

Farmakoterapie průduškového astmatu

Václav Špičák

Kolegium ČIPA o.p.s., Immunoflow s.r.o. Praha

Astma je komplexní nemocí, v níž je rozhodující chronický zánět dýchacích cest. Farmakoterapie je jen jednou součástí léčby. Úlevová léčiva se užívají jen podle potřeby v akutních případech. Léky protizánětlivé, kontrolující astma, jsou určeny pro pravidelnou udržovací léčbu. Léčebný program je připraven podle individuálních potřeb pacienta. Nejdůležitější je edukace, správná inhalační technika při podávání léků, porozumění nemoci, optimální životní styl, včetně nekuřáctví.

Klíčová slova: farmakoterapie astmatu, úlevová, záchranná léčiva, léky kontrolující astma, edukace, životní styl.

Pharmacotherapy of bronchial asthma

Bronchial asthma is a complex disease based on a chronic inflammation of the airways. Pharmacotherapy is only one of the management components. Relievers are used as required. The goal of the controllers is to achieve and maintain control of asthma. A written asthma management plan is prepared individually. Appropriate education, correct inhalation technique, understanding of the disease by the patient or parents and optimal lifestyle, including no smoking, are of essential importance.

Key words: pharmacotherapy of asthma, relievers, controllers, education, lifestyle.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(4): 184–187

Postavení léčiv v kontrole nad astmatem

Farmakoterapie je jen jednou ze součástí léčby astmatu. Při příležitosti Světového dne astmatu 6. května 2011 jsme křtili publikaci „*Jak udržet své astma pod kontrolou?*“. Je to příručka pro pacienty vydaná Českou iniciativou pro astma o.p.s. Připomínám ji v úvodu proto, že pro léčebný úspěch je významné až rozhodující, jak pacient, u dítěte rodiče, porozumí podstatě onemocnění a jak spolehlivě přijmou navržený léčebně preventivní program. Důležité je přitom také prostředí, v němž žijí, prostředí, kde tráví volný čas a jejich způsob života. Společným cílem je dosáhnout dlouhodobé/trvalé kontroly nad astmatem. Když se astmatici vydají na cestu k dosažení kontroly nad astmatem, čeká je v cíli možnost žít normální, plnohodnotný aktivní život. Někdy je to cesta lehká a krátká, jindy velmi dlouhá s mnoha zastávkami a objížďkami. Na jejím konci je stav bez dechových obtíží, bez nočních probuzení pro záchvaty kašle a ztížené dýchání či dušnost, stav s dobrou tolerancí k tělesné zátěži; stav dovolující pohodové sociální a později i školní, studijní a profesní zařazení. Kontrola nad astmatem znamená normální funkci plic (potvrzenou spirometrií), žádnou nebo ojedinělou potřebu použití bronchodilatačního léku. V obecné rovině to platí pro děti i dospělé.

Prevalence astmatu a strategie léčby

Průduškové astma se může projevit v každém věku. Dětské astma začíná v polovině případů v prvních pěti letech života. Epidemiologické sledování dětské populace do 17 let věku ukázalo, že

prevalence astmatu v ČR se pohybuje kolem 8,2% (SZÚ). Stále se nedaří zachytit diagnosticky všechny nebo alespoň většinu případů. Negativním jevem 21. století u alergiků je skutečnost, že při stoupající prevalenci se zvyšuje počet lidí, kteří jsou současně postiženi několika alergickými stavy. Typickým příkladem je známý souběh ekzému s astmatem, astmatu s alergickou rýmou nebo s rinosinuitidami. Významný je v prevalenci asi třetinový podíl dětí, adolescentů a mladých dospělých. Počet alergiků a astmatiků zařadil tato onemocnění mezi problémy „veřejného zájmu“. Proto také pod záštitou WHO vznikla na začátku 90. let minulého století celosvětová akce **Globální iniciativa pro astma – GINA**. Panel expertů po třech letech práce publikoval zprávu **Globální strategie péče o astma (1995)**. Roku 1996 vznikla u nás **Česká iniciativa pro astma o.p.s.** jako člen celosvětové GINA a pod záštitou společnosti pneumologů a alergologů a klinických imunologů vydala **Strategii diagnostiky, léčby a prevence v ČR**.

