REVIEW

ASTHMA BRONCHIALE A FAJČENIE

Asthma bronchiale and smoking

Dana Lauková

Fakultná nemocnica Nitra, Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Slovenská republika

Summary

Effects of active as well as passive smoking are frequently marginally described in terms of possible development of chronic obstructive pulmonary disease (CHOPD). According to the World Health Organization, there are 1.25 milliard smokers worldwide; two thirds of them live in developing countries. There are a number of advanced countries, where at least two thirds of adults are smokers. The smokers mainly include people with low income and low level of education. The assessment of real effects of smoking on asthmatic patients is thus complicated. Trials, which did not exclude smoking asthmatic patients from the research, supported a strong association with the non-atopic type of asthma bronchiale. Smoking of pregnant women increased the rate of occurrence of the asthma development in their children by a factor of 2.5 compared to non-smoking mothers. Active as well as passive smoking also affects the diagnostics and management of the asthma treatment. For example, it causes a reduction in nitrogen oxide (NO) in the air expired. Reduced concentrations of eosinophilous cationic protein in the sputum, increase in neutrophils, macrophages and CD8+ cells in the broncho-alveolar lavage liquid and increased counts of neutrophils, alveolar macrophages, mastocytes and eosinophils in the airway wall were also observed. Smoking modifies inflammatory manifestations typical for asthma. It causes changes in the theophylline metabolism (reduction) and development of corticoresistance. The mechanism of the resistance to corticosteroids has not yet been explained, but it can be caused by a damage to phenotypes of inflammatory cells in the airways, changes in the expression of glucocorticoid receptors (for example enhancement of the glucocorticoid ß-receptor expression) and increase in the activation of inflammatory transcription factors (for example nuclear ϰB-factor) or reduction in the activity of histone deacetylase. Asthmatic symptoms and their frequency can be thus worsened and the general management of the bronchial asthma treatment becomes more complicated and expensive in smokers.

Key words: bronchial asthma – smoking – asthma diagnostics and therapy management

Súhrn

Vplyv aktívneho aj pasívneho fajčenia na bronchiálnu astmu je často popisovaný okrajovo vzhľadom na možný vývoj chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie na svete fajčí asi 1,25 miliárd ľudí a dve tretiny z nich žije v rozvojovým krajinách. Vo viacerých vyspelých krajinách fajčí minimálne jedna štvrtina dospelých. Fajčia najmä ľudia s nízkym príjmom a nízkym vzdelaním. Hodnotenie reálneho vplyvu fajčenia u astmatikov je preto zložité. Štúdie, ktoré nevylúčili zo svojho výskumu fajčiacich astmatikov, potvrdili silnú asociáciu s neatopickým typom bronchiálnej astmy. Fajčenie gravidných matiek zvyšuje 2,5krát vznik astmy u ich detí v porovnaní s nefajčiacimi. Aktívne i pasívne fajčenie vplýva aj na diagnostiku a manažment liečby astmy. Spôsobuje napríklad zníženie oxidu dusnatého (NO) vo vydychovanom

Submitted: 2012-02-29 ▪ Accepted: 2012-05-11 ▪ Published online: 2012-06-22
KONTAKT: 14/2: 218–230 ▪ ISSN 1212-4117 (Print) ▪ ISSN 1804-7122 (Online)

vzduchu (FENO). Pozorovala sa tiež znížená koncentrácia eozinofilného kationového proteínu v spúte, v bronchoalveolárnej lavážnej tekutine zvýšenie neutrofilov, makrofágov a CD8+ buniek, v stene dýchacích ciest zvýšenie počtu neutrofilov, alveolárnych makrofágov, mastocytov a eozinofilov. Fajčenie mení zápalové prejavy typické pre astmu. Tak spôsobuje zmenu metabolizmu teofylínov (zníženie) aj vznik kortikorezistencie. Mechanizmus kortikosteroidovej rezistencie u fajčiacich astmatikov je ešte nejasný, ale môže byť zapríčinený poškodením fenotypov zápalových buniek v dýchacích cestách, zmenami expresie glukokortikoidových receptorov (napríklad zvýšením expresie glukokortikoidových receptorov β) a zvýšením aktivácie zápalových transkripčných faktorov (napríklad jadrový faktor-κB) či redukciou aktivity histón deacetylázy. Preto sa môžu zhoršiť astmatické príznaky a ich frekvencia a celkový manažment bronchiálnej astmy sa stáva u fajčiarov zložitejší a finančne náročnejší.

Kľúčové slová: bronchiálna astma – fajčenie – manažment diagnostiky a liečby astmy

ÚVOD

V poslednom období sa incidencia a prevalencia bronchiálnej astmy zvyšuje v porovnaní s dvadsiatym storočím. K spúšťačom príznakov astmy patrí aj fajčenie. Fajčenie je doteraz pomerne dobre spoločensky tolerované a akceptované laickou verejnosťou, lekárskymi kruhmi aj zo strany zdravotných poisťovní v krajinách tzv. východného bloku. Nie je zriedkavé ani u pacientov s pľúcnym ochorením, ako je bronchiálna astma. Neuvedomelým postojom a správaním pacient spôsobí zhoršovanie svojho zdravotného stavu až jeho invalidizáciu či iné komplikácie. Tak sa zvyšujú priame aj nepriame náklady na jeho liečbu. Fajčenie spôsobuje aj problémy pri diagnostike astmy a jej monitorovaní. Je preto potrebné sa zaoberať touto problematikou a vidieť negatívny vplyv fajčenia na bronchiálnu astmu komplexne.

Epidemiológia bronchiálnej astmy

Celosvetová prevalencia astmy sa pohybuje od 1 do 18 % populácie. Častejšie sa vyskytuje v ekonomicky vyspelých krajinách s prevalenciou 10–18 %. Postihuje všetky rasy (Kašák, 2010, s. 77–78).

Etiológia bronchiálnej astmy

Na vzniku astmy sa podieľajú dedičné faktory spolu s negatívnym vplyvom vonkajšieho prostredia. Astma, ako aj ostatné alergické ochorenia, je ochorenie s polygénovou multifaktorovou dedičnosťou, odlišné gény kontrolujú jednotlivé zložky imunitnej odpovede aj bronchiálnu reaktivitu. Genetická predispozícia je podmienená tlakom nepriaznivých faktorov (induktorov) z vonkajšieho prostredia, a to už od 22. týždňa vnútromaternicového života. Kontakt so špecifickými (napr. alergény, profesijné senzibilizujúce látky) aj nešpecifickými (napr. telesná námaha, hyperventilácia, cigaretový dym, smog, respiračné infekcie, emócie) spúšťačmi vedie ku akútnym príznakom astmy s prejavmi bronchokonstrikcie, edému, zvýšenej mukóznej sekrécii, kašľu a ku amplifikácii zápalu. Viac ako genetická predispozícia ju ovplyvňujú faktory prostredia, event. sociálno-ekonomické faktory (Kašák, 2010, s. 78).

Patofyziológia bronchiálnej astmy

Asthma bronchiale je definovaná ako chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, pri ktorom zohrávajú úlohu mnohé bunky a bunkové elementy. Je to chronický zápal spojený s bronchiálnou hyperreaktivitou vyvolanou alergénmi a vedie k opakujúcim sa epizódam pískotov, dýchavice, ťažoby na hrudníku a kašľa, najmä v noci a nad ránom. Tieto epizódy sú často spojené s variabilnou obštrukciou, ktorá býva reverzibilná spontánne alebo pomocou adekvátnej liečby.

