

Moderní léčba průduškového astmatu

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.
Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

Autor předkládá současný pohled na průduškové astma jako na chronické onemocnění s celosvětovým zdravotním, ekonomickým i společenským významem. Uvádí cíle a postupy léčby, které vycházejí ze současných mezinárodních konsenzů a jsou součástí strategie prevence, diagnostiky a léčby specialistů pečujících o pacienty s průduškovým astmatem v České republice.

Klíčová slova: průduškové astma, léčba.

Modern treatment of bronchial asthma

The author provides a current perspective on bronchial asthma as a chronic condition with global health, economic, and social impacts. The paper deals with the therapeutic goals and procedures which are based on current international consensuses and included in the strategies of prevention, diagnosis, and treatment by specialists involved in the management of patients with bronchial asthma in the Czech Republic.

Key words: bronchial asthma, treatment.

Interní Med. 2009; 11(3): 106–110

Současný pohled na průduškové astma

Průduškové astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, na němž se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů. Mezi nejvýznamnější buňky patří lymfocyty T a B, eozinofilní granulocyty, žírné buňky, makrofágy, buňky epitelu, ale i další, jako jsou buňky hladkých svalů, fibroblasty, nervové buňky a další. Chronický zánět je sdružen s bronchiální hyperreaktivitou, která vede k opakovaným epizodám hvízdavého dýchání, ztíženého dýchání, dušnosti, k pocitům tíhy na hrudníku a ke kašli. Tyto stavy vznikají v průběhu dne i v noci a jsou spojeny s variabilní bronchiální obstrukcí, která je reverzibilní spontánně nebo po léčbě.

Průduškové astma je považováno za „komplexní chorobu“, fenotypicky značně heterogenní, vyznačující se velkou individuální variabilitou ve svém vzniku a průběhu. Horní a dolní dýchací cesty jsou pojímány jako jednotný systém, v němž chronický zánět je základním patofyziologickým fenoménem. Nově je v mechanismech zánětu vedle eozinofilních granulocytů zdůrazněna i úloha buněk epitelu, endotelu a buněk hladkých svalů, které jsou zdrojem biologicky aktivních látek (histaminu, leukotrienů, cytokinů, chemokinů, oxidu dusnatého a dalších). Produkty aktivovaných buněk pak velmi výrazně, ale taky velmi variabilně ovlivňují příznaky astmatu neboli jeho klinický fenotyp. Klinický fenotyp lze klasifikovat podle klinického obrazu, podle etiologie, podle odpovědi na léčbu, podle tíže a charakteru příznaků a mohou mít i specifické odlišnosti v závislosti na věku pacienta.

Průduškové astma – celosvětový problém

Průduškové astma je celosvětovým problémem – postihuje přes 300 milionů jedinců. Prevalence astmatu v jednotlivých zemích se pohybuje ve velmi širokém rozmezí od 1 % do 18 %. V České republice je uváděna prevalence nemocných astmatem na úrovni 8 % populace. Faktem je, že za posledních 10–20 let zaznamenáváme v České republice výrazný nárůst průduškového astmatu, ale i alergické rýmy a alergických onemocnění celkově.

Navzdory novým léčebným možnostem představuje úmrtnost na astma celosvětově stále značný problém. Je potěšitelné, že Česká republika patří tradičně mezi země s nejnižší úmrtností na astma. V posledních letech zemře na astma v ČR asi 100 pacientů ročně. Rekordně nejnižší úmrtnost byla zaznamenána v roce 2004 – 96 osob.

S cílem zlepšit péči o pacienty s astmatem byla v roce 1993 založena Globální iniciativa pro astma (Global Initiative for Astma – GINA) a výsledkem její činnosti byl dokument Global Strategy for Asthma Management and Prevention, vydaný pod záštitou WHO v roce 1995. V tomto dokumentu byl představen zcela

nový komplexní plán péče o astma, zaměřený na snížení chronického zdravotního omezení a předčasných úmrtí nemocných s astmatem. V ČR byl následujícího roku – 1996 vydán dne 26. března překlad tohoto dokumentu a současně bylo slavnostně vyhlášeno založení obecně prospěšné společnosti – Česká iniciativa pro astma (ČIPA). Inovovaná verze Globální strategie byla vydána v roce 2002, česká verze pak v roce 2003. Další inovovaná verze Globální strategie byla vydaná v letech 2006 a 2007. Na základě posledních publikací byla v České republice lektory ČIPA připravena publikace, která není jen překladem Globální strategie, ale některá témata, která mají pro naši praxi význam, jsou rozvedena podrobněji. Větší prostor je tak věnován alergické rýmě, předoperační přípravě pacienta, inhalačním systémům, profesnímu astmatu a některým dalším. Dokument vyšel v roce 2008 pod názvem – Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice.

