

Projevy alergie v respiračním systému

Roman Hakl
UKIA FN u sv. Anny

Alergická rýma

- Definice a vymezení chorobného stavu
- Hlavní epidemiologické charakteristiky
- Klasifikace
- Klinický obraz onemocnění
- Diagnostika , diferenciálně diagnostický postup
- Terapie

Definice a vymezení chorobného stavu

Alergická rýma (AR) je zánětlivé onemocnění nosní sliznice, jehož hlavními příznaky jsou: **převážně svědivá iritace nosní sliznice, kýchání, vodnatá hypersekrece a obturace nosu**. Chronická rýma je definována přítomností alespoň dvou uvedených příznaků minimálně 1 hodinu denně po většinu dní.

Hlavní epidemiologické charakteristiky

- Prevalence alergické rýmy podle různých zdrojů kolísá od 10 do 20% a ve shodě s prevalencí ostatních alergických chorob v posledních desetiletích významně stoupá.
- Zdravotnicko-ekonomická závažnost onemocnění chronickou rýmou je dána stoupající prevalencí s postižením mladých lidí v produktivním věku. Neléčená alergická rýma může být zdrojem závažných zdravotních komplikací.

Klasifikace

Rýma alergická -sezonní (SAR)
-celoroční (PAR)
-profesní

Rýma infekční -akutní
-chronická -specifická
-nespecifická

Rýma ostatní
(idiopatická, NARES=nealergická rýma s
eozinofilním syndromem), hormonální, lékově
indukovaná, iritační, alimentární,
psychogenní, atrofická)

Klasifikace

dle frekvence příznaků

- intermitentní
- perzistující

dle intenzity příznaků

- mírná
- středně silná/silná

Klinický obraz onemocnění

Průběh onemocnění alergickou rýmou jeví výraznou individuální variabilitu ve frekvenci, trvání, kvalitě i intenzitě obtíží i v jejich percepci pacientem.

Klinický obraz onemocnění

- Sezonní alergická rýma, polinóza (SAR) Charakteristika : výskyt obtíží výhradně v pylové sezoně (konec února - listopad, maximum květen-srpen), téměř pravidelně současné postižení oční spojivky, dominantní kýchání, hypersekrece, svědění, často přítomná bronchiální hyperreaktivita, někdy zkřížená alergie na ovoce, zeleninu a koření.(tzv. orální alergický syndrom)
- Celoroční alergická rýma (PAR) Charakteristika: výskyt obtíží celoročně, převaha kongesce sliznice, závislost na expozici alergenům méně nápadná, často provokace nespecifickými faktory, často komplikující sinusitidy a bronchiální astma.

Klinický obraz onemocnění

- Nealergická hyperreaktivní idiopatická rýma má stejný klinický průběh jako PAR, ale nelze u ní prokázat příčinný alergen. Pokud je spojena s eosinofilií, je označována NARES (Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome). Stejná je i používaná farmakoterapie.

Podstata strukturálních a funkčních změn

!! Hyperreaktivita nosní sliznice bývá u alergických jedinců velmi často spojena s hyperreaktivitou i v jiných orgánech (bronchy, kůže)

Diagnostika chronické hyperreaktivní rýmy

Diff dg: infekce; imunodeficit; strukturální změny; další onemocnění, jehož součástí je rýma

- ORL vyšetření
- Alergologické vyšetření

Diagnostika chronické hyperreaktivní rýmy

- Otolaringolog: hodnocení stavu sliznice, charakter sekretu, přítomnost anatomických deformit, anomálie nosní dutiny.
- Vyšetření: přední a zadní rhinoskopie, endoskopie nosní dutiny nosohltanu, RTG, CT paranazálních dutin, diafanoskopie (prosvěcování vedlejších dutin nosních), stěry sliznic, rinomanometrie (vyšetření používané k zjišťování tlakových poměrů v nosní dutině)

Komplikace alergické rýmy

- Pálení a pocit sucha v nosohltanu, zahlenění, dráždění ke kašli, poruchy chuti čichu, bolesti hlavy, slzení očí.
- U dětí i febrilie, únava, poruchy koncentrace

Diff dg.

- Nosní polypy, deviace septa, adenoidní vegetace u dětí, chronická sinusitida, Wegenerova granulomatóza, benigní a maligní tumory, ASA, vedlejší účinek léky a nebo abusu léků.