Diagnostika bronchiálnej astmy

Diagnostika astmy je založená na anamnéze astmatických príznakov, komplexných anamnestických údajoch, funkčnom vyšetrení pľúc spirometriou s dôkazom bronchiálnej hyperreaktivity (obštrukcia, reverzibilita, variabilita), funkčným vyšetrením pľúc jednorázovo – bronchodilatačným alebo bronchokonstrikčným (bronchoprovokačným) testom, ako aj sledovaním spirometrických nálezov v čase nastavenia na antiastmatickú liečbu (počas štyroch až šiestich týždňov), pričom pacient môže subjektívne hod-

notiť svoj stav pomocou testu kontroly astmy uvedenom aj na internetových stránkach združení astmatikov alebo národných pneumologických spoločností, najmä Americkej či Britskej hrudníkovej spoločnosti (ATS, BTS). Stav dýchacích ciest môžeme posúdiť aj cez záznamy výdychových hodnôt peakflowmetricky (PEF), ktoré si pacient realizuje minimálne dvakrát denne. Variabilita hodnôt PEF pri dobrej spolupráci pacienta pomerne hodnoverne odráža hyperreaktivitu priedušiek, čím si pacient môže manažovať vlastnú liečbu ako diabetik liečbu inzulínom. Subjektívne vnímanie zhoršenia dýchania je individuálne rozdielne.

Z laboratórnych vyšetrení sa odporúča vyšetrenie eozinofílie, celkovej hladiny imunoglobulínu E (IgE) a špecifických IgE v závislosti od alergénov spôsobujúcich zhoršenie astmatických ťažkostí. Alergény sú látky a faktory, ktoré vyvolávajú astmatické ťažkosti, alebo ich zhoršujú. Patria sem pele rastlín, vrátane stromov, prach, roztoče, plesne, časti mikroorganizmov, srsť, perie, dymy a výpary, chemikálie, potraviny, lieky, ale aj zmena teploty vzduchu (často chladný vzduch).

Imunoalergológovia môžu realizovať kožné diagnostické testy prick aplikáciou alergénov do kože, pričom detekcia alergénov je priekaznejšia pomocou vyšetrenia koncentrácií špefických IgE.

Na niektorých pracoviskách sa vyšetruje aj eozinofilný katiónový proteín (ECP).

U pacientov je možné použiť aj vyšetrenie koncentrácie oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu (FeNO), ktorého hodnota koreluje s aktivitou eozinofilného zápalu. Vyšetrenie FeNO nie je síce patognomické pre bronchiálnu astmu, ale u pacientov s vyššou hodnotou FeNO môžeme očakávať dobrú klinickú odpoveď na liečbu kortikosteroidmi.

V praxi môžeme využiť i vyšetrenie indukovaného spúta na celkový počet eozinofilov (normálny počet eozinofilov v diferenciálnom rozpočte spúta je pod 1,9 %). Vyšší podiel eozinofilov v indukovanom spúte po inhalácii hypertonického 3% roztoku chloridu sodného je u 66–100 % pacientov s astmou a 40 % pacientov s izolovaným kašľom, pričom pokles eozinofilov je badateľný pri liečbe kortikosteroidmi, naopak vzostup po alergénovej provokácii či nedostatočnej antiastmatickej liečbe. S vekom však stúpa zastúpenie neutrofilov v spúte.

V rámci diagnostiky je možné realizovať aj bronchoskopické vyšetrenie s bronchoalveolárnou lavážou (BAL) alebo biopsiou bronchiálnej sliznice.

Experimentálnou diagnostickou metódou je meranie pH v kondenzáte vydychovaného vzduchu (KVV), pričom nízke pH znamená aktivitu zápalu a neutralizácia KVV pokojový stav bez známok zápalu (Kašák, 2010, s. 85–86).

Epidemiológia fajčenia

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie na svete fajčí približne 1,25 miliárd ľudí a približne dve tretiny z nich žije v rozvojových krajinách. Vo vyspelých krajinách fajčí každý štvrtý dospelý. Prevalencia fajčenia vo Veľkej Británii je u mužov 27 %, u žien 25 %, v USA 26 % mužov a 21 % žien. V Európe je podiel fajčiarov rozdielny, napríklad v Nemecku 38 %, vo Francúzsku 30 %, v Taliansku 29 %, vo Švédsku 18 % (Thomson et al., 2004). Prevalencia fajčenia je vyššia v krajinách s nízkymi príjmami a stupňom vzdelania (Siroux et al., 2000), a to najmä u mladých, pričom sa zvyšuje podiel žien.

Približne 25–35 % astmatikov fajčí (Peters et al., 1999). S fajčením nepriamo súvisí aj vzdelanie fajčiacich astmatikov. Ľudia s nižším stupňom vzdelania fajčia častejšie. Nízke vzdelanie a nízky príjem po analýze označuje Grantová et al. za rizikové faktory zvýšenej mortality, pričom u čiernej rasy prevažoval faktor vzdelania (Grant et al., 2000).

Vplyv fajčenia

Aktívne a pasívne fajčenie cigariet má negatívny vplyv na pľúca všeobecne. Významne sa podieľa na vývoji systémovej aterosklerózy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, onkologických a ďalších ochorení. Fajčenie sa tiež radí medzi závislosti vplyvom na receptory v mozgu. Aj pri pasívnom fajčení sa vdychujú dráždivé plyny ako napríklad amoniak, oxid dusičitý, oxid siričitý, kyanovodík, akroleín (Reardon, 2007).

Počet vyfajčených cigariet, čas strávený pri fajčiarovi, ventilačné možnosti pasívneho fajčiara a kvalita absorpcie elementov budov prispieva k expozícii (Peters et al., 1999; Reardon, 2007). Nikotínový metabolit kotinín je biomarker zmeny nikotínu. Jeho polčas rozpadu je dlhší (17–24 hodín) ako nikotínu (2–3 hodiny) (Benowitz, 1996; Leong et al., 1998). Kotinín sa

dá zistiť v moči, slinách, krvi, vo vlasoch (Kumar et al., 2008). U detí je nižší klírens nikotínu a z toho vyplýva vyššia systémová expozícia (Knight et al., 1996, 1998).

Fajčenie v USA je číslo jeden ako príčina smrti, ktorú možno preventívne ovplyvniť (Center for Disease Control, 2011). Už v deväťdesiatych rokoch 20. storočia bolo publikované, že pasívne fajčenie je treťou príčinou spôsobujúcou smrť v súvislosti s ochorením srdca, no nedávali to do súvislosti s bronchiálnou astmou (Glantz, Parmley, 1991, 1995; Taylor et al., 1992).

Fajčenie, inhalácia nikotínu, je potenciálny nešpecifický alergén vyvolávajúci aj bronchiálnu hyperreaktivitu. Zmeny účinkom fajčenia v dýchacích cestách ovplyvňujú vývoj a priebeh bronchiálnej astmy. Fajčenie zhoršuje respiračné symptómy, zvyšuje ich frekvenciu, má vplyv na dennú fyzickú aktivitu (Althuis et al., 1999).

Hodnotenie reálneho vplyvu fajčenia u astmatikov je pomerne zložité. Fajčiaci astmatici sa často vylučujú zo štúdií zameraných na bronchiálnu astmu pre možnosť koexistencie CHOCHP.

Fajčenie je silne asociované s neatopickým typom bronchiálnej astmy (OR 5,7 1,7–19,2) (Plaschke et al., 2000) a je významným rizikovým faktorom astmy starších dospelých (OR 4,8 2,3–10,1) (Kim et al., 2002). Silverman zistil, že 50 % fajčiacich astmatikov subjektívne uznalo a identifikovalo fajčenie ako spúšťač ich astmatických ťažkostí (Silverman et al., 2003).

