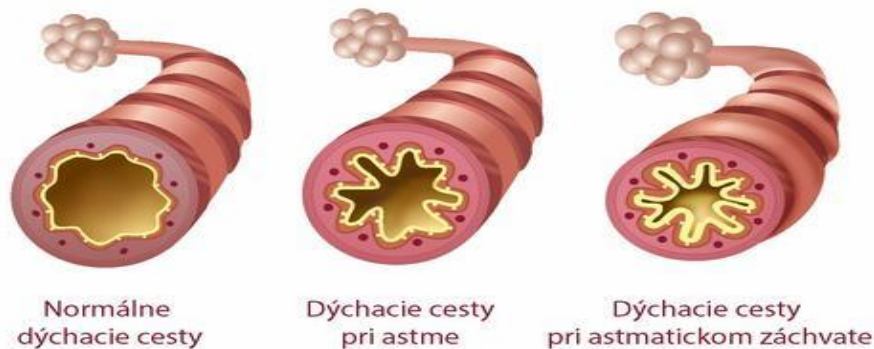


# LIEČBA ASTMY A NÁSTRAHY DOPINGU

Podľa aktuálnej definície GINA (Global Initiative for Asthma) z roku 2019 je bronchiálna astma heterogénne ochorenie, zvyčajne charakterizované chronickým zápalom v dýchacích cestách. Z klinického hľadiska je astma **definovaná na základe výskytu respiračných symptómov, akými sú hvízdanie, dýchavica, tieseň na hrudníku a kašeľ, ktoré sú variabilné v čase aj intenzite a sú spojené s limitáciou výdychového prietoku vzduchu** <sup>(1)</sup>.



## SPÚŠŤAČE ASTMY

U viac ako 50 % bežných pacientov je **hlavným spúšťačom záchvatov bronchiálnej astmy alergické ochorenie**. Záchvat sa môže objaviť napr. **po vdýchnutí alebo požití alergénu** (napr. peľ, roztoče, kravské mlieko, arašidy). Okrem alergénov sa môžu na rozvoji astmy podieľať aj **znečisťujúce látky v ovzduší, pôsobenie studeného vzduchu, negatívne emócie či stres** <sup>(2)</sup>. Veľmi často môže byť jedným zo spúšťačov aj **fyzická záťaž**, čo sa charakterizuje ako tzv. námahou vyvolaná astma (EIA – exercise induced asthma) <sup>(3)</sup>.

## INTENZÍVNE CVIČENIE A ROZVOJ ASTMY

Astma je často označovaná za najbežnejšie ochorenie vrcholových športovcov. Dôvod zvýšeného výskytu astmy vo vrcholovom športe ešte nie je úplne preukázaný, avšak existujú dôkazy naznačujúce, že **v priebehu športovej kariéry sa môže vyvinúť hyperreaktivita dýchacích ciest alebo námahou vyvolaná astma** <sup>(4)</sup>.

Vyššie spomínané faktory životného prostredia, ako sú napr. **alergény, cigaretový dym alebo studený vzduch** môžu prispieť k rozvoju zápalu dýchacích ciest a funkčným zmenám najmä pri intenzívnych vytrvalostných tréningoch. Ich prienik do dýchacích ciest zvýši vysoká ventilácia

vyžadovaná pri intenzívnom cvičení. Na vzniku záchvatov sa v takom prípade podieľa **zrýchlené dýchanie pri námahe s následným zvýšeným vyplavovaním zápalových mediátorov a obštrukciou dýchacích ciest**, a to až u 40 – 90 % astmatikov. Funkčné zmeny dýchacích ciest môžu byť aspoň čiastočne reverzibilné po ukončení dlhodobých vytrvalostných tréningov<sup>(3,5)</sup>.

## PREVALENCIA

Bez ohľadu na príčiny vzniku je dnes prevalencia astmy u elitných športovcov podstatne vyššia ako v bežnej populácii a môže byť až päťkrát vyššia u olympionikov. **Percentá prevalence v jednotlivých štúdiách sa významne líšia (25 – 70 %)**, a to najmä v závislosti od rozdielov v diagnostických metódach testovanej populácie, pohlavia, veku, krajiny, životného prostredia, športovej disciplíny a ďalších. Obzvlášť vysoká prevalencia astmy bola zistená u športovcov súťažiacich v dráždivom alebo škodlivom prostredí (napr. kryté plavárne). Častý výskyt astmy bol zistený v letných športoch ako je napr. plávanie alebo beh na dlhé trate, a zo zimných športov v bežeckom lyžovaní a hokeji<sup>(6,7)</sup>.

