

Inhalační triple terapie v léčbě bronchiální astmy

Dana Lauková

PaF ambulance, Interná klinika Fakultní nemocnice Nitra

Konečným cílem v léčbě astmy je dosažení kontroly onemocnění a minimalizace rizika budoucí exacerbace. Například léčba střednou až vysokou dávkou inhalačních kortikosteroidů (ICS) v fixní kombinaci s dlouhodobě působícími beta-2 agonisty (LABA), mnozí pacienti stále nedosahují adekvátní úroveň kontroly onemocnění a mají vysoké riziko exacerbací. Na závažnost onemocnění vplývá aj nesprávné dodržování léčby nebo nesprávná inhalační technika. Preto sa navrhuje pridať terapiu dlhodobou pôsobiacimi muskarínovými antagonistami (LAMA) k stredne dávkovaným ICS a LABA (GINA 2024), nazvanú ako triple terapia. GINA odporúča triple liečbu ako ďalšiu možnosť v kroku 4 a ako prvú voľbu v kroku 5. Preto je potrebné poznať stratégiu tejto liečby a adekvátne indikovať voľnú a fixnú triple terapiu u pacientov s bronchiálnou astmou. Ponúka dosiahnuť terapeutickú kontrolu astmy. Napriek dôkazom o jej účinnosti a bezpečnosti sa inhalačná triple terapia (ITT) ešte stále zväčša nepoužíva u pacientov s astmou.

Kľúčové slová: kontrola astmy, inhalačná triple terapia, terapeutická kontrola astmy.

Triple therapy in treatment of bronchial asthma

The ultimate goal in the treatment of asthma is the achievement of disease control and minimization of the risk for future exacerbation. Despite using medium/high dose of inhaled corticosteroids (ICS) in fixed combination with long-acting beta-2 agonists (LABA), many patients still do not achieve an adequate level of disease control and remain at risk of exacerbations. Disease severity may be related to poor treatment adherence or improper inhaler technique. LAMA is suggested as the first add-on therapy to moderate dose ICS + LABA (GINA 2024), called as triple therapy. GINA recommends triple therapy (LAMA to ICS/LABA) as a further option at step 4 and as first choice at step 5. Therefore, it is useful to know strategy this treatment and adequate indicate free and fixed triple therapy in patients with bronchial asthma. It offers to achieve therapeutic control of asthma. Despite evidence of its efficacy and safety, inhaled triple therapy (ITT) is still not mostly used in patients with asthma.

Key words: asthma control, inhaled triple therapy, therapeutic control of asthma.

Úvod

Liečbu bronchiálnej astmy, ktorá by mala byť personalizovaná a zároveň založená na dôkazoch, každoročne aktualizuje GINA (Global Initiative for Asthma). Jej prvotným cieľom je dosiahnuť kontrolu astmy a minimalizovať ďalšie exacerbácie. Práve preto od roku 2017 GINA odporúča v štádiu stredne ťažkej, nedostatočne kontrolovanej bronchiálnej astmy u dospelých ≥ 18 rokov pridať aj LAMA k aplikovanej duálnej liečbe ICS/LABA vo fixnej duálnej kombinácii (FDC, fixed dual combination) (1). Klinickými štúdiami sa čoraz viac potvrdzuje priaznivý účinok inhalačnej triple terapie (ITT) v liečbe astmy, na zlepšenie kvality života

a zníženie priamych a nepriamych nákladov liečby astmatikov. Lepšiu adhérenciu k liečbe a aditívny účinok trojkombinácie LABA+LAMA+ICS ponúka práve fixná triple terapia (LABA/LAMA/ICS (známa ako single inhaler triple therapy, SITT, „closed triple therapy“). Fixná inhalačná triple terapia zabezpečuje terapeutickú adhérenciu, a tak je výhodnejšia pre pacientov s astmou, v porovnaní s liečbou LABA+LABA+ICS oddelenými inhalátormi (2). ITT terapiu môžeme použiť ešte pred indikáciou biologickej liečby astmy, či pred indikáciou vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov a/alebo perorálne podávaných kortikosteroidov. V roku 2024 GINA odporúča inhalačnú triple terapiu po prvýkrát v histórii ako

doplňujúcu alternatívu k liečbe stredne až vysoko dávkovaného ICS/LABA vo 4. kroku a v liečbe astmy v 5. kroku u astmatikov ≥ 12 rokov pri nedostatočnej kontrolovanej astme (3).

LAMA v liečbe astmy

Rodrigo et al. sa vo svojej štúdii uverejnenej už v roku 2003 pokúšali zaradiť na centrálnom príjme do liečby ťažkej nekontrolovanej astmy u dospelých aj inhalačné krátkodobo pôsobiace anticholínergikum, konkrétne ipratropium, a nazvali ju triple drug protocol. Zistili, že použitím tohto liečebného protokolu došlo u ťažkých astmatikov k zlepšeniu pľúcnych funkcií a redukcii počtu hospitalizácií (4). Muskarínové antagonisty delíme podľa dĺžky ich účinku (duration of action – DOA) na krátkodobo (short-acting = SAMA s DOA 4 – 8 hodín, neselektívny účinok na M1, M2 a M318 receptory, napr. ipratropium) a dlhodobo pôsobiace (long-acting = LAMA s DOA ≥ 24 hodín, napr. tiotropium, glycopyrronium, umeclidinium). LAMA inhibuje muskarínové receptory v hladkej svalovine inhibíciou receptorov M1 a M3 redukuje tonus hladkej svaloviny, a pôsobí tak bronchodilatačne. Inhibíciou M2 receptorov sa navodí bronchodilatácia (5). Tiotropium ako prvé LAMA (long-acting muscarinic agonist) je na trhu od začiatku 21. storočia. Vykazuje signifikantne silnejšiu afinitu (6 až 20-krát) k M receptorom, najmä k M1 a M3, pričom na M3 má až 35-hodinový polčas rozpadu. Prvé klinické využitie LAMA bolo v liečbe CHOCHP. Majú okrem nepriameho bronchodilatačného účinku aj schopnosť redukcie sekrécie (bez vplyvu na viskozitu hlienov) a hypertrofiu hlienových žliaz v dýchacích cestách. LAMA spôsobujú relaxáciu hladkej svaloviny dýchacích ciest blokádou acetylcholínovej aktivity na receptoroch veľkých aj malých dýchacích ciest, glandulárnych, epitelálnych aj iných buniek pľúcneho tkaniva (6). LAMA okrem iného inhibujú migráciu alveolárnych neutrofilov, znižujú hladinu IL-6 (interleukín-6), TNF- α (tumor necrosis factor- α) a LT B4 (leukotrién B4) in vitro a v bronchoalveolárnej laváži, čím preukazujú aj protizápalový účinok (7). Pridaním LAMA k LABA môžeme využiť interferenciu adrenergických a M receptorov, a tak sa dosiahne výraznejšia bronchodilatácia v porovnaní s osobitnou, samostatnou aplikáciou LABA a LAMA, znižuje sa riziko tachykardie navodenej beta-agonistami (LABA) (8). Kombinácia LABA/LAMA v FDC (TIO/olodaterol) synergicky relaxuje dýchacie cesty na úrovni malých a stredných bronchov (9, 10, 11). Štúdiou sa poukázal priaznivý účinok pridaného tiotropia jedenkrát denne v dennej dávke 5 μ g k predchádzajúcej liečbe ICS/LABA (redukcia ťažkých exacerbácií astmy, predĺženie času do prvej ťažkej exacerbácie astmy, prvej epizódy zhoršenia astmy (9). Protizápalový a antiproliferačný účinok LAMA (12, 13, 14) pri redukcii remodelácie dýchacích ciest alergénmi (12, 15) sa demonštroval na zvieracích modeloch). LAMA a ICS synergicky zlepšujú relaxáciu senzitizedovaných stredných a malých bronchov (12).