Nástup astmy, dĺžka fajčenia astmatikov

Zaujímavé sú aj údaje o nástupe astmy a dĺžke fajčenia. V štúdii Sirouxovej et al. (2000) astmatikov rozdelili do dvoch skupín. Prvá mala 74 astmatikov, u ktorých sa astma prejavila do pätnásteho roku života. Druhá skupina 125 astmatikov udávala nástup astmy od 16 do 63 roku života. Zistili, že priemerný vek nástupu astmy bol 6,5 roka v prvej a 33,4 roka v druhej skupine. Vplyv cigaretového dymu ako spúšťača astmatických ťažkostí sa tiež sledoval prostredníctvom interview, pričom signifikatne stúpli ťažkosti u nefajčiarov s anamnézou bronchiálnej astmy (v skratke nefajčiari) než u pacientov s bronchiálnou astmou s anamnézou fajčenia v minulosti (v skratke ex-fajčiari) a aktívnych fajčiacich astmatikov (fajčiari) (68,9, 48,5 a 39,8, $p = 0,003$) v skupine astmy s nástupom v dospelosti. Nezistil sa vplyv veku, pohlavia, atopie, bydliska (Siroux et al., 2000). Porovnaním dĺžky fajčenia vo vyššie spomínaných dvoch skupinách a u kontrolnej skupiny (bez diagnostikovanej bronchiálnej astmy) sa pozorovalo, že muži s nástupom astmy v detstve signifikantne prestali fajčiť skôr než muži s nástupom astmy v dospelosti a v kontrolnej skupine ($p = 0,05$). U žien s astmou sa toto nepozorovalo, ale fajčili približne o polovicu menej ako muži (muži 13,5 ± 11,4, ženy 6,9 ± 10,2 balíčko-rokov) (Siroux et al., 2000).

Mnohí fajčiari astmatici neveria, že ich fajčenie im zhoršuje ochorenie. Faktory, ktoré predpovedajú dlhší čas fajčenia astmatika, sú podľa Eisnera et al. nízke vzdelanie, vyššia intenzita fajčenia, nástup fajčenia v skorom veku a vývoj astmy v neskorom detstve (Eisner et al., 2000).

Zvýšené riziko vývoja astmy u ex-fajčiarov pretrváva po vynechaní fajčenia v porovnaní s nefajčiarmi (Hillerdahl, Rylander, 1984; Troisi et al., 1995; Godtfredsen et al., 2001), ale znižuje sa časom s jeho abstinenciou (Troisi et al., 1995).

Fajčenie a gravidita

Je všeobecne známe, že fajčenie gravidných je významným faktorom vzniku astmy u detí. U týchto detí sa pozorovalo 25 až 30percentné zvýšenie respiračných chorôb a príznakov. Vyfajčenie viac ako polovice balíčka cigariet denne gravidnou matkou je nezávislý rizikový faktor pre bronchiálnu astmu u detí v prvom roku života podľa Weitzmana et al. (1990). Podobné pozorovanie bolo aj v iných štúdiách (Weiss et al., 1980; Murray, Morrison, 1986, 1993).

Metaanalýzy longitudinálnych štúdií zamerané na včasnú a neskorú incidenciu astmy a pískotov a fajčenie matiek poukázali, že fajčenie gravidnej má silnejší a signifikantný vplyv na vznik astmy v prvých piatich až siedmych rokoch života ich detí v porovnaní s incidenciou u ostatných školopovinných detí.

Strachan a Cook (1998) zistili, že fajčenie otcov nemalo signifikantný vplyv na astmu detí. Školopovinné deti do 12 rokov matiek, ktoré fajčili v tehotnosti viac ako 10 cigariet denne, mali 2,5krát vyššie riziko vývoja astmy než deti nefajčiacich matiek (Martinez et al., 1992). Niektoré analýzy poukazujú na pasívne fajčenie ako dôležitý rizikový faktor asociovaný s astmou u detí (Beasley, 1998). U školopovinných detí fajčiacich rodičov (menej ako 10 cigariet denne) aj detí do

jedného roku u fajčiacich matiek sa pozorovalo aj zníženie pľúcnych funkcií po šiestom roku života (Martinez et al., 1995; Strachan, Cook, 1998; Kurukulaaratchy et al., 2005; Lannerö et al., 2006).

Symptómy bronchiálnej astmy u fajčiarov

Fajčiaci astmatici uvádzali častejšiu frekvenciu astmatických ťažkostí (viac ako 1 atak denne) než ostatní (OR 2,39, 95 % CI 1,06–5,36) (Siroux et al., 2000). Zhoršenie astmatických ťažkostí sa signifikantne zaznamenalo u astmatikov s nástupom astmy v detstve pri porovnaní so skupinou nefajčiacich. Vzostup symptómov s OR 3,94 bol u astmatikov s ťažkou astmou (95 % CI 0,92–16,94) a OR 1,09 so stredne ťažkou astmou (95 % CI 0,29–4,10). Fajčenie je príčinou zvýšenia počtu hospitalizácií u astmatikov (Prescott et al., 1997). Zvýšený počet balíčko-rokov fajčiacich astmatikov – mužov vplýva na zníženie kvality ich života ($p<0,05$) (Boulet et al., 2006).

Podľa Hillerdahla a Rylandera (1984) 30,5 % fajčiacich astmatikov dokonca udávalo zhoršenie symptómov po abstinencii fajčenia. Vynechanie (abstinencia) fajčenia u ne-astmatikov redukuje respiračné symptómy, ako sú kašeľ a tvorba spúta, frekvencia respiračných infekcií (Willemse et al., 2004). Higenbottam et al. (1980) uvádzajú, že ex-fajčiari majú menej spúta a nižšiu frekvenciu chronického spúta, ale iná štúdia Chaudhuriho et al. nezaznamenala signifikantný rozdiel (Chaudhuri et al., 2003).

Pasívne fajčenie na pracovisku alebo v domácom prostredí (najmä nad osem hodín denne) sa spája s vyšším výskytom respiračných symptómov (pískotov) u mladých dospelých, ktoré vedú vzniku bronchiálnej astmy alebo chronickej obštrukčnej choroby pľúc (Radon et al., 2002).

Podľa Broekemaovej et al. zvýšené množstvo spúta signifikatne korelovalo so zvýšeným počtom pohárkovitých buniek, prítomným hlien-pozi-tívnym epitelom, hrubšou hrúbkou epitelu u fajčiacich astmatikov. Skrátený dych (CCQ) koreloval signifikantne s hrúbkou epitelu (Broekema et al., 2009).

Vplyv fajčenia na bronchiálnu hyperreaktivitu

Podľa Bouleta et al. je (2006) zvýšená bronchiálna hyperreaktivita je u astmatikov s anamnézou fajčenia alebo bez nej porovnateľná. Spirometricky je signifikantne nižšie FEV 25–75 % u fajčiarov. U fajčiacich astmatikov je zvýšená funkčná reziduálna kapacita a difúzna kapacita pľúc, ale nie rezistencia dýchacích ciest (Boulet et al., 2006).

Bronchiálna hyperreaktivita s prejavmi nočnej dýchavice, pískotov a kašľa býva aj pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní a stenóze mitrálnej chlopne, pričom bronchodilatačný test so salbutamolom je pozitívny aj u bývalých fajčiarov bez astmy (Brunnée et al., 1993). Pri liečbe ACE inhibítormi u pacientov s chronických srdcovým zlyhaním sa zistil signifikantne vyšší vzostup FEV1 po inhalačných β2-mimetikách. Takisto bronchokonstrikčný test je nešpecificky pozitívny u „kardiálnej" astmy (Brunnée et al., 1993).

Zaznamenalo sa zvýšenie ranných hodnôt PEF vplyvom liečby orálnym kortikosteroidom u ex-fajčiarov po vynechaní fajčenia (Thomson et al., 2004). Kombinácia astmy a fajčenia viac ako 15 cigariet denne má synergický účinok na pokles pľúcnych funkcií, a to o 17,8 % zníženie FEV1 za 10 rokov (Apostol et al., 2002).

