

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



## DIPLOMOVÁ PRÁCE

# SLEDOVÁNÍ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ A KOMORBIDIT U PACIENTŮ S TĚŽKÝM ASTMATEM LÉČENÝCH BIOLOGICKOU LÉČBOU

MICHAELA ŠÍPKOVÁ

Vedoucí diplomové práce: PhDr. ZDĚNKA KUDLÁČKOVÁ, Ph.D.

Konzultant: MUDr. VRATISLAV SEDLÁK, Ph.D.

Mgr. VERONIKA BERNHAUEROVÁ, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2025



## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala především vedoucí mé diplomové práce PhDr. Zděnce Kudláčkové, Ph.D., za odborné vedení, trpělivost, cenné rady a motivaci v průběhu celého zpracování tématu. Velké poděkování patří také MUDr. Vratislavu Sedlákovi, Ph.D., za konzultace, odborné připomínky a umožnění sběru dat na specializovaném pracovišti. Také děkuji Mgr. Veronice Bernhauerové, Ph.D. za pomoc s analýzou dat a jejich statistickým zpracováním. Dále děkuji celému týmu Plicní kliniky a Ústavu klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové za spolupráci a poskytnutí potřebných podkladů. V neposlední řadě děkuji své rodině a svému snoubenci za jejich podporu po celou dobu mého studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 2025

Michaela Šípková

# OBSAH

ABSTRAKT.....	7
ABSTRACT.....	9
1. ÚVOD .....	11
2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE.....	12
3. TEORETICKÁ ČÁST .....	13
3.1 Charakteristika astma bronchiale .....	13
3.2 Patofyziologie astma .....	13
3.3 Epidemiologie.....	17
3.4 Rizikové faktory .....	18
3.4.1 Faktory jedince .....	18
3.4.1.1 Genetické faktory .....	18
3.4.1.2 Atopie .....	19
3.4.1.3 Věk, pohlaví, obezita .....	19
3.4.2 Faktory okolního prostředí .....	19
3.4.2.1 Alergeny.....	20
3.4.2.2 Kouření a tabákový kouř.....	21
3.4.2.3 Znečištění ovzduší.....	21
3.5 Klinický obraz .....	22
3.6 Diagnostika.....	22
3.7 Klasifikace.....	24
3.8 Léčba .....	26
3.8.1 Konvenční farmakoterapie .....	26
3.8.1.1 Základní skupiny antiastmatik .....	27
3.8.1.2 Typy inhalátorů.....	29
3.8.1.3 Strategie léčby .....	31
3.8.2 Biologická léčba .....	32
3.8.2.1 Anti-IgE protilátky.....	33
3.8.2.2 Anti-IL-5 protilátky.....	34
3.8.2.3 Anti-IL-4 a IL-13 protilátky .....	36
3.8.2.4 Perspektivní biologická léčba .....	37
3.9 Typické komorbidity pacientů s astmatem.....	40

3.9.1 RESPIRAČNÍ KOMORBIDITY.....	40
3.9.1.1 Alergická rinitida.....	40
3.9.1.2 Chronická rinosinitida a nosní polypy.....	41
3.9.1.3 Obstrukční spánková apnoe.....	42
3.9.1.4 Indukovatelná laryngeální obstrukce.....	43
3.9.1.5 Dysfunkční dýchání.....	44
3.9.1.6 CHOPN.....	44
3.9.1.7 Bronchiektáze.....	45
3.9.2 EXTRAPULMONÁLNÍ KOMORBIDITY.....	47
3.9.2.1 Gastroezofageální refluxní choroba.....	47
3.9.2.2 Obezita.....	48
3.9.2.3 Úzkost / deprese.....	49
3.9.2.4 Kardiovaskulární onemocnění.....	50
3.9.2.5 Diabetes mellitus II. typu.....	50
3.9.2.6 Poruchy štítné žlázy.....	51
3.9.2.7 Osteoporóza.....	52
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	53
4.1 Metodická část.....	53
4.1.1 Použitý materiál.....	53
4.1.2 Charakteristika souboru pacientů.....	53
4.1.3 Postup práce.....	54
4.2 Výsledková část.....	55
5. DISKUSE.....	70
6. ZÁVĚR.....	76
7. POUŽITÉ ZKRATKY.....	78
8. SEZNAM TABULEK.....	80
9. SEZNAM OBRÁZKŮ.....	80
10. SEZNAM GRAFŮ.....	80
11. POUŽITÁ LITERATURA.....	81
11. PŘÍLOHY.....	93

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: **Katedra biologických a lékařských věd**

Kandidát: **Michaela Šípková**

Vedoucí diplomové práce: **PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.**

Konzultant: **MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D.**

**Mgr. Veronika Bernhauerová, Ph.D.**

Název diplomové práce: **Sledování lékových interakcí a komorbidit u pacientů s těžkým astmatem léčených biologickou léčbou**

**Úvod:** Těžké astma představuje závažné chronické onemocnění s výrazným dopadem na kvalitu života pacientů. V posledních letech se stále více využívá biologická léčba, která cílí na konkrétní zánětlivé dráhy a může výrazně zlepšit kontrolu onemocnění. Efektivita této léčby však může být ovlivněna celou řadou faktorů, včetně přítomnosti komorbidit, individuálních parametrů pacienta, jako je BMI, hladina FeNO, či absolutní počet eozinofilů.

**Cíl:** Cílem práce bylo zhodnotit účinnost biologické léčby, zmapovat užívanou medikaci, přítomnost komorbidit a výskyt lékových interakcí.

**Metody:** Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno 50 pacientů z Plicní kliniky a Ústavu klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kteří disponovali těžkým astmatem a léčili se biologickou léčbou. Data byla sbírána prostřednictvím zdravotnické dokumentace, strukturovaného telefonického rozhovoru s následným vyplněním dotazníku. Pro hodnocení závislostí byl použit MS Excel a GraphPad Prism pro chí-kvadrát test a korelační analýzy.

**Výsledky:** Výsledky AKT testu ukázaly, že 38 % pacientů mělo nekontrolované astma, 26 % částečně kontrolované a 36 % kontrolované. Přes probíhající biologickou léčbu 46 % pacientů uvádělo každodenní potřebu úlevové medikace. Každý pacient měl alespoň jednu komorbiditu, nejčastěji gastroezofageální reflux (50 %). Lékové interakce

byly nalezeny u 36 ze 50 pacientů, nejčastěji šlo o kombinaci ipratropia a tiotropia. Z inhalačních forem léčiv byla nejčastěji užívána kombinace IKS +  $\beta$ -agonista (88 %), z tabletových forem dominovala antihistaminika (88 %). Biologická léčba byla nejčastěji reprezentována přípravkem Xolair (38 %). Statisticky významná souvislost mezi typem biologické léčby a výsledky AKT, FEV<sub>1</sub>, pravděpodobností vysazení kortikosteroidů či subjektivně uváděným zlepšením symptomů nebyla prokázána. Stejně tak nebyla potvrzena statistická závislost mezi výsledkem AKT a hodnotami BMI, FeNO, eozinofilie nebo počtem komorbidit.

**Závěr:** Přestože nebyla potvrzena řada očekávaných souvislostí, výsledky ukazují na stálou zátěž pacientů i při biologické léčbě. Práce podtrhuje potřebu dalšího výzkumu na větším vzorku populace. Jako další směřování by bylo vhodné rozšířit sběr dat na více pracovištích, což by umožnilo hlubší statistickou analýzu a ověření hypotéz.

**Klíčová slova:** těžké astma, biologická léčba, komorbidity, lékové interakce

# ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: **Department of Biological and Medical Science**

Candidate: **Michaela Šípková**

Thesis supervisor: **PhDr. Zděnka Kudláčková, Ph.D.**

Consultant: **MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D.**  
**Mgr. Veronika Bernhauerová, Ph.D.**

Thesis Title: **Monitoring of drug interactions and comorbidities in patients with severe asthma treated with biological therapy**

**Introduction:** Severe asthma is a serious chronic condition with a significant impact on patients' quality of life. In recent years, biological therapy targeting specific inflammatory pathways has become increasingly utilized and may significantly improve disease control. However, the effectiveness of this therapy can be influenced by various factors, including the presence of comorbidities and individual patient parameters such as BMI, FeNO levels, or absolute eosinophil count.

**Aim:** The aim of this thesis was to evaluate the effectiveness of biological therapy, to map the medication used, the presence of comorbidities, and the occurrence of drug interactions.

**Methods:** This retrospective analysis included 50 patients from the Department of Pulmonary Medicine and the Institute of Clinical Immunology and Allergology at the University Hospital in Hradec Králové, all diagnosed with severe asthma and undergoing biological treatment. Data were collected from medical records and structured telephone interviews followed by a questionnaire. For statistical analysis, MS Excel and GraphPad Prism were used to conduct chi-square tests and correlation analyses.

**Results:** The Asthma Control Test (ACT) results showed that 38 % of patients had uncontrolled asthma, 26 % had partially controlled asthma, and 36 % had well-controlled asthma. Despite ongoing biological therapy, 46 % of patients reported the

need for reliever medication several times a day. Every patient had at least one comorbidity, most frequently gastroesophageal reflux disease (50 %). Drug interactions were identified in 36 out of 50 patients, most commonly the combination of ipratropium and tiotropium. Among inhalation therapies, the most frequently used were combinations of inhaled corticosteroids (ICS) with  $\beta$ -agonists (88 %), while among oral medications, antihistamines dominated (88 %). The most frequently used biological agent was Xolair (38 %). No statistically significant association was found between the type of biological therapy and ACT scores, FEV<sub>1</sub> values, likelihood of corticosteroid withdrawal, or self-reported symptom improvement. Similarly, no statistically significant correlation was confirmed between ACT results and BMI, FeNO levels, eosinophil count, or the number of comorbidities.

**Conclusion:** Although many expected associations could not be confirmed, the results point to a continued burden on patients despite biological treatment. The study highlights the need for further research with a larger sample size. For future research, it would be appropriate to expand data collection to additional pulmonary departments in other hospitals, which would enable more robust statistical analyses and hypothesis testing.

**Keywords:** severe asthma, biological therapy, comorbidities, drug interactions

# 1. ÚVOD

Bronchiální astma představuje chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které se projevuje opakovanými epizodami dušnosti, kašle, pískotů a tlaku na hrudi. Ačkoli u většiny pacientů lze onemocnění účinně zvládnout pomocí inhalačních kortikosteroidů a bronchodilatancí, přibližně 5–10 % pacientů trpí tzv. těžkým astmatem, které zůstává obtížně kontrolovatelné i přes optimálně vedenou standardní terapii (Stern et al., 2020; Terl et al., 2020; Sinyor & Concepcion Perez, 2023).

V posledních letech se do popředí dostává biologická léčba, která cílí na specifické zánětlivé mechanismy v patogenezi astmatu. Díky ní je možné lépe kontrolovat příznaky onemocnění, snížit potřebu systémových kortikosteroidů a omezit četnost exacerbací. Účinnost této léčby však může být ovlivněna řadou faktorů, jako jsou komorbidity, současná farmakoterapie nebo klinické parametry pacienta (např. eozinofilie, FeNO, BMI). Často se u pacientů s těžkým astmatem vyskytují stavy jako gastroezofageální reflux, chronická rinosinusitida, nebo kardiovaskulární onemocnění. Tyto přidružené diagnózy mohou nejen zhoršovat kontrolu astmatu a komplikovat léčebnou strategii, ale také ovlivňovat výběr léčiv a zvyšovat riziko lékových interakcí (Pelaia et al., 2020; Cazzola et al., 2022).

V této práci jsme se zabývali pozorováním reálné farmakoterapie u pacientů s těžkým astmatem léčených biologiky, se zaměřením na výskyt komorbidit, četnost a povahu lékových interakcí.

## **2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE**

Dílčím cílem této práce bylo vytvořit stručný přehled patofyziologie astmatu, epidemiologie, dále rizikových faktorů tohoto onemocnění. Rovněž bylo cílem podat základní informace o klinickém obrazu, diagnostice, klasifikaci a léčbě astmatu. V neposlední řadě bylo cílem práce zmínit komorbidity pacientů s astmatem. Hlavním cílem této diplomové práce bylo sledování nových možností léčby cílenými monoklonálními protilátkami a jejich vedlejších účinků v kontextu s běžnou farmakoterapií astmatu a dalších komorbidit. Cílem bylo zajistit dostatečná data o potencionálních vzájemných lékových interakcích s běžnou léčbou. Byly sledovány také faktory vedoucí k nedostatečnému efektu léčby a nutnosti výměny za jiný biologický lék.

## **3. TEORETICKÁ ČÁST**

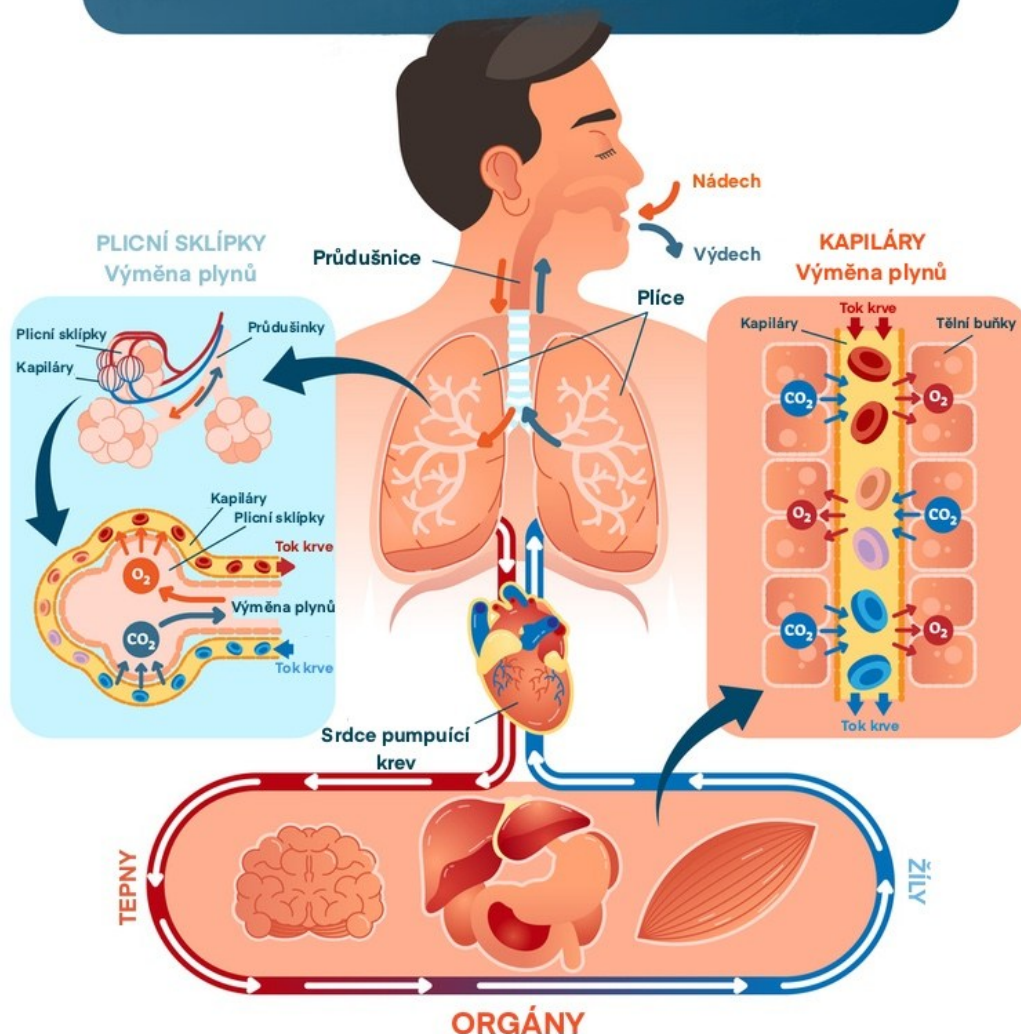
### **3.1 Charakteristika astma bronchiale**

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest doprovázené reverzibilní plicní obstrukcí. Typickými projevy jsou hyperreaktivita plic, bronchokonstrikce, zánětlivý edém a remodelace dýchacích cest. Všechny zmíněné faktory se podílejí na reverzibilní obstrukci dýchacích cest. Často proto u pacientů pozorujeme pískot při dýchání, tlak na hrudi či dušnost, a to zejména v nočních či brzkých ranních hodinách. Astma se nejčastěji vyvíjí už v dětském věku, ale může se rozvinout i později. Někdy také bývá spojeno s alergií. (Sinyor & Concepcion Perez, 2023).

### **3.2 Patofyziologie astma**

Astma je nemoc dýchacího systému konkrétně v oblasti bronchiálního kmene. Úkolem průdušek je přepravit okysličený vzduch směrem do dýchacích oddílů plic, kde dochází k výměně dýchacích plynů. A naopak vedení odkysličeného vzduchu probíhá směrem z plic (viz obr. 1). V plicích je vzduch rozdělen nerovnoměrně v závislosti na počtu laloků. Anatomicky pak rozdělujeme dýchací systém na dvě části. První část se týká průchodu vzduchu dál do dýchacího systému tzn. jedná se o část od nosních průduchů po bronchioly. Tento úsek nazýváme zónou přenosu vzduchu. Druhá část se týká samotného procesu dýchání, proto ji označujeme jako zónu výměny plynů a označujeme tím prostor od alveolárních chodbiček po samotné alveoly, které jsou stavební jednotkou plic. Většina částí dýchacího systému je tvořena hladkou svalovinou a elastickými vlákny, které zajišťují správnou mechanickou funkci a reagují na podněty zánětlivých mediátorů a jiných bronchodilatátorů nebo bronchokonstrikterů. Fyziologicky pak plíce fungují na základě ochoty se roztáhnout při vdechu a díky jejich elasticitě vrátit se do původního stavu při výdechu. Pacienti s onemocněním astma bronchiale mají v důsledku zánětu zmenšený poloměr dýchacích cest a jsou tak nuceni vynaložit větší úsilí při dýchání (King et al., 2018; Sinyor & Concepcion Perez, 2023).

# VÝMĚNA DÝCHACÍCH PLYNŮ



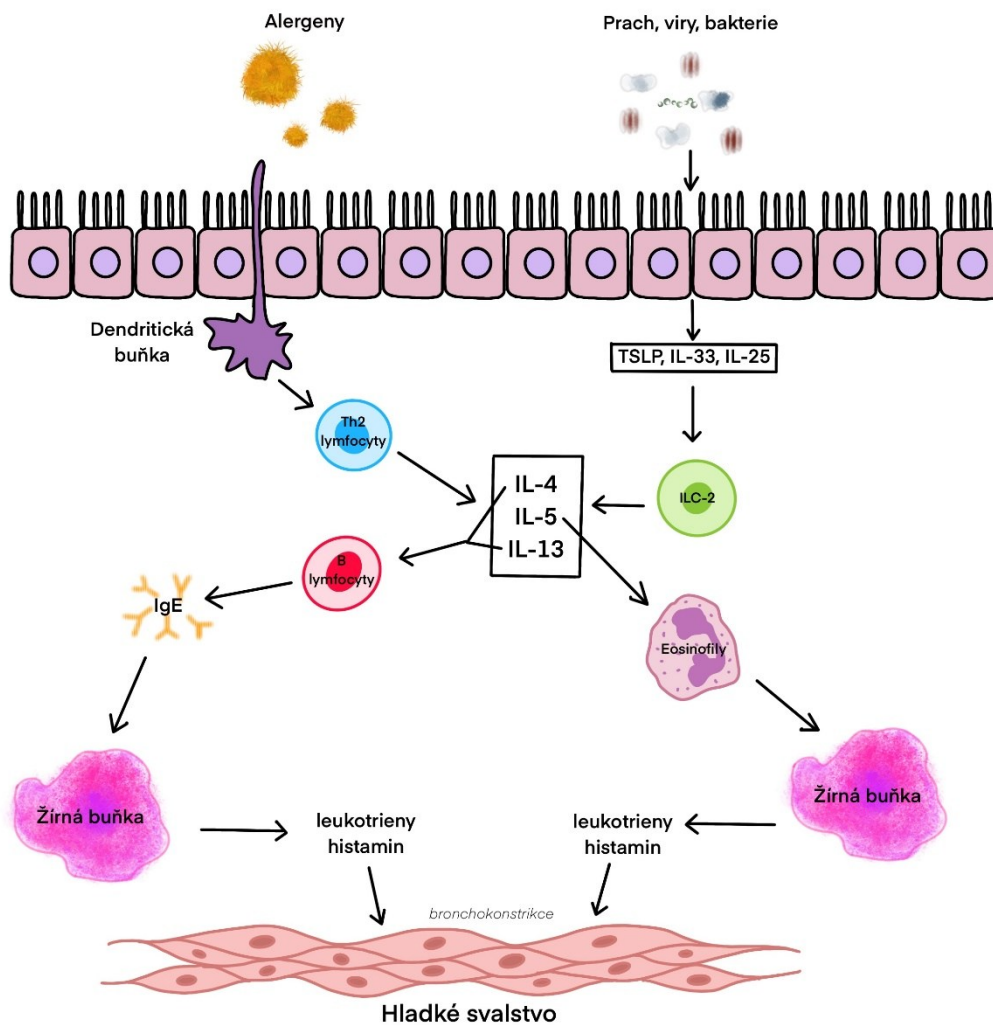
**Obrázek 1** Schéma výměny dýchacích plynů

(převzato z <https://medictests.com/units/the-mechanics-of-respiration> , upraveno)

U většiny pacientů s astmatem dominuje zánět typu 2, který je charakterizován aktivací specifických zánětlivých buněk a produkcí cytokinů. Mezi klíčové zánětlivé buňky tohoto typu patří žírné buňky, eozinofily, T-lymfocyty typu 2 a plazmatické buňky produkující imunoglobulin E (IgE). Tento typ zánětu je často spojen s alergickými reakcemi. Astmatici, kteří nemají významný zánět typu 2, mívají obvykle špatnou odpověď na léčbu kortikosteroidy, což ztěžuje kontrolu jejich onemocnění a vyžaduje individualizovanější terapeutický přístup. V dolních dýchacích cestách dochází k významným patologickým

procesům, označovaným jako remodelace tkání. Tyto změny postihují zejména sliznici a podslizniční vrstvu. Ve sliznici dochází k hyperplazii epitelových buněk, což vede ke zvýšené sekreci hlenu, který snižuje průchodnost dýchacích cest. V podslizniční vrstvě se objevuje hypertrofie hladké svaloviny, zvýšené ukládání kolagenu do tkání a zvětšení hlenotvorných žláz. Tyto strukturální změny vedou k zužování dýchacích cest, což zvyšuje odpor při proudění vzduchu. Tyto tkáňové přestavby zásadně ovlivňují klinický průběh astmatu, přičemž přispívají k symptomům, jako je ztížené dýchání a chronická obstrukce dýchacích cest. Zaměření léčby na kontrolu zánětu typu 2 a prevenci nebo zmírnění remodelace může přinést významné zlepšení klinického stavu a dlouhodobého vývoje onemocnění (Mims, 2015; King et al., 2018; Sinyor & Concepcion Perez, 2023).

Alergické astma je úzce spojeno s hladinou IgE v séru. Zvýšená koncentrace v krvi je typická při výskytu alergenů a při alergických reakcích. Nejčastějšími podněty jsou sezónní pyly rostlin, roztoči, prach, zvířecí alergeny nebo plísně. IgE protilátky jsou hlavním působkem brzké fáze astmatu. Váží se na mastocyty a bazofily a způsobují uvolnění prozánětlivých cytokinů. Jedná se o histamin, prostaglandiny a leukotrieny. Tyto molekuly způsobí kontrakci hladkého svalstva dýchacích cest. V pozdní fázi dochází k přesunu všech imunokompetentních buněk do místa zánětu. Důležitá je také funkce žírných buněk, které přesouvají reaktanty pozdní fáze do místa zánětu (viz obr. 2). V důsledku zánětu a bronchokonstrikce vzniká v dýchacích cestách obstrukce, která způsobí nedostatečný průchod vzduchu a následnou hyperreaktivitu plic. Všechny tyto mechanismy mají za následek obtížné dýchání pacienta (King et al., 2018; Sinyor & Concepcion Perez, 2023).



**Obrázek 2** Znárodnění imunitních procesů v reakci na podněty vedoucí k bronchokonstrikce

(vlastní zpracování dle: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/17/2764>)

Imunitní systém hraje klíčovou roli u nealergického astmatu, které se odlišuje od klasického alergického astmatu zejména tím, že neexistuje zjevná senzibilizace na alergeny. Pro nealergické astma je významná zejména vrozená imunita, která zahrnuje aktivaci buněk, jako jsou neutrofilů a dendritické buňky. V těchto případech je zánět dýchacích cest často způsoben přítomností neutrofilů. Zvýšené množství neutrofilů ve sputu je známkou zánětu, který je zprostředkován vrozenou imunitní odpovědí, a může být spojen s vyšším rizikem těžkých exacerbací astmatu a špatnou odpovědí na tradiční léčbu kortikosteroidy (King et al., 2018).