Farmakologické interakcie medzi muskarínovými antagonistami, ICS a/alebo LABA podporujú použitie LAMA v liečbe bronchiálnej astmy (16). Pridanie LAMA do liečby astmy podporuje aj synergická interakcia LAMA a LABA (16). LAMA ako doplnková možnosť v manažmente astmy sa v súčasnosti čoraz viac spája do SITT (single inhaler triple therapy, „fixed triple therapy“) (17). V štúdii CAPTAIN bol použitý umeclidinium (62,5 μ g) k ICS+LABA v jednom inhaleri ako triple terapia, pričom sa

potvrdilo zvýšenie FEV1 u pacientov s eozinofiliou a zvýšeným FeNO. Avšak liečba bez ICS, čiže LAMA v monoterapii, zvyšuje riziko exacerbácie ťažkej astmy a má len minimálny antiinflatórny účinok (12, 18). Ďalšia štúdia poukázala na profit inhalácie TIO popri ICS v skupine astmatikov s miernou astmou. Lepšiu odpoveď (až 60 % superioritu) na liečbu TIO zistili u non-T2 pacientov, čiže u pacientov s nízkym počtom eozinofilov v spúte v porovnaní s kontrolnou skupinou s placebom + ICS (40 % superiorita) (19). Štúdia GraziaTinA-asthma hodnotila tiotropium (Respimat, SMI) v dávkach 5 a 2,5 μ g u pacientov s miernou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou nastavenou na ICS v dávkach 200 – 400 μ g denne. Potvrdila, že podávanie TIO jedenkrát denne bolo efektívne, bezpečné a tolerovateľné v porovnaní s placebom (20).

Cieľ liečby – kontrola astmy s použitím LAMA

Už v roku 2017 odporučila GINA podávanie tiotropia (LAMA) k vysoko dávkovaným ICS/LABA („high ICS/LABA“) pri nedostatočne kontrolovanej ťažkej astme na kontrolu symptómov a minimalizáciu budúcich rizík u dospelých astmatikov (1). TIO v dávke 5 μ g jedenkrát denne ako dodatočná liečba s ICS/LABA v roku 2018 odporučila GINA u dospelých astmatikov (≥ 18 rokov), ale aj u detí ≥ 12 rokov pri anamnéze astmatických exacerbácií. Podľa dostupnej evidencie z klinických štúdií je zjavné, že pridanie tiotropia predlžuje čas do výskytu ďalšej ťažkej exacerbácie astmy (21). V roku 2019 GINA indikovala inhalačnú aplikáciu TIO v kroku 4 a 5 k „high ICS/LABA“ pri anamnéze exacerbácií u astmatikov už ≥ 6 rokov, nakoľko použitie orálnych kortikosteroidov (OCS) pri manažmente exacerbácií astmy zvyšujú predispozíciu ich nežiaducich účinkov (22). Ďalšie štúdie poukázali na priaznivý účinok pridaného tiotropia jedenkrát denne v dennej dávke 5 μ g k predchádzajúcej liečbe ICS/LABA (redukcia ťažkých exacerbácií astmy, predĺženie času do prvej ťažkej exacerbácie astmy, prvej epizódy zhoršenia astmy (9). V iných pozorovali zlepšenie kontroly astmy o 42,2 % v sledovanom súbore, ale aj zníženie počtu urgentných ošetrovaní a hospitalizácií o 46,9 a 50,0 % (10, 23). Aj ďalšia štúdia poukázala na priaznivý účinok pridaného tiotropia jedenkrát denne v dennej dávke 5 μ g k predchádzajúcej liečbe ICS/LABA (redukcia ťažkých exacerbácií astmy, predĺženie času do prvej ťažkej exacerbácie astmy, prvej epizódy zhoršenia astmy (9).

V kroku 4 a 5 v liečbe astmy podľa GINA 2021 pri frekventovanej astmatickej symptomatike bolo možno zvýšiť ICS do maximálnych inhalačných dávok. Ak u pacienta nedošlo k stabilizácii, mohli v liečbe použiť LAMA (konkrétne tiotropium) (24).

Dve štúdie skúmajúce účinok beklometazón/formoterol/glycopyrronium v jednom inhalátore podávanom dvakrát denne astmatikom so stredne ťažkou až ťažkou nekontrolovanou astmou potvrdili signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií v porovnaní s kombináciou beklometazón/formoterol (26).