Zloženie spúta a architektonika dýchacích ciest u fajčiacich astmatikov

Broekemaová et al. uvádzajú, že nefajčiaci astmatici mali v indukovanom spúte najvyššie zastúpenie mastocytov v percentuálnom aj absolútnom vyjadrení. Absolútny počet neutrofilov v spúte bol mierne, ale signifikantne zvýšený u nefajčiarov a exfajčiarov v porovnaní s aktívnymi fajčiarmi (Broekema et al., 2009), ale Boulet et al. (2006) popísali opačný výsledok. Thomson et al. zistili u fajčiacich astmatikov nižšie zastúpenie eozinofilov a vyššie zastúpenie neutrofilov v spúte (Thomson et al., 2004). V štúdii Broekemaovej et al. hladina neutrofilnej elastázy bola najvyššia u nefajčiarov, pričom signifikantne korelovala s počtom neutrofilov v spúte. Zastúpenie eozinofilov tu nebolo zvýšené ani u nefajčiacich astmatikov (Broekema et al., 2009).

Podľa Broekemaovej et al. (2009) zvýšené množstvo spúta signifikatne korelovalo so zvýšeným počtom pohárkovitých buniek, prítomným hlien-pozitívnym epitelom, hrubšou hrúbkou epitelu u fajčiacich astmatikov. Skrátený dych (CCQ) koreloval signifikantne s hrúbkou epitelu. Koncentrácia eozinofilného kationového proteínu (ECP) bola signifikantne nižšia u fajčiacich astmatikov v porovnaní s ex-fajčiarmi anefajčiarmi a signifikantne korelovala s počtom eozinofilov v spúte. Nízky počet lymfocy-

tov v spúte (absolútny aj percentuálny) bol nižší u ex-fajčiarov a fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi. Množstvo histamínu v supernatante spúta bol ale približne rovnaký vo všetkých skupinách (Broekema et al., 2009).

Fajčenie akceleruje inflamáciu dýchacích ciest (napríklad zvyšuje počet neutrofilov, makrofágov, CD8+ v bronchoalveolárnej tekutine) (Hunninghake, Crystal, 1983; Costabel et al., 1986; Kuschner et al., 1996; Roth et al., 1998) a zvyšuje zápalových buniek v stene bronchov, ako sú neutrofily, eozinofily, makrofágy, mastocyty (Hunninghake, Crystal, 1983; Roth et al., 1998; Amin et al., 2003). Navyše dochádza ku zvýšenej remodelácii, kedy sa zvyšuje depozícia tenascínu a laminínu pod bazálnou membránou sliznice priedušiek (Amin et al., 2003). Zvyšuje sa longitudinálna elastická vláknová sieť v submukóze. Tieto štrukturálne zmeny sú v zmysle pľúcneho emfyzému (Thomson et al., 2004).

Väčšinou sú fajčiari vyraďovaní zo štúdií pre možnú koincidenciu chronickej obštrukčnej choroby pľúc, takže dostatočne nepoznáme vplyv fajčenia na zápal u astmatikov. Niektoré štúdie popisujú nahromadenie leukocytov v krvi, neutrofilov v spúte (Chalmers et al., 2001; Boulet et al., 2006), zvýšenú hladinu interleukínu 8 (IL-8) v spúte (Chalmers et al., 2001). Pozoruje sa bronchiálna metaplázia v stene dýchacích ciest, hromadí sa neutrofilná elastáza, interferón gama (INF-γ), intraepiteliálny IL-8 (St-Laurent et al., 2008).

Porovnaním zápalovej aktivity u aktívnych a bývalých fajčiarov sa zaoberá aj štúdia Broekemaovej et al. (2009). Fajčiari mali vyšší počet pohárkovitých buniek a vyššie percento zastúpenia hlien-pozitívneho epitelu v porovnaní s exfajčiarmi a nefajčiarmi. Fajčiari mali aj hrubšiu epitelovú výstelku a vyššiu proliferáciu v intaktnom epiteli (Ki67+ intaktné bunky epitelu). Podobne zvýšenú proliferáciu pozorovali v bazálnom epiteli u fajčiarov ako u exfajčiarov a nefajčiarov. Nebol signifikantný rozdiel v percentuálnom zastúpení normálneho epitelu aj metaplázie medzi spomínanými tromi skupinami alebo v percentuálnom zastúpení E-kadherín-pozitívneho intaktného epitelu ako markeru intergrity epitelu. U nefajčiarov a exfajčiarov bola signifikantne vyššia proliferácia intaktných a bazálnych buniek epitelu so zvyšujúcim sa počtom balíčko-rokov. Epitelové zhrubnutie korelovalo s percentom hlien-pozitívneho epitelu a percentom Ki+67 intaktných a bazálnych buniek epitelu. Nebola žiadna signifikantná korelácia s parametrami pľúcnych funkcií a spomínanými parametrami epitelu (Broekema et al., 2009).

Ale štúdia Kima a spol. o CHOCHP zaznamenala skvamóznu a mukóznu metapláziu (Kim et al., 2008). Vplyvom fajčenia sa počet mastocytov sa zvýšil u fajčiarov s bronchiálnou astmou v pľúcach a v koži asymptomatických fajčiarov (Broekema et al., 2009). Mastocyty môžu podporovať fajčením indukovanú remodeláciu dýchacích ciest (Ekberg-Jansson et al., 2005) a mukóznu hypersekréciu (Nadel, 1991) v experimentoch na myšacích modeloch. Tu sa pozorovalo, že prispeli ku začatiu (spusteniu) a podpore epitelovej proliferácie v dýchacích cestách po chronickej expozícii ozónu (Kleeberger et al., 2001). V štúdii Broekemaovej et al. (2009) sa však táto teória korelácie počtu mastocytov a epitelových zmien nepotvrdila. Hrúbka bazálnej membrány a depozícia kolagénu 3 boli u všetkých skupín podobné.

V bronchiálnej biopsii sa tiež pozorovali známky zápalu. Fajčiari a exfajčiari mali nízky počet eozinofilov s pozitivitou na eozinofilnú peroxidázu (EPX pozitívne eozinofily) v porovnaní s nefajčiarmi. Počet EPX pozitívnych (+) eozinofilov sa zvýšil pri dlhšej fajčiarskej pauze. Fajčiari mali vyšší počet bronchiálnych AA1+ mastocytov (mastocyty s mastocytovou tryptázou) než ex-fajčiari a nefajčiari. Bronchiálne EPX+ eozinofily alebo AA1+ mastocyty signifikantne nekorelovali s pľúcnymi funkciami, symptómami alebo epitelovou remodeláciou. Ani počet neutrofilov, makrofágov, CD3+ lymfocytov v stene dýchacích ciest nebol signifikantne rozdielny v sledovaných troch skupinách (Broekema et al., 2009).

Zápal v dýchacích cestách odrážalo aj nižšie pH vydychovaného vzdušného kondenzátu, pričom v spúte signifikantne prevažovalo zastúpenie neutrofilov (Boulet et al., 2006).

Zmeny v HRCT obraze u fajčiarov s bronchiálnou astmou

Fajčiari majú viac zmien v dýchacích cestách, ako aj parenchýmové abnormality. Hlavnou známkou je redukcia plochy lúmenu dýchacích ciest u fajčiarov, aj po korekcii plochy lúmenu dýchacích ciest na výšku a pohlavie. Majú menšie dýchacie cesty, nehrubnú steny dýchacích

ciest. Boulet et al. (2006) zistil štvornásobný vzostup výskytu pľúcneho emfyzému pomocou HRCT (počítačovej tomografie s vysokou rozlišovacou schopnosťou), no nepotvrdil vyšší výskyt bronchiektázií u fajčiarov s bronchiálnou astmou. U týchto fajčiarov prevažovala inspiračná heterogenita v pľúcnom parenchýme. Zmenšila sa aj plocha dýchacích ciest v mm^2, teda lúmeny bronchov, no hrúbka steny nebola signifikantne hrubšia (Boulet et al., 2006).

