deti, ktoré nemôžu používať iné inhalačné pomôcky. V prípade ťažkej akútnej exacerbácie astmy sa často uprednostňuje nebulizátor, hoci MDI s nadstavcom je rovnako efektívny¹³⁵.

Lieky na kontrolu astmy

Kontroléry u detí zahŕňajú inhalačné a systémové GCS, modifikátory leukotriénov, LABA, teofylín, kromóny a dlhodobé účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká.

Inhalačné glukokortikosteroidy

Úloha v liečbe – ICS sú najúčinnnejšou kontrolujúcou liečbou u detí, a preto sa odporúčajú na liečbu astmy u detí všetkých vekových skupín. Tabuľka 2.2-2 uvádza približné ekvipotentné dávky rôznych ICS podávaných prostredníctvom rozličných inhalačných pomôcok.

Deti staršie ako 5 rokov. Štúdie závislosti medzi dávkou a odpoveďou na liečbu a titrácie dávky u detí^{136,137} ukazujú výrazné a rýchle zlepšenie príznakov a pľúcnych funkcií už pri nízkych dávkach ICS (ekvivalent 100-200 μg budezonidu denne)¹³⁸⁻¹⁴². Ľahký stupeň ochorenia sa takýmito dávkami dá dobre kontrolovať u väčšiny pacientov.¹⁴⁰ Skoré nasadenie inhalačného budezonidu viedlo k zlepšeniu kontroly astmy s menšou potrebou ďalších liekov¹⁴³. Niektorí pacienti potrebujú na dosiahnutie optimálnej kontroly astmy a efektívnej ochrany voči záťažou indukovanej astme vyššie dávky (ekvivalent 400 $\mu\text{g}/\text{deň}$ budezonidu). Len menšia časť pacientov potrebuje liečbu vysokými dávkami ICS^{141,142}. U detí nad 5 rokov udržiavacia liečba ICS kontroluje príznaky astmy, znižuje frekvenciu akútnych exacerbácií a počet hospitalizácií, zlepšuje kvalitu života, pľúcne funkcie aj bronchiálnu hyperreaktivitu a redukuje záťažou indukovanú bronchokonstrikciu¹³. Kontrola príznakov a zlepšenie pľúcnych funkcií nastupujú rýchlo (1-2 týždne), avšak

Tabuľka 2.2-2. **Odhadované ekvipotentné denné dávky inhalačných glukokortikosteroidov pre deti†**

Liek	nízka denná dávka (µg)	stredná denná dávka (µg)	vysoká denná dávka (µg)‡
Beklometazón dipropionát*	100-200	>200-400	>400
Budezonid**	100-200	>200-400	>400
Budezonid nebulizovaný	250-500	>500-1000	>1000
Ciklezonid**	80-160	>160-320	>320
Flunizolid	500-750	>750-1250	>1250
Flutikazón propionát	100-200	>200-500	>500
Mometazón furoát**	100-200	>200-400	>400
Triamcinolón acetonid	400-800	>800-1200	>1200

† Porovnanie sa odvíja od údajov o účinnosti

‡ U pacientov, ktorí potrebujú vysoké dávky dlhšie než len na krátke obdobie, treba posúdiť alternatívu kombinácie kontrolórov. Maximálne odporúčané dávky sú arbitrárne, avšak s ich prolongovaným podávaním, prípadným ďalším zvýšením dávky, sa spája zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov bez jednoznačného zvýšenia klinického účinku.

* pri prípravkoch s HFA roztokom beklometazónu je ekvivalent polovičný!

** U pacientov s ľahkou astmou schválené aj na podávanie jedenkrát denne.

Poznámky

- Najdôležitejším faktorom pre správne dávkovanie je posúdenie reakcie pacienta na liečbu. Lekár má monitorovať odpoveď pacienta na liečbu v zmysle dosiahnutej kontroly astmy a dávku adekvátne upravovať. Po dosiahnutí kontroly astmy treba dávku titrovať na **minimálnu** potrebnú na udržanie kontroly, čím sa znižuje možnosť nežiaducich účinkov.
- Označenie nízkej, strednej a vysokej dávky je arbitrárne, vytvorené podľa stanoviska výrobcu. Jednoznačné potvrdenie vzťahu medzi dávkou a odpoveďou neplatí pre všetkých pacientov rovnako, vyššie dávky nemusia byť automaticky efektívnejšie, ale je vyššia pravdepodobnosť, že sa budú spájať s vyšším rizikom nežiaducich účinkov.

dosiahnutie maximálneho zlepšenia hyperreaktivity dýchacích ciest vyžaduje dlhší čas (mesiace) a niekedy aj vyššie dávky¹³. Ak sa preruší liečba ICS, kontrola astmy sa v priebehu týždňov až mesiacov stratí¹³.

Deti 5. ročné a mladšie. Liečba ICS u detí 5-ročných a mladších má vo všeobecnosti rovnaké klinické účinky ako u starších detí, ale vzťah medzi dávkou a odpoveďou je menej preskúmaný. Klinická reakcia sa môže líšiť v závislosti od inhalátora a schopnosti dieťaťa používať inhalátor správne. Pri používaní nadstavca dochádza u väčšiny pacientov pri dennej dávke ≤400 µg ekvivalentu budezonidu k takmer maximálnemu účinku^{144,145}. Používanie ICS nevyvoláva u pacientov remisiu astmy a astma sa po prerušení liečby vráti¹⁴⁶.

Klinické výhody intermitentnej liečby systémovými alebo inhalačnými GCS u detí s intermitentným, vírusmi indukovaným pískaním ostávajú kontroverzné. Kým niektoré štúdie u starších detí zistili malý benefit liečby, štúdia u mladších detí nepotvrdila účinok na výskyt pískania¹⁴⁷. Nedokázalo sa, že udržiavacia liečba nízkou dávkou ICS je účinná v prevencii skorého prechodného pískania^{144,147,148}.

Vedľajšie účinky – Väčšina štúdií vyhodnocujúcich systémové účinky ICS sa realizovala u detí starších ako 5 rokov.

Rast. Pri hodnotení účinku ICS na rast detí s astmou treba zvážiť potenciálne interferujúce faktory. U mnohých detí s astmou liečených ICS sa zaznamenalo zníženie intenzity rastu na konci prvej dekády života¹⁴⁹. Táto znížená intenzita rastu pokračuje zhruba do 15. roku a spája sa s oneskoreným nástupom puberty. Spomalenie pubertálneho rastu je spojené aj s oneskorením maturácie skeletu, takže kostný vek dieťaťa korešponduje s jeho výškou^{149,150}. Konečná výška v dospelosti nie je znížená, pacient ju však dosiahne neskôr. Treba zdôrazniť, že užívanie 400 µg inhalačného budezonidu (resp. ekvivalentu) denne má menší vplyv na rast než má nízky socioekonomický status¹⁵⁰. Tabuľka 2.2-3 sumarizuje výsledky štúdií o ICS a raste.

Kosti. Potenciálne klinicky relevantné nežiaduce účinky ICS na kosti u detí sú osteoporóza a fraktúra. Niekoľko prierezových a longitudinálnych epidemiologických štúdií hodnotilo účinky dlhodobého užívania ICS na tieto faktory^{140,152-158}. Závěry sumarizuje tabuľka 2.2-4.

Os hypotalamus-hypofýza-nadoblička (HPA). Hoci existujú rozdiely medzi rôznymi ICS a inhalátormi, liečba ICS v dávkach menej než 200 µg budezonidu / ekvivalentu denne sa u detí za normálnych okolností nespája so signifikantnou supresiou HPA osi. Pri vyšších dávkach je možné senzitívnymi metódami zistiť malé zmeny HPA osi¹⁵⁷. Klinická relevancia týchto výsledkov nie je jasná, v štúdiách s ICS sa nevyskytli žiadne informácie o adrenálnej kríze. Adrenálna kríza sa však opísala u detí liečených extrémne vysokými dávkami ICS¹⁵⁹.

Tabuľka 2.2-3. **Súhrn: Glukokortikosteroidy a rast detí¹⁴⁹⁻¹⁵¹**

- Nekontrolovaná alebo ťažká astma negatívne ovplyvňuje rast a definitívnu výšku pacienta v dospelosti.
- Pri dávke ICS 100-200 µg budezonidu (resp. ekvivalentu)/ deň žiadna dlhodobá kontrolovaná klinická štúdia nedokázala štatisticky alebo klinicky signifikantný nežiaduci efekt na rast.
- Retardácia rastu je v krátkodobých aj v dlhodobých štúdiách závislá od dávky – retardácia rastu sa vyskytuje pri všetkých ICS pri užívaní vysokých dávok. Pri rôznych inhalátoroch a rôznych GCS sú významné rozdiely v ich účinkoch na retardáciu rastu.
- Rôzne vekové skupiny sa líšia ich citlivosťou voči účinkom ICS na retardáciu rastu, deti vo veku 4-10 rokov sú citlivejšie než skupina dospievajúcich pacientov.
- GCS indukované zmeny v rýchlosti rastu počas prvého roku liečby sa zdajú byť dočasné.
- Deti s astmou liečené ICS dosahujú normálnu výšku v dospelosti, ale v neskoršom veku.

Tabuľka 2.2-4. **Súhrn: Kosti a glukokortikosteroidy u detí**^{13,152,153}

- Žiadne štúdie nepotvrdili signifikantne vyššie riziko fraktúr u detí užívajúcich ICS.
- Užívanie perorálnych alebo systémových GCS zvyšuje riziko fraktúr. Riziko fraktúry vzrastá so stúpajúcou dávkou a dĺžkou liečby, s 32% nárastom po 4 cykloch liečby; používanie ICS znižuje potrebu systémovej liečby.
- Kontrolované longitudinálne štúdie trvajúce 2-5 rokov a niekoľko prierezových štúdií nezistili žiadne nežiaduce účinky liečby ICS na minerálnu hustotu kostí u detí.
- Neexistujú prospektívne štúdie, ktoré by sledovali deti liečené ICS do obdobia dosiahnutia vrcholovej minerálnej hustoty kostí.

Katarakta. V súvislosti s ICS sa u detí nepozoroval zvýšený výskyt katarakty³⁴.

Účinky na centrálny nervový systém. Hoci sa v izolovaných prípadoch pri ICS pozorovalo hyperaktívne správanie, agresivita, insomnia, nepokojné správanie a poruchy koncentrácie, v dvoch dlhodobých kontrolovaných štúdiách s inhalačným budezonidom, ktoré zahŕňali viac než 10000 liečebných rokov, sa nezistil vzostup výskytu takýchto prejavov¹⁴⁰.

Kandidóza dutiny ústnej, zachrípnutie a krvné podliatiny. Klinicky signifikantné poškodenie sliznice nebýva u detí liečených inhalačnými alebo systémovými GCS problémom. Tento vedľajší účinok je pravdepodobnejší pri súčasnom užívaní antibiotík, pri vysokých denných dávkach ICS a v prípade niektorých inhalačných pomôcok. Nadstavce znižujú incidenciu orálnej kandidózy¹⁶⁰. Dobrou prevenciou je vyplachovanie úst¹⁶⁰. Výskyt zachrípnutia alebo ďalších evidentných zmien hlasu počas liečby budezonidom je podobný placebo³⁰. Liečba priemernou dennou dávkou 500 µg budezonidu počas 3 až 6 rokov sa nespája so zvýšenou tendenciou k tvorbe krvných podliatin³⁴.

Vedľajšie účinky na zuby. Liečba ICS sa nespája so zvýšeným výskytom zubného kazu. Zvýšenie stupňa zubnej erózie zaznamenané u detí s astmou môže byť zapríčinené zníženým pH v ústach, ktoré môže byť spôsobené inhaláciou β_2 -mimetík¹⁶².

Ďalšie lokálne vedľajšie účinky. Ani pri dlhodobom užívaní ICS sa nepozorovala zvýšená incidencia infekcií dolných dýchacích ciest, vrátane tuberkulózy.

Modifikátory leukotriénov

Deti staršie ako 5 rokov. Modifikátory leukotriénov (LTRA) majú klinický efekt u detí starších ako 5 rokov, a to pri astme všetkých stupňov závažnosti¹⁶³⁻¹⁶⁷, ale tento efekt je vo všeobecnosti menší než efekt nízkej dávky ICS¹⁶⁸. LTRA zabezpečujú čiastočnú ochranu voči námahou indukovanej bronchokonstrikcii počas niekoľkých hodín po podaní, bez straty bronchoprotektívneho účinku¹⁶⁹. Ako prídavná liečba u detí, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť kontrolu nízkou dávkou ICS, zabezpečujú LTRA mierne klinické zlepšenie, vrátane signifikantnej redukcie exacerbácií^{170,171}. U detí so stredne ťažkou perzistujúcou astmou je však kombinácia ICS+LTRA menej účinná, ako zvýšenie ICS na strednú dávku¹⁷².

Deti 5 ročné a mladšie. Okrem vyššie spomínaného účinku^{173,174} redukujú LTRA u detí vo veku 2-5 rokov s anamnézou intermitentnej astmy vírusmi indukované exacerbácie¹⁷⁴.

Vedľajšie účinky – V súvislosti s užívaním LTRA sa u detí nezistili negatívne skutočnosti.

Dlho účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká

Úloha v liečbe – Dlho účinkujúce β_2 -mimetiká (LABA) sa používajú ako prídavná liečba u detí starších ako 5 rokov, u ktorých sa nedosiahla kontrola astmy strednou dávkou ICS, alebo ako jednorazové podanie pred intenzívnou telesnou záťažou. Monoterapiu LABA sa treba vyhnúť⁸².

Deti staršie ako 5 rokov. LABA sa študovali najmä u detí starších ako 5 rokov v indikácii prídavnej liečby u pacientov s nedostatočne kontrolovaným ochorením na nízkych a stredných dávkach ICS. Vo väčšine štúdií^{55,175-179} sa zistilo významné zlepšenie hodnoty vrcholového prietoku (PEF) a ďalších pľúcnych funkcií. Účinok na ostatné sledované parametre, ako sú príznaky a spotreba SABA, bol menej konzistentný a dokázal sa len v približne polovici realizovaných štúdií. Nedokázalo sa, že by prídavná liečba LABA znižovala frekvenciu exacerbácií¹⁸⁰. Inhalácia jednej dávky LABA efektívne blokuje námahou indukovanú bronchokonstrikciu po dobu niekoľkých hodín¹⁸¹. Pri dennej liečbe sa trvanie protektívneho účinku čiastočne redukuje¹⁸¹, efekt je však dlhší než pri SABA.

Kombinované prípravky v jednom inhalátore (LABACS) sa uprednostňujú pred LABA a ICS podávanými oddelene. Fixná kombinácia LABACS zabezpečuje, že LABA sa vždy podá s ICS.

Deti 5 rokov a mladšie. Účinok LABA sa v tejto vekovej skupine doteraz adekvátne nepreskúmal. Kombinovaná liečba s budezonidom a formoterolom, použitá ako udržiavacia aj záchranná liečba, dokázateľne redukovala exacerbácie astmy u štvorročných a starších detí so stredne ťažkou až ťažkou astmou¹⁸².

Vedľajšie účinky – Napriek tomu, že deti dobre tolerujú LABA aj pri dlhodobom užívaní, pre nekonzistentné výsledky štúdií o ich účinku na exacerbácie astmy¹⁸⁰, sa v prípade potreby viac ako jedného kontrolujúceho lieku, neodporúčajú LABA ako lieky prvej voľby. Ak sa podávajú, mali by sa LABA použiť len v kombinácii s adekvátnou dávkou ICS, prednostne vo fixnej kombinácii.

Teofylín

Úloha v liečbe – Dokázalo sa, že teofylín je účinný ako monoterapia, aj ako prídavná liečba k inhalačným alebo perorálnym GCS u detí starších ako 5 rokov. Je signifikantne účinnejší ako placebo z hľadiska kontroly denných a nočných príznakov a zlepšenia pľúcnych funkcií¹⁸³⁻¹⁸⁵. Udržiavacia liečba poskytuje minimálny ochranný účinok voči námahou indukovanej bronchokonstrikcií¹⁸⁶.

Teofylín ako prídavná liečba dokázateľne zlepšuje kontrolu astmy a znižuje

udržiavaciu dávku ICS potrebnú u detí s ťažkou astmou liečených inhalačnými alebo perorálnymi GCS^{187,188}. Určitý klinický účinok sa zistil aj v niekoľkých štúdiách u detí pod 5 rokov. Všeobecne platí, že účinnosť teofylínu je nižšia než účinnosť nízkej dávky ICS.

Eliminácia teofylínu kolíše interindividuálne až desaťnásobne. Meranie plazmatických hladín teofylínu nie je potrebné u inak zdravých ľudí, ak sa indikujú dávky menej než 10 mg/kg/deň. Pri potrebe vyššej dávky, alebo pri užívaní liekov zvyšujúcich hladinu teofylínu, je potrebné hladinu teofylínu v plazme zmerať 2 hodiny pred podaním nasledujúcej dávky.

Vedľajšie účinky – Najčastejšími vedľajšími účinkami teofylínu sú anorexia, nauzea, vracanie a bolesti hlavy¹⁸⁹. Môžu sa vyskytnúť aj mierna stimulácia centrálného nervového systému, palpitácie, tachykardia, arytmie, bolesti brucha, hnačky a zriedka krvácanie zo žalúdka. Uvedené účinky sa vyskytujú najmä pri dávke vyššej než 10 mg/kg/deň. Riziko nežiaducich účinkov sa znižuje, keď sa liečba začne dennou dávkou okolo 5 mg/kg/deň a postupne sa zvyšuje na 10 mg/kg/deň. Veľké predávkovanie teofylínom môže byť fatálne.

Kromóny (kromoglykát sodný a nedokromil sodný)

Úloha v liečbe – Kromóny majú v dlhodobej liečbe astmy u detí limitovanú úlohu. Z jednej metaanalýzy vyplynulo, že dlhodobá liečba kromoglykátom nie je v manažmente astmy u detí signifikantne lepšia než placebo¹⁹⁰. Ďalší prehľad potvrdil superioritu nízkej dávky ICS nad kromoglykátom pri perzistujúcej astme a keďže tieto štúdie nemali rameno s placebom, účinnosť kromoglykátu nebolo možné potvrdiť. Z hľadiska bezpečnosti sa medzi jednotlivými ramenami liečby nezistili rozdiely¹⁹¹.

Pri nedokromile sa nepotvrdilo zníženie exacerbácií a ani ovplyvnenie ďalších parametrov astmy nebolo významnejšie oproti placebo. Podanie jednej dávky kromoglykátu alebo nedokromilu ovplyvňuje ale bronchospazmus indukovaný námahou alebo studeným vzduchom¹⁹². Štúdií ohľadom používania týchto liekov u detí do 5 rokov je málo a ich výsledky nie sú jednoznačné.

Vedľajšie účinky – U časti pacientov liečených kromónmi sa vyskytujú kašeľ, iritácia hrdla a bronchokonstrikcia. Najčastejšími vedľajšími účinkami nedokromilu sú pachuť v ústach, bolesti hlavy a nauzea¹⁹³.

Dlho účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká

Liečba dlho účinkujúcimi perorálnymi β_2 -mimetikami, ako sú pomaly sa uvoľňujúce preparáty salbutamolu, terbutalínu a bambuterolu, znižuje nočné príznaky astmy^{194,195}. Ich používanie sa však neodporúča vzhľadom k potenciálnym vedľajším účinkom ako stimulácia kardiovaskulárneho systému, úzkosť a tras kostrových svalov. V prípade ich použitia treba individualizovať dávkovanie a monitorovať terapeutickú odpoveď, aby sa obmedzili vedľajšie účinky¹⁹⁶. Liečba dlho účinkujúcimi perorálnymi β_2 -mimetikami poskytuje len malú alebo žiadnu ochranu voči námahou indukovanej bronchokonstrikcii.

Systémové glukokortikosteroidy

Vzhľadom na vedľajšie účinky pri dlhodobejšom užívaní treba systémové GCS u detí s astmou obmedziť na liečbu akútnych ťažkých exacerbácií astmy.

Uvoľňovače

Rýchlo účinkujúce β_2 -mimetiká a krátkodobo účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká

Úloha v liečbe – Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká (SABA) sú najúčinnejšou bronchodilatačnou liečbou, a preto sa preferujú pri akútnej astme u detí všetkých vekových skupín. Inhalačná cesta zabezpečuje rýchlejší bronchodilatačný účinok pri nižšej dávke a s menším počtom vedľajších účinkov než perorálne alebo intravenózne podanie¹¹⁸. Okrem toho inhalačná liečba poskytuje signifikantnú ochranu voči námahou indukovanej bronchokonstrikcii po dobu 0,5 až 2 hodiny od podania¹⁹⁷. Tento účinok sa nepozoruje pri systémovom podaní¹⁹⁸. Perorálna liečba sa rezervuje predovšetkým pre malé deti, ktoré nedokážu používať inhalačnú liečbu.

Vedľajšie účinky – Tras kostrových svalov, bolesti hlavy, palpitácie a mierna agitácia sú najčastejšími ťažkosťami, ktoré sa vyskytujú najmä pri použití vysokých dávok¹⁹⁹.

Anticholínergiká.

Úloha v liečbe – Inhalačné anticholínergiká sa v dlhodobej liečbe astmy u detí neodporúčajú²⁰⁰.

2.3. MANAŽMENT ASTMY U DETÍ VO VEKU 5 ROKOV A MLADŠÍCH

V kategórii detí do 6 rokov života treba brať do úvahy špecifické problémy. Ťažkosti sa týkajú diagnostiky astmy a nedostatku údajov o novších liečebných postupoch. V porovnaní so staršími deťmi je odlišná aj účinnosť a bezpečnosť liekov a inhalačných pomôcok. Lekári, ktorí sa starajú o deti tejto vekovej skupiny, musia zohľadňovať širokú škálu príznakov a symptómov, ktoré sa viažu na ochorenia detského veku.

Cieľom liečby aj v tejto vekovej skupine ostáva zabezpečiť a udržať ochorenie pod kontrolou počas čo najdlhšieho obdobia s dôrazom na bezpečnosť liečby, potenciálne nežiaduce účinky a náklady na liečbu.

Diagnostika astmy u detí vo veku 5 rokov a mladších

Diagnóza astmy u detí do 6 rokov je pomerne obtiažna. Opakujúce sa príznaky pískania na hrudníku a kašeľ sú časté aj u detí, ktoré nemajú astmu, predovšetkým u detí vo veku do 3 rokov. Pískanie na hrudníku sa zvyčajne spája s vírusovým ochorením – u detí do 2 rokov najmä s vírusom RSV,

u starších predškolských detí s ďalšími respiračnými vírusmi. Vo vekovej skupine detí do 6 rokov sa všeobecne akceptovali tri kategórie opakujúcich sa záchvatov pískania:

- *Prechodné skoré pískanie.* Objavuje sa v prvých 3 rokoch a deti z neho často vyrastú. Spája sa obvykle s predčasným pôrodom dieťaťa a s pozitívnou fajčiarskou anamnézou u rodičov.
- *Pretrvávajúce pískanie so skorým nástupom* (pred 3. rokom života). V typickom prípade ide o opakované stavy pískania na hrudníku, ktoré sa viažu na akútne vírusové infekcie respiračného traktu, bez prítomnosti atopie a bez rodinnej anamnézy atopie. Príznaky obvykle pretrvávajú počas celého predškolského obdobia a u veľkého percenta detí pretrvávajú aj vo veku 12 rokov.
- *Pískanie s neskorým nástupom / astma.* V tomto prípade ide o astmu, ktorá často pretrváva počas celého detstva až do dospelosti. V typickom prípade majú deti atopickú anamnézu, často spojenú s ekzémom. Patologický nález na dýchacích cestách je charakteristický pre astmu.