Štúdia ARGON zisťovala efektivitu a bezpečnosť vysoko dávkovanej fixnej kombinácie LABA/LAMA/ICS použitím inhalátora Enerzair Breezhaler jedenkrát denne v porovnaní s FP/SAL (dvakrát denne) s tiotropiom (jedenkrát denne). Triple vysoko dávkovaná liečba viedla signifikantne k zlepšeniu kvality života, zvýšeniu pľúcnych funkcií, kontrole astmy a redukovala stredne ťažké exacerbácie (13). Tiotropium podávaný jedenkrát denne bol taktiež rovnako účinný ako ICS pri liečbe

miernej astmy s nízkym zastúpením eozinofilov v spúte (14), čo sa neskôr odrazilo na potrebe identifikácie fenotypu astmy.

Mangia et al. porovnávali FDC a zamerali sa na pacientov s nedostatočne kontrolovanou, ťažkou, perzistujúcou astmou nastavených na inhalačnej triple kombinácii LABA, LAMA a na vysoko dávkovaných ICS s FDC ICS/LABA spolu s LAMA v samostatne podávanom inhalátore. Potvrdili vyššiu efektivitu so signifikantnou redukciou exacerbácií pri fixnej trojkombinácii s vysoko dávkovaným ICS (IND/GLY/MF – jedenkrát denne) v porovnaní s FP/SAL (dvakrát denne) + TIO (jedenkrát denne) alebo FP/SAL (dvakrát denne) alebo MF/IND (jedenkrát denne), pričom inhalačná triple terapia zabezpečila vyššiu adhérenciu k liečbe (27).

Štúdia IRIDIUM poukázala na signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií pri jedenkrát denne aplikovanej liečbe mometazón/indakaterol/glykopyrónium so strednými a vysokými dávkami ICS v porovnaní s dvakrát denne inhalovanou FDC v zložení vysoko dávkovaného FP/SAL. Stredne a vysoko dávkovaná triple liečba mala podobné výsledky zlepšenia sledovaných ukazovateľov (28).

Podľa výsledkov štúdie CAPTAIN, liečba ITT flutikazón/umeclinídiu/vilanterol (jedenkrát denne) taktiež zlepšila pľúcne funkcie u pacientov s nekontrolovanou astmou v porovnaní s FF/VI (18).

V štúdi TRIMARAN boli sledovaní pacienti na liečbe beklometazón dipropionát/formoterol furoát (BD/F) a extra-fine BDP/F/G v jednom inhalátore (G, LAMA) podávaných dvakrát denne. V štúdi TRIGGER boli randomizovaní pacienti s ťažkou astmou na liečbe BDP/F, extra-fine BDP/F/G a extrafine BDP/F so samostatným tiotropiom. Obe štúdie (TRIMARAN, TRIGGER) zistili redukciu ťažkých exacerbácií astmy a zlepšenie a stabilizáciu pľúcnych funkcií (29, 30). Triple liečba (LABA/LAMA/ICS) tak stabilizovala nekontrolovanú astmu s dosiahnutím jej kontroly a zlepšením pľúcnych funkcií pridaním LAMA.

Vzhľadom na predchádzajúce dôkazy priaznivého bronchodilatačného, ale aj protizápalového vplyvu v liečbe astmy s poznaním fenotypov astmy je potrebné správne a hlavne včas indikovať LAMA u vybranej skupiny astmatikov. Ukazuje sa, že nielen nedostatočne kontrolovaní, ťažkí astmatici, ale aj tzv. non-T2 astmatici (neutrofilní, s nízkym počtom eozinofilov v spúte), vekovo starší, môžu inhaláciou LAMA s ICS alebo LAMA k ICS/LABA dosiahnuť lepšiu a stabilnejšiu kontrolu astmy, ideálne v jednom inhalátore. Samozrejme, máme možnosť aj indikovať biologickú liečbu, avšak tá má svoje indikačné špecifiká a je ešte stále cenovo výrazne drahšia (2, 3).

Pridaním LAMA v inhalačnej triple terapii sa môžu naopak redukovat dávky ICS, aj dávky OCS po dosiahnutí kontroly astmy. Liečba CS má vplyv na vlastnú tvorbu kortizolu, pričom dochádza aj pri liečbe ICS k supresii hypotalamo-pituitárnej osi (31). V tabuľke 1 sú uvedené denné dávky ICS, ktoré môžu spôsobiť 20 % supresiu tvorby kortizolu. Na jej podklade možno konštatovať, že jedenkrát denne dávkované ICS (napr. flutikazón furoát, mometazón, ciklezonid, budezonid) sú výrazne bezpečnejšie ako dva- a viackrát denne dávkované ICS (31).

V štúdi Daley-Yates uvádza, že ICS majú identickú účinnosť pri rozdielnej, ekvivalentnej terapeutickú dávke. Ich relatívnu účinnosť ovplyvňuje aj samotný inhalátor (inhalovaná, dopravená dávka, delivered lung dose) a čas na dosiahnutie usadenia ICS (pulmonary residency time). ICS sa líšia rozdielnym trvaním nástupu a pôsobenia v dýchacích

cestách. Poukázal na vzťah afinity väzby na GR receptor so stredopásmovou nominálnou terapeutickou dennou dávkou (31). Ďalším faktorom, ktorý vplyva na systémový účinok ICS, je ich lipofilita (31).

Triple terapia: FDC (ICS/LABA) + LAMA versus SITT

Ak sa vyskytujú astmatické prejavy častejšie ako raz týždenne, môžeme do liečby pridať od roku 2021 podľa odporúčaní GINA dlhodobu pôsobiace bronchodilatancium (LABA), ideálne do fixnej kombinácie (FDC, fixed-dose combination). FDC ICS/LABA v jednom inhalátore zabezpečí lepšiu adhérenciu v liečbe astmy v porovnaní s použitím osobitných inhalátorov pre LABA a ICS (3, 32, 33).

Charakteristiky nedostatočne kontrolovanej astmy uvádza tabuľka 2, upravená podľa Chapmana et al. (34).