Zmeny alveolárneho a bronchiálneho NO v súvislosti s fajčením

Množstvo exhalovaného NO (oxidu dusnatého) koreluje so stupňom inflamácie v dýchacích cestách, zastúpením eozinofilov v spúte, eozinofíliou v dýchacích cestách overenou bronchiálnymi biopsiami, alergénovou expozíciou (Selby et al., 2010). NO možno považovať za marker up-regulácie zápalu dýchacích ciest so zvýšením bronchiálnej hyperreaktivity (Dweik et al., 2011). Exhalovaný (vydychovaný) NO (FENO) sa v praxi využíva na manažment bronchiálnej astmy.

Broekemaová et al. uvádzajú, že hodnota alveolárneho a bronchiálneho NO bola signifikantne nižšia u fajčiarov ako u ex-fajčiarov a nefajčiarov v skupine astmatikov. Alveolárny NO u fajčiarov bol 4,3ppb., u exfajčiarov 5,6 a u ne-fajčiarov 6,3. Významnejšie rozdiely boli u meraného NO v bronchoch, a to u nefajčiarov 1,02 nl/s, exfajčiarov 0,93 nl/s a fajčiarov 0,38 nl/s. Zníženie alveolárneho a bronchiálneho NO korelovalo s vyšším počtom balíčko-rokov u ex-fajčiarov a fajčiarov. Takisto koreluje so zvýšeným počtom cigariet vyfajčených denne (Broekema et al., 2009).

Hodnoty FENO sa líšia aj vekom astmatika. Hodnota FENO u detí do 12 rokov a nad 12 rokov sa rozdielne interpretuje. FENO od 5 do 20 u detí považovali Taylor et al. (1992) za normálne, intermediárne hodnoty stanovil od 25 do 35 ppb a vysoké, t.j. signifikantné pre astmatikov, nad 50 ppb. Ale u detí starších ako 12 rokov a dospelých sa normálna hodnota FENO zistila od 5 do 25 ppb, intermediárna od 25 do 50 a vysoká, signifikantná pre astmatikov, nad 50 ppb. Riise et al. (2011) uvádzajú, že FENO sa signifikantne zvýšilo pri astmatických ťažkostiach (55 ppb versus 22 ppb, $p<0,02$), ale aj ťažkostiach spojených s alergickou rinitídou (47 ppb versus 21 ppb, $p<0,01$). FENO stúpalo signifikantne v závislosti od stupňa eozinofilného zápalu BAL a zvýšenia ECP v BAL, ale nie s vekom, pohlavím, FEV 1 %, metacholínovej senzitivity. Riise et al. (2011) vo svojej štúdii vynechali fajčiacich astmatikov, zahrnuli 10 ex-fajčiarov z celkového počtu 30 astmatikov s abstinenciou fajčenia viac ako 10 rokov (Riise et al., 2011).

Meranie hodnoty FENO ovplyvňuje niekoľko faktorov. Sú to meracia technika, výdychová rýchlosť, kontaminácia nazálnym NO (oxidom dusnatým), použitým NO – analyzátorom, vekom, hmotnosťou, fajčením aj protizápalovou liečbou (inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy). U fajčiarov a protizápalovou liečbou astmatikov sa hodnoty nameraného FENO znižujú (Dweik et al., 2011).

Existuje viacero názorov na znížený NO u fajčiarov (Broekema et al., 2009), napríklad, že fajčením indukovaná tzv. down-regulácia NO syntázy spôsobená koncentráciou NO v cigaretovom dyme (Asreuy et al., 1993; Persson et al., 1994) alebo fajčením indukované toxické poškodenie NO produkujúcich buniek (Di Stefano et al., 1996). Pozorovaný supresívny efekt cigaretového dymu na exhalovaný NO negatívne vplýva na vyhodnotenie spoľahlivého markeru pre monitorovanie bronchiálnej astmy u fajčiarov. Cigaretový dym suprimuje eozinofilný zápal charakteristický pre bronchiálnu astmu. Hodnoty FENO stúpajú pri abstinencii fajčenia (Robbins et al., 1997; Riise et al., 2011).

Zmeny patomechanizmov u asmatikov vplyvom fajčenia

Fajčiari bez anamnézy bronchiálnej astmy mali zvýšené T-lymfocyty, najmä CD-8+ bunky, zvýšený počet makrofágov v stene dýchacích ciest, vyšší počet neutrofilov v bronchiálnej sekrécii, infiltráciu v periférnych dýchacích cestách mononukleármi a makrofágmi. Periférnou biopsiou pľúc sa u fajčiarov zistila zvýšená infiltrácia submukózy eozinofilmi v porovnaní s nefajčiarmi (Thomson et al., 2004). Pozoroval sa tiež zvýšený počet alveolárnych makrofágov v bronchoalveolárnej lavážnej (BAL) tekutine u fajčiacich astmatikov. Alveolárne makrofágy produkujú po lipopolysacharidovej stimulácii menej cytokínov interleukínu (IL) 8, IL-6 a tumor necrosis factor alfa (TNF-α) (Kane et al., 2009). Nižší počet eozinofilov u fajčiacich astmatikov by mohol vysvetliť nižší exogénny NO zvyšujúcou sa akti-

váciou apoptózy aktivovaných eozinofilov (Thomson et al., 2004). Krátka expozícia fajčiarskym dymom redukuje odpoveď na ovalbumín u ovalbumín senzitívnych myší a znižuje počet eozinofilov a mastocytov v bronchoalveolárnej lavážnej tekutine (BALT) v porovnaní s „nefajčiacimi" myšami (Melgert et al., 2004). Nikotín v tabakovom dyme môže mať sekundárny imunomodulačný efekt na funkciu eozinofilov, pričom inhibuje uvoľnenie proinflamatórnych cytokínov z makrofágov.

Deväť mesiacov abstinencie fajčenia trval návrat k normálnemu (predtým vyššiemu) počtu buniek v BALT-e, normalizovala sa koncentrácia alveolárnych makrofágov, lymfocytov, neutrofilov a eozinofilov. Predchádzajúce dlhodobé fajčenie zapríčiňuje perzistujúci zápal v pľúcach u pacientov s CHOCHP aj po vynechaní fajčenia. (Thomson et al., 2004)

Thomson et al. (2004) uvádza, že u aktívnych fajčiarov s bronchiálnou astmou (AB) je v spúte zvýšená hladina IL-8 aj počet neutrofilov. Expozícia cigaretovým dymom *in vitro* aj *in vivo* zvyšuje tvorbu proinflamatórnych cytokínov, nielen IL-8 (Keatings et al., 1996; Thomson et al., 2004), ale aj IL-4 (Byron et al., 1994), TNF-α (Keatings et al., 1996; Churg et al., 2002). TNF-α zapríčiňuje kortikoidovú rezistenciu v ľudských mononukleároch *in vitro*, pravdepodobne aktiváciou nukleárneho faktora kappa B (NF-*κ*B). Tak sa môže podieľať na kortikoidovej rezistencii pozorovanej pri liečbe astmatikov (Thomson et al., 2004).

Koncentrácia eozinofilného proteínu v spúte je podobná u fajčiarov aj nefajčiarov s AB. Fajčenie znižuje hladinu IL-18. IL-18 je cytokín, ktorý sa zúčastňuje na vývoji Th1- lymfocytovej odpovede. Mohol by mať regulačnú úlohu pri inhibícii Th2- lymfocytovej odpovede (McKay et al., 2004). Expresia IL-18 mRNA je redukovaná u fajčiacich astmatikov. Títo majú v BALT vyšší antiinflamatórny proteín lipokortin-1, ktorý pôsobí „samoochraňujúco", teda zmierňuje zápal v dýchacích cestách (Domagala-Kulawik et al., 2003).