Na projevy astmatu má vliv i kouření. V dětství se častěji projeví astma u mužského pohlaví oproti ženskému, a je tomu tak až do věku 20 let, kdy je prevalence téměř stejná. K tomuto rozdílu dochází jednak kvůli atopii a také menší velikosti dýchacích cest chlapců vůči dívkám. Některé formy astmatu mohou být ovlivněny pohlavními hormony. Astma může být geneticky zakódováno po rodičích, zejména po matce, nicméně geny zodpovědné za zdědění predispozice k onemocnění nejsou zcela rozklíčovány. Genetická variabilita astmatu zahrnuje stovky genů, přičemž klíčovou roli hraje oblast 17q21. Mutace v genech této oblasti vede k narušení procesů skládání proteinů v endoplazmatickém retikulu, což následně podporuje prozánětlivé mechanismy (Mims, 2015; Sinyor & Concepcion Perez, 2023).

### **3.3 Epidemiologie**

V posledních desetiletích se výrazně zvýšila prevalence i incidence astmatu. Toto onemocnění je současně považováno za globální problém veřejného zdraví, neboť jedinců s tímto onemocněním stále přibývá. Prevalence onemocnění závisí na mnoha faktorech. Z těch nejdůležitějších je třeba zmínit geografické, sociální, politické i ekonomické důvody, systém zdravotní péče, přístup k primární zdravotní péči. Tyto faktory se v různých zemích liší, a proto můžeme pozorovat různé prevalence, úspěšnost určování diagnózy a různé výsledky léčby. Diagnóza astmatu se objevuje častěji s přibývajícím množstvím kuřáků. Vliv mají také genetické faktory, prostředí, ve kterém jedinec žije, ale také pohlaví a tělesná hmotnost. Podrobněji bude uvedeno v následujících bodech (Kuruvilla et al., 2019).

Výzkumný program Global Burden of Disease (GBD) provedl světovou studii prevalence astmatu. Studii prováděli v letech 2000, 2005, 2010, 2013, 2015 a 2017. Výsledky se v jednotlivých letech výrazně lišily, a to zejména v rozmezí let 2010-2017. V roce 2010 byla prevalence 334,2 milionu, v roce 2013 - 241,7 milionu, v roce 2015 - 358,2 milionu, a v roce 2017 - 272,7 milionu. Tyto velké rozdíly pravděpodobně vyplývají ze změn analytických metod, protože během tohoto období nebyla získána žádná nová standardizovaná data o prevalenci astmatu. Pro období od poloviny 90. let do začátku 21. století GBD odhadl pokles globální prevalence: u mužů z přibližně 3,5 % na 3,3 % a u žen z přibližně 4,0 % na 3,6 % (Asher et al., 2020).

Prevalence astmatu v České republice se odhaduje na přibližně 8 %, což znamená, že touto nemocí trpí asi 800 000 lidí, přičemž přibližně třetina případů zůstává nediodagnostikována. Nejvyšší nárůst prevalence je zaznamenán v dětské populaci, kde se odhaduje až na 14 %. Úmrtnost na astma je v ČR velmi nízká, díky kvalitní péči odborných specialistů, a v posledních deseti letech se pohybuje kolem 1 osoby na 100 000 obyvatel, což odpovídá přibližně 100 úmrtím ročně. Zvýšené riziko výskytu astmatu je spojeno s rodinami, u kterých se vyskytují alergická onemocnění, zejména alergická rýma a atopický ekzém (Terl M et al. 2015; Kuruvilla et al., 2019).

### **3.4 Rizikové faktory**

K rozvoji astmatu dochází působením jak genetických faktorů, tak i faktorů okolního prostředí. Pravděpodobnější je působení většího množství rizikových faktorů nežli pouze jednoho. Takové faktory mohou značně ovlivnit projevy astmatu. Níže jsou zmíněny vybrané rizikové faktory pro toto onemocnění.

#### **3.4.1 Faktory jedince**

##### **3.4.1.1 *Genetické faktory***

V posledních letech bylo provedeno mnoho studií týkajících se astmatu počínajícího v dětství. Díky těmto studiím, které byly prováděny mezinárodně, byly lépe objasněny příčiny onemocnění. Ale kvůli různé metodice získávání a zpracovávání dat byly výsledky ne vždy úplně srovnatelné. Bylo zjištěno, že nejvýznamnějšími faktory rozvoje astmatu v dětství je alergická senzibilizace a expozice tabákovému kouři. Dalším významným faktorem je stav imunitního systému matky během těhotenství a dalšího vývoje dítěte. Celogenomové asociační studie, které byly prováděny jak u dospělých, tak i pediatrických pacientů upozornily na významný jednonukleotidový polymorfismus, který souvisí s astmatem. Významný je polymorfismus glutathion-S-transferázy, která má antioxidační účinky (Kuruvilla et al., 2019; Stern et al., 2020; Miller et al., 2021).

### **3.4.1.2 Atopie**

Atopie je genetická predispozice k nadměrné imunitní reakci na běžné podněty, která je zprostředkovaná protilátkami IgE. Tento stav se projevuje alergickými reakcemi, jako je atopický ekzém nebo alergická rýma. U osob s atopickou anamnézou je riziko vzniku astmatu mnohem vyšší než u těch, kteří atopii nemají. Genetické faktory hrají klíčovou roli v přenosu atopických onemocnění, přičemž děti s oběma atopickými rodiči mají až 70% šanci na rozvoj atopie. Důležitou roli v tomto přenosu může mít imunitní interakce mezi matkou a plodem, která probíhá již během těhotenství a po porodu prostřednictvím laktace. Jedná se o významný rizikový faktor pro rozvoj astmatu. Riziko vzniku astmatu u atopika je až 10–20krát vyšší než u osob bez atopických predispozic (Kašák, 2005; Melén et al., 2024).

### **3.4.1.3 Věk, pohlaví, obezita**

Obezita je faktor zvyšující riziko pacientů s astmatem. Tito pacienti bývají hůře kontrolováni a je na ně zapotřebí vyšší míra zdravotnické péče. Studie zaměřující se na astma v dětství prokázaly, že astma je spojeno s obezitou pouze u dívek. Oproti tomu v dospělosti se astma může pojít s obezitou i u mužů, přičemž jeho výskyt je stále vyšší u žen. Role pohlavních hormonů v oblasti astmatu není úplně přesně popsána, nicméně je jisté, že ženské pohlavní hormony zesilují zánět v oblasti dýchacích cest, naopak mužské pohlavní hormony ho tlumí. Obezita je problematická pro dýchací systém, neboť zvýšené ukládání abdominálního a mediastinálního tuku vede ke změně respirační mechaniky a následně i ke změně funkce celého systému. Často popisovaným mechanismem je vznikající zánět v oblasti tukové tkáně, která uvolňuje prozánětlivé cytokiny a adipokiny, které mohou být pro – nebo protizánětlivého charakteru (Kašák, 2005; Krofta, 2006; Kuruvilla et al., 2019; Wong et al., 2022).

## **3.4.2 Faktory okolního prostředí**

V předchozích letech byla ve Spojených státech amerických provedena studie za účelem prozkoumat podněty, které vyvolávají u pediatrických pacientů rozvoj astma (Kattan et al., 1997; Yang et al., 2017). Zaměřovala se zejména na faktory domácího prostředí,

které mohou organismus negativně ovlivnit vzhledem k astmatu. Jedním ze zkoumaných faktorů byl výskyt švábů a myší v domácnosti, přičemž bylo zjištěno, že až u 95 % domácností vyskytujících se v centru města byl přítomen myší alergen. Oproti tomu alergeny pocházející z domácích psů a koček nebyly zařazeny mezi významné alergeny. Značnými alergeny jsou také plísňe, které mohou způsobit uvolnění IL-33, který má za následek exacerbace astmatu. Důležitým faktorem je také hygiena a vystavení se mikrobiálnímu osídlení prostředí. Studie tvrdí, že čím dříve se děti dostanou do kontaktu s různými druhy mikrobů, tím lepší imunitu a nižší riziko rozvoje atopického astmatu budou mít. Vysoký hygienický standard v raném dětství vede k omezenému kontaktu s mikrobiálními podněty. Klíčové jsou zejména první dva až tři roky života, kdy dochází k intenzivnímu rozvoji imunitního systému. Rané expozice antigenům, například prostřednictvím orálního zkoumání okolí, podporují imunitní odpověď typu Th<sub>1</sub>. Nadměrná hygienická opatření mohou vést k nedostatečné stimulaci imunitního systému v důsledku nízké expozice antigenickým podnětům. Pro optimální vývoj imunity je nezbytné, aby kontakt s mikrobiálními faktory probíhal postupně. Znečištění vzduchu bývá také považováno za klíčový faktor ovlivňující astma. Významné je jak krátkodobé působení ovzduší na organismus, tak i chronické. Problematické je to zejména pro pacienty žijící blízko hlavních silnic, které se potýkají s frekventovanou dopravou (Jílek, 2014; Kuruvilla et al., 2019)

### **3.4.2.1 Alergeny**

Alergeny jsou látky schopné vyvolat alergickou reakci prostřednictvím tvorby specifických IgE protilátek. Kontakt s těmito alergeny představuje významný rizikový faktor pro vznik atopické senzibilizace a následné exacerbace astmatu. U jedinců s astmatem může opakovaná expozice těmito alergeny zhoršit stav onemocnění, což může vést k trvalým respiračním potížím. Alergeny mohou pocházet jak z vnějšího prostředí, tak i z domácnosti. Vnější alergeny zahrnují pylová zrna, jejichž koncentrace se liší podle sezóny. Kromě pylu jsou významnými alergeny plísňe, cigaretový kouř, znečištění ovzduší či hmyzí alergeny. Alergeny uvnitř domácností zahrnují prach, roztoče a alergeny domácích zvířat (Špičák & Panzer, 2004; Kašák, 2005; Krofta, 2006; Teřl & Rybníček, 2008; Toskala & Kennedy, 2015).

### **3.4.2.2 Kouření a tabákový kouř**

Aktivní kouření je považováno za potenciální rizikový faktor pro vznik astmatu. U dospělých kuřáků je vyšší mortalita a morbidita než u nekuřících pacientů. V případě astmatických pacientů kouření vede k rychlejšímu poklesu plicních funkcí, vyšší závažnosti astmatu a horší odpovědi na léčbu inhalačními i systémovými glukokortikoidy. Kromě toho, pasivní kouření, tedy expozice tabákovému kouři v prostředí, představuje významné riziko pro rozvoj astmatu, zejména v prenatálním období a v raném dětství. U dětí, které jsou vystaveny pasivnímu kouření, se zvyšuje riziko onemocnění dolních dýchacích cest, včetně astmatu, a to i v pozdějším věku. Kouř, který se uvolňuje z cigarety je toxičtější než kouř inhalovaný kuřákem, což může mít ještě negativnější dopad na zdraví dýchacích cest druhé osoby. Studie, zaměřující se na působení tabákového kouře na dětský organismus prokázala, že nebezpečné je z hlediska astma hlavně kouření matky. Rizikové je to zejména v prenatálním a postnatálním období. Kouření otce je také považováno za významné, a to pro všechny děti ve věku 5-18 let, u kterých bylo prokázáno zvýšené riziko onemocnění astma (Teřl & Rybníček, 2008; Toskala & Kennedy, 2015; Kuruvilla et al., 2019; Cevhertas et al., 2020; Stern et al., 2020).

### **3.4.2.3 Znečištění ovzduší**

Venkovní znečištění ovzduší zahrnuje různé typy smogů. Tovární smog, který je produkován elektrárnami a továrnami spalujícími uhlí, obsahuje uhlíkaté saze a oxidy síry a podporuje vznik neutrofilního zánětu, což je typické pro chronickou bronchitidu nebo CHOPN. Automobilový smog, který vzniká při spalování benzínu a nafty, obsahuje ozón, oxidy dusíku a spíše podporuje eozinofilní zánět, což je klíčové pro rozvoj alergií a astmatu. Expozice venkovnímu znečištění ovzduší vede ke zvýšené morbiditě astmatu, což se projevuje zhoršením symptomů a vážnějšími exacerbacemi jak u dětí, tak i u dospělých.

Vnitřní znečištění vzniká v důsledku průniku iritantů z vnějšího prostředí a také chemických látek, které jsou produkovány přímo v domácnosti. Jedná se o látky, které se uvolňují při topení, vaření nebo z nábytku a plastových předmětů. Mezi iritanty patří

například látky uvolňující se ze sprejů, čisticích prostředků a osobní kosmetiky (Kašák, 2005; Teřl & Rybníček, 2008; Toskala & Kennedy, 2015; Wong et al., 2022).

### **3.5 Klinický obraz**

Symptomy se mohou u každého lišit v závislosti na zdravotním stavu a tíži astmatu. Někteří pacienti s astmatem mohou být i zcela asymptomatictí. U pacientů s lehčím astmatem se obvykle mohou projevit až při fyzické námaze nebo v noci. U těžkého astmatu už i v klidovém stavu.

- Mezi základní projevy astmatu patří **kašel**. Je neproduktivní a dráždivý. Často se objevuje při námaze nebo bezprostředně po ní a může být i důvodem brzkého ranního probuzení, neboť pacienta postihuje obvykle v noci či nad ránem. Bývá také často prvním někdy i jediným příznakem astmatu.
- Dále se objevuje **sípání** při výdechu, které může být zavádějící. Ne vždy se nutně jedná o astma. Sípání je typické i pro jiná onemocnění jako je například městnavé srdeční selhání, CHOPN, bronchitida a další z respiračních onemocnění.
- Dalším příznakem je pocit **krátkého dechu, tlak na hrudi** způsoben obstrukcí, která má za následek obtížné dýchání.

Při nachlazení se většinou příznaky zhorší a pacienti jsou pak odkázáni na častější užívání úlevových léků. U pacientů, u kterých dojde k exacerbaci onemocnění můžeme potom pozorovat zvýšenou námahu mezižeberních svalů z důvodu přehnaného kašle, tachykardii > 120/min a hyposaturaci. Projevy onemocnění jsou také závislé na výskytu alergenů jako jsou například pylly, prachy, roztoči, zvířecí alergeny a další nebo vystavení se tabákovému kouři (Stern et al., 2020; Teřl et al., 2020).

### **3.6 Diagnostika**

Pacienta lze diagnostikovat podle **fyzikálního vyšetření** jako je poslech dýchacích cest u praktického lékaře prostřednictvím periodické kontroly. Pomocí **anamnézy** pacienta je možné zjistit informace o zdravotním stavu příbuzných, predispozicích k astmatu nebo možnostech výskytu alergií.

Nutné je astma odlišit od jiných diagnóz, které se mohou zpočátku projevovat podobně. Provádí se tedy **diferenciální diagnostika**. Nejčastěji se může jednat o virové či bakteriální onemocnění dýchacích cest. Kašel nebo sípání se často objevuje právě u akutních infekcí a může být často zaměněn za astma. U těchto infekcí se však objevuje i zvýšená teplota nebo horečka. Chronické sípání se může pojít také s abnormalitami dýchacích cest. Na tyto obtíže obvykle nemají vliv bronchodilatátory, na rozdíl od astmatického sípání. Častou příčinou kašle také bývá gastroezofageální reflux. Pacienti většinou v tomto případě popisují formy dyspepsie jako je, pálení žáhy a regurgitace. Často zaměnitelnou diagnózou může být dysfunkce hlasivek, kdy pacienti popisují obtížnost dýchání, pocit dušnosti, tlak na hrudi, což může být zavádějící. Tyto pacienty lze odlišit přímým vyšetřením hlasivek. Problematičtí mohou být i pacienti s CHOPN. Tito jedinci se vyznačují zejména dlouholetým kouřením a někdy u nich může dojít k překryvu diagnóz astma-CHOPN (Papi et al., 2018; Stern et al., 2020).

Ke stanovení diagnózy astma je zapotřebí několik testů. Provádí se vyšetření zaměřené na funkci plic, a to v podobě **spirometrie**. Tímto vyšetřením získáme pojem o pacientově schopnosti dýchat. Zjistíme, jaký objem vzduchu vdechuje a vydechuje. Z tohoto vyšetření získáváme důležité parametry jako je zejména FEV<sub>1</sub>, což je objem vzduchu vydechnutý během 1 sekundy usilovného výdechu následujícího po maximálním usilovném nádechu a FVC, jakožto maximální objem vzduchu, který lze po maximálním nádechu prudce vydechnout. Jejich poměr nás informuje o možné obstrukci v dýchacích cestách, nicméně je důležité na oba parametry pohlížet komplexně. Pokud je tedy hodnota poměru FEV<sub>1</sub>/FVC <70 %, je zde s největší pravděpodobností obstrukce (Kociánová, 2017; Scotney & Saglani, 2020; Almeshari et al., 2021).

Následně se provádí test na **bronchodilatační reverzibilitu**, pomocí kterého lze zjistit, jestli se jedná o obstrukci reverzibilní nebo ireverzibilní. Dále se zaměřujeme na vyšetření zánětu dýchacích cest. Ten zjišťujeme pomocí parametru **FeNO**. Tento parametr nás informuje o eosinofilním zánětu v dýchacích cestách. Standardně se provádí spolu se spirometrií. Zvýšené hodnoty FeNO (>25ppb) značí vyšší riziko výskytu zánětu v respiračním systému a mohou být důvodem častějších exacerbací astmatu (Patel & Teach, 2019; Scotney & Saglani, 2020; Loewenthal & Menzies-Gow, 2022).

V neposlední řadě se provádí také **vyšetření na alergen**y. Určující je hodnota IgE v séru. Druhou metodou testování alergenů jsou kožní prick testy. Testují se běžné alergeny ať už potravinové, zvířecí, pyly, roztoči či plísně. Prick test je standardní diagnostická metoda využívaná k identifikaci alergií. Princip testu spočívá v aktivaci IgE protilátek vázaných na žírné buňky kůže. Na vnitřní stranu předloktí se aplikují kapky různých alergenů, přičemž jsou rozmístěny alespoň 2 cm od sebe. Následně se sterilní lancetou nebo jehlou alergeny zavádějí do povrchové vrstvy kůže (dermis), což umožňuje interakci s imunitním systémem. Test zahrnuje použití kontrolních roztoků: histamin jako pozitivní kontrola, která má vyvolat reakci v podobě pupenu, a fyziologický roztok jako negativní kontrola, která nesmí způsobit žádnou odpověď. Po 15–20 minutách se hodnotí přítomnost a velikost pupenu. Pupen s průměrem 3 mm nebo větším indikuje pozitivní reakci na daný alergen, přičemž velikost pupenu může být indikátorem stupně citlivosti. Absence reakce naznačuje, že pacient není na testovaný alergen senzitivní. Pro správné provedení testu je nezbytné, aby pacient několik dní předem neužíval antihistaminika, která by mohla oslabit kožní reakci a ovlivnit výsledky (Scotney & Saglani, 2020; Muthupalaniappen & Jamil, 2021).

### **3.7 Klasifikace**

Pro úspěšnou terapii astmatu je nutné onemocnění dále blíže specifikovat. Proto rozlišujeme několik typů. Existuje více parametrů, podle kterých lze astma klasifikovat (viz obr. 3). Dříve se nejčastěji léčebné postupy řídily podle rozdělení astmatu dle tíže projevů. Dnes se spíše řídíme dle kontroly astmatu, která charakterizuje stav onemocnění následovně:

- Astma pod kontrolou
- Astma pod částečnou kontrolou
- Astma pod nedostatečnou kontrolou

Úplná kontrola astmatu je charakterizována minimalizací až vymizením typických symptomů onemocnění; pacient by neměl mít žádné obtíže při aktivním pohybu; minimální nebo žádné noční příznaky onemocnění a také velmi nízkou spotřebu

úlevových léků. Pozitivní je také nízký výskyt exacerbací a normální funkce plic. Exacerbace je vnímána jako náhlé výrazné zhoršení příznaků, které vyžaduje vyšší potřebu úlevových léků. Pro zjištění kontroly astmatu se provádí Test kontroly astmatu. Jedná se o pětibodový dotazník, ve kterém pacient odpovídá na otázky týkající se stavu jeho onemocnění v posledních 4 týdnech a na závěr sám zhodnotí, jak vnímá kontrolu svého astma (viz. příloha 1) (Teřl, 2017).

Další klasifikační systém hodnotí astma podle tíže onemocnění. V současné době se využívá pětibodový systém, který byl vytvořen na podkladě léčby, která je potřebná k dosažení plné kontroly astmatu.

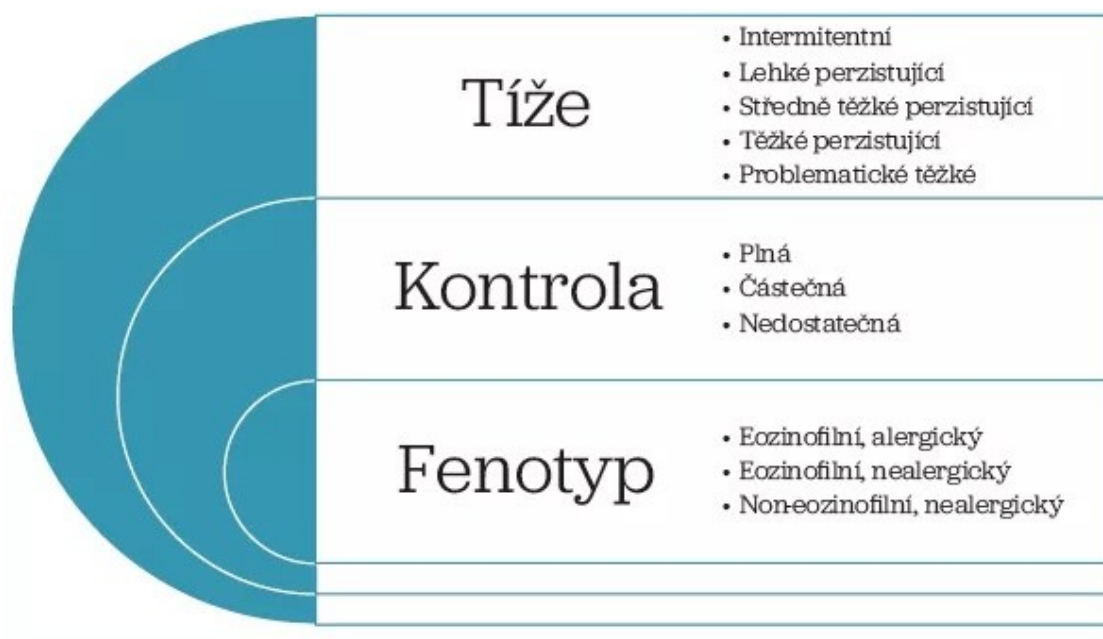
1. Intermitentní astma
2. Lehké astma
3. Středně těžké astma
4. Těžké astma
5. Těžké refrakterní astma

U prvního stupně – intermitentní astma – není zapotřebí žádná paušální léčba inhalačními kortikosteroidy (dále jen IKS), naopak u posledního stupně – těžké refrakterní astma – nestačí ani plná dávka IKS k úplné kontrole onemocnění. Dále rozlišujeme ještě obtížně léčitelné astma (OLA), což je stav onemocnění, které není správně kompenzováno z důvodu nespolupráce pacienta. Může jít o situaci, kdy je pacient trvalým kuřákem i při terapii, soustavně je vystaven alergenům, existence komorbidit, které se nedaří ovlivnit. Naopak těžké refrakterní astma je dáno pouhou tíží astmatu, kdy pacient spolupracuje, adherence léčby je optimální, komorbidity jsou taktéž pod kontrolou, ale stav se nelepší (Almeshari et al., 2021; Di Cicco et al., 2021)

Posledním způsobem klasifikace astmatu je jeho rozdělení podle fenotypu. V praxi se uplatňuje rozdělení:

- Eosinofilní a alergické astma – přítomnosti klinicky významné alergie. Objevuje se často už v dětství např. v podobě atopického ekzému. Eosinofilie v průduškách často rychle ustoupí po nasazení IKS. Nejčastější a nejlépe léčitelný typ.

- Eosinofilní a nealergické astma – přítomnost klinicky významné eozinofilie. Objevuje se až ve středím věku. Eozinofilie bývá spojena s bronchiální hyperreaktivitou. Většinou nebývá přítomna alergie.
- Neeosinofilní a nealergické astma – chybí přítomnost eozinofilie a alergie. Přítomna je bronchiální hyperreaktivita a reverzibilní obstrukce dýchacích cest. Objevuje se nejčastěji v dospělosti. Komplikace bývají často spojeny s nadváhou či jinými komorbiditami (Teřl, 2017).



