



Liečba astmy v čase COVID-19

MUDr. Slávka **Belvončíková**, MUDr. Martin **Lešťan**

Alergoimunologické centrum, Prešov, Sabinov

Pár slov o astme bronchiálne

Priedušková astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest. Na jeho patogenéze sa podieľa viacero buniek a ich produktov. Napr. T a B lymfocyty, eozinofilové granulocyty, makrofágy, žírne bunky, bunky hladkého svalstva, fibroblasty a ďalšie. Chronický zápal úzko súvisí s bronchiálnou hyperreaktivitou, ktorá rezultuje do príznakov ochorenia. Sú to epizódy pískania, sťaženého dýchania, tlaku na hrudi, kašľa. Môžu vznikáť cez deň alebo v noci. Tieto príznaky sú spojené s bronchiálnou obštrukciou, ktorá je variabilná a reverzibilná (spontánne alebo pod vplyvom liečby). Je to komplexné ochorenie vyznačujúce sa veľkou heterogenitou, mnohými fenotypmi, individuálnou variabilitou. Klinický fenotyp sa klasifikuje podľa klinického obrazu, etiológie, odpovede na liečbu, no môže sa meniť v závislosti na veku, či pracovnom prostredí pacienta.

Astma bronchiálne je celosvetovo rozšíreným ochorením, postihuje (podľa www.npz.sk 2019 -339 mil ľudí) bez ohľadu na vek, avšak v posledných rokoch je vidno nárast prevalencie u detí. Aj napriek modernej liečbe (v súlade s GINA odporúčaniami) predstavuje chorobnosť a úmrtnosť na ňu značný problém, a to aj socioekonomický.

Čo je GINA?

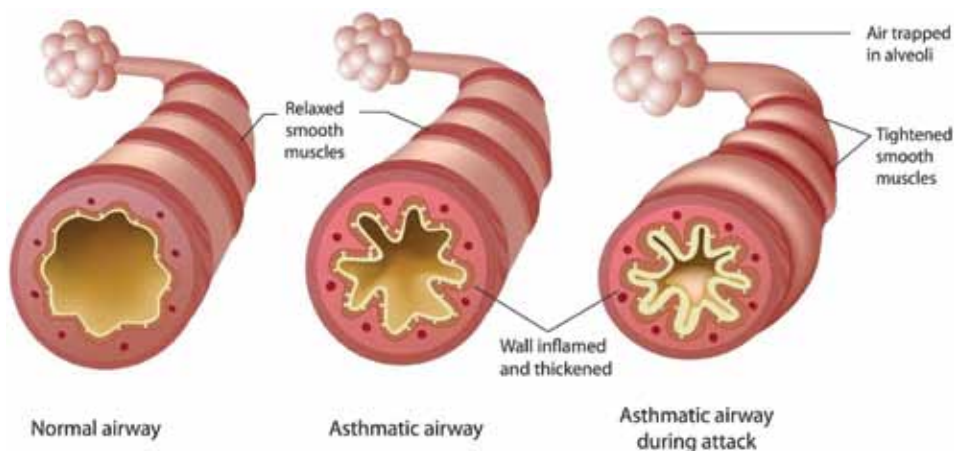
V roku 1993 sa začala písať prvá oficiálna spolupráca medzi National Heart, Lung and Blood Institute a National Institute of Health. Na jej základoch vznikla v roku 1995 pod záštitou WHO Globálna iniciatíva pre astmu, aby stanovovala najvhodnejšie smernice a postupy pri diagnostike a liečbe. V intervale raz za 1-2 roky vydáva dokument Global Strategy for Asthma Management and Prevention s posledným vydaním v roku 2021. Základné piliere v liečbe astmy sú protizápalové lieky (kontrolory) a uvoľňovače. Ku kontrolórom patria: inhalačné a systémové kortikosteroidy, kromóny, antileukotriény, biologiká.

