

AKTUÁLNÍ KLINICKÁ DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ASTMATU

MUDr. Viktor Kašák

Oddělení respiračních nemocí, LERYMED s. r. o., Praha

V článku je probrána léčba astmatu ve světle recentně revidované celosvětově přijaté publikace Globální strategie léčby a prevence astmatu, kterou vydala v říjnu 2004 Globální iniciativa pro astma (GINA).

Klíčová slova: astma, léčba astmatu.

CONTEMPORARY CLINICAL RECOMMENDATION FOR THERAPY OF ASTHMA

Contemporary therapy of asthma the view recently revised publication Global strategy for asthma management and prevention by Global Initiative for Astma (GINA), is presented in this article.

Key words: asthma, therapy of asthma.

Úvod

Základní celosvětový dokument o astmatu, vydaný GINA v roce 1995 pod názvem Globální strategie péče o astma a jeho prevenci, byl v roce 2002 novelizován (10), v češtině byla novelizace vydána v roce 2003 Českou iniciativou pro astma (ČIPA o.p.s) (11) včetně zkrácené kapesní verze (16). V říjnu 2004 byly celosvětové dokumenty opět novelizovány a nyní jsou dostupné pouze v elektronické verzi na webových stránkách GINA (9, 17). Veškeré uvedené údaje a doporučení vycházejí z medicíny založené na důkazech a zdroje důkazů jsou rozděleny do čtyř kategorií (A – randomizované klinické studie bohaté na data, B – randomizované klinické studie s limitovanými daty, C – nerandomizované, nebo observační studie, D – konsensuální mínění panelu odborníků). Recentní novelizace dokumentů GINA je rozšířena o 312 citací vědeckých prací týkajících se astmatu, které byly publikovány od 3. 1. 2003 do 31. 12. 2003 a které zhodnotil vědecký výbor GINA. V roce 2004 byl publikován další dokument GINA, zabývající se z různých úhlů pohledu břemenem astmatu pro celosvětovou populaci (15). Dokument přinesl i některé nové epidemiologické údaje. Je konstatováno, že astma se vyskytuje ve všech zemích bez ohledu na stupeň jejich vývoje, ale s velkou variabilitou mezi populacemi uvnitř země. Prevalence astmatu, zvláště mezi dětmi, za posledních 20 let vzrůstá. Odhaduje se, že v současné době trpí astmatem 300 000 000 obyvatel naší planety. Vyrůstající prevalence astmatu je spojena se vzrůstající prevalence atopie, která se nyní pohybuje mezi 30–40 %, a s paralelním nárůstem ostatních alergických nemocí, jako je alergická rýma a ekzém. Je předpoklad, že do roku 2025 přibude dalších 100 000 000 pacientů trpících astmatem. Prevalence astmatu v České republice (ČR) je nyní 8 %, což činí kolem 800 000 nemocných, a řadí nás do druhé skupiny zemí,

kde se prevalence pohybuje od 7,6 do 10,0 %. Prevalenci nad 10 % má mj. USA (10,9), Brazílie (11,4), Kanada (14,1), Irsko (14,6), Austrálie (14,7) Nový Zéland (15,1), Anglie (15,3) a největší je ve Skotsku (18,4) (10). Současná medicína stále nedovede astma vyléčit, ale včas léčené a včas diagnostikované astma lze ve velké většině udržet plně pod kontrolou. Pouze asi 5 % pacientů má obtížně léčitelné astma, které přináší velké terapeutické problémy a samozřejmě čerpá obrovské finanční prostředky (19). V této skupině nemocných také dochází nejčastěji k úmrtím na astma. Ve světě je astma příčinou každého 250. úmrtí. V ČR je mortalita na astma tradičně velmi nízká a v posledních letech nepřesahuje 150 osob za rok (22). Třetím statistickým ukazatelem dokumentujícím celosvětové břímě astmatu je celková suma ztracených roků kvůli astmatu (DALYs tj. disability-adjusted life years), kdy důvodem ztráty roků je předčasné úmrtí nebo invalidita pro astma. V celosvětovém žebříčku tohoto statistického ukazatele je astma na 25. místě a jeho hodnota, kterou je nutno vynásobit 106, je 15,0. Na 2. místě DALYs jsou infekce dolních dýchacích cest (90,7), ischemická choroba srdeční je na 6. místě (58,7), tuberkulóza je na 10. místě (36,0) a chronická obstrukční plicní nemoc je na 12. místě (29,9) (15). Celosvětové finanční náklady na astma jsou obrovské. Ve vyspělých ekonomikách představují náklady na léčbu astmatu 1–2 % z celkových výdajů na zdravotní péči. Náklady lze vyčíslit ve snadno získatelných přímých nákladech a v obtížně získatelných nepřímých nákladech, které zahrnují negativní ekonomický dopad na jednotlivce, rodinu nebo celou společnost. Nejdražší na léčbě astmatu je nemocniční léčba. Pokud je astma zařazeno do priorit zdravotní péče, pokud je léčeno ambulantně a pokud se racionálně investuje do preventivních protiastmatických léků, dochází k výrazným finančním úsporám