**Obrázek 3** Multifunkční klasifikace astmatu (podle českého doporučeného postupu)  
(převzato z <https://www.tribune.cz/archiv/detske-astma-v-terenni-pneumologicke-praxi/>)

## 3.8 Léčba

### 3.8.1 Konvenční farmakoterapie

Terapie astmatu se různí podle tíže projevů onemocnění. Uvedeme si proto základní skupiny léků, které se mohou užívat k léčbě všech typů astmatu. Léčbu rozdělujeme na paušální, kterou pacient užívá standardně pravidelně pro stabilizaci projevů, kontrolu astmatu a také zábranu exacerbací a úlevovou léčbu, která je užívána pacienty jako

rychlá pomoc při náhlé dušnosti spojené s exacerbací a akutními projevy astmatu. K farmakoterapii jsou vždy doporučována i režimová nefarmakologická opatření. Mezi ně patří odstranění alergenů z pacientova okolí tzn. vyhnout se roztočům, vzdušným alergenům, prachům, pylům, a také expozici tabákového kouře. Doporučeno je také snížit užívání léčiv komplikující astma – kyselina acetylsalicylová, popřípadě nesteroidní antiflogistika a betablokátory. Tato léčiva nejsou absolutně kontraindikována, ale je třeba být obezřetný a sledovat reakci pacienta na lék (Gans & Gavrilo, 2020).

### **3.8.1.1 Základní skupiny antiastmatik**

- Jednou z prvních větších skupin jsou **kortikosteroidy (IKS)**. Kortikosteroidy jsou běžně užívány v paušální léčbě nejčastěji v inhalační formě. Jejich užívání vede ke snížení zánětu v dýchacích cestách, snížené tvorbě otoku a viskózního hlenu. Systémové kortikosteroidy se nejčastěji nasazují při exacerbaci onemocnění. Jejich užívání by nemělo být dlouhodobé z hlediska závažných nežádoucích účinků. Z těch nejčastějších se jedná zejména o kortikoidy navozenou osteoporózu, neboť podporují tvorbu a činnost osteoklastů. Nežádoucí účinky hrozí také u inhalačních forem, ale bývají zapříčiněny špatným užíváním léčiva pacienty. Často dochází ke vzniku orofaryngeální kandidózy, která se objevuje v důsledku špatného výplachu úst po aplikaci kortikoidu. Rozvoj prostředí vhodného pro kvasinky je způsoben lokálně oslabenou imunitou (Gans & Gavrilo, 2020).
- Další skupinou jsou  **$\beta$ -agonisté**. Tato skupina léčiv je převážně užívaná jako úlevová léčiva. Působí na  $\beta$ -adrenergní receptory a způsobují dilataci bronchiálního svalstva. Jsou vhodné do kombinace s inhalačními kortikosteroidy. V monoterapii mohou vyvolat bronchiální hyperreaktivitu a zvyšují také mortalitu. Nejsou proto vhodné k dlouhodobému podávání. Rozlišujeme také délku trvání účinku  $\beta$ -agonistů – krátkodobě působící (short-acting  $\beta$ -agonists; SABA) a dlouhodobě působící (long-acting  $\beta$ -agonists; LABA). Nejčastěji se v kombinaci s IKS používají LABA s rychlým nástupem účinku (Gans & Gavrilo, 2020; Reddel et al., 2022).

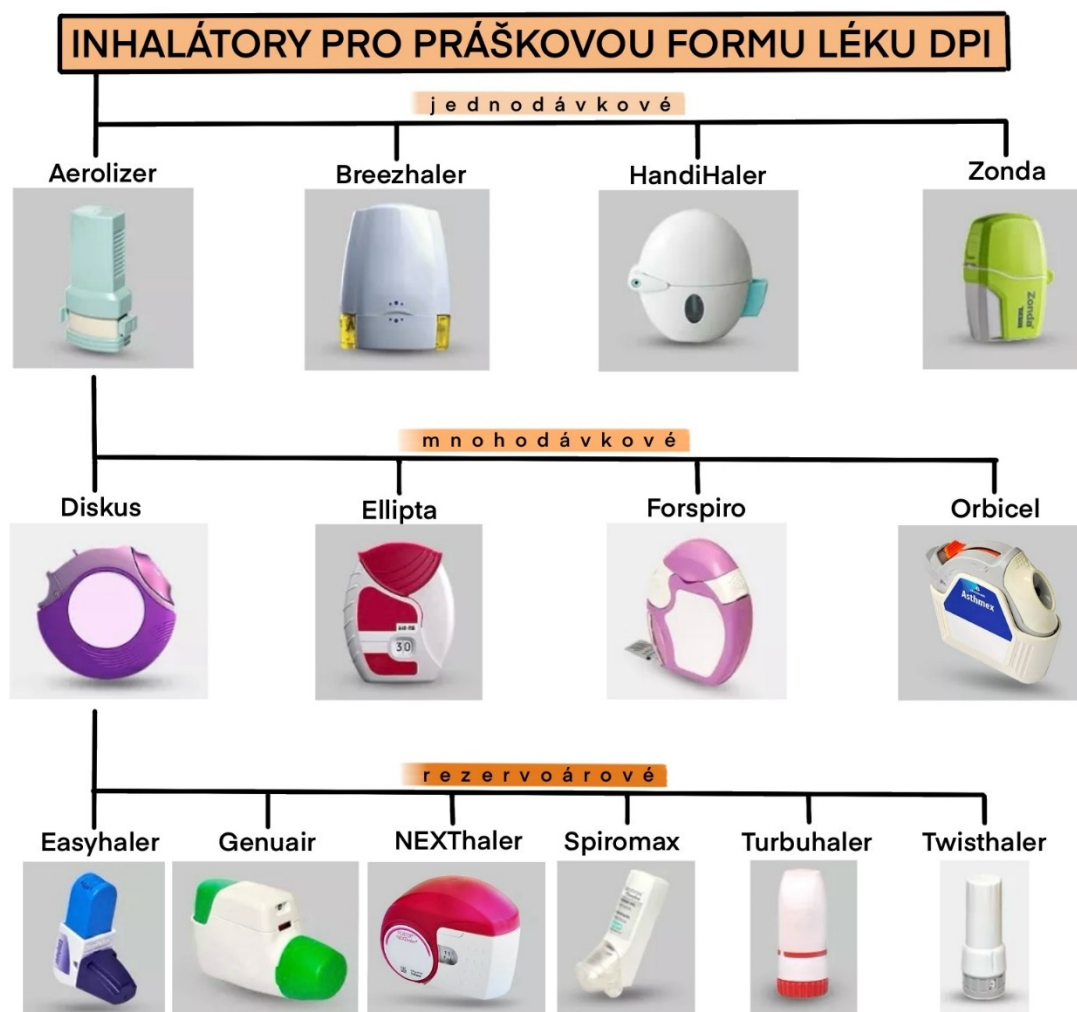
- Méně často se používají **antileukotrieny**. Jedná se o kompetitivní antagonisty leukotrienů. Leukotrieny mají prozánětlivý účinek a obvykle je s jejich produkcí spojeno i uvolnění histaminu a prostaglandinů, což jsou také zánětlivé mediátory. Antileukotrieny blokují účinek a tvorbu leukotrienů a zabraňují tak kontrakci hladkého dýchacího svalstva a vzniku zánětu. V terapii se používají u lehkého až středně těžkého astmatu v kombinaci s IKS nebo mohou být jejich alternativou. Často se používají u pacientů, kteří jsou kuřáci nebo trpí obezitou (Chauhan & Ducharme, 2014; Gans & Gavrilova, 2020; Lommatzsch et al., 2020).
- Někteří pacienti také mohou užívat **theofylin**. Působí jako neselektivní inhibitor fosfodiesterázy a také jako antagonist adenosinových receptorů. Alternativně je nasazován jako přídatná léčba u lehkého astmatu a jeho dávky se mohou s tíží astmatu navyšovat. Nízké dávky theofylinu mají protizánětlivý účinek, vyšší dávky potom bronchodilatační. V dnešní době se od jeho užívání ustupuje z důvodu nízkého terapeutického indexu, a proto je vyhrazen pro pacienty, kteří nereagují na jiná léčiva, nebo mají obavy z kortikoterapie (Gans & Gavrilova, 2020; Lommatzsch et al., 2020).
- Menší skupinou, která může být pacienty užívána pro léčbu astmatu, jsou **anticholinergika**. Anticholinergika blokují vyplavení a účinek acetylcholinu, který způsobuje bronchokonstrikci. Tyto léky je vhodné nasadit, pokud IKS,  $\beta$ -agonisté ani antileukotrieny pacientovi nevyhovují, nebo jako jejich přídatná léčba. Dlouze působící anticholinergika jsou využívány spíše u chronické obstrukční plicní nemoci, nebo u fenotypu překryvu astmatu a CHOPN. Jejich protizánětlivý účinek je využíván i u alergického typu astmatu (Goldstein, 2019; Gans & Gavrilova, 2020; Lommatzsch et al., 2020).

Výše uvedené skupiny léčiv se tedy užívají standardně pro paušální či úlevovou léčbu. Některé skupiny léčiv pacienti mohou užívat pro podporu kontroly astmatu, a to zejména  $H_1$ -antihistaminika, pokud mají alergické astma a častější alergické obtíže. Antihistaminika snižují vyplavování zánětlivého mediátoru histaminu, který způsobuje mimo jiné konstrikci bronchiolů a vznik otoku např. kongesci nosní sliznice (Gans & Gavrilova, 2020; Lommatzsch et al., 2020).

### 3.8.1.2 Typy inhalátorů

Pokud pacient užívá inhalační formy léčivých přípravků, je nutné ho seznámit s jejich aplikací. Pro správnou volbu inhalátoru je třeba odhadnout, zda pacient zvládne daný inhalační systém použít. Některé vyžadují koordinaci zmáčknutí a vdechu, jiné zase dlouhý nádech. Inhalátory rozdělujeme na suché práškové a tlakové aerosolové (viz obr. 4).

- Aerosolové jsou aplikovány pomalým hlubokým a dlouhým nádechem. Pacient vdechuje aerosol a je při nich vyžadována již zmíněná koordinace ruky (zmáčknutí aplikátoru) a nádechu. Pro usnadnění užívání a také pro správné užití naměřené dávky se mohou používat speciální nástavce – spacers/aerochambery. Pro pacienta bývají pohodlnější, neboť nemusí správně načasovat stisk s nádechem, ulpí jim méně léčiva na sliznici a více se ho dostane do plic. Aerosolové inhalátory se potom mohou očistit vlhkým hadrem či vodou. Při první aplikaci nebo delší době nepoužívání inhalačního systému je nutno odstříknout alespoň 2 dávky léčiva do vzduchu před samotnou aplikací, aby byla zajištěna správná dávka léčiva (Lommatzsch et al., 2020).
- Práškové aplikátory obsahují suché mikročástice, které pacient inhaluje pomocí rychlého a intenzivního maximálního nádechu. Tento typ inhalátorů čistíme na sucho, neboť je náchylný na vlhkost. Suché práškové inhalátory dělíme na jednodávkové a vícedávkové. Jednodávkové systémy fungují na principu inhalet, které jsou vkládány před samotnou aplikací dovnitř inhalátoru. Jedná se o kapsle naplněné inhalačním práškem, které jsou před aplikací propíchnuty a následně inhalovány pacientem. Vícedávkové systémy mohou být jednak s dávkovacím páskem nebo rezervoárem dávek. U těchto typů pacient pouze připraví inhalátor k aplikaci mechanickým pohybem a nic nevkládá dovnitř samotného inhalátoru (Lommatzsch et al., 2020; Crawley et al., 2022).



**Obrázek 4** Typy inhalátorů

(vlastní tvorba, obrázky vloženy z <https://www.mujiinhalator.cz/>,  
<https://www.cipa.cz/mam-astma-co-s-tim/inhalacni-systemy-pro-lecibu-astmatu-661>)

### **3.8.1.3 Strategie léčby**

Aktuálně se v léčbě astmatu postupuje podle pětistupňového žebříčku, který byl sestaven podle mezinárodních směrnic viz obr. 5.

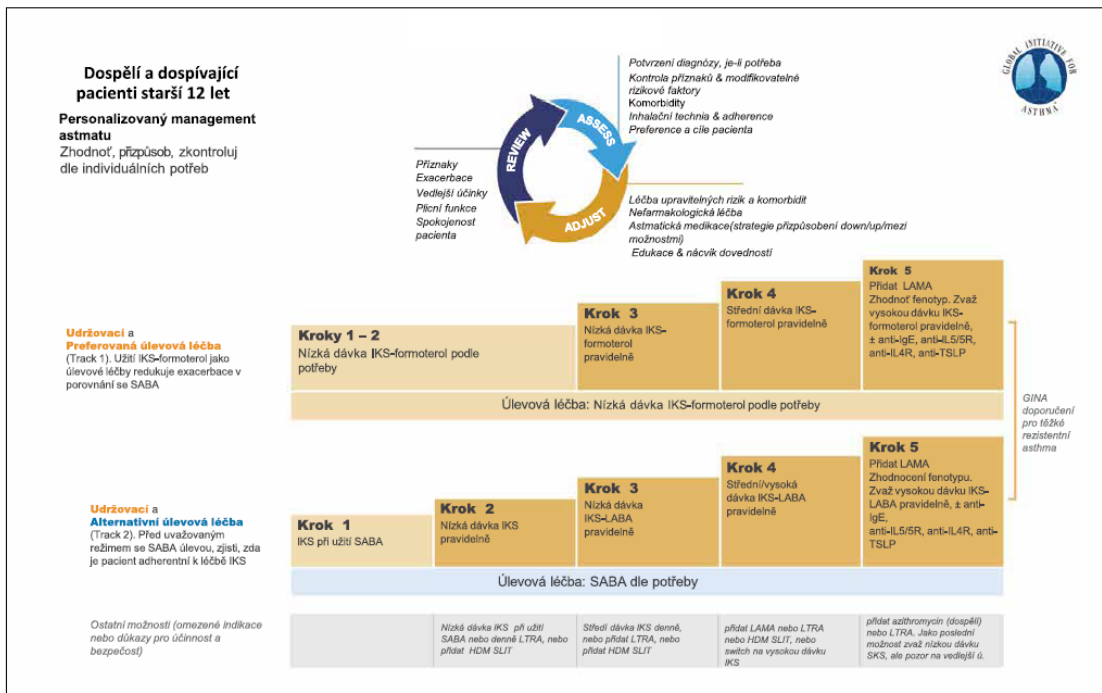
**První stupeň** se týká pacientů s intermitentním astmatem. Pokud je potřeba, vhodné je použít SMART kombinaci IKS + formoterol v nízkých dávkách nebo alternativně krátkodobě působící  $\beta_2$ -agonisty (SABA) (Lommatzsch et al., 2020; Reddel et al., 2022).

**Ve druhém stupni** se mohou užívat dlouhodobě nízké dávky IKS nebo SMART kombinace pro snížení lokálního zánětu a hyperreakivity bronchiolů. Jako méně účinná alternativa může být použit antileukotrien. Ať už z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů nebo obav z kortikoterapie. Jako úlevová léčba se používá SABA a to zejména před výkonem fyzické aktivity (Lommatzsch et al., 2020; Reddel et al., 2022).

**Ve třetím stupni** můžeme pacientům poskytnout péči v podobě nízkých dávek IKS v kombinaci s dlouze působícími  $\beta_2$ -agonisty (LABA) a v případě potřeby jako úlevu SABA nebo SMART kombinaci IKS + formoterol. Tyto kombinace jsou preferované a více účinné. Alternativně může být použita kombinace nízkodávkového IKS s anticholinergiky, a to v případě kontraindikace nebo silnějších projevů nežádoucích účinků LABA. Může se jednat zejména o palpitace, třes nebo křeče. Další možností je kombinace IKS s antileukotriem. Rozhodně by neměla být nasazována monoterapie  $\beta$ -agonisty a ani tak by neměla být použita kombinace dlouhodobě působících  $\beta$ -agonistů (Lommatzsch et al., 2020; Reddel et al., 2022).

**Pro čtvrtý a vyšší stupeň** je vhodná střední až vysoká dávka IKS, pro pátý stupeň dokonce ta nejvyšší možná dávka. Zvyšuje se tím účinek léčby, ale také výskyt jejich nežádoucích účinků. Z těch lokálních jde zejména o orofaryngeální kandidózu nebo chrapot, ze systémových se pak typicky objevuje osteoporóza, šedý zákal. Stále je nejvhodnější kombinace IKS s LABA, k rychlé úlevě SABA. Pokud ani při užití LABA po určitou dobu se stav nezlepší a astma není plně pod kontrolou, je vhodné přejít na biologickou léčbu.

Systémové kortikoidy je vhodné nasazovat s opatrností viz. Obrázek 5 (Lommatzsch et al., 2020; Reddel et al., 2022).



**Obrázek 5** Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023

(převzato a upraveno z: GINA (Global Initiative for Asthma) dostupné na <https://www.ginasthma.org>)

### 3.8.2 Biologická léčba

Biologická léčba je nová inovativní metoda terapie, která je více zaměřena na patofyziologické mechanismy onemocnění. Je cílena pro pacienty s těžkým astmatem, u kterých konvenční terapie nedosahuje požadovaných výsledků. Biologické léky jsou zaměřeny na imunitní a zánětlivé dráhy, které předchází rozvoji astmatických příznaků. Mezi biologické léky patří tedy monoklonální protilátky nebo inhibitory cytokinů. Biologická léčba je výhodná nejen proto, že působí cíleně na určité patofyziologické mechanismy, ale také snižuje potřebu užívání systémových kortikoidů, což vede k nižšímu výskytu nežádoucích účinků. Biologika mohou cílit na různé typy molekul:

1. Imunoglobulin E (IgE)
2. Interleukiny (IL)
3. Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- $\alpha$ )

Protože každé biologikum cílí na jiné struktury a dráhy, je důležité správně charakterizovat fenotyp astmatu, neboť projevy těchto fenotypů jsou založeny na jiných mechanismech. Stále ale probíhá výzkum dalších biologických léčiv, které budou interagovat s jinými strukturami a mechanismy (Pelaia et al., 2020).

### **3.8.2.1 Anti-IgE protilátky**

Alergeny, jako jsou pyl, roztoči, nebo zvířecí srst, se běžně váží na specifické molekuly Imunoglobulinu E (IgE) na povrchu mastocytů. Tímto způsobem se vytvářejí komplexní struktury, kdy se alergen váže na více molekul IgE najednou, což vede k propojení těchto molekul. Tento proces spouští degranulaci mastocytů, což znamená uvolňování zánětlivých mediátorů, jako jsou histamin a leukotrieny, do okolního prostředí. Tato degranulace je klíčovým krokem v procesu alergických reakcí, která vede k charakteristickým příznakům alergie, jako jsou zarudnutí, svědění, otoky nebo dušnost (Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

**Omalizumab (Xolair)** je jedním z hlavních léčiv patřících do skupiny Anti-IgE, který se využívá především v léčbě alergických onemocnění, včetně astmatu. Jedná se o humanizovanou rekombinantní monoklonální protilátku, která byla vyvinuta s cílem ovlivnit imunitní reakce spojené s alergií (Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Omalizumab se váže na 3. konstantní oblast IgE, což brání jeho vazbě na vysokoafinitní a nízkoafinitní receptory FcεRI a FcεRII na povrchu mastocytů a bazofilů. Také váže volné molekuly IgE v krevní plazmě, čímž snižuje nejen jejich dostupnost pro vazbu na povrchu mastocytů, ale také možnost reagovat s alergeny a spustit tak alergickou reakci. Tímto způsobem brání v propojení molekul IgE na povrchu těchto buněk, což by jinak vedlo k degranulaci mastocytů. Díky tomu může Omalizumab poskytnout účinnou léčbu pro alergická onemocnění, jako je alergické astma (Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Omalizumab byl prvním Anti-IgE lékem, který byl schválen pro léčbu astmatu. Je vhodný nejen pro dospělé, ale také pro děti od 6 let věku a těhotné. Podává se subkutánně každé 2-4 týdny, a to ve specializovaných zdravotnických zařízeních. Někteří pacienti si mohou lék aplikovat i sami doma. Mezi pozitivní účinky patří snížení počtu exacerbací a potřeby užívání kortikosteroidů. Nicméně, jako u každé léčby se mohou vyskytnout nežádoucí

účinky, včetně reakcí na místo vpichu injekce, bolesti hlavy, bolesti zad a nevolnosti. Je důležité, aby lékař pečlivě sledoval pacienty během léčby omalizumabem a případné nežádoucí účinky řešil (Papi et al., 2018; Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

### **3.8.2.2 Anti-IL-5 protilátky**

Eosinofily jsou jedním z hlavních faktorů v patogenezi astmatu. Svou aktivací mohou vyvolat bronchokonstrikci, zvýšenou produkci hlenu v dýchacích cestách a mohou dlouhodobě přispívat k přestavbě tkání dýchacího systému, což vede k chronickým problémům s dýcháním u pacientů trpících astmatem. Existuje několik receptorů zodpovědných za chemotaxi a proliferaci eosinofilů, ale jeden z nejlépe studovaných je receptor Interleukin-5 (IL-5). IL-5 je cytokin, který hraje důležitou roli v aktivaci a proliferaci eozinofilů. Proto jsou eosinofily považovány za vhodný terapeutický cíl v léčbě astmatu prostřednictvím anti-IL-5 léčiv. Léčivé přípravky, které cílí na tento receptor, fungují tím, že brání interakci IL-5 s alfa-řetězcem receptoru IL-5 na povrchu eosinofilů a bazofilů. Tímto způsobem omezují aktivaci a migraci eosinofilů do dýchacích cest, což může snížit závažnost astmatických příznaků a zmírnit komplikace spojené s astmatem (Papi et al., 2018; Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Díky této schopnosti snižovat počet eosinofilů v krvi a tkáních se anti-IL-5 léčiva ukázala jako účinná volba pro pacienty trpící astmatem eozinofilního fenotypu. Existuje několik anti-IL-5 léčivých přípravků na trhu, z nichž nejpoužívanější budou zmíněny níže. Tyto léčivé přípravky zmírňují symptomy astmatu a zlepšují kvalitu života pacientů, kteří trpí těžkým astmatem (Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

**Mepolizumab (Nucala)** je jedním z hlavních zástupců anti-IL-5 terapie. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, která je schopna vázat se s vysokou afinitou na lidský IL-5. Mepolizumab je indikován pro pacienty trpící alergickým nebo nealergickým eozinofilním astmatem, kde periferní počet eozinofilů přesahuje 150 buněk/ $\mu$ l (Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Klinické studie prokázaly, že mepolizumab může výrazně snížit frekvenci exacerbací u pacientů s tímto typem astmatu. Dále se ukázalo, že léčba mepolizumabem snižuje potřebu užívání systémových kortikosteroidů, zlepšuje funkci plic, zmírňuje symptomy

a má účinnost i v léčbě nosních polypů. Významné zlepšení bylo pozorováno i v oblasti parametru FEV1, což je objem vzduchu vydechnutý s největším úsilím za 1. sekundu po maximálním nádechu. Existuje několik klíčových studií, které dokumentují účinnost mepolizumabu. Studie COSMOS například ukázala, že při přestávce v užívání mepolizumabu po dobu 12 týdnů došlo ke zhoršení symptomů, ale po opětovném zavedení léčby došlo k jejich zlepšení (Khurana et al., 2019). Studie SIRIUS potvrdila snížení potřeby kortikosteroidů u pacientů s těžkým astmatem (Bel et al., 2014). Studie MUSCA zdokumentovala zlepšení symptomů a FEV1, zatímco studie MENSA prokázala snížení počtu exacerbací o přibližně polovinu (Ortega et al., 2014; Chupp et al., 2017; Varricchi et al., 2022; Elliott et al., 2023).

Tento léčivý přípravek je vhodný pro děti ve věku od 6 let a starší. Aplikuje se subkutánně každé 4 týdny. Kromě terapeutických účinků jsou známy i některé nežádoucí účinky mepolizumabu, jako jsou bolest hlavy, reakce po vpichu injekce, bolest zad a únava (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

**Benralizumab (Fasenra)** je dalším představitelem anti-IL-5 terapie. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, která disponuje unikátním dvojitým mechanismem účinku. Jednak cíleně zaměřuje svou akci na alfa podjednotku receptoru IL-5, což je společné pro tuto skupinu léčiv, ale také se dokáže navázat na jednotku NK buněk, makrofágů a neutrofilů, čímž vyvolá cytotoxickou reakci protilátek, která vede k apoptóze eozinofilů, jejich depleci a následnému snížení výskytu zánětlivé reakce. Tento jedinečný mechanismus působení je typický pouze pro benralizumab a odlišuje ho od ostatních anti-IL-5 léčiv (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Benralizumab byl schválen třemi klíčovými studiemi: studií ZONDA, která se zaměřovala na pacienty užívající orální kortikosteroidy a prokázala snížení potřeby kortikoterapie, a dokonce úplné vysazení u poloviny z nich. Současně bylo prokázáno snížení počtu exacerbací. Mezi další studie patří SIROCCO a CALIMA, které prokázaly snížení výskytu exacerbací, zlepšení FEV1 a symptomů u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem (FitzGerald et al., 2016; Bleeker et al., 2016; Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Benralizumab je indikován pro pacienty od 12 let s periferním počtem eosinofilů vyšším než 150/ $\mu$ l krve. Aplikuje se subkutánně každých 8 týdnů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, artralgie, kašel a reakce v místě vpichu. Tyto vedlejší účinky jsou obvykle mírné a dobře tolerovatelné (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

**Reslizumab (Cinqair)** je humanizovaná monoklonální protilátka určená k léčbě eozinofilního astmatu. Účinnost a bezpečnost tohoto léku byla potvrzena v rámci tří klinických studií, z nichž jedna už byla zmíněna v souvislosti s benralizumabem a jedná se o studii SIROCCO. Tato studie potvrdila významné snížení frekvence astmatických exacerbací u pacientů léčených reslizumabem (FitzGerald et al., 2016). Další studie prokázaly zlepšení parametru FEV1, kontroly astmatu a celkové kvality života u pacientů s eozinofilním astmatem. Reslizumab dokázal snížit frekvenci exacerbací o více než 50 % ve srovnání s placebem, což představuje významné zlepšení pro pacienty trpící tímto onemocněním (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Unikátním rysem reslizumabu je jeho způsob dávkování, který se řídí hmotností pacienta. Lék se podává, na rozdíl od předchozích léčiv, intravenózně v dávce 3 mg/kg každé 4 týdny. Reslizumab je vhodný pro pacienty starší 18 let s periferním počtem eosinofilů vyšším než 400 buněk/ $\mu$ l krve. Mezi nejčastější nežádoucí účinky tohoto léku patří orofaryngeální bolest nebo zvýšení hladiny kreatin kinázy, což může vést k bolestivosti svalů (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Elliott et al., 2023).