## FARMAKOTERAPIA

Adekvátne zvládnutie astmy závisí od presnej identifikácie spúšťačov astmy. Samotná liečba spočíva vo vyhýbaní sa spúšťačom, ktoré spôsobujú exacerbácie príznakov, ako aj vo farmakologickom manažmente ochorenia<sup>(2)</sup>. Hlavným cieľom farmakoterapie je **kontrola príznakov astmy, zníženie zápalu dýchacích ciest, dosiahnutie normálnej funkcie pľúc a prevencia exacerbácií** - to všetko s minimálnymi vedľajšími účinkami súvisiacimi s liečbou<sup>(8)</sup>.

Liečivá astmy možno rozdeliť na dve skupiny:

- Z dlhodobého hľadiska je rozhodujúce kontinuálne podávanie zápal potláčajúcich liečiv, ktoré sa označujú aj ako **kontrolujúce liečivá**. Patria tu inhalačné a systémové **glukokortikoidy**, inhalačné dlhodobé pôsobiace  **$\beta_2$ -agonisty**, **antagonisty leukotriénových receptorov** (antileukotriény) a **metylxantíny** s riadeným uvoľňovaním. V minulosti indikované kromóny sa už vzhľadom k nedostatočnému protizápalovému a preventívnemu účinku takmer nepoužívajú.
- Druhú skupinu tvoria tzv. **uvoľňovače** (rýchlo účinkujúce bronchodilatanciá) – **krátkodobé  $\beta_2$ -agonisty a anticholinergiká**, podávané buď jednotlivo, alebo v kombinácii. Pacient si ich aplikuje inhalačne v prípade dychovej tiesne, záchvatu kašľa či pocitu sťaženého dychu. Možné je aj ich preventívne podanie, a to v prípade očakávanej záťaže či známeho spúšťača astmatického záchvatu. Pri opakovanom a každodennom použití sa na  $\beta_2$ -agonistov vyvíja tolerancia, a preto by sa nemali používať pravidelne. Medzi krátkodobé pôsobiace  $\beta_2$ -agonisty patrí napr. salbutamol, fenoterol, terbutalín, formoterol (ktorý má súčasne dlhodobé trvanie účinku). Inhalačné anticholinergiká (napr. ipratrópium bromid) zmiernujú tonus blúdivého nervu a pôsobia relaxačne, nie však bronchoprotektívne. Vo všeobecnosti sú menej účinné ako  $\beta_2$ -agonisty a majú pomalší nástup účinku.

Pri akútnych stavoch sa za záchrannú liečbu považuje opakované podanie (každých 20 min.) rýchlo účinkujúcich uvoľňovačov, resp. ich kombinácie, a tiež podanie dlhodobo účinkujúceho  $\beta_2$ -agonistu s rýchlym nástupom účinku (formoterol) v kombinácii s inhalačným glukokortikoidom, prípadne systémovo podaný glukokortikoid či jednorázovo intravenózne podaný teofylín.

Na liečbu ťažkej perzistujúcej alergickej (IgE sprostredkovanej) astmy, pri ktorej sa objavujú ťažké exacerbácie aj napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných glukokortikoidov a dlhodobo účinkujúcich inhalačných  $\beta_2$ -agonistov sa podáva **monoklonová protilátka proti imunoglobulínu E (omalizumab)**<sup>(9)</sup>.

## SKUPINY LIEČIV ZAHNUTÉ V ZOZNAME ZAKÁZANÝCH LÁTOK

Podľa Zoznamu zakázaných látok Svetovej antidopingovej agentúry (WADA) **sú niektoré liečivá používané v terapii astmy zakázané trvalo alebo len počas trvania súťaže**. Zoznam zároveň uvádza liečivá, ktorých užívanie je v športe povolené len do určitej terapeutickkej dávky alebo len v určitej forme podania. Pri dodržaní formy podania a terapeutických dávok týchto liečiv sa nevyžaduje žiadna výnimka z terapeutického použitia (TUE).