Úvodné vyšetrenie u detí je potrebné zamerať na:

- **anamnézu príznakov a objektívny nález**
- **zvážiť a vylúčiť alternatívnu diagnózu.**

Pre diagnózu astmy sú veľmi charakteristické nasledovné príznaky: časté epizódy pískania (častejšie než jedenkrát mesačne), kašeľ alebo pískanie indukované námahou, nočný kašeľ v obdobiach bez vírusových infekcií, neprítomnosť sezónnej variability pískania a príznaky, ktoré pretrvávajú po 3. roku života. Na predpovedanie astmy v neskoršom detskom veku je možné použiť jednoduchý klinický index, ktorý sa zakladá na prítomnosti pískania pred 3. rokom života a prítomnosti jedného z hlavných rizikových faktorov (anamnéza astmy u rodičov, atopický ekzém u dieťaťa, senzibilizácia na inhalačné alergény), alebo dvoch z troch vedľajších rizikových faktorov (senzibilizácia na potravinové alergény, eozinofília, pískanie bez prechladnutia a alergická rinitída). Príznaky, ktoré pravdepodobnosť astmy zvyšujú alebo znižujú, sumarizuje tabuľka 2.3-1.

V rámci diferenciálnej diagnostiky sa musia vylúčiť alternatívne príčiny opakovaných pískotov:

- Chronická rinosinusitída
- Gastroezofágový reflux
- Opakované vírusové infekcie dolných dýchacích ciest
- Cystická fibróza
- Bronchopulmonálna dysplázia
- Tuberkulóza
- Kongenitálne malformácie spôsobujúce zúženie vnútrohrudníkových dýchacích ciest
- Aspirácia cudzieho telesa
- Syndróm primárnej dyskinézy cílíí
- Imunodeficiencia
- Vrodené vývojové chyby srdca

Rozvoj príznakov v novorodeneckom období, príznaky spojené so zvracaním,

príznaky viazané na jedno pľúcne krídlo alebo jednu oblasť pľúc a kardio-vaskulárne príznaky svedčia o alternatívnej diagnóze a vyžadujú ďalšie vyšetrenia.

Tabuľka 2.3-1. Charakteristické príznaky, ktoré pravdepodobnosť astmy:	
z v y š u j ú	z n i ž u j ú
Viac ako 1 z nasledujúcich príznakov: známky expiračnej dýchavice, kašeľ, pocit zovretého hrudníka, namáhavé dýchanie	Príznaky len v súvislosti s akútnou respiračnou infekciou
Príznaky sa opakujú, najmä ráno a v noci, v súvislosti s námahou, v súvislosti s kontaktom s alergénmi (napr. zvieratá), v chladnom a vlhkom prostredí	Izolovaný kašeľ bez expiračnej dýchavice
Osobná anamnéza atopie	Produktívny charakter kašľa
Rodinná anamnéza astmy a atopie	Pocity závratu, alebo bolesti hlavy
Fyzikálny nález expiračného dyspnoe	Opakovane zisťovaný fyziologický auskultačný nález počas symptómov
Anamnéza priaznivej odpovede na liečbu	Bez priaznivej odpovede na liečbu
	Normálne hodnoty PEF alebo spirometrie
	Klinické príznaky svedčiace pre iné ochorenie

Astma u detí do 2 rokov

Opakované záchvaty expiračnej dýchavice obvykle vyprovokuje vírusová infekcia a odpoveď na podané lieky je premenlivá. Diferenciálne diagnosticky treba vylúčiť aspiračnú pneumóniu, pneumóniu, bronchiolitídu, tracheomaláciu, nerozpoznané vrodené vývojové chyby a cystickú fibrózu. Predčasný pôrod a nízka pôrodná hmotnosť sú rizikovým faktorom pre opakované záchvaty expiračnej dýchavice.

Testy na diagnostiku a monitorovanie

Aj u detí do 6 rokov diagnóza astmy vychádza z klinického zhodnotenia a z posúdenia príznakov a fyzikálnych nálezov. Užitočnou metódou, ktorou sa dá potvrdiť diagnóza astmy v tejto vekovej skupine, je terapeutický test pomocou SABA a ICS. Výrazné klinické zlepšenie počas liečby a zhoršenie po vynechaní liečby podporuje diagnózu astmy. Diagnostické postupy odporúčané pre staršie deti a dospelých, ako sú meranie reaktivity dýchacích ciest a ukazovateľov zápalu, sú zložité a vyžadujú komplexné vybavenie. Testovanie pľúcnych funkcií, ktoré je obvykle hlavnou metódou diagnostiky

a monitorovania astmy, je u malých detí často nespoľahlivé. Deti vo veku 4-5 rokov je možné naučiť používať výdychomer, ale na zabezpečenie presných výsledkov je potrebný dohľad rodičov. Tieto vyšetrenia sa považujú za doplnkové. Röntgenologické vyšetrenie hrudníka nemusí byť nevyhnutnou súčasťou diagnostického procesu. Vyžaduje sa u detí so závažným ochorením, alebo ak klinické príznaky naznačujú alternatívnu diagnózu.

Diagnostika astmy je predovšetkým klinická! Zakladá sa na rozpoznaní charakteristických a opakujúcich sa symptómov, ktoré nie je možné vysvetliť iným ochorením.

Liečba astmy u detí vo veku 5 rokov a mladších

Základom liečby astmy u detí všetkých vekových kategórií je inhalačná liečba. Takmer všetky deti je možné naučiť používať inhalačnú liečbu efektívne. Na dosiahnutie efektívnej liečby potrebujú rôzne vekové skupiny rôzne typy inhalátorov. Výber inhalátora treba individualizovať (Tabuľka 2.2-1).

Ťažká akútna astma sa u detí do 6 rokov prejavuje:

- neschopnosťou dokončiť celú vetu na jedno nadýchnutie, alebo neschopnosťou hovoriť a piť
- pulz vyšší ako 130/min a počet dychov vyšší ako 50/min u 2-5 ročných detí.

Liečba akútnej astmy v tejto vekovej kategórii je uvedená v tabuľke 2.3-2.

Na základe dostupných informácií sa v súčasnosti nepotvrdila staršia hypotéza, podľa ktorej včasná liečba ICS formou kontinuálnej alebo intermitentnej liečby môže ovplyvniť závažnosť ochorenia v budúcnosti, alebo progresiu ochorenia. ICS sa používajú len na potlačenie symptómov a zlepšenie kvality života dieťaťa. Začatie liečby, alebo jej predlžovanie za účelom zmeny prognózy ochorenia, nie je opodstatnené^{201 - 203}.

Cieľom liečby astmy je udržať dlhodobú kontrolu nad ochorením pomocou najnižších možných dávok liečiv a pri minimálnom riziku nežiaducich účinkov. Stabilizáciu ochorenia môžeme hodnotiť z pohľadu *miery poškodenia* (prevencia chronických príznakov, zníženie spotreby SABA, udržanie takmer normálnych pľúcnych funkcií a zachovanie fyzických a sociálnych aktivít) a z pohľadu *miery rizika* (prevencia opakovaných exacerbácií, pohotovostných návštev u lekára, prevencia zhoršovania pľúcnych funkcií).

U detí, rovnako ako u dospelých, sa odporúča používať krokový prístup, pri ktorom sa veľkosť a frekvencia dávky lieku zvyšuje, alebo znižuje podľa stupňa dosiahnutej kontroly nad ochorením. V prípade liečby najmenších detí je kľúčové posúdenie začiatku pravidelnej dlhodobej liečby a výber primeraných liekov pre dlhodobú liečbu. Tabuľka 2.3-3 uvádza hodnotenie stupňa závažnosti astmy u detí do 6 rokov pred začiatkom dlhodobej liečby a odporúčanie pre počiatočnú liečbu. Tabuľka 2.3-4 uvádza jednotlivé kroky stupňovitého systému liečby. Tabuľka 2.3-5 uvádza kritériá pre hodnotenie kontroly astmy u detí do 6 rokov.

Tabuľka 2.3-2. **Liečba akútnej astmy u detí 5 rokov a mladších**

A. Kyslík

- Astma ohrozujúca život, alebo SpO_2 pod 92% vyžaduje podanie kyslíka maskou alebo nosovou kanylou.
- Prietok musí byť dostatočný na udržanie normálnej saturácie O_2 .

B. Krátko účinkujúce inhalačné β_2 -mimetikum (SABA)

- Podanie lieku tlakovým dávkovačom s inhalačným nastavcom je rovnako účinné ako podanie nebulizátorom (u detí s ľahkou až stredne ťažkou astmou).
- V ambulantných podmienkach je možné podávať 2 až 4 vstreky každých 20-30 minút podľa klinického stavu až do celkovej dávky 10 vstrekov. Podanie vyšších dávok sa môže realizovať len v nemocničnom zariadení (až do dávky 2,5-5 mg salbutamolu).
- Podanie bolusu intravenózneho salbutamolu (15 $\mu\text{g/kg}$) je účinné pri život ohrozujúcej astme.

C. Kortikosteroidy

- Včasné podanie steroidov v perorálnej, alebo rektálnej forme môže zabrániť hospitalizácii a progresii symptómov. Účinok je možné očakávať za 3-4 hodiny.
- Odporúčané dávky: metylprednizolón 0,5-1 mg/kg každých 6 hodín (p.o., i.v., i.m.) počas 1. dňa a každých 12 hodín počas 2. dňa, ďalej 1 mg/kg denne, prednizolón/prednizón 10mg u detí do 2 rokov, 20 mg u 2-5 ročných, hydrokortizón 4 mg/kg i.v. opakovane každých 4-6 hodín. Liečba počas 3 dní obvykle postačuje.
- Inhalačné kortikosteroidy nie sú vhodné pre zvládnutie akútnej astmy.

D. Ipratropium bromid

- V prípade nedostatočnej odpovede na podávané krátkodobé β_2 -mimetikum je možné pridať ipratropium bromid v dávke 250 μg /dávku opakovane v 20-30 minútových intervaloch spolu s krátkodobým β_2 -mimetikom

E. Intravenózny aminofylín

- Podanie sa neodporúča v prípade miernej a stredne ťažkej astmy.
- V prípade ťažkej, život ohrozujúcej astmy sa podáva v nemocničnom ošetrovaní (JIS) úvodná dávka 5mg/kg počas 20 minút. Následne sa pokračuje kontinuálne formou infúzie v dávke do 1 mg/kg/hodinu. Nevyhnutné je monitorovať hladinu teofylínu.

F. Iné možnosti liečby

- Antibiotiká sa ako súčasť liečby akútnej astmy rutinne nepodávajú.
- Magnézium sulfát 40 mg/kg/deň vo forme pomalej infúzie možno použiť v prípade ťažkej astmy, neodpovedajúcej na vyššie uvedenú liečbu

Tabuľka 2.3-3. **Hodnotenie stupňa závažnosti astmy u detí vo veku 5 rokov a mladších a odporúčanie pre počiatočnú liečbu**

závažnosť		Inter- mitentná astma	Perzistujúca astma		
			Ľahká	Stredná	Ťažká
miera zhoršenia	symptómy	≤ 2 dni / týždeň	> 2 dni / týždeň nie denne	denne	viac krát denne
	nočné budenie	0	1-2x mesačne	3-4x / mesiac	> 1x / týždeň
	spotreba salbu- tamolu*	≤ 2 dni / týždeň	> 2 dni / týždeň nie denne	denne	niekoľko x denne
	vplyv na bežnú činnosť	žiadny	minimálne obmedzenia	určité obmedzenia	veľké obmedzenia
miera rizika	exacer- bácia vyžadujúca systémové GCS	0-1 / rok	≥ 2 exacerbácie / 6 mesiacov vyžadujúce systémové GCS, alebo ≥ 4 stavy bronchiálnej obštrukcie / rok v trvaní viac ako deň a súčasne riziko pre perzistenciu astmy		
		Posúdiť závažnosť a interval od poslednej exacerbácie <<- frekvencia a závažnosť sa môžu meniť ->> exacerbácie akejkoľvek intenzity nezávisle od stupňa závažnosti			
Odporúčanie pre počiatočnú liečbu		Krok 1	Krok 2	Krok 3 + zváž krátkodobé podanie perorálnych GCS	
		V priebehu 2-6 týždňov, v závislosti od závažnosti, zhodnotiť dosiahnutú kontrolu astmy. Keď nie je dostatočný účinok v priebehu 4-6 týždňov, zvážiť zmenu liečby alebo inú diagnózu			
* Neplatí pre preventívne podanie z dôvodu fyzickou aktivitou indukovanej BHR					

Tabuľka 2.3-4. Stupňovitý systém liečby pre deti vo veku 5 rokov a mladších			
Krok č. 1	Krok č. 2	Krok č.3	Krok č. 4
Lahká intermit. astma	Perzistujúca astma		
	počiatočná liečba	čiasťočne kontrolovaná	nedostatočná kontrola
SABA inhalačne	ICS 200 µg / deň alebo LTRA	ICS 400 µg /deň alebo ICS 200 µg /denne + LTRA	U detí na kombinácii ICS 200 µg + LTRA zvýš dávku ICS na 400 µg / deň
		U detí na monoterapii LTRA pridaj ICS 200 µg / deň	U detí s ICS 400 µg / deň zvýš dávku ICS na 800 µg / deň, alebo pridaj LTRA alebo pridaj LABA
Dávka ICS je v uvádzaná pre ekvivalent budezonidu			

Tabuľka 2.3-5. Kritériá pre hodnotenie kontroly astmy u pacientov vo veku 5 rokov a mladších				
Miera kontroly		Dobre kontrolovaná	Čiasťočne kontrolovaná	nekontrolovaná
ukazovatele	symptómy	< 2 dni / týždeň	> dni / týždeň	viac x počas dňa
	nočné budenie	< 1x / mesiac	> 1x / mesiac	> 1x / týždeň
	vplyv na bežnú činnosť	žiadny	určité obmedzenia	veľké obmedzenia
	spotreba SABA*	≤ 2 dni / týždeň	> 2 dni / týždeň	niekoľko x / deň
riziko	exacerbácia vyžadujúca systémové GCS	0 – 1 / rok	2 – 3 / rok	> 3 / rok
	Vedľajšie účinky liečby	Intenzita vedľajších účinkov liečby sa môže meniť od žiadnych až po veľmi závažné. Miera intenzity nekorešponduje s úrovňou kontroly, ale musí sa posudzovať pri celkovom hodnotení rizika.		
Odporúčané kroky pre liečbu		- Ponechať súčasnú liečbu - Pravidelná kontrola á 1-6 mes. - Zváž zníženie, ak trvá dobrá kontrola > 3 mesiace	- Zvýš o 1 krok - Prehodnoť o 2-6 týždňov - Keď nie je zlepšenie o 4-6 týžd., zváž inú dg. alebo uprav liečbu - V prípade vedľ. účinkov zváž alternatívnu liečbu	- Zváž krátkodobu perorálne GCS - Zvýš o 1-2 kroky - Prehodnoť o 2 týždne - Keď nie je zlepšenie v 4-6 týžd., zváž inú dg. alebo uprav liečbu - V prípade vedľ. účinkov zváž alternatívnu liečbu
* neplatí pre preventívne podanie pri ponámahovej BHR				

KAPITOLA 3. MANAŽMENT A PREVENCIA ASTMY

Úvod

Astma má na postihnutých jedincov (astmatikov), ich rodiny a spoločnosť signifikantný dopad. Hoci nepoznáme kauzálny liek na astmu, správny manažment, ku ktorému patrí aj partnerský vzťah medzi lekárom a pacientom / jeho rodinou, vo väčšine prípadov ústi do dosiahnutia kontroly astmy.

Ciele úspešného manažmentu astmy sú:

- Dosiahnuť a udržať kontrolu príznakov
- Zachovať normálnu úroveň aktivity vrátane cvičenia
- Udržať pľúcne funkcie čo najbližšie k normálnym hodnotám
- Prevencia exacerbácií astmy
- Vyhnúť sa nežiaducim účinkom antiastmatík
- Prevencia mortality na astmu

Uvedené ciele liečby odrážajú chápanie astmy ako chronického zápalového procesu v dýchacích cestách, ktorý charakterizujú opakujúce sa epizódy pískania, dýchavice, tiesne na hrudníku a kašľa. Klinické štúdie dokázali, že astmu je možné efektívne kontrolovať pomocou postupov, ktoré potlačia a zvrátia zápal a zároveň liečia bronchokonstrikciu a s ňou spojené príznaky. Okrem toho, skorý zásah v zmysle zabránenia expozície rizikovým faktorom, ktoré senzibilizovali dýchacie cesty, môže pomôcť zlepšiť kontrolu astmy a znížiť potrebu medikácie.

K manažmentu astmy je možné pristupovať viacerými spôsobmi. Odporúčania v tejto kapitole odrážajú aktuálne vedecké chápanie astmy – zakladajú sa na kontrolovaných klinických štúdiách. Pre tie aspekty klinického manažmentu astmy, pre ktoré zatiaľ nie je dostatok dôkazov z klinických štúdií, sa odporúčania zakladajú na prehľadoch z literatúry, klinických skúsenostiach a názoroch expertov.

Odporúčenia pre manažment astmy vychádzajú z piatich navzájom prepojených častí:

1. Vytvoriť partnerstvo medzi pacientom a lekárom
2. Identifikovať a znížiť expozíciu rizikovým faktorom
3. Zhodnotiť, liečiť a monitorovať astmu
4. Manažovať exacerbácie astmy
5. Špeciálne aspekty

3.1. VYTVORIŤ PARTNERSTVO MEDZI PACIENTOM A LEKÁROM

Kľúčové body:

- Účinný manažment astmy vyžaduje vytvorenie partnerstva medzi astmatikom a jeho lekárom / lekármi, rodinnými príslušníkmi (najmä rodičmi / opatrovateľmi v prípade detí s astmou), a tiež poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti.
- Cieľom tohto partnerstva je aktívna spoluúčasť pacienta na manažmente liečby astmy pod dohľadom odborníka – naučiť pacientov s astmou kontrolovať vlastný stav.
- Partnerstvo sa tvorí a posilňuje vďaka diskusii medzi pacientom a zdravotníkom, ak prediskutujú a zostavia ciele liečby a vytvoria osobný písomný plán manažmentu astmy vrátane sebamonitorovania a následne periodicky prehodnocujú liečbu a stupeň kontroly astmy.
- Vzdelávanie by malo byť integrálnou súčasťou všetkých stretnutí medzi zdravotníkmi a pacientmi a je relevantné u astmatikov všetkých vekových kategórií.
- Osobný plán pomáha jednotlivcom s astmou meniť liečbu v závislosti od aktuálnych zmien v kontrole astmy na základe príznakov a/alebo hodnoty vrcholového výdychu (PEF) a v zhode s písomnými vopred definovanými postupmi.

Úvod

Efektívny manažment astmy vyžaduje vytvorenie vzťahu medzi astmatikom a jeho alebo jej lekárom / zdravotníckym pracovníkom (a rodičmi / opatrovateľmi v prípade detí s astmou). Cieľom tohto partnerstva je umožniť pacientom s astmou získať vedomosti, istotu a schopnosti na to, aby zohrávali hlavnú úlohu v manažmente svojej astmy. Partnerstvo sa tvorí a posilňuje vďaka diskusii medzi pacientom a zdravotníkom, pri ktorej zostavia ciele liečby a vytvoria osobný písomný akčný plán samo-manažmentu astmy, vrátane sebamonitorovania a následne periodicky prehodnocujú liečbu pacienta a stupeň kontroly astmy (Tabuľka 3.1-1).

Tabuľka 3.1-1. **Základné charakteristiky partnerstva medzi lekárom a pacientom na dosiahnutie samo-manažmentu pod dohľadom lekára**

- Vzdelávanie.
- Sústava stanovených cieľov.
- Sebamonitorovanie. Osoba s astmou sa naučí posudzovať kontrolu astmy pomocou interpretácie kľúčových príznakov.
- Pravidelné prehodnocovanie kontroly astmy, liečby a schopností prostredníctvom zdravotníckeho pracovníka.
- Písomný akčný plán. Osoba s astmou je poučená o tom, ktoré lieky sa užívajú pravidelne a ktoré podľa potreby a ako sa liečba prispôsobí v závislosti od zhoršenia kontroly astmy.
- Sebamonitorovanie je integrované s písomnými smernicami na dlhodobú liečbu astmy, aj na liečbu exacerbácií astmy.

Tento prístup sa nazýva samo-manažment liečby astmy pod dohľadom lekára (guided selfmanagement) a dokázalo sa, že znižuje morbiditu u dospelých (dôkaz A), aj u detí (dôkaz A). Samo-manažment pod dohľadom lekára sa môže zakladať na rôznych stupňoch samostatnosti, od pacientom riadeného samo-manažmentu, pri ktorom pacient robí zmeny bez informovania lekára (ale v súlade s písomným plánom), až po lekárom riadený samo-manažment, kedy pacient sleduje písomný akčný plán, ale o väčšine hlavných zmien v liečbe sa radí s lekárom počas plánovaných alebo neplánovaných konzultácií.

Vzdelávanie pri astme

Vzdelávanie by malo byť integrálnou súčasťou všetkých stretnutí medzi zdravotníkmi a pacientmi a má sa aplikovať u astmatikov všetkých vekových kategórií. Hoci je vzdelávanie u malých detí zamerané prevažne na rodičov a opatrovateľov, už deti vo veku 3 rokov je možné naučiť jednoduché princípy manažmentu astmy. Dospievajúci môžu mať niektoré špecifické ťažkosti z hľadiska spolupráce, na ktoré je možné reagovať pomocou skupinových vzdelávacích sedení ako doplnku vzdelávania prostredníctvom zdravotníckych profesionálov²⁰⁴.

Tabuľka 3.1-2 ukazuje kľúčové črty vzdelávania pri astme. Stupeň informovanosti a nácviku schopností, ktoré sú pre pacienta potrebné, môže byť rôzny a schopnosť a vôľa jednotlivých pacientov prevziať zodpovednosť za svoj stav sa môžu tiež líšiť. Všetci jedinci potrebujú určité spoločné základné informácie a zručnosti, ale väčšinu vzdelávania musíme individualizovať a poskytnúť pacientovi postupne malými krokmi.