Použitie len jedného inhalátora pri FDC ICS/LABA, ale aj pri triple LABA/LAMA/ICS (single inhaler triple therapy, SITT, „closed triple therapy“) zabezpečuje lepšiu adhérenciu a zvládnutie inhalačnej techniky (3). Napríklad, viac ako 70 % dospelých kanadských astmatikov má nedostatočnú adhérenciu s tendenciou nadužívania antiastmatickej liečby, čo znižuje jej bezpečnosť a komplikuje celkový stav komorbiditou (najmä kardiovaskulárnou), častými príznakmi až exacerbáciami astmy s negatívnym dosahom na kvalitu života a socioekonomické postavenie (34). Na obrázku 1 sú uvedené výhody a nevýhody voľnej (minimálne dva použité inhalátory pri liečbe astmy) a fixnej (použitie len jedného inhalátora v liečbe astmy, SITT) inhalačnej triple terapie astmy (34).

Suboptimálna inhalačná liečba zhoršuje až u 70 % pacientov kontrolu astmy, zvyšuje riziko exacerbácií, ako aj hospitalizácií, návštev na centrálnych príjmoch (35, 36). Od roku 2021 GINA odporúčala pridať LAMA u dospelých astmatikov (≥ 18 rokov) k liečbe ICS/LABA, ak aj napriek dobrej adhérencii k FDC ICS/LABA so strednou až vysokou dávkou ICS dochádza k symptomaticke alebo exacerbáciám astmy (24, 34).

Prechodne možno síce zvládnuť nedostatočnú kontrolu astmy záchranným režimom MART (Maintenance And Reliever Therapy – s ICS/formoterol) pomocou dávok ICS-formoterol 6 mcg (čiže 4,5 mcg dodanej dávky) v jednej inhalácii pri astmatickej symptomaticke. Maximum celkovo podaných inhalácií počas dňa (pravidelne + podľa potreby) je pri podaní FDC budezonid/formoterol dvanásť inhalácií (čiže pre budezonid/formoterol 200/6; dodaná jednotlivá dávka 160/4,5 mcg, to znamená 12 inhalácií s celkovou dennou dávkou 76 mcg formoterolu,

Tab. 1. Denná dávka ICS, ktorá by spôsobila 20 % supresiu kortizolu (31)

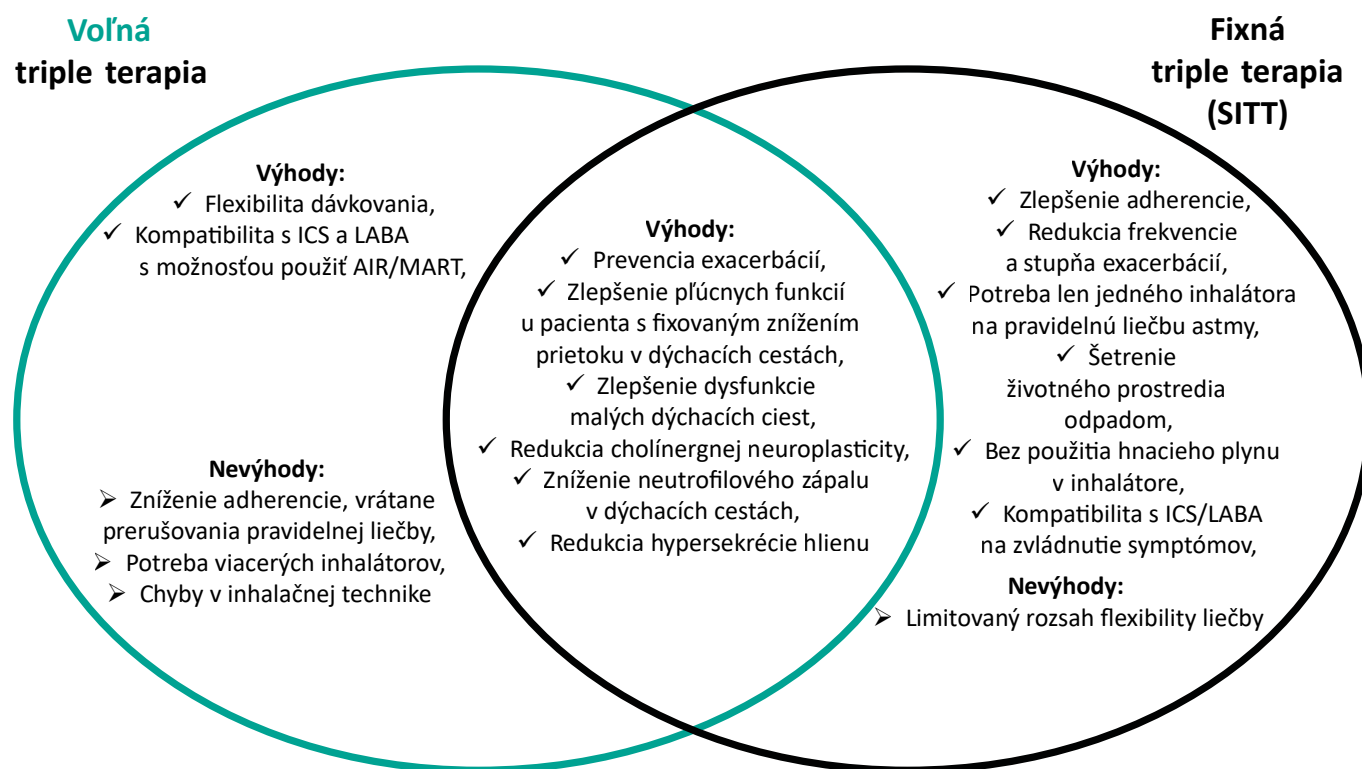
Kortikosteroid/typ inhalátora	Denná dávka, ktorá by mohla spôsobiť 20 % supresiu kortizolu ($\mu\text{g}/\text{deň}$)
Flutikazón furoát DPI	580
Mometazón furoát DPI	660
Flutikazón propionát DPI	900
Beklometazón dipropionát HFA MDI	390
Beklometazón dipropionát CFC MDI	500
Ciklezonid HFA MDI	1200
Budezonid DPI	600
Triamcinolon acetamid CFC MDI	700
Flunizolid HFA MDI	700
Flunizolid CFC MDI	1500

Tab. 2. Symptómy nedostatočne kontrolovanej bronchiálnej astmy a ich frekvencia, pričom stačí prítomný jeden z nich na splnenie kritéria vysoko pravdepodobne nedostatočne kontrolovanej astmy (upravené podľa Chapmana et al. (34)