### **3.8.2.3 Anti-IL-4 a IL-13 protilátky**

**Dupilumab (Dupixent)** je plně lidská monoklonální protilátka, která působí jako antagonist na podjednotce IL-4R $\alpha$  receptoru pro cytokiny IL-4 a IL-13. Signální dráha, vedena přes tuto podjednotku ovlivňuje imunitní účinky obou cytokinů a dupilumab ji svým působením blokuje. IL-4 a IL-13 jsou přítomny při zánětu a patogenezi astmatu, jsou produkovány CD4<sup>+</sup> T-pomocnými buňkami typu 2 a indukují produkci IgE B-buňkami. IL-4 podporuje diferenciaci Th2 buněk a produkci cytokinů, zatímco IL-13 zvyšuje produkci hlenu a hyperreaktivitu v dýchacích cestách (Castro et al., 2018; Lee Tak et al., 2020; Elliott et al., 2023).

Existují 3 studie, které zkoumaly účinky dupilumabu z hlediska jeho bezpečnosti a účinnosti. Studie QUEST zahrnovala pacienty ve věku 12 let a starší s nekontrolovaným mírným až těžkým astmatem, jak alergickým, tak nealergickým, kteří měli eozinofilii nad 300 buněk/ $\mu$ l. Výsledky ukázaly snížení exacerbací, zlepšení FEV1 a kontroly astmatu. Studie VENTURE zahrnovala pacienty ve věku 12 let a starší, kteří byli závislí na systémové kortikoterapii. Ukázala, že dupilumab vedl ke snížení dávky kortikosteroidů u velké části pacientů (až 70 %), snížení exacerbací a zlepšení FEV1 (Rabe et al., 2018). Studie TRAVERSE byla provedena na pacientech ve věku 12–84 let s kortikoterapií i bez ní a zkoumala prodlouženou léčbu dupilumabem na 148 týdnů. Potvrdila příznivé výsledky předchozích studií (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Varricchi et al., 2022; Wechsler et al., 2022; Elliott et al., 2023).

Dupilumab je také vhodný pro léčbu atopické dermatitidy a chronické rinosinuitidy s nosními polypy. Dupilumab je vhodný pro pacienty starší 6 let s eozinofilním fenotypem astmatu nebo závislostí na perorálních kortikosteroidech. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří reakce v místě vpichu a konjunktivitida, které se ale vyskytují pouze u malé části pacientů (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Varricchi et al., 2022; Elliott et al., 2023).

#### **3.8.2.4 Perspektivní biologická léčiva**

Kromě aktuální dostupné biologické léčby astmatu se stále daří objevovat nové potencionální cíle léčby choroby a detailněji porozumět patofyziologii onemocnění. Tyto vědecké pokroky vedou k syntéze nových účinných léčiv, která mohou hrát důležitou roli v terapii astmatu. Kromě již známých cílů léčby jako jsou IgE, IL-5, IL-4 a IL-13, které ovlivňují imunitní a zánětlivou reakci byly objeveny další molekuly tzv. alarminy, které se také podílejí na aktivaci biologických drah důležitých v patogenezi astmatu. Jedná se zejména o TSLP nebo IL-33 (viz obr. 6) (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Varricchi et al., 2022; Elliott et al., 2023).

**Tezepelumab** je lidská monoklonální protilátka, která účinně působí proti tymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP), čímž se stává prvním biologickým léčivem, které je

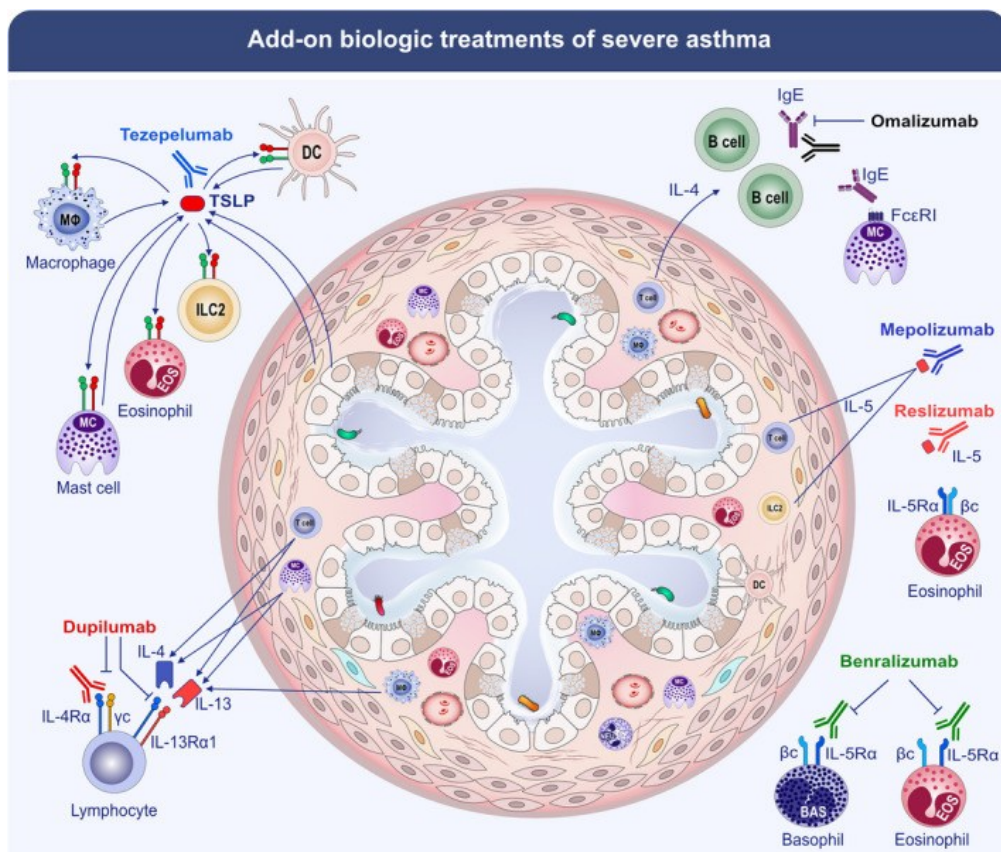
antagonistické k tomuto alarminu. TSLP je klíčovou molekulou v zánětlivých reakcích, a jeho zvýšená hladina je pozorována při exacerbaci astmatu. Společně s interleukiny IL-25 a IL-33 je TSLP považován za alarmin, což je specifická podskupina cytokinů. TSLP podporuje zánět aktivací dendritických buněk a indukuje diferenciaci CD4+ T-buněk na T-pomocné buňky typu 2, které produkují prozánětlivé cytokiny jako IL-4, IL-13 a IL-5, a tím přispívají k patogenezi astmatu. Je produkován v plicích, kůži a gastrointestinálním traktu jako odpověď na imunitní reakce a může podporovat přestavbu v dýchacích cestách aktivací plicních fibroblastů (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Varricchi et al., 2022; Elliott et al., 2023).

Tezepelumab byl schválen FDA v roce 2021 a EMA v roce 2022 pod obchodním názvem Tezspire. Přípravek je v České republice hrazen z veřejného zdravotního pojištění pro dospělé a dospívající pacienty od 12 let s těžkým refrakterním astmatem typu 2 (eozinofilním). Podmínkou úhrady je splnění specifických kritérií, včetně dokumentovaného počtu eozinofilů v periferní krvi nebo hodnoty FeNO a četnosti těžkých exacerbací astmatu navzdory vysokým dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě. Pacienti musí také dodržovat zákaz kouření (převzato a zkráceno ze SÚKL [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/leciva/0268193](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0268193)). Klinické studie, jako například PATHWAY, NAVIGATOR a SOURCE, prokázaly jeho účinnost u pacientů ve věkovém rozmezí od 12 do 80 let. Výsledky těchto studií naznačují snížení počtu exacerbací, zlepšení funkce plic, lepší kontrolu astmatu a vyšší kvalitu života pacientů (Corren et al., 2017; Menzies-Gow et al., 2021; Wechsler, Menzies-Gow, et al., 2022). Ve studii SOURCE nebylo pozorováno významné snížení dávky kortikosteroidů ve srovnání s placebem (Lee Tak et al., 2020; Pelaia et al., 2020; Varricchi et al., 2022; Elliott et al., 2023).

**Etokimab** je monoklonální protilátka, která cílí na alarmin IL-33. Tento alarmin je uvolňován v reakci na alergeny a infekce. IL-33 se váže na receptor ST2, který je strukturálně podobný receptoru pro interleukin-1 (IL-1). Tato interakce stimuluje produkci cytokinů IL-5 a IL-13, které jsou spojeny s alergickými reakcemi a zánětem. V klinických studiích byl etokimab testován u pacientů trpících alergií na arašidy, kde prokázal schopnost snížit hladiny specifického IgE, které jsou spojeny s alergickými

projevy. I přes tyto pozitivní výsledky je etokimab stále podroben procesu testování, výzkumu a detailního objasnění mechanismu svého účinku (Lee Tak et al., 2020).

**Itepekimab** je monoklonální protilátka, která cíleně působí proti cytokinu IL-33. IL-33 je známý svou schopností omezovat průtok vzduchu a vyvolávat exacerbace astmatu. V klinických studiích bylo prokázáno, že itepekimab přináší zlepšení funkce plic měřené FEV1, zlepšení kontroly nad astmatem a celkovou kvalitu života u pacientů trpících touto chorobou. Současně byl pozorován pokles počtu eozinofilů v krvi, což naznačuje potenciální účinek na imunitní reakce spojené s astmatem. Nicméně, pro důkladné porozumění jeho účinků a možného využití je nezbytný další výzkum (Varricchi et al., 2022).



**Obrázek 6** Doplnková biologická léčba těžkého astmatu.

Shrnutí cílových struktur aktuálně používaných biologických léčiv. IgE (omalizumab), IL-5 (mepolizumab a reslizumab), receptor IL-5 (benralizumab), receptor IL-4 a IL-13 (dupilumab), TSLP (tezepelumab).

(převzato z: Varricchi et al., 2022)

### **3.9 Typické komorbidity pacientů s astmatem**

Astma je onemocnění, které se může u pacientů často vyskytovat s jinými komorbiditami. Komorbidita je vnímána jako onemocnění, které společně s astmatem negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta, jeho léčbu nebo výsledky. Může se jednat o problémy fyziologické i psychologické a mohou spolu navzájem interagovat. Nejčastěji se komorbidity vyskytují u těžkého astmatu spíše než u lehčích stupňů onemocnění. Problém mohou mít také bývalí nebo stávající kuřáci nebo pacienti závislí na užívání systémových kortikosteroidů, kteří jsou k výskytu komorbidit více náchylní. Níže jsou shrnuty nejčastější komorbidity pacientů s těžkým astmatem (Cazzola et al., 2022).

#### **3.9.1 RESPIRAČNÍ KOMORBIDITY**

##### **3.9.1.1 Alergická rinitida**

Alergická rýma je častou komorbiditou u pacientů s astmatem, která sdílí podobné spouštěče a patofyziologii. Většina pacientů trpících astmatem má zvýšené riziko vývoje alergické rýmy, což naznačuje spojení mezi těmito dvěma stavy (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Mechanismus vzniku alergické rýmy spočívá v imunitní reakci na alergeny, které jsou inhalovány. Při expozici alergenům dochází k aktivaci imunitního systému a produkci protilátek typu IgE, což podněcuje vznik zánětu. Vedle imunologických cest může také nervová stimulace v nosní sliznici podporovat uvolnění cholinergních neurotransmiterů, což následně vede ke kontrakci hladké svaloviny v nose. To může způsobit horší průchodnost nosu, rýmu a kýchání, často doprovázené svěděním očí a kašlem. Z tohoto důvodu jsou pak pacienti nuceni dýchat ústy a dýchací cesty jsou více vystaveny kontaminantům z okolí. Vzhledem k tomu, že pacienti citliví na celoroční alergeny mají větší šanci na rozvoj astmatu než ti, kteří mají alergie pouze na sezónní alergeny, je důležité provádět pečlivou diagnostiku a správně řídit oba stavy, aby se minimalizovalo riziko exacerbací a komplikací (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Úzká spojitost mezi alergickou rýmou a astmatem je podporována studii jako je U-BIOPRED, která dokázala, že alergická rýma byla přítomna u 55 % pacientů s těžkým

astmatem (Shaw et al., 2015). Podobně studie SAPALDIA identifikovala podobnost mezi imunologickou reakcí při alergické rýmě a astmatu, přičemž se ukázalo, že eosinofily a T-lymfocyty jsou nejvíce zapojeny do obou stavů (Tschopp et al., 1998; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Klíčovým prvkem v léčbě alergické rýmy u pacientů s astmatem jsou inhalační nebo intranasální kortikosteroidy, které pomáhají snižovat zánět a symptomy. V některých případech mohou být přidány také antihistaminika k úlevě od symptomů alergické rýmy (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

### **3.9.1.2 Chronická rinosinitida a nosní polypy**

Chronická rinosinitida (CRS) je jednou z častějších komorbidit astmatu, které se často mohou objevit spolu s alergickou rýmou a mohou mít značný vliv na průběh astmatu, kontrolu onemocnění a celkovou kvalitu života pacienta. CRS se projevuje chronickým zánětem nosní sliznice a dutin, hnisavým výtokem z nosu, tlakem v obličeji, ztrátou čichu, může se objevit zhoršení průchodnosti dýchacích cest v oblasti nosu a chronický kašel, což může vést k opakovaným exacerbacím a obtížím s dýcháním (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Tato komorbidita může mít jak alergické, tak nealergické příčiny. Vedle alergických faktorů může být CRS také spojena s dalšími komorbiditami, jako je depresivní porucha, obezita nebo kardiovaskulární onemocnění, což dále komplikuje léčbu a management astmatu. Patofyziologie CRS se liší podle přítomnosti nosních polypů: chronická rinosinitida bez nosních polypů je spojena s Th<sub>1</sub> neutrofilním zánětem, zatímco chronická rinosinitida s nosními polypy je charakterizována Th<sub>2</sub> eozinofilním zánětem (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Diagnostika CRS zahrnuje nekontrastní CT vyšetření nosních dutin, které pomáhá identifikovat strukturální změny a polypy. U dětí je výskyt nosních polypů vzácný, avšak jejich přítomnost by měla být důkladně vyšetřena kvůli možnému spojení s dalšími onemocněními (Laidlaw et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

V léčbě CRS jsou k dispozici různé terapeutické přístupy v závislosti na typu a závažnosti onemocnění. Chirurgická léčba může být uvažována pro pacienty s nezlepšujícími se symptomy nebo v případě strukturálních abnormalit nosních dutin. V případech, kdy CRS komplikuje astma, je důležité provést komplexní léčbu, která zahrnuje jak systémové, tak inhalační kortikosteroidy pro snížení zánětu a kontrolu příznaků. Antihistaminika mohou být užitečná k ovládní alergických projevů. Biologická terapie, zejména protilátky IL-4, 5, 13 jsou také perspektivními možnostmi pro léčbu alergického typu CRS, zvláště pokud jsou přítomny nosní polypy (Laidlaw et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

### **3.9.1.3 Obstrukční spánková apnoe**

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je častou komorbiditou u obézních pacientů s astmatem nebo pacientů se zúženou orofaryngeální cestou. Mezi typické projevy OSA patří chrápání, lapání po dechu a pocit dušení během spánku. Při OSA dochází k opakovaným epizodám úplné nebo částečné obstrukce dýchacích cest během spánku, což vede k přerušení dýchání a snížení hladiny kyslíku v krvi. U pacientů s astmatem může OSA způsobit hyperreaktivitu a oxidační stres, které mohou vést k bronchokonstrikci a zhoršení astmatu (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Diagnostika OSA se provádí pomocí polysomnografie, která monitoruje různé fyziologické parametry během spánku, jako je aktivita mozku, srdeční rytmus, dechová aktivita a kyslíková saturace (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

U dospělých je spojení mezi astmatem a OSA často zesíleno přítomností obezity. Toto spojení může být dále podpořeno užíváním kortikosteroidů pro léčbu astmatu, což může vést k zvýšení hmotnosti nebo redistribuci tuku do oblasti krku a zúžení dýchacích cest. U pacientů s OSA je také pozorováno, že užívání inhalačních kortikosteroidů může být spojeno s chrápáním. Celkově může OSA u pacientů s astmatem vést ke zvýšení četnosti exacerbací, snížení kvality života a horší kontrole astmatu, a proto je důležité provádět komplexní vyšetření a léčbu obou onemocnění současně (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Léčba OSA zahrnuje různé terapeutické přístupy, z nichž nejčastější jsou použití pozitivního tlaku (CPAP) a adenotonzilektomie (chirurgické odstranění mandlí), které jsou považovány za první volbu léčby OSA jak u dětí, tak u dospělých. Tyto terapie nejenže zlepšují spánkovou kvalitu, ale mohou také přispět k lepší kontrole astmatu (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

#### **3.9.1.4 Indukovatelná laryngeální obstrukce**

Indukovatelná laryngeální obstrukce (ILO) je podceňovanou a často chybně diagnostikovanou poruchou dýchání, která může být zaměněna za obtížně léčitelné astma. Tato porucha se projevuje epizodickou obstrukcí v dýchacích cestách v důsledku zužování hlasového skloubení, což způsobuje symptomy podobné astmatu, jako je dušnost a pískání v plicích. Dušnost má obvykle jasný začátek a konec, a může být doprovázena dysfonií, tj. změnou hlasu. Při potížích ale úlevové bronchodilatátory, které jsou obvykle účinné při astmatických záchvatech, nepomáhají (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Vyvolávajícími faktory ILO mohou být různé chemické nebo fyzické podněty, gastroezofageální refluxní onemocnění (GERD) nebo virové infekce. Často se vyskytuje spolu s komorbiditami, jako je GERD, alergická rýma, úzkost a deprese, což může komplikovat diagnózu a léčbu (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Diagnostika ILO je často obtížná a zahrnuje laryngoskopii, která umožňuje vizualizaci hrtanu a identifikaci příznaků dynamické obstrukce. Při tomto vyšetření může být odhaleno chronické hvízdání v klidu, a i po užití bronchodilatancií, což může pomoci rozlišit onemocnění od astmatu. Dále může být diagnóza doplněna dynamickým CT vyšetření krku a analýzou průtokových křivek. Spirometrie a bronchodilatační testy mohou být normální u pacientů s ILO, což může vést k chybné diagnóze astmatu. Komplexní diagnostika a léčba jsou klíčové pro účinné zvládnutí této poruchy a zlepšení kvality života postižených jedinců (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Léčba ILO zahrnuje chirurgické zákroky, a užívání antimuskarinik nebo logopedii. Protože ILO může být vyvolána cvičením i emočním stresem, je důležité identifikovat vyvolávající faktory a vyhledat vhodnou terapii (Gibson & McDonald, 2017; Althoff et al., 2021; Gaffin et al., 2022).

#### **3.9.1.5 Dysfunkční dýchání**

Dysfunkční dýchání se také může objevit u pacientů s astmatem. Jedná se o poruchu, která narušuje normální biomechanický respirační rytmus a má charakteristické symptomy. Mezi typické projevy dysfunkčního dýchání patří dušnost, která může postihnout pacienty i v klidu, a pocit těsnosti a bolesti na hrudi. Pacienti často popisují nutkavé potřeby provádět hluboké vdechy, které jsou charakteristické pro toto onemocnění. Tyto symptomy mohou být zaměněny za astma, ale na rozdíl od astmatu, dysfunkční dýchání často nereaguje na standardní antiastmatickou léčbu, což ztěžuje kontrolu tohoto onemocnění (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Společně s astmatem může dysfunkční dýchání významně snížit kvalitu života pacientů a zhoršit kontrolu astmatu. Tato komorbidita je častější u žen než u mužů. Kromě toho se často vyskytuje současně s úzkostí a obezitou, což dále komplikuje léčbu a ovlivňování obou onemocnění (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Diagnostika dysfunkčního dýchání zahrnuje pečlivý klinický rozhovor a vyšetření, aby se vyloučily jiné možné příčiny symptomů. Léčba dysfunkčního dýchání zahrnuje relaxační techniky, které pomáhají pacientům zvládat jejich symptomy a zlepšit kontrolu jejich dýchání (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

#### **3.9.1.6 CHOPN**

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se často vyskytuje u kuřáků a může se objevit jako komorbidita u pacientů trpících těžkým astmatem. Tato kombinace onemocnění představuje značnou výzvu při diagnostice a léčbě, zejména proto, že pacienti s CHOPN mohou vykazovat rysy, které jsou typické spíše pro astma (Barnes, 2017; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Pacienti, u kterých byla diagnostikována CHOPN, často vykazují dobrou reverzibilitu obstrukce dýchacích cest, což může vést k jejich zaměňování za astmatiky. Zejména pokud mají současně zvýšenou hladinu eozinofilů, může být diagnóza ještě složitější (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Překryv astmatu a CHOPN, který označujeme jako astma-chronická obstrukční plicní nemoc (ACO), je oblastí stále probíhajícího výzkumu. ACO je spojen s typem zánětu T<sub>2</sub>, který je charakterizován zvýšenou eozinofilií a reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Pacienti s ACO mohou mít horší difúzní kapacitu a vyšší koncentraci neutrofilů a IL-6 v porovnání s nekuřáky (Cazzola et al., 2022; Dey et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Pasivní expozice kouři může hrát roli v rozvoji ACO a zhoršit symptomy obou onemocnění. Navíc, zvýšená permeabilita dýchacích cest a rezistence na kortikosteroidy mohou přispívat k rozvoji a zhoršení obstrukce dýchacích cest u pacientů s ACO (Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

### **3.9.1.7 Bronchiektázie**

Bronchiektázie je onemocnění vyznačující se chronickým a trvalým rozšířením průdušek. Onemocnění je u pacientů často spojené se starším věkem a kouřením. Projevuje se nižším objemem výdechového průtoku (FEV<sub>1</sub>) a častějšími exacerbacemi, což může vést k postupnému zhoršení dýchací funkce. Jedním z hlavních mechanismů je zvýšená produkce hlenu a místní poškození sliznice dýchacích cest. Diagnostika bronchiektázy obvykle zahrnuje CT vyšetření hrudníku, které může odhalit strukturální změny a zúžení dýchacích cest (Gibson & McDonald, 2017; Chalmers et al., 2018; Cazzola et al., 2022).

U pacientů s astmatem může vzniknout bronchiektáza jako důsledek vzniklého neutrofilního zánětu a nerovnováhy mezi proteázami a antiproteázami, což vede k poškození plicní tkáně. Tento proces je často zhoršen modifikací hlenu a přestavbou dýchacích cest, což může přispět k opakovaným infekcím a zvýšené bronchiální sekreci, což omezuje schopnost pacienta dýchat (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022).

Existují dva hlavní fenotypy bronchiektázy: eosinofilní bronchiektáza a chronická infekční bronchiektáza. Eosinofily hrají klíčovou roli v patogenezi eosinofilní bronchiektázy, poškozují tkáň degranulací a indukují uvolnění alarminů, jako jsou IL-25, IL-33 a tymický stromální lymfopoetin. Toto vede k aktivaci typu 2 buněk vrozené imunity a produkci IL-5, IL-4 a IL-13, což zase indukuje aktivaci eozinofilů, produkci hlenu a fibrózu. Během tohoto procesu působí i IL-17 a TNF $\alpha$ , což jsou mediátory neutrofilního zánětu, které zvyšují hyperreaktivitu dýchacích cest a způsobují bronchokonstrikci (Cazzola et al., 2022; Gibson & McDonald, 2017; Matsumoto, 2022).

V léčbě bronchiektázy se často používají makrolidy při překryvu s astmatem a biologická léčba je vhodná při zánětu typu 2 (Gibson & McDonald, 2017; Cazzola et al., 2022).