Definice astmatu a vývoj farmakoterapie

Historicky bylo astma definováno stavy variabilní, reverzibilní bronchiální obstrukce (1859) se současnou bronchiální hyperreaktivitou (1960). Bronchospasmus hladkého svalstva průdušek byl proto terčem farmakologického ovlivňování léky s bronchodilatačním účinkem. Tak už viděl astma londýnský lékař H. H. Salter v r. 1860. O 80 let později (1944) náš internista M. Netoušek už velmi předvídavě říká: „*Málokterý astmatik se obejde bez zánětu průdušek, mnozí trpí také záněty nosní sliznice. Na vzniku astmatického zánětu se podílí tři složky:*

- svalstvo reaguje křečí
- cévní složka zánětem
- žlázy epitelové výstelky zesíleným odměšováním.“

Od 50. let 20. stol. přibývalo dokladů o úloze zánětu při astmatu. Vyšetření bronchoalveolárních laváží a nakonec bronchiální biopsie potvrdily jednoznačně jeho základní význam pro průběh a prognózu astmatu. Opět lze připomenout slova prof. Netouška: „*Čím méně bylo astma léčeno, tím hlubší kořeny zapouští.*...“ Biopické studie potvrdily u chronických forem hyperplazii buněk hladkých svalů, ztrátu elasticity průduškové stěny a její strukturální přestavbu se zvýšeným podílem vazivovým, množením fibroblastů a ukládáním kolagenu. Citovaný prof. Netoušek se u vzniku zánětu zmiňuje také o epitelu. Dnes St. Holgate mění paradigma pohledu a dodává, že „...astma je nemocí epitelu“. Epitel neplní jen svoji bariérovou funkci, ale je při vzniku a rozvoji zánětu aktivní, funkční složkou. Astma se jeví tedy jako komplexní systémové onemocnění – syndrom, u něhož léčebnou strategií lze označit zjednodušeně: od bronchospazmu hladkých svalů přes zánět k epitelu.

Astma je tedy definováno jako chronické respirační onemocnění, jehož podkladem je převážně eozinofilní zánět dýchacích cest. A je to zánět, který rozhoduje o prognóze astmatu a je hlavním léčebným cílem.

Klasifikace astmatu

Astma ve svém vzniku a vývoji není homogenní patologickou jednotkou, ale heterogenním syndromem s velmi měnlivými projevy. Pro diagnostiku a hlavně pro vypracování léčebného

programu se původně řídila klasifikace astmatu podle tíže, později byla tíže vztažena na odpověď na léčbu. Konečně pak byla zdůrazněna klasifikace podle úrovně kontroly nad astmatem. Pro individualizaci léčby má pak zásadní význam určení klinického fenotypu. V. Kašák a M. Teřl navrhli **kombinovanou klasifikaci astmatu, která zahrnuje úroveň kontroly nad astmatem, tíži astmatu a klinický fenotyp:**

- **Kontrola astmatu:** pod kontrolou – pod částečnou kontrolou –pod nedostatečnou kontrolou.
- **Tíže astmatu:** astma intermitentní – lehké – středně těžké – těžké.
- **Fenotyp astmatu:** eozinofilní alergické – eozinofilní nealergické – neeozinofilní – neurčené.

Zhodnocení všech těchto hledisek vede k **určení individuálního léčebného plánu, který má pacient dostat od ošetřujícího lékaře.**

Hlavním cílem léčby je dosažení kontroly nad astmatem. Původní strategie volila cestu **stupňovité léčby.**

- **1. stupeň – intermitentní astma** bez výskytu exacerbací dlouhodobou udržovací léčbu protizánětlivou nevyžaduje. Frekvence denních příznaků < 1x týdně, noční příznaky < 2x měsíčně. Ke zmírnění občasných příznaků vystačí podání bronchodilancií s krátkodobým účinkem.
- **2. stupeň – lehké perzistující astma:** denní příznaky > 1x týdně, maximálně 1x denně; noční příznaky > 2x měsíčně; vliv na denní aktivity; indikace inhalačních kortikosteroidů, případně antileukotrieny nebo jejich kombinace.
- **3. stupeň –středně těžké perzistující astma:** denně příznaky, > 1x týdně noční příznaky; narušení běžných činností a poruchy spánku; snížené hodnoty funkce plic; indikace středně vysokých/vysokých dávek IKS v kombinaci s LABA, případně antileukotrieny.
- **4. stupeň – těžké perzistující astma:** každodenně příznaky, časté noční astmatické obtíže, omezení všech aktivit, únava a vyčerpání; FEV1 < 60 %. V léčbě kombinovaná léčba, případně kortikosteroidy systémově.