(9). Jednotný přístup k diagnostice a léčbě astmatu v ČR udržuje, i přes trvalý nárůst prevalence astmatu, dlouhodobě příznivý trend trvalého poklesu počtu hospitalizací pro astma, což má mj. i nezanedbatelný ekonomický dopad pro celý náš sociálně zdravotní systém. Od roku 1995 klesl počet osob hospitalizovaných pro astma z 9 870 na 7 029 osob v roce 2003, což je pokles o 29 %.

Cíl léčby astmatu

Základním cílem péče o astma zůstává dobře kontrolované astma, které má tuto charakteristiku: minimální (ideálně žádné) chronické příznaky, včetně příznaků nočních, minimální (vzácné) exacerbace, žádné mimořádné návštěvy zdravotnických zařízení, minimální (ideálně žádné) užití inhalačních beta2-mimetik s rychlým nástupem účinku podle potřeby, žádné omezení životních aktivit, včetně zátěže fyzické, denní variabilita vrcholového výdechového průtoku (PEF) pod 20 %, normální nebo téměř normální PEF, minimální, nebo žádné nežádoucí účinky léčby. Novým kvalitativním posunem je úplná kontrola astmatu, což je termín poprvé použitý v recentně publikované jednorocní klinické studii s fixní kombinací salmeterol/flutikason (4). Ve srovnání s plnou kontrolou astmatu je v charakteristikách úplné kontroly astmatu slovo minimální nahrazeno slovem žádný.

Diagnóza astmatu

Základní podmínkou úspěšné léčby astmatu je jeho včasná diagnóza. Diagnóza astmatu se opírá o anamnézu výskytu příznaků kompatibilních s astmatem (tj. kašel, pískání hrudníku, dušnost nebo pocit tíže na hrudníku), o změření funkce plic, nejdostupnější je spirometrické vyšetření s křivkou průtok-objem (F/V), o průkaz reverzibility bronchiální obstrukce a o průkaz bronchiální hyperreakivity (BHR). Reverzibilita obstrukce znamená zlepšení usilovně vydechnutého objemu za

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)

1. sekundu (FEV₁) po léčbě nebo spontánně minimálně o 12 % a zároveň o 200 ml, nebo zlepšení vrcholového výdechového průtoku (PEF) o více než 15%. Při spirometrickém průkazu obstrukce dýchacích cest je velmi přínosné pro pracovní diagnózu i pro diferenciální diagnózu, zvláště pro odlišení astmatu od chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), provedení standardního bronchodilatačního testu s inhalací 400 µg salbutamolu (tj. 4 dávky z aerosolového dávkovače) a s vyhodnocením bronchodilatace za 30 minut po aplikaci bronchodilatancia (8). Aktuální zhodnocení alergického stavu má malý význam pro diagnózu astmatu, ale pomáhá k identifikaci rizikových faktorů a je pomocí pro sekundární nefarmakologickou prevenci, tj. režimová opatření a pro zvážení indikace specifické alergenové imunoterapie.

