

pracoviště. Koncept diagnostiky a terapie vychází ze základního 3krokového postupu, kdy bychom si měli vždy ozřejmit uvedené body:

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

Obecně vzato, **těžké astma** je to, které vyžaduje ke své kontrole středně vysoké až vysoké dávky IKS v kombinaci s LABA, ev. dalšími kortikoidy šetrícími/ad on léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). U každého těžkého astmatika bychom si však měli položit otázku, zda se u něj jedná o obtížně léčitelné astma (OLA) či těžké refrakterní astma. Termín **obtížně léčitelné astma** je uváděn v situaci, kdy důvodem nedostatečné kontroly není závažnost vlastní choroby, ale nepoznané/nedostatečně ovlivněné komorbidity či souběh diagnóz (obezita, GERD, ICHS, neuropatologie), trvající expozice alergenům nebo profesním noxám, kouření a/nebo hrají roli osobnostní rysy pacienta s nízkou adhezí k léčbě, popřípadě se špatnou inhalační technikou.

**Těžké refrakterní astma (TRA)** je astma, které není kontrolováno navzdory řádnému **užívání klasické farmakoterapie**, tj. vysokých dávek IKS v kombinaci s LABA, ev. s dalšími léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). K dosažení kontroly u těchto nemocných může přispět nasazení biologik, které se dnes snažíme jednoznačně preferovat před dlouhodobou systémovou kortikoterapií. Především díky biologické léčbě se u většiny „refrakterních“ astmatiků daří dosáhnout kontroly astmatu.

Je důležité si uvědomit,  **kterého těžkého astmatika a v jaké fázi choroby do centra** odeslat. Doporučen by měl být zejména ten pacient, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou a především v době, kdy spěje do kortikodependence. Léčba trvalou kortikoterapií je až poslední možností a jejímu nasazení by měla vždy předcházet úvaha o biologické léčbě. Pacient, u kterého proběhly dva a více pulzů systémové kortikoterapie/rok pro těžké exacerbace, je ohrožen rozvojem kortikodependence (1).

Při odesílání astmatika do centra je třeba poskytnout lékařům dokumentaci základních vyšetření dle 3krokového schématu (1. funkce plic, 2. eozinofilie a 3. alergie) a vyplnit krátký dotazník (informace a kontakty viz [www.tezke-astma.cz](http://www.tezke-astma.cz)). Podklady od ošetřujícího lékaře jsou velmi cenným zdrojem pro určení fenotypu astmatu centrovými lékaři. Pro nasazení biologické léčby je zásadní triáda tří údajů z posledních 12 měsíců:

- I. výsledky vyšetření **eozinofilie** v diferenciálním krevním obraze (vždy při exacerbaci astmatu před nasazením systémových KS a aspoň 1x ročně v klidové fázi choroby),
- II. dokumentování těžkých **exacerbací** s návštěvou zdravotnického zařízení,
- III. informace o ev. podávání dlouhodobé **systémové kortikoterapie**.

V posledních dvou desetiletích dramaticky narostly studie a klinické užití biologické léčby v terapii astmatu. V České republice je díky spolupráci dvou odborností pneumologů a imunoalergologů dobrá informovanost o systému péče těžkých astmatiků. Výběr biologické

léčby u pacientů s těžkým astmatem vychází z kritického posouzení, zda se jedná o T2-high (tj. eozinofilní, alergický či nealergický), anebo T2-low (tj. noneozinofilní) zánětlivý endotyp/fenotyp astmatu. T2-high fenotyp astmatu reprezentuje většinu i mezi těžkými formami, je více prozkoumán a k ovlivnění významných terčů obou jeho subtypů jsou k dispozici monoklonální protilátky. Méně častý T2-low fenotyp astmatu se jeví velmi heterogenně, je méně prozkoumán a nejsou určeny rozhodující terče pro jeho cílenou léčbu. Přidání nových molekul do léčby těžkého onemocnění vyžaduje zkušený klinický úsudek v osudu astmatika, neboť molekuly biologik se v některých účincích překrývají a rozšiřují se jejich indikace v dalších chorobách T2-high zánětu. V klinické praxi máme nyní dostupné tři molekuly se selektivním antieozinofilním přístupem do dráhy cytokinu 5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), molekulu zaměřenou na receptor pro IL4/13 (dupilumab), molekulu s vazbou na imunoglobulin E (omalizumab). V tomto roce očekáváme stanovení úhrady u slibné molekuly (tezepelumab), která blokuje thymický stromální lymfopoetin, cytokin pocházející z epitelových buněk a je významný v patogenezi astmatu. Astmatolog při navození terapie biologiky musí zvažovat (kromě indikačních kritérií dle SPC/podmínek úhrady) tíži/fenotyp astmatu, refrakternost vůči farmakoterapii, kortikodependenci, exacerbace a kontrolu astmatu, eozinofilii v krvi, FENO, alergické senzibilizace, komorbidity a taktéž psychosociální faktory pacienta včetně jeho adhezence k léčbě. S rozšiřováním dalších indikací biologik musí specialista pronikat mezioborově do dalších diagnóz a indikovat léčbu s ohledem na možnost ovlivnění více chorob v rámci T2 zánětu. Do léčby chronické rinosinuitidy s nosní polypózou pronikly molekuly mepolizumabu, dupilumabu a omalizumabu, který je taktéž sdílen s dermatology v léčbě chronické idiopatické urtikárie (2, 3, 4). Mepolizumab jako cílená antieozinofilní terapie je úspěšný v léčebném schématu hypereozinofilního syndromu a eozinofilní granulomatózní polyangiitidy. Dupilumab je již déle než pro diagnózu těžkého T2 astmatu aplikován pro těžký průběh atopické dermatitidy, nově je dle FDA indikován pro prurigo nodularis a pro svízelnou diagnózu eozinofilní ezofagitidy.

## Alarminy – nové terče v léčbě AB

Bronchiální astma je etiologicky heterogenní zánětlivé onemocnění a možnost zasáhnout do cytokinových kaskád biologickou léčbou skutečným obrazem personalizované medicíny. Očekávána jsou další biologika v různých fázích klinických zkoušek cílená i na jiné typy respiračního zánětu.

Epitel dýchacích cest je protektivní bariérou a environmentálním senzorem. Epitelové buňky jsou první obrannou linií, která reaguje na inhalační podněty (alergeny, viry, bakterie, polutanty) prostřednictvím receptorů pro rozpoznávání vzorů exprimovaných transmembránově nebo intracelulárně. Aktivace receptorů pro rozpoznávání vzorů spouští uvolňování tzv. alarminových cytokinů IL-25, IL-33 a TSLP. Tyto alarminy jsou důležitými mediátory zánětu se široce exprimovanými receptory ve strukturních buňkách i v buňkách vrozené a adaptivní imunity. Ty vyvolávají iniciální imunitní kaskády, udržování zánětu a vedou k dysfunkci hladkého svalstva (a tím k hyperreaktivě dýchacích cest). Mnoho klíčových efektorových buněk v alergické a eozinofilní kaskádě jsou