### ALERGICKÁ BRONCHOPULMONÁLNÍ ASPERGILÓZA

Bronchiektáza je často spojena se senzitivitou na plíseň *Aspergillus fumigatus*, což může mít důležité klinické důsledky a vyžadovat specifickou léčbu. Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) představuje hypersenzitivní reakci na expozici plísním *Aspergillus fumigatus*, která často vyvolává zánět v dýchacích cestách. Toto onemocnění je spojeno s inhalací spor této plísně a může mít řadu klinických projevů, které připomínají astma (Agarwal et al., 2023; Gaffin et al., 2022; Gibson & McDonald, 2017).

Příznaky, které se mohou u ABPA objevit, jsou dušnost, kašel, pískání v plicích a obtíže s dýcháním. Onemocnění se však liší od běžného astmatu tím, že je spojeno s alergickou reakcí na *Aspergillus fumigatus* (Gibson & McDonald, 2017; Gaffin et al., 2022).

Diagnóza ABPA obvykle zahrnuje zhodnocení symptomatických projevů pacienta, laboratorní testy, jako je měření hladiny IgE v séru nad 1000 IU/ml, rentgenové vyšetření hrudníku a citlivost na plíseň *Aspergillus fumigatus* (Gibson & McDonald, 2017; Gaffin et al., 2022).

Léčba ABPA zahrnuje systémové kortikosteroidy, které pomáhají potlačit imunitní reakci a zánět v dýchacích cestách. Antimykotika jsou také důležitou součástí léčby ABPA, a mezi nejvíce studované patří itrakonazol (Gaffin et al., 2022; Gibson & McDonald, 2017; Singh et al., 2018).

## 3.9.2 EXTRAPULMONÁLNÍ KOMORBIDITY

### 3.9.2.1 *Gastroezofageální refluxní choroba*

Gastroezofageální refluxní choroba (GERD) je častou komorbiditou u pacientů s respiračním onemocněním, které je způsobeno obstrukcí dýchacích cest. Při GERD vzniká tlak mezi hrudní a břišní dutinou, což může vést k refluxu žaludečních tekutin do jícnu a dále až do horních dýchacích cest. Projevy GERD zahrnují pálení žáhy, reflux potravy a mimožaludeční příznaky jako chronický kašel, chrapot a sípání, které jsou způsobeny bronchiální hyperreaktivitou, otokem dýchacích cest, tvorbou hlenu a změnami imunity sliznice (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Mikroaspirace žaludečních tekutin způsobuje bronchokonstrikci a chronické zánětlivé změny, které zvyšují citlivost dýchacích cest. Tato tekutina může dosáhnout i vyšších částí trávicího traktu, což se může klinicky projevit například laryngitidou nebo erozí zubní skloviny. Přítomnost žaludečních kyselin v dýchacích cestách, zejména pepsinu a kyselého pH, způsobuje produkci zánětlivých mediátorů a strukturální narušení, což vede ke zvýšené permeabilitě a uvolňování dalších zánětlivých mediátorů, jako je IL-33. Tyto procesy způsobují poškození plicní tkáně a zhoršení průběhu onemocnění (Gupta et al., 2018; Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Diagnostika GERD zahrnuje endoskopii horních dýchacích cest, která pomáhá rozlišit GERD od jiných chorob s podobnými symptomy (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Astma a GERD jsou navzájem propojené onemocnění. Astma může zvýšit riziko vzniku GERD a naopak, GERD může zhoršit astma. Léčba GERD často zahrnuje symptomatickou léčbu inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je omeprazol, esomeprazol, pantoprazol či lansoprazol, což může vést ke zlepšení kvality života a snížení exacerbací astmatu. Léky používané k léčbě astmatu zahrnují bronchodilatátory a  $\beta$ -agonisty, které ale nejsou přínosné při komorbiditě GERD, snižují totiž tonus dolního jícnového svěrače a mohou podporovat reflux. Anticholinergika mohou také ovlivnit tonus jícnového svěrače a další procesy v gastrointestinálním traktu (Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

### **3.9.2.2 Obezita**

Obezita je problematickou komorbiditou pacientů trpících astmatem, přičemž ženy jsou ve vyšším riziku než muži, což může být spojeno s působením ženských pohlavních hormonů, zejména estrogenů. Častou komorbiditou je také metabolický syndrom, jehož je obezita součástí (Gibson & McDonald, 2017; Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Tukové buňky při obezitě produkují adipokiny, což vede k zánětu dýchacích cest a modifikaci zánětlivých procesů, které mohou být rezistentní vůči kortikosteroidní léčbě u astmatu. Zánět v tukové tkáni dále zhoršuje astmatický zánět plic. Mechanická tíha na hrudi a břicho u obézních jedinců může také přispívat ke zhoršení symptomů astmatu. Existují dva hlavní fenotypy obezity a astmatu. První je spojen s raným alergickým astmatem, který se vyvíjí v dětství nezávisle na obezitě. Obezita může zhoršovat příznaky tohoto typu astmatu, a ztráta hmotnosti nemusí být účinným řešením. Druhý fenotyp je spojen s pozdním neastmatickým astmatem, který se vyvíjí v důsledku obezity. Zde může hubnutí řešit astmatické příznaky, zejména u starších obézních žen s rezistencí na kortikosteroidovou léčbu (Gibson & McDonald, 2017; Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Obezita je často měřena pomocí indexu tělesné hmotnosti (BMI) nad 30 kg/m<sup>2</sup>. Pacienti s obezitou a astmatem mají častější a závažnější exacerbace, horší kontrolu astmatu a zhoršené příznaky (Gibson & McDonald, 2017; Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Vhodnou pomocí je dodržování diety. Výživa hraje klíčovou roli v ovlivnění astmatu u pacientů s obezitou. Mastné kyseliny mohou způsobovat zánět dýchacích cest, zatímco rozpustná vláknina může zánět naopak snižovat a zlepšovat kontrolu astmatu. Zvýšený příjem ovoce a zeleniny snižuje frekvenci exacerbací. Dokonce i mírný úbytek hmotnosti o 5-10 % může významně zlepšit astma. Fyzická aktivita má také významné benefity, nejen jako prostředek prevence dalších onemocnění, zejména kardiovaskulárních, ale také při ovlivnění průběhu astmatu. V léčbě obezity a astmatu se ukázala jako účinná, léčiva, která ovlivňují hladinu glukagonu-podobného peptidu-1 (GLP-1), které mohou pomoci snížit hmotnost a zlepšit kontrolu astmatu u obézních pacientů (Gibson &

McDonald, 2017; Peters et al., 2018; Althoff et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022;).

### **3.9.2.3 Úzkost /deprese**

Dalšími komorbiditami u pacientů s astmatem jsou úzkosti a deprese. Pacienti s těmito komorbiditami mají často vyšší úmrtnost, která je často spojena s nedodržíváním antiastmatické léčby, což může vést ke zhoršení astmatu (Gibson & McDonald, 2017; Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

U těchto komorbidit hraje roli serotoninová dráha, zejména působení na 5-hydroxytryptaminový receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub> receptor), který může způsobit bronchokonstrikci a stimulaci alveolárních makrofágů k produkci zánětlivých cytokinů. Existují tři mechanismy, jakými se komorbidity úzkost a deprese projevují v souvislosti s astmatem:

- 1) astma mohou provázet psychické změny vedoucí k rozvoji úzkosti
- 2) úzkost může narušit péči o sebe vůči astmatu
- 3) obě onemocnění mohou vést k opakujícím se cyklům a zmatení příznaků

Častěji se jako komorbidita vyskytuje úzkost než deprese. U dětí je vyšší prevalence úzkosti a deprese spojena se závažností astmatu. U dospělých s psychickými obtížemi pak častěji dochází k exacerbacím astmatu (Gibson & McDonald, 2017; Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

Úzkost může také vést k dysfunkčnímu dýchání, což zahrnuje změnu dýchání a dušnost i v klidovém stavu, což může dále zhoršovat příznaky astmatu. Jako pomocná jsou vhodná dechová cvičení. Antidepresivní léčba může zlepšit příznaky a snížit frekvenci exacerbací astmatu (Gibson & McDonald, 2017; Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022; Gaffin et al., 2022).

#### **3.9.2.4 Kardiovaskulární onemocnění**

Kardiovaskulární onemocnění představují závažné komorbidity, které se mohou vyskytnout u pacientů trpících astmatem. Studie naznačují, že astmatici mají o 42 % vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Riziko ischemické choroby srdeční (ICHS) je výrazně vyšší u osob starších 53 let. Je zajímavé, že vyšší riziko koronární srdeční choroby se vyskytuje pouze u astmatiků s alergiemi, kde dochází k uvolňování žírných buněk. Mezi další časté komorbidity patří hypertenze (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

U pacientů se srdečním selháním může dojít k rozvoji edémem indukované bronchokonstrikce. Tento proces je často zprostředkován histaminem a leukotrieny, které jsou uvolňovány žírnými buňkami. Ovlivňují tak funkci levé komory, srdeční rytmus a tonus koronárních tepen, čímž vyvolávají negativní inotropní účinky. Žírné buňky srdečního svalu také produkují renin, který při ischemických stavech aktivuje renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), což může zvýšit krevní tlak a vést k závažným arytmiickým dysfunkcím (Aldi et al., 2015; Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

Hypertenze může být dále zhoršena produkcí interleukinu-17 $\alpha$  (IL-17 $\alpha$ ) angiotenzinem II, což blokuje vazodilataci zprostředkovanou oxidem dusnatým (NO) uvolněným z endotelu. IL-17 $\alpha$  také přispívá k hyperreaktivitě dýchacích cest a zvyšuje markery systémového zánětu (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

V léčbě hypertenze se osvědčily blokátory receptoru pro angiotenzin. Užívání statinů u kardiovaskulárních chorob může zlepšit kontrolu astmatu a minimalizovat exacerbace (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

#### **3.9.2.5 Diabetes mellitus II. typu**

Diabetes mellitus představuje další významnou komorbiditu spojenou s astmatem. Existuje negativní vztah mezi závažností diabetu mellitu a funkcí plic, přičemž plíce se mohou stát cílovým orgánem diabetického poškození. Kromě toho je u diabetu často přítomna rezistence na inzulin. Hyperinzulinemie, která je typická pro diabetes, může podporovat bronchokonstrikci, vagálně vyvolanou, blokováním muskarinových

receptorů a zvýšeným uvolňováním acetylcholinu v dýchacích cestách (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

Studie ukazují, že obézní adolescenti s astmatem mají vyšší podíl pomocných T-buněk, což koreluje s inzulinovou rezistencí a může vést ke zhoršení příznaků. IL-6, který je nadměrně exprimován při obezitě a inzulinové rezistenci, je také spojen s tvorbou hlenu a může přispívat k exacerbacím astmatu. Dále je třeba zmínit, že užívání kortikosteroidů, běžně používané léčby astmatu, může zvyšovat hladinu glukózy v krvi, což je další faktor, který může ovlivnit diabetickou kontrolu (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

Léčba diabetes mellitus má také vliv na astma. Například léky jako agonisté GLP-1 mohou přinášet benefity nejen v léčbě diabetu, ale také v léčbě astmatu. GLP-1 má schopnost indukovat bronchorelaxaci a zlepšit funkci plic, což může vést k menšímu počtu exacerbací astmatu ve srovnání s jinými antidiabetiky. Metformin, který je často první volbou léčby u diabetiků, je také vhodnou volbou pro tyto pacienty, ale stále jsou lépe hodnocené agonisté GLP-1. Je důležité při léčbě astmatu u diabetiků zohlednit obě onemocnění a zvolit strategii léčby, která minimalizuje jejich vzájemné negativní interakce a přináší maximální užitek pro pacienta (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022).

### **3.9.2.6 Poruchy štítné žlázy**

Hormony štítné žlázy mají významný vliv na funkci dýchacích cest a mohou ovlivňovat průběh astmatu. Například snižují kontraktilitu hladkého svalstva dýchacích cest prostřednictvím regulace transformujícího růstového faktoru ( $TGF-\beta_1$ ). Dále hormon trijodthyronin (T3) inhibuje produkci genů pro mucin a proteiny, což může ovlivnit tvorbu hlenu v dýchacích cestách. Tyreotropní hormon (TSH), hormon stimulující štítnou žlázu, může způsobit hypertrofii a hyperplazii submukózních žláz v dýchacích cestách (Cardet et al., 2021).

Poruchy štítné žlázy mohou vést k exacerbacím astmatu a zhoršení příznaků. Jejich přítomnost může komplikovat léčbu astmatu a zhoršit kontrolu onemocnění (Cardet et al., 2021; Weare-Regales et al., 2024).

V léčbě pacientů s komorbiditou astmatu a poruchami štítné žlázy mohou být vhodná léčiva cílená na regulaci štítné žlázy, jako jsou léky ovlivňující anti-TPO (thyreoperoxidázu), enzym zapojený do syntézy hormonů štítné žlázy (Cardet et al., 2021).

### **3.9.2.7 Osteoporóza**

Osteoporóza je další komorbiditou, která často doprovází astma. Jedním z hlavních mechanismů, který spojuje astma a osteoporózu, je užívání kortikosteroidů, které jsou běžnou součástí léčby astmatu. Tyto léky mohou zvyšovat riziko osteoporózy několika způsoby. Podporují apoptózu osteocytů a osteoblastů, což jsou buňky zodpovědné za tvorbu a udržování kostí. Zároveň mohou zvyšovat aktivitu osteoklastů, buňek, které jsou zodpovědné za odbourávání kostní hmoty. Kromě toho kortikosteroidy inhibují tvorbu kolagenu a zpětné vstřebávání vápníku z ledvin, což může vést k demineralizaci kostí. To vede k uvolňování vápníku z kostí a následné oslabení jejich struktury (Cardet et al., 2021).

Další faktory, které mohou ovlivnit riziko vzniku osteoporózy u pacientů s astmatem, zahrnují kouření, pohlaví a obezitu. Ženy jsou v tomto případě ve vyšším riziku než muži díky hormonálním výkyvům (Cardet et al., 2021; Jha et al., 2023).

Pro diagnostiku osteoporózy se často používá vyšetření hustoty kostí, které umožňuje posoudit stav kostní hmoty (Cardet et al., 2021; Jha et al., 2023).

Režimová opatření jsou důležitá pro prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s astmatem. Mezi ně patří pravidelný pohyb, doplnění vitamínu D a vápníku, ukončení kouření a prevence pádů. V případě potřeby může být zahájena léčba léky jako jsou bisfosfonáty a denosumab, které mohou pomoci snížit riziko zlomenin a zlepšit stav kostí u pacientů s astmatem a osteoporózou (Cardet et al., 2021; Jha et al., 2023).

## 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Metodická část

#### 4.1.1 Použitý materiál

Podkladem této studie byla data získána z kartoték a lékových záznamů pacientů s těžkým astmatem, kteří se léčí biologickou léčbou na Plicní klinice a Ústavu klinické imunologie a alergologie ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Součástí sběru dat byly informace o diagnózách, medikaci a přidružených onemocněních (komorbiditách). Dále byl vytvořen dotazník, který sloužil jako další zdroj dat. Poskytl nám informace zejména o aktuálním stavu pacientů a jejich subjektivním vnímání užívané biologické léčby.

#### Typ sbíraných dat

- Demografické údaje – věk; pohlaví; BMI
- Diagnostické údaje – hodnoty FEV1, hladina eozinofilů, FeNO a IgE před léčbou; výsledek astma kontrol testu; počet exacerbací před a po léčbě; výskyt komorbidit; aktuální stav astmatických příznaků
- Medikace – kortikoterapie před a po léčbě; veškerá užívaná medikace včetně biologické léčby
- Biologická léčba – délka léčby; typ biologika; dopad biologické léčby; způsob aplikace

#### 4.1.2 Charakteristika souboru pacientů

Do souboru bylo zahrnuto celkem 50 respondentů z Plicní kliniky a Ústavu klinické imunologie a alergologie. Jednalo se o dospělé pacienty bez stanovené horní věkové hranice. Žen bylo 26 (52 %) a mužů 24 (48 %) (viz tab. 1). Věková struktura je podrobně uvedena v příložené tabulce (viz tab. 2). Nejvyšší zastoupení pacientů bylo ve věkové kategorii 59–68 let. Medián věku byl 56 let, zatímco průměrný věk souboru činil 57 let.

**Tabulka č. 1** Procentuální zastoupení žen a mužů

POHLAVÍ	POČET	%
Žena	26	52
Muž	24	48

**Tabulka č. 2** Věkový profil pacientů

18–28	29–38	39–48	49–58	59–68	69–78	79 a více
0	1	10	15	16	8	-

### 4.1.3 Postup práce

Jednalo se o retrospektivní studii, která se týkala pacientů s těžkým astmatem léčených biologickou léčbou, kteří navštěvovali Plicní kliniku a Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Nejprve jsme si připravili přehled požadovaných zkoumaných parametrů do tabulky a následně jsem do ní anonymně vyplňovala sesbíraná data ze zdravotnických dokumentací pacientů. Dále jsme přes platformu Microsoft Forms připravili dotazník, ve kterém jsme vytyčili dotazy ohledně aktuálního stavu pacientů, na které bychom se chtěli dotazovat. Jednalo se o 42 bodový dotazník, z něhož 35 otázek bylo použito pro vypracování studie. První 3 otázky byly pouze přehledové, z posledních 5 otázek bylo odpovězeno na jednu z nich dle typu biologické léčby. Vzor je uveden v příloze (viz příloha 2). Respondentům byl následně poskytnut informovaný souhlas a informace ohledně projektu. Následně jsem jim telefonovala a vedla s nimi strukturovaný telefonický rozhovor a postupně jsem zaznamenávala jejich odpovědi.

Dále jsem spárovala data ze zdravotnických dokumentací a data z dotazníku do tabulek v Excelu. Na datovou analýzu byl použit Excel a program GraphPad Prism. Pro hodnocení lékových interakcí byla použita Databáze lékových interakcí. Tato databáze vyhodnotí závažnost všech zjištěných interakcí pomocí škály, která je podrobněji uvedena v části týkající se lékových interakcí. Lze z ní také získat informace o konkrétních interakcích

mezi léčivy v medikaci, které jsou také označeny podle závažnosti stejnou škálou, rozšířenou do čísla 5. Dále databáze upozorňuje na potraviny, kterým by se bylo vhodné při užívání daného léčiva vyhnout, zjišťuje možné duplicity a poukazuje na léky rizikové ve stáří.

Cílem studie bylo zjistit, jak se změnil zdravotní stav pacientů před a po biologické léčbě, jak často užívají úlevové léky při dušnostech, jaká jsou typická přídatná onemocnění astmatických pacientů a zda se u nich, dle medikace, objevují lékové interakce.

## 4.2 Výsledková část

Jeden z prvních bodů našeho dotazníku byla otázka na **dobu, kdy bylo pacientům diagnostikováno astma?** Určení diagnózy onemocnění bylo sledováno ve třech věkových kategoriích. Astma bylo diagnostikováno před 12. rokem života u 12 pacientů (24 %), mezi 12. a 40. rokem u 23 pacientů (46 %) a po 40. roce života u 15 pacientů (30 %). Největší zastoupení tedy tvořili pacienti s diagnózou stanovenou v období dospívání a rané dospělosti (viz tab. 3).

**Tabulka č. 3** *Kdy bylo pacientům diagnostikováno astma*

VĚK (roky)	POČET	%
<12	12	24
12–40	23	46
> 40	15	30

Z hlediska **kouření** nebyl mezi sledovanými pacienty žádný aktivní kuřák. V minulosti kouřilo 17 pacientů (34 %), zatímco 33 pacientů (66 %) nikdy nekouřilo (viz tab. 4). U bývalých kuřáků jsme hodnotili také počet denně vykouřených cigaret. Ukázalo se, že 11 pacientů, tedy většina, vykouřila denně méně než 10 cigaret (64,7 %), 10–20 cigaret denně užívalo 5 pacientů (29,4 %) a pouze 1 pacient denně vykouřil více než 20 cigaret (5,9 %) (viz tab. 5). Kouření je významným rizikovým faktorem pro rozvoj a zhoršení astmatu, přičemž u pacientů s astmatem může vést k častějším exacerbacím, snížení účinnosti inhalační léčby a urychlení poklesu plicních funkcí.

**Tabulka č. 4 Počet kuřáků**

KOUŘENÍ	POČET	%
NE	33	66
Bývalý kuřák	17	34
ANO	0	0

**Tabulka č. 5 Počet vykouřených cigaret denně**

POČET CIGARET	POČET	%
> 10	11	64,7
10–20	5	29,4
< 20	1	5,9

Pro hodnocení kontroly astmatu byl u pacientů použit **Astma kontrol test**, který umožňuje rozdělení do tří kategorií podle dosaženého skóre. Pacientů, kteří získali celkové skóre pod 16 bodů, bylo celkem 19 (38 %), jako částečně pod kontrolou bylo označeno celkem 13 pacientů (26 %). 18 pacientů získalo skóre nad 20 bodů (36 %) a zařadili se tak do kategorie pacientů s kontrolovaným astmatem. Výsledky ukazují, že téměř dvě třetiny pacientů (64 %) trpí alespoň částečnou ztrátou kontroly astmatu, přičemž největší podíl (38 %) připadá na skupinu s nekontrolovaným astmatem. Pouze 36 % pacientů dosahuje plné kontroly onemocnění, což potvrzuje, že navzdory biologické léčbě zůstává u značné části pacientů přítomna určitá míra obtíží (viz tab. 6).

**Tabulka č. 6 Astma kontrol test**

ASTMA KONTROL TEST SKÓRE	POČET	%
< 16 - nekontrolované astma	19	38
16-19 - částečně kontrolované astma	13	26
> 20 - kontrolované astma	18	36

U pacientů byla hodnocena četnost **užívání úlevových léčiv**, zejména krátkodobě působících  $\beta_2$ -agonistů (SABA) a v některých případech dlouhodobě působících  $\beta_2$ -agonistů (LABA) v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy. Výsledky naznačují, že téměř polovina, 23 pacientů (46 %), využívá úlevovou medikaci denně, což svědčí o nedostatečné kontrole astmatu. Dalších 12 pacientů (24 %) ji potřebuje alespoň jednou až dvakrát týdně, což může odpovídat stavu částečně kontrolovaného astmatu. 6 pacientů (12 %) uvedlo užívání úlevových léčiv jednou do měsíce. Pouze 9 pacientů (18 %) udává minimální potřebu úlevových léčiv (méně než jednou ročně), což odpovídá dobře kontrolovanému astmatu (viz tab. 7).

**Tabulka č. 7** Frekvence užívání úlevových léčiv

UŽITÍ ÚLEVOVÝCH LÉČIV	POČET	%
Několikrát denně	23	46
Jednou, dvakrát do týdne	12	24
Jednou do měsíce	6	12
Méně než jednou za rok	9	18

U pacientů s těžkým astmatem byla analyzována přítomnost **doprovodných onemocnění**, která mohou ovlivňovat jak průběh základního onemocnění, tak jeho kontrolu a odpověď na léčbu. Výsledky ukázaly, že většina pacientů trpí jednou nebo více komorbiditami, přičemž nejčastěji se vyskytovala refluxní nemoc jícnu (50 %), která je známým rizikovým faktorem pro exacerbace astmatu. Další časté komorbidity zahrnovaly chronickou rhinosinusitidu s nosními polypy (28 %) i bez polypů (26 %), což odpovídá známé souvislosti mezi těžkým astmatem a chronickými zánětlivými onemocněními horních dýchacích cest. Významné zastoupení měly i osteopenie/osteoporóza (28 %) a arteriální hypertenze (26 %), což může souviset s dlouhodobou léčbou systémovými kortikosteroidy. Mezi další komorbidity patřil alergický ekzém (22 %), diabetes mellitus (16 %), onemocnění štítné žlázy (14 %) a trombotická onemocnění (12 %). Méně časté, avšak klinicky významné, byly chronická obstrukční plicní nemoc (10 %), syndrom spánkové apnoe (8 %) a onemocnění jater (6 %) (viz tab. 8).

**Tabulka č. 8 Přítomnost komorbidit**

KOMORBIDITA	POČET	%
Refluxní nemoc jícnu	25	50
Bývalý kuřák	17	34
Chronická rhinosinusitida s nosními polypy	14	28
Osteopenie/Osteoporóza	14	28
Arteriální hypertenze	13	26
Chronická rhinosinusitida bez nosních polypů	13	26
Alergický ekzém	11	22
Diabetes mellitus	8	16
Onemocnění štítné žlázy	7	14
Trombotická onemocnění (TEN, HŽT, uzávěr tepen)	6	12
Chronická obstrukční plicní nemoc	5	10
Syndrom spánkové apnoe	4	8
Onemocnění jater	3	6
Ischemická choroba srdeční	2	4
Syndrom dyskineze hlasových vazů	1	2

Součástí analýzy dat bylo také hodnocení **lékových interakcí**. Ve zkoumaném vzorku 50 pacientů byly shledány interakce celkem u 36 z nich. U zbylých 14 pacientů bylo získáno hodnocení 1 na škále závažnosti, interakce nebyly shledány. Na škále 2 bylo celkem 17 pacientů. Tito pacienti se vyznačovali výskytem nízkého počtu duplicit v medikaci a méně významnými interakcemi. Škála 3 odpovídala 7 pacientům, kteří disponovali významnějšími interakcemi a většímu počtu duplicit. Posledních 12 pacientů bylo zařazeno do hodnocení 4, tzn. výskyt významných interakcí, které by bylo potřeba řešit (viz tab. 9 a 10).