Inhalační systémy

V akutní i dlouhodobé léčbě astmatu je preferována inhalační aplikace antiastmatik. Proto je nutno individuálně pro každého nemocného vybrat nejenom lék, ale i inhalační systém, a pacienta a jeho rodinu naučit a pravidelně kontrolovat správnou inhalační techniku. Nesprávná inhalační technika patří v léčbě astmatu mezi nejčastější příčiny léčebných neúspěchů. Analýza chybovosti v používání inhalačních systémů provedená v roce 2003–2004 v ČR na souboru 523 pacientů s perzistujícím astmatem prokázala, že 41 % pacientů má chybnou inhalační techniku (12). Nejobtížnějším inhalačním systémem je nejvíce používaný aerosolový dávkovač (MDI). Orientaci ve spektru inhalačních systémů používaných v ČR usnadňuje v roce 2004 vydaná publikace (7). Do portfolia inhalačních systémů pro práškové formy léků (DPI) nyní přibyl Airmax, jenž snoubí dokonalé technické parametry s jednoduchostí používání, což minimalizuje chybovost inhalační techniky. Uvedení systému Airmax na trh v ČR bylo dne 4. 2. 2005 světovou premiérou. Realizace Montrealského protokolu týkající se ukončení používání freonů (CFC-chlorofluorokarbon) jako hnacího

plynu i pro medicínální aerosoly do roku 2005 zapříčinila ukončená výroba některých léků nebo přechod na bezfreonový hnací plyn, kterým je hydrofluoroalkan (HFA). Inhalační kortikosteroidy (IKS) aplikované z MDI-HFA mají proti MDI-CFC podstatně vyšší plicní depozici, která dosahuje i přes 50 % nominální dávky, což u IKS zajišťuje jejich vyšší klinický účinek, ale také vyšší možnost nežádoucích systémových účinků. Proto je doporučeno

redukovat dávky IKS při používání MDI-HFA. Dávkování inhalačních bronchodilatací (beta2-mimetika, anticholinergika) z MDI-HFA se nemění. Inhalační systémy pro práškové formy léků jsou doporučeny pro děti od 6 let věku. V léčbě akutního astmatu či v léčbě pacientů, kteří jen obtížně zvládají inhalační techniku z jakéhokoliv inhalačního systému, lze použít k podávání bronchodilatací i IKS nebulizátory, které generují tzv. vlhký aerosol.

Tabulka 2 – Odhad ekvipotentních dávek inhalačních kortikosteroidů (v µg)

Denní dávka (µg)	Nízká denní dávka		Střední denní dávka		Vysoká denní dávka	
	Dospělí	Děti	Dospělí	Děti	Dospělí	Děti
IKS						
BDP-CFC	200–500	100–250	500–1000	250–500	>1000	>500
BDP-HFA	100–250	50–200	250–500	200–400	>500	>400
BUD-DPI	200–600	100–200	600–1000	200–600	>1000	>600
BUD-Neb		250–500		500–1000		>1000
FP	100–250	100–200	250–500	200–400	>500	>400

Dospělí – dospělí a děti starší 5 let, Děti – děti mladší 5 let

BDP-CFC – beklomethason dipropionát aplikovaný z dávkovacího aerosolu, kde je hnacím plynem chlorofluorokarbon, BDP-HFA beklomethason dipropionát aplikovaný z dávkovacího aerosolu, kde je hnacím plynem hydrofluoroalkan, BUD-DPI – budesonid aplikovaný inhalačním systémem pro práškovou formu léku (Turbuhaler), FP-flutikason,

Tabulka 3. Doporučená každodenní preventivní léčba podle stupně tíže astmatu - děti starší 5 let a dospělí