Tíže astmatu

Původní klasifikace astmatu vycházela z dělení na astma intermitentní a perzistující s odstupňováním na lehké, středně těžké a těžké astma. Zvláštní místo pak zaujalo astma obtížně léčitelné. V současnosti je jako hlavní kritérium tíže astmatu definována odpověď pacienta na

léčbu. Je podána charakteristika, jak intenzivní léčby je třeba k dosažení kontroly nad astmatem. Za lehké astma je považován stav, kdy se kontroly dosáhne nízkou dávkou inhalačního kortikosteroidu, podáním antileukotrienu nebo kromony. Naopak kontrola nad těžkým astmatem vyžaduje intenzivní léčbu, vyšší (vysoké) dávky inhalačních kortikosteroidů včetně kombinací s LABA a dalšími farmaky. Promítá se sem různost individuálních fenotypů astmatu.

V současné době je preferována klasifikace astmatu podle úrovně kontroly nad astmatem, v níž zohledňuje intenzitu potřebné léčby a pacientovu odpověď na léčbu.

Farmakoterapie průduškového astmatu

Rok 1996 začal u nás éru současné moderní strategie léčby astmatu. Farmaka se rozdělila do dvou velkých skupin:

- **úlevová, „záchranná“ léčiva** – pro řešení akutních příznaků podávaná podle potřeby
- **léčiva kontrolující astma** – protizánětlivá – pro dlouhodobou pravidelně podávanou léčbu.

Forma podávání léčiv – inhalační systémy

V obou skupinách převládla **inhalační forma podávání léčiv**, vycházející z toho, že lék se dostává přímo na místo děje; účinek je rychlejší a v případě kortikosteroidů při standardním dávkování minimální množství přechází do systému. Je proto tato aplikace bezpečnější. Do léčby a jejího účinku vstoupil činitel inhalační techniky. Výrobci a jejich produkty se liší inhalačním systémem, který je třeba volit s ohledem na typ pacienta, na jeho schopnosti.

Inhalovaná léčiva se liší také formou buď aerosolu/suspenze nebo jsou v prášku.

Specifickou skupinu tvoří děti do pěti let věku, u nichž nelze počítat s jejich aktivní spoluprací. V tomto věkovém období je třeba použít buď inhalaci nebulizací roztoku, nebo častěji

nutno použít inhalační nástavec s maskou. Do čtyř let nástavec s maskou je pro žádoucí účinek nezbytný. Podání léčiv inhalací pomocí nástavce vyžaduje pečlivý nácvik a trpělivost.

Při psaní těchto řádek jsem dostal SMS žádost o konzultaci: Matka 13 měsíčního chlapce se ptá, co má dělat, když dítě odmítá nástavec, vzpouzí se, křičí. Taková situace vyžaduje trpělivost a šikovnost, jak dítě na používání navést.

Inhalační nástavce jsou předepisovány na pokaz. Je žádoucí, aby i praktický lékař se seznámil s typy inhalačních systémů. Specialista má mít k dispozici pro edukaci cvičné placebové typy. Většinou sestra – specialista nacvičuje a kontroluje kvalitu inhalační techniky. Chybovost u všech typů dosahuje v průměru 40–50%. Využití inhalačního nástavce je vhodné i u školáků, dospívajících a dospělých při léčbě inhalačními kortikosteroidy ke snížení možného rizika nežádoucích účinků (vznik dysfonie) a někdy i při těžších exacerbacích. U léčiv podávaných formou inhalace z aerosolových dávkovačů byly původní freonové hnací plyny nahrazeny hydrofluoroalkany (označení u přípravku N).

Úlevová, záchranná léčba

- **beta-2 mimetika s krátkou dobou účinku (SABA – short-acting-beta2-agonists)**
Délka účinku je 4–6 hodin. Výchozí dávka při akutní epizodě příznaků dechové tísně, u dětí s projevy hvízdavého ztíženého dýchání, záchvatů dráždivého kašle, inhalace 2–4 dávek salbutamolu 200 mcgr (*Ventolin N, Ecosal*) pomocí nástavce každých 10–20 minut. Do této skupiny patří dále terbutalin (*Bricanyl Turbuhaler*) a fenoterol (*Berotec N*) nebo v kombinaci s bromidem ipratropia (*Berodual N*).
- **beta-2 mimetika s dlouhou dobou účinku (LABA – long-acting-beta2-agonists)**
Představují významnou skupinu vyznačující se tím, že léčiva této skupiny mají bronchodilatační účinek v trvání 12 hodin. Patří sem formoterol fumarát (*Oxis, Foradil, Atimos*); salmeterol xinafoát (*Serevent Diskus*).