K uvoľňovačom patria: krátkodobo účinkujúce betaadrenergiká (SABA), anticholinergiká, dlhodobo účinkujúce betaadrenergiká (LABA), ultraLABA a LAMA, teofylíny.

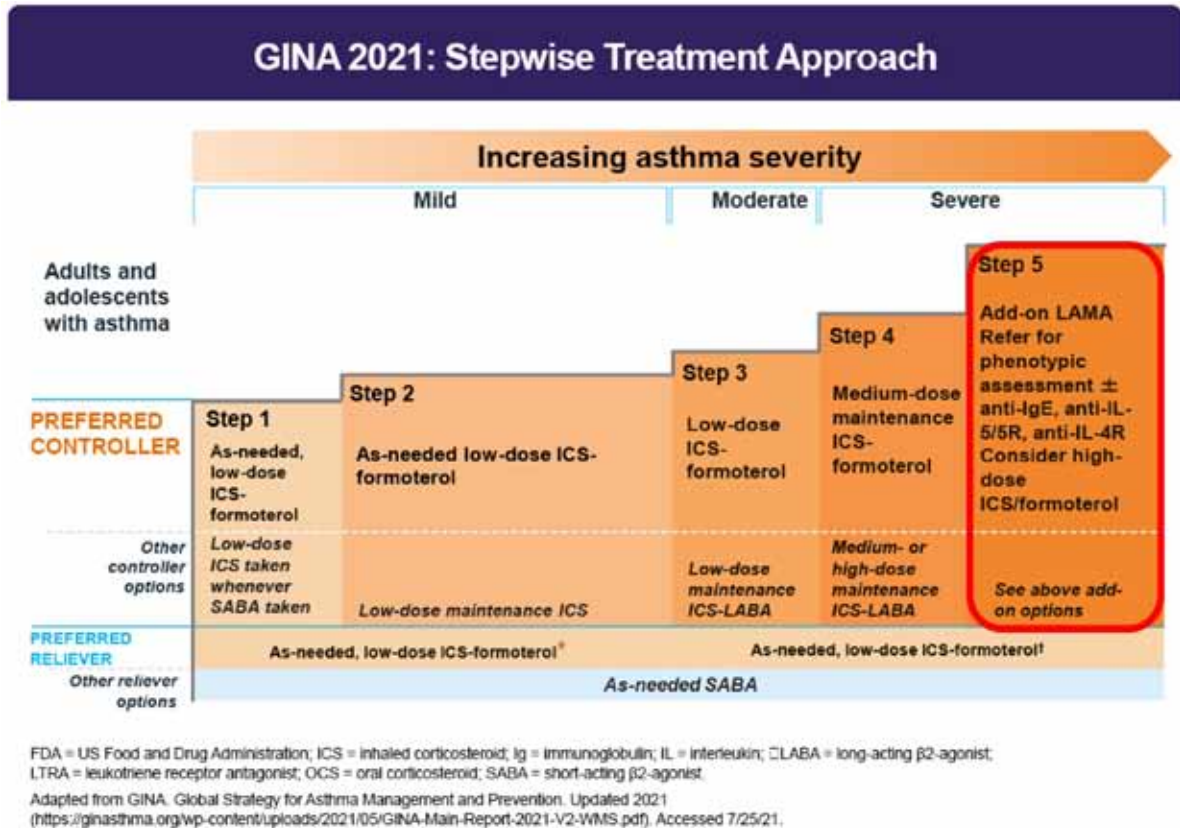
Doplnkom, ktorým sa venuje aj GINA je dychová rehabilitácia, režimové opatrenia (napr. u alergikov), akčný individuálny plán pri exacerbácii ochorenia, monitoring hladiny vitamínu D a iné.

Na základe anamnézy, objektívneho vyšetrenia, laboratórnych a ventilačných parametrov, ďalej inflamometrie, bronchomotorických a prick testov sa vytyčuje liečba, ktorá by mala byť personalizovaná a vedená krokovo. T. j. s neustálym prehodnocovaním na potenciáciu, event. pridávanie medikamentov (step up) alebo pri zlepšení stavu pacienta na liečbu step down.