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	

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

Dlouhodobá farmakoterapie astmatu

Klíčovým bodem ve farmakoterapii astmatu je určení, zde se jedná o perzistující astma. U perzistujícího astmatu je plně indikována každodenní protizánětlivá léčba a lékem první volby jsou IKS. V tabulce 1 je uvedena klasifikace astmatu před zahájením každodenní léčby. Farmakoterapii korespondující s tíží astmatu uvádí tabulka 2. Z hlediska farmakoterapie dělí základní dokument GINA populaci podle věku na děti do 5 let a na děti nad 5 let dospělé (9, 17). Odhad ekvipotentních dávek inhalačních kortikosteroidů v µg uvádí tabulka 3. Tíží astmatu lze také určit ze složení farmakoterapie, především z denní dávky IKS, které jsou nutné pro udržení astmatu pod plnou kontrolou. Pokud je tato plná kontrola astmatu udržena alespoň 3 měsíce, je možno dávkování léků postupně snižovat až na dávku, která ještě udrží astma pod plnou kontrolou (9, 17). Tím se dlouhodobá strategie farmakoterapie astmatu výrazně liší od farmakoterapie CHOPN, kde se s dávkováním pravidelně užívaných léků neklesá. Od středně těžkého perzistujícího astmatu je doporučena léčba nejúčinnější a nejvýhodnější kombinací, což je léčba IKS a inhalačním beta2-mimetikem s dlouhodobým účinkem (LABA) (2). Zde je preferována

aplikace z jednoho inhalačního systému současně (tzv. fixní kombinace), před aplikací obou složek odděleně, tím je mj. dosaženo rovnoměrného synergického působení IKS a LABA v dýchacích cestách. Dvě fixní kombinace, které jsou na trhu ve světě i v ČR, se liší inhalačním systémem (Diskus resp. Turbuhaler) a svým IKS (flutikason resp. budesonid) i LABA (salmeterol v dávce 50 µg resp. formoterol v dávce 4,5 µg nebo 9 µg). Maximální denní dávka salmeterolu je 200 µg, maximální dávka formoterolu je 36 µg. Formoterol má navíc rychlý nástup účinku, což jej řadí i do skupiny léků s rychlým nástupem účinku, a je nyní indikován i pro léčbu akutního astmatu (9). Díky těmto vlastnostem formoterolu byla fixní kombinace budesonid/formoterol podávána v řadě klinických studií v režimu tzv. flexibilního dávkování, což znamená, že základní pravidelné dávkování je při zhoršení astmatu zvýšeno až na 4 dávky kombinace budesonid/formoterol 200/6 µg 2× denně (13). Flexibilní přístup k léčbě astmatu mj. prokázal větší efektivitu včasné léčby exacerbace astmatu zahájené ještě před plným rozvinutím exacerbace (viz obrázek 1). Fixní kombinace sameterol/flutikason by měla být od poloviny roku 2005 na trhu v ČR i v MDI-HFA (salmeterol/flutikason 25/50 µg, 25/125 µg, 25/250 µg). Nové poznat-

ky o negativním vlivu aktivního kouření tabáku na astma, zvláště na vznik relativní kortikorezistence, vedou u astmatiků, kteří nezanedbali kouření, k doporučení hledat jiné terapeutické možnosti, než je léčba monoterapií IKS (3, 21). Takovou možností je kombinace IKS s LABA nebo s theofyliny. Do léčby astmatu i v ČR velmi pravděpodobně vstoupí v roce 2005 nová molekula IKS, kterým je ciklesonid, jenž má, díky svým farmakokinetickým i farmakodynamickým vlastnostem, nejbezpečnější terapeutický profil ze všech dostupných IKS (6). Ciklesonid bude aplikován z MDI-HFA, který zaručuje 52% plicní depozici. Pro dlouhodobou léčbu těžkého atopického (alergického) tj. IgE mediováného astmatu, které klinicky neodpovídá na standardní farmakoterapii, je indikována monoklonální protilátka proti imunoglobulinu E (IgE), jejíž generický název je omalizumab. Omalizumab se aplikuje ve 3–4 týdenních intervalech subkutánně v dávce 150–375 mg. Obecnou nevýhodou této léčby je její velmi vysoká cena. V průběhu roku 2005 bude v ČR omalizumab ke klinickému použití v 10 centrech pro obtížně léčitelné astma. Přísná indikační omezení pro léčbu astmatu omalizumabem bude konsensuálně schvalovat pneumolog s alergologem. Do spektra dlouhodobé preventivní léčby astmatu patří

i specifická alergenová imunoterapie (SIT), kterou v ČR indikuje a provádí pouze alergolog. V roce 2004 bylo publikováno doporučení výboru České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii (ČSAKI) pro SIT (18).