Tabulka 1. Stupně kontroly nad astmatem (za dobu nejméně 4 týdnů a déle)

Stupeň	Kontrola nad astmatem	Částečná kontrola	Nedostatečná kontrola
Příznaky ve dne	Žádné (nejvíce 2x/týden)	Častěji než 2x týdně	3 nebo více znaků částečné kontroly v týdnu
Omezení běžných činností	Žádné	Jakékoliv Kdykoliv	
Noční příznaky, poruchy spánku	Žádné	Jakékoliv Kdykoliv	
Potřeba úlevových léků	Žádná (nejvýše 2x/týden)	Častěji než 2x/týden	
Funkce plic (PEF nebo FEV1)	Normální	Méně než 80 % NH	

Základní pravidla pro praxi

Léčiva patřící k úlevové léčbě pro potlačení akutních příznaků se dlouhodobě, pravidelně nepodávají
Jsou určeny k vyřešení akutních projevů astmatu, k léčbě exacerbace astmatických projevů
Při opakované potřebě jejich použití je třeba zhodnotit stav a nasadit léčiva „kontrolující astma“ s protizánětlivým účinkem
Pro skupinu „LABA“ platí zásada podávat tyto léky dlouhodobě jen v kombinaci s inhalačním kortikosteroidem.
U dětí do pěti let věku se tato beta-2 mimetika s prodlouženým účinkem vůbec nepodávají

- **beta-2 mimetika s 24 hodinovým účinkem (ULTRA-LABA** – ultra-long-acting-beta-2-agonists)

Indacaterol má prodlouženou dobu účinnosti s možností podávání jednou denně (*Onbrez*) s indikací pro CHOPN.

- **antagonisti muskarinových receptorů s krátkodobým účinkem (SAMA** – short-acting Muscarinic antagonists) **anticholinergika**

Ipratropium bromid (*Atrovent N- aerosol nebo roztok k nebulizaci*).

- **antagonisti muskarinových receptorů s prodlouženým účinkem (LAMA** – long-acting Muscarinic antagonists) tiotropium bromid (*Spiriva*) – zatím pro léčbu CHOPN.

Exacerbace

Exacerbace jsou epizody akutních příznaků astmatu s tendencí progresu dušnosti. V případě, že jde o opakovaný stav, je třeba mu věnovat zvýšenou pozornost, riziko nebezpečné progresy je zvýšené.

Léčba exacerbace vyžaduje předchozí edukaci pacienta, aby se včas řídil svým léčebným plánem. Prvotní je opakované podávání rychle účinných bronchodilatačních léčiv: SABA přípravky 2–4 dávky opakované po 20 minutách. Při dobré odpovědi v první hodině lze pokračovat opakováním úlevového léčiva v intervalu 3–4 hodin. Současně lze přidat per os Prednisolon 0,5–1,0 mg/kg hmotnosti a 24 hodin. Jestliže pacient na podaná léčiva neodpovídá výrazným potlačením příznaků, pak je neodkladně třeba zajistit transport k urgentnímu dalšímu řešení.

Léčba kontrolující astma

V protizánětlivé léčbě přichází v úvahu monoterapie kortikosteroidy (inhalační kortikosteroidy) nebo nekortikoidními prostředky (antileukotrieny, anti-IgE).

- **Inhalační kortikosteroidy (IKS)**

Jsou základní skupinou protizánětlivé léčby směřující k dosažení kontroly nad astmatem. Jsou to léky podávané pravidelně, a to i v době, kdy je pacient bez obtíží a příznaky astmatu se neobjevují vůbec nebo jen sporadicky. Inhalační kortikoste-

roidy se podávají buď jako **monoterapie nebo v kombinaci** s antileukotrieny nebo s beta-2 mimetiky s prodlouženou dobou účinku (LABA). Na startovní čáře platí pravidlo použití nejmenší dávky IKS, která zabezpečí kontrolu projevů astmatu. Pokud se to nedaří, astma se dostává z 2. stupně na 3. stupeň, pak lze ověřit dvojnásobnou dávkou nebo přistoupit k uvedené kombinaci. U těžkého astmatu je léčebný program vždy založen na kombinaci farmak, stejně tak u obtížně léčitelného astmatu (OLA), pro které platí zvláštní pravidla. Mezi léčiva používaná v kombinacích řadíme ve vhodných

případech i antihistaminika, jejichž druhá generace má i podpůrný protizánětlivý účinek.