Obrázok 1 – Schematický prierez dýchacími cestami – zdravá prieduška, s astmatickým zápalom a počas astmatického záchvatu (V súčasnosti sa horné aj dolné dýchacie cesty považujú za jednotný systém.).



Obrázok 2 – Krokový systém liečby a odporúčania pre adolescentov a dospelých.



Obrázok 3 – Krokový systém liečby a odporúčania pre deti 6-11-ročné.

Box BA. The GINA asthma treatment strategy – children 6-11 years

Children 6-11 years

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Child and parent satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Child and parent preferences and goals

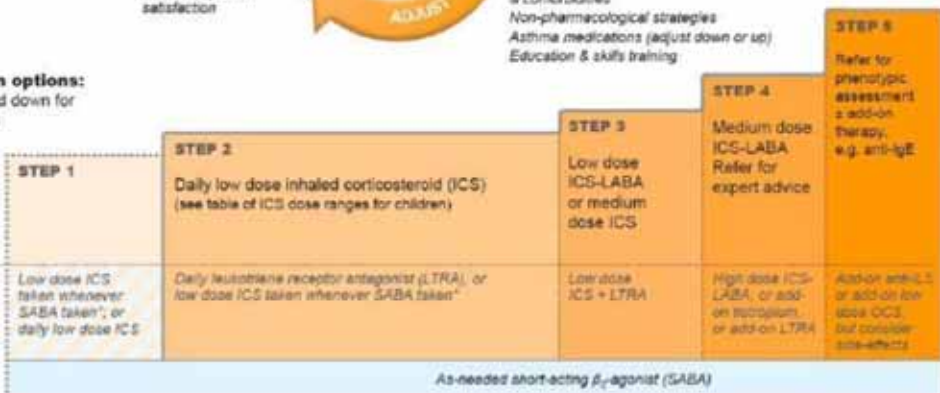
Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications (adjust down or up)
Education & skills training

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER
to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

RELIEVER



^{*} Formoterol ICS and SABA inhalers

Zvoľte inhalátor *Flutiform*[®] pre svojich pacientov s astmou, ktorí si vyžadujú kombinovanú liečbu²



Veľkosť jemných častíc

Priemerná veľkosť častíc (MMAD) je 3,15 μm.*¹

*ICS komponent pri 60 L/min.



Rýchlo účinkujúce LABA^{2^A}

Pacienti uprednostňujú rýchlo účinkujúcu liečbu.³

^A *Flutiform*[®] inhalátor nie je určený na úľavovú liečbu.²



Teplejší, menej agresívny vstrek oproti FP/SAL pMDI⁴

Môže znížiť množstvo liečiva usadeného v zadnej časti hrdla a zlepšiť usadzovanie v pľúcach.[†]

[†]Založené na in vitro dátach, ktoré však nemusia predpovedať klinické účinky u človeka.



Skratky: LABA = dlhodobó účinkujúci β2 agonista; FP/SAL = flutikazón-propionát/ salmeterol; pMDI = tlakový aerosolový dávkovač.

Referencie: 1. Johal B et al. Comb Prod Ther 2013;3(1-2):39-51. 2. Flutiform[®] SmPC 06/2021 3. Murphy KR, Bender BG. J Asthma Allergy 2009;2:63-72. 4. Johal B et al. Adv Ther 2015;32(6):567-579.