Alergologické vyšetření

- Alergolog: diferenciální diagnostika jednotlivých typů hyperreaktivní rýmy
- OA, RA, PA, SA
- Rozbor prostředí
- Přítomnost alergen specifických protilátek proti alergenu (kožní testy, v krvi: ELISA,RIA)

Terapie

- Režimová opatření a edukace pacienta
- Alergenová imunoterapie (AIT)
- Farmakoterapie

!! Imunoterapie alergenem je jediný léčebný postup, kterým snižujeme atopickou reaktivitu pacienta přeladěním jeho odpovědávosti v subsystému Th2 pomocných lymfocytů na odpovědávost v subsystému Th1, tj. od atopické odpovědávosti k normální

Farmakoterapie

- Perorální antihistaminika
- Topická nazální antihistaminika
- Topické nazální steroidy
- Kromony (stabilizace membrány ŽB)
- Degonkestiva (stimulace α -adrenergních receptorů \uparrow tonus cév; rhinitis medicamentosa)
- Anticholinergika (symptomatický účinek; inibice muskarinových a cholinergních receptorů; \downarrow tlumí vodnatou sekreci)
- Systémové steroidy (výjmečně)

Historie astma bronchiale

- asthma – z řeckého aazein, „ostrý (těžký) dech“
- bronchodilatační léčba od 1901
- od 60. let zdůrazňována zánětlivá složka:
terapie glukokortikoidy od 1950 (NU), inhalační
forma 1960
- Antagonisté leukotrienových receptorů 1990
- Anti IgE 21 století

Title page from Floyer's classic monograph on asthma published in 1696. This contains a clear description of the condition we now recognize as asthma.
Zdroj: Global atlas of asthma

Astma bronchiale



- Definice: Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů.
- Chronický zánět je spojen s průduškovou hyperreaktivitou a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíže na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno.
- Tyto epizody jsou obvykle spojeny s variabilní obstrukcí, která je reverzibilní buď spontánně nebo po léčbě /GINA 2008/
- Astma je respirační manifestace systémového zánětu

Astma bronchiale epidemiologie

Celosvětová prevalence

- rozmezí 1-18 %
- vzestup (postihuje osoby všech věkových kategorií)

Na světě cca 300 milionů nemocných s AB

Astma bronchiale epidemiologie

Prevalence ČR

- celková 8%, u dětí 11-15%
- vzestup (postihuje osoby všech věkových kategorií, nelze jej vyléčit)

Astma v naší populaci postihuje až 800000 lidí

→ správně rozpoznáno (a léčeno) méně než 50% astmatiků (GB 40%)
variabilita nemoci, obtížnost objektivního zachycení všech projevů

Mortalita ČR za posledních několik let se pohybuje kolem 100 osob za rok

- 2/3 případů diagnostikovány v dětském věku
- v dětství převaha chlapců : = 2:1
- v pubertě ústup příznaků častěji u chlapců
- nad 40 let věku převaha žen

Na světě cca 300 milionů nemocných s AB

ČR: 2004 – 96 osob
2005 – 99 osob
2006 – 101 osob
2007 – 114 osob
2008 – 102 osob

Astma bronchiale

epidemiologie

Nulová prevalence astmatu: Eskymáci, některé černošské africké populace (Gambie)

Velmi nízká prevalence astmatu: tradičně žijící domorodci v Austrálii, Indonésii (Papuánci na Nové Guineji)

Středně vysoká prevalence astmatu: EU, Japonsko, Jižní Amerika (Chile, Argentina)

Vysoká prevalence astmatu: USA, Kanada

Nejvyšší prevalence astmatu: Austrálie, Nový Zéland, GB

Analýza epidemiologických dat

Četné studie dokládají pozvolný nárůst incidence i prevalence astmatu ve většině zemí světa. Je pravděpodobné, že za tímto jevem stojí především tzv. „westernizace“ životního prostředí, ovlivňující genetické (resp. vrozené), ale hlavně zevní příčiny této nemoci.