Na súčasnom Zozname zakázaných látok (2020) sa nachádzajú dve z najbežnejších skupín látok používaných v terapii astmy:  **$\beta_2$ -agonisty a glukokortikoidy**. Pre obe skupiny látok však existujú jasne definované výnimky.

## BETA-2 AGONISTY

Všetky selektívne a neselektívne  $\beta_2$ -agonisty vrátane všetkých optických izomérov sú zakázané počas aj mimo súťaže, s výnimkou inhalačného použitia:

**Salbutamolu:** maximálne 1600  $\mu\text{g}$  za 24 hodín v rozdelených dávkach, ktoré nesmú nepresiahnuť 800  $\mu\text{g}$  za 12 hodín;

**Formoterolu:** maximálna dávka 54  $\mu\text{g}$  za 24 hodín;

**Salmeterolu:** maximálna dávka 200  $\mu\text{g}$  za 24 hodín.

Prítomnosť týchto liečiv v moči v koncentrácii vyššej ako uvádza Zoznam zakázaných látok sa nebude považovať za terapeutické použitie, ale za nepriaznivý analytický nález, pokiaľ športovec nepreukáže kontrolovanou farmakokinetickou štúdiou, že abnormálny výsledok bol spôsobený inhalačným použitím terapeutickej dávky do maximálneho množstva uvedeného vyššie<sup>(10)</sup>.

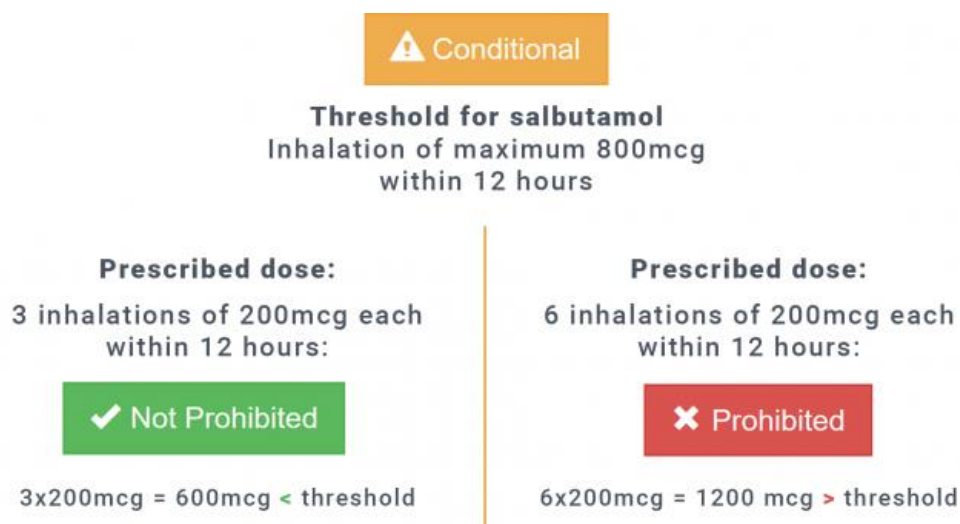
**Športovci s anamnézou nepredvídateľných exacerbácií, ktorí potrebujú vysoké dávky inhalovaného salbutamolu v rýchlom slede by mali požiadať o udelenie trvalej výnimky na terapeutické použitie.** Jedine tak im bude umožnené prekročiť prahovú hodnotu v moči bez obáv z nepriaznivého analytického nálezu<sup>(11)</sup>.

## POZOR !

Prahové hodnoty neplatia, ak športovec okrem  $\beta_2$ -agonistov užíva aj zakázané diuretikum alebo maskovaciu látku. V takom prípade sa vyžaduje udelenie TUE nielen pre diuretikum/maskovaciu látku, ale aj pre  $\beta_2$ -agonistu, ktorý športovec užil v akejkoľvek dávke <sup>(10)</sup>.

### Príklady výpočtu maximálnej dávky

Uvádzané prahové hodnoty  $\beta_2$ -agonistov určené na inhaláciu často vedú k otázkam dávkovania a výpočtu maximálnej dennej dávky. V závislosti od konkrétneho liečiva a jeho predpísanej dávky môže byť terapia z hľadiska antidopingových pravidiel zakázaná alebo povolená. **Aby nedošlo k porušeniu antidopingových pravidiel, nesmie sa prekročiť maximálna denná dávka uvádzaná v Zozname zakázaných látok** (pre salbutamol aj dávka podaná za 12h) <sup>(12)</sup>.