Charakteristika nedostatočne kontrolovanej bronchiálnej astmy	Frekvencia alebo hodnoty
Denné symptómy	≥ 2 denne za týždeň
Nočné symptómy	≥ 1 nočná za týždeň
Fyzická aktivita	Limitovaná
Exacerbácie	Ťažké alebo frekventované, s narušením kvality života (užívanie OCS, návšteva centrálneho príjmu, hospitalizácie)
Práceschopnosť	Každá pre diagnózy bronchiálnej astmy
Potreba užitia uvoľňovača (SABA alebo ICS-formoterol)	> 2 dávky za týždeň
FEV1 alebo PEF	< 90 % osobnej najlepšej hodnoty
Diurnálne rozdiely PEF	≥ 10 – 15 % (vypočítanie: najvyššia osobná hodnota PEF mínus najnižšia osobná PEF najvyššia osobná hodnota × 100 =), počas rána a noci, určená z hodnôt za obdobie > 2 týždne
Eozinofily v spúte	≥ 2 – 3 %

Skratky: SABA – krátkodobý pôsobiaci uvoľňovač bronchodilatátor (short-acting beta-adrenergic agonist); ICS – inhalačný kortikosteroid; OCS – orálny kortikosteroid; FEV1 – objem úsilného výdychu za prvú sekundu (forced expiratory flow in one second); PEF – vrcholový expiračný prietok (peak expiratory flow)

Obr. 1. Výhody a nevýhody voľnej (minimálne dva použité inhalátory) a fixnej (použitie len jedného inhalátora, SITT) inhalačnej triple terapie astmy u pacientov s nedostatočnou kontrolou astmy (34)



Skratky: LABA – dlhodobý pôsobiaci uvoľňovač, bronchodilatátor (long-acting beta-adrenergic agonist); ICS – inhalačný kortikosteroid; AIR – „protizápalový uvoľňovač“ (Anti-Inflammatory Reliever); MART – „hlavná pravidelná a (navyše aj záchranná) uvoľňovacia liečba“ (Maintenance And Reliever Therapy)

čiže 54 mcg dodanej dávky) (37). MART režim účinkuje ako pri eozinofilovej, tak aj pri non-eozinofilovej astme (3).

Rovnako urgentnú inhaláciu nízko dávkovaným ICS-formoterolom (čiže „kombinovaným záchranným inhalátorom“) s protizápalovým a uvoľňovacím (bronchodilatačným) účinkom vie popri inej inhalačnej antiastmatickej liečbe (kombinácii ICS, LABA, LAMA) astmatik použiť v prípade zhoršenia symptomatiky astmy, prípadne pred námahou alebo expozíciou alergénu, spúšťaču astmatických ťažkostí. Túto kombináciu ICS-formoterol nazývame AIR (Anti-Inflammatory Reliever) a podobne redukuje riziko exacerbácie (3). Režimy AIR aj MART redukujú

riziko exacerbácií (obsahujú ICS) v porovnaní s použitím SABA (len s bronchodilatačným účinkom), pričom už GINA 2023 začala uprednostňovať AIR a MART pred užívaním SABA popri pravidelnej inhalačnej antiastmatickej liečbe dospelých aj detí ≥ 6 rokov (38). Aplikáciou LABA (formoterol) v AIR/MART režimoch sa dosiahne dlhšie trvajúci bronchodilatačný účinok v porovnaní s podaním SABA (3, 38).

Aj GINA 2024 dáva do popredia personalizovaný manažment liečby astmy podobne ako podľa GINA 2023 (3, 38). Pridať LAMA k FDC ICS/LABA ako triple terapiu (ITT) alebo indikovať priamo fixnú trojkombináciu LABA/LAMA/ICS (single inhaler triple therapy, SITT) už aktuálne odporúča GINA

od kroku 4 při častých exacerbacích. SITT má vysokou pravděpodobnost redukovat použití AIR nebo SABA při symptomatice bronchiální astmy (3).

Liečbu teofylínmi už GINA neodporúča, ako aj perorálnu liečbu salbutamolom (v tabletách, sirupe). Na podklade výsledkov štúdie Mortimera et al. (39) GINA 2024 neodporúča perorálne podávané teofylíny a salbutamol, pretože majú pomalý nástup účinku, nedostatočne upravujú symptómy astmy v porovnaní s inhalačnými bronchodilatanciami, majú aj viac nežiaducich účinkov a neovplyvňujú zápal v dýchacích cestách, ktorý je charakteristický pre bronchiálnu astmu (3). Preto je inhalačné podanie základom liečby astmy, ktoré minimalizuje systémové účinky (3). Neodporúča sa ani nebulizácia so SABA, pretože:

- zvyšuje riziko vzniku ťažkých exacerbácií (návšteva a opakované návštevy na urgentných príjmoch, hospitalizácia/hospitalizácie pre astmu),
- zvyšuje riziko mortality pre astmu,
- zvyšuje riziko prenosu infekcie (aj potenciálne riziko u členov rodiny) (3).

SABA podávané v tlakových aerosolových dávkovačoch, inhalátoroch (pressurised metered-dose inhaler, pMDI) a nadstavcom (spacerom) majú rýchlejší účinok a menšie riziko. Preto sa dáva do popredia MART režim už u detí nad 6 rokov (3).