Dobrá komunikácia je základom pre nasledujúcu dobrú spoluprácu a adherenciu k liečbe²⁰⁶⁻²⁰⁹ (dôkaz B). Kľúčovými faktormi, ktoré posilňujú dobrú spoluprácu, sú²¹⁰:

- Prístup lekára (priateľskosť, vtip a pozornosť)
- Podpora interaktívneho dialógu
- Povzbudenie a pochvala
- Empatia, uisťovanie a rýchle riešenie akýchkoľvek obáv
- Poskytnutie náležitej informácie (šitej na mieru pacienta)
- Identifikácia spoločných cieľov
- Spätná väzba a opakovanie

Výučba zdravotníckeho personálu, smerujúca k zlepšeniu schopnosti komunikovať, môže viesť k lepším výsledkom. Rovnako pacienti môžu byť trénovaní v komunikácii, aby lepšie profitovali z konzultácií.

Tabuľka 3.1-2. **Vzdelávanie a partnerstvo medzi pacientom a lekárom**

Cieľ: Poskytnúť pacientovi s astmou, jeho rodine a ďalším opatrovateľom dostatočnú informáciu a zručnosti

Kľúčové body:

- Rozvoj partnerstva, akceptovať, že ide o kontinuálny proces
- Poskytnutie informácií, široká diskusia o očakávaniach
- Pochopenie strachu a obáv

Poskytnúť špecifické informácie, nácvik zručností a rady týkajúce sa:

- Diagnózy
- Rozdielov medzi "uvoľňovačmi" a "kontrolórmí", použitie inhalačných pomôcok
- Prevencie príznakov a záchvatov
- Signálov, ktoré naznačujú zhoršenie astmy a krokov, ktoré je treba podniknúť
- Monitorovania kontroly astmy, ako a kedy vyhľadať lekára

Následne pacient potrebuje:

- Plán vlastného manažmentu astmy pod dohľadom lekára
- Pravidelnú kontrolu, revíziu, pochvalu a povzbudenie.

Na úvodnej konzultácii

V úvode konzultácie potrebuje astmatik základné informácie o diagnóze a o dostupných typoch liečby, o dôvodoch, pre ktoré odporúčame špecifické terapeutické postupy, a o vyhýbaní sa správaniu, ktoré zapríčiňuje príznaky astmy. Je vhodné predviesť rôzne inhalačné pomôcky a umožniť pacientovi, aby sa podieľal na rozhodnutí, ktorý inhalátor je najvhodnejší. Niektoré z týchto pomôcok a techniky na ich použitie sú zobrazené na internetovej stránke GINA (<http://ginasthma.com>). Ku kritériám na iniciálnu voľbu inhalačnej pomôcky patria: dostupnosť a cena pomôcky, zručnosť pacienta a preferencia zdravotníka a pacienta^{133,211,212}. Pacient má mať adekvátnu možnosť vyjadriť svoje očakávania ohľadom astmy a jej liečby. Je vhodné načrtnúť, nakoľko sa môžu očakávania pacienta naplniť.

Počas prvej konzultácie by sa mala slovná informácia doplniť písomnými alebo obrázkovými informáciami o astme a jej liečbe. Internetová stránka GINA obsahuje edukačné materiály pre pacienta, ako aj odkazy na viaceré internetové stránky o astme. Pacienta alebo jeho rodinu je potrebné podporiť, aby si poznačili akékoľvek otázky, ktoré vyvstanú pri čítaní týchto informácií alebo pri konzultácii a pacienti majú mať čas položiť tieto otázky pri nasledujúcej konzultácii.

Osobné akčné plány

Osobné akčné plány na liečbu astmy (Tabuľka 3.1-3.) pomáhajú pacientom s astmou modifikovať liečbu v závislosti od aktuálnych zmien kontroly astmy, a to podľa príznakov a/alebo hodnôt vrcholového prietoku (PEF), v súlade s pripraveným písomným akčným plánom^{210,213,214}.

Menej intenzívne intervencie, ku ktorým patrí edukácia k samo-manažmentu, ale bez písomného akčného plánu, sú menej efektívne²⁰⁵. Účinnosť je podobná bez ohľadu na to, či si pacienti sami upravujú liečbu podľa individuálneho písomného plánu, alebo či liečbu modifikuje lekár²⁰⁵ (dôkaz B). Preto aj pacienti, ktorí nie sú schopní používať plán vlastného manažmentu astmy, môžu profitovať zo systému kontroly pri pravidelnom prehodnocovaní lekárom.

Príklady odporúčaných plánov samo-manažmentu možno nájsť na niekoľkých internetových stránkach (UK National Asthma Campaign Plan, <http://www.asthma.org.uk>; International Asthma Management Plan "Zone System", <http://www.nhlbisupport.com/asthma/index.html>; New Zealand "Credit Card" System, <http://www.asthmanz.co.nz>).

Tabuľka 3.1-3. Príklad akčného plánu na zabezpečenie kontroly astmy

Vaša pravidelná liečba:

1. Každý deň užiť.....
2. Pred záťažou užiť.....

KEDY INTENZIFIKOVAŤ LIEČBU

Zhodnoťte mieru kontroly Vašej astmy

Počas minulého týždňa ste mali:

Denné príznaky astmy viac ako dvakrát?

NIE ÁNO

Činnosť alebo fyzickú námahu limitovanú astmou?

NIE ÁNO

Nočné prebudenie kvôli astme?

NIE ÁNO

Potrebovali ste použiť (názov záchrannej liečby) viac než dvakrát?

NIE ÁNO

Ak monitorujete PEF, hodnota PEF pod.....?

NIE ÁNO

AKO INTENZIFIKOVAŤ LIEČBU

Zintenzívňte liečbu o jeden stupeň nasledujúcim spôsobom a každý deň zhodnoťte zlepšenie:

.....(Sem vpište ďalší krok pri intenzifikácii liečby)

Túto liečbu ponechajte.....dní (uved'te číslo)

KEDY ZAVOLAŤ LEKÁRA / KLINIKU

Zavolajte svojho lekára / kliniku:.....(uved'te telefónne číslo)

Ak nezareagujete za.....dní (uved'te číslo).....(voľné riadky pre dodatočné informácie)

POHOTOVOSŤ / VÁŽNA STRATA KONTROLY

* Ak máte závažnú dýchavicu a dokážete rozprávať len v krátkych vetách

* Ak máte ťažký záchvat astmy a obávate sa o svoj zdravotný stav

* Ak potrebujete uvoľňovač častejšie ako každé 4 hodiny a stav sa vám nezlepšuje

1. Užite 2-4 vdychy:.....(uvoľňovač)

2. Užitemg(perorálneho glukokortikosteroidu)

3. Vyhľadajte lekársku pomoc: Chod'te ku.....:

adresa.....

Telefón:.....

4. Pokračujte v užívaní Vášho..... (uvoľňovač), kým nedostanete lekársku pomoc.

Sledovanie a kontroly

Kontroly pacienta by sa mali realizovať v pravidelných intervaloch. Je pri nich potrebné prekonzultovať otázky pacienta, zhodnotiť všetky problémy s astmou a prehodnotiť iniciálnu liečbu pacienta, ako aj spoluprácu a akceptáciu plánu liečby pacientom a odporúčenia na zníženie expozície rizikovým faktorom. Pravidelne je treba kontrolovať techniku inhalácie a opraviť nesprávne postupy²¹⁵. Čo sa týka monitorovania PEF a prípadného zaznamenávania denníka ťažkostí, po období úvodného nácviku postupujeme individuálne, podľa typu pacienta a miery kontroly astmy. Prehodnocuje sa aj písomný plán samo-manažmentu astmy a jeho pochopenie. Je užitočné prehodnocovať a opakovať, resp., ak je to potrebné, aj pridávať edukačné informácie o astme.

Zlepšenie spolupráce

Štúdie s dospelými a deťmi²¹⁶ dokázali, že približne 50% pacientov na dlhodobej liečbe prestáva (minimálne čiastočne) užívať liečbu podľa odporúčania. Pokles adherencie možno zistiť pomocou monitorovania preskripcie liekov, spočítania tabliet alebo laboratórnym monitorovaním hladín a prítomnosti liekov, ale na úrovni klinickej praxe je najlepšie spýtať sa na liečbu spôsobom, ktorý predpokladá pravdepodobnosť neúplnej adherencie k liečbe (napr. "Keďže plánujeme upraviť liečbu, môžete mi povedať, ako často v skutočnosti terajšie lieky užívate?"). Špecifické farmakologické a nefarmakologické faktory, ktoré sa podieľajú na nedodržiavaní liečby, uvádza tab. 3.1-4.

Tabuľka 3.1-4 **Faktory nedodržiavania liečby**

Farmakologické faktory: ťažkosti s inhalačnými pomôckami, nevhodné režimy (napr. štyrikrát denne alebo viaceré lieky), vedľajšie účinky, náklady na lieky, neobľúbenosť liekov, veľká vzdialenosť lekárne.

Nefarmakologické faktory: Nepochopenie alebo nedostatok inštrukcií, strach z vedľajších účinkov, nespokojnosť s lekármi, nevyjadrené/nediskutované obavy alebo strach, neadekvátne očakávania, nedostatočný dohľad, nácvik alebo sledovanie, nespokojnosť so zdravotným stavom alebo s jeho liečbou, podcenenie závažnosti ochorenia, kultúrne aspekty, stigmatizácia, zabudlivosť alebo nespokojnosť, prístup k zdraviu a chorobe, náboženské aspekty.

Samo-manažment u detí

Deti s astmou (s pomocou rodičov / opatrovateľov) potrebujú tiež vedieť, ako manažovať svoj zdravotný stav. U detí sú akčné plány vychádzajúce z kontroly príznakov efektívnejšie než plány založené na meraní hodnôt PEF²¹⁷.

Osveta

Výchova laickej verejnosti o astme je nápomocná v tom, že pomáha členom spoločnosti rozpoznať príznaky astmy a ich dôsledky a povzbudzuje pacientov s astmou, aby vyhľadali lekársku pomoc a dodržiavali program manažmentu astmy. Špecifické rady o astme a jej manažment je potrebné ponúknuť

učiteľom a inštruktorom telesnej výchovy. Školy môžu potrebovať pomoc pri skvalitnení školského prostredia a ovzdušia pre deti s astmou²¹⁸, aj pri poskytnutí pokynov ohľadom astmy.

3.2. IDENTIFIKOVAŤ A ZNÍŽIŤ EXPOZÍCIU RIZIKOVÝM FAKTOROM

Kľúčové body:

- Napriek tomu, že farmakologické postupy na liečbu už rozvinutej astmy sú z hľadiska kontroly príznakov a zlepšenia kvality života vysoko účinné, opatrenia na prevenciu rozvoja astmy pomocou zabránenia alebo obmedzenia expozície rizikovým faktorom je potrebné aplikovať vždy, keď je to možné.
- Exacerbácie astmy spôsobuje široká škála rizikových faktorov, ktoré sa niekedy nazývajú „spúšťače“ (triggers), vrátane alergénov, vírusových infekcií, látok znečisťujúcich životné prostredie a liekov.
- Skorá identifikácia spúšťačov v pracovnom prostredí a vylúčenie ďalšej expozície pacientov je dôležitými aspektom manažmentu astmy ako choroby z povolania.

Úvod

Hoci je farmakologická liečba astmy vo väčšine prípadov z hľadiska kontroly príznakov a zlepšenia kvality života dostatočne efektívna, vždy – ak je to možné – je potrebné zaviesť opatrenia na prevenciu príznakov a rozvoja astmy pomocou zabránenia alebo zníženia miery expozície rizikovým faktorom²¹⁹. Na prevenciu astmy je možné odporučiť niekoľko postupov, pretože rozvoj ochorenia je komplexný a nie celkom jasný. Táto oblasť je cieľom intenzívneho výskumu, ale prevencia sa musí primárne zamerať na prevenciu príznakov astmy a záchvatov.

Prevencia astmy

Opatrenia na prevenciu astmy sa zameriavajú na prevenciu senzibilizácie alergénmi (t.j. rozvoj atopie, čo je najrelevantnejšie prenatálne a perinatálne), alebo na prevenciu a rozvoj astmy už senzibilizovaných ľudí. Avšak okrem prevencie expozície tabakovému dymu ako intrauterinne, tak po narodení, neexistujú žiadne dokázané a široko akceptované zásahy, ktoré by mohli byť prevenciou rozvoja astmy.

Alergická senzibilizácia môže prebehnúť už prenatálne^{220,221}, nemáme však dostatok informácií ohľadom kritických dávok a načasovania expozície alergénu, ktoré by umožňovali zásah do tohto procesu. Je len malá pravdepodobnosť, že by diéta bez alergénov rizikovým ženám počas tehotenstva redukovala riziko, že dieťa bude trpieť atopiou²²². Okrem toho takáto diéta môže mať nežiaduce účinky na výživu matky a/alebo plodu. Preto v súčasnosti sa postupy na prevenciu prenatálnej senzibilizácie alergénom neodporúčajú.

Úloha diéty, najmä dojčenia vo vzťahu k rozvoju astmy, sa intenzívne študovala a vo všeobecnosti majú deti vyživované intaktným kravským mliekom, alebo sójovým proteínom v porovnaní s dojčením, vyššiu incidenciu ochorení spojených s piskotmi v skorom detstve²²³.

Hygienická hypotéza pri astme viedla k myšlienke, že stratégie na prevenciu alergickej senzibilizácie by sa mali zamerať na presmerovanie imunitnej odpovede detí smerom k Th1 odpovedi alebo na modulovanie T regulačných buniek²²⁴, ale tieto stratégie v súčasnosti zostávajú len v štádiu hypotézy a vyžadujú ďalší výskum. Úloha probiotík v prevencii astmy nie je jasná²²⁵.

Expozícia tabakovému dymu sa prenatálne aj postnatálne spája s jednoznačne škodlivými účinkami, vrátane vplyvu na rozvoj pľúc²²⁶ a vyššie riziko rozvoja chorôb s pískaním v detstve²²⁷. Hoci sa publikovalo málo dôkazov, že fajčenie matky v tehotenstve má vplyv na alergickú senzibilizáciu²²⁸, pasívne fajčenie zvyšuje riziko alergickej senzibilizácie u detí^{228,229}. Tehotným ženám a rodičom malých detí je potrebné odporučiť, aby nefajčili (dôkaz B).

Aj po alergickej senzibilizácii existujú ešte teoreticky možnosti na prevenciu skutočného vývoja astmy. Či môžu H₁-antagonisty (antihistaminiká)^{230,231}, tak aj alergén-špecifická imunoterapia^{232,233} zabrániť rozvoju astmy u detí, ktoré majú iné atopické ochorenia, ostáva otázkou ďalšieho skúmania.

Prevencia príznakov astmy a exacerbácií

Exacerbácie astmy môže zapríčiniť veľké množstvo faktorov nazývaných „spúšťače“, ku ktorým patria alergény, vírusové infekcie, škodliviny z prostredia a lieky. Zníženie expozície niektorým z týchto rizikových faktorov (napríklad ukončenie fajčenia, zníženie expozície pasívnemu fajčeniu, zníženie alebo eliminácia expozície škodlivinám pracovného prostredia a vynechanie potravín / aditív / liekov, ktoré sú známe ako spúšťače príznakov), zlepšuje kontrolu astmy a znižuje potrebu medikácie. V prípade alergénov, vírusových infekcií a škodlivín v prostredí je potrebné tam, kde je to možné, realizovať opatrenia na redukovanie kontaktu s týmito spúšťačmi. Keďže však vo väčšine prípadov ide o faktory ubikvitne prítomné v prostredí, je úplné vyhýbanie sa týmto spúšťačom nepraktické a často pre pacienta limitujúce. Preto lieky na dosiahnutie kontroly astmy majú svoju nezastupiteľnú úlohu. Navyše, ak je astma stabilizovaná a kontrolovaná, pacienti potom bývajú na rizikové faktory menej senzitívni.

Alergény vnútorného prostredia

Medzi širokou škálou zdrojov alergénov v obydliach ľudí dominujú roztoče, srst' zvierat, šváby a huby a plesne. Názory a dôkazy, či opatrenia na vytvorenie nízkoalergénového domáceho prostredia sú efektívne na zníženie príznakov astmy, sa rôznia^{234,235}. Väčšina jednoduchých zásahov zlyhala – redukcia nálože alergénov nezaistila klinické zlepšenie²³⁵⁻²³⁷. Je pravdepodobné, že žiaden jednotlivý zásah nezabezpečí dostatočný efekt.

Roztoče. Alergia na roztoče je univerzálnym zdravotným problémom²³⁸. Keďže roztoče žijú a prosperujú na mnohých miestach domu, je ich ťažké redukovať a nemožné eradikovať (Tabuľka 3.2-1). Žiaden jednotlivý zásah (chemické či fyzikálne metódy) nezníži expozíciu roztočom na mieru dostatočnú pre zníženie príznakov astmy u dospelých^{235,239-241} (dôkaz A).

Srst' zvierat. Úplné odstránenie alergénov srsti zvierat nie je možné, pretože tieto alergény sú ubikvitné a je ich možné nájsť v mnohých prostrediach mimo domu²⁴², vrátane škôl²⁴³, verejnej dopravy, aj budov bez prítomnosti zvieratá (mačiek)²⁴⁴. Hoci odstránenie týchto zvierat z domova sa odporúča, napriek tomu môže trvať mnoho mesiacov, kým množstvo alergénov v prostredí poklesne (Tabuľka 3.2-1).

Tabuľka 3.2-1: Efektivita zásahov na elimináciu niektorých vnútorných alergénov*		
zásah	dôkazy účinku na úrovni:	alergénu klinickej
Roztoče		
Uzavretie matracov do nepriepustných poťahov	Čiastočné	Žiadne (dospelí) Čiastočné (deti)
Pranie posteľného prádla pri vysokej teplote (55-60°C)	Čiastočné	Žiadne
Nahradenie kobercov pevnou podlahou	Čiastočné	Žiadne
Akaricídy a/alebo kyselina tanínová	Slabé	Žiadne
Minimalizácia počtu objektov, ktoré akumulujú prach	Žiadne	Žiadne
Vysávače s integrovaným HEPA filtrom a vrecká s dvojitou hrúbkou	Slabé	Žiadne
Odstránenie, pranie v horúcej vode alebo mrazenie mäkkých hračiek	Žiadne	Žiadne
Zvieratá		
Odstránenie mačky/psa z domu	Slabé	Žiadne
Nevpustenie psa do hlavných obývacích častí/spální	Slabé	Žiadne
Čističe vzduchu s HEPA filtrami	Čiastočné	Žiadne
Kúpanie zvieratá	Slabé	Žiadne
Nahradenie kobercov pevnou podlahou	Žiadne	Žiadne
Vysávače s integrovaným HEPA filtrom a vrecká s dvojitou hrúbkou	Žiadne	Žiadne

*Podľa literatúry 239: Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005; 60(9): 1112-1115.

Šváby. K opatreniam na eradikáciu švábov patria zničenie ich životného prostredia (obmedzenie možných hniezd špárovaním a utesnením prasklín v omietkach a podlahách, kontrola vlhkosti a obmedzenie voľného prístupu k jedlu), reštrikčné postupy (zatesnenie vstupov – napr. okolo okien, zárubní a dverí), a chemická kontrola a nástrahy. Tieto postupy sú však pri odstraňovaní reziduálnych alergénov len čiastočne účinné ²⁴⁵ (dôkaz C).

Huby a plesne. Expozícia hubám a plesniam sa spája s exacerbáciami astmy a množstvo spór húb je najvhodnejšie redukovať odstránením alebo čistením a vysušením infikovaných objektov²⁴⁶. Na zníženie vlhkosti na hodnoty pod 50% a na filtráciu veľkých spór je možné použiť klimatizačné zariadenia

a odvlhčovače. Avšak klimatizácia a tesnenia okien môžu paradoxne prispieť aj k nárastu alergénov húb a plesní a roztočov²⁴⁷.

Alergény vonkajšieho prostredia

Alergénom vonkajšieho prostredia, ako je peľ, nie je možné sa kompletne vyhnúť. Expozíciu je možné znížiť pomocou zatvárania okien a dverí, tým, že pacient ostane v byte / dome v čase, keď je koncentrácia peľu najvyššia a s použitím práčky vzduchu / klimatizácie. Niektoré krajiny poskytujú informácie o koncentrácii alergénov vo vonkajšom prostredí prostredníctvom rádia, televízie a internetu (peľová informačná služba v SR dostupná na: www.alergia.sk alebo www.zdravie.sk). Účelné môže byť na čas opustiť prostredie s alergénmi.

Škodliviny vnútorného prostredia

Najdôležitejším opatrením na kontrolu škodlivín vnútorného prostredia je zabránenie pasívnemu a aktívnemu fajčeniu. Pasívne fajčenie zvyšuje frekvenciu a závažnosť príznakov u detí s astmou. Rodičom / opatrovateľom detí s astmou treba odporučiť nefajčiť a nedovoliť fajčiť v izbách, ktoré používajú ich deti. Okrem zhoršenia príznakov astmy a dlhodobého poškodenia pľúcnych funkcií znižuje aktívne fajčenie cigariet účinnosť inhalačných a systémových GCS^{248,249} (dôkaz B) a na ukončení fajčenia treba trvať u všetkých pacientov s astmou, ktorí fajčia. Ďalšími hlavnými škodlivosťami vnútorného prostredia sú oxidy dusíka a uhlíka, oxid siričitý, formaldehyd a biologické škodliviny (endotoxín)²⁵⁰. Metódy na kontrolu alebo prevenciu expozície týmto škodlivosťami, ako sú vetranie a adekvátne systémy kúrenia, sa doteraz dostatočne nevyhodnotili a môžu byť nákladné (dôkaz D).

Škodliviny vo vonkajšom ovzduší

Viaceré štúdie predpokladajú, že škodliviny v ovzduší majú aditívny vplyv na expozíciu alergénom a zhoršujú príznaky astmy^{251,252}. Dokázalo sa, že exacerbácie astmy sa vyskytujú vo vzťahu k zvýšeným koncentráciám škodlivín v ovzduší, pričom sa môžu vzťahovať k celkovému zvýšeniu škodlivín alebo ku zvýšeniu alergénov, na ktoré sú jedinci precitlivení²⁵³⁻²⁵⁵. Väčšina epidemiologických štúdií ukázala signifikantný vzťah medzi škodlivosťami v ovzduší – ako sú ozón, oxidy dusíka, kyslé aerosóly a jemné častice – a príznakmi alebo exacerbáciami astmy. Určité poveternostné a atmosferické podmienky, ako napríklad búrky²⁵⁶, napomáhajú rozvoju exacerbácií astmy viacerými mechanizmami, (zmena teploty / vlhkosti vzduchu a obsahu / zloženia škodlivín, zvýšený podiel respirabilných alergénov).

Medzi praktické opatrenia patrí vyhýbanie sa výraznej fyzickej záťaži v chladnom počasí, pri neadekvátnej vlhkosti alebo silne znečistenom ovzduší, vyhýbanie sa fajčeniu a pobytu v zafajčených miestnostiach a pobyt doma v prostredí s kontrolovanou klímou.