- **Inhalační kortikosteroidy v kombinaci s LABA**

Beta-2 mimetika s prodlouženou dobou účinku (LABA) lze použít v kombinaci samostatně nebo ve formě „**fixní kombinace**“ **obou složek v jednom inhalátoru. LABA přípravky se v dlouhodobé udržovací protizánětlivé léčbě používají výhradně v kombinaci s inhalačním kortikosteroidem.** S odstupem několika let jejich podávání lze zdůraznit, že přinesly mimořádný úspěch v léčbě astmatu. Fixní kombinace je pro pacienta výhodná použitím jednoho inhalátoru, dává předpoklady pro zvýšení „compliance“. Při jeho hodnocení se však ukazuje, že tato léčiva nepřiměřeně potlačují protizánětlivou monoterapii, jsou nadměrně užívána u lehčích forem astmatu a naopak méně využívána u forem těžších. Po stabilizaci stavu a dlouhodobém

Tabulka 2. Inhalační kortikosteroidy – porovnání dávek – dospělí

Lék	Nízká denní dávka	Středně velká denní dávka	Vysoká denní dávka µg
Beklometazon dipropionát	200–500	> 500–1 000	> 1 000–2 000
Budesonid	200–400	> 400–800	> 800–1 600
Ciklezonid	80–160	160–320	> 320–1 280
Flutikazon propionát	100–250	> 250–500	> 500–1 000
Mometazon furoát	200	> 400	> 800
Flunizolid	500–1 000	> 1 000–2 000	> 2 000
Triamcinolon acetát	400–1 000	> 1 000–2 000	> 2 000

Tabulka 3. Inhalační kortikosteroidy – porovnání dávek – děti starší 5 let

Lék	Nízká denní dávka	Středně vysoká denní dávka	Vysoká denní dávka µg
Beklometazon dipropionát	100–200	> 200–400	> 400
Budesonid	100–200	> 200–400	> 400
Ciklezonid	80–160	> 160–320	> 320
Flutikazon propionát	100–200	> 200–500	> 500
Mometazon furoát	100	> 200	> 400

Pro děti mladší pěti let platí strategie léčby jako u starších dětí. Významným činitelem je ale, jak se daří dítěti léčivo podat. Zásadně používáme inhalační nástavec. Významné postavení v tomto věkovém období mají perorálně podávané antileukotrieny zejména u virem spouštěných příznaků. Lze je podávat v granulích už od šesti měsíců věku

Tabulka 4. Co jsou iniciační nízké dávky IKS?

Jméno	Do 5 let věku denní dávka	Děti starší 5 let denní dávka	Dospělí denní dávka µg
Beklometason dipropionát	100	100–200	200–500
Budesonid aerosol nebulizace	200 500	100–200 250–500	200–400
Flutikason propionát	100	100–200	100–250
Ciklesonid		80–160	80–160
Mometason furoát		100	200
Flunisolid		500–750	

Při dodržování standardních dávek je léčba IKS bezpečná a nežádoucí projevy jsou minimální. Vyplachování úst po podání léčiva brání příznakům dysfonie

dosažení kontroly nad astmatem se velmi málo flexibilně vrací léčba na monoterapii IKS.

Řadu fixních kombinací tvoří: flutikazon/pionát/salmeterol (*Seretide, Advair*); budesonid/formoterol (*Symbicort*); beklometazon/formoterol (*Combair*). Přípravky s formoterolem využívají rychlého nástupu účinku formoterolu k možnosti využití u akutních příznaků.