Chronická onemocnění dýchacích cest, mezi něž se řadí i průduškové astma, patří celosvětově k nejčastějším problémům řešeným v primární péči. Jejich význam podtrhuje nejenom počet lidí, kteří jimi trpí, ale taky náklady na jejich léčbu, sociálně-ekonomická hlediska zhoršující kvalitu

Tabulka 1. Prevalence alergie, astmatu a alergické rýmy v ČR (data Státního zdravotního ústavu, čísla udávají % populace)

	1996*	2001	2006
alergie	16,9	24,7	31,8
astma	3,8	5,1	8,2
alergická rýma	5,7	11,1	12,8

+ pouze věkové skupiny 5, 9, 13 let

života a nezanedbatelná je i úmrtnost, která je provází. Poslední data ukazují, že celkový počet lidí trpících těmito nemocemi dosahuje ve světě více než 1 miliardu. V roce 2005 zemřelo na tato onemocnění 4,6 milionů lidí. Je obava, že toto celosvětové břímě bude v budoucnu ještě větší. WHO vyhlásila v roce 2006 ustavení Globální aliance proti chronickým respiračním chorobám (GARD), sdružující vládní i nevládní, odborné i patientské organizace a sdružení. Česká podoba této aliance (ČARO – Česká asociace proti chronickým respiračním onemocněním) vznikla pod garancí odborných společností ČLS JEP – České pneumologické a ftizeologické společnosti a České společnosti alergologie a klinické imunologie.

Příčiny nárůstu počtu nemocných s průduškovým astmatem

Vznik a vývoj astmatu jsou výsledkem interakce individuálních primárně genetických faktorů s pestrrou řadou faktorů prostředí. Nejrizikovější skupinou jsou pacienti s vrozenou vlohou pro atopickou reakci, pro něž specifickými induktory senzibilizace a spouštěči příznaků jsou alergenů. Vlastní genová výbava však odpovídá za klinický projev astmatu jen asi ze dvou třetin. Na manifestaci symptomů astmatu u predisponovaných jedinců se podílí především faktory, jejichž zdrojem je mikroprostředí a makroprostředí člověka. Vedle již výše zmíněných alergenů u pacientů s genetickou vlohou pro atopii patří k prokázaným rizikům kouření, a to i pasivní, prostředí interiérů bytů a pracovních (uvolňování formaldehydu a jiných prchavých organických látek z čisticích prostředků, barev, nábytku, stavebních materiálů), nevhodné teplotně – vlhkostní klima, přítomnost velké koncentrace zvířecích alergenů při chovu domácích zvířat v uzavřených bytových prostorách, nedostatečná úroveň větrání, expo-

zice zvýšeným koncentracím oxidu dusičitého, který vzniká při užívání plynových spotřebičů k vytápění a vaření, expozice zplodinám z výfukových plynů motorových vozidel, průmyslové exhalace a mnohé další.

Současný trend léčby astmatu

Diagnostika a léčba astmatu zaznamenala v posledních 20 letech značný rozvoj, takže je možno konstatovat, že farmakologické intervence v léčbě astmatu jsou vysoce účinné v kontrole nad příznaky a ve zlepšení kvality života. Farmakologické ovlivnění symptomů onemocnění je však jen jednou částí komplexní péče nemocného s astmatem. K dalším, neméně významným součástem této komplexní péče patří pokus o odhalení a eliminaci příčinných alergenů a spouštěčů onemocnění, příčinná rehabilitace a regenerace po exacerbacích onemocnění, edukace pacienta a jeho nejbližších o příčinách onemocnění, o správném dodržování léčebných postupů, používání léčebných pomůcek a preventivních opatření.