Expozícia škodlivosťami v pracovnom prostredí

Škodliviny v pracovnom prostredí sa výraznou mierou podieľajú na incidencii

astmy u dospelých²⁵⁷. Skorá identifikácia spúšťačov a zamedzenie ďalšej expozície u senzibilizovaných pacientov sú dôležitými zložkami manažmentu profesijnej astmy (dôkaz B). Ak sa už pacient alergénom pracovného prostredia senzibilizoval, môže byť úroveň expozície alergénu potrebná na vyvolanie príznakov extrémne nízka a vzniknuté exacerbácie sú čoraz závažnejšie. Opatrenia na zníženie expozície v pracovnom prostredí boli úspešné v niektorých priemyselných odvetviach v prípade niektorých alergénov (napr. náhrada prášku zo sójových bôbov menej senzibilizujúcou látkou)²⁵⁸ (dôkaz B). Prevencia latexovej alergie je možná používaním hypoalergénnych rukavíc^{259,260} (dôkaz C).

Potraviny a aditíva

Potravinová alergia ako faktor exacerbácie astmy nie je častá a vyskytuje sa primárne u malých detí. Eliminačná diéta sa odporúča len pri jednoznačne potvrdenom alergéne (zvyčajne orálnym expozičným testom)²⁶¹.

Sulfáty (časté konzervačné látky potravín a liekov, ktoré sa nachádzajú v takých potravinách, ako sú spracované zemiaky, krevety, sušené ovocie, pivo a víno) sa tiež môžu podieľať na exacerbáciách astmy, ale pravdepodobnosť reakcie závisí od charakteru a pôvodu potravy, obsahu reziduálneho sulfátu a mechanizme sulfátom indukovanej reakcie²⁶². Úloha ďalších diétnych substancií – vrátane žltého farbiva tartrazínu, benzoátu a glutamátu sodného – v exacerbácii astmy je pravdepodobne minimálna.

Lieky

Niektoré lieky môžu exacerbovať astmu. Aspirín a ďalšie nesteroidové antiflogistiká môžu spôsobiť ťažké exacerbácie a pacienti s anamnézou reakcie na tieto lieky sa im musia úplne vyhýbať²⁷⁶. Betablokátory (perorálne aj očné) môžu vyvolať bronchospazmus (dôkaz A) a pri ich podávaní pacientom s astmou je nevyhnutný prísny lekársky dohľad²⁶⁴.

Očkovanie proti chrípke

Pacientom s ťažšou formou perzistujúcej astmy sa odporúča každoročné očkovanie proti chrípke²⁶⁵. Zdá sa ale, že rutinné očkovanie proti chrípke u detí²⁶⁶ a dospelých²⁶⁷ s astmou neochráni pacientov pred exacerbáciami astmy a nezlepší kontrolu astmy. Očkovanie inaktivovanými vakcínami má len málo vedľajších účinkov a je bezpečné u dospelých astmatikov aj u detí²⁶⁸.

Obezita

Obezita (nárast indexu BMI) sa asocjuje so zvýšenou prevalenciou astmy, hoci mechanizmy nie sú presne známe²⁶⁹. Dokázalo sa, že zníženie hmotnosti u obéznych pacientov s astmou zlepšuje pľúcne funkcie, príznaky, chorobnosť a zdravotný stav²⁷⁰ (dôkaz B).

Emočný stres

Emočný stres môže viesť k exacerbácii astmy primárne preto, že extrémne

prejavy emócií (smiech, plač, hnev alebo strach) môžu viesť k hyperventilácii a hypokapnii, ktoré môžu spôsobiť zúženie dýchacích ciest^{271,272}. Záchvaty paniky, ktoré sú zriedkavé, ale nie výnimočné u niektorých pacientov s astmou, majú podobný vplyv^{273,274}. Je však dôležité si uvedomiť, že astma nie je primárne psychosomatickým ochorením.

Ďalšie faktory, ktoré môžu exacerbovať astmu

Rinitída, sinusitída a polypóza sa často vyskytujú spolu s astmou a je potrebné ich liečiť. U detí sa dokázalo, že antibiotická liečba bakteriálnej sinusitídy znižuje závažnosť astmy²⁷⁵. Okrem sinusitídy je málo dôkazov, že bakteriálne infekcie exacerbujú astmu. Gastroezofágový reflux môže spúšťať / exacerbovať astmu, najmä u detí a astma sa niekedy zlepší po úprave refluxu^{276,277}. Veľa žien udáva, že sa ich astma zhorší v čase menštruácie a zdokumentovali sa aj predmenštruačné exacerbácie²⁷⁸. Podobne sa astma môže zlepšiť, zhoršiť alebo ostať bez zmeny počas tehotenstva²⁷⁹.

3.3. ZHODNOTENIE, LIEČBA A MONITOROVANIE ASTMY

Kľúčové body:

- Cieľ liečby astmy – dosiahnuť a udržať kontrolu nad ochorením – možno dosiahnuť u väčšiny pacientov pomocou farmakologickej intervenčnej stratégie, vytvorenej za spolupráce medzi pacientom (rodinou) a lekárom.
- Liečbu je potrebné postupne kontinuálne upravovať na základe aktuálnych zmien v kontrole stavu astmy. Ak astma nie je pod kontrolou, je treba liečbu intenzifikovať až na úroveň, pri ktorej sa choroba dostane pod kontrolu. Ak sa kontrola astmy udrží počas minimálne troch mesiacov, možno zvážiť postupnú redukciu liečby.
- U doteraz neliečených pacientov s perzistujúcou astmou liečbu začíname stupňom 2, ak sú pacienti nekontrolovaní až stupňom 3. Stupne 2 až 5 umožňujú rôzne stratégie kontrolujúcej liečby.
- Uvoľňovač na rýchlu úľavu od príznakov musí mať pacient k dispozícii na každom stupni liečby.
- Dlhodobé monitorovanie je podmienkou zabezpečenia kontroly nad astmou a nastavenia liečby na najnižší možný stupeň, čím sa minimalizujú náklady a maximalizuje bezpečnosť liečby.

Úvod

Cieľ liečby astmy – dosiahnuť a udržať kontrolu nad ochorením – možno dosiahnuť u väčšiny pacientov^{68,280} pomocou farmakologickej intervenčnej stratégie, vytvorenej za spolupráce medzi pacientom (jeho rodinou) a lekárom. Každý pacient sa zaradí do jedného z piatich „stupňov liečby“ v závislosti od aktuálneho stupňa kontroly astmy; liečba sa kontinuálne upravuje na základe aktuálnych zmien kontroly ochorenia. Celý cyklus zahŕňa:

- Hodnotenie kontroly astmy
- Liečbu na dosiahnutie kontroly
- Monitorovanie na udržanie kontroly

Liečbe exacerbácií sa detailne venuje časť 3.4.

Hodnotenie kontroly astmy

Stav každého pacienta treba vždy zhodnotiť z hľadiska aktuálnej kontroly astmy, liečebného režimu a jeho dodržiavania. Zjednodušenú schému rozoznávania astmy pod kontrolou, čiastočne pod kontrolou a nekontrolovanej astmy počas určitého týždňa uvádza tabuľka 3.3-1. Je to pracovná schéma založená na aktuálnych prehľadoch literatúry. Vytvorilo sa niekoľko typov kompozitných systémov hodnotenia aktuálnej miery kontroly nad astmou (napr. Test kontroly astmy²⁸¹, Dotazník kontroly astmy²⁸²⁻²⁸⁴, Dotazník hodnotenia liečby astmy²⁸⁵, Skórovací systém kontroly astmy²⁸⁶), ktoré sa v súčasnosti validujú pre rôzne aplikácie – pre lekárov liečiacich astmatikov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti na zhodnotenie stavu ochorenia, ako aj pre pacientov na sebamonitorovanie ako súčasť osobného strategického plánu liečby. Nekontrolovaná astma môže viesť k exacerbácii, preto treba za účelom obnovy kontroly nad ochorením podniknúť okamžité opatrenia. Tieto sa rozoberajú v časti 3.4.

Liečba na dosiahnutie kontroly

Voľbu farmakologickej liečby determinujú aktuálny stupeň kontroly astmy a aktuálna liečba. Ak astma nie je dostatočne kontrolovaná súčasným režimom liečby, liečbu intenzifikujeme, až kým nedosiahneme nad ochorením kontrolu. Ak je astma pod kontrolou minimálne počas posledných troch mesiacov, môžeme zvážiť redukciu liečby s cieľom zabezpečiť najnižší možný stupeň, pri ktorom je ešte zabezpečená kontrola (pozri nižšie Monitorovanie na udržanie kontroly). Ak je astma čiastočne kontrolovaná, zvážime intenzifikáciu liečby efektívnejšími liečebnými postupmi (napr. zvýšenie dávky alebo pridanie lieku) pri zhodnotení bezpečnosti a nákladov jednotlivých liečebných modalít, ako aj spokojnosti pacienta s dosiahnutou úrovňou kontroly. Schéma uvedená v tabuľke 3.3-2 sa zakladá na týchto princípoch, ale rozsah a poradie liekov v jednotlivých klinických kategóriách varíruje podľa lokálnej dostupnosti liekov (z hľadiska nákladov alebo z iných dôvodov), akceptability a preferencie.

Liečebné kroky na dosiahnutie kontroly nad astmou

Tabuľka 3.3-2 znázorňuje rozhodovací proces ako, liečiť pacienta s astmou na základe aktuálnej úrovne kontroly nad astmou. Väčšina liekov dostupných pre pacientov s astmou má v porovnaní s liekmi používanými na liečbu iných chronických ochorení veľmi výhodné terapeutické rozmedzie. Každý stupeň liečby reprezentuje liečebné modalitty, ktoré, hoci nemajú rovnakú účinnosť, sú alternatívami pre kontrolu astmy.

Tabuľka 3.3-1. **Stupne kontroly astmy**

Astma Charakteristika	kontrolovaná (všetky z nasledujúcich)	čiasťočne pod kontrolou (ktorákoľvek z uvedených v ktoromkoľvek týždni)	nekontro- lovaná
Denné príznaky	Žiadne (dvakrát týždenne alebo menej)	Viac než dvakrát týždenne	Tri alebo viac príznakov čiasťočne kontrolovanej astmy prítomné v ktoromkoľvek týždni
Limitácia činnosti	Žiadna	Akákoľvek	
Nočné príznaky / prebudenia	Žiadne	Akékoľvek	
Potreba uvoľňovača / záchrannej liečby	Žiadna (dvakrát týždenne alebo menej)	Viac než dvakrát týždenne	
Plúcne funkcie (PEF alebo FEV ₁) ‡	Normálne	<80% náležitej hodnoty alebo osobného maxima	
Exacerbácie	Žiadne	Jedna alebo viac/ rok *	Jedna v ktoromkoľvek týždni †
Skóre validovaných dotazníkov ATAQ ACQ ACT	0 ≤0,75 ≥20	1-2 ≤1,5 16-19	3-4 NA ≤15

* Akákoľvek exacerbácia si vyžaduje rýchle prehodnotenie udržiavacej liečby

† Podľa definície, ak je prítomná exacerbácia v danom týždni, ide o nekontrolovaný týždeň

‡ Plúcne funkcie nie sú spoľahlivým testom pre deti pod 5 rokov

dotazníky kontroly astmy:

ATAQ: Asthma Therapy Assessment Questionnaire = dotazník hodnotiaci liečbu astmy

ACQ: Asthma Control Questionnaire = dotazník kontroly astmy

ACT: Asthma Control test = test kontroly astmy

NA: Not Applicable = nenáležité, nepoužiteľné

Stupne 1 až 5 poskytujú možnosť na zvýšenie efektivity, okrem *stupňa 5*, kde voľbu lieku ovplyvňuje otázka dostupnosti a bezpečnosti. *Stupeň 2* predstavuje iniciálnu liečbu pre väčšinu doteraz neliečených pacientov s perzistujúcimi príznakmi astmy. Ak príznaky pri úvodnom vyšetrení naznačujú, že astma je jednoznačne nekontrolovaná (tabuľka 3.3-1), treba začať liečbu na úrovni *stupňa 3*. Pred tým, ako lekár zvýši stupeň liečby, mal by skontrolovať inhalačnú techniku pacienta a adhérenciu k liečbe (dôkaz B), ako aj určiť, či sa na zhoršení astmy nepodieľajú environmentálne faktory, najmä alergény (dôkaz A) alebo komorbidita (dôkaz C).

Každý pacient (na každom stupni liečby) musí mať k dispozícii uvoľňovaciu liečbu (bronchodilatátor s **rýchlym nástupom účinku**, krátkodobo alebo dlhodobo účinkujúci) na rýchlu úľavu od príznakov. Pravidelné používanie

uvoľňovacej liečby je však jedným z príznakov definujúcich stratu kontroly nad astmou a indikuje, že kontrolujúcu liečbu treba intenzifikovať. Preto redukcia potreby uvoľňovačov je dôležitým cieľom aj meradlom úspechu liečby. Pre stupne 2-5 sú dostupné viaceré lieky kontrolujúce astmu.

Tabuľka 3.3-2. Algoritmus liečby na základe kontroly nad astmou (pre deti nad 5 rokov, mladistvých a dospelých pacientov)					
Úroveň kontroly astmy		znížiť ↓ ↑ zvýšiť	Liečebný postup		
Kontrolovaná			Udržať a nájsť najnižší stupeň kontroly		
Čiastočne kontolovaná			Zvážiť intenzifikáciu liečby na dosiahnutie kontroly		
Neontrolovaná			Zvýšiť liečbu až do dosiahnutia kontroly		
Exacerbácia			Liečba exacerbácie		
← redukovať Stupne liečby intenzifikovať →					
Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5	
Edukácia pacienta a kontrola jeho prostredia					
Rýchlo účinkujúce β_2 -mimetikum podľa potreby	Rýchlo účinkujúce β_2 -mimetikum podľa potreby				
Možnosti kontroly °	Vyber jednu možnosť	Vyber jednu možnosť	Pridaj jeden alebo viac prípravkov	Pridaj jeden alebo oba prípravky	
	nízka dávka ICS *	nízka dávka ICS plus LABA **	stredná alebo vysoká dávka ICS plus LABA	perorálny kortikosteroid (najnižšia dávka)	
	modifikátor leukotriénov ***	stredná alebo vysoká dávka ICS	modifikátor leukotriénov	anti-IgE liečba	
		nízka dávka ICS plus modifikátor leukotriénov	teofylín s riadeným uvoľňovaním		
		nízka dávka ICS plus teofylín s riadeným uvoľňovaním			

* ICS - inhalačné glukokortikosteroidy; **LABA = dlho účinkujúce β_2 -mimetikum;

*** antagonizujú receptory alebo inhibujú syntézu

° sivé políčka znamenajú preferovanú voľbu liečby

Alternatívy uvoľňovacej liečby zahŕňajú inhalačné anticholinergiká, krátko účinkujúce perorálne β_2 -mimetiká, niektoré dlhodobo účinkujúce β_2 -mimetiká a krátko účinkujúci teofylín. Pravidelné užívanie krátkodobo a dlhodobo účinkujúcich β_2 -mimetík sa neodporúča, ak sa pravidelne nepodáva ICS.

Algoritmus liečby na základe kontroly nad astmou pre deti ≤ 5 rokov

Najlepšie dokumentovaná liečba na kontrolu astmy v tejto vekovej skupine sú ICS.

V stupni 2 sa nízka dávka ICS odporúča ako iniciálna liečba. Ekvivalentné dávky ICS sa uvádzajú v kapitole 2.2 (tabuľka 2.2-2).

Stupeň 1: Uvoľňovacia liečba podľa potreby

Liečba stupňa 1 – bez kontrolóra – sa rezervuje pre malú skupinu pacientov s príležitostnými príznakmi, ktorí patria do kategórie kontrolovanej astmy (Tabuľka 3.3-1, kde údaje v zátvorke pripúšťajú minimálny výskyt symptómov; v prípade ich úplnej neprítomnosti hovoríme o úplnej / totálnej kontrole astmy). Ide o pacientov, ktorí sa zvyknú kategorizovať ako „ľahká intermitentná astma“. Medzi epizódami príznakov je pacient celkom bez

ťažkostí, s normálnymi pľúcnymi funkciami. U niektorých pacientov však môže zrazu vzniknúť náhla, ťažká a život ohrozujúca exacerbácia. Je veľmi dôležité, aby sa tieto exacerbácie liečili primerane, preto majú mať aj pacienti s miernou / intermitentnou astmou, najmä tí, ktorí už prekonal exacerbácie ťažkého stupňa, písomný akčný plán (dôkaz B). Ak sú príznaky častejšie a/alebo sa periodicky zhoršujú, pacienti potrebujú okrem uvoľňovača aj pravidelnú liečbu kontrolórmi. (stupeň 2 a vyššie)^{140,287,288} (dôkaz B).

Pre väčšinu pacientov v *stupni 1* sa ako uvoľňovače odporúčajú rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 mimetiká²⁸⁹ (SABA, dôkaz A). Inhalačné anticholínergikum alebo jeho kombinácia so SABA, krátko účinkujúce perorálne β_2 mimetikum alebo krátko účinkujúci teofylín sú alternatívou, majú však pomalší nástup účinku (anticholínergikum) a vyššie riziko vedľajších účinkov (druhé 2 možnosti) (dôkaz A).

Námahou indukovaná bronchokonstrikcia. U väčšiny pacientov s astmou je fyzická aktivita dôležitým spúšťačom vzniku príznakov astmy a u niektorých je ich jedinou príčinou. Námahou indukovaná bronchokonstrikcia však často znamená, že astma pacienta nie je pod dostatočnou kontrolou. Intenzifikácia antiastmatickej liečby o jeden stupeň zvyčajne zabezpečí redukciu príznakov vyvolaných námahou. Pre tých pacientov, u ktorých pretrváva námahou indukovaná bronchokonstrikcia ako jediná manifestácia astmy, sa odporúča použiť rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 mimetikum (krátko alebo dlho účinkujúce) pred fyzickou námahou, ktoré zabezpečí úľavu od príznakov, ktoré sa vyvíjajú po fyzickej námahe³⁰⁵. Alternatívou sú modifikátory leukotriénov^{43,291} alebo kromón¹⁹² (dôkaz A). Tréning a dostatočné rozcvičenie tiež redukuje incidenciu a závažnosť námahou indukovanej bronchokonstrikcie^{292,293} (dôkaz B). Učiteľia a tréneri majú byť informovaní o tom, že daný jedinec trpí námahou indukovanou bronchokonstrikciou, aby pri inhalácii lieku pred námahou nedošlo k nedorozumeniu a aby sa v prípade náhle vzniknutých ťažkostí zvolil správny postup (písomný akčný plán!) (dôkaz D).

Informácie o liečbe námahou indukovanej astmy u atlétov je možné nájsť v Joint Task Force Report – správe pripravenej Európskou respiračnou spoločnosťou, Európskou akadémiou alergológie a klinickej imunológie a GA(2)LEN²⁹⁴ a na stránke Svetovej antidopingovej agentúry

Stupeň 2: Uvoľňovacia liečba plus jeden kontrolór

Liečba v *stupňoch 2-5* kombinuje uvoľňovaciu liečbu podľa potreby a pravidelnú liečbu kontrolórom. V *stupni 2* sa odporúča **nízka dávka inhalačného glukokortikosteroidu** (ICS) ako iniciálna liečba astmatikov všetkých vekových skupín^{43,139,140,192,287-293} (dôkaz A). Ekvivalentné dávky ICS sa uvádzajú v tabuľkách 2.1-1 a 2.2-2.

Alternatívou sú **modifikátory leukotriénov**^{39,40,45} (dôkaz A), ktoré sú obzvlášť vhodné pre pacientov, ktorí nie sú schopní alebo odmietajú používať ICS, alebo ktorí majú výrazné nežiaduce účinky spôsobené ICS (napr. pretrvávajúce zachrípnutie) a u pacientov so súčasnou alergickou rinitídou^{295,1296} (dôkaz C).

Dostupné sú aj ďalšie možnosti liečby, ale tieto sa neodporúčajú na bežné používanie ako iniciálna liečba, resp. liečba prvej voľby. **Teofylín s riadeným uvoľňovaním** má len slabý protizápalový a astmu kontrolujúci účinok⁸⁵⁻⁹⁰ (dôkaz B) a často sa spája s vedľajšími účinkami, ktoré môžu byť aj závažné^{189,297}. **Kromóny** sú bezpečné, avšak majú nízku účinnosť^{190,298-300} (dôkaz A).

ICS sú zo všetkých možností najúčinnnejšou liečbou perzistujúcej astmy akéhokoľvek stupňa závažnosti. Vo všeobecnosti sa ICS dobre tolerujú a v odporúčaných dávkach sú bezpečné; potenciálne, ale malé riziko nežiaducich účinkov liečby ICS je vykompenzované ich účinnosťou (dôkaz A). Pri mnohých meraniach účinnosti je krivka funkcie medzi dávkou a odpoveďou pri liečbe ICS v nízkych až stredných dávkach plochá, aj keď podľa niektorých údajov vyššie dávky znižujú riziko exacerbácií. Najväčší účinok ICS sa docieli relatívne malými dávkami, riziko nežiaducich účinkov sa však zvyšuje s dávkou (dôkaz B).

Niektorí praktici zvyknú pacientom odporučiť pred podaním ICS „predliečbu“ SABA za účelom rozšírenia priedušiek a následnej lepšej dodávky kontrolóra do dýchacích ciest. Neexistujú však presvedčivé dôkazy o tom, že rutinné používanie SABA pred každou dávkou ICS zvyšuje dodávku ICS do pľúc, alebo znižuje požiadavku na dávku³⁰¹.

Na odporúčanie kombinovanej liečby LABACS v kroku 2 nie je dostatok dôkazov⁶. U pacientov s perzistujúcou astmou, ktorí predtým nebrali steroidy, kombinácia ICS a LABA nezníži výrazne počet exacerbácií, alebo používanie SABA v porovnaní s liečbou ICS v monoterapii. Keďže však kombinovaná liečba LABACS rýchlejšie zlepši pľúcne funkcie a u ťažších pacientov pomôže rýchlejšie dostať ochorenie pod kontrolu, zvážime tento krok už ako iniciálnu liečbu v prípade výrazne nekontrolovanej astmy, resp. pri výraznom znížení pľúcnych funkcií; pri dobrej odpovedi na liečbu môžeme potom u dosiaľ neliečeného pacienta už pri prvej kontrole zvážiť prechod na ICS v monoterapii.