Farmakoterapie akutní exacerbace astmatu

Léčba akutní exacerbace astmatu je nadále založena především na inhalačním podání bronchodilatací a systémových kortikosteroidů event. kyslíku. Novelizace základních dokumentů GINA přináší v kapitole týkající se léčby akutního astmatu jen malé změny (9, 17). Metaanalýza šesti klinických studií vedla k závěru, že není rozdíl mezi intermitentním a kontinuálním podáváním inhalačních beta2-mimetik při léčbě těžkých exacerbací astmatu v nemocnicích. Dále je konstatováno, že při podávání inhalačních beta2-mimetik při léčbě těžké exacerbace astmatu není důvod podávat beta2-mimetika intravenózně. Pro léčbu exacerbace lehkého perzistujícího astmatu je dostačující dávka perorálního prednisonu 1 mg/kg/den. Metaanalýza klinických studií týkajících se podávání vysokých dávek IKS ve srovnání se systémovým podáním kortikosteroidů zatím nevedla k jednoznačnému závěru o ekvivalenci těchto způsobů aplikace kortikosteroidů. Naopak, výsledky studií s intravenózním podáním magnézia v léčbě těžké exacerbace astmatu vedly ke změně stupně důkazu z B na A. Rovněž bylo prokázáno, že podávání směsi hélia a kyslíku neintubovaným nemocným s těžkou exacerbací astmatu je efektivní.

Farmakoterapie astmatu a komorbidit

Nejčastější komorbiditou astmatu je alergická rinitida nebo rinosinitida a atopický ekzém. Léčba těchto komorbidit nezhoršuje astma, některé léky jsou užívány k léčbě všech uvedených nemocí. Pro praxi je z hlediska diagnostického i terapeutického velmi důležité, aby u pacientů s alergickou rinosinitidou bylo aktivně pátráno po přítomnosti i klinicky dosud latentního astmatu, a naopak u pacientů s astmatem je nutno aktivně pátrat po přítomnosti alergické rinosinitidy. Léčba jiných komorbidit však může vyvolávat zhoršení astmatu. Problém přináší léčba astmatiků, kteří mají současně hypertenzní nemoc nebo ICHS a byla by u nich indikována léčba betablokátory. I kardioselektivní betablokátory (B₁B) mohou vyvolávat bronchospasmus. Na druhé straně, inhalační beta2-mimetika s dlouhodobým účinkem mohou vyvolávat u nemocných s již

existujícími srdečními arytmiemi a s hypoxémií vyšší výskyt tachykardií (1). Již proto je nutná dobrá komunikace a vzájemná informovanost mezi všemi lékaři, kteří se podílejí na léčbě pacienta. Problematika komorbidit astmatu a ICHS byla recentně publikována i v českém písemnictví (14, 20). Podávání ACE inhibitorů nevyvolává u astmatiků bronchospasmus, ale přispívá k vyvolání kašle a tím může vést ke zbytečnému používání bronchodilatací. Z tohoto hlediska jsou výhodnější sartany. Pacientům s aspirinem indukovaným astmatem (AIA) může podání léku ze skupiny nescifického nesteroidního antiflogistika (NSAID), jenž inhibuje cyklooxygenázu-1 i cyklooxygenázu-2, přivodit i těžký, život ohrožující astmatický záchvat. Reakce na tyto léky není závislá na dávce NSAID, jak je tomu u betablokátorů. Proto je doporučeno u pacientů s AIA používání specifických inhibitorů cyklooxygenázy-2 tj. koxibů. Jejich první dávka by měla být podána v ordinaci lékaře a pacient by měl setrvat pod lékařským dohledem ještě 1–3 hodiny (9). Zde je však nutno zdůraznit aktuální bezpečnostní doporučení pro používání koxibů na území Evropské unie. Z hlediska farmakoterapie je nutno počítat mezi „komorbiditu“ i těhotenství. Zde je prokázáno, že nekontrolované astma přináší pro matku i plod daleko větší rizika než jakákoliv farmakoterapie astmatu, včetně léčby systémovými kortikosteroidy. Během