Vývoj antiastmatické léčby zaznamenal několik kvalitativních posunů. Prvním kvalitativním skokem v léčbě průduškového astmatu (ne vždy je plně doceněn) bylo (v 70. letech minulého století) zavedení inhalační formy kromoglykátu sodného (Intal) jako léku s preventivním účinkem, který umožňoval snížit či vysadit léčbu systémovými kortikosteroidy a u kterého dosud nebyly popsány žádné nežádoucí účinky a v omezené míře jej využíváme dosud. Je postupně vytlačován účinnějšími léky.

Jako skutečný první velký třesk v léčbě astmatu bylo počátkem 90. let minulého století zavedení inhalačních kortikosteroidů v dostatečných protizánětlivě působících dávkách. Druhým velkým třeskem v druhé polovině 90. let bylo zavedení inhalačních fixních kombinací kortikosteroidu a dlouhodobě působícího beta-2-agonisty

(kombinace flutikason/salmeterol – Seretide v r. 1999 a budesonid/formoterol – Symbicort v r. 2001).

Principy léčby astmatu

Léky užívané v léčbě astmatu dělíme na preventivní (kontrolující) a úlevové. Preventivní léky s protizánětlivým účinkem jsou užívány dlouhodobě každodenně k udržení klinické kontroly nad astmatem. Léky úlevové jsou užívány podle potřeby k rychlé úlevě od bronchokonstrikce a dušnosti.

Antiaastmatika jsou podávána v různých formách – cestou inhalační, perorální, rektální či injekční. Přednostně je doporučováno podání inhalační, protože umožňuje aplikovat účinný lék přímo do dýchacích cest, kde dosahuje vysoké koncentrace a současně má významně nižší systémové vedlejší účinky.

V současné době považujeme za nejúčinnější protizánětlivé preventivní léky inhalační kortikosteroidy (IKS). Mohou být užívány samostatně (v monoterapii) nebo v kombinaci s jinými léky. Tyto kombinace mohou být účinnější než zvýšení dávky samotného kortikosteroidu.

Inhalační beta-2-agonisté s rychlým nástupem účinku jsou lékem volby k odstranění bronchokonstrikce a k prevenci námahy indukovaného bronchospazmu u dospělých i dětí každého věku. Nárůst příznaků a potřeby úlevových léků je varovným signálem zhoršení kontroly nad astmatem a je indikací k úpravě či změně dlouhodobé protizánětlivé léčby.

Použití krátkodobě působících teofylinových přípravků je zcela obsolentní (s výjimkou intravenózního podání v nemocničním zařízení v rámci doplnění kombinované terapie těžké exacerbace astmatu). Rovněž podávání inhalační formy kromonů (Intal) ustupuje do pozadí zaváděním účinnějších preventivních protizánětlivě působících léků.

Strategie léčby astmatu

Astma zůstává i v současné době nevyléčitelnou celoživotní nemocí, ale nemocí dobře léčitelnou s možností úspěšné prevence. Výjimku tvoří asi 5 % pacientů, jejichž onemocnění označujeme jako obtížně léčitelné astma (OLA), pro které je charakteristická špatná klinická odpověď na léčbu kortikosteroidy a kontrola nad astmatem je obtížná či nemožná.

Cílem léčby astmatu je dosažení a dlouhodobé udržení stavu, který označujeme jako astma pod kontrolou. Je-li astma pod kontrolou, mohou pacienti vykonávat plnou tělesnou aktivitu, nemají denní ani noční příznaky onemoc-

Většina lékových skupin antiastmatik má svou zkratku, která buď zcela odpovídá českému názvosloví, nebo je převzata z angličtiny a jako zkratka je akceptovaná odbornou veřejností.
Seznam nejčastěji používaných zkratk:
IKS: inhalační kortikosteroidy (beclomethason dipropionát – BDP, budesonid – BUD, ciclesonid – CIC, fluticason propionát – FP, mometason furoát – MF)
SKS: systémové kortikosteroidy (prednison, metylprednisolon, hydrokortizon, triamcinolon, betametazon)
LABA: dlouhodobě působící beta-2-agonisté (formoterol, salmeterol, klenbuterol)
SABA: krátkodobě působící beta-2-agonisté (salbutamol, terbutalin, fenoterol)
RABA: beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku (SABA + formoterol)
SAMA: inhalační krátkodobě působící anticholinergikum (ipratropium)
LTRA: antileukotrieny/antagonisté receptorů pro cysteinylóvé leukotrieny – cysLT1 (montelukast, zafirlukast)
SR: substance s pozvolným, dlouhodobým uvolňováním a účinkem (např. teofyliny)
Anti-IgE: monoklonální protilátka proti molekule IgE

nění. Současný mezinárodní konsenzus léčby, doporučený GINA potažmo ČIPA, se opírá o farmakoterapii v pěti stupních (tabulka 2).