Stupeň 3: Uvoľňovacia liečba plus jeden alebo dva kontrolóry

V stupni 3 sa u dospievajúcich a dospelých odporúča kombinovať **nízkú dávku ICS s inhalačným dlho účinkujúcim β_2 -mimetikom (LABA)**, buď vo fixnej kombinácii v jednom inhalátore, alebo jednotlivo⁵⁹⁻⁶⁷ (dôkaz A). Vďaka aditívnemu účinku tejto kombinácie býva nízka dávka GCS dostatočná a treba ju zvýšiť iba ak nedôjde týmto režimom ku kontrole astmy počas 3-4 mesiacov (dôkaz A). U detí, najmä u detí mladších ako 5 rokov, sa kombinovaná liečba ICS+LABA študovala menej. I keď vo všeobecnosti na získanie a udržanie kontroly nad astmou je namiesto zvýšenia dávky ICS lepšie ku nízkej alebo strednej dávke ICS pridať LABA (dôkaz A), u niektorých pacientov pridanie LABA nemusí byť pri redukcii exacerbácií také účinné ako zvýšenie dávky ICS^{179,180,308}.

Pri formoterole, ktorý má rýchly nástup účinku či už v monoterapii³⁰²⁻³⁰⁵ alebo v kombinovanom inhalátore s budezonidom^{306,307}, sa dokázalo, že je v prípade akútnej exacerbácie astmy rovnako účinný ako SABA. Avšak od jeho použitia v monoterapii (v zmysle uvoľňovacej liečby) sa v literatúre výrazne odrádza, nakoľko sa musí vždy použiť spolu s ICS. Fixná kombinácia s obsahom formoterolu a budezonidu sa môže použiť aj ako záchranná liečba, aj ako udržiavacia liečba. Ukázalo sa, že tento postup môže u dospelých a dospievajúcich viesť k redukcii exacerbácií a zlepšeniu kontroly astmy pri relatívne nízkych dávkach^{73,75-77} (dôkaz A). Či je tento prístup možné využiť s ďalšími kombináciami kontrolórov a uvoľňovačov, vyžaduje ďalšie sledovanie.

Druhou možnosťou pre dospelých aj deti (ktorá sa u detí priamo odporúča¹⁶⁶), je zvýšenie na **strednú dávku ICS**^{15,22,68} (dôkaz A). Za účelom zvýšenia

dostupnosti lieku v dolných dýchacích cestách, redukcie lokálnych nežiaducich účinkov v ústach / hrdle a redukcie systémovej absorpcie, sa pacientom všetkých vekových skupín užívajúcich strednú alebo vysokú dávku ICS pomocou MDI odporúča používať nadstavec (spacer)^{7,309,310} (dôkaz A).

Ďalšou možnosťou *stupňa 3* je kombinácia nízkej dávky **ICS s modifikátormi leukotriénov**^{44,46,47,49-54} (dôkaz A). Alternatívne sa môže zvážiť aj podávanie teofylínu s riadeným uvoľňovaním v nízkej dávke⁹⁰ (dôkaz B). Tieto možnosti sa nesledovali dostatočne u detí ≤ 5 rokov.

Stupeň 4: Uvoľňovací liek plus dva alebo viac kontrolórov

Voľba lieku v stupni 4 závisí od predošlých volieb liečby v *stupňoch 2 a 3*. Avšak poradie, v ktorom sa ďalšie lieky pridávajú, by malo vychádzať z dôkazu ich účinnosti v klinických štúdiách. Ešte pred voľbou 4. kroku treba znova prehodnotiť celý stav – vylúčiť alternatívne diagnózy, a tiež príčiny astmy zle reagujúcej na liečbu: neliečené komorbidity (rinosinuitída, nosové polypy), nespolupráca pacienta, pretrvávajúci kontakt s odstrániteľnými vyvolávačmi a spúšťačmi...).

Na *Stupni 4* sa preferuje kombinácia **strednej / vysokej dávky ICS s LABA**. Samo zvýšenie zo strednej na vysokú dávku ICS prináša väčšine pacientov len malé aditívne zlepšenie^{15,22,68,311} (dôkaz A). Vysoká dávka sa odporúča len v zmysle testu na obdobie 3-6 mesiacov, ak sa stabilizácia nedosiahla strednou dávkou ICS v kombinácii s LABA a/alebo s tretím kontrolórom (napríklad modifikátory leukotriénov alebo teofylín s riadeným uvoľňovaním)^{48,89,312} (dôkaz B). Prolongované podávanie vysokej dávky ICS sa spája so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov. Tabuľky 2.2-1 a 2.2-2 zobrazujú odporúčenia ohľadom dávkovania pre rôzne ICS u dospelých a u detí.

Pridanie **modifikátorov leukotriénov** k strednej až vysokej dávke ICS sa tiež potvrdilo ako účinné (dôkaz A), ale zvyčajne menej ako pridanie LABA^{46-50,48,313} (dôkaz A). Pridanie nízkej dávky teofylínu s **riadeným uvoľňovaním**⁸⁹ k strednej alebo vysokej dávke ICS+LABA môže tiež priniesť benefit (dôkaz B)⁹⁰.

Stupeň 5: Uvoľňovacia liečba plus pridanie ďalších kontrolórov

Pridanie **perorálnych glukokortikosteroidov** k ďalším kontrolórom býva účinné¹⁰⁴ (dôkaz D), ale spája sa s výraznými vedľajšími účinkami³¹⁴ (dôkaz A) a malo by sa zvážiť, iba ak sa nedarí dostať astmu pod kontrolu postupmi zo *stupňa 4*, najmä v prípade dennej limitácie aktivít a častých exacerbácií. Ak sa dosiahne dobrá kontrola astmy, treba sa opakovane snažiť systémové GCS znížiť. Uprednostňujú sa vysoké dávky ICS pred perorálnymi GCS, lebo ICS majú menej systémových účinkov.

Pridanie **anti-IgE liečby** k ďalším kontrolórom dokázateľne zlepšuje kontrolu alergickej astmy, ak sa ju nepodarilo dosiahnuť všetkými ostatnými krokmi 2-4³⁷²⁻³⁷⁷ (dôkaz A). Preto je u astmatikov okrem kategorizácie podľa obtiažnosti, resp. dosiahnutého stupňa kontroly, taká dôležitá aj fenotypizácia ochorenia. Na druhej strane nie každá „jasne alergická astma“ dobre zareaguje na anti-IgE liečbu. Podávanie omalizumabu sa má po 16 týždňoch dôkladne zhodnotiť a pokračovať iba v tých prípadoch, kde anti-IgE liečba priniesla benefit. Podávanie anti-IgE liečby je možné od 6 rokov vyššie. U detí sa odporúča použitie anti-IgE liečby uprednostniť pred začatím pravidelnej liečby OCS⁶.

Monitorovanie za účelom udržania kontroly

V prípade dosiahnutej kontroly nad astmou je nevyhnutné následné monitorovanie liečby špecialistom za účelom udržania kontroly nad ochorením, pri použití najnižšieho ešte účinného stupňa liečby a dávky liekov, čím sa minimalizujú náklady a maximalizuje bezpečnosť liečby. Pretože astma je variabilné ochorenie, liečbu býva potrebné periodicky prispôbovať aktuálnemu stupňu kontroly.

Kontrola nad astmou má monitorovať lekár špecialista aj pacient (ak je toho schopný) v pravidelných intervaloch, s použitím zjednodušenej schémy uvedenej v tabuľke 3.3-1 a/alebo s použitím kompozitných systémov kontroly. Frekvencia kontrol u lekára závisí od závažnosti klinických prejavov v úvode ochorenia a od typu pacienta (vrátane jeho osobnosti). Zvyčajne pacienta kontrolujeme 1-2 mesiace po prvom vyšetrení a následne každé 2-3 mesiace. Po exacerbácii sú potrebné kontroly častejšie.

Trvanie a úprava liečby

Pre väčšinu kontrolujúcich liekov platí, že zlepšenie sa dostavuje počas prvých dní úvodnej liečby, avšak plný účinok sa môže prejaviť až po 3-4 mesiacoch liečby^{98,315}. V prípade ťažkého a podliečeného ochorenia to môže byť aj dlhší čas³¹⁶, resp. dostatočný účinok sa nemusí prejaviť vôbec.

Zníženie dávky liekov po dosiahnutí kontroly – kedy a do akej miery – sa doteraz presne neurčilo. Na zvrátenie niektorých následkov dlhodobého zápalového procesu v dýchacích cestách bývajú potrebné vyššie dávky liečby, než na udržanie kontroly zápalu. Znížená potreba medikácie môže niekedy odrážať iba spontánne zlepšenie - ako časť prirodzeného cyklického priebehu astmy. Zriedka môže astma prejsť do remisie, najčastejšie to býva u detí ≤ 5 rokov a počas puberty. Nech je vysvetlenie akékoľvek, u všetkých pacientov treba pravidelne sledovať príznaky a zvážiť minimálnu dávku liekov, ktorá kontroluje astmu. Inokedy treba zvýšiť dávku liekov, buď ako reakciu na stratu kontroly, alebo hroziacu stratu kontroly (návrat príznakov). To platí aj pri akútnej exacerbácii (postup pri exacerbácii sa uvádza v časti 3.4).

Stupňovitá redukcia liečby v prípade astmy pod kontrolou

Prístup individualizujeme v závislosti od kombinácie liekov a dávok potrebných na dosiahnutie kontroly. Zmeny je vhodné robiť za aktívnej spolupráce pacienta a lekára, s plným oboznámením pacienta s potenciálnymi rizikami vrátane znovuoobjavenia sa príznakov a zvýšeného rizika exacerbácie. Na základe doterajších zistení možno odporučiť:

- Ak pacient užíva **ICS v monoterapii v strednej alebo vysokej dávke**, je vhodné pokúsiť sa znižovať dávku o 50% v trojmesačných intervaloch^{142,317,318} (dôkaz B).
- Ak je astma pod kontrolou pri **nízkej dávke ICS v monoterapii**, u väčšiny týchto pacientov je možné prejsť na dávkovanie jedenkrát denne^{319,320} (dôkaz A).
- Ak sa kontrola dosiahla **kombináciou ICS+LABA**, preferuje sa ako prvú

redukovať dávku ICS o približne 50% pri nezmenenej dávke LABA³⁰⁷ (dôkaz B); pri pretrvávajúcej kontrole astmy skúsime ďalšiu redukciu GCS až na nízku dávku, až potom príde na rad ukončiť liečbu LABA (dôkaz D). Alternatívou je prejsť v kombinovanej liečbe na dávkovanie jedenkrát denne³²¹, druhou alternatívou je prerušiť podávanie LABA v skoršom stupni a nahradiť kombinovanú liečbu ICS v monoterapii v rovnakej dávke ako bola jeho dávka v doterajšom kombinovanom režime. U niektorých pacientov však uvedené alternatívne postupy vedú k strate kontroly nad astmou^{59,307} (dôkaz B).

- Ak sa kontrola astmy dosiahla **ICS v kombinácii s inými kontrolórm** než LABA, redukuje sa dávku ICS o 50%, až kým nedosiahneme jeho nízku dávku, potom ukončíme kombinovanú liečbu rovnako, ako sa uviedlo v predošlom bode (dôkaz D).
- **Ukončenie liečby kontrolórom môžeme zvážiť** v prípade, ak je astma pod kontrolou pri najnižšej možnej dávke kontrolóra a v priebehu minimálne 1 roka nedôjde k opakovaniu príznakov (dôkaz D).

Intenzifikácia liečby pri strate kontroly nad astmou

Zhoršenie kontroly nad astmou sa prejaví návratom/zhoršením príznakov³²², čo je znamením pre prehodnotenie liečby, ale aj spolupráce pacienta. Sú možné viaceré postupy:

- **SABA alebo LABA s rýchlym nástupom účinku:** Opakované užitie bronchodilatancií tejto skupiny zabezpečí pacientovi úľavu od príznakov, až kým príčina zhoršenia príznakov neodzníe. Potreba opakovaných dávok počas viac než 1-2 dní signalizuje potrebu prehodnotenia a intenzifikácie kontrolujúcej liečby.
- **ICS:** Zdvojnásobenie dávky ICS sa v štúdiách nepotvrdilo ako efektívne, a preto sa neodporúča^{321,323} (dôkaz A). Potvrdilo sa však, že u dospelých pacientov s akútnym zhoršením stavu je štvornásobné alebo ešte vyššie zvýšenie dávky ICS ekvivalentom krátkodobého nasadenia perorálnych GCS³²² (dôkaz A); túto vyššiu dávku ponechávame 7-14 dní. U dospelých aj u detí je ale potrebných viac štúdií.
- **Kombinácia ICS a LABA s rýchlym nástupom účinku** (formoterol): Použitie kombinácie formoterolu a budezonidu v jednom inhalátore ako kontrolóra a uvoľňovača je účinné z hľadiska udržania kontroly astmy a znižuje frekvenciu exacerbácií vyžadujúcich systémové GCS a hospitalizáciu^{73,74,77,287} (dôkaz A). Táto kombinácia LABACS užívaná ako udržiavacia aj záchranná liečba redukuje frekvenciu exacerbácií astmy aj u štvorročných a starších detí so stredne ťažkou až ťažkou astmou³²⁴. Benefit prevencie exacerbácií sa zdá byť dôsledkom intervencie vo veľmi skorom štádiu hrozacej exacerbácie, keďže štúdie s 2-4-násobnými dávkami kombinovaných prípravkov podanými v čase, keď už došlo k zhoršeniu stavu, (po 2 alebo viac dňoch) potvrdili iba čiastočný a nekonzistentný benefit³²². U pacientov s inou kombináciou LABACS sa odporúča preferovať iné postupy opísané v ostatných bodoch tejto sekcie, keďže zatiaľ neexistujú štúdie, ktoré by tento postup overili s inými kombináciami kontrolóra a uvoľňovača.

- Zvyčajnou liečbou akútnej exacerbácie je **vysoká dávka rýchlo účinkujúceho β_2 -mimetika a nárazová dávka systémového GCS** podaného perorálne alebo venózne (viac informácií pozri v časti 4).

Ak nebola exacerbácia spojená s progredujúcou stratou kontroly následkom nedostatočnej liečby, zvyčajne možno po liečbe exacerbácie udržiavaciu liečbu nastaviť na predošlú úroveň.

Ťažko liečiteľná astma

Hoci u väčšiny pacientov s astmou dosiahneme potrebnú úroveň kontroly astmy (Tabuľka 3.3-1), u niektorých pacientov sa to nepodarí ani pri intenzívnej liečbe⁶⁸. Pacienti, u ktorých nedôjde k akceptovateľnej miere kontroly nad astmou ani pri liečbe stupňom 4 (uvolňovač plus dva alebo viac kontrolórov), patria do skupiny ťažko liečiteľnej astmy³²⁵. Dôvodom môže byť slabá odpoveď na GCS, nútiaca predpisovať vyššie ako zvyčajne používané maximálne dávky ICS. Treba však uviesť, že v súčasnosti chýbajú dôkazy, ktoré by podporovali podávanie supramaximálnych dávok ICS dlhšie ako 6 mesiacov (v nádeji, že dosiahneme lepšiu kontrolu astmy).

Keďže len veľmi málo pacientov je kompletne rezistentných na GCS, tieto lieky ostávajú hlavným prístupom liečby ťažko liečiteľnej astmy. Treba však zvážiť aj ďalšie diagnostické a terapeutické možnosti:

- Potvrdiť **diagnózu astmy**. Vylúčiť treba najmä prítomnosť CHOCHP, zvážiť dysfunkciu hlasiviek.
- Vyšetriť a potvrdiť **spoluprácu pacienta** pri liečbe. Nesprávne alebo neadekvátne použitie liekov ostáva najčastejšou príčinou nedosiahnutia kontroly nad astmou.
- Posúdiť **fajčenie** (aj pasívne) a trvať na úplnom ukončení fajčenia. Fajčenie u pacienta znižuje efektivitu inhalačných a perorálnych GCS³²⁶. Anamnéza fajčenia tabaku v minulosti sa spája so zníženou pravdepodobnosťou úplnej kontroly astmy. Všetkým pacientom, ktorí fajčia, treba ponúknuť poradňu a program na odvykanie fajčenia.
- Zamerať sa na **komorbiditu**, ktoré môžu astmu zhoršovať. U pacientov s ťažko liečiteľnou astmou sa vo vyššom percente vyskytujú chronická rinosinuitída, gastroezofágový reflux, obezita a syndróm obštrukčného spánkového apnoe. V prípade potvrdenia týchto diagnóz, je ich treba cielene liečiť, hoci zlepšenia kontroly astmy takýmto spôsobom ostáva nepotvrdené^{327,328}.

Ak sa všetky uvedené faktory ako príčiny pretrvávajúcej nedostatočnej kontroly astmy vylúčia, je nevyhnutné akceptovať len čiastočnú kontrolu astmy ako kompromis a prediskutovať s pacientom terapeutický plán s cieľom zabrániť nadliečeniu (s potenciálom nežiaducich účinkov a aditívnymi nákladmi). Cieľom je minimalizovať exacerbácie a akútne lekárske zásahy vrátane pohotovosti, zabezpečiť čo najvyššiu mieru stability pacienta s čo najnižšou frekvenciou prerušenia aktivít a s čo najnižším počtom príznakov. U pacientov s ťažko liečiteľnou astmou sa akceptuje časté používanie záchrannej

liečby, ako aj určitý stupeň chronického zníženia pľúcnych funkcií. Hoci sa nižšia miera kontroly astmy všeobecne spája s vyšším rizikom vzniku exacerbácie, nie všetci pacienti s chronicky poškodenými funkčnými parametrami pľúc, zníženou mierou aktivity a dennými príznakmi mávajú časté exacerbácie. U takýchto pacientov treba nastaviť liečbu na najnižšiu úroveň, ktorá zabezpečí kontrolu príznakov v rovnakej miere ako vyššie dávky liečby. Redukciu liečby je potrebné robiť veľmi opatrne a pomaly, s intervalmi nie kratšími ako 3-6 mesiacov, pretože po redukcii vyššej dávky môže jej efekt pretrvať niekoľko mesiacov a vplyv redukcie dávky na stabilitu ochorenia sa hodnotí ťažko (dôkaz D). Títo pacienti môžu mať úžitok z fenotypizácie na alergickú, aspirínovú a/alebo eozinofilovú³²⁹. Pacienti s alergickou astmou môžu profitovať z anti-IgE liečby⁹⁷. Modifikátory leukotriénov môžu byť užitočné u aspirín-senzitívnych a pacientov s hypereozinofiliou⁴⁴.

Život ohrozujúca astma (labilná astma, takmer fatálna astma)

Uvedené pojmy sa uvádzajú v literatúre ako *Near fatal asthma* alebo *Brittle asthma*. Ide o pacientov s najťažšou formou ochorenia, ktorú, okrem vyššie uvedených charakteristík ťažko liečiteľnej astmy, charakterizuje výrazne nestabilný priebeh, resp. častá a rýchla zmena stavu k horšiemu pod vplyvom najrôznejších známych (alergény, nealergénne spúšťače ako stres, komorbidity, respiračné infekcie, zmeny počasia - meteosenzitivita), ale často aj neznámych vyvolávačov / spúšťačov. Väčšinou trpí takouto formou astmy pacient od samého začiatku ochorenia, niekedy sa však môže vyvinúť z ľahšej formy ochorenia bez toho, aby sme to vedeli vysvetliť. Takáto forma ochorenia sa môže vyskytnúť v akomkoľvek veku.

Liečebný prístup je identický s vyššie uvedeným, pacientov nastavujeme na liečbu viacerými kontrolórmi (ICS + LABA + LTRA + teofylín + perorálne GCS). Pridanie každého farmaka navyše treba odsledovať a ak neprispelo ku zlepšeniu kontroly nad astmou, treba zvážiť jeho vynechanie; so znižovaním dávky systémových steroidov sme však opatrní. Monitorujeme všetky nežiaduce účinky predpísanej liečby a prípadne ich aj riešime (osteoporóza). Všímame si faktory, ktoré môžu predisponovať pacienta k fatálnemu priebehu (tabuľka 3.3-3).

Tabuľka 3.3-3. **Rizikové faktory úmrtia na astmu (podľa⁶)**

Osobná anamnéza astmy:

- závažné exacerbácie v minulosti (pozri tab. 3.4-1)
- dve alebo viac hospitalizácií pre astmu v uplynulom roku
- tri a viac návštev na pohotovostnej ambulancii pre astmu v uplynulom roku
- hospitalizácia alebo návšteva na pohotovostnej ambulancii pre astmu v uplynulom mesiaci
- použitie viac ako dvoch balení SABA za mesiac
- sťažené vnímanie príznakov astmy alebo závažnosti exacerbácií
- chýbanie písomného akčného plánu pre astmu
- precitlivosť na alternáriu

Sociálna anamnéza

- nízky socioekonomický status, zlé životné podmienky
- nepovolené užívanie liekov
- veľké psychologické problémy

Komorbidity

- kardiovaskulárne ochorenia
- iné chronické pľúcne choroby
- chronické psychiatrické ochorenia

3.4. MANAŽMENT EXACERBÁCIÍ ASTMY

Kľúčové body:

- Exacerbácie astmy (záchvaty astmy alebo akútna astma) sa prejavujú ako epizódy progresívneho zhoršenia dýchavice, kašľa, pískania alebo tiesne na hrudníku, resp. ako kombinácia týchto príznakov.
- Exacerbácie charakterizuje pokles prietoku vzduchu v expíriu, ktorý je možné kvantifikovať a monitorovať meraním pľúcnych funkcií (PEF alebo FEV1).
- Iniciálna liečba exacerbácií zahŕňa opakované podanie rýchlo unčinkujúcich bronchodilatancií, skoré podanie systémových GCS a suplementáciu kyslíka.
- Cieľom liečby je čo najrýchlejšie zlepšiť obštrukciu dýchacích ciest a hypoxémiu a naplánovať prevenciu ďalších relapsov.
- Ťažké exacerbácie ohrozujú život pacienta a ich liečba vyžaduje prísne sledovanie: väčšinu pacientov s ťažkou exacerbáciou astmy treba liečiť na JIS; pacienti s vysokým rizikom smrti v spojitosti s astmou vyžadujú ešte výraznejšiu pozornosť.
- Ľahšie exacerbácie (definované ako zníženie vrcholového prietoku o menej než 20%, nočné prebudenia a zvýšená spotreba SABA) spravidla možno liečiť ambulantne.

Úvod

Exacerbácie astmy (astmatické záchvaty alebo akútna astma) sa prejavujú ako epizódy progresívneho zhoršenia dýchavice, kašľa, pískania na hrudníku, alebo tiesne na hrudníku, alebo ako ich kombinácia. Exacerbácie vznikajú

zvyčajne postupne, ale u časti pacientov môže byť nástup veľmi rýchly³³⁰. Častá je respiračná insuficiencia. Exacerbácie charakterizuje pokles expiračného prietoku, ktorý možno kvantifikovať meraním pľúcnych funkcií (PEF alebo FEV₁)³³¹. Hoci tieto merania sú spoľahlivejšími indikátormi závažnosti obštrukcie dýchacích ciest, rozsah príznakov býva senzitívnejším meradlom nástupu exacerbácie (zvýraznenie príznakov zvyčajne predchádza pokles hodnoty vrcholového prietoku PEF)³³². Časť pacientov – napriek poklesu pľúcnych funkcií – vníma príznaky len slabo. Tento jav sa vyskytuje najmä u pacientov s anamnézou „takmer fatálnej“ astmy a častejšie sa vyskytuje u mužov. Na posúdenie pravdepodobnosti vzniku stavu vyžadujúceho pohotovosť / hospitalizáciu u dospelých s ťažkou / ťažko liečiteľnou astmou sa publikovalo viacero klinicky použiteľných postupov³³³.