Škála:

1 – intervence není nezbytná

3 – intervence doporučena

2 – intervence ke zvážení

4 – intervence nezbytná

**Tabulka č. 9 Rozdělení dle závažnosti lékových interakcí - výskyt**

<b>POČET CELKEM</b>	50
<b>S INTERAKCÍ</b>	36
<b>BEZ INTERAKCE</b>	14

**Tabulka č. 10 Rozdělení dle závažnosti lékových interakcí do dílčích kategorií**

<b>ŠKÁLA</b>	<b>POČET</b>	<b>%</b>
1	14	28
2	17	34
3	7	14
4	12	24

Nejčastěji se objevovala nevhodná kombinace léčiv Berodual N (ipratropium, fenoterol) a Spiriva Respimat (tiotropium). Tuto kombinaci jsem upozorovala u 10 pacientů. Jedná se o inhalační léčivé přípravky užívané k bronchodilataci při astmatu nebo CHOPN. Vzhledem k tomu, že léčivé přípravky neobsahují tutéž účinnou látku, nejedná se přímo o duplicitu. Obě léčiva obsahují účinné látky, které běžně řadíme mezi antagonisty muskarinových receptorů. Rozdílem těchto léčiv je doba působení. Ipratropium se řadí mezi rychle působící antagonisty muskarinových receptorů (SAMA) a je používáno jako úlevový lék, tiotropium má dlouhodobý účinek (LAMA) a využívá se spíše k udržovací léčbě astmatu. Pokud ale pacient užívá oba léky najednou, může dojít k vystupňování anticholinergních účinků, což je např. mydriáza, zvýšení nitroočního tlaku, tachykardie, sucho v ústech, zácpa, snížená produkce sekretů (slin, slz, žaludečních tekutin), bronchodilatace, retence moči.

Druhou často se opakující kombinací léčiv bylo užívání Seretide Diskus (salmeterol, flutikason) a Flixotide Diskus (flutikason). Tato medikace byla shledána u 6 pacientů. V tomto případě se ovšem nejedná o duplicitu. Jedná se o záměrné užití vyšších dávek inhalačních kortikosteroidů s cílem potlačit eozinofilní zánět dýchacích cest. Využívá se to v případě, kdy běžné dávky flutikasonu nedosáhnou kontroly zánětu a příznaků a dochází k exacerbacím. Tato léčiva obsahují stejnou účinnou látku – flutikason. Jedná

se o látku, kterou řadíme mezi glukokortikoidy. Nejčastěji se tyto inhalační léčivé přípravky využívají k udržovací léčbě astmatu díky svým protizánětlivým účinkům.

Poslední významnější kombinací jsou léky Berodual N (ipratropium, fenoterol) a Trimbow (beklometason, glykopyrronium, formoterol). Tato kombinace se vyskytla u 2 pacientů. Oba přípravky obsahují antimuskarinikum (ipratropium, glykopyrronium) a  $\beta_2$ -agonistu (fenoterol, formoterol). Rozdíl je opět v délce účinku. Zatímco ipratropium (SAMA) a fenoterol (SABA) působí krátkodobě a jsou tedy vhodné spíše při akutních exacerbacích, kdy je potřeba rychlá úleva od dušnosti, glykopyrronium (LAMA) a formoterol (LABA) působí dlouhodobě. Jsou tedy vhodné spíše na udržovací léčbu astmatu. V inhalačním přípravku Trimbow je mimo jiné i glukokortikoid, který potlačuje zánět v dýchacích cestách, takže se jedná o kombinované léčivo. Tato kombinace léčiv může vést k vystupňování nežádoucích účinků ať už anticholinergních (viz výše) či spojených se stimulací  $\beta_2$ -receptorů. To by se projevovalo např. svalovým třesem, palpitací, hypokalémií či nespavostí.

Je možné, že se v prvním a posledním případě jedná o přechodnou situaci, která byla zachycena ve zdravotní dokumentaci. Pacient mohl prožívat akutní exacerbace, a tudíž měl zvýšenou potřebu úlevových léčiv. Nicméně kombinace těchto léčiv by neměla být užívána rutinně. Pokud by tomu tak bylo, měl by lékař zvážit optimalizaci dávkování léčiv užívaných k udržovací léčbě astmatu.

Pacienti také mohou užívat kombinaci MART (Maintenance and Reliever Therapy). Jedná se o strategii léčby astmatu, která kombinuje udržovací a úlevovou terapii v jedné inhalaci. Využívá kombinaci inhalačního kortikosteroidu (IKS) pro kontrolu zánětu a formoterolu, dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -agonisty (LABA) s rychlým nástupem účinku, čímž zajišťuje jak dlouhodobou kontrolu astmatu, tak okamžitou úlevu od akutních příznaků. Tato léčba je vhodná zejména pro pacienty s častými exacerbacemi, protože snižuje riziko nadužívání úlevových léků.

V medikacích pacientů byly také shledány interakce léčiv, které se běžně v terapii astmatu neužívají. Krátce tedy zmíním o nejvíce se opakující kombinaci léčiv - Citalec (citalopram) /Seretide Diskus (flutikason, salmeterol) a Caltrate D3 (uhlíčitán vápenatý, cholekalciferol) /Vigantol (cholekalciferol).

První kombinace léčiv může být nebezpečná kvůli farmakodynamickým interakcím, které zvyšují riziko nežádoucích účinků v oblasti kardiovaskulárního systému. Tuto kombinaci jsem upozorovala u 2 pacientů. Závažnost této interakce byla dle Databáze lékových interakcí vyhodnocena jako velmi závažná. Citalopram patří mezi selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Zvyšuje tedy hladiny serotoninu v CNS. Využívá se zejména při léčbě deprese či úzkosti. Jeho typickým nežádoucím účinkem může být prodloužení QT intervalu a vznik arytmií. Salmeterol obsažený v léčivu Seretide diskus může zvyšovat riziko tachykardie a dalších srdečních arytmií. Opět se jedná o aditivní účinek obou léčiv. Současné podávání takových léčiv může být kontraindikováno. V tomto případě by bylo vhodné monitorovat srdeční funkce pacienta pomocí EKG a také hladiny elektrolytů, jako je draslík a magnézium, které mají také vliv na srdeční rytmus. Popřípadě by bylo možné zvážit jiné antidepresivum s menším vlivem na QT interval. Pacient by měl být o přítomné interakci informován a v případě nežádoucích projevů léčby odeslán k lékaři.

Kombinace Caltrate D3 (uhličitan vápenatý, cholekalciferol) /Vigantol (cholekalciferol) se objevila u 6 pacientů. Obě léčiva obsahují účinnou látku cholekalciferol. Tato léčiva se využívají k prevenci a léčbě osteoporózy nebo stavů spojených s nedostatkem vápníku a vitamínu D. Při předávkování cholekalciferolem dochází ke vzniku hyperkalcémie a přítomný uhličitan vápenatý zároveň slouží jako zdroj vápníku v těle. Mechanismus této lékové interakce je na principu adice působení obou léčiv. Tento problém se může projevat nevolnostmi, zvracením, bolestmi hlavy, kalcifikací měkkých tkání či tvorbou ledvinových kamenů. V tomto případě by bylo vhodné monitorovat hladiny vitamínu D a vápníku v krvi.

**Tabulka č. 11 Četnost výskytu inhalačních forem léčiv**

<b>Účinné látky</b>	<b>Léčivo</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Procentuální zastoupení %</b>
<b>IKS + <math>\beta_2</math></b>	Seretide Diskus, Airflusan Forspiro, Symbicort, Duoresp Spiromax, Combair, Relvar Ellipta, Flutiform	44	88
<b>Tiotropium</b>	Spiriva	32	64
<b>Salbutamol</b>	Ventolin/ Ecosal Inhaler/ Buventol Easyhaler	26	52
<b>Fenoterol + Ipratropium</b>	Berodual	17	34
<b>Flutikason</b>	Flixotide Diskus	10	20
<b>Formoterol</b>	Atimos, Foradil	5	10
<b>IKS + <math>\beta_2</math> + anticholinergikum</b>	Trimbow, Enerzair Breezhaler	5	10
<b>Ciklesonid</b>	Alvesco	4	8
<b>Budesonid</b>	Miflonid Breezhaler, Budair	3	6
<b>Ipratropium</b>	Atrovent	3	6
<b>Beclometason</b>	Ecobec	1	2
<b>Mometason</b>	Asmanex	1	2

Dále jsem ze získaných dat o medikaci pacientů vytvořila tabulku nejužívanější léčiv v terapii astmatu. Pro přehlednost jsem tabulku rozdělila na inhalační formy (viz tab. 11), formy k nosnímu podání (viz tab. 12) a tabletové formy (viz tab. 13). Inhalační léčba je typická pro pacienty s obstrukčními chorobami dýchacích cest. Je vhodná jak pro udržovací, tak pro úlevovou terapii. Mezi nejčastěji užívané látky pro inhalační podání patřily látky ze skupiny antagonistů muskarinových receptorů, které se podávají v udržovací fázi terapie – tiotropium (64 %), ipratropium (6 %). Dále se velmi často v medikaci objevily zástupci  $\beta_2$ -sympatomimetik, které bývají v terapii astmatu užívány k bronchodilataci při dušnosti – salbutamol (26 %) a formoterol (10 %). V 34 % zastoupení byla užívána kombinační léčba těchto dvou farmakodynamických skupin fenoterol + ipratropium. Významné zastoupení měla také skupina inhalačně podávaných kortikosteroidů, které se využívají hlavně k potlačení zánětu v dýchacích cestách – flutikason (20 %), ciklesonid (8 %), budesonid (6 %), mometason (2 %), beklometason (2 %). V hojném zastoupení se objevovaly kombinační přípravky, které obsahovaly  $\beta_2$ -sympatomimetikum a kortikosteroid – salmeterol + flutikason (50 %), formoterol + budesonid (16 %), formoterol + beclometason (8 %), vilanterol + flutikason (8 %), formoterol + flutikason (6 %). Nejmenší zastoupení měla skupina kombinovaných antiastmatik se 3 účinnými látkami – formoterol + beclometason + glykopyrronium (6 %) a indakaterol + mometason + glykopyrronium (4 %) (viz tab. 11).

**Tabulka č. 12** Četnost výskytu léčiv pro nosní použití

Účinné látky	Léčivo	Počet pacientů	Procentuální zastoupení %
<b>Flutikason</b>	Avamys	15	30
<b>Mometason</b>	Nasonex, Mommox	12	24
<b>Budesonid</b>	Tinkair	3	6
<b>Flutikason</b>	Nasofan	2	4
<b>Kromoglykát sodný</b>	Allergocrom	1	2

Zvláště jsem vyčlenila léčivé přípravky pro nosní použití. Pacienti tyto léky užívají pro léčbu alergické rýmy či léčbu chronické rhinosinusitidy. Mezi nejčastěji užívané nosní spreje patří přípravky s obsahem flutikasonu (30 %). Časté je užití mometasonu (24 %), nejméně bývá předepisován budesonid (6 %), flutikason (4 %) – jedná se o jinou ATC skupinu, a nakonec kromoglykát sodný (2 %) (viz tab. 12).

**Tabulka č. 13** Četnost výskytu tabletových forem léčiv

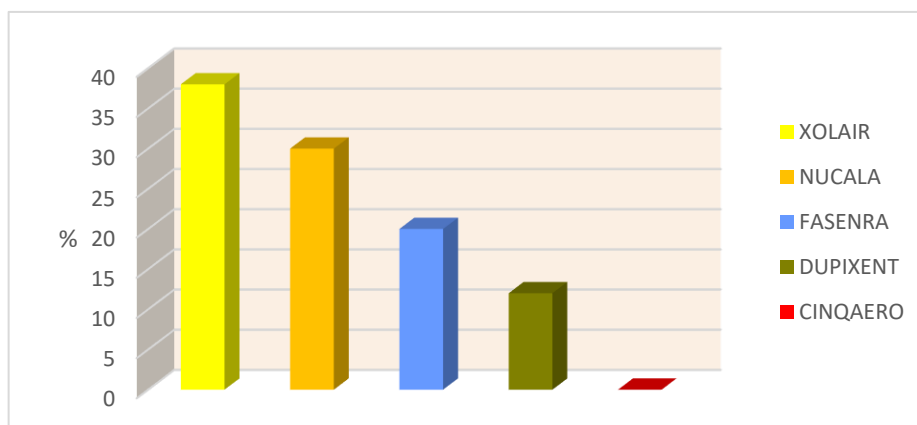
Účinné látky	Léčivo	Počet pacientů	Procentuální zastoupení %
<b>Antihistaminika</b>	Desloratadin, Aerius, Jovesto, Cezera, Xyzal, Xados, Zodac, Letizen, Zyrtec, Flonidan, Ketotifen	44	88
<b>Montelukast</b>	Montelukast, Castispir, Singulair	33	66
<b>Theofylin</b>	Euphyllin, Afonilum	21	42
<b>Methylprednizolon</b>	Medrol	11	22
<b>Prednison</b>	Prednison	10	20
<b>Erdostein</b>	Erdomed	8	16
<b>Hydrokortizon</b>	Hydrocortison	1	2

Nejvíce zastoupenou skupinou léčiv jsou antihistaminika – desloratadin (48 %), levocetirizin (40 %), bilastin (10 %), cetirizin (8 %), loratadin (2 %), ketotifen (2 %). Jsou to léčiva vhodná pro dlouhodobé podávání. Antagonizují histamin na jeho receptorech a zabraňují tak projevům jako je kopřivka, alergická rýma, bronchokonstrikce a jiné. Velmi početně zastoupený byl také zástupce antagonistů leukotrienů – montelukast (66 %). Významnou část také tvořily systémově podávané kortikosteroidy – methylprednisolon (22 %), prednison (20 %), hydrocortison (2 %). Téměř u poloviny

pacientů byla zastoupena látka ze skupiny xantinů – theofylin (42 %) a nejméně byl užíván erdostein (16 %), který svými mukolytickými a sekretomotorickými účinky podporuje odstranění hlenu a snazší vykašlávání (viz tab. 13).

## BIOLOGICKÁ LÉČBA

**Graf č. 1** Četnost biologických léčiv



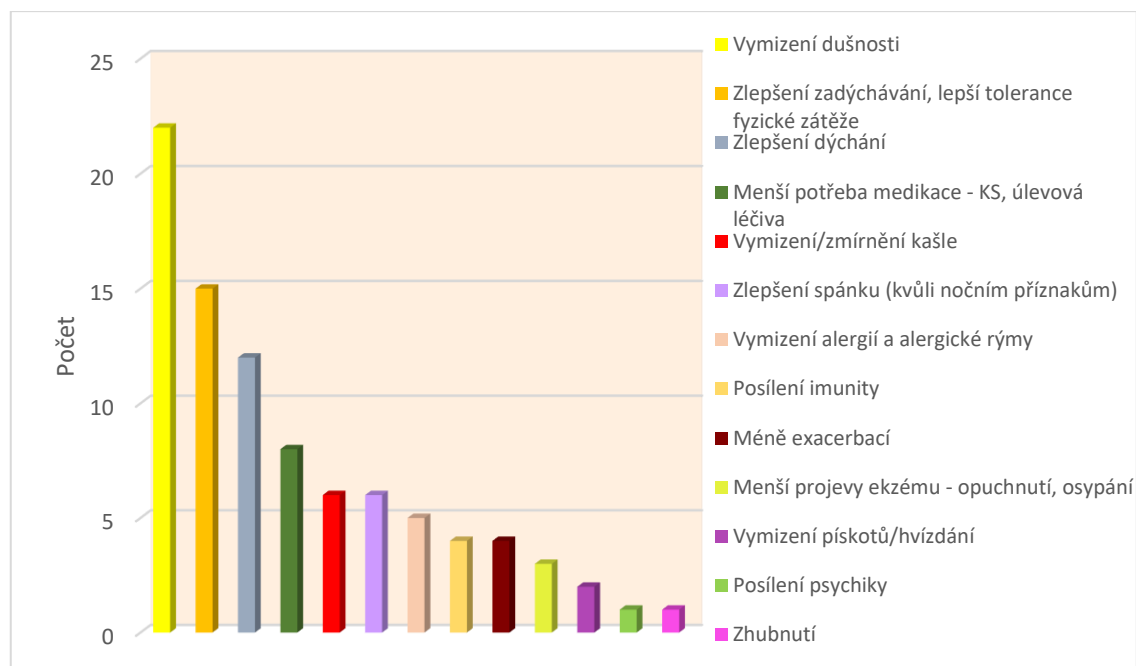
Součástí hodnocení lékových interakcí byla také biologická léčba, kterou všichni pacienti užívají. Dle Tabulky č. 14 a Grafu č. 4 lze vyčíst, jak byla léčiva u pacientů zastoupena. Nejvíce pacienti užívají Xolair, 19 pacientů (38 %), dále Nucalu, 15 pacientů (30 %), Fasenru, 10 pacientů (20 %) a nejméně Dupixent, 6 pacientů (12 %). Jedná se o monoklonální protilátky, které cílí na specifickou složku imunitního systému a je určena pacientům s těžkým astmatem, kterým nedostačuje standardní léčba.

Stejně jako u předchozích léčiv, byla biologická léčba pacientů spolu s jejich ostatní medikací zadána do Databáze lékových interakcí za účelem identifikace případných lékových interakcí. V rámci provedené analýzy nebyla zjištěna žádná interakce mezi biologickou léčbou a ostatními podávanými léčivými přípravky. Tento výsledek naznačuje, že biologická léčba vykazuje příznivý bezpečnostní profil z hlediska interakcí v kombinaci s běžně užívanou medikací. Pro potvrzení těchto zjištění a sledování případných interakcí při dlouhodobém užívání je však vhodné nadále provádět pravidelné kontroly a monitorovat klinický stav pacientů.

Biologická léčba u pacientů s těžkým astmatem přinesla významné zlepšení v různých oblastech klinických příznaků a kvality života. Nejčastěji udávaným pozitivním efektem bylo **vymizení dušnosti**, které zaznamenalo 22 pacientů (44 %). Dalším významným

benefitem léčby bylo **zlepšení zadýchávání a lepší tolerance fyzické zátěže** - 15 pacientů (30 %) a celkové **zlepšení dýchání** - 12 pacientů (24 %). Dále byla pozorována **menší potřeba medikace**, a to jak kortikosteroidů, tak úlevových léčiv, což potvrdilo 8 pacientů (16 %). Biologická léčba přispěla také ke **zmírnění nočních příznaků**, což vedlo ke **zlepšení kvality spánku** u 6 pacientů (12 %). Kromě respiračních příznaků bylo u části pacientů zaznamenáno také **vymizení alergií a alergické rýmy** - 5 pacientů (10 %), **posílení imunity** - 4 pacienti (8 %) a **snížení frekvence exacerbací** - 4 pacienti (8 %). V menší míře byly pozorovány i další pozitivní změny, jako **menší projevy ekzému** u 3 pacientů (6 %), **vymizení pískotů/hvízdání** u 2 pacientů (4 %), u jednoho pacienta došlo k **posílení psychiky** (2 %) a **redukci tělesné hmotnosti uvedl** 1 pacient (2 %) (viz tab. 15). Celkově lze konstatovat, že biologická léčba vedla u většiny pacientů ke zmírnění symptomů astmatu, snížení potřeby úlevové medikace a celkovému zlepšení kvality života.

**Graf č. 2 – Příznaky, které ovlivnila biologická léčba**



V rámci naší studie jsme analyzovali, zda **typ biologické léčby ovlivňuje výsledek Astma Kontrol Testu (AKT)**. Nebylo však možné provést chí-kvadrát test z důvodu nízkého počtu dat.

Dále jsme zkoumali, zda **typ biologické léčby ovlivňuje hodnoty plicních funkcí**, konkrétně parametru **FEV<sub>1</sub>**. Nebylo však možné provést chí-kvadrát test z důvodu nízkého počtu dat.

V neposlední řadě jsme analyzovali, zda **typ biologické léčby ovlivňuje možnost vysazení systémových kortikosteroidů**. Nebylo však možné provést chí-kvadrát test z důvodu nízkého počtu dat.

Dále jsme analyzovali, zda **typ biologické léčby ovlivňuje druh obtíží, které se zlepšily po zahájení terapie**. Hodnocení bylo provedeno pomocí chí-kvadrátového testu nezávislosti, přičemž jsme porovnávali čtyři typy biologické léčby (Nucala, Xolair, Fasenera, Dupixent) ve vztahu ke dvěma kategoriím obtíží, které se po léčbě zlepšily (dýchací obtíže, jiné obtíže).

Statistická analýza neprokázala významnou souvislost mezi typem biologické léčby a druhem obtíží, které se po terapii zlepšily, neboť získaná p-hodnota činila 0,7414. Tento výsledek naznačuje, že ve sledovaném souboru pacientů nebyl identifikován statisticky významný vliv konkrétní biologické terapie na typ obtíží, které se po léčbě zmírnilly.

Také jsme zkoumali, zda má **index tělesné hmotnosti (BMI) vliv na výsledek Astma Kontrol Testu (AKT)**. Hodnocení bylo provedeno pomocí chí-kvadrátového testu nezávislosti, přičemž jsme porovnávali dvě kategorie BMI (BMI <30 a BMI ≥30) ve vztahu k třem úrovním kontroly astmatu podle AKT (<16 = nekontrolované astma, 16–19 = částečně kontrolované astma, >20 = kontrolované astma).

Statistická analýza neprokázala významnou souvislost mezi BMI a výsledkem AKT, neboť získaná p-hodnota činila 0,1467. Tento výsledek naznačuje, že ve sledovaném souboru pacientů nebyl identifikován statisticky významný vliv BMI na úroveň kontroly astmatu.

Dále jsme analyzovali, zda má **úroveň eozinofilie vliv na výsledek Astma Kontrol Testu (AKT)**. Hodnocení bylo provedeno pomocí chí-kvadrátového testu nezávislosti, přičemž jsme porovnávali dvě kategorie eozinofilie (<0,5 × 10<sup>9</sup>/l a 0,5–1,5 × 10<sup>9</sup>/l) ve vztahu k třem úrovním kontroly astmatu podle AKT (<16 = nekontrolované astma, 16–19 = částečně kontrolované astma, >20 = kontrolované astma).

Statistická analýza neprokázala významnou souvislost mezi úrovní eozinofilie a výsledkem AKT, neboť získaná p-hodnota činila 0,9214. Tento výsledek naznačuje, že ve sledovaném souboru pacientů nebyl identifikován statisticky významný vliv eozinofilie na úroveň kontroly astmatu.

V naší studii jsme zkoumali, zda má **hodnota frakčního exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO) vliv na výsledek Astma Kontrol Testu (AKT)**. Hodnocení bylo provedeno pomocí chí-kvadrátového testu nezávislosti, přičemž jsme porovnávali dvě kategorie FeNO (<25 ppb a >25 ppb) ve vztahu k třem úrovním kontroly astmatu podle AKT (<16 = nekontrolované astma, 16–19 = částečně kontrolované astma, >20 = kontrolované astma).

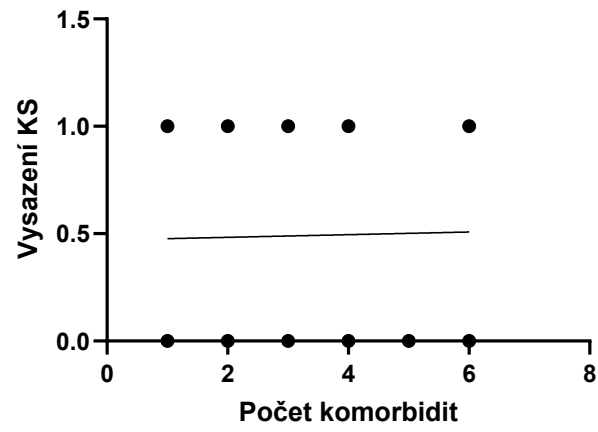
Statistická analýza neprokázala významnou souvislost mezi hladinou FeNO a výsledkem AKT, neboť získaná p-hodnota činila 0,5154. Tento výsledek naznačuje, že ve sledovaném souboru pacientů nebyl identifikován statisticky významný vliv hodnot FeNO na úroveň kontroly astmatu.

Dále jsme zkoumali, zda má **počet exacerbací vliv na výsledek Astma Kontrol Testu (AKT)**. Nebylo však možné provést chí-kvadrát test z důvodu nízkého počtu dat.

V naší studii jsme také analyzovali, zda **počet komorbidit ovlivňuje možnost vysazení systémových kortikosteroidů**. Hodnocení bylo provedeno pomocí logistické regrese.