U většiny nově diagnostikovaných a dosud neléčených pacientů je léčba zahajována stupněm 2, tzn. monoterapií nízkou dávkou IKS nebo LTRA, přičemž IKS jsou v léčbě astmatu lékem první volby. Odpovídající srovnatelné dávky pro děti a dospělé v ČR používaných IKS jsou uvedeny v tabulce 3. Rozsáhlými bezpečnostními studiemi bylo prokázáno, že většina IKS dostupných i na našem trhu nezvyšuje riziko plicních infekcí včetně tuberkulózy a léčba není kontraindikována ani u nemocných s aktivní tuberkulózou. Pokud není kontroly nad astmatem dosaženo nízkou dávkou IKS, je možno přistoupit ke zvýšení na střední až vysokou dávku. Přednost se však jednoznačně dává kombinované léčbě nízkých dávek IKS s ostatními preventivními léky (LTRA, LABA, teofyliny SR). U dětí od 3 let preferujeme kombinaci IKS s antileukotrieny, u kuřáků je výhodná kombinace IKS s teofyliny SR, u ostatních skupin pacientů se jeví nejvýhodnější kombinace IKS s LABA zejména při současné aplikaci ve fixní kombinaci jedním inhalátorem.

Mimo samotné účinné látky je někdy velmi významné použití optimálního inhalačního systému. Některým pacientům lépe vyhovují aerosolové preparáty, které jsou však náročnější na správnou techniku použití – na správnou harmonizaci uvolnění dávky z inhalátoru a provedení nádechu. Tento problém se snaží obejít inhalátory, u kterých se léčebná dávka uvolňuje vlastním nádechem (systém Easi-Breathe), nebo se používají inhalační nástavce, které je možno k inhalátoru snadno připojit nebo jsou již přímo zabudované (Syncroner Inhaler, JET Inhaler). Pro děti do 4 let věku je doporučena forma aerosolového dávkovače s nástavcem s maskou, případně nebulizátor s maskou, a u dětí 4–6letých aerosolový dávkovač s nástavcem s náustkem, popřípadě nebulizátor s maskou. Obtíže spojené s inhalací aerosolu se pokouší obejít práškové inhalační systémy (diskhaler, diskus, turbuhaler,

Tabulka 2. Stupňovitá farmakoterapie astmatu – děti starší 5 let, adolescenti a dospělí

Stupeň	Specifikace	První volba	Alternativa
1	monoterapie	RABA	SAMA nebo p.o. SABA nebo p.o. LABA nebo teofylin krátkodobě působící
2	monoterapie	IKS – nízká dávka	antileukotrien (LTRA)
3	kombinace – vyber jednu kombinaci	IKS – nízká dávka + LABA	střední nebo vysoká dávka IKS nebo IKS (nízká dávka) + LTRA nebo IKS (nízká dávka) + teofylin SR
4	kombinace – přidej další jeden nebo více léků	IKS – střední nebo vysoká dávka + LABA	+ LTRA + teofylin SR
5	kombinace – přidej jeden nebo oba léky	stejně jako stupeň 4	+ SKS + anti-IgE

easyhaler, aerolizer, spiromax, handihaler). Tato rozsáhlá nabídka umožňuje, aby lékař spolu s pacientem zvolili ten systém, který pacientovi vyhovuje a zajišťuje mu optimální využití zvoleného léku.

Specifická alergenová imunoterapie a biologická léčba

U většiny pacientů s astmatem (uvádí se 40–80 %) nacházíme jednoznačné laboratorní a klinické známky alergie (pozitivní kožní testy s inhalačními alergeny, zvýšené hladiny specifických IgE protilátek s klinickými projevy alergické rhinokonjunktivity, ekzému, kopřivky a pod). U takových pacientů spolu s výše uvedenou antiastmatickou léčbou je plně indikovaná všeobecná nebo specifická antialergická léčba (antihistaminika, specifická alergenová imunoterapie) či nově u těžkých forem astmatu špatně reagujících na komplexní antiastmatickou léčbu