Liečba bronchiálnej astmy

Liečbu indikuje a manažuje odborný lekár, pneumoftizeológ aj imunoalergológ. Riadi sa národnými smernicami, odporúčaniami pre bronchiálnu astmu, pričom vychádzajú z guidelinov Britskej a Americkej hrudníkovej spoločnosti. Zakladá sa na dôležitej edukácii pacienta s režimovými opatreniami a úspešnej aplikácii liekov spôsobujúcich bronchodilatáciu (odstránia príznaky rozšírením priedušiek, úľavové antiastmatiká) a kontrolujúcich zápal (pôsobia preventívne, protizápalovo, kontrolóri). Farmakoterapia sa podáva prevažne inhalačnými systémami (inhalátormi) v mikrogramových dávkach, a preto má minimálne alebo žiadne systémové nežiadúce účinky. Práve tu je dôležitý správny výber inhalačnej pomôcky, naučiť pacienta správnu techniku inhalácie, poučiť ho o možnostiach zmeny dávkovania jednotlivých inhalačne aplikovaných liečiv. Často nesprávna technika manipulácie a inhalácie inhalátorom bývajú príčinou zhoršovania astmatických ťažkostí.

Poznáme aerosólové dávkovače (MDI, metered dose inhalers) s možnosťou použitia inhalačného nadstavca alebo upravené aerosólové dávkovače využívajúce technológiu Modulite (MDI – Modulite) či aerosólové dávkovače so zabudovaným inhalačným nadstavcom na inhaláciu (JET). Druhou skupinou inhalačných systémov sú dychom aktivované aerosólové dávkovače (BAI – breath-activated inhalers). V praxi najľahšie aplikovateľné sú inhalátory pre práškovú formu lieku (DPI (dry powder inhalers), a to jednodávkové (Aerolizer, Inhalátor M) a mnohodávkové (Diskus, Easyhaler, Turbuhaler). Pri inhalácii antiastmatík musí pacient vyvinúť dostatočný inspiračný prietok (PIF, peak inspiratory flow), no práve ten býva v čase astmatických ťažkostí obmedzený. Aj slabším PIF dokáže astmatik inhalačne aplikovať antiastmatiká práškovými inhalátormi. V nemocničnom prostredí sa využívajú na inhalačnú aplikáciu aj nebulizátory.

V súčasnosti sa inhalačne podávajú úľavové aj kontrolujúce antiastmatiká. Medzi úľavové antiastmatiká zaraďujeme beta-2-agonisty s krátkotrvajúcim a rýchlym nástupom (SABA, napr. salbutamol, fenoterol, terbutalin), niekedy aj dlhotrvajúcim účinkom (formoterol), inhalačné anticholínergiká (bromid ipratropia). Patria sem aj intravenózne podávané teofylíny, perorálne beta-2-agonisty s krátkodobým účinkom a systémové kortikosteroidy. Kontrolujúce antiastmatiká sú inhalačné kortikosteroidy (ICS, napr. budesonid, fluticason, beclomethason), inhalačné beta-2-agonisty s dlhodobým účinkom (LABA, napr. formoterol, salmeterol), antileukotriény (montelukast, zafirlukast), teofylíny s predĺže-

ným účinkom, perorálne beta-2-agonisty s dlhodobým účinkom, systémové kortikoisteroidy, anti-IgE biologická liečba (omalizumab), lieky šetriace systémové kortikosteroidy (metotrexat, cyklosporín, preparáty zlata, makrolidy, troleandomycin). Niektoré inhalačné systémy obsahujú uvoľňovače aj kontrolóry (tzv. dva v jednom, LABA a ICS).

Vplyv fajčenia na liečbu astmatika

Základom liečby je prevencia v podobe vyhýbania sa rizikovým faktorom, alergénom a opakovaná, adekvátna edukácia astmatika o technike manipulácie s inhalátorom a inhalačnej technike, no aj o samotnom ochorení.

Zo štúdie Thomsona et al. (2004) sa potvrdilo, že edukačné programy o astme absolvovalo len 4 % fajčiacich astmatikov, 31 % ex-fajčiarov a až 65 % nefajčiacich astmatikov. Tak by sa mohol adekvátne uplatniť selfmonitoring liečby bronchiálnej astmy, a tak dosiahnuť vyšší stupeň kontroly astmy a lepšiu kvalitu života.

Silverman et al. (2003) poukázal, že stabilizovať astmu sa nedarí, ak sa fajčenie nevylúči. Aktívne aj pasívne fajčenie vplýva na bronchiálnu astmu a bronchiálnu hyperreaktivitu. Je preto potrebné ho vynechať a realizovať adekvátne odvykacie programy (Jindal, Gupta, 2004). Fajčenie u astmatikov spôsobuje nárast akútnych symptómov. Sauni et al. (2001) takisto potvrdil zhoršenie astmatických ťažkostí vplyvom fajčenia, ale aj chladu a mrazu u manuálne pracujúcich fajčiacich astmatikov. Takisto sa pozorovalo, že ak sa liečili inhalačnými alebo systémovými kortikoidmi, alebo mali na aplikáciu nebulizér doma, bola menšia pravdepodobnosť, že fajčia (Silverman et al., 2003). Fajčiari predstavovali skupinu, ktorá bola častejšie ošetrovaná pre astmatické ťažkosti na oddeleniach urgentnej medicíny, nebola zdravotne pripoistená, mala nižší stupeň vzdelania a nižší príjem. Fajčiaci astmatici však boli rovnako často hospitalizovaní ako nefajčiari (Silverman et al., 2003).

Ďalšie štúdie poukazujú, že aktívne a pasívne fajčenie vplýva na účinok antiastmatickej liečby (Stapleton et al., 2011). Fajčenie u astmatikov zvyšuje klírens liekov po indukcii niektorých metabolických enzýmov. Cytochróm P450 – 1A2 je zodpovedný za metabolizmus teofylínov a klírens sa zvyšuje o 60 až 100 % v porovnaní s nefajčiarmi. Vynechanie fajčenia jeden týždeň redukuje elimináciu teofylínov o 35 % (Thomson et al., 2004). Predstavuje významný rizikový faktor zhoršenia kardiálneho stavu, napríklad u ťažkých astmatikov s cor pulmonale chronicum alebo ischemickou chorobou srdca, pre sklon ku tachykardii pri toxickej hladine teofylínov.

Kombinácia LABA a ICS je vysoko efektívna v liečbe bronchiálnej astmy, menej však u CHOCHP a fajčiacich astmatikov. Kortikosteroidy potenciálne suprimujú astmatický zápal, ale majú znížený účinok u fajčiacich astmatikov (Johnson, Rennard, 2001; Barnes, 2002). Kortikoidy potrebujú aktivitu histón-deacetylázy (HDAC) s maximálnou supresiou (útlmom) indukcie cytokínov (Ito et al., 2002a). Fajčiari majú zníženú aktivitu HDAC v alveolových makrofágoch, možno ako odpoveď na nitrosatívny stres, čo môže viesť k zvýšeniu expresie inflamatórneho génu a redukcii senzitivity na kortikosteroidy (Ito et al., 2001). Kortikoidová rezistencia u CHOCHP sa môže predpokladať riadením tejto cesty (Barnes et al., 2004). Aktivácia p38mitogén – aktivovanej proteínkinázy (MAPK) nastáva rýchlejšie v BAL bunkách stimulovaných lipopolysacharidom (LPS) u fajčiarov bez anamnézy bronchiálnej astmy v porovnaní s nefajčiarmi – „neastmatikmi". p38MAPK fosforylujú glukokortikoidové (GR) receptory a redukujú kortikoidnú afinitu a kortikoidmi indukovanú jadrovú translokáciu GR receptorov. Teda p38MAPK signálna cesta môže byť aktivovaná u fajčiacich astmatikov a prispieva ku kortikoidovej rezistencii (Thomson et al., 2004)

Nízko dávkované teofylíny aktivujú HDAC, ktorú teda posilnia, aby kortikoidy utlmili zápal. Teofylíny zmiernili supresívny účinok cigaretového dymu na HDAC *in vitro* (Ito et al., 2002b), teda by potenciálne mohli obnoviť senzitivitu kortikoidov u fajčiacich astmatikov (Thomson et al., 2004).