flutiform[®]
flutikazón-propionát/formoterol

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU / NÁZOV LIEKU: Flutiform 50 /5 μg, Flutiform 125 /5 μg, Flutiform 250 /10 μg. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE:** Každá dávka (ktorá opúšťa náustok) obsahuje 50 mikrogramov flutikazón-propionátu a 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, resp. 125 mikrogramov flutikazón-propionátu a 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu alebo 250 mikrogramov flutikazón-propionátu a 10 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu. Každá dávka (vstreky) obsahuje 1 mg etanolu. **LIEKOVÁ FORMA:** Inhaláčna suspenzia v tlakovom obale. **KLINICKÉ ÚDAJE. Terapeutické indikácie:** Fixná inhaláčna kombinácia flutikazón-propionátu a dihydrátu formoterólium-fumarátu (*Flutiform*) je indikovaná na pravidelnú liečbu astmy, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (inhaláčny kortikosteroid a dlhodobó účinkujúci β₂ agonista) pre pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhaláčnymi kortikosteroidmi a inhaláčnym krátko pôsobiacim β₂ agonistom podávaným podľa potreby. Alebo pre pacientov, ktorých stav je primerane kontrolovaný inhaláčnymi kortikosteroidmi a dlhodobó pôsobiacim β₂ agonistom. Flutiform 50 /5 μg a Flutiform 125 /5 μg v jednej dávke je indikovaný len dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 5 rokov a starším. Flutiform 250 /10 μg v jednej dávke je indikovaný len pre dospelých. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Len na inhaláčne použitie. Dávka sa musí nastaviť na najnižšiu účinnú dávku, ktorú účinne kontroluje príznaky astmy. Po dosiahnutí kontroly astmy najnižšou silou Flutiformu aplikovaným dva razy denne, je potrebné liečbu prehodnotiť a zväčšiť, či je možné postupne prejsť na samotný inhaláčny kortikosteroid. Flutiform sa nemá používať u pacientov s CHOCHP. Flutiform sa dodáva v tlakovom inhalátore typu „stlač-a-vdychni“ s meranou dávkou (pMDI), obsahuje aj integrovaný indikátor dávky. V každom inhalátore sa nachádza najmenej 120 dávok. **Odporúčaná dávka pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku 5 rokov a staršie:** Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov v jednej dodanej dávke inhaláčnej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne, zvyčajne ráno a večer. **Pre dospelých a dospievajúcich:** Ak astma u pacienta nie je dostatočne kontrolovaná, celková denná dávka inhalovaného kortikosteroidu sa môže zvýšiť podávaním najbližšej vyššej sily kombinovaného lieku – t.j. Flutiform 125 mikrogramov/5 mikrogramov v dodanej dávke inhaláčnej suspenzie – 2 inhalácie (vstreky) 2 razy denne. Táto sila sa nesmie používať u detí mladších ako 12 rokov. **Len pre dospelých:** Ak astma stále nie je dostatočne kontrolovaná celková denná dávka sa môže ďalej zvýšiť aplikáciou nasledujúcej najvyššej sily kombinovaného lieku – t.j. Flutiform 250 mikrogramov/10 mikrogramov v dodanej dávke inhaláčnej suspenzie – 2 inhalácie