Statistická analýza neprokázala významnou souvislost mezi počtem komorbidit a možností vysazení kortikosteroidů, neboť získaná p-hodnota činila 0,9217. Tento výsledek naznačuje, že ve sledovaném souboru pacientů nebyl identifikován statisticky významný vliv počtu komorbidit na pravděpodobnost vysazení systémových kortikosteroidů, viz Graf č. 3.

Graf č. 3



## 5. DISKUSE

Tato práce byla zaměřena na analýzu lékových interakcí a výskyt komorbidit u pacientů s těžkým astmatem, kteří jsou léčeni biologickou terapií. Vzhledem k chronickému charakteru onemocnění a časté přítomnosti dalších diagnóz se jedná o populaci s vysokým rizikem potenciálně závažných farmakokinetických i farmakodynamických interakcí. Biologická léčba představuje v terapii těžkého astmatu významný pokrok, nicméně je stále nutné zohlednit komplexní farmakologický profil každého pacienta.

Dotazníkové šetření probíhalo na Plicní klinice a v Ústavu klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové a zúčastnilo se jej celkem 50 pacientů. Dotazník obsahoval 42 otázek zaměřených na anamnestická data, užívanou medikaci, komorbiditu a možné interakce v rámci farmakoterapie.

Jedním z bodů analýzy byla frekvence užívání úlevových léčiv. Cílem bylo zjistit, zda pacienti potřebují či užívají úlevovou léčbu navzdory biologické terapii. Náš výzkum vedl k poznatku, že téměř polovina pacientů stále užívá úlevová léčiva (SABA / LABA+IKS) na denní bázi (46 %) či 1x-2x do týdne (24 %). Může se tak jednat o problém náhlých akutních exacerbací, nedostatečné adhezence k léčbě či možného nadužívání úlevové léčby, což vede k nižší odezvě těchto léčiv. Výsledky bohužel nebylo možné porovnat s výsledky jiných studií i přesto, že bylo provedeno systematické prohledání odborných databází a dostupné literatury. Nebyla nalezena žádná studie, která by se přímo zaměřovala na porovnání frekvence užívání úlevových léčiv u pacientů s těžkým astmatem a biologickou léčbou. Tento výsledek může naznačovat, že daná problematika nebyla dosud dostatečně prozkoumána, nebo že dostupné studie se spíše zaměřují na jiné aspekty biologické léčby, jako je zlepšení plicních funkcí, zamezení exacerbacím či zlepšení kvality života. Tento fakt je důležitý pro další výzkum, protože porozumění vlivu biologické léčby na užívání úlevových léků by mohlo přinést cenné informace pro zlepšení terapeutických strategií a přizpůsobení léčby konkrétním potřebám pacientů s těžkým astmatem.

V rámci našeho výzkumu jsme se také zaměřili na výskyt komorbidit u pacientů s astmatem. Zjistili jsme, které komorbidity jsou dle naší studie nejčastěji spojeny s astmatem, a to zejména refluxní onemocnění jícnu (50 %), kouření (34 %) či

rhinosinusitida s nosními polypy (28 %). Ve všech porovnávaných studiích se objevovaly podobné komorbidity, přičemž kromě výše zmíněných byly nalezeny i další, jako například deprese, syndrom dráždivého tračníku, zácpa, obezita či rakovina. Tyto komorbidity se v našem vzorku pacientů vůbec neobjevily. Nicméně, společným faktorem, který byl v předních pozicích ve všech třech výzkumech, je výskyt kardiovaskulárních komorbidit, ať už se jednalo o vysoký krevní tlak, ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo jiné kardiovaskulární problémy. Tento trend potvrzuje již dříve popsání výsledky, podle nichž kardiovaskulární onemocnění patří mezi časté komorbidity u pacientů s astmatem (Cardet et al., 2021; Cazzola et al., 2022). Zajímavým zjištěním je také rozdíl ve výskytu chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) mezi naším výzkumem a výsledky druhé studie. U pacientů z naší studie bylo CHOPN na 11. pozici, zatímco ve studii Weatherburn et al., 2017 bylo uvedeno na 4. pozici. Nicméně procentuální výskyt u našich pacientů činil 10 %, zatímco ve druhé studii 13,4 %, což značí podobnost ve výskytu komorbidit. Další rozdíly byly zaznamenány v prevalenci diagnózy diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy. V naší studii se častěji vyskytoval diabetes mellitus, zatímco ve studii Weatherburn et al., 2017 byly častější problémy se štítnou žlázou. Zajímavé také je, že dle studie (Su et al., 2016) je onemocnění štítné žlázy uvedeno jako nejčastější komorbidita. Naopak, některé komorbidity, které se běžně vyskytují u pacientů s astmatem, nebyly ve studiích zmiňovány. Například osteoporóza, rhinosinusitida nebo alergický ekzém se neobjevují jako časté komorbidity v žádné z těchto studií. Tento rozdíl v četnosti výskytu komorbidit mezi naším výzkumem a těmito studii naznačuje, že mohou existovat regionální nebo populační rozdíly v prevalenci těchto komorbidit. Důvodem může být také nedostatečná velikost našeho zkoumaného vzorku.

Dále jsme sledovali výskyt lékových interakcí, a to celkem u 50 pacientů. Bylo zjištěno, že u 36 pacientů (72 %) se vyskytla alespoň jedna léková interakce. Tento výsledek je výrazně vyšší než ve studii Momcilovic et al., 2025, která zahrnovala 60 pacientů a kde byly lékové interakce zaznamenány pouze u 20 pacientů (33,3 %). Tento rozdíl může být způsoben různě zvolenými léčebnými režimy včetně rozdílů v medikaci pacientů. V naší studii se nejčastěji vyskytovala interakce mezi účinnými látkami tiotropiem a ipratropiem, která byla identifikována u 10 pacientů. Tato kombinace není

doporučována, neboť obě látky působí anticholinergně, což může vést k riziku nežádoucích účinků, jako jsou suchost v ústech, zácpa nebo zhoršení glaukomu. Tento nálezný koresponduje s výsledky zmiňované druhé studie, kde byla tato kombinace také zaznamenána. Další shoda mezi naším výzkumem a druhou studií byla ve výskytu interakce mezi cholekalciferolem a vápenatými solemi. V obou studiích se jednalo o jednu z nejčastěji se objevujících interakcí. Tato kombinace je běžně užívána pro zajištění dostatečné hladiny vitamínu D a vápníku, avšak současné užívání může zvyšovat riziko hyperkalcémie. Kromě interakcí přímo souvisejících s léčbou astmatu jsme také identifikovali významnou lékovou interakci mezi citalopramem a salmeterolem. Citalopram, který je selektivním inhibítorem zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), může prodlužovat QT interval, což zvyšuje riziko arytmií, a to zejména při současném podávání salmeterolu, což je dlouhodobě působící  $\beta$ -agonista. Tato interakce by měla být pečlivě monitorována při předepisování těchto léků současně. Naopak mezi vhodnou kombinací léčiv, která byla upozorována, patří léčba typu MART (Multiple Airway Receptor Therapy), která zahrnuje kombinaci inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta$ -agonisty (LABA). Tato kombinace je vhodná a účinná pro zmírnění příznaků astmatu. MART kombinace je efektivní, protože poskytuje kombinovanou protizánětlivou a bronchodilatační účinnost, která je pro pacienty se středně těžkým až těžkým astmatem klíčová, jak bylo potvrzeno v mnoha studiích (Beasley et al., 2018; Kim et al., 2022).

U pacientů jsme detailně sledovali, jaké léčivé přípravky užívají. Na základě získaných dat byl vytvořen přehled rozdělující léčiva dle lékové formy, což umožnilo lepší orientaci v užívané medikaci. V oblasti inhalačních léčiv byla nejčastěji užívanou skupinou kombinace inhalačních kortikosteroidů a  $\beta$ -agonistů, které představují základní pilíř v terapii astmatu. Tato kombinace rovněž dominovala v porovnávané studii, kde obsadila první dvě příčky nejčastěji indikovaných léčiv (Diette et al., 1999). Další výrazně zastoupenou skupinou byly anticholinergní inhalační léčiva, která byla v našem výzkumu předepisována podstatně častěji než ve srovnávací studii. Tento rozdíl může být dán složením našeho souboru či rozdíly v přístupu k léčbě. Z perorálních forem byly nejčastěji užívány antihistaminika, což je překvapivé s ohledem na skutečnost, že ve srovnávané studii tato skupina léčiv nebyla vůbec zmíněna. Podobně montelukast, často využívaný

zejména u pacientů s alergickou složkou astmatu, v dané studii zcela chyběl. Tato skutečnost může poukazovat na různý terapeutický přístup, případně odlišné složení zkoumaných populací. Naopak shoda byla nalezena v užívání theofylinu, který byl v našem výzkumu zaznamenán u 42 % pacientů, což téměř přesně odpovídá hodnotě uvedené ve studii (42,5 %). Tato konzistence může naznačovat, že navzdory moderním terapeutickým možnostem si theofylin i nadále drží své místo zejména u těžších forem astmatu, a to jako doplňková terapie při nedostatečné odpovědi na standardní léčbu. Znepokojivým zjištěním však bylo, že téměř polovina našich pacientů (44 %) nadále užívá perorální kortikosteroidy, a to i přes probíhající biologickou léčbu. Tento výskyt výrazně přesahuje hodnotu uvedenou ve srovnávací studii, kde perorální kortikosteroidy užívalo pouze 21,7 % pacientů. Tento rozdíl může poukazovat na nedostatečnou účinnost biologické léčby u části pacientů, závažnější průběh onemocnění nebo odlišné indikace k nasazení systémové kortikoterapie. Tyto výsledky by měly být podnětem k hlubší analýze zdravotního stavu pacienta a zvažování optimalizace léčby v individuálních případech.

Důležitou součástí medikace byla také biologická léčba, která vedla k významnému zlepšení řady klinických příznaků a oblastí kvality života. Nejčastějším subjektivně udávaným přínosem bylo vymizení dušnosti (44 %), následované zlepšením tolerance fyzické zátěže (30 %) a celkovým zlepšením dýchání (24 %). U části pacientů došlo také ke snížení potřeby medikace – a to jak kortikosteroidů, tak úlevových bronchodilatancí (16 %). Pozitivní efekt se projevil i na kvalitě spánku díky redukcí nočních příznaků (12 %). Biologická terapie dále vedla k ústupu alergických projevů včetně alergické rýmy (10 %) a u části pacientů bylo zaznamenáno zlepšení dalších komorbidit, jako jsou atopický ekzém (6 %), snížení frekvence exacerbací (8 %) nebo posílení imunity (8 %). Tyto výsledky jsou v souladu s daty z klinické studie, která rovněž poukazuje na zlepšení symptomatologie a kvality života po nasazení biologické terapie, především v oblastech kontroly dušnosti, spánku a celkového vnímání kontroly nad onemocněním (Soong et al., 2024).

Navzdory tomu, že v rámci našeho výzkumu nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi hodnotou BMI a výsledkem Astma Kontrol Testu (AKT), řada publikovaných studií naopak potvrzuje existenci této závislosti. Tento nesoulad může být

způsoben především menším počtem zahrnutých pacientů v našem souboru, čímž mohlo dojít ke snížení statistické síly analýzy a tím i ke ztížení detekce potenciálních asociací. Kromě velikosti vzorku může mít vliv také jeho složení — například nižší zastoupení pacientů s vysokým stupněm obezity. V odborné literatuře se opakovaně uvádí, že pacienti s BMI vyšším než 25 kg/m<sup>2</sup> mají výrazně vyšší pravděpodobnost nedostatečně kontrolovaného astmatu ve srovnání s pacienty s normálním BMI. Například Lavoie et al., 2006 ve své studii prokázali, že vyšší BMI je spojeno s horším výsledkem AKT, a to nezávisle na věku, pohlaví či závažnosti onemocnění. Podobné výsledky byly zaznamenány i v prospektivní studii Saint-Pierre et al., 2006, kde bylo zjištěno, že pacienti s nadváhou či obezitou mají nižší šanci na přechod do stavu dobře kontrolovaného astmatu (Barros et al., 2011).

Dále jsme se během našeho výzkumu zaměřili na zjišťování závislosti mezi úrovní eozinofilie a výsledky Astma Kontrol Testu (AKT). Bohužel, vzhledem k omezenému vzorku pacientů, který může být považován za jeden z faktorů ovlivňujících výsledky, nebyla prokázána statisticky významná korelace mezi úrovní eozinofilů a výsledky AKT. Naopak, v některých studiích, jako je studie Arango et al., 2016, byla prokázána negativní korelace mezi hladinou eozinofilů a výsledky AKT. To naznačuje, že vyšší úroveň eozinofilie je spojena s horší kontrolou astmatu, což by mohlo odrážet závažnější zánětlivý proces v dýchacích cestách a větší pravděpodobnost špatné kontroly symptomů. Naproti tomu ve studii Melosini et al., 2012 nebyla mezi eozinofilii a výsledky AKT nalezena statistická významnost, což je v souladu s výsledky mého výzkumu. Tento výsledek může naznačovat, že vztah mezi eozinofilii a kontrolou astmatu může být ovlivněn mnoha faktory a není univerzálně přítomný u všech pacientů s astmatem.

Stejně jako ve studii Melosini et al., 2012, nebyla prokázána ani statistická významnost mezi hladinami FeNO a výsledky AKT. Tento výsledek naznačuje, že mezi těmito dvěma faktory neexistuje jasná korelace, ačkoli FeNO je běžně považováno za biomarker zánětu dýchacích cest.

V průběhu naší studie jsme identifikovali několik potenciálních souvislostí, které jsme chtěli prozkoumat. Patřily sem například vztahy mezi typem biologické léčby a výsledkem AKT, vliv typu biologické léčby na hodnoty FEV<sub>1</sub>, vztah mezi typem

biologické léčby a pravděpodobností vysazení kortikosteroidů, a také vliv počtu exacerbací na výsledek AKT. Bohužel, z důvodu omezené velikosti našeho vzorku populace, nebylo možné provést detailní statistickou analýzu těchto souvislostí. Malý počet účastníků, který měl vliv na sílu testů, neumožnil potvrdit žádné významné korelace mezi těmito faktory. Bylo by tedy nezbytné provést další výzkum s větším vzorkem, který by mohl poskytnout spolehlivější závěry. Konkrétně by bylo užitečné zahrnout pacienty z dalších plicních oddělení v různých nemocnicích, čímž bychom získali větší vzorek a zlepšili statistickou sílu analýz. Mohli bychom se tak zaměřit například na monitorování účinnosti biologické léčby v závislosti na jednotlivých faktorech, nebo na změny v klinických parametrech (např. FEV1, exacerbace) v dlouhodobém horizontu. V konečném důsledku by tento rozšířený výzkum přispěl k lepší personalizaci léčby astmatu.

## 6. ZÁVĚR

Na základě analýzy získaných dat lze formulovat následující závěry:

- Astma Kontrol Test (AKT) ukázal, že 38 % pacientů má nekontrolované astma, 26 % částečně kontrolované a pouze 36 % dosáhlo kontrolovaného stavu onemocnění – a to i přes probíhající biologickou léčbu.
- Všichni pacienti vykazovali alespoň jednu komorbiditu. Nejčastěji se jednalo o gastroezofageální reflux (50 %), status bývalého kuřáka (34 %), chronickou rhinosinositidu s nosními polypy (28 %) a osteoporózu (28 %).
- Nejčastěji užívaná medikace z inhalačních forem léčiv byla kombinace inhalačních kortikosteroidů a  $\beta$ -agonistů (88 %). Z tabletových forem byli nejčastěji zastoupeni antihistaminika (88 %). Úlevová medikace byla užívána ve vysoké frekvenci – 46 % pacientů ji užívalo několikrát denně, 24 % pak 1–2× týdně.
- U 36 z 50 dotázaných pacientů (72 %) byly identifikovány potenciální lékové interakce. Nejčastější interakce byla mezi ipratropiem a tiotropiem.
- Pacienti nejčastěji uváděli zlepšení dušnosti (44 %), zvýšenou toleranci fyzické zátěže (30 %) a zlepšení dýchání (24 %) po začátku užívání biologické léčby. Významné bylo také snížení potřeby užívat kortikosteroidy či úlevovou medikaci (16 %).
- Statisticky významné vztahy nebylo možné prokázat u následujících proměnných z důvodu malého zkoumaného vzorku: typ biologické léčby ve vztahu k výsledkům AKT; typ biologické léčby a jeho vliv na hodnoty FEV<sub>1</sub>; typ biologické léčby a pravděpodobnost vysazení perorálních kortikosteroidů; počet exacerbací a jeho vliv na skóre AKT.
- Statistická významnost nebyla prokázána u následujících proměnných: typ biologické léčby a specifické symptomy, které se po léčbě zlepšily; parametr BMI a výsledek AKT; hodnota periferní eozinofilie a výsledek AKT;

hodnota frakce vydechovaného oxidu dusnatého (FeNO) a výsledek AKT; počet komorbidit a pravděpodobnost vysazení kortikosteroidů.

Přestože biologická léčba představuje významný přínos pro pacienty s těžkým astmatem, naše výsledky ukazují, že řada pacientů nedosahuje plné kontroly onemocnění a současně často přetrvává potřeba úlevové i systémové terapie. Vysoký výskyt komorbidit, rozsah užívané medikace a četnost lékových interakcí upozorňují na složitost léčby této patientské skupiny.

## 7. POUŽITÉ ZKRATKY

<b>ABPA</b>	alergická bronchopulmonální aspergilóza
<b>ACO</b>	astmaticko-chronická obstrukční plicní nemoc
<b>BMI</b>	index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
<b>CHOPN</b>	chronická obstrukční plicní nemoc
<b>CNS</b>	centrální nervová soustava
<b>CPAP</b>	kontinuální přetlak v dýchacích cestách (Continuous Positive Airway Pressure)
<b>CRS</b>	chronická rhinosinitida
<b>CT</b>	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
<b>DPI</b>	práškové inhalátory (Dry Powder Inhalers)
<b>EKG</b>	elektrokardiografie
<b>EMA</b>	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
<b>FeNO</b>	koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (Fractional Exhaled Nitric Oxide)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu (Forced Expiratory Volume in 1st second)
<b>FVC</b>	usilovná vitální kapacita (Forced Vital Capacity)
<b>GBD</b>	globální zátěž nemocemi (Global Burden of Disease)
<b>GERD</b>	gastroezofageální refluxní onemocnění
<b>GINA</b>	Globální iniciativa pro astma (Global Initiative for Asthma)
<b>GLP-1</b>	glukagon podobný peptid 1 (Glukagon-like Peptide 1)
<b>IgE</b>	imunoglobulin E
<b>ICHS</b>	ischemická choroba srdeční
<b>IKS</b>	inhalační kortikosteroidy
<b>KS</b>	kortikosteroidy

<b>IL</b>	interleukin
<b>ILO</b>	indukovatelná laryngeální obstrukce
<b>LABA</b>	$\beta_2$ -mimetika s dlouhodobým účinkem (Long-Acting $\beta_2$ -agonists)
<b>LAMA</b>	anticholinergika s dlouhodobým účinkem (Long-Acting Muscarine Antagonists)
<b>MART</b>	udržovací a úlevová léčba (Maintenance And Reliever Therapy)
<b>MDI</b>	tlakové aerosolové dávkovače (Metered-Dose Inhalers)
<b>OLA</b>	obtížně léčitelné astma
<b>OSA</b>	obstrukční spánková apnoe
<b>RAAS</b>	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
<b>SABA</b>	$\beta_2$ -mimetika s krátkodobým účinkem (Short-Acting $\beta_2$ -agonists)
<b>SAMA</b>	anticholinergika s krátkodobým účinkem (Short-Acting Muscarine Antagonists)
<b>SMART</b>	Symbicort udržovací a úlevová léčba (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy)
<b>SSRI</b>	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
<b>T3</b>	trijodtyronin
<b>TGF-<math>\beta_1</math></b>	transformující růstový faktor $\beta_1$ (Transforming Growth Factor $\beta_1$ )
<b>Th</b>	pomocné T lymfocyty (T helper)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	tumor nekrotizující faktor $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor $\alpha$ )
<b>TPO</b>	tyreoidální peroxidáza
<b>TSH</b>	tyreotropin
<b>TSLP</b>	tymický stromální lymfopoetin

## 8. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Procentuální zastoupení žen a mužů .....	54
Tabulka 2 Věkový profil pacientů.....	54
Tabulka 3 Kdy bylo pacientům diagnostikováno astma.....	55
Tabulka 4 Počet kuřáků.....	56
Tabulka 5 Počet vykouřených cigaret denně.....	56
Tabulka 6 Astma kontrol test.....	56
Tabulka 7 Frekvence užívání úlevových léčiv.....	57
Tabulka 8 Přítomnost komorbidit.....	58
Tabulka 9 Rozdělení dle závažnosti lékových interakcí - výskyt.....	59
Tabulka 10 Rozdělení dle závažnosti lékových interakcí do dílčích kategorií.....	59
Tabulka 11 Četnost výskytu inhalačních forem léčiv.....	62
Tabulka 12 Četnost výskytu léčiv pro nosní použití.....	64
Tabulka 13 Četnost výskytu tabletových forem léčiv.....	63

## 9. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Schéma výměny dýchacích plynů .....	14
Obrázek 2 Znázornění imunitních procesů v reakci na podněty vedoucí k bronchokonstrikce .....	16
Obrázek 3 Multifunkční klasifikace astmatu (podle českého doporučeného postupu) .	26
Obrázek 4 Typy inhalátorů.....	30
Obrázek 5 Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023 .....	32
Obrázek 6 Doplnková biologická léčba těžkého astmatu.....	39

## 10. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Četnost biologických léčiv.....	65
Graf 2 Příznaky, které ovlivnila biologická léčba.....	66
Graf 3 Vliv počtu komorbidit na pravděpodobnost vysazení systémových kortikosteroidů.....	69

## 11. POUŽITÁ LITERATURA

1. Agarwal, R., Muthu, V., & Sehgal, I. S. (2023). Relationship between Aspergillus and asthma. *Allergology International*, 72(4), 507–520. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.08.004>
2. Aldi, S., Marino, A., Tomita, K., Corti, F., Anand, R., Olson, K. E., Marcus, A. J., & Levi, R. (2015). E-NTPDase1/CD39 modulates renin release from heart mast cells during ischemia/reperfusion: a novel cardioprotective role. *The FASEB Journal*, 29(1), 61–69. <https://doi.org/10.1096/fj.14-261867>
3. Almeshari, M. A., Stockley, J., & Sapey, E. (2021). The diagnosis of asthma. Can physiological tests of small airways function help? *Chronic Respiratory Disease*, 18, 1–12. <https://doi.org/10.1177/147997312111053332>
4. Althoff, M. D., Ghincea, A., Wood, L. G., Holguin, F., & Sharma, S. (2021). Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(11), 3877–3884. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.09.003>
5. Arango, S. A., Toh, J., Ferastraoaru, D., de Vos, G., Rosenstreich, D. L., & Jariwala, S. P. (2016). Association Between Asthma Control Test, Peripheral Eosinophil Counts, and Serum Total Immunoglobulin E Levels in Severe Asthmatics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(2), 206. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1115>
6. Asher, M. I., García-Marcos, L., Pearce, N. E., & Strachan, D. P. (2020). Trends in worldwide asthma prevalence. *European Respiratory Journal*, 56(6), 2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>
7. Barnes, P. J. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical Science*, 131(13), 1541–1558. <https://doi.org/10.1042/CS20160487>
8. Barros, L. L., Souza-Machado, A., Corrêa, L. B., Santos, J. S., Cruz, C., Leite, M., Castro, L., Coelho, A. C., Almeida, P., & Cruz, A. A. (2011). Obesity and Poor Asthma Control in Patients with Severe Asthma. *Journal of Asthma*, 48(2), 171–176. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.554940>

9. Beasley, R., Braithwaite, I., Fingleton, J., & Weatherall, M. (2018). The inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -agonist maintenance and reliever therapy regimen: where to from here? *European Respiratory Journal*, *51*(1), 1702338. <https://doi.org/10.1183/13993003.02338-2017>
10. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., & Pavord, I. D. (2014). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*, *371*(13), 1189–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>
11. Bleecker, E. R., FitzGerald, J. M., Chanez, P., Papi, A., Weinstein, S. F., Barker, P., Sproule, S., Gilmartin, G., Aurivillius, M., Werkström, V., & Goldman, M. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, *388*(10056), 2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
12. Cardet, J. C., Bulkhi, A. A., & Lockey, R. F. (2021). Nonrespiratory Comorbidities in Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *9*(11), 3887–3897. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.027>
13. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D., Maspero, J., Wenzel, S., Rabe, K. F., Busse, W. W., Ford, L., Sher, L., FitzGerald, J. M., Katelaris, C., Tohda, Y., Zhang, B., Staudinger, H., Pirozzi, G., Amin, N., Ruddy, M., Akinlade, B., Khan, A., ... Teper, A. (2018). Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*, *378*(26), 2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
14. Cazzola, M., Rogliani, P., Ora, J., Calzetta, L., & Matera, M. G. (2022). Asthma and comorbidities: recent advances. *Polish Archives of Internal Medicine*, *132*(4), 16250. <https://doi.org/10.20452/pamw.16250>
15. Cevhertas, L., Ogulur, I., Maurer, D. J., Burla, D., Ding, M., Jansen, K., Koch, J., Liu, C., Ma, S., Mitamura, Y., Peng, Y., Radzikowska, U., Rinaldi, A. O., Satitsuksanoa, P., Globinska, A., van de Veen, W., Sokolowska, M., Baerenfaller, K., Gao, Y., ... Akdis,

- C. A. (2020). Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*, 75(12), 3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
16. Chalmers, J. D., Chang, A. B., Chotirmall, S. H., Dhar, R., & McShane, P. J. (2018). Bronchiectasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0042-3>
17. Chauhan, B. F., & Ducharme, F. M. (2014). Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta<sub>2</sub>-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(1), 3137. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003137.pub5>
18. Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C., Bratton, D. J., Wang-Jairaj, J., Nelsen, L. M., Trevor, J. L., Magnan, A., & ten Brinke, A. (2017). Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(5), 390–400. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30125-X)
19. Corren, J., Parnes, J. R., Wang, L., Mo, M., Roseti, S. L., Griffiths, J. M., & van der Merwe, R. (2017). Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*, 377(10), 936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>
20. Crawley, A., Strautman, K., Zimmermann, L., & Ryan, C. (2022). Mild asthma in adults and adolescents. *Canadian Family Physician*, 68(8), 595–598. <https://doi.org/10.46747/cfp.6808595>
21. Dey, S., Eapen, M. S., Chia, C., Gaikwad, A. V., Wark, P. A. B., & Sohal, S. S. (2022). Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322(1), L64–L83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00121.2021>
22. Di Cicco, M. E., Leone, M., Scavone, M., Miraglia Del Giudice, M., Licari, A., Duse, M., Brambilla, I., Ciprandi, G., Caffarelli, C., & Tosca, M. (2021). Intermittent and mild persistent asthma: how therapy has changed. *Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis*, 92(S7), 2021523. <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS7.12422>

23. Diette, G. B., Wu, A. W., Skinner, E. A., Markson, L., Clark, R. D., McDonald, R. C., Healy, J. P., Huber, M., & Steinwachs, D. M. (1999). Treatment Patterns Among Adult Patients With Asthma. *Archives of Internal Medicine*, *159*(22), 2697–2704. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2697>
24. Elliott, M. R., Grogan, C. E., & Marshall, G. D. (2023). An Update on Monoclonal Antibody Therapy to Treat Moderate-to-Severe Asthma: Benefits, Choices, and Limitations. *The American Journal of Medicine*, *136*(8), 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.05.001>
25. FitzGerald, J. M., Bleecker, E. R., Nair, P., Korn, S., Ohta, K., Lommatzsch, M., Ferguson, G. T., Busse, W. W., Barker, P., Sproule, S., Gilmartin, G., Werkström, V., Aurivillius, M., & Goldman, M. (2016). Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, *388*(10056), 2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
26. Gaffin, J. M., Castro, M., Bacharier, L. B., & Fuhlbrigge, A. L. (2022). The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *10*(2), 397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.016>
27. Gans, M. D., & Gavrilova, T. (2020). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric Respiratory Reviews*, *36*, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>.
28. Gibson, P. G., & McDonald, V. M. (2017). Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. *Internal Medicine Journal*, *47*(6), 623–631. <https://doi.org/10.1111/imj.13441>
29. Goldstein, S. (2019). <p>Clinical efficacy and safety of anticholinergic therapies in pediatric patients</p>. *Therapeutics and Clinical Risk Management, Volume 15*, 437–449. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S161362>

30. Gupta, S., Lodha, R., & Kabra, S. K. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(10), 887–892. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2484-0>
31. <https://medictests.com/units/the-mechanics-of-respiration>
32. <https://www.ginasthma.org>
33. <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/17/2764>
34. <https://www.mujihalator.cz/>, <https://www.cipa.cz/mam-astma-co-s-tim/inhalacni-systemy-pro-lecbu-astmatu-661>
35. <https://www.tribune.cz/archiv/detske-astma-v-terenni-pneumologicke-praxi/>
36. Jha, S. S., Kumar, M., Agrawal, P. K., & Thakur, D. K. (2023). Osteoporosis in Asthma and COPD. *Indian Journal of Orthopaedics*, 57(S1), 200–208. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01048-5>
37. Jílek, P. (2014). *Imunologie stručně, jasně, přehledně* (4. vydání). Grada Publishing a.s., Praha, 84.
38. Kašák, V. (2005). *Asthma Bronchiale* (3. vydání). Maxdorf, Praha, 38-49.
39. Kattan, M., Mitchell, H., Eggleston, P., Gergen, P., Crain, E., Redline, S., Weiss, K., Evans, R., Kaslow, R., Kerckmar, C., Leickly, F., Malveaux, F., & Wedner, H. J. (1997). Characteristics of inner-city children with asthma: The National Cooperative Inner-City Asthma Study. *Pediatric Pulmonology*, 24(4), 253–262. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199710\)24:4<253::AID-PPUL4>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199710)24:4<253::AID-PPUL4>3.0.CO;2-L)
40. Khurana, S., Brusselle, G. G., Bel, E. H., FitzGerald, J. M., Masoli, M., Korn, S., Kato, M., Albers, F. C., Bradford, E. S., Gilson, M. J., Price, R. G., & Humbert, M. (2019). Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clinical Therapeutics*, 41(10), 2041–2056.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.007>
41. Kim, C., Lee, Y., Lee, E., Chan You, S., Jang, J.-H., Park, R. W., & Park, H.-S. (2022). Effectiveness of Maintenance and Reliever Therapy Using Inhaled Corticosteroid–

- Formoterol in Asthmatics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(10), 2638-2645.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.009>
42. King, G. G., James, A., Harkness, L., & Wark, P. A. B. (2018). Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. *Respirology*, 23(3), 262–271. <https://doi.org/10.1111/resp.13251>
43. Kociánová, J. (2017). Spirometry - basic examination of the lung function. *Vnitřní Lékařství*, 63(11), 889–894. <https://doi.org/10.36290/vnl.2017.162>
44. Krofta, K. (2006). *Pneumologie* (1. vydání). Triton, Praha, 68-72.
45. Kuruvilla, M. E., Vanijcharoenkarn, K., Shih, J. A., & Lee, F. E.-H. (2019). Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine*, 149, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.014>
46. Laidlaw, T. M., Mullol, J., Woessner, K. M., Amin, N., & Mannent, L. P. (2021). Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(3), 1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>
47. Lavoie, K. L., Bacon, S. L., Labrecque, M., Cartier, A., & Ditto, B. (2006). Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory Medicine*, 100(4), 648–657. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.001>
48. Lee Tak, Nair Parameswaran, & Corrigan Christopher John. (2020). Review of monoclonal antibody therapies in asthma and allergic diseases - a new paradigm for precision medicine. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(2), 78–90. <https://doi.org/10.12932/AP-020220-0752>
49. Loewenthal, L., & Menzies-Gow, A. (2022). FeNO in Asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 43(05), 635–645. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743290>

50. Lommatzsch, M., Buhl, R., & Korn, S. (2020). The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Deutsches Ärzteblatt International*, *117*, 434–444. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0434>
51. Matsumoto, H. (2022). Bronchiectasis in severe asthma and asthmatic components in bronchiectasis. *Respiratory Investigation*, *60*(2), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.11.004>
52. Melén, E., Zar, H. J., Siroux, V., Shaw, D., Saglani, S., Koppelman, G. H., Hartert, T., Gern, J. E., Gaston, B., Bush, A., & Zein, J. (2024). Asthma Inception: Epidemiologic Risk Factors and Natural History Across the Life Course. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *210*(6), 737–754. <https://doi.org/10.1164/rccm.202312-2249SO>
53. Melosini, L., Dente, F. L., Bacci, E., Bartoli, M. L., Cianchetti, S., Costa, F., Franco, A. Di, Malagrino, L., Novelli, F., Vagaggini, B., & Paggiaro, P. (2012). Asthma Control Test (ACT): Comparison with Clinical, Functional, and Biological Markers of Asthma Control. *Journal of Asthma*, *49*(3), 317–323. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.661008>
54. Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M. E., Brightling, C. E., Griffiths, J. M., Hellqvist, Å., Bowen, K., Kaur, P., Almqvist, G., Ponnarambil, S., & Colice, G. (2021). Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*, *384*(19), 1800–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>
55. Miller, R. L., Grayson, M. H., & Strothman, K. (2021). Advances in asthma: New understandings of asthma’s natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *148*(6), 1430–1441. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.001>
56. Mims, J. W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *5*(S1), 2–6. <https://doi.org/10.1002/alr.21609>
57. Momcilovic, M., Turcic, P., Butkovic, F., & Grle, S. P. (2025). A retrospective study on potential drug–drug interactions in patients with severe asthma receiving

- biological therapy: a single-center experience. *BMC Pulmonary Medicine*, 25(1), 23.  
<https://doi.org/10.1186/s12890-025-03495-2>
58. Muthupalaniappen, L., & Jamil, A. (2021). Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malaysian Family Physician*, 16(2), 19–26.  
<https://doi.org/10.51866/rv1141>
59. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W., & Chanez, P. (2014). Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1198–1207.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
60. Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *The Lancet*, 391(10122), 783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
61. Patel, S. J., & Teach, S. J. (2019). Asthma. *Pediatrics In Review*, 40(11), 549–567.  
<https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
62. Pelaia, C., Crimi, C., Vatrella, A., Tinello, C., Terracciano, R., & Pelaia, G. (2020). Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Frontiers in Immunology*, 11, 603312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>
63. Peters, U., Dixon, A. E., & Forno, E. (2018). Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1169–1179.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
64. Rabe, K. F., Nair, P., Brusselle, G., Maspero, J. F., Castro, M., Sher, L., Zhu, H., Hamilton, J. D., Swanson, B. N., Khan, A., Chao, J., Staudinger, H., Pirozzi, G., Antoni, C., Amin, N., Ruddy, M., Akinlade, B., Graham, N. M. H., Stahl, N., ... Teper, A. (2018). Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2475–2485.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
65. Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Brusselle, G. G., Buhl, R., Cruz, A. A., Duijts, L., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., Fleming, L. J., Inoue, H., Ko,

- F. W., Krishnan, J. A., Levy, M. L., Lin, J., Mortimer, K., Pitrez, P. M., Sheikh, A., ... Boulet, L.-P. (2022). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *European Respiratory Journal*, *59*(1), 2102730. <https://doi.org/10.1183/13993003.02730-2021>
66. Saint-Pierre, P., Bourdin, A., Chanez, P., Daures, J. -P., & Godard, P. (2006). Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*, *61*(1), 79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953.x>
67. Scotney, E., & Saglani, S. (2020). Diagnosis and Management of Problematic Severe Asthma. *Acta Medica Academica*, *49*(2), 117. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.291>
68. Shaw, D. E., Sousa, A. R., Fowler, S. J., Fleming, L. J., Roberts, G., Corfield, J., Pandis, I., Bansal, A. T., Bel, E. H., Auffray, C., Compton, C. H., Bisgaard, H., Bucchioni, E., Caruso, M., Chanez, P., Dahlén, B., Dahlen, S.-E., Dyson, K., Frey, U., ... Chung, K. F. (2015). Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *European Respiratory Journal*, *46*(5), 1308–1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>
69. Singh, M., Paul, N., Singh, S., & Nayak, G. R. (2018). Asthma and Fungus: Role in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) and Other Conditions. *The Indian Journal of Pediatrics*, *85*(10), 899–904. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2646-8>
70. Sinyor, B., & Concepcion Perez, L. (2023). *Pathophysiology Of Asthma*.
71. Soong, W., Chipps, B., Carr, W., Trevor, J., Patel, A., Clarke, N., Carstens, D., & Ambrose, C. (2024). Quality of Life Improvements with Biologic Initiation Among Subspecialist-Treated US Patients with Severe Asthma. *Journal of Asthma and Allergy, Volume 17*, 441–448. <https://doi.org/10.2147/JAA.S452386>
72. Špičák, V., & Panzer, P. (2004). *Alergologie* (1. vydání). Galén, Praha, 192.
73. Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in Immunopathology*, *42*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>

74. Su, X., Ren, Y., Li, M., Zhao, X., Kong, L., & Kang, J. (2016). Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients. *Medicine*, *95*(22), 3459. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003459>
75. Teřl, M. (2017). Asthma bronchiale in the context of internal medicine. *Vnitřní Lékařství*, *63*(11), 757–769. <https://doi.org/10.36290/vnl.2017.147>
76. Terl, M., Pohunek, P., Kuhn, M., & Bystron, J. (2020). Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *Journal of Asthma*, *57*(8), 898–910. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1619082>
77. Teřl, M., & Rybníček, O. (2008). *Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech* (2. vydání). GEUM, Praha, 37, 141, 186, 189, 252.
78. Toskala, E., & Kennedy, D. W. (2015). Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *5*(S1), 11–16. <https://doi.org/10.1002/alr.21557>
79. Tschopp, J. M., Sistek, D., Schindler, C., Leuenberger, P., Perruchoud, A. P., Wüthrich, B., Brutsche, M., Zellweger, J. P., Karrer, W., & Brändli, O. (1998). Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop®). *Allergy*, *53*(6), 608–613. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x>
80. Varricchi, G., Ferri, S., Pepys, J., Poto, R., Spadaro, G., Nappi, E., Paoletti, G., Virchow, J. C., Heffler, E., & Canonica, W. G. (2022). Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*, *77*(12), 3538–3552. <https://doi.org/10.1111/all.15473>
81. Weare-Regales, N., Carr, T., Holguin, F., Tibbitt, C. A., & Lockey, R. F. (2024). Obesity and hormonal influences on asthma: Mechanisms, management challenges, and emerging therapeutic strategies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *154*(6), 1355–1368. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.018>
82. Weatherburn, C. J., Guthrie, B., Mercer, S. W., & Morales, D. R. (2017). Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of

1.4 million adults in Scotland. *Clinical & Experimental Allergy*, 47(10), 1246–1252.  
<https://doi.org/10.1111/cea.12971>

83. Wechsler, M. E., Ford, L. B., Maspero, J. F., Pavord, I. D., Papi, A., Bourdin, A., Watz, H., Castro, M., Nenasheva, N. M., Tohda, Y., Langton, D., Cardona, G., Domingo, C., Park, H. S., Chapman, K. R., Mao, X., Zhang, Y., Khan, A. H., Deniz, Y., ... Hardin, M. (2022). Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(1), 11–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00322-2)
84. Wechsler, M. E., Menzies-Gow, A., Brightling, C. E., Kuna, P., Korn, S., Welte, T., Griffiths, J. M., Sałapa, K., Hellqvist, Å., Almqvist, G., Lal, H., Kaur, P., Skärby, T., Colice, G., Cambursano, V. H., Fernandez, M. J., Scherbovsky, F. D., Yanez, A., Tolcachier, A. J., ... Kaelin, T. D. (2022). Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(7), 650–660. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00537-3)
85. Wong, M., Forno, E., & Celedón, J. C. (2022). Asthma interactions between obesity and other risk factors. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 129(3), 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.04.029>
86. Yang, I. V., Lozupone, C. A., & Schwartz, D. A. (2017). The environment, epigenome, and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.011>

## 12. PŘÍLOHY

### Příloha 1

#### Test kontroly astmatu

Test kontroly astmatu					VÝSLEDEK
<b>1. otázka:</b> Po jak dlouhou dobu za poslední 4 týdny Vám astma bránilo ve Vaší běžné činnosti v práci, ve škole nebo doma?					
Po celou dobu (1)	Většinu doby (2)	Určitou část doby (3)	Krátkou dobu (4)	Žádnou dobu (5)	
<b>2. otázka:</b> Jak často jste za poslední 4 týdny měl(a) pocit ztíženého dýchání/krátkého dechu?					
Častěji než jednou denně (1)	Jednou za den (2)	3x až 6x za týden (3)	Jednou nebo dvakrát za týden (4)	Vůbec ne (5)	
<b>3. otázka:</b> Jak často Vás za poslední 4 týdny probudily v noci nebo ráno (dříve, než jste zvyklý/á), příznaky astmatu (hvízdavé dýchání, kašláni, ztížené dýchání/krátký dech, tlak nebo bolest na hrudi)?					
4 nebo více nocí za týden (1)	2 až 3 noci za týden (2)	Jednou za týden (3)	Jednou nebo dvakrát (4)	Vůbec ne (5)	
<b>4. otázka:</b> Jak často jste za poslední 4 týdny použil(a) inhalační úlevový lék (sprej)?					
3x nebo vícrát za den (1)	1x nebo 2x za den (2)	2x nebo 3x za týden (3)	Jednou za týden nebo méně (4)	Vůbec ne (5)	
<b>5. otázka:</b> Jak byste zhodnotil(a) kontrolu svého astmatu za poslední 4 týdny?					
Žádná kontrola (1)	Špatná kontrola (2)	Částečná kontrola (3)	Dobrá kontrola (4)	Úplná kontrola (5)	

#### VYHODNOCENÍ

CELKOVÝ VÝSLEDEK

**Výsledek: 25 bodů -  
Blahopřejeme!**  
Vaše astma je pod kontrolou.  
Nemáte žádné příznaky, astma Vás neomezuje. Pokud se tento stav změní, navštivte Vašeho lékaře.

**Výsledek: 20 až 24 bodů -  
Zasáhli jste terč**  
Vaše astma je pod částečnou kontrolou.  
Váš lékař Vám pomůže dosáhnout kontroly nad astmatem.

**Výsledek: méně než 20 bodů - Zásah mimo terč**  
Vaše astma je pod nedostatečnou kontrolou.  
Poradte se se svým lékařem, upraví Vám léčebný plán, který Vám pomůže dosáhnout kontroly nad astmatem.

## Příloha 2

### Astma – dotazník pro pacienty

**1. Identifikační kód pacienta**

Zadejte svoji odpověď

**2. Rok Vašeho narození**

Zadejte svoji odpověď

**3. Dnešní datum**

Zadejte datum (dd.MM.yyyy)

**4. Pohlaví pacienta**

Žena

Muž

**5. V jakém věku Vám bylo diagnostikováno astma?**

Do 12 let věku

Od 12 do 40 let věku

Později než ve 40 roce věku

**6. Kouříte nebo jste někdy kouřil(a)?**

ANO

NE

Bývalý kuřák

**7. Pokud ANO/Bývalý kuřák -> Kolik kouříte nebo jste kouřil(a) cigaret denně?**

10 a méně

10-20

20 a více

**8. Máte nějaké alergie na léky?**

ANO

NE

**9. Pokud ANO, na jaké léky?**

Zadejte svoji odpověď

**10. Máte nějaké jiné alergie?**

ANO

NE

**11. Pokud ANO, na co máte alergii?**

Zadejte svoji odpověď

**12. Máte nebo měl(a) jste v minulosti alergický ekzém?**

ANO

NE

**13. Máte nebo měl(a) jste v minulosti alergickou rýmu?**

ANO

NE

- 14. Máte nebo měl(a) jste v minulosti nosní polypy nebo jejich operaci?**
- ANO
  - NE
- 15. Máte pálení žáhy?**
- ANO
  - NE
- 16. Stěžuje si manžel/ka, že ve spánku silně chrápete a/nebo máte zástavy dechu ve spánku?**
- ANO
  - NE
- 17. Máte po ránu pocit neosvícení spánkem a nadměrné ranní únavy po probuzení?**
- ANO
  - NE
- 18. Jak moc se zadýcháváte při námaze? (mMRC škála)**
- Stupeň 0 - Jsem dušný pouze při namáhavém cvičení
  - Stupeň 1 - Jsem dušný, když pospíchám po rovině nebo jdu do mírného kopce
  - Stupeň 2 - Chodím po rovině pomaleji než lidé stejného věku
  - Stupeň 3 - Zastavuji se pro dušnost po ujití asi 100 metrů nebo po několika minutách rychlejší chůze po rovině
  - Stupeň 4 - Jsem moc dušný, abych opustil domov, nebo dušný při oblékání či svlékání
- 19. Jak často užíváte úlevová léčiva? (pro analýzu spotřeby)**
- Několikrát denně
  - Jednou, dvakrát do týdne
  - Jednou do měsíce
  - Méně než jednou za rok
- 20. Máte kašel denně?**
- ANO
  - NE
- 21. Pokud ANO, vykašláváte každý den hleny a/nebo máte spíše vlhký kašel?**
- ANO
  - NE
- 22. Astma kontrol test – Po jak dlouhou dobu za poslední 4 týdny Vám astma bránilo ve vaší běžné činnosti v práci, ve škole nebo doma?**
- Po celou dobu
  - Většinu doby
  - Určitou část doby
  - Krátkou dobu
  - Žádnou dobu
- 23. Astma kontrol test – Po jak dlouhou dobu za poslední 4 týdny jste měl(a) pocit ztíženého dýchání/krátkého dechu?**

- Častěji než jednou denně
- Jednou za den
- 3x až 6x za týden
- Jednou nebo dvakrát za týden
- Vůbec ne

**24. Astma kontrol test – Jak často Vás za poslední 4 týdny probudily v noci nebo ráno dříve, než jste zvyklý(á), příznaky astmatu (hvízdavé dýchání, kašláni, ztížené dýchání/krátký dech, tlak nebo bolest na hrudi)?**

- 4 nebo více nocí za týden
- 2 až 3 noci za týden
- Jednou za týden
- 1x až 2x měsíčně
- Vůbec ne

**25. Astma kontrol test – Jak často jste za poslední 4 týdny použil(a) inhalační úlevový lék (sprej)?**

- 3x nebo vícekrát za den
- 1x nebo 2x za den
- 2x nebo 3x za týden
- Jednou za týden nebo méně
- Vůbec ne

**26. Astma kontrol test – Jak byste zhodnotil(a) kontrolu svého astmatu za poslední 4 týdny?**

- Žádná kontrola
- Špatná kontrola
- Částečná kontrola
- Dobrá kontrola
- Úplná kontrola

**27. Chystáte si svoje léky sám/sama?**

- ANO
- NE – chystá mi je někdo jiný

**28. Dokážete si z paměti vybavit přesný seznam léků, který užíváte každý den?**

- ANO – léky si беру z paměti
- NE – musím se dívat na papír s rozpisem léků

**29. Pokud ANO, prosím vyjmenujte z paměti seznam všech léků, které užíváte.**

Zadejte svoji odpověď

**30. Stane se Vám někdy, že si zapomenete některý ze svých předepsaných léků vzít?**

- NE – léky užívám naprosto pravidelně
- ANO 1 x týdně
- ANO 3 x týdně
- ANO 1x měsíčně
- ANO výjimečně – méně často než 1x měsíčně

**31. Užíváte biologické léky proti astmatu – zajímá nás, který příznak jako hlavní a pro Vás nejdůležitější – biologická léčba dokázala zmírnit nebo dokonce zcela odstranit?**

Zadejte svoji odpověď

**32. Užíváte biologické léky proti astmatu – zajímá nás, které další příznaky (a nemusí jít jen o projevy astmatu) biologická léčba dokázala zmírnit nebo dokonce zcela odstranit?**

Zadejte svoji odpověď

**33. Užíváte biologický lék proti astmatu – uveďte prosím, které příznaky Vám biologická léčba ZHORŠILA (nemusí jít jen o příznaky astmatu, jde i o event. vedlejší účinky léčby, popište prosím).**

Zadejte svoji odpověď

**34. Aplikujete si biologický lék doma sám/sama?**

- ANO – sám/sama
- ANO – s dopomocí jiné osoby
- NE – léčbu dostávám v nemocnici

**35. Pokud ANO, měl/a jste při první domácí aplikaci injekce nějaký problém?**

- ANO
- NE

**36. Pokud ANO, popište Váš problém při první domácí aplikaci injekce.**

Zadejte svoji odpověď

**37. Užíváte biologickou léčbu proti astmatu – pokud víte, prosím uveďte název léku.**

- XOLAIR
- NUCALA
- CINQAERO
- FASENRA
- DUPIXENT

**38. DUPIXENT – NÚ**

- Konjunktivitida
- Herpes úst
- Artralgie
- Reakce v místě vpichu

Jiné

**39. NUCALA – NÚ**

- Infekce dolních cest dýchacích
- Infekce močových cest
- Faryngitida
- Hypersenzitivní reakce
- Kongesce nosní sliznice
- Bolest v nadbříšku
- Ekzém

- Bolest zad
- Reakce v místě vpichu
- Pyrexie

Jiné

**40. FASENRA – NÚ**

- Faryngitida
- Hypersenzitivní reakce
- Bolest hlavy
- Pyrexie
- Reakce v místě vpichu

Jiné

**41. XOLAIR – NÚ**

- Bolest hlavy
- Bolest v nadbřišku
- Artralgie
- Reakce v místě vpichu

Jiné

**42. CINQAERO – NÚ**

- Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi
- Anafylaktická reakce

Jiné