Účinky selektívnych inhibítorov fosfodiesterázy 4 (PD-4 inhibítori), ako cilomilast a roflumilast v liečbe CHOCHP, najmä ich inhibičné účinky na funkciu neutrofilov, poukazujú, že by mohli byť efektívne u fajčiacich astmatikov (Thomson et al., 2004).

V liečbe sa môžu uplatniť aj histamín H1-antagonisti, ako sú cetirizin, azelastín, lebo oslabujú aktivitu jadrového faktora kappa B (NF-κB) (Leurs et al., 2002). Tým by mohli inhibovať potenciálny nepriaznivý efekt NF-kappa B (Zhu et al., 2002).

Priebežné výsledky poukazujú, že blokáda receptora interleukínu 2 (IL-2) môže indukovať aj remisiu ulceróznej kolitídy rezistentnej na kortikoidy (Creed et al., 2003). Lieky, ktoré blokujú účinky iných mediátorov zúčastňujúcich sa na zápale dýchacích ciest indukovanom cigaretovým dymom, ako sú TNF – α (tumor necrosis factor α), leukotrién B4 (LTB4), IL-8, oxidanty, indukovaný NO a iné chemokíny, by mohli byť účinné ako „antiastmatiká" u fajčiarov s bronchiálnou astmou (Barnes, 2003; Caramori, Adcock, 2003).

Liečba interferónom γ zlepšuje pľúcne funkcie a zlepšuje aj senzitivitu na kortikosteroidy u pacientov s predtým kortikoid-rezistentnou bronchiálnou astmou (Gratzl et al., 2000; Simon et al., 2003).

Látky na báze agonistov IL-10, inhibítorov p38MAPK, inhibítorov NK-κB, antioxidantov blokujúcich oxidatívny stres, ale aj makrolidové antibiotiká spôsobujú nižšiu tvorbu IL-8, čím by sa mohli uplatniť v liečbe chorôb ovplyvnených alebo spojených s fajčením (Thomson et al., 2004).

ZÁVER

Bronchiálna astma je v súčasnosti z medicínskeho hľadiska ponímaná ako kvalitne diagnostikovaná a liečiteľná chronická choroba. Pri včasnej a adekvátnej liečbe a spolupráci pacienta – astmatika sa dosiahne lepšia kvalita života než v minulosti. No prítomnosťou nepriaznivého faktora, ako je fajčenie, sa situácia môže zmeniť. Napokon nie každý fajčiar dokáže uznať, že mu fajčenie zhoršuje astmu, resp. vyvolá u jeho potomkov vývoj astmy (fajčiace tehotné ženy).

Takisto dochádza ku diagnostickej dileme, či sa vôbec jedná o bronchiálnu astmu. Pri jej diagnostike sa zameriavame skôr na alergény, kožné diagnostické testy, odber špecifických imunoglobulínov E (IgE). Vplyvom fajčenia je astma viac asociovaná s neatopickým typom zápalovej odpovede. Problematické zostáva sledovanie účinku antiastmatickej liečby (napr. vplyv na eozinofíliu v krvi, množstvo eozinofilov v spúte, množstve eozinofilnej peroxidázy, FENO, možná koexistencia CHOCHP). Kortikosteroidy ako základ liečby astmy nemajú dostatočný účinok, čím vzniká bludný kruh a liečba sa stáva nákladnejšou. Zvyšuje sa aj počet návštev u lekára, počet hospitalizácií, následne potreba práceneschopnosti, vývoj komorbidity a invalidizácie. Pretnúť bludný kruh u fajčiarov môže dokázať včasné zanechanie fajčenia. Nie vždy je to v praxi možné, nakoľko vyvoláva aj pomerne silnú psychickú a fyzickú závislosť.

Fajčenie je ešte stále relatívne dobre spoločensky tolerovaný faktor v krajinách tzv. východného bloku. Spúšťa lavínu problémov pri diagnostike a liečbe astmy, ale aj zo sociálno-ekonomického hľadiska. Preto je potrebné naň upozorňovať v laických a lekárskych kruhoch, no i riešiť.

LITERATÚRA

1. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D (1999). Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. The Journal of Asthma. 36/3: 257–264.
2. Amin K, Ekberg-Jansson A, Lofdahl CG, Venge P (2003). Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study. Thorax. 58/2: 135–142.
3. Apostol GG, Jacobs DR, Tsai AW et al. (2002). Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 166/2: 166–172.
4. Assreuy J, Cunha FQ, Liew FY, Moncada S (1993). Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. British Journal of Clininical Pharmacology. 108/3: 833–837.
5. Barnes PJ (2002). Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. European Respiratory Journal. 19/1: 182–191.
6. Barnes PJ (2003). Chronic obstructive pulmonary disease 12: new treatments for COPD. Thorax. 58/9: 803–808.
7. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM (2004). Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet. 363/9410: 731–733.
8. Beasley R (1998). Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The Lancet. 351/9111: 1225–1232.
9. Benowitz NL (1996). Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. Epidemiologic Reviews. 18/2: 188–204.
10. Boulet LP, Lemiére C, Archambault F et al. (2006). Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. CHEST. 129/3: 661–668.
11. Broekema M, Ten Hacken NHT, Volbeda F et al. (2009). Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 180/12: 1170–1178.
12. Brunnée T, Graf K, Kastens B et al. (1993). Bronchial hyperreactivity in patients with moderate pul-

monary circulation overload. CHEST. 103/5: 1477–1481.
12. Byron K, Varigos G, Wootton A (1994). IL-4 production is increased in cigarette smokers. Clinical and Experimental Immunology. 95/2: 333–336.
13. Caramori G, Adcock I (2003). Pharmacology of airway inflammation in asthma and COPD. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 16/5: 247–277.
14. Center for Disease Control and Prevention (2011). Tobacco use: Targenting the nation's leading killer at a glance 2011. [online]. [cit. 2012-01-08]. Dostupné z: http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/osh.htm
15. Costabel U, Bross KJ, Reuter Ch et al. (1986). Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. CHEST. 90/1: 39–44.
16. Creed TJ, Norman MR, Probert CS et al. (2003). Basiliximab (anti-CD25) in combination with steroids may be an effective new treatment for steroid-resistant ulcerative colitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 18/1: 65–75.
17. Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P et al. (1996). Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 153/2: 629–632.
18. Domagala-Kulawik J, Maskey-Warzechowska M, Kraszewska I, Chazan R (2003). The cellular composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers. CHEST. 123/4: 1054–1059.
19. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. (2011). An official ATS Clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 184/5: 602–615.
20. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP et al. (2000). Predictors of cigarette smoking and smoking cessation among adults with asthma. American Journal of Public Health. 90/8: 1307–1311.
21. Ekberg-Jansson A, Amin K, Bake B et al. (2005). Bronchial mucosal mast cells in asymptomatic smokers relation to structure, lung function and emphysema. Repiratory Medicine. 99/1: 75–83.
22. Glantz SA, Parmley WW (1991). Passive smoking and hearth disease: epidemiology, psysiology, and biochemitry. Circulation. 83/1: 1–12.
23. Glantz SA, Parmley WW (1995). Passive smoking and hearth disease: mechanism and risk. JAMA. 273/13: 1047–1053.
24. Godtfredsen NS, Lange P, Prescott E et al. (2001). Changes in smoking habit and risk of asthma: a longitudinal population based study. European Respiratory Journal. 18: 549–554.
25. Grant EN, Lyttle ChS, Weiss KB (2000). The relation of socioeconomic factors and racial/ethnics differences in US asthma mortality. American Journal of Public Health. 90/12: 1923–1925.
26. Gratzl S, Palca A, Schmitz M, Hans-Uwe S (2000). Treatment with IFN-α in corticosteroid unresponsive asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 105/5: 1035–1036.
27. Higenbottam TW, Feyeraband C, Clark TJH (1980). Cigarette smoking in asthma. British Journal of Diseases of the Chest. 74: 279–284.
28. Hillerdahl G, Rylander R (1984). Asthma and smoking cessation. Clinical and Experimental Allergy. 14/1: 45–47.
29. Hunninghake GW, Crystal RG (1983). Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. American Review of Respiratory Diseases. 128/5: 833–838.
30. Chalmers GW, Macleod KJ, Thomson L et al. (2001). Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. CHEST. 120/6: 1917–1922.
31. Chaudhuri R, Livingston E, Mcmahon AD et al. (2003). Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 168/11: 1308–1311.
32. Churg A, Dai J, Changshi X, Wright JL (2002). Tumour necrosis factor-α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 166/6: 849–854.
33. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung K, Barnes PJ, Adcock IM (2001). Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. The FASEB Journal. 15/6: 1100–1102.
34. Ito K, Caramori G, Lim S et al. (2002a). Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 166/3: 392–396.
35. Ito K, Lim S, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM (2002b). Theophylline enhances histone deacetylase activity and restores glucocorticoid function during oxidative stress. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 165: A625.
36. Jindal SK, Gupta D (2004). The relationship between tobacco smoke and bronchial asthma. Indian Journal of Medical Research. 120: 443–453.
37. Johnson M, Rennard S (2001). Alternative mechanisms for longacting β2-adrenergic agonists in COPD. CHEST. 120/1: 258–270.
38. Kane B, Kolsum U, Southworth T et al. (2009). The effects of smoking on the lipopolysaccharide response and glucocorticoid sensitivity of alveolar macrophages of patients with asthma.. CHEST. 136/1: 163–170.
39. Kašák V (2010). Asthma bronchiale. In: Kolek, V., Kašák, V.: Pneumologie. Vybrané kapitoly pro praxi. 1. vyd. Praha: Maxdorf, p. 70–104.
40. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ (1996). Differences in interleukin-8 and tumour necrosis factor-α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 153/2: 530–534.
41. Kim V, Rogers TJ, Criner GJ (2008). New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society. 5/4: 478–485.
42. Kim Y, Kim SH, Tak YJ et al. (2002). High prevalence of current asthma and active smoking effect