Rizikové faktory vzniku AB:

endogenní:

- genetická predispozice
- **atopie**
- bronchiální hyperreaktivita

exogenní:

- bytové a domovní alergenů včetně znečištění ovzduší
- zevní alergenů včetně znečištění ovzduší
- profesní sensibilizující látky
- nikotinismus
- respirační infekce

Klinický obraz:

variabilní - dle závažnosti a stupně obstrukce

normální nález - noční asthma – ponáhahové - sezonní - profesionální

kašel –tachypnoe- tachykardie- prodloužené expirium- spastické

poslechové fenomény

výrazná a život ohrožující obstrukce

Diagnostika

- Anamnéza
- Funkční testy, zátěžové testy
- Laboratorní parametry
- Metodiky ke sledování léčby

Diagnostika:

anamnesa - RA, AA, PA, FA , hobby

- NO - otázky typu:
 - Měl jste někdy záchvat či opakované stavy dušnosti?
 - Budíte se v noci kašlem /dušností/ bolestí na hrudi? Kdy?
Co v ten moment děláte?
 - Měl jste někdy po námaze dušnost, kašel?
 - V jakém prostředí dostáváte kašel či dušnost ?
 - Máte často infekce dých. cest, které přecházejí na průdušky a trvají déle než 10 dnů ?

Vyšetření:

labor. - KO - eosinofilie, IgE celk., IgE spec., ECP, krevní plyny

- funkční testy - spirometrie, bronchodilat. a bronchokonstrikční testy
- sputum - přítomnost eosinofilů, vyloučení infekce
- vydechovaný vzduch - koncentrace feNO koreluje s kompenzací asthmatu (vydechovaný oxid dusnatý)
- výdechový koncentrát - detekce leukotrienů B4/C4/D4/E4
- cytokiny
- rtg plic (CT-HRCT při susp. na postižení bronchiolů)
- ORL - polypy, chron. záněty, anatom. změny
- alergologické vyšetření

Spirometrie

- Základní funkční vyšetření plic, ne/přítomnost bronchiální obstrukce, reverzibilita bronchiální obstrukce po podání bronchodilatačních léků
- Křivka průtok/objem, založeno na manévru usilovného výdechu (spolupracující pacienti, děti od (3)5-6 let
- Hodnotíme :
 - FVC=vitální kapacita při usilovném výdechu, FEV1=objem vydechnutý během usilovného výdechu za první vteřinu, poměr FEV1/FVC, PEF=největší průtokovou rychlost, MEF=maximální výdechové rychlosti na různých objemových hladinách MEF 75-50-25
 - FEV1 a PEF ↓obstrukce ve větších dýchacích cestách; ovlivnitelnost vůlí
 - MEF25-75 ↓obstrukci v menších dýchacích cestách; nezávislé na vůli

Provokační bronchomotorické testy

- Bronchomotorické testy: k vyvolání obstrukce

Provokace inhalací histaminem, acetylcholinem, metacholinem ve stoupajících koncentracích.

Hodnocení: pokles FEV1 o 20%

Provokace nepřímo působícím stimulem např. tělesnou zátěží-běh, jízda na bicyklovém ergometru.

Bronchodilatační test: průkaz reverzibility obstrukce po inhalaci β_2 -mimetika

Diagnostika

- ECP (eozinofilní kationický protein)
 - marker eozinofilního zánětu, monitorace astmatu
 - bazický protein přítomný v granulích v aktivovaných eozinofilech
 - vyšetření koncentrace v krevním séru (do 15 μ g/l)
 - zvýšení AB, alergické a parazitární onemocnění
- Fibrobronchoskopické vyšetření
 - diferenciálně diagnosticky nejasné stavy
 - umožňuje odběr bronchoalveolární laváže (zmnožení eozinofilů, lymfocytů, někdy neutrofilů) a biopsií bronchiální sliznice (deskvamace epitelu, ztlustění bazální membrány, zmnožení a hypertrofie buněk hladkého svalu, aktivované eozinofily-znázornění imunohistologickou reakcí s monoklonální protilátkou EG2)

Diagnostika

- Indukované sputum: monitorace eozinofilního zánětu v plicích, inhalací hypertonického roztoku NaCl→sputum, stanovení podílu eozinofilů, aktivovaných lymfocytů T, koncentraci ECP
- Vyšetření FeNO(oxid dusnatý) ve vydechovaném vzduchu: koncentrace NO koreluje s aktivitou zánětu, monitorace
- RTG snímku hrudníku: obvykle pouze zmnožená bronchovaskulární kresba, někdy známky hyperinflace, ojediněle atelektázy