Názorný výpočet dávky salbutamolu podaného za 12 h <sup>(12)</sup>.

## GLUKOKORTIKOIDY

Zoznam zakázaných látok uvádza, že **perorálne** (do úst), **rektálne** (do konečníka), **intravenózne** (do žily) alebo **intramuskulárne** (do svalu) **podávanie akýchkoľvek glukokortikoidov je počas súťaže zakázané**. Počas súťaže je ale dovolené použiť inú formu podania, napr. inhaláciu, a taktiež je povolené mimosúťažné užívanie všetkých glukokortikoidov v akejkoľvek forme <sup>(10)</sup>.

## UDELENIE TERAPEUTICKEJ VÝNIMKY PRE ZAKÁZANÉ LÁTKY

Väčšina liečiv používaná v terapii astmy nie je zaradená na Zoznam zakázaných látok. Pri užívaní týchto liečiv sa tak nevyžaduje udelenie TUE.

Ak si športovec alebo lekár nie je istý, či je predpísané liečivo/ liek povolené, môže si to overiť na <https://www.zakazanelatky.sk/> alebo kontaktovať priamo Slovenskú antidopingovú agentúru (SADA).

**Žiadosť o udelenie TUE pre použitie zakázaných látok v terapii astmy možno schváliť iba v opodstatnených prípadoch**, pretože existuje množstvo liečiv, ktoré sú pre rovnakú indikáciu v športe povolené. Ak ošetrojúci lekár navrhne liečbu astmy niektorou zo zakázaných látok, je treba túto možnosť zvážiť. Ak to nie je nevyhnutné, doporučuje sa predpísať povolenú alternatívu.

Ak je v terapii astmy napokon nutné užívať niektoré zo zakázaných liečiv, **k formuláru žiadosti o udelenie TUE sa okrem bežnej lekárskej dokumentácie a diagnózy vyžaduje priložiť aj komplexné lekárske odôvodnenie, prečo nie je možné použiť inú povolenú alternatívu** (napr. dokumentované záznamy zlyhania liečby povoleným liečivom vrátane výsledkov všetkých vyšetrení a obrazových výstupov súvisiacich so žiadosťou). Ak také odôvodnenie chýba, nie je dostatočné podľa platných predpisov alebo je pre komisiu pre TUE (TUEC) nezrozumiteľné, TUE športovcovi udelené nebude. Aj keď by žiadosť o udelenie TUE mala byť schválená pred začiatkom samotnej terapie, v nevyhnutných prípadoch, napr. ohrozenie života, je možné požiadať o udelenie TUE so spätnou platnosťou <sup>(13)</sup>. Až 64% všetkých žiadostí o terapeutickú výnimku (TUE) je podávaných z dôvodu liečby astmy <sup>(8)</sup>.

## INHALAČNÉ PODÁVANIE LIEKOV



Inhalačná liečba astmy predstavuje niekoľko výhod: **liečivo sa dostane priamo na miesto pôsobenia** v pľúcach, čím sa dosiahne **rýchly nástup účinku** a **maximálna účinnosť**. V porovnaní so systémovým podaním sa podávajú nižšie terapeutické dávky, čo zabezpečí rovnakú efektívnosť liečby pri minimalizovaní systémových nežiaducich účinkov.

Inhalačné systémy možno rozdeliť na: **aerosólové dávkovače, inhalátory pre práškovú formu lieku a nebulizátory**, ktoré vytvárajú z roztoku alebo suspenzie lieku aerosól, ktorú pacient následne inhaluje <sup>(14)</sup>.

## VAROVANIE !

Nebulizátory sú podľa definície inhalačné zariadenia, a ako forma podania preto v športe nie sú zakázané. **Bolo však zistené, že užívanie salbutamolu nebulizátorom v odporúčaných denných dávkach bude mať s vysokou pravdepodobnosťou za následok hladiny salbutamolu v moči presahujúce prahovú hodnotu**. Pre takto podávaný salbutamol sa preto vyžaduje udelenie TUE. Schválenie TUE pre podávanie salbutamolu nebulizátorom je však možné len vo veľmi zriedkavých prípadoch, napr. pri liečbe závažného astmatického záchvatu na urgentnom príjme.