among the elderly. Clinical and Experimental Allergy. 32/12: 1706–1712.
43. Kleeberger SR, Ohtsuka Y, Zhang LY, Longphre M (2001). Airway responses to chronic ozone exposure are partially mediated through mast cells. Journal of Applied Physiology. 90/2: 713–723.
44. Knight JM, Eliopoulos C, Klein J et al. (1996). Passive smoking in children. Racial differences in systemic exposure to cotinine by hair and urine analysis. CHEST. 109/2: 446–450.
45. Knight JM, Eliopoulos C, Klein J et al. (1998). Pharmacokinetic predisposition to nicotine from environmental tobacco smoke: a risk factor for pediatric asthma. The Journal of Asthma. 35/1: 113–117.
46. Kumar PRK, Curts LM, Khiani S et al. (2008). A community-based study of tobacco smoke exposure among inner – city children with asthma in Chicago. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 122/4: 754–759.
47. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Matthews SM et al. (2005). Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? Acta Paediatrica. 94/5: 553–558.
48. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD (1996). Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. European Respiratory Journal. 9/10: 1989–1994.
49. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G et al. (2006). Maternal smoking during pregnancy increases the risk of wheezing during the first years of life (BAMSE). Respiratory Research. 7: 3.
50. Leong JW, Dore NV, Shelley K et al. (1998). The elimination half-life of urinary cotinine in children of tobacco-smoking mothers. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 11/4: 287–290.
51. Leurs R, Church M, Taglialatela M (2002). H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clinical and Experimental Allergy. 32/4: 489–498.
52. Martinez FD, Cline M, Burrows B (1992). Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics. 8/1: 21–26.
53. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. The New England Journal of Medicine. 332/3: 133–138.
54. McKay A, Komai-Koma M, Mac Leod KJ et al. (2004). Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers. Clinical and Experimental Allergy. 34/6: 904–910.
55. Melgert BN, Postma DS, Geerlings M et al. (2004). Short-term smoke exposure attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in allergic mice. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 30/6: 880–885.
56. Murray AB, Morrison BJ (1986). The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 77/4: 575–581.
57. Murray AB, Morrison BJ (1993). The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 91/1: 102–110.
58. Nadel JA (1991). Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. American Review of Respiratory Diseases. 144/3: S48–S51.
59. Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V et al. (1994). Singlebreath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. Lancet. 343/8890: 146–147.
60. Peters JM, Avol E, Navidi W et al. (1999). A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 159/3: 768–775.
61. Plaschke PP, Janson Ch, Norrman E et al. (2000). Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 162: 920–924.
62. Prescott E, Lange P, Vestbo J and the Copenhagen city Heart study group (1997). Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Thorax. 52/3: 287–289.
63. Radon K, Büsching K, Heinrich J et al. (2002). Passive smoking exposure: A risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? CHEST. 122/3: 1086–1090.
64. Reardon JZ (2007). Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects. Clinics in Chest Medicine. 28/3: 559–573.
65. Riise GC, Torén K, Olin A-C (2011). Subjects in population study with high levels of FENO have associated eosinophil airway inflammation. Allergy. doi:10.5402/2011/792613.
66. Robbins RA, Millatmal T, Lassi KR, Stephen-Daughton D (1997). Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. CHEST. 112/2: 313–318.
67. Roth MD, Arora A, Barsky SH et al. (1998). Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 157/3: 928–937.
68. Sauni R, Oksa P et al. (2001). The effects of asthma on the quality of life and employment of construction workers. Occupational Medicine. 51/3: 163–167.
69. Selby A, Clayton B, Grundy J et al. (2010). Are exhaled nitric oxide measurements using the portable NIOX MINO repeatable? Respiratory Research. 11: 1465–1474.
70. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG et al. (2003). Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. CHEST. 123/5: 1472–1479.
71. Simon HV, Seebach H, Ehmann R, Schmitz M (2003). Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. Allergy. 58/12: 1250–1255.
72. Siroux V, Pin I et al. (2000). Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. European Respiratory Journal. 15/3: 470–477.
73. Stapleton M, Howard-Thompson A, George Ch et al. (2011). Smoking and asthma. Journal of American Board of Family Medicine. 24/3: 313–322.

74. St-Laurent J, Bergeron C, Page N et al. (2008). Influence of smoking on airway inflammation and remodelling in asthma. Clinical and Experimental Allergy. 38/10: 1582–1589.
75. Strachan DP, Cook DG (1998). Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax. 53/3: 204–212.
76. Strachan DP, Cook DG (1998). Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax. 53/3: 204–212.
77. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H (1992). Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the council on cardiopulmonary and critical care. American Hearth Association. Circulation. 86/2: 699–702.
78. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E (2004). Asthma and cigarette smoking. European Respiratory Journal. 24/5: 822–833.
79. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B et al. (1995). Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. CHEST. 108/6: 1557–1561.
80. Weiss ST, Tager JB, Speizer FE et al. (1980). Persistent wheeze: its relation to respiratory illness, cigarette smoking and level of pulmonary function in a population sample of children. American Review of Respiratory Diseases. 122/5: 697–707.
81. Weitzman M, Gortmaker S, Walker Klein D et al. (1990). Maternal smoking and childhood asthma. Pediatrics. 85/4: 505–611.
82. Willemse B, Postma DS, Timens W et al. (2004). The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. European Respiratory Journal. 23/3: 464–476.
83. Zhu J, Kilty I, Granger H et al. (2002). Gene expression and immunolocalization of 15-lipooxygenase izozymes in the airway mucosa of smokers with chronic bronchitis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 27/6: 667–677.

Dana Lauková
danalaukova@gmail.com