

tak v zánětlivé celilizaci (přirozené lymfoidní buňky typu II, neutrofilny). Po použití LAMA byl prokázán pokles lokální produkce leukotrienu B₄, interleukinu-6 a 8 a dalších parakrinních působků. Velmi výhodná je farmakodynamická interakce s inhalačními glukokortikoidy na úrovni vnitrobuněčné signalizace (16). Příznivý je taktéž synergistický účinek LABA a LAMA na bronchodilataci. Podávání LAMA lze akceptovat ve volné kombinaci s IKS/LABA (zejména tiotropium), velmi výhodné zejména s ohledem na adherenci k léčbě u pacientů z klinické praxe je ale použití fixních preparátů IKS/LABA/LAMA. Přehled dostupných fixních kombinací a jejich lékové formy jsou shrnuty v tabulce 2.

Biologická (cílená) léčba

Biologická neboli cílená léčba astmatu využívá použití monoklonálních protilátek se specifickou vazbou na vybraný cílový protein/receptor. Dostupné jsou i molekuly, které se účinně vážou na několik efektorových proteinů. K indikaci všech preparátů je nutné odeslání pacienta do specializovaného centra pro obtížně léčitelné astma a precizní dokumentace proběhlých exacerbací a jejich léčby.

První biologikum používané v léčbě obtížně léčitelného astmatu byl omalizumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku se selektivní vazbou na imunoglobulin E. Jeho účinek spočívá ve snížení cirkulujících hladiny IgE a potlačení exprese receptorů pro IgE na efektorových buňkách (bazofily, žírné a dendritické buňky). Tato léčivá látka je podávána jako subkutánní injekce, podmínkou k úhradě zdravotním pojištěním je alergie na celoroční vzdušný alergen, 2 a více těžké exacerbace za posledních 12 měsíců a hladina celkového IgE 30–1500 IU (6–11 let) anebo 30–700 IU (nad 12 let věku). Indikací dle úhradových kritérií je i potřeba dlouhodobé systémové kortikoterapie (nad 5 mg prednisonu/ekvivalentu po dobu 6 a více měsíců). Při správné indikaci výrazně snižuje počet akutních exacerbací a snižuje celkovou spotřebu systémových glukokortikoidů (17). Mezi další možné indikace jeho použití patří chronická alergická rhinosinitida s nosními polypy bez reakce na konvenční léčbu a chronická spontánní utrikárie.

Nežádoucí účinky mohou zahrnovat pyrexie, místní reakce; bolesti hlavy, kloubů a nadbřišku, synkopy, závratě. Méně časté jsou spavost, posturální hypotenze, zhoršení kašle, alergický bronchospasmus. Vzácně byly zaznamenány parazitární infekce a poruchy imunitního systému (včetně ojedinělých případů vzniku systémového lupus erythematoses) (17).

V České republice jsou dále dostupné dvě protilátky proti interleukinu-5 (IL-5), a to mepolizumab a reslizumab. Jejich vazba na IL-5 inhibuje produkci a přežívání eosinofilů. Opět se jedná o humanizované monoklonální protilátky. Úhrada zdravotním pojištěním v ČR je stanovena pro pacienty s 4 a více těžkými exacerbacemi astmatu za posledních 12 měsíců anebo potřebu dlouhodobé (6 a více měsíců) systémové kortikoterapie s dávkou prednisonu 5 mg anebo jeho ekvivalentem. Současně musí být splněna podmínka 300 a více eosinofilů v mikrolitru krve pro mepolizumab a 400 a více eosinofilů pro reslizumab. Mepolizumab má kromě toho i mimoplicní indikace k použití – a to jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou chronickou rhinosinitidou s nosní polypózou. Dále je možné indikovat jeho použití jako přídatnou léčbu pro pacienty ve

Tab. 2. Fixní lékové kombinace IKS/LABA/LAMA dostupné v České republice pro léčbu astmatu

Fixní lékové kombinace v léčbě astmatu	Dostupné lékové formy
Beklometason-formoterol-glykopyrronium	MDI, DPI (systém NEXThaler)
Mometason-indakaterol-glykopyrronium	DPI (kapsle)
Flutikason-vilanterol-umeclidinium	DPI (systém Elipta)
Budesonid-formoterol-glykopyrronium	MDI, lze indikovat pouze u pacientů s překryvem s CHOPN

věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou. Analogickou indikací je přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereozinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny. Jak mepolizumab, tak i reslizumab jsou léčiva podávána nitrožilní infuzí. Nežádoucí účinky anti-IL-5 léčby mohou zahrnovat bolesti zad, kloubů, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest, dále herpes zoster, případě hypersenzitivní reakce. Obecně je preparát velmi dobře tolerován. Výskyt parazitárních infekcí nepřesahoval incidenci v obecné populaci, pochopitelně však pacient s aktivní parazitární infekcí musí být před nasazením této léčby vyléčen (17).

Benralizumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na alfa podjednotku receptoru pro IL-5. Obdobně jako protilátky proti IL-5 snižuje počet periferních eosinofilů a vede k jejich apoptóze. Indikační kritéria jsou shodná s mepolizumabem. Spektrum nežádoucích účinků je velmi podobné jako v případě anti-IL-5 léčby (17).

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka, která inhibuje signální dráhu interleukinu IL-4 a interleukinu IL-13. Blokace dráhy IL-4/IL-13 dupilumabem vede k poklesu řady mediátorů zánětu typu T₂. Pacienti s těžkým refrakterním astmatem musí splnit obdobné kritéria jako v případě mepolizumabu (absolutní počet eosinofilů v 1 mikrolitru periferní krve nad 300 a/nebo FeNO \geq 25 ppb a v obou případech nejméně 2 těžké exacerbace astmatu zdokumentované za posledních 12 měsíců (navzdory vysokým dávkám IKS a přidané udržovací léčbě). U pacientů užívajících 5 a více mg prednisonu/jeho ekvivalentu denně po dobu 6 a více měsíců je postačující eosinofilie nad 150/mikrolitr a/nebo FeNO \geq 25 ppb. Je rovněž vysoce účinný v případě chronické rhinosinitidy s nosními polypy, přičemž v této indikaci je t.č. preferovaným biologikem. Dupilumab může být také zajímavou léčebnou alternativou u chronické eozinofilní mediotitidy (off-label indikace s nutností schválení revizním lékařem). V obou případech léčbu indikuje otorhinolaringolog ve spolupráci s pneumologem (18). Nežádoucí účinky zahrnují lokální reakce v místě vpichu, herpetické infekce, infekce oka a další oftalmologické komplikace (konjunktivitida, blefaritida, suché oko a jiné). Vzácně se mohou vyskytovat paradoxní hyperoosinofilní stavy včetně jejich komplikací (eozinofilní pneumonie, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) (19).

Tezepelumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na tymický stromální lymfopoetin (TSLP). TSLP je tzv. alarminový cytokin, který vyvolává komplexní imunitní kaskádu vedoucí k udržování chronického zánětu a dysfunkci hladkého svalstva průdušek. Produkce alarminových cytokinů (TSLP, dále IL-25 a IL-33 – viz