

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

## LAMA v liečbe astmy

Rodrigo et al. sa vo svojej štúdií uverejnenej už v roku 2003 pokúšali zaradiť na centrálnom príjme do liečby ťažkej nekontrolovanej astmy u dospelých aj inhalačné krátkodobo pôsobiace anticholinergikum, 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 antagonisy 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  $\geq 24$  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 redukcii 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- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) 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  $\mu$ 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 štúdií CAPTAIN bol použitý umeclidinium (62,5  $\mu$ 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 antiinflatórnny 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  $\mu$ g u pacientov s miernou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou nastavenou na ICS v dávkach 200 – 400  $\mu$ 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  $\mu$ g jedenkrát denne ako dodatočná liečba s ICS/LABA v roku 2018 odporučila GINA u dospelých astmatikov ( $\geq 18$  rokov), ale aj u detí  $\geq 12$  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  $\geq 6$  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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 podávané jedenkrát denne bol taktiež rovnako účinný ako ICS pri liečbe