Hodnotenie závažnosti

Závažnosť exacerbácie (tab. 3.4-1) determinuje podanie liečby. V priebehu liečby monitorujeme príznaky závažnosti, najmä hodnotu PEF³³⁹ (pacienti >5 r.), frekvenciu pulzu a dýchania a pulznú oxymetriu³⁴⁰.

Ambulantná liečba

Väčšina pacientov s ťažkou exacerbáciou astmy vyžaduje liečbu a umiestnenie v zariadení s možnosťou monitorovania (napr. centrálna pohotovosť v nemocnici – sleduje sa vývoj obštrukcie dýchacích ciest, saturácia kyslíka a kardiálne funkcie). Ľahšie exacerbácie definované ako zníženie hodnoty vrcholového výdychu o menej ako 20%, nočné prebudenia a zvýšené používanie SABA možno zvyčajne liečiť ambulantným spôsobom. Ak pacient zareaguje na pridanie inhalačnej bronchodilatačnej liečby po prvých pár vdychoch, indikujeme podávanie systémových GCS a nie je nutné odoslať ho na JIS. Súčasne zhodnotíme informovanosť / spoluprácu pacienta a ďalšiu udržiavaciu liečbu.

Liečba

Bronchodilatanciá. V prípade ľahkej – stredne ťažkej exacerbácie je najlepším a najefektívnejším (aj z hľadiska nákladov) postupom, ako dosiahnuť rýchlu reverzibilitu obštrukcie dýchacích ciest opakované podanie SABA (2-4 vdychy každých 20 minút počas prvej hodiny). Po prvej hodine závisí dávka β_2 -mimetika od závažnosti exacerbácie. Ľahké exacerbácie reagujú na 2-4 vdychy každé 3-4 hodiny, stredné exacerbácie vyžadujú 6-10 vdychov každé 1-2 hodiny. Liečba titrujeme v závislosti od individuálnej reakcie pacienta a ak je odpoveď nedostatočná, alebo sa vyskytnú ďalšie komplikácie, pacienta treba odoslať do zariadenia akútnej starostlivosti.

Bronchodilatačná liečba podávaná z MDI (optimálne cez nadstavce) poskytuje minimálne rovnaké zlepšenie pľúcnych funkcií ako rovnaká dávka podávaná cez nebulizér^{310,341}. Ak sú pacienti schopní inhalovať cez MDI, je táto cesta podania najefektívnejšia aj z hľadiska nákladov³⁴². Ak po podaní SABA dôjde ku kompletnej odpovedi na liečbu (PEF sa vráti na viac než 80% náležitej hodnoty / osobného maxima) a odpoveď trvá 3 až 4 hodiny, nie je potrebná žiadna ďalšia liečba.

Tabuľka 3.4-1. **Exacerbácie astmy – klasifikácia podľa závažnosti***

	Ľahká	Stredne ťažká	Ťažká	Život ohrozujúca
Dýchavica (prítomná pri)	chôdza pacient si môže ľahnúť	reč uprednostňuje sedenie dieťa - jemnejší, kratší plač, problémy pri kŕmení	v pokoji sedí zhrbene v predklone dieťa nemožno kŕmiť	sedí / stojí a opretý o ruky zapája všetky pomocné dýchacie svaly
Rozprávanie	vo vetách	krátke slovné spojenia	slová	nedokáže hovoriť
Zmena správania	môže byť agitovaný	zvyčajne agitovaný	zvyčajne agitovaný	ospalý alebo zmätený
Frekvencia dýchania	zvýšená	zvýšená	často >30/min	môže sa spomaľovať, hrozí zástava
	<i>normálne hodnoty dychovej frekvencie u detí mimo spánku:</i> veľkosť <2 mesiace 2-12 mesiacov 1-5 rokov 6-8 rokov normálna frekvencia <60/min <50/min <40/min <30/min			
Pomocné dýchacie svaly a vtáňovanie jugula	zvyčajne nie	zvyčajne	zvyčajne	paradoxné torako- abdominálne pohyby
Piskoty	stredne intenzívne, často len na konci expíria	hlasné	zvyčajne hlasné	Nepřítomné („tichý hrudník“)
Frekvencia srdca	<100	100-200	>120	bradykardia
	<i>normálne hodnoty pulzovej frekvencie u detí:</i> Deti 2-12mesiacov – normálna frekvencia <160/min Predškolský vek 1-2 roky <120/min Školský vek 2-8 rokov <110/min			
Pulzový paradox	neprítomný <10 mmHg	môže byť prítomný 10-25 mmHg	často prítomný >25 mmHg (dospelý) 20-40 mmHg (deti)	neprítomnosť môže znamenať slabosť respiračných svalov
Úvodné PEF (alebo FEV1) % náležitej / % osobného maxima	≥70%	40-60%	< 40% (nemusi sa dať zmerať)	< 20% (zvyčajne nie je možné zmerať)
PEF po iniciálnej broncho- dilatačnej liečbe % náležitej / % osobného maxima	>80%	približne 60-80%	<60% (<100 l/min. u dospelých alebo odpoveď trvá <2 h)	nedochádza k zlepšeniu
PaO₂ (bez kyslíka) [†]	normálne test zvyčajne nie je potrebný	>60 mmHg	<60 mmHg možná cyanóza	možné respiračné zlyhanie
a/alebo PaCO ₂ [†]	<45mmHg	<45mmHg	>45 mmHg	
Sat O₂% (bez kyslíka) [†]	>95%	91-95%	<90%	
	<i>hyperkapnia (hypoveventilácia) sa rozvíja rýchlejšie u malých detí než u dospelých a dospievajúcich</i>			

* Poznámka: Prítomnosť viacerých parametrov, aj keď nie všetkých, indikuje celkovú klasifikáciu exacerbácie

† Poznámka: Kilopascaly sa používajú medzinárodne, je možná konverzia

Glukokortikosteroidy. Pri liečbe exacerbácie je potrebné podať perorálne GCS (0.5 až 1 mg prednizónu/kg / ekvivalentu počas 24 hodinového obdobia), najmä ak sa exacerbácia rozvinie napriek podaniu bronchodilatancií (pozri „Intenzifikácia liečby pri strate kontroly nad astmou“ v časti 3). Parenterálne podanie GCS neprináša špeciálne výhody.

Ústavná liečba

Ťažké exacerbácie astmy sú život ohrozujúce urgentné stavy. Ich liečba je najbezpečnejšia na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS). Tabuľka 3.4-2 zobrazuje prístup k manažmentu exacerbácií v rámci akútnej starostlivosti.

Zhodnotenie

Súčasne s rýchlym začatím liečby treba odobrať stručnú anamnézu a realizovať fyzikálne vyšetrenie. Anamnéza má zahŕňať: čas nástupu, závažnosť a trvanie príznakov (vrátane obmedzenia fyzickej námahy a porúch spánku), aktuálne užívané lieky, vrátane predpísanej dávky a inhalačnej pomôcky, bežne užívanú dávku, dávku pri zhoršení a odpoveď na túto liečbu, príčinu stavu a rizikové faktory pre smrť (tab. 3.3-3).

Fyzikálne vyšetrenie má za cieľ zhodnotiť závažnosť exacerbácie posúdením schopnosti pacienta dokončiť vetu, pulzovej frekvencie, zapojenia pomocných dýchacích svalov a ďalších signálov uvedených v tabuľke 3.4-1. Treba identifikovať všetky faktory komplikujúce stav (napr. pneumónia, atelektáza, pneumothorax, pneumomediastínium).

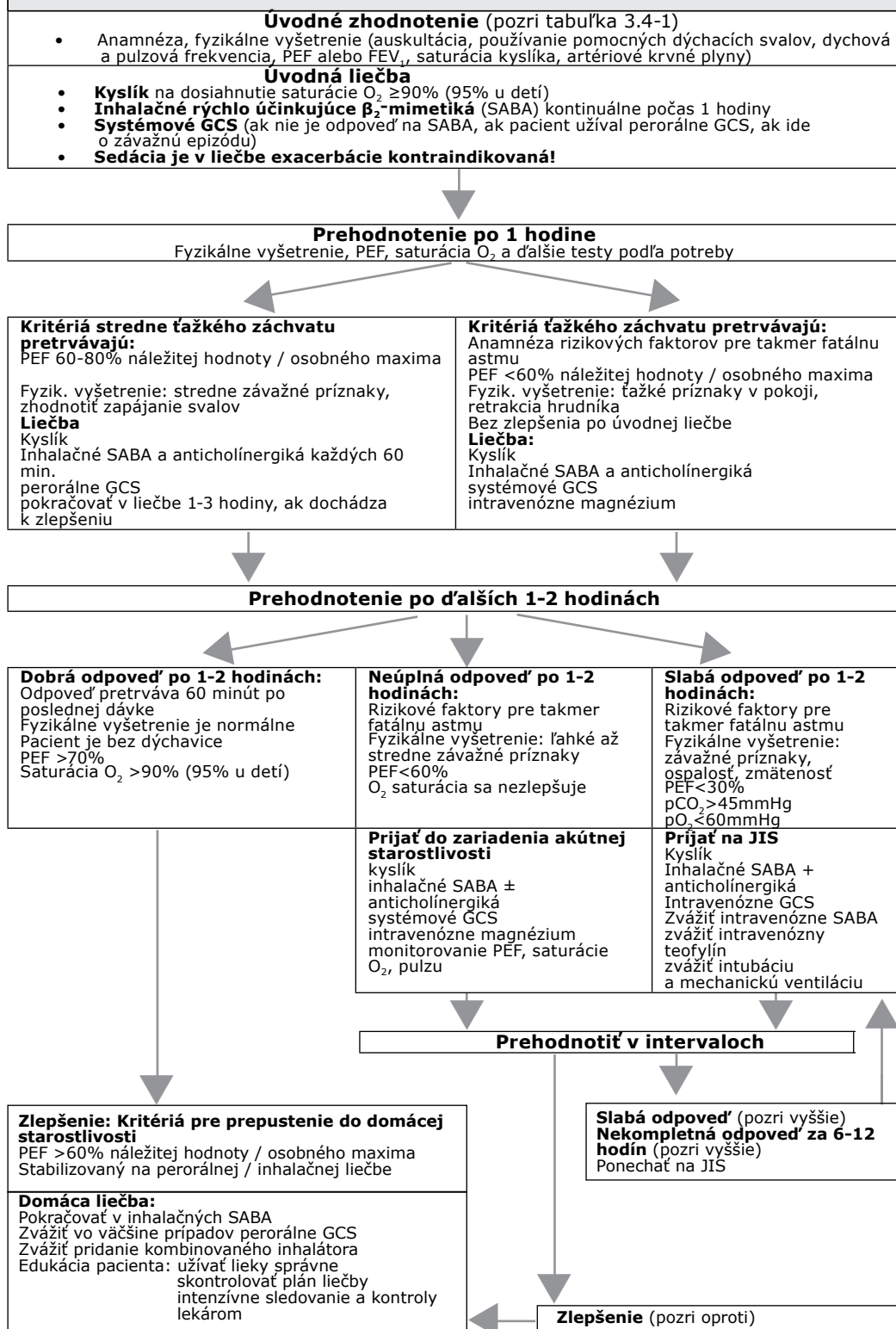
Nakoľko fyzikálne vyšetrenie samo nemusí plne korešpondovať so závažnosťou exacerbácie, najmä so stupňom hypoxémie^{343,344}, vždy vyšetříme saturáciu kyslíka v artériovej krvi a ak to stav pacienta dovolí, realizujeme funkčné vyšetrenie (PEF, FEV₁), optimálne ešte pred začiatkom liečby. Kontrolné merania by mali nasledovať v pravidelných intervaloch, až kým nedôjde k jasnej reakcii na liečbu.

Monitorovanie saturácie kyslíka (preferenčne pulznou oxymetriou) je užitočné najmä u detí, u ktorých môže byť meranie pľúcnych funkcií zložitú. Saturácia kyslíka u detí by normálne mala byť vyššia ako 95%. Saturácia pod 92% je dobrým prediktorom potreby hospitalizácie³⁴⁰ (dôkaz C).

U dospelých nie je nutné rutinne robiť RTG snímku pľúc, ale indikujeme ju ak predpokladáme kardiopulmonálnu komorbiditu, u pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu a u pacientov nereagujúcich na liečbu, kde môže byť ťažké klinicky diagnostikovať pneumothorax³⁴⁵. Ani u detí sa neodporúča rutinné snímkovanie pľúc, ak sa nezistí fyzikálny nález suponujúci ochorenie parenchýmu³⁴⁶.

Hoci sa hodnoty artériových krvných plynov nevyžadujú rutinne³⁴⁶, mali by sa vyšetriť u pacientov s PEF medzi 30-50% náležitej hodnoty, u pacientov, ktorí nereagujú na úvodnú liečbu, alebo ak je obava zo zhoršenia stavu. Pacient má pokračovať v oxygenoterapii aj počas vyšetrenia krvných plynov. Hodnota PaO₂ v arteriálnej krvi pod 60 mmHg (8 kPa) a normálne alebo zvýšené PaCO₂ (najmä nad 45 mmHg, 6 kPa), indikujú prítomnosť respiračného zlyhania.

Tabuľka 3.4-2: **Manažment exacerbácií astmy pri pohotovostnom ošetroaní**



Liečba

Nasledujúce lieky sa zvyčajne podávajú súčasne, aby sme dosiahli čo najrýchlejšie ukončenie exacerbácie³⁴⁷:

Kyslík. Kyslík podávame až do dosiahnutia saturácie $\geq 90\%$ ($\geq 95\%$ u detí), a to nosovými okuliarmi, maskou, u niektorých detí kyslíkovou helmou a monitorujeme / titrujeme pomocou pulznej oxymetrie⁴¹⁴. U niektorých pacientov sa hodnota PaCO_2 môže zhoršiť pri saturácii kyslíka 100%, najmä u pacientov s ťažkou obštrukciou dýchacích ciest³⁴⁸.

Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2 -mimetiká (SABA). SABA treba podávať v pravidelných intervaloch³⁵⁰⁻³⁵² (dôkaz A). Ukázalo sa, že dlhodobé účinkujúce β_2 -mimetikum formoterol, ktoré má rýchly nástup účinku, je rovnako efektívne, bez zvyšovania vedľajších účinkov. Je však výrazne drahšie³⁰⁵. Vlastnosti formoterolu sú zvlášť dôležité z hľadiska jeho použitia v kombinovanom preparáte spolu s budezonidom, kde poskytuje zvýšenú bezpečnosť a účinnosť v začiatku exacerbácie astmy.

Pri exacerbácii iniciálne podávame SABA inhalačne kontinuálne a následne intermitentne, resp. podľa potreby. Rutinné používanie intravenózných SABA u pacientov s ťažkou exacerbáciou astmy sa neodporúča³⁵³.

Adrenalin. Subkutánne alebo intramuskulárne podanie adrenalinu môže byť indikované na akútnu liečbu anafylaxie a angioedému, ale nie je rutinne indikované počas exacerbácií astmy.

Ipratropium bromid. Kombinácia nebulizovaného SABA s anticholínergikom (ipratrópiom bromid) môže poskytnúť lepšiu bronchodilatáciu než každý z uvedených liekov samostatne¹²⁶ (dôkaz B). Ipratrópiom sa v ďalšom kroku uprednostňuje pred podaním metylxantínu. Kombinovaná liečba SABA + anticholínergikum vedie k nižšej miere hospitalizácií^{342,354,355} (dôkaz A) a výraznejšiemu vzostupu PEF a FEV_1 ³⁵⁵ (dôkaz B). Podobné údaje sa prezentovali v pediatrickej literatúre³⁴² (dôkaz A). Avšak ak je dieťa hospitalizované po liečbe na JIS, pridanie nebulizovaného ipratropia k nebulizovanému SABA a systémovým GCS neprináša žiaden ďalší benefit³⁵⁶.

Teofylín. Z hľadiska efektivity a relatívnej bezpečnosti SABA má teofylín minimálnu úlohu v manažmente akútnej astmy³⁵⁷. Bronchodilatačný efekt je nižší a ich použitie sa spája s ťažkými a potenciálne fatálnymi vedľajšími účinkami, najmä u pacientov na dlhodobej liečbe teofylínmi s riadeným uvoľňovaním. Benefit ako prídavná liečba u dospelých s ťažkou exacerbáciou astmy sa nepotvrdil. Avšak u detí s život ohrozujúcou astmou poskytol teofylín prídavný benefit, v prípade súčasnej agresívnej liečby inhalačnými a intravenóznymi SABA, inhalačným ipratrópiom a intravenóznymi systémovými GCS³⁵⁸.

Systémové glukokortikosteroidy. Systémové GCS urýchľujú ústup exacerbácie a mali by sa použiť okrem ľahkých exacerbácií vždy^{359,360} (dôkaz A), najmä ak:

- úvodná liečba rýchlo účinkujúcim β_2 -mimetikom nedokáže zabezpečiť pretrvávajúce zlepšenie;
- exacerbácia sa vyvinie napriek tomu, že pacient už užíva perorálne GCS;
- predošlé exacerbácie si vyžadovali podanie perorálnych GCS.

Perorálne podanie GCS uprednostňujeme pred intravenóznym – je zvyčajne

rovnako efektívne, neinvazívne a lacnejšie^{361,123}. Ak sa krátko po podaní perorálnych GCS objaví zvracanie, pokračujeme intravenózne. U pacientov prepustených z JIS môže byť výhodné aj intramuskulárne podanie³⁶², najmä ak sú obavy zo zlej spolupráce pri užívaní perorálnych liekov. Plný klinický účinok perorálnych GCS nastupuje najskôr po 4 hodinách. Pre hospitalizovaných pacientov je adekvátna denná dávka systémových GCS 60-80 mg metylprednizolónu / ekvivalentu v jednej dennej dávke, alebo 300-400 mg hydrokortizónu v rozdelených dávkach. 40 mg metylprednizolónu alebo 200 mg hydrokortizónu je pravdepodobne dostatočná dávka vo väčšine prípadov^{360,363} (dôkaz B). Dávka 1 mg/kg GCS perorálne je pravdepodobne adekvátnou liečbou exacerbácie u detí s ľahkou perzistujúcou astmou³⁶⁴. Zistilo sa, že 7-dňová liečba je rovnako efektívna ako 14-dňová liečba³⁶⁵, u detí sa považuje za dostačujúcu 3 až 5 dňová liečba (dôkaz B). Postupná redukcia dávky perorálnych GCS – či rýchla v priebehu dní¹²⁵ alebo pomalá počas niekoľkých týždňov³⁶⁶ – nemá žiaden klinický význam (dôkaz B).

Inhalačné glukokortikosteroidy. ICS sú účinné ako časť liečby exacerbácií. V jednej štúdii sa uvádza dokázateľný účinok kombinácie vysokej dávky ICS a salbutamolu pri akútnej astme – pri tejto kombinácii došlo k výraznejšej bronchodilatacii než pri monoterapii salbutamolom³⁶⁷ (dôkaz B), a táto kombinácia mala z hľadiska všetkých sledovaných parametrov, vrátane hospitalizácií, vyšší účinok než pridanie systémových GCS, najmä u pacientov s ťažšími záchvatmi³⁶⁸.

ICS môžu byť rovnako efektívne ako perorálne GCS aj z hľadiska prevencie relapsov^{369,370}. Pacienti prepustení z akútneho ošetrenia na prednizóne a inhalačnom budesonide mali nižší výskyt relapsov oproti pacientom na prednizóne v monoterapii³⁵⁹ (dôkaz B). Vysoká dávka ICS (2,4 mg budezonidu denne v štyroch jednotlivých dávkach) má porovnateľný výskyt relapsov ako dávka 40 mg prednizónu per os denne³⁷¹ (dôkaz A). Na dokumentovanie potenciálnych výhod ICS pri akútnej astme, najmä z hľadiska efektivity nákladov³⁷², sú potrebné ďalšie štúdie.

Magnézium. Intravenózne magnézium sulfát (zvyčajne podávaný ako jednorazová infúzia 2 gramy počas 20 minút) sa nepoužíva na rutinnú liečbu exacerbácií astmy, ale môže pomôcť redukovať u niektorých pacientov nutnosť hospitalizácie, vrátane tých, ktorí majú FEV₁ medzi 25-30% náležitej hodnoty v úvode, dospelých a detí, ktorí nereagovali na úvodnú liečbu, a tiež u detí, ktorých FEV₁ sa nezlepšuje nad 60% náležitej hodnoty po 1 hodine liečby^{373,374} (dôkaz A). Nebulizovaný salbutamol podávaný v izotonickom magnézium sulfáte je účinnejší než pri podávaní v bežnom roztoku^{375,376} (dôkaz A). Intravenózne magnézium sulfát sa neskúmal u malých detí.

Héliovo-kyslíková liečba. Systematický prehľad štúdií, ktoré hodnotia účinok kombinácie hélia a kyslíka v porovnaní s héliom samým, ukázal, že pre takúto liečbu chýbajú dôkazy o účinnosti. Je možné o nej uvažovať u pacientov, ktorí nereagujú na štandardnú liečbu³⁷⁷.

Modifikátory leukotriénov. Je len málo údajov, ktoré by podporovali úlohu modifikátorov leukotriénov v liečbe akútnej astmy³⁷⁸.

Sedatíva. Sedácii sa treba počas exacerbácií astmy striktne vyhnúť kvôli depresívnemu účinku anxiolytík a hypnotík na respiračné centrum. Dokázala sa asociácia medzi použitím týchto liekov a úmrtiami na astmu, ktorým sa dalo zabrániť^{338,379}.

Kritériá prepustenia po pohotovostnom ošetrovaní do domácej liečby

Kritériá, ako rozhodnúť o tom či, má byť pacient prepustený po pohotovostnom ošetrovaní (z centrálneho príjmu nemocnice a p.) alebo prijatý do nemocnice, sa jednoznačne overili a vznikla stratifikácia na základe konsenzu³⁸⁰. Pacienti s FEV₁ alebo PEF pred liečbou pod 25% náležitej hodnoty alebo osobného maxima zvyčajne vyžadujú hospitalizáciu. Pacienti s pľúcnymi funkciami 40-60% náležitej hodnoty po liečbe môžu byť prepustení v prípade dobrej spolupráce pacienta a predpokladu adekvátneho ambulantného sledovania. Pacienti s pľúcnymi funkciami $\geq 60\%$ náležitej hodnoty po liečbe môžu byť prepustení do domácej starostlivosti.