Pri liečbe akútnych exacerbácií astmy bolo preukázané, že použitie inhalátorov pre práškovú formu ako aj aerosólových dávkovačov je rovnako účinné ako podanie toho istého liečiva pomocou nebulizátora <sup>(12)</sup>.

Vplyv astmy a s ňou súvisiacej liečby na športový výkon bol rozsiahlo skúmaný, no napriek niekoľkým navrhovaným fyziologickým mechanizmom naznačujúcim možné zhoršenie športového výkonu, existujú experimentálne dôkazy na podporu aj vyvrátenie tohto konceptu. **Profesionálni športovci liečení na astmu sú zväčša rovnako výkonní a v niektorých prípadoch dokonca výkonnejší než ich neastmatickí súper.** Práve to podporuje rozsiahle špekulácie týkajúce sa užívania liečiv určených na terapiu astmy a ich potenciálneho zvýšenia športového výkonu<sup>(15)</sup>. Výskum ale naznačuje, že zvýšená výkonnosť astmatikov nie je následkom užívania zakázaných liečiv. Pre potvrdenie uskutočnených štúdií je ale potrebné vykonať ďalší výskum<sup>(16)</sup>.

### REFERENCIE:

- <sup>(1)</sup> Laššán, Š., Laššánová, M. *Aktuality vo farmakoterapii astmy bronchiale*. *Klin Farmakol Farm.* 2020; 34(2): 78–83.
- <sup>(2)</sup> Janssens, T., Ritz, T. *Perceived triggers of asthma: key to symptom perception and management*. *Clinical & Experimental Allergy.* 2013; 43(9), 1000–1008. doi:10.1111/cea.12138
- <sup>(3)</sup> Bergendiová, K., Drugdová, M. *Bronchiálna astma*. *Pediatr. Prax.* 2007; 4: 193 – 196.
- <sup>(4)</sup> Allen, H. et al. *Anti-doping Policy, Therapeutic Use Exemption and Medication Use in Athletes with Asthma: A Narrative Review and Critical Appraisal of Current Regulations*. *Sports Medicine.* 2019; 49: 659–668. doi:10.1007/s40279-019-01075-z
- <sup>(5)</sup> [IOC Consensus Statement on Asthma in Elite Athletes](#). 2008
- <sup>(6)</sup> Price, O. J., Hull, J. H. *Asthma in Elite Athletes*. *Clinical Pulmonary Medicine,* 2014; 21(2): 68–75. doi:10.1097/cpm.000000000000030
- <sup>(7)</sup> Elers, J. et al. *Asthma in elite athletes*. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2011; 5(3): 343–351. doi:10.1586/ers.11.28
- <sup>(8)</sup> Fitch, K. *The World Anti-Doping Code: can you have asthma and still be an elite athlete?* *Breathe.* 2016; 12(2): 148–158. doi:10.1183/20734735.004116
- <sup>(9)</sup> Hrubíško, M. *Astma pod kontrolou: vieme čo to je stma pod kontrolou: vieme čo to je a ako na to?* *Ambulantná terapia.* 2008; 6(1): 8–13.
- <sup>(10)</sup> [Zoznam zakázaných látok WADA](#). 2020;
- <sup>(11)</sup> Mazhar, S. H. et al. *Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation*. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 334–337. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03036.x
- <sup>(12)</sup> [Asthma Medication](#). Antidoping Switzerland.
- <sup>(13)</sup> [Svetový antidopingový kódex](#). 2015;
- <sup>(14)</sup> Rozborilová, E. *Možnosti inhalačnej liečby ožnosti inhalačnej liečby pri respiračných ochoreniach pri respiračných ochoreniach*. *Via pract.* 2008; 5(2): 63–65.
- <sup>(15)</sup> Fitch, K. D. *An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes*. *Br J Sports Med.* 2012; 46(6):413–6. doi: 10.1136/bjsports-2011-090814
- <sup>(16)</sup> Carlsen, K. H. et al. *Can asthma treatment in sports be doping? The effect of the rapid onset, long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist formoterol upon endurance performance in healthy well-trained athletes*. *Respiratory Medicine.* 2001; 95(7): 571–576. doi:10.1053/rmed.2001.1105