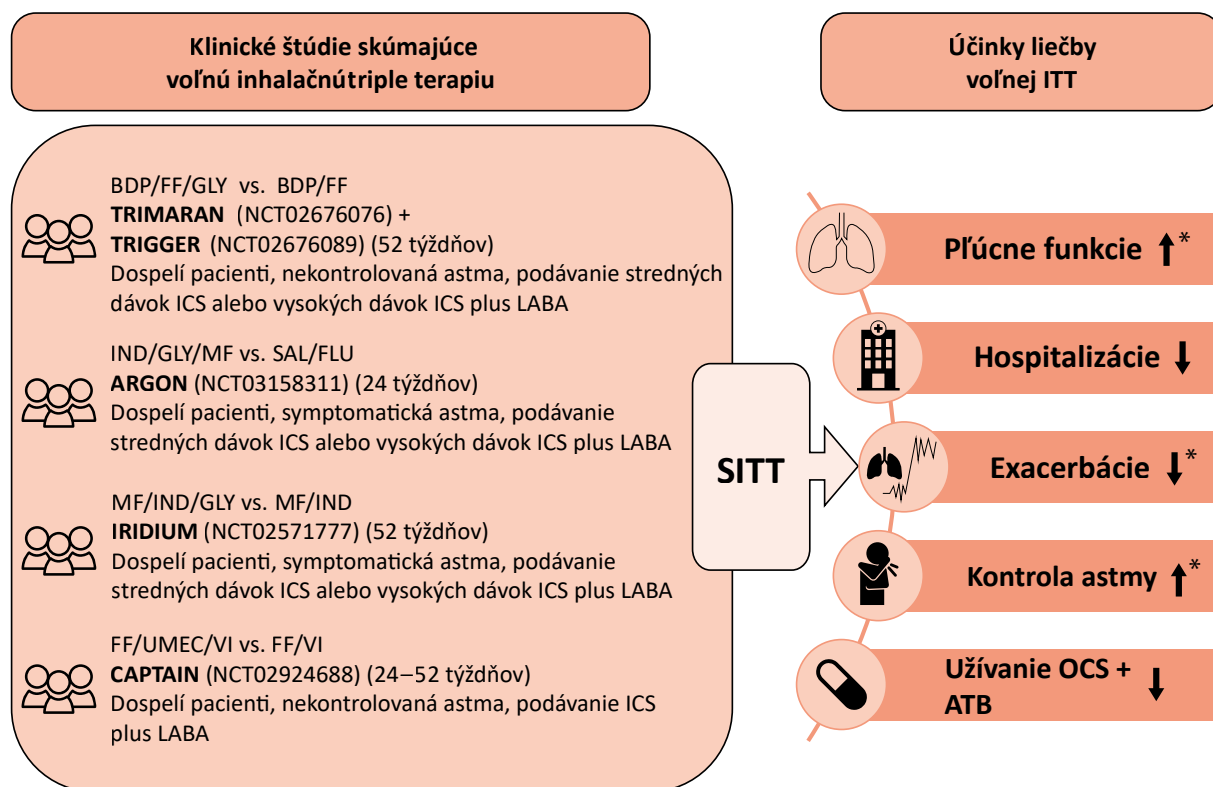
Pre dostatočnú kontrolu astmy je tiež dôležitý výber typu inhalátora. Preto je ideálne voliť len jeden typ inhalátora v prípade liečby viacerými inhalátormi. Ak sa volí pri liečbe astmy používanie viacerých inhalátorov, dochádza k významnejšej chybovosti pri inhalačnej technike a zvyšuje

sa riziko bludného kruhu nedostatočne kontrolovanej astmy. U detí ≤ 5 rokov a starých ľudí nie sú vhodné tzv. práškové inhalátory (dry powder inhalers, DPIs), u pacientov s artritídou, postihnutím svalov je sťažená aplikácia pomocou pMDIs. Pacienti s tremorom rúk majú problém s podaním kapsulových inhalátorov. Pochopiteľne, vždy je nutné zamerať sa na opakovanú kontrolu techniky inhalácie u každého astmatika. Zároveň treba myslieť na životné prostredie, ktoré je zaťažené používanými plastovými inhalátormi, hlavne plnenými hnacím plynom (pMDI 25-násobne viac) (3).

Navyše klinickými štúdiami bola zistená nielen účinnosť, ale aj bezpečnosť LAMA v inhalačnej triple terapii v detskej populácii ≥ 6 rokov. Preto GINA 2024 odporúča pridať tiotropium k ICS/LABA do triple terapie aj vo veku 6 – 11 rokov a starších od kroku 4 (3).

Avšak ITT ponúka kontrolovanú, minimálne symptomatickú až asymptomatickú liečbu astmy s dosiahnutím terapeutickú adhérencie. Pacienti nastavení na ITT liečbu astmy nemusia často používať SABA alebo tzv. AIR/MART režim ako záchrannú liečbu, ktoré môžu mať nežiaduci vplyv na kardiovaskulárny systém. Nežiaduce účinky LAMA, anticholinergickej liečby (napr. suchosť v ústach, retencia moču, hyperplázia prostaty) sú zriedkavé (40). Ani ITT v porovnaní s FDC nemá vyššiu frekvenciu nežiaducich účinkov (41, 42, 43, 44, 45). Chapman et al. odporúčali SITT jedenkrát denne v jednom inhalátore, ktorá umožňuje dosiahnuť kontrolu ťažkej astmy vysokou adhérenciou, redukovaním odpadu a šetrením životného prostredia (34, 46). Už štúdie TRIMARAN a TRIGGER potvrdili priaznivý účinok SITT (30). Wechsler a Oppenheimer zhrnuli výsledky štúdií a výsledky liečby voľnej a fixnej inhalačnej triple terapie u astmatikov, pozri obrázky 2 a 3 (12).