U pacientov prepustených po pohotovostnom ošetrovaní domov sa odporúča:

- **Liečba perorálnymi GCS:** minimálne 7 dní u dospelých, resp. 3-5 dní u detí.
- **Bronchodilatačná liečba** pokračuje podľa potreby na základe príznakov a objektívneho zlepšenia po liečbe, až kým nedôjde k redukcii počtu inhalácií na úroveň pred exacerbáciou.
- Ipratropium pravdepodobne neposkytne aditívny efekt tesne po akútnej fáze a možno ho vysadiť.
- **ICS:** zvážiť vyššiu dávku u pacientov, ktorí už užívali ICS / LABACS, preferovať kombinovanú liečbu. U pacientov, ktorí ešte nebrali ICS, bezpodmienečne začať pravidelnú liečbu ICS.
- **Skontrolovať inhalačnú techniku** a používanie výdychomera. Pacienti prepustení z pohotovosti s plánom liečby a monitorovaním PEF majú lepšiu reakciu na liečbu, než pacienti prepustení bez týchto pomôcok³⁸¹.
- **Zistiť faktory, ktoré predchádzali exacerbácii**, a aplikovať stratégiu na ich zníženie / odstránenie.
- Vyhodnotiť odpoveď pacienta na exacerbáciu, skontrolovať „akčný plán“ intenzifikácie liečby pacienta, **poskytnúť písomné pokyny**.
- Prehodnotiť užívanie kontrolóra, či sa liečba intenzifikovala včas, v akom rozsahu a prečo sa nepridali perorálne GCS tam, kde to stav vyžadoval. Zvážiť predpis krátkodobej liečby perorálnymi GCS pacientovi „do rezervy“ v prípade opätovnej hrozby exacerbácie.
- Poučenie o potrebe lekárskej kontroly do 24 hodín a ďalšia kontrola u špecialistu by mala nasledovať o niekoľko dní po prepustení, aby sa zabezpečilo pokračovanie liečby až do dosiahnutia kontroly astmy. Prospektívne údaje naznačujú, že pacienti prepustení z pohotovosti do starostlivosti špecialistu dosahujú lepšiu kontrolu astmy ako pacienti, ktorí ostávajú sledovaní u praktického lekára³⁸².

Exacerbácia, ktorá si vyžiadala hospitalizáciu, môže byť odrazom zlyhania plánu liečby astmy. Hospitalizovaní pacienti sú zvýšene vnímaví k radám a informáciám, preto treba počas hospitalizácie s pacientom prebrať pochopenie príčin exacerbácie astmy, vyhýbanie sa faktorom, ktoré môžu spôsobiť exacerbácie (vrátane ukončenia fajčenia), účel a správne užívanie

liečby a kroky, ktorými pacient môže reagovať na zhoršenie príznakov (alebo hodnôt PEF) ³⁸³ (dôkaz A).

Po prepustení by mal byť pacient počas nasledujúcich týždňov pravidelne kontrolovaný špecialistom na astmu, až kým nedosiahne nad astmou dostatočnú kontrolu. Pacienti po zvládnutej exacerbácii by mali byť nasmerovaní na edukačný program.

3.5. ŠPECIÁLNE SITUÁCIE

Astmatici vyžadujú špeciálny prístup k manažmentu v niektorých špeciálnych situáciách, akými sú tehotenstvo, chirurgický výkon, rinitída/rinosinitída, nosové polypy, profesijná astma, respiračné infekcie, gastroezofágový reflux, aspirínom indukovaná astma a anafylaxia.

TEHOTENSTVO

Tehotným astmatickým treba zdôrazniť bezpečnosť väčšiny moderných antiastmatík a vysvetliť, že zle kontrolovaná astma znamená pre dieťa, ako aj pre ne samé, vyššie riziko.

V tehotenstve sa môže závažnosť astmy meniť, pacientky potrebujú starostlivé sledovanie a niekedy prispôsobenie liečby. Približne u tretiny žien sa astma zhorší, u jednej tretiny je menej závažná a u zostávajúcej tretiny sa v tehotenstve priebeh astmy nemení^{384,385}.

S užívaním antiastmatík v tehotenstve sa spájajú obavy laickej verejnosti, ale aj lekárov, ktorí sa astme špeciálne nevenujú. Všetkých však treba poučiť, že zle kontrolovaná astma môže mať nežiaduce účinky na plod, ktoré môžu vyústiť do zvýšenej perinatálnej mortality, zvýšenej miery nedonosenosti a nízkej pôrodnej hmotnosti^{384,385} a tieto vplyvy sú vo všeobecnosti väčšie ako prípadné účinky užíwanej liečby. Celková perinatálna prognóza detí narodených astmatickým – v prípade, že astma je pod kontrolou – je porovnateľná s prognózou detí narodených ženám bez astmy³⁸⁶. Z tohto dôvodu sme oprávnení používať farmaká na dosiahnutie optimálnej kontroly astmy napriek tomu, že ich bezpečnosť v tehotenstve sa dostatočne neskúmala (to sa ale týka liekov a tehotenstva všeobecne); na druhej strane však pre väčšinu antiastmatík nie sú dôkazy, z ktorých možno predpokladať zvýšené riziko pre plod.

Správne monitorované podávanie teofylínu, ICS³⁸⁷, β_2 -mimetík a modifikátorov leukotriénov (zvlášť montelukastu) sa nespája s vyšším výskytom abnormalít plodu. Dokázalo sa, že ICS sú prevenciou vzniku akútnych exacerbácií v tehotenstve^{388,389} (dôkaz B). Rovnako ako v iných situáciách sa liečba zameriava na udržanie kontroly nad astmou³⁹⁰ (tab. 3.4-1). Akútne exacerbácie je potrebné liečiť agresívne, aby sa zabránilo hypoxii plodu. Liečba zahŕňa podávanie β_2 -mimetík z pMDI (optimálne cez nadstavce), prípadne nebulizátorom a kyslík. Ak treba podať systémové GCS, podáme ich v ktoromkoľvek štádiu tehotenstva.

Chirurgický výkon

Hyperreaktivita dýchacích ciest, obmedzenie prietoku vzduchu dýchacími cestami a hypersekrecia hlienu predisponujú astmatikov k vzniku respiračných komplikácií počas a po operácii. Pravdepodobnosť týchto komplikácií závisí od závažnosti astmy v čase chirurgického výkonu a typu zákroku (hrudná a horná brušná operácia sú rizikovejšie). Pred chirurgickým výkonom treba zhodnotiť rizikové faktory a vyšetriť pľúcne funkcie. Vyšetrenie je optimálne realizovať niekoľko dní pred výkonom, aby bol dostatok času intenzifikovať predoperačnú liečbu. Najmä, ak je hodnota FEV_1 pacienta $< 80\%$ osobného maxima, treba zvážiť krátkodobé podanie perorálnych GCS, aby sa znížil stupeň obštrukcie^{391,392} (dôkaz C). Pacientom, ktorí v uplynulých 6 mesiacoch dostávali perorálne GCS a pacientom na dlhodobu vysokých dávkach ICS, treba podať 100 mg hydrokortizónu každých 8 hodín v perioperačnom období a do 24 hodín po zákroku dávku rýchlo znížiť, nakoľko proťahovaná liečba môže inhibovať hojenie rán³⁹³ (dôkaz C).

Rinitída, sinusitída a nosové polypy

Ochorenia horných dýchacích ciest u mnohých pacientov negatívne ovplyvňujú pľúcne funkcie. Zápal má rovnako zásadnú úlohu v patogenéze rinitídy, sinusitídy a nosových polypov, ako v patogenéze astmy.

Rinitída

Väčšina pacientov s astmou má určitú formu rinitídy a až 30% pacientov s perzistujúcou rinitídou má astmu, alebo sa u nich astma vyvinie^{394,395}. Rinitída často astme predchádza a je rizikovým faktorom jej vývoja³⁹⁶, navyše sa spája so zvýšenou závažnosťou astmy a zvyšuje náklady na liečbu³⁹⁷. Rinitída a astma majú rovnaké rizikové faktory: alergény vnútorného a vonkajšieho prostredia, ktoré ovplyvňujú nos aj priedušky^{398,399}, spúšťače z pracovného prostredia⁴⁰⁰ a nešpecifické faktory ako acetylsalicylová kyselina. Iniciatíva ARIA (Alergická rinitída a jej vplyv na astmu, <http://www.whiar.org/>) odporúča, aby sa u všetkých pacientov s alergickou rinitídou vylúčila astma a aby sa pri voľbe liečby obe ochorenia posudzovali spoločne⁴⁰¹.

Podstatné črty zápalu dýchacích ciest sú pri astme a rinitíde spoločné, ale medzi týmito dvoma stavmi sú aj rozdiely, a to z hľadiska mechanizmov, aj z hľadiska klinických prejavov a liečby. Hoci zápal nosovej a bronchiálnej sliznice je podobný, obštrukcia nosa pri rinitíde vzniká najmä v dôsledku hyperémie (kongescie), pri astme hrá dominantnú úlohu kontrakcia hladkých svalov dýchacích ciest⁴⁰².

Liečba rinitídy môže zmierniť príznaky astmy^{403,404} (dôkaz A). Pri oboch ochoreniach sú účinné protizápalové lieky ako GCS, kromóy a modifikátory leukotriénov, ako aj anticholinergiká. Niektoré prípravky sú však selektívne účinné pri rinitíde (napr. H_1 -antihistaminiká), iné pri astme (napr. β_2 -mimetiká)⁴⁰⁵ (dôkaz A). V prípade konkomitantnej rinitídy a astmy niektoré štúdie potvrdili zlepšenie astmy a redukciu morbiditu používaním nosových GCS⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. Modifikátory leukotriénov^{296,409}, alergén-špecifická imunoterapia^{117,410} a anti-IgE liečba^{410,411} sú účinné pri oboch ochoreniach (dôkaz A).

Sinusitída

Sinusitída sa síce väčšinou považuje za komplikáciou infekcií horných dýchacích ciest, je však viac / menej súčasťou každej alergickej aj nealergickej rinitídy bez alebo s nosovými polypmi (rinosinusitída). Akútna aj chronická sinusitída zhoršujú priebeh astmy. Klinické príznaky sinusitídy nemajú dostatočnú diagnostickú presnosť⁴¹², preto tam, kde je to dostupné, je vhodné potvrdenie CT vyšetrením, ktoré spolu s rinoendoskopiou pomôže aj v terapeutickej rozvahe (včítane endonazálnej mikrochirurgie). U detí s podozrením na rinosinusitídu sa odporúča 10 dňová antibiotická liečba⁴¹³ (dôkaz B). Liečbu treba zamerať na zníženie kongescie nosa, topické nosové dekongestíva sú však vhodné iba obmedzený čas (tachyfylaxia – rhinitis medicamentosa!), indikované sú topické nosové GCS – pri chronickej rinosinusitíde a / alebo polypóze dlhodobo, pri exacerbácii aj systémové GCS krátkodobo. Všetky tieto lieky sú však len pomocnou liečbou pri primárnej terapii astmy^{396,405}.

Nosové polypy

Nosové polypy spojené s astmou a rinitídou a niekedy aj s hypersenzitivitou na acetylsalicylovú kyselinu (ASA)⁴¹⁴ mávajú najmä pacienti nad 40 rokov. Až 36-96% pacientov s intoleranciou ASA má nosové polypy a 29-70% pacientov s nosovými polypmi môže mať astmu^{414,415}. U detí s nosovými polypmi treba vylúčiť cystickú fibrózu a syndróm poškodenej pohyblivosti cílií.

Nosové polypy pomerne dobre reagujú na topické GCS⁴¹⁴. Pri polypoch rezistentných na GCS, resp. pri obturácii ostiomeátovej jednotky sa indikuje funkčná endonazálna mikrochirurgia.

Profesijná astma

Základom manažmentu profesijnej astmy je snaha kompletne vylúčiť expozíciu vyvolávaču / spúšťaču v pracovnom prostredí.⁴¹⁶⁻⁴¹⁸ Astma vzniknutá v pracovnom prostredí však môže pretrvávať aj niekoľko rokov po ukončení expozície, najmä, ak mal pacient príznaky už dlhý čas^{419,420}. Pretrvávajúca expozícia môže viesť k progresii choroby a potenciálne fatálnej astme⁴²¹, nižšej pravdepodobnosti nasledujúcej remisie a k nezvratnému poškodeniu pľúcnych funkcií⁴²². Farmakoterapia profesijnej astmy je identická s liečbou iných foriem astmy, ale nie je náhradou úplného vylúčenia spúšťača. Priznanie choroby z povolania treba realizovať v spolupráci špecialistu na astmu s odborníkom na pracovné lekárstvo.

Respiračné infekcie

Respiračné infekcie sú u väčšiny astmatikov významným spúšťačom zvýraznenia príznakov⁴²³, nepodchytená infekcia môže viesť k exacerbácii astmy. So zhoršením príznakov astmy sa väčšinou spájajú respiračné vírusy⁴²⁴, zriedka baktérie⁴²⁵. Najčastejšou príčinou pískania v detstve je vírus RSV⁴⁵, u starších detí a dospelých sú najčastejším spúšťačom zhoršenia astmy rinovírusy⁴²⁶. Aj ďalšie respiračné vírusy, ako parainfluenza, influenza, adenovírusy a koronavírusy, môžu vyvolať zhoršenie astmy⁴²⁷.

Identifikovali sa viaceré mechanizmy vysvetľujúce, prečo respiračné infekcie vyvolávajú hyperreaktivitu dýchacích ciest, vrátane poškodenia epitelu, tvorby vírus-špecifických IgE protilátok, stimulácie uvoľňovania mediátorov a indukcie neskorej astmatickej reakcie na inhalačný antigén⁴²⁸. Ukazuje sa, že vírusové infekcie sú „prídavkom“ k zápalovej reakcii a podporujú rozvoj poškodenia dýchacích ciest podporou zápalu dýchacích ciest⁴²⁹.

Liečba infekčných exacerbácií má rovnaké princípy ako liečba iných exacerbácií astmy – t.j. podávanie SABA a skoré nasadenie perorálnych GCS, alebo zvýšenie ICS minimálne na štvornásobok dávky (pozri časť 4). Keďže zhoršenie príznakov astmy často pretrváva ešte týždne po vyliečení infekcie, v intenzifikovanej protizápalovej liečbe pokračujeme počas celého tohto obdobia, aby sa zabezpečila kontrola astmy.

Úloha chronickej infekcie *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* v patogenéze a zhoršovaní astmy ostáva nejasná⁴³⁰. Rovnako nejasný je aj efekt makrolidových antibiotík⁴³¹⁻⁴³³.

Gastroezofágový reflux

Vzťah medzi zvýraznením príznakov astmy, najmä v noci, a gastroezofágovým refluxom (GER) je neistý, hoci GER je takmer trikrát častejší u pacientov s astmou, v porovnaní s ostatnou populáciou^{434,435} a liečba GER je často efektívna. Niektorí z týchto pacientov majú aj hiátovú herniu, navyše teofylín a perorálne β_2 -mimetiká môžu prispieť k vyvolaniu príznakov GER relaxáciou dolného pažerákového zvierača.

Diagnózu GER u pacientov s astmou je najlepšie stanoviť simultánnym monitorovaním pH v žalúdku / pažeráku a pľúcnych funkcií. V prípade potvrdenia GER sa pacienti majú liečiť a majú byť poučení, aby jedli v menších porciách a častejšie, vyhýbali sa potrave pred spaním, vynechali tučné jedlá, alkohol, teofylín a perorálne β_2 -mimetiká, užívali inhibítory protónovej pumpy (H_2 -blokátory sú menej účinné) a spali s podloženou hlavou / hrudou. Úloha antirefluxovej liečby pri kontrole astmy však ostáva nejasná, nakoľko pľúcne funkcie, príznaky astmy (vrátane nočných), alebo použitie liekov na astmu u pacientov s astmou, ale bez jednoznačných príznakov na viazaných reflux sa nezlepšujú konzistentne. Môžu z nej profitovať podskupiny pacientov, ale je ťažké predpovedať, ktorí pacienti na túto liečbu zareagujú⁴³⁶.

Chirurgické riešenie GER indikujeme u výrazne symptomatických pacientov s dokumentovanou ezofagitídou a zlyhaním konzervatívnej liečby. U pacientov s astmou treba predtým dokázať, že reflux spôsobuje u nich astmatické príznaky^{437,438}.

Astma indukovaná kyselinou acetylsalicylovou (AIA)

Až 28% dospelých pacientov s astmou (ale zriedka deti) trpí na exacerbáciu astmy spojenú s užitím kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iného nesteroidového antiflogistika (NSAID), pričom výskyt intolerancie je častejší u pacientov s ťažkou astmou⁴³⁹.

Priebeh a klinický obraz AIA je pomerne charakteristický⁴⁴⁰. U väčšiny pacientov predchádzajú príznaky vazomotorickej vodovej nádchy v tretej

až štvrtej dekáde života, časom sa vyvíjajú chronická kongescia a nosové polypy. Astma a hypersenzitivita na ASA sa často vyvíjajú v následnosti. Hypersenzitivita na ASA má typický obraz: v priebehu minút až 1-2 hodín po užití ASA sa rozvinie akútny (často ťažký) astmatický záchvat zvyčajne spojený s rinoreou, obštrukciou nosa, dráždením spojiviek a začervenaním kože hlavy a krku; môže sa vyvinúť šok, strata vedomia a zástava dýchania⁴⁴¹,⁴⁴². Príznaky môžu okrem ASA provokovať aj iné inhibítory cyklooxygenázy-1 (COX-1). Schopnosť inhibítorov COX-1 spúšťať reakcie závisí od inhibičného potenciálu daného lieku, ako aj od individuálnej senzitivity pacienta⁴⁴⁵.

V dýchacích cestách pacientov s AIA sa zisťuje eozinofilový zápal, poškodenie epitelu, produkcia cytokínov, zvýšená expresia adhézných molekúl^{443,444} a zvýšená produkcia interleukínu-5, ktorý sa podieľa na chemotaxii a prežívaní eozinofilov⁴⁴⁴. AIA ďalej charakterizuje zvýšená aktivácia dráhy cysteinylových leukotriénov, ktorú je možné čiastočne vysvetliť genetickým polymorfizmom génu pre LTC₄ syntetázu, ktorý sa zistil u približne 70% pacientov⁴⁴⁵. Presné mechanizmy, ktorými ASA vyvoláva obštrukciu dýchacích ciest, však nie sú známe⁴⁴⁶.

Charakteristická anamnéza reakcie na ASA / NSAID sama postačuje na to, aby sme pacientovi odporučili vynechanie týchto liekov. Diagnózu je však možné potvrdiť iba expozičným testom, nakoľko zatiaľ neexistujú diagnostické metódy in vitro. Test sa však má realizovať len v zariadení s možnosťou kardiopulmonálnej resuscitácie, neodporúča sa robiť v rutinej praxi, pretože sa spája s vysokým rizikom potenciálne fatálnych následkov⁴⁴⁷. Ďalšou podmienkou realizácie testu je, že astma je úplne pod kontrolou, resp. FEV₁ je vyššie než 70% náležitej hodnoty / osobného maxima. Inhalačné (prieduškové) a nosové testy s ASA-lyzínom sú bezpečnejšie než perorálna expozícia a je možno ich realizovať v špecializovaných centrách^{448,217}.

Hypersenzitivita na ASA / NSAID pretrváva po celý život. Pacienti s AIA sa musia vyhýbať ASA a všetkým výrobkom s obsahom inhibítorov COX-1 a často aj hydrokortizón hemisukcinátu⁴⁴⁹, avšak vynechanie týchto liekov nie je prevenciou progresie zápalového ochorenia respiračného traktu. V prípade potreby podávania NSAID, možno zvážiť inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2)⁴⁵⁰ –pod dohľadom lekára s pozorovaním aspoň počas jednej hodiny po podaní lieku⁴⁵¹ (dôkaz B). GCS sú naďalej hlavným prístupom v liečbe takejto astmy, ale na lepšiu kontrolu priebehu ochorenia môže byť užitočná ich kombinácia s modifikátormi leukotriénov^{448,452} (ôkaz B). U astmatikov senzitívnych na NSAID, ktorí nevyhnutne potrebujú podanie NSAID, sa môže v nemocničných podmienkach za dozoru lekára realizovať desenzitizácia na NSAID⁴⁵³. ASA desenzitizáciu možno použiť ako liečbu AIA, táto však býva účinnejšia pri sinusitíde, než pri ochorení dolných dýchacích ciest. U väčšiny pacientov s AIA po desenzitizácii denný príjem 600-1200 mg ASA redukuje príznaky zápalu sliznice, najmä nosovej⁴⁴⁸.

Všeobecne sa všetkým pacientom s astmou, najmä tým, u ktorých astma začala až v dospelom veku a ktorí majú súčasne ochorenie horných dýchacích ciest (nosové polypy), odporúča vyhýbať sa užívaniu NSAID (a užívať namiesto nich acetaminofén a/alebo paracetamol).

ANAFYLAXIA A ASTMA

Anafylaxia je život ohrozujúcim stavom, ktorý môže vyvolať prejavy astmy, aj komplikovať priebeh astmy. Efektívna liečba anafylaxie vyžaduje skoré rozpoznanie stavu. Pravdepodobnosť anafylaxie treba zvážiť v každej situácii, keď sa podávajú biologické látky, najmä injekčne. Príklady dokumentovaných príčin anafylaxie zahŕňajú podanie alergénových extraktov pri imunoterapii, potravinovú alergiu (orechy, ryby, mušle, vajcia, mlieko), aplikáciu vakcín, bodnutie / cicanie hmyzom, hypersenzitivitu na latex a lieky (antibiotiká, ASA / NSAID, ACE-i) a cvičenie.

K príznakom anafylaxie patria začervenanie, svrbenie, urtikária, angioedém, postihnutie horných a dolných dýchacích ciest (stridor, dýchavica, pískanie, apnoe), nevoľnosť, synkopa, hypotenzia a gastrointestinálne príznaky (nauzea, zvracanie, kŕče, hnačky). Záťažou indukovaná anafylaxia, často spojená s liekmi alebo potravinovou alergiou, je špecifickou fyzikálnou alergiou a je potrebné ju odlíšiť od záťažou indukovanej bronchokonstrikcie⁴⁵⁴.

Anafylaxia v oblasti dýchacích ciest môže byť príčinou náhleho vzniku astmatického záchvatu pri ťažkej astme a jeho relatívnej rezistencie na podávané β_2 -mimetikum³¹⁴. V prípade predpokladu, že súčasťou astmatického záchvatu je anafylaxia, adrenalín je bronchodilatačnou látkou voľby. Rýchla liečba anafylaxie – kyslík, intramuskulárny adrenalín, injekčné antihistaminikum, intravenózne hydrokortizón, zabezpečenie dýchacích ciest a intravenózne podanie tekutín – je vitálna. Prevencia opakovania anafylaxie spočíva v identifikácii príčiny a v edukácii pacienta, aby urobil opatrenia na elimináciu možných príčin, a tiež v predpísaní adrenalínového autoinjektora⁴⁵⁵.