Diferenciální diagnosa:

- akutní infekce
- CHOPN
- bronchiektasie
- cystická fibrosa
- endobronchiální nádor
- aspirace cizího tělesa
- onemocnění hlasových vazů
- plicní embolizace
- levostranná kardiální insuficience
- GER
- sy. Churg - Straussově
- alergická bronchopulmonální aspergilóza
- parazitózy
- sy. nepohyblivých řasinek

Klasifikace astma bronchiale

dle :

Kontroly

- Pod kontrolou
- Pod částečnou kontrolou
- Pod nedostatečnou kontrolou

Tíže

- Intermitentní
- Lehké
- Středně těžké
- Těžké

Fenotypu

- Eosinofilní alergické
- Eosinofilní nealergické
- Noneosinofilní
- Neurčené

Klasifikace astma bronchiale podle tíže onemocnění

kriteria pro hodnocení:

- frekvence příznaků denních i nočních
- omezení fyzické aktivity
- spotřeba úlevové medikace
- hodnoty PEF a FEV1 a jejich variabilita

Klasifikace :

astma intermitentní

astma perzistující (lehké, středně těžké, těžké)

Klasifikace dle tíže před každodenní dlouhodobou léčbou

Tabulka 1 – Rozdělení astmatu podle tíže – klasifikace před každodenní léčbou

Stupeň astmatu	Denní příznaky	Noční příznaky	Exacerbace	Plicní funkce	Denní variabilita	Beta2-mimetika s rychlým nástupem účinku
1. stupeň Intermitentní	< 1x týdně	≤ 2x měsíčně	krátké	FEV ₁ ≥ 80% PEF ≥ 80%	< 20%	< denně
2. stupeň Lehké perzistující	> 1x týdně < 1x denně	> 2x měsíčně	vliv na denní aktivity a spánek	FEV ₁ ≥ 80% PEF ≥ 80%	20–30%	< denně
3. stupeň Středně těžké perzistující	denně	> 1x týdně	narušení běžné denní činnosti a spánku	FEV ₁ 60–80% PEF 60–80%	> 30%	denně
4. stupeň Těžké perzistující	denně	často	omezení fyzických aktivit	FEV ₁ ≤ 60% PEF ≤ 60%	> 30%	denně

Hodnota FEV₁ se udává v % náležité hodnoty (NH), hodnota PEF se udává v % osobní nejlepší hodnoty (ONH)



Klasifikace podle úrovně kontroly

- žádné nebo minimalní* denní symptomy
- bez omezení aktivit
- žádné noční symptomy
- žádné nebo minimalní potřeba „záchranné“ medikace
- normální plicní funkce
- žádné exacerbace

* *Minimalní = 2x nebo méně v posledním týdnu*

Klasifikace podle úrovně kontroly (daná tíží a odpovědí na léčbu, není neměnná)

1. stupeň: Astma pod kontrolou

Nemocný nemá žádné denní ani noční příznaky, nepotřebuje úlevovou léčbu, nemá žádné omezení denních aktivit, má normální funkci plic a nemá žádné exacerbace. Všechny tyto parametry musí být splněny.

2. stupeň: Astma pod částečnou kontrolou

Nemocný má příznaky astmatu, ale nejvýše 2x týdně, objevují se noční příznaky, má omezení denních aktivit, má poruchu funkce plic a jednu a více exacerbací v posledních 12 měsících. Stačí přítomnost jednoho parametru.

3. stupeň: Astma pod nedostatečnou kontrolou

Nemocný má 3 a více znaků částečné kontroly nebo exacerbaci v posledním týdnu.

OLA - obtížně léčitelné asthma prevalence ?

- nelze dostat pod kontrolu při dodržování opatření a řádné, minimálně 6 měsíců trvající, léčbě, jejíž součástí jsou vysoké dávky inhalačních kortikoidů a/nebo systémová kortikoterapie. I přes maximální dávku léků není dosaženo kontroly a /nebo je nutné takové množství léků, které nemocného ohrožuje nežádoucími účinky.