celé gravidity i laktace není žádná léčba preventivní či úlevovými antiastmatiky kontrindikována (5, 9). Na závěr je třeba upozornit na nutnost spirometrického vyšetření před plánovaným operačním výkonem u pacienta s astmatem. Astmatolog by měl vždy vstoupit do vyšetřovacího algoritmu, měl by se vyjádřit k typu anestézie a měl by upravit léčbu, aby operační výkon či anestézie nevyvolaly zhoršení astmatu, a na druhé straně, aby astma nekomplikovalo plánovaný operační výkon. Často opomíjené předoperační spirometrické vyšetření pacientů s astmatem přináší daleko větší výpovědní hodnotu o aktuálním stavu pacientových dýchacích cest než obligatorně indikované skiagrafické vyšetření hrudníku.

Závěr

V České republice jsou vytvořeny příznivé podmínky pro včasnou diagnostiku a účinnou léčbu astmatu. Základní pravidla léčby jsou aktualizována, je však nutno je individualizovat pro každého pacienta. Na léčbě astmatu, ale i na léčbě ostatních nemocí pacienta se často podílí i několik lékařů různých specializací. Mezi základní podmínky úspěchu jakékoliv léčby patří i dobrá vzájemná komunikace, se kterou máme v českém zdravotnictví stále problémy. Špatná komunikace patří mezi příčiny našich léčebných neúspěchů. Je stále co zlepšovat.

Literatura

- Appelton S, Poole O, Smith B, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411–415.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182–191.
- Barnes PJ. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
- Bateman ED, Boushey HA, Bouquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844.
- Blaiss MS. Managing asthma during pregnancy. The whys and hows of aggressive control. *Postgrad Med* 2004; 115: 55–64.
- Bousquet J. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2004; 90: 69–72.
- Feketeová E, Kašák V, Pohunek P, Špičák V. Inhalační systémy. *Mediforum, Maxdorf* 2004; 26 s.
- Fišerová J, Chlumský J, Satinská J, et al. Funkční vyšetření plic. *GEUM* 2004; 128 s.
- GINA Workshop Report – updated October 2004. www.ginasthma.org
- Global strategy for asthma management and prevention, Global initiative for asthma. NHLBI/WHO. NIH Publication No. 02-3659, 2002.
- Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Eds. Špičák V, Kašák V, Pohunek. ČIPA, Jalta 2003; 200 s.
- Kašák V, Feketeová E, Špičák V. Analýza chybovosti v užívání inhalačních systémů v léčbě astmatu. *Alergie* 2004; 6 (Suppl 1/04): 42–48.
- Kašák V, Pohunek P. Flexibilní léčba astmatu. *Remedia* 2004; 14: 407–412.
- Král B, Salajka F, Krčmová I, Sedlák V. Kardioselektivní beta-blokátory a bronchiální obstrukce. *Alergie* 2004; 6 (Suppl 1/04): 23–25.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Burden of Asthma. *GINA* 2004. www.ginasthma.org
- Péče o astma a jeho prevenci. Kapesní průvodce. Eds. Špičák V, Kašák V, Pohunek. ČIPA, Jalta 2003; 32 s.
- Pocket Guide for Asthma Management and Prevention – updated October 2004. www.ginasthma.org
- Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií. Eds. Rybníček O, Seberová E. TIGIS 2004; 52s.
- Sedlák V, Paráková Z, Král B, et al. Úskalí obtížné léčitelného asthma bronchiale. *Stud Pneumol Phiseol* 2004; 64: 164–171.
- Sýkora T. Ischemická choroba srdeční u pacientů s průduškovým astmatem. *Alergie* 2004; 6 (Suppl 1/04): 26–28.
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822–833.
- Vondra V, Malý M, Švandová E, Reisová M. Mortalita na bronchiální astma v České republice v posledním půlstoletí. *Respirace* 2001; 8: 46–52.