ZOZNAM SKRATIEK

ASA – kyselina acetylsalicylová
ACE-i – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu
COX-1, COX-2 – cyklooxygenáza 1 a 2
BHR – bronchiálna hyperreaktivita
BMI – index telesnej hmotnosti
CFC – chlorofluorokarbón
DPI – práškový inhalátor
FEV₁ – objem úsilného výdychu za prvú sekundu
FVC – úsilná vitálna kapacita
GER – gastroezofágový reflux
GCS – glukokortikosteroidy
H₁-, H₂- - histamínové receptory 1. a 2. typu
HFA – hydrofluoroalkán
HPA – os hypotalamus-hypofýza-nadoblička
CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc
ICS – inhalačné steroidy
LABA – dlho účinkujúce β_2 -mimetiká (adrenergiká)
LABACS – fixná kombinácia dlho účinkujúceho β_2 -mimetika s inhalačným steroidom
LTRA- antagonisty leukotriénových receptorov
NSAID – nesteroidové antiflogistikum
PEF – vrcholový výdychový prietok
pMDI – dávkovací aerosólový inhalátor aktivovaný stlačením
RSV – respiračný synciciálny vírus
SABA – krátko účinkujúce β_2 -mimetiká (adrenergiká)

KRITÉRIÁ KLINICKÉHO DÔKAZU

Kategória dôkazu	Zdroj dôkazu	Vysvetlenie
A	Randomizované klinické štúdie Veľké množstvo dát	Dôkazy Kategórie A pochádzajú z cieľov správne dizajnovaných randomizovaných klinických štúdií, ktoré poskytli konzistentný charakter výsledkov na populácii, pre ktorú je určené toto odporúčanie. Dôkaz Kategórie A vyžaduje dostatočné množstvo štúdií s dostatočným počtom zaradených pacientov.
B	Randomizované klinické štúdie Obmedzené množstvo dát	Dôkazy Kategórie B pochádzajú z cieľov intervenčných štúdií s obmedzeným počtom zaradených pacientov, alebo z post-hoc analýz, alebo z analýz v podskupinách randomizovaných klinických štúdií, alebo z meta-analýz randomizovaných klinických štúdií. Vo všeobecnosti Dôkazy Kategórie B sú prípustné, iba ak neexistuje dostatok randomizovaných klinických štúdií, alebo boli malé, prípadne vykonávané na odlišnej populácii pacientov, než je tá, pre ktorú je odporúčanie určené, alebo výsledky sú trochu nekonzistentné.
C	Nerandomizované štúdie Observačné štúdie	Dôkazy Kategórie C pochádzajú z výsledkov nerandomizovaných štúdií alebo z observačných štúdií.
D	Konsensus expertného panelu	Dôkazy Kategórie D sa používajú iba v prípade, ak je odporúčanie potrebné, avšak odborná literatúra venovaná tomuto problému neposkytuje dostatok dát ako v predošlých kategóriách. Spoločné stanovisko odborníkov je založené na ich klinických skúsenostiach a poznatkoch, kde nie je dostatok dôkazov vyššie uvedených kategórií.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Global Initiative for Asthma (GINA 2008). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/>; www.ginasthma.com.
2. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR o vykonaní vyšetrenia úslného výdychu. *Respiro* 2008; 7(Supl.1):7s.
3. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR o vykonaní bronchodilatačného testu. *Respiro* 2008; 7(Supl.2): 2s.
4. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR o vykonaní nešpecifického bronchoprovokačného testu. *Respiro* 2008; 7(Supl.3): 8s.
5. Krišťufek P: Význam funkčného vyšetrenia pľúc pri diagnostike a manažmente astmy. *Respiro* 2009; 8(3): 20-27.
6. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007. National Heart, Lung and Blood Institute.
7. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48(3):233-238
8. Juniper EF, Price DB, Stampone PA, Creemers JP, Mol SJ, Fireman P. Clinically important improvements in asthmaspecific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002;121(6):1824-1832
9. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12(6):1346-1353
10. Harrison LI, Soria I, Cline AC, Ekholm BP. Pharmacokinetic differences between chlorofluorocarbon and chlorofluorocarbon-free metered dose inhalers of beclomethasone dipropionate in adult asthmatics. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(11):1235-1240
11. Langley PC. The technology of metered-dose inhalers and treatment costs in asthma: a retrospective study of breath actuation versus traditional press-and-breathe inhalers. *Clin Ther* 1999;21(1):236-253
12. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(4):832-836
13. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
14. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4 Pt 1):890-9..
15. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
16. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
17. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1252-7.
18. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8
19. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews, *Resp. Med* 2006, Aug; 100(8): 1297-1306
20. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. *National Institutes of Health*; 1997.
21. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
22. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
23. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):465-72
24. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55
25. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1): 531-8
26. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1739-48
27. Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(3):253-8
28. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5(9):1068-74

29. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(26):1902-9
30. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):827-32
31. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27(6):1168-74
32. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or openangle glaucoma. *JAMA* 1997;277(9):722-7
33. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337(1):8-14
34. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12(1):130-5
35. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):571-9
36. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342(8874):776-8
37. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8
38. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39(4):291-7
39. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206
40. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55(6):478-83
41. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1232-9.
42. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1213-20
43. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339(3):147-52.
44. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (4 Pt 1):1187-94.
45. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1123-9.
46. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1862-8.
47. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319(7202):87-90.
48. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
49. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58(3):211-6.
50. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58(3):204-10.
51. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891.
52. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1088-95.
53. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120(2):423-30.
54. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97(3):234-41.
55. Wattkis PB, Dube LM, Walton-Bowen K, Cameron CM, Kasten LE. Clinical pattern of zileuton-associated liver injury: results of a 12-month study in patients with chronic asthma. *Drug Saf* 2007;30(9):805-15
56. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117(3):708-13.

57. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999;21(4):241-51.
58. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32(6):1076-80.
59. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2594-603.
60. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
61. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effect of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):344-50.
62. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to- moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327(20):1420-5.
63. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144 (3 Pt 1):622-5.
64. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kalberg C, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):463-70.
65. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320(7246):1368-73.
66. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-8.
67. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-24.
68. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
69. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;123(5):1480-7.
70. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):996-1001.
71. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):29-36.
72. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):245-51.
73. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
74. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonid in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):744-53.
75. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
76. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403-18.
77. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
78. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339(3):141-6.
79. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997;10(11):2484-9.
80. van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996;9(8):1684-8.
81. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994;97(1):29-37.
82. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26.

83. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: Effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008;149:33-42.
84. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007;370(9605):2118-25.
85. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343(8904):1006-8.
86. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1907-14.
87. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):813-8.
88. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96(6):432-8.
89. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):325-32.
90. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
91. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10(12):2754-60.
92. Baba K, Sakakibara A, Yagi T, Niwa S, Hattori T, Koishikawa I, et al. Effects of theophylline withdrawal in well-controlled asthmatics treated with inhaled corticosteroid. *J Asthma* 2001;38(8):615-24.
93. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998;92(2):256-63.
94. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
95. Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(6):587-91.
96. Szeffler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 (4 Pt 2):S23-35.
97. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
98. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.
99. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
100. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):302-8.
101. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
102. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
103. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583-93.
104. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
105. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 1):688-700.
106. Jusko WJ. Relationship of Dose- and Time-Dependent Corticosteroids Responses to Receptor Turnover. In: Schleimer PR at al. Inhaled Steroids in Asthma: 95 – 112. *Lung Biology in Health and Disease*; Vol 163. Marcel Dekker, Inc. 2002
107. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1791-801.
108. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59(9):761-8.
109. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244(4):271-92.
110. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(5):535-45.
111. Goldstein MF et al. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999;116:1733-49.

112. Eastel R et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
113. Sambrook PN et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician* 2001;30:793-6.
114. Cauley JA et al. Effects of estrogen plus progestin on Risk of fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003;290:1729-38.
115. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:S1-34.
116. Homik J et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001347.
117. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
118. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: review of randomised clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61(10):1162-72.
119. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, et al; (The PAT Investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma. *Allergy* 2007;62(8):943-8.
120. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 1):401-5.
121. Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(6):556-560.
122. Pearlman DS, Rees W, Schaefer K, Huang H, Andrews WT. An evaluation of levabuterol HFA in the prevention of exercise-induced bronchospasm. *J Asthma* 2007;44(9):729-33.
123. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1(8474):181-4.
124. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Diner B, Camargo CA, Jr. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004;98(4):275-84.
125. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324-7.
126. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
127. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49(6):545-8.
128. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334(21):1380-8.
129. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD001002.
130. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, Potts JF, Kelly FJ, White PT, Burney PG. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax* 2007;62(6):483-90.
131. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34(6):443-67.
132. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90(2):69-77.
133. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.
134. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol—a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82(6):495-8.
135. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD000052.
136. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132(6):976-82.
137. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):773-80.
138. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(39):1-34.
139. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD002738.
140. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
141. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003534.
142. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004109.
143. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. The inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5):1167-74.

144. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
145. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):540-6.
146. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
147. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354(19):1998-2005.
148. Murray CS, Woodcock AJ, Langley SJ, Morris J, Custovic A; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368(9537):754-62.
149. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):521-35.
150. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1064-9.
151. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
152. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):178-83.
153. Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(2):143-8.
154. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):469-73.
155. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004;15(10):785-91.
156. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18(5):913-8.
157. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):458-66.
158. Roux C, Kolta S, Desfougeres JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):e706-13.
159. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348(9019):27-9.
160. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49(10):888-90.
161. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5(7):481-504.
162. Kargul B, Tanboga I, Ergeneli S, Karakoc F, Dagli E. Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22(2):137-40.
163. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):233-42.
164. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147(2):213-20.
165. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116(2):360-9.
166. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
167. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133(3):424-8.
168. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(6):655-8.
169. de Benedictis FM, del Guidice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006;28(2):291-5.
170. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(4):420-5.
171. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138(5):694-8.
172. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomised controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(3):397-401.

173. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):E48.
174. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):315-22.
175. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(5):423-8.
176. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(1):66-71.
177. Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(2):122-7.
178. Meijer GG, Postma DS, Mulder PG, van Aalderen WM. Longterm circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1887-92.
179. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):221-34.
180. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(5):391-8.
181. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99(5):655-9.
182. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130(6):1733-43.
183. Katz RM, Rachelefsky GS, Siegel S. The effectiveness of the short- and long-term use of crystallized theophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1978;92(4):663-7.
184. Bierman CW, Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT. Is a uniform round-the-clock theophylline blood level necessary for optimal asthma therapy in the adolescent patient? *Am J Med* 1988;85(1B):17-20.
185. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15(1):79-85.
186. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):531-7.
187. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304(2):71-5.
188. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18(2):143-50.
189. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76 (2 Pt 2):297-301.
190. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van Der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):913-20.
191. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003558.
192. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
193. Armenio L, Baldini G, Bardare M, Boner A, Burgio R, Cavagni G, et al. Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child* 1993;68(2):193-7.
194. Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, Sanderud J, Nikolajev K, Persson B. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5- year-old children with asthma. Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):194-201.
195. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(6):424-9.
196. Lonnerholm G, Foucard T, Lindstrom B. Oral terbutaline in chronic childhood asthma; effects related to plasma concentrations. *Eur J Respir Dis* 1984;134 Suppl:205-10S.
197. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise- induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1989;17(6):506-13.
198. Fuglsang G, Hertz B, Holm EB. No protection by oral terbutaline against exercise-induced asthma in children: a dose-response study. *Eur Respir J* 1993;6(4):527-30.
199. Bengtsson B, Fagerstrom PO. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(6):726-32.
200. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003535.
201. Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP). Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
202. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk LC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354(19):1985-97

203. Bisgaard H, Szeffler S. Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet*. 2006;367(9507):286-8
204. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322(7286):583-5.
205. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD004107.
206. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
207. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;289(6452):1115-6.
208. Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995;40(7):903-18.
209. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
210. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and selfmanagement. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16(2):333-48.
211. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):117-22.
212. Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, et al. [Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription]. *Pneumologie* 2001;55(12):579-86.
213. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma selfmanagement plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32(1 Suppl):S21-33.
214. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
215. Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):102-8.
216. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67(3):332-3.
217. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systemic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(2):157-63.
218. Franchi M, Carrer P. Indoor air quality in schools: the EFA project. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57(2):120-2.
219. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):3-14.
220. Bousquet J, Yssel H, Vignola AM. Is allergic asthma associated with delayed fetal maturation or the persistence of conserved fetal genes? *Allergy* 2000;55(12):1194-7.
221. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55(1):2-10.
222. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
223. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.
224. Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004;114(10):1389-97.
225. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):444S-50S.
226. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
227. Dezaux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403-10.
228. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53(2):117-23.
229. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52(10):905-14.
230. Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68(3):233-6.
231. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo- controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(3):116-24.
232. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children- a 14-year study. *Pediatrics* 1968;42(5):793-802.
233. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-6.
234. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta- analysis. *BMJ* 1998;317(7166):1105-10.
235. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001187.
236. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *N Engl J Med* 2004;351(11):1134-6.
237. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349(3):207-8.

238. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(5):1046-60.
239. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60(9):1112-5.
240. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1648-53.
241. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349(3):225-36.
242. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996;26(11):1246-52.
243. Almquist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1012-7.
244. Enberg RN, Shamie SM, McCullough J, Ownby DR. Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann Allergy* 1993;70(6):471-4.
245. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(4 Pt 1):842-6.
246. Denning DW, O'Driscoll B R, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27(3):615-26.
247. Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, Leupold W, Kerkmann ML, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000;55(1):79-83.
248. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-11.
249. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226-30.
250. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):167-72.
251. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Neller AH, Best TL, Petroeschevsky AL, et al. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1272-8.
252. Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):303-6.
253. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54(8):670-4.
254. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, et al. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* 2004;125(6):2328-35.
255. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56(6):468-71.
256. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11(3):694-701.
257. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an interventional prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370(9584):336-341.
258. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
259. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, Vande Weyer R, Delaunois L. Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(3 Pt 1):887-91.
260. Hunt LW, Boone-Orke JL, Fransway AF, Fremstad CE, Jones RT, Swanson MC, et al. A medical-center-wide, multidisciplinary approach to the problem of natural rubber latex allergy. *J Occup Environ Med* 1996;38(8):765-70.
261. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-5.
262. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(6):1159-67.
263. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(2):219-25.
264. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(1):169-90.
265. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998;351(9099):326-31.
266. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):488-93.
267. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD000364.

268. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345(21):1529-36.
269. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58(12):1036-41.
270. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827-32.
271. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29(6):1359-66.
272. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356(9234):982-7.
273. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993;30(1):5-21.
274. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23(2):217-33.
275. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73(4):526-9.
276. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):34-9.
277. Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(1):63-7.
278. Chien S, Mintz S. Pregnancy and menses. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma Mechanisms and therapeutics*. Boston: Little Brown; 1993:p. 1085-98.
279. Barron WM, Leff AR. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):510-1.
280. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29(1):56-62.
281. Nathan RA, Sorkness KA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
282. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
283. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'wellcontrolled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
284. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
285. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
286. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122(6):2217-23.
287. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
288. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, Pearlman DS, Schatz M, Bird S, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAIMI study. *Respir Med* 2004;98(9):898-905.
289. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35(1):1-4.
290. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87(5):331-44.
291. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, Loeys T, Dass SB, Reiss TF. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):98-104.
292. Reiff DB, Choudry NB, Pride NB, Ind PW. The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):479-84.
293. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
294. Carlsen KH, Andersson SD, Bjerner L, Bomimi S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Glacco SR, Drobic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA(2)LEN. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008;63(5):492-505.
295. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):616-24.
296. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20(10):1549-58.
297. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64(2 Pt 2):241-57.
298. Ostergaard P, Pedersen S. The effect of inhaled disodium cromoglycate and budesonide on bronchial responsiveness to histamine and exercise in asthmatic children: a clinical comparison. In: Godfrey S, ed. *Glucocorticosteroids in childhood asthma*. 1987:55-65.
299. Francis RS, McEnery G. Disodium cromoglycate compared with beclomethasone dipropionate in juvenile asthma. *Clin Allergy* 1984;14(6):537-40.
300. Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, van Suijlekom-Smit LW, et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1- 4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350(9084):1060-4.

301. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR_2 1997). NIH Publication No.97-4051. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program 1997
302. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003;22(5):787-94.
303. Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, Pietinalho A, Boszormenyi NG, Soliman S, et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002;20(4):859-66.
304. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001;56(4):272-8.
305. Boonsawat W, Charoenratanakul S, Pothirat C, Sawanyawisuth K, Seearamroongruang T, Bengtsson T, et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. *Respir Med* 2003;97(9):1067-74.
306. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(2):139-47.
307. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006;7:13.
308. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):213-9.
309. Cates CC, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD000052.
310. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1736-44.
311. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95 (1 Pt 1):29-33.
312. American Lung Association Clinical Research Centres. Clinical trial of low dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(3):235-242
313. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1235-40.
314. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(1):40-4.
315. Bateman ED, Clark TJ, Frith L, Bousquet J, Busse WW, Pedersen SE; Goal Investigators Group. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study. *J Asthma* 2007;44(8):667-73.
316. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
317. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7399):1115.
318. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004;59(12):1041-5.
319. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar K, Knight A, Engelstatter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100(5):785-94.
320. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9(4):528-34.
321. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows R, M.A. CONCEPT: A one year, multi centre, randomized double blind, double-dummy comparison of salmeterol/fluticasone propionate using a stable dosing regimen with formoterol/budesonide using an adjustable maintenance regimen in adults with persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2005;27:1-14.
322. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for selfmanagement of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28(1):182-99.
323. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9405):271-5.
324. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130(6):1733-43
325. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):149-60.
326. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
327. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127(4):1227-31.
328. Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, Harrison BD. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007;44(3):219-41
329. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005;365(9463):974-6.
330. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset asthma exacerbations requiring hospitalisation. *Respir Care* 2007;52(8):1013-20

331. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63-7.
332. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):889-93.
333. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, Pasta DJ, Gujrathi S, Barron H, Wenzel SE, Weiss ST; TENOR Study Group. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult to treat asthma. *Eur Respir J* 2006;28(6):1145-55.
334. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1804-9.
335. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268(24):3462-4.
336. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7(9):1602-9.
337. Serrano J, Plaza V, Sureda B, de Pablo J, Picado C, Bardagi S, Lamela J, Sanchis J; Spanish High Risk Asthma Research Group. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2006;28(2):296-302.
338. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilizers. *BMJ* 1996;312(7023):79-82.
339. Reddel H, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16:226-35.
340. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23(6):1236-41.
341. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
342. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317(7164):971-7.
343. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68(1):11-3.
344. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(9):1321-30.
345. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981;80(5):535-6.
346. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249(15):2043-6.
347. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000;3:686-700.
348. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117(3):728-33.
349. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124(4):1312-7.
350. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1842-6.
351. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1847-53.
352. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(1):41-7.
353. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2.
354. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2):365-72.
355. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1862-8.
356. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(12):1329-34.
357. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
358. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119(5):1480-8.
359. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(22):2119-26.
360. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
361. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260(4):527-9.

362. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000;136(3):298-303.
363. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
364. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122(2):624-8.
365. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39(10):794-7.
366. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2201-3.
367. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):698-703.
368. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1231-6.
369. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002;122(4):1208-13.
370. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe J, Lofdahl CG, Selroos O, et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35(8):647-55.
371. FitzGerald JM, Becker A, Chung K, Lee J. Randomized, controlled, multi center study to compare double doses versus maintenance doses of inhaled corticosteroids (ICS) during asthma exacerbations. For the Canadian Asthma Exacerbation Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000.
372. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
373. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
374. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172(2):96.
375. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner B, Hughes R, Knopp J, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003898.
376. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005;128(1):337-44.
377. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of heliumoxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003;123(3):891-6.
378. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, Skobeloff E, Chen Y, Bonuccelli CM, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126(5):1480-9.
379. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996;47:161-8.
380. Grunfeld A, FitzGerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J* 1996;3:322-24.
381. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112(6):1534-8.
382. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkoff R, Schatz M. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(6):1160-8.
383. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001117.
384. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S330-6.
385. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1091-5.
386. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1170-4.
387. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006;25(8):447-52.
388. National Asthma Education Program. Report of the working group on asthma and pregnancy: management of asthma during pregnancy. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 1993. Report No.: NIH Publication Number 93-3279A.
389. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):150-4.
390. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25(4):731-50.
391. Fung DL. Emergency anesthesia for asthma patients. *Clin Rev Allergy* 1985;3(1):127-41.
392. Kingston HG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg* 1984;63(9):844-55.
393. Oh SH, Patterson R. Surgery in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53(6):345-51.

394. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 (2 Pt 1):301-4.
395. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46(12):895-901.
396. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15(1):21-5.
397. Price D, Zhang Q, Koccevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):282-7.
398. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19(4):419-24.
399. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990;65(6):489-95.
400. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(7):1513-5.
401. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
402. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(4):877-83.
403. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 2: 37-40S.
404. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):636-42.
405. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):463-8.
406. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003570.
407. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60(7):875-81.
408. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):415-9.
409. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116(5):338-44.
410. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59(7):709-17.
411. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):728-35.
412. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103(2):209-13.
413. Morris P. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
414. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):243-9.
415. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):99-103.
416. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 1-4.
417. Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1606-9.
418. Bernstein DI, Cohn JR. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease: preface. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84 (5 Pt 2):791-3.
419. Mapp CE, Corona PC, De Marzo N, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988;137(6):1326-9.
420. Lin FJ, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup Environ Med* 1996;53(11):753-6.
421. Fabbri LM, Danieli D, Crescioli S, Bevilacqua P, Meli S, Saetta M, et al. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(6):1494-8.
422. Malo JL. Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest* 1990;98(5 Suppl):236S-9S.
423. Gern JE, Lemanske RF, Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):555-75, vi.
424. Busse WW. The role of respiratory viruses in asthma. In: Holgate S, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993:p. 345-52.
425. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000;21(2):301-13.
426. Grunberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 2:65-73S.

427. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998;53(10):922-32.
428. Weiss ST, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):573-8.
429. Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(4):671-83.
430. Hansbro PM, Beagley KW, Horvat JC, Gibson PG. Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/protection of asthma. *Pharmacol Ther* 2004;101(3):193-210.
431. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD002997.
432. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002997.
433. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354(15):1589-600.
434. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(1):42-5.
435. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108 Suppl 4A:159-69S.
436. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
437. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;145(10):1882-8.
438. Nelson HS. Is gastroesophageal reflux worsening your patients with asthma. *J Resp Dis* 1990;11:827-44.
439. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21.
440. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16(3):432-6.
441. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):51-6.
442. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4 Pt 2):617-22.
443. Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):90-6.
444. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113 (1-3):355-7.
445. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 2):S142-6.
446. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985;87(3):386-91.
447. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15(5):863-9.
448. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):5-13.
449. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, Sek S. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(4):530-6.
450. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):105-9.
451. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):9-14.
452. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(6):547-59.
453. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(1 Pt 1): 11-9.
454. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66(2):106-11.
455. The diagnosis and management of anaphylaxis. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 2):S465-528.

**Vydané s podporou MEDIFORUM - nekomerčného
vzdelávacieho centra GlaxoSmithKline.**



ISBN 978-80-969733-4-7



9 788096 973347