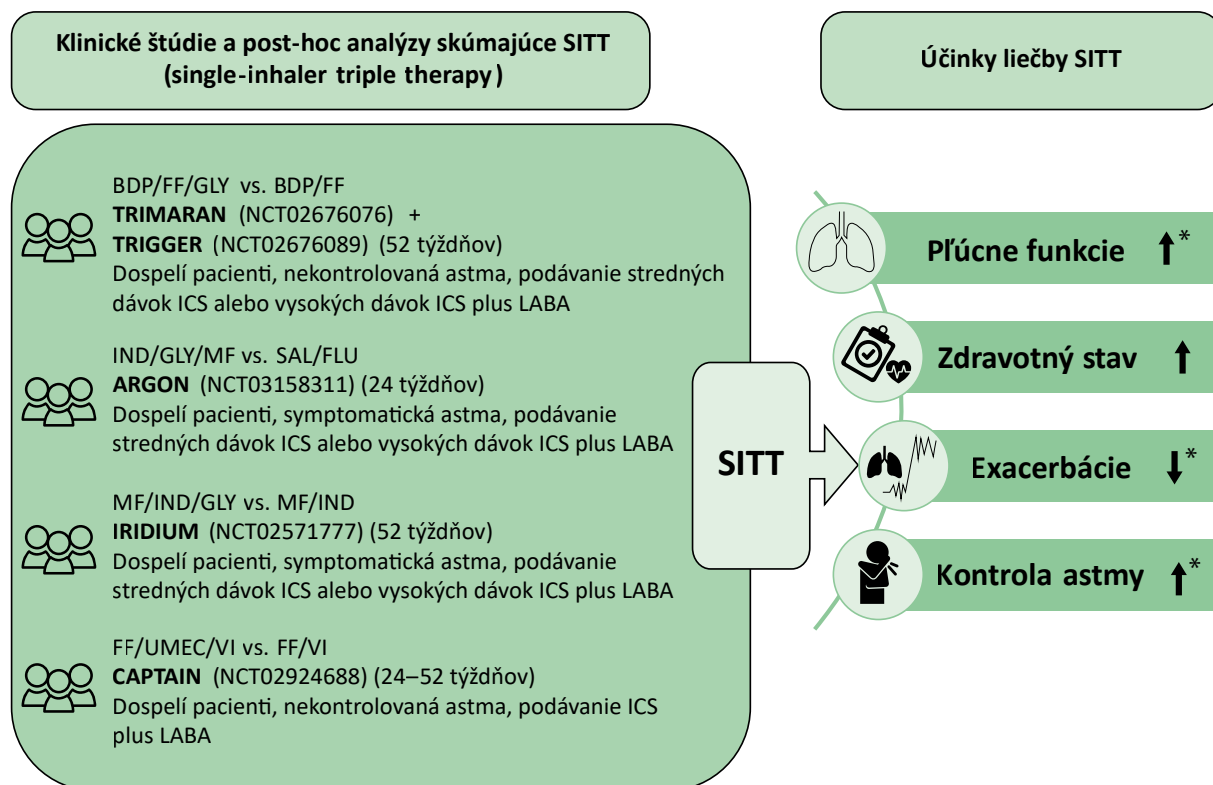
Obr. 2. Účinok voľnej inhalačnej triple terapie astmy verus ICS plus LABA na pľúcne funkcie a symptómy u pacientov s astmou (12)



*výsledky boli štatisticky významné. Pľúcne funkcie – významnosť definovaná 95 % CI a P-hodnotou; exacerbácie – významnosť definovaná P-hodnotou; kontrola astmy – významnosť definovaná P-hodnotou

Skratky: FLU – fluticasone; ICS – inhaled corticosteroid; LABA – long-acting β_2 -agonist; OCS – oral corticosteroid; SAL – salmeterol; TIO – tiotropium

INZERCE

Obr. 3. Účinek SITT v léčbě astmy verus ICS plus LABA na plicní funkce a symptómy u pacientů s astmou (12)

*výsledky boli štatisticky významné. Pľúcne funkcie – významnosť definovaná 95 % CI a P-hodnotou, exacerbácie – významnosť definovaná 95 % CI, kontrola astmy – významnosť definovaná P-hodnotou. Skratky: BDP – beclomethasone dipropionate; CI – confidence interval; FF – fluticasone furoate; FLU – fluticasone; GLY – glycopyrronium; ICS – inhaled corticosteroid; IND – indacaterol; LABA – long-acting β_2 -agonist; MF mometasone furoate; SAL – salmeterol; UMEC – umeclidinium; VI – vilanterol

Bagnasco et al. v štúdiu analyzujúcej dotazníky (314 dotazníkov od lekárov liečiacich astmu) týkajúce sa skúseností s liečbou astmy zistili, že len 35,7 % lekárov odporúčalo inhalačnú triple terapiu (ITT) ako relevantnú možnosť liečby astmy. K ITT 61,8 % z nich sa prikláňalo, len ak nedosiahli kontrolu astmy pomocou „high ICS/LABA“. Až 81,2 % z nich súhlasilo s optimalizáciou inhalačnej liečby a indikáciou ITT ešte pred indikáciou biologickej liečby (2).

Kedy indikovať triple v liečbe astmy?

LAMA indikujeme do liečby astmy, ak stále pretrváva pri liečbe ICS/LABA obštrukcia v dýchacích cestách („airflow limitation“). V porovnaní s CHOCHP sa LAMA preferenčne indikovala u pacientov s anamnézou súčasného, aktívneho alebo zanechaného fajčenia s fixovanou obštrukciou a iným typom zápalu ako Th2. Napriek tomu štúdie doteraz nepreukázali významné rozdiely v účinnosti u ostatných, bez vymenovaných charakteristík (47). Pre nepriamy bronchodilatačný účinok (znižuje tonus hladkej svaloviny), redukciu hyperplázie, neuronálnu plasticitu mediovanej LAMA svojou anticholinergickou aktivitou sa odporúča včas zaradiť triple terapiu pri stredne ťažkej astme. Dosiahneme tak ústup symptómov, lepšiu kontrolu astmy, zredukuje sa potreba častej záchrannnej liečby a problematickej meniacej liečby „step up“ a „step down“ pomocou fixnej dvojkombinácie ICS/LABA (17).

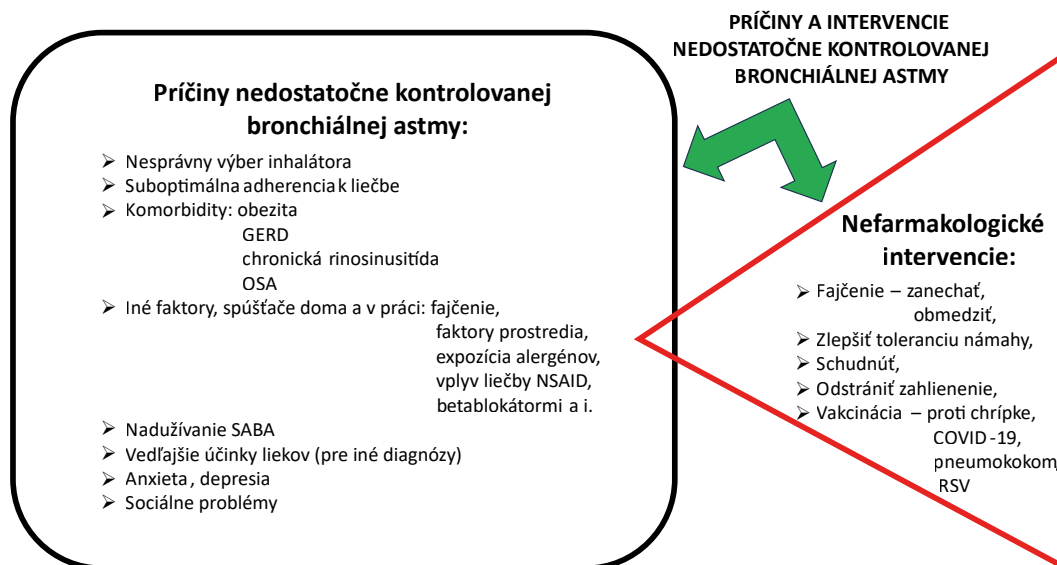
Výber fixnej ITT nám umožňuje „step down“ dávkovanie ICS, čiže namiesto vysokých dávok ICS v FDC ICS/LABA použiť stredne vysoké dávky ICS v ITT (2).