Kvalita života omezena - každodenní záchvaty (noční)

- časté exacerbace
- limitace aktivit
- ohrožení smrtí

do skupiny OLA patří aspirin sensitivní asthma - těžké persistující

Léčba

- Kauzální léčba
 - ←zabránění vzniku a rozvoje zánětlivých změn
 - preventivní léčba
- Symptomatická léčba
 - ←zklidnění potíží z bronchiální obstrukce
 - úlevová léčba

Kauzální léčebná opatření:

- Zamezení expozici induktorům (alergenům, profesním noxám)
- Specifická alergenová terapie (SIT) : jediná léčebná možnost alergických onemocnění zprostředkovaných IgE pl.
léčba: alergické rinokonjunktivitidy, u AB nejednoznačné názory ?
Indikace: existence kauzálního vztahu mezi expozicí alergenů a rozvojem klinických potíží
- Protizánětlivá léčba

Farmakoterapie astmatu

Farmakoterapie astmatu vychází ze zásady stupňového postupu léčby podle tíže nemoci, protizánětlivé preventivní léčby a zvládnání akutních potíží záchranným bronchodilatačními léky.

Preferujeme inhalační podávání léků.

- Léky úlevové(symptomatické, záchranné, rychle účinná bronchodilatancia)
- Léky preventivní(protizánětlivé, preventivní, udržovací)

Preventivní antiastmatika

Inhalační kortikosteroidy (IKS)

použití glukokortikoidů v léčbě AB od poloviny 20 století, inhalační kortikosteroidy od konce 1960

- základní protizánětlivý lék pro léčbu všech stupňů tíže perzistujícího AB
- práškové inhalátory, aerosoly, roztoky pro nebulizaci
- beklamethason dipropionát, budesonid, fluticason, ciclesonid
- N.U. celkové (snadnější zranitelnost a krvácivé projevy kůže, adrenální suprese, ↓ kostní denzita), lokální kandidóza v DU, chrapot, kašel)

Fixní kombinace

Z hlediska farmakodynamického je prokázána synergie účinku IKS plus LABA efektem třídy, tzn. že mechanismus synergie, který byl prokázán in vitro a in vivo klinickými studiemi, platí pro všechny fixní kombinace.

Kortikosteroidy příznivě zasahují do působení β 2-agonistů tím, že zvyšují syntézu β 2-receptorů a zároveň snižují receptorovou desenzitizaci pro β 2-agonisty.

LABA aktivují kortikosteroidní receptor, jenž je vázán v cytosolu v inaktivní formě v multiproteinovém komplexu. Tím je usnadněn vznik aktivního komplexu kortikosteroid-kortikosteroidní receptor za přítomnosti menšího množství kortikosteroidu. LABA zvyšují translokaci komplexu kortikosteroid-kortikosteroidní receptor do jádra buňky, kde dochází k uplatnění kortikosteroidu při genové transkripci, a navíc zvyšují rezidenční čas komplexu kortikosteroid-kortikosteroidní receptor v buněčném jádru

- Inhalační beta-2-mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA=Long acting beta agonists)

- doba účinku <12 hod, podání 2x denně event 1x denně
- salmeterol(částečný agonista, pomalejší nástup účinku)
- formoterol(plný agonista, rychlý nástup účinku)
- synergický efekt: LABA zvyšují účinnost IKS a naopak.
- Fixní kombinace: IKS +LABA

flutikason + salmeterol konstantní dávkování

budesonid + formoterol flexibilní dávkování

- Systémové kortikosteroidy
 - pro pacienty s perzistujícím těžkým AB nereagujícím na jinou léčbu, kortikodependentní a kortikorezistentní astma
 - Kortikodependentní astmatici: onemocnění lze kontrolovat pouze systémovou kortikoterapií, 3-5% astmatiků
 - Kortikorezistentní astmatici: onemocnění se nedaří kontrolovat ani systémovou kortikoterapií. Setiny maximálně desetiny procenta astmatiků primární kortikorezistence x sekundární kortikorezistence (přechodná- premenstruální, virové infekce nebo dlouhodobá až trvalá- reaktivní alergenní chemikálie, kouření)
 - preferuje se p.o forma před formou parenterální
 - N.U.: osteoporóza, arteriální hypertenze, diabetes, suprese osy hypothalamus –hypofýza-nadledviny, katarakta, glaukom, obezita, ztenčení kůže, svalová slabost
 - Podávání v nejnižší dávce, která udrží nemoc pod kontrolou, většinou ob den ráno