■ **Antileukotrieny (ALT) – antagonisté receptorů pro cysteinylóvé leukotrieny**

Představují perorální nekortikoidní skupinu farmak s protizánětlivým účinkem. Dominantní postavení u nás má montelukast (*Singulair v plné dávkové nabídce: S. granule 4 mg, S. mini 4 mg, S. junior 5 mg a S. 10 mg*). Forma granulí je použitelná už od šesti měsíců věku. Spolu se „žvýkacími“ tabletami Mini – 4 mg je Singulair indikován u dětí nejranějšího období do 5 let věku, kdy diagnostika astmatu je nejtěžší. Zvláštní fenotypovou skupinu tohoto období tvoří astma indukované viry (zejména prokazatelně rinoviry). Virové infekce navozující ataky záchvatovitěho kašle u malých dětí, ale i u školáků, dospívajících a dospělých jsou jednou z možných indikací pro ověření montelukastu. Podává se per os jednou denně před spaním a účinek není závislý na dávce. Děti v prvních pěti letech života jsou častou skupinou, u níž se protizánětlivá léčba začíná monoterapií montelukastem (*Singulair*).

■ **Biologická léčba astmatu – anti-IgE**

Podstatou je vlastně imunoterapeutický/ imunomodulační zásah monoklonální rekombinantní protilátkou proti imunoglobulinu třídy E – *omalizumab* v přípravku *Xolair*. Indikací pro využití této léčby je perzistující **alergické astma**

s těžkým průběhem a neodpovídající na kombinovanou léčbu. O indikaci rozhoduje pneumolog a alergolog/klinický imunolog. Podmínkou je stav astmatu pod nedostatečnou kontrolou, pozitivita kožních testů se vzdušnými alergeny/pozitivní specifické IgE, koncentrace IgE v rozmezí 30–700 MJ/ml, plicní funkce FEV1 pod 80 % NH. Podmínkou je i nekuřáctví a zajištění domácího prostředí bez rizikových alergenů. Vzhledem k vysokým nákladům na léčbu je zajištění řešeno pomocí osmi center, z nichž jedno pediatrické je ve FN Motol (indikace je možná u dětí starších 12 let). Centra: FN Brno, Nemocnice České Budějovice, FN Hradec Králové, FN Olomouc, FN Ostrava-Poruba, FN Plzeň, FTN Praha-Krč, FN Motol (děti starší 12 let).

Obtížně léčitelné astma (OLA)

Samostatnou skupinu tvoří astmatici, u nichž trvá nedostatečná kontrola nad astmatem po dobu 6 měsíců i při kombinované léčbě včetně systémově podávaných kortikosteroidů. Počet těchto pacientů v ČR se pohybuje v rozsahu 30–40 tis. Pro zhodnocení, konzultaci a doporučení léčebného postupu slouží **Národní centrum pro těžké astma (NCTA)** se sídlem v Hradci Králové. Opírá se o spolupráci s 11 pneumologickými pracovišti – www.tezke-astma.cz.

Závěr

V léčbě průduškového astmatu se řídíme jednak obecnými doporučeními, jednak poznáním a zhodnocením individuální situace pacienta. Dlouhodobé řízení léčby se opírá o stanovení diagnózy, o fenotypické zařazení astmatu, o ur-

čení stupně kontroly nad astmatem a podle odpovědi pacienta na doporučenou léčbu. Zásadní je získání nemocného k důslednému plnění léčebného programu trpělivým a pravidelným hodnocením. Pacient má pochopit a porozumět podstatě nemoci. Motivace k dodržování léčby, bezchybná inhalační technika a optimální životní styl včetně nekuřáctví, životní prostředí jsou podmínky k dosažení úspěchu, jímž je kontrola nad astmatem.

Literatura

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2010; <http://www.ginasthma.org>.
2. GINA: Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger, 2008; <http://www.ginasthma.org>.
3. Bacharier LB, Boner A, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL Consensus report. *Allergy* 2008; 63(1): 5–34.
4. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO White Book on Allergy, 2011; <http://www.worldallergy.org>.
5. Sedlák V, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu. *Alergie*, 2011; (Suppl 2): 43–53.
6. Kašák V. Asthma bronchiale, Praha, Jesenius Maxdorf 2005.
7. Pohunek P, Svobodová T. Průduškové astma v dětském věku, Praha Jesenius Maxdorf 2007.
8. Kašák V. Léčba astmatu – pohled do budoucnosti; *Alergie*, 2011; (Suppl 2): 19–28.

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2011

prof. MUDr. Václav Špičák, CSc.

Kolegium Čipa o.p.s., Immunoflow s.r.o. Praha
vspicak@email.cz