Ideálne je u nedostatočne kontrolovanej astmy ísť na ITT zo stredne dávkovaného ICS/LABA. Mali by sme sa ju snažiť presadzovať, ak sa dosiahla vysoká až maximálna dávka ICS/LABA. Použitím ITT s LAMA možno pri stabilizácii astmy redukovat vysoké dávky ICS („step down“). Treba si uvedomiť individuálne klinické parametre (48), ako sú redukcia exacerbácií, kontrola symptómov astmy, zlepšenie kvality života, pľúcnych funkcií, ktoré možno dosiahnuť synergickou efektívnosťou LAMA použitím inhalačnej triple terapie (2).

Jednou z výziev v liečbe ťažkej astmy je tiež poznať jej endo/fenotypové charakteristiky a definovať ich pred indikáciou finančne náročnej biologickej liečby. GINA 2024 síce neuvádza nutnosť nasadenia triple terapie pred biologickou liečbou, ale viaceré klinické štúdie poukazujú na jej komplexné, zdravotno-socio-ekonomické výhody (2). Aj počas biologickej liečby možno meniť inhalačnú triple terapiu na FDC ICS/LABA (deeskalácia liečby) pri stabilizácii astmy (2). Naopak, ju možno zväžiť aj pri doterajšej biologickej liečbe s FDC, pri ktorej dochádza k zhoršeniu symptomatiky astmy, pričom treba pátrať po príčine zhoršenia (Obr. 4) (3).

Bagnasco et al. zistili v spomínanej dotazníkovej štúdiu, že inhalačná triple terapia si stále nenašla svoje postavenie (len u 71,3 % respondentov) a je nedocenená (2). Podobné výsledky uvádza aj SANI (Severe Asthma Network Registry) v Taliansku, kde použitie LAMA v ITT zaznamenali len u 40 % pacientov s ťažkou bronchiálnou astmou, aj pri užívaní biologickej liečby (49). Preto treba čo najefektívnejšie integrovať výsledky štúdií do klinickej praxe a zväžiť prídanie LAMA do liečby astmy.

Obr. 4. Příčiny a intervence nedostatočně kontrolované bronchiální astmy, upravené podle GINA 2024 (3)



Záver

Perzistujúca obštrukcia v dýchacích cestách a vysoká variabilita pľúcnych funkcií s narastaním symptomatiky astmy a jej exacerbáciami sú prediktívne faktory pre indikáciu ITT, ktorá redukuje exacerbácie a zlepšuje pľúcne funkcie. Inhalačná triple terapia dokáže zlepšiť kvalitu života astmatikov. Touto liečbou možno predísť

nežiaducim návštevám na urgentných príjmoch a hospitalizáciám, či už pre stabilizáciu samotnej bronchiálnej astmy alebo riziko zhoršenia hlavne kardiovaskulárnych komorbidít pri nedostatočnej kontrole astmy. Inhalačná triple terapia v liečbe astmy by si pre uvedené dôvody mala nájsť svoje miesto v pneumologickej aj alergologickej praxi.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmu:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2017-GINA.pdf>.
- Bagnasco D, Ansotegui I, Baiardina I, et al. Triple inhaled therapy in asthma: Beliefs, behaviours and doubts. *Pulm Pharmacol Therap.* 2024;87:102333. doi: 10.1016/j.pupt.2024.102333. Epub 2024 Nov 19.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple Inhaled Drug Protocol for the Treatment of Acute Severe Asthma*. *CHEST.* 2003;123(6):1908-15.
- Aalbers R, Park HS. Positioning of long-acting muscarinic antagonists in the management of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(5):386-393.
- Gosens R, Gross N, Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J.* 2018;52:1701247.
- Quirce S, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Anticholinergics for treatment of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:84-93.
- Haney S, Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31:181-196.
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198-1207.
- Luz MI, Aguiar R, Morais-Almeida M. The reality of LAMAs for adult asthmatic patients. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Nov;14(11):1087-1094. doi: 10.1080/17476348.2020.1794828. Epub 2020 Jul.
- Calzetta A, Coppola B, et al. The Impact of Muscarinic Receptor Antagonists on Airway Inflammation: A Systematic Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2021;16:257-279.
- Wechsler ME, Oppenheimer JJ. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β_2 -agonist) in asthma patients: a narrative review. *Journal of asthma.* 2023;60(9):1633-1645.
- Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: a randomised, phase IIIb, non-inferiority study (ARGON) [published correction appears in *Respir Med.* 2020 Dec;175:106186]. *Respir Med.* 2020;170:106021.
- Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2009-2019.
- Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, Zaagsma J. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur Respir J.* 2007;30(4):653-661.
- Cazzola M, Puxeddu E, Matera MG, Rogliani P. A potential role of triple therapy for asthma patients. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(11):1079-1085.
- Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC), M.M. Cloutier, A.P. Baptist, K. V. Blake, E.G. Brooks, T. Bryant-Stephens, E. DiMango, A.E. Dixon, K.S. Elward, T. Hartert, J.A. Krishnan, R.F. Lemanske Jr., D.R. Ouellette, W.D. Pace, M. Schatz, N.S. Skolnik, J.W. Stout, S.J. Teach, C.A. Umscheid, C.G. Walsh, 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the national asthma education and prevention Program coordinating committee expert panel working group, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(6):1217-1270.
- Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):69-84. -1.Epub 2020 Sep 9. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Jan 4; PMID: 32918892
- Kerstjens HAM, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016;117:198-206.
- Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:104-113.e2.

**Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**