- Kromony
 - kromoglykát dvojsodný, nedokromil sodný
 - stabilizátor membrán mastocytů a zabraňují uvolnění mediátorů alergické reakce
 - velmi nízká toxicita a minimální výskyt N.U.
 - nevýhoda: nutnost častější inhalace (↓ complinace)
 - pomale ustupují ze scény léčby AB,
 - použití: lokální terapie oční kapky, nosní spreje

- Antileukotrieny

- ovlivňují část alergického zánětu, která je zprostředkována leukotrieny (s dle mnohých studií je málo ovlivnitelná kortikosteroidy)

- montelukast, zafirlukast

- pouze p.o forma

- léčba:

- samostatně pro léčbu lehkého a středně těžkého perzistujícího AB u dětí především astmatu spojeného s ponámahovou dušností

- těžší formy AB a u dospělých v kombinaci s IKS (kortikoidy šetřící účinek)

- ASA – aspirin senzitivního astmatu,

- AB + alergická rýma

- N.U.: minimální, velice dobrá snášenlivost

- Teofylinové preparáty
 - po desetiletí základ léčby AB, postavení v léčbě AB pozvolně ztrácejí
 - bronchodilatační efekt, antialergické a protizánětlivé působení
 - nutnost monitorace sérové hladiny teofylinu, toxické hladiny N.U.: nevolnost, zvracení, křeče, tachykardie, arytmie....

- Anti-IgE protilátky
 - nová velmi drahá možnost léčby alergických onemocnění zprostředkovaných IgE
 - omalizumab
 - princip: snížení koncentrace IgE protilátek u alergického pacienta
 - Dochází k tomu navázáním anti-IgE protilátek na volný IgE a na mIgE (IgE vázaný na membrány B buněk) s následnou neutralizací IgE a mIgE protilátek. Snížení koncentrace těchto protilátek vede k postupnému snižování senzitivity mastocytů a basofilů vůči alergenům. Terapeutické anti-IgE protilátky se neváží na IgE protilátky, které jsou již navázány na receptory mastocytů a basofilů (FcεRI), takže nemůže dojít k přemostění dvou takto navázaných molekul IgE ani ke spuštění alergické reakce I. typu.

Rychle účinná antiastmatika

- Beta-2-mimetika s rychlým nástupem účinku (SABA short acting beta agonists)
 - salbutamol
- Anticholinergika
 - ipratropium bromid, oxitropium bromid
 - navození dilatace průdušek snížením vnitřního vagového cholinergního tonu dýchacích cest
 - pomalejší nástup účinku, delší dobu účinku, slabější bronchodilatační efekt než SABA
 - pacienti s výraznějšími kardiovaskulárními N.U.
 - N.U.: sucho v ústech, hořkou chuť

Astmatický pacient (vyjma těch s nejmírnějším stupněm nemoci tj. s intermitentním astmatem) by měl používat takovou dávku a kombinaci preventivních (protizánětlivých) léků, aby téměř nepotřeboval užívat léky úlevové (bronchodilatační).

Léčba Asthma bronchiale

Stupeň astmatu	Každodenní preventivní léčba	Další možnosti léčby
1. intermitentní *	Není nutná	
2. lehké perzistující	Nízká dávka inhalačního kortikosteroidu	Theofylin s prodlouženým účinkem, nebo kromon, nebo antileukotrien
3. středně těžké perzistující	Nízká až střední dávka inhalačního kortikosteroidu plus inhalační beta2-mimetikum s dlouhodobým účinkem	Střední dávka inhalačního kortikosteroidu plus theofylin s prodlouženým účinkem, nebo plus perorální beta2-mimetikum s dlouhodobým účinkem nebo plus antileukotrien nebo vysoká dávka inhalačního kortikosteroidu
4. těžké perzistující	Vysoká dávka inhalačního kortikosteroidu plus inhalační beta2-mimetikum s dlouhodobým účinkem plus, je-li třeba, jedna nebo více z následujících možností: theofylin s prodlouženým účinkem, antileukotrien, perorální kortikosteroid	

* Intermittentní astma s těžkými exacerbacemi je nutno léčit jako středně těžké perzistující astma

Děkuji za pozornost