(vstreky) 2 razy denne. Táto najvyššia sila lieku je určená len na použitie u dospelých, nesmie sa použiť u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších. **Deti mladšie ako 5 rokov:** Ktorakolvek sila Flutiformu inhaláčnej suspenzie v tlakovom obale sa neodporúča používať pre deti mladšie ako 5 rokov. **Osobitné skupiny pacientov:** Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku. Pacientov treba upozorniť, že pre optimálny účinok sa Flutiform musí používať denne, aj v asymptomatickom období. Pacienti, ktorí používajú Flutiform, nemôžu zo žiadnych dôvodov používať prídavné dlhodobó pôsobiacie β₂ agonisty. Ak majú príznaky astmy vzostupnú tendenciu medzi dvomi dávkami, pre okamžitú úľavu sa majú inhalovať krátkodobó účinkujúce β₂ agonisty. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Flutiform sa nemá používať na liečbu akútých príznakov astmy, ktoré si vyžadujú rýchlo a krátkodobó pôsobiacie bronchodilatátory. Pacientov je potrebné poučiť, aby mali svoj liek používaný na zmiernenie akútých príznakov astmy stále pri sebe. Liečba Flutiformom sa nemá začínať počas exacerbácie alebo pri akomkoľvek významnom zhoršení alebo akútnom zhoršení astmy. Flutiform sa nemá používať ako liek prvej voľby pri liečbe astmy. Flutiform sa má opatrne používať u pacientov s tyreotoxikózou, feochromocytómom, s diabetes mellitus, nekorigovanou hypokaliémiou alebo u pacientov s predispozíciou k nízkym sérovým hladinám draslíka, hypertenciou, obštrukčnou kardiomyopatiou, idiopatickou subvalvulárnou stenózou aorty, závažnou hypertenziou, aneuryzmou alebo inými závažnými kardiovaskulárnymi poruchami, ako je ischemická choroba srdca, srdcové arytmie alebo závažné srdcové zlyhanie. Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhaláčnych kortikoidov môže mať za následok útlm funkcie nadobličiek a akútnu krízu funkcie nadobličiek. Deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky flutikazón-propionátu (typicky ≥1000 mikrogramov/deň) môžu byť vystavení osobitnému riziku. Vzhľadom na to, že frakcie flutikazónu a formoterólu, ktoré sa dostanú do systémovej cirkulácie sa primárne vylučujú metabolizmom v pečeni, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa dá predpokladať zvýšená expozícia. Liekové a iné interakcie: Flutikazón-propionát je substrátom pre CYP 3A4. Účinky krátkodobého podávania slyňch CYP 3A4 súbežne s Flutiformom majú malý klinický význam. Zvlášť je potrebné vyhnúť sa súbežnej medikácii s ritonavírom, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov glukokortikoidov. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Podávanie Flutiformu sa neodporúča počas gravidity a laktácie, ale je potrebné zväčšiť, či očakávaný prínos pre matku je vyšší ako možné riziko pre plod. Riziko pre dojenčie dieťa nie je možné vylúčiť. Nie sú dostupné údaje o vplyve aplikácie Flutiformu

na fertilitu. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce účinky jednotlivých liečiv, ktoré liek obsahuje: **Flutikazón-propionát:** reakcie precitlivosti vrátane žihľavy, svrbenia, angioedému (hlavne facálny a orofaryngeálny), anafylaktické reakcie. Vyskytnúť sa môžu systémove reakcie inhalovaných kortikosteroidov, hlavne pri dlhobohéj liečbe vysokými dávkami. Môže k nim patriť Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, poráženie funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie minerálnych denzitív v kostiach, katarakta a glaukóm, poruchy spánku, pomliaždeniny, atrofia kože a citlivosť na infekcie. Môže byť porušená schopnosť adaptácie na stres. Vyskyt' popisovaných systémoveých účinkov je však oveľa menej pravdepodobný u inhaláčnych kortikosteroidov ako u perorálnych kortikosteroidov. Dlhodobá liečba vysokými dávkami inhaláčnych kortikosteroidov môže mať za následok významnú adrenálnu supresiu a akútnu adrenálnu krízu. **Formoterólium-fumarát:** reakcie precitlivosti (vrátane hypotenzie, žihľavy, angioneurotického edému, svrbenia, exantému), predĺženie QTc intervalu, hypokaliémia, nauzea, bolesť svalov, zvýšené hladiny laktátu v krvi. Liečba β₂ agonistami, ako je formoterol, môže vyvolať v krvi zvýšené hladiny inzulínu, mastných kyselín, glycerolu a ketónu v tele. **Čas použiteľnosti:** 2 roky, po otvorení – 3 mesiace po otvorení fóliového vrecka. Druh obalu a obsah balenia: 120 odmeraných dávok v inhalátore. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:** Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Viedeň, Rakúsko. **REGISTRÁČNÉ ČÍSLA:** Flutiform 50 mikrogramov/5 mikrogramov: 14/0356/12-S. Flutiform 125 mikrogramov /5 mikrogramov: 14/0357/12-S. Flutiform 250 mikrogramov /10 mikrogramov: 14/0358/12-S. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE:** 31.7.2012. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** jún 2021. Plné znenie SPC je na vyžiadanie dostupné u lokálneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: Mundipharma Ges.m.b.H.-oz., Svätoplukova 28, 821 08 Bratislava, Tel. 02/6381 1611, Fax: 02/6353 0904, e-mail: mundipharma@mundipharma.sk. Pred použitím lieku sa zoznámte s úplnou informáciou o lieku. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis.



Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
organizačná zložka
Svätoplukova 28, 821 08 Bratislava
Tel.: +421 263 811 611
www.mundipharma.sk



Dokument z roku 2021 samozrejme reflektuje aj momentálnu pandemickú situáciu, dokonca 23. novembra vydáva ďalší update, kde sa odpovedá na tieto otázky:

1. Sú ľudia s astmou vystavení zvýšenému riziku COVID-19 alebo závažného priebehu COVID-19?

Nezdá sa, že by ľudia s astmou boli vystavení zvýšenému riziku získania COVID-19 a ďalšie pozorovania nepreukázali zvýšené riziko závažného ochorenia COVID-19 u ľudí s dobre kontrolovanou, miernou až stredne ťažkou astmou.

2. Sú ľudia s astmou vystavení zvýšenému riziku úmrtia súvisiaceho s COVID-19?

Celkovo pacienti s dobre kontrolovanou astmou nie sú vystavení zvýšenému riziku úmrtia súvisiaceho s COVID-19 (Williamson, Nature 2020; Liu a kol. JACI IP 2021). Riziko úmrtia na COVID-19 sa však zvýšilo u ľudí, ktorí nedávno potrebovali kvôli astme perorálne kortikosteroidy (OCS) (Williamson, Nature 2020), ale aj u hospitalizovaných pacientov s ťažkou astmou (Bloom, Lancet RM 2021).

3. Ako postupovať, ak sa u astmatika objaví COVID-19?

Je veľmi dôležité pokračovať v nastavenej liečbe astmy a udržiavať dobrú kontrolu symptómov, znižovať riziko závažných exacerbácií a minimalizovať potrebu OCS – čo sú hlavné ciele GINA aj mimo ochorenia COVID-19.

4. Vyskytlo sa počas pandémie viac exacerbácií astmy?

Nie. V roku 2020 mnohé krajiny zaznamenali zníženie exacerbácií astmy a ochorení súvisiacich s chrípkou. Dôvody nie sú presne známe, ale môžu byť spôsobené opatreniami v oblasti verejného zdravia, ako je umývanie rúk, nosenie rúšok a sociálny/fyzický odstup, ktorý znížil výskyt iných respiračných infekcií, vrátane chrípky.

Manažment liečby astmy bronchiálne v čase s ochorením COVID-19

Je potrebné informovať pacientov, aby pokračovali v užívaní predpísaných liekov na astmu, najmä inhalačných kortikosteroidov - preferuje sa podanie inhalačného lieku cez nadstavec.

Ak by sme sa pýtali, či sú inhalačné kortikosteroidy (ICS) ochranné pri COVID-19, tak na to nám dáva odpoveď štúdia s hospitalizovanými pacientmi vo veku ≥ 50 rokov s COVID-19, kde bolo používanie IKS u pacientov s astmou spojené dokonca s nižšou úmrtnosťou ako u pacientov bez základného respiračného ochorenia (Bloom, Lancet RM 2021).

- Rovnako je dôležité skontrolovať, či všetci pacienti majú písomný akčný plán pre astmu, ktorý im odporúča pri zhoršení astmy zvýšiť protizápalové lieky - kontrolory, ale aj úľavové lieky.
- Ak je to vhodné, pri ťažkých exacerbáciách astmy možno podať krátky bolus systémových kortikosteroidov.
 - U pacientov s ťažkou astmou treba pokračovať v biologickej liečbe.
 - Ak je to možné, treba sa vyhnúť nebulizérom, aby sa znížilo riziko šírenia vírusu na iných.

Vakcíny voči COVID-19 a astmatik

Mnohé typy vakcín proti COVID-19 sa používajú na celom svete a boli použité aj u astmatikov. Vo všeobecnosti sú alergické reakcie na vakcíny zriedkavé.

Platia všeobecne známe pravidlá, že pacienti s anamnézou závažnej alergickej reakcie na zložku vakcíny COVID-19 (napr. polyetylén glykol Pfizer/BioNTech alebo Moderna, alebo polysorbát 80 pre AstraZeneca alebo J & J/Janssen), by mali dostať inú.

- Astmatici s alergiou na potraviny, hmyzí jed alebo iné lieky môžu bezpečne dostať vakcíny proti COVID-19 - samozrejme, treba ich monitorovať 20–30 minút po zaočkovaní.
- Aj u astmatikov platia obvyklé preventívne opatrenia pri očkovaní, napríklad: - ak má pacient horúčku alebo inú infekciu, treba odložiť očkovanie, kým sa uzdraví.

Na základe rizík a výhod a s vyššie uvedenými opatreniami, GINA odporúča ľuďom s astmou očkovanie voči COVID-19 vrátane booster dávky.

Aj po zaočkovaní sa pacientom odporúča nepoľaviť z dodržiavania lokálnych nariadení, najmä však dodržiavanie odstupov, nosenie rúšok a dezinfekciu rúk.

Biologická liečba ťažkej astmy a očkovanie voči COVID-19:

Pacienti, ktorí dostávajú biologickú liečbu, nie sú považovaní za imunokompromitovaných.

Prvá dávka biologickej liečby astmy a vakcíny proti COVID-19 by sa nemala podávať súčasne. Mal by byť odstup aspoň 1 deň, aby sa prípadné nežiaduce účinky oboch mohli ľahšie rozlíšiť.

Očkovanie astmatika proti chrípke

Aj v čase tejto vlny pandémie (koniec zimy 2022) sa očakáva chrípková sezóna. Treba nabádať pacientov, aby sa ako každoročne dali zaočkovať voči chrípke. CDC (Americké centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb) vyhlásilo, že vakcína proti chrípke a vakcína COVID-19 sa môžu podať v ten istý deň, ale bezpečnejšie je dodržať odstup medzi nimi na odlíšenie, event. NÚL.

Záver

Pandémia COVID-19 zasiahla celý svet a narušila rutinu bežného života všetkých ľudí – či zdravých, či ľudí s och-

reniami, ako je napr. astma bronchiale. Je to čas, kedy musí každý na svojej pozícii operatívne reagovať. Pacient má byť nabádaný, aby si kontroloval dostatočnú zásobu liekov (odporúča sa mať ich na cca 30 dní) a ich exspiráciu. Aby nevynechával svoju pravidelnú liečbu, aby vedel, ako si modifikovať dávky liekov pri akvizícii SARS-Cov-2, čo si pridať, ako sa dá spojiť so svojim ošetrojúcim lekárom. Aby sa skúsil viac vyhýbať známym spúšťačom svojho ochorenia, aby si preventoval infekciu napr. vyhýbaním sa davom ľudí, dodržiavaním protipandemických opatrení, ale hlavne, aby sa nechal zaočkovať voči COVID-19, a aj inými dostupnými vakcínami (napr. proti chrípke, pneumokokom...)

My lekári si potrebujeme uvedomiť, že naši pacienti sú mnohokrát vystrašení a svoj strach maskujú nervozitou, aroganciou, netrpezlivosťou. Nie je jednoduché komunikovať pokojne a vecne, najmä keď táto situácia trvá už tak dlho. Verme však, že sa to už čoskoro skončí a obohatení výnimočnými skúsenosťami sa vrátíme aspoň k imitácii „normálneho“ života.

Literatúra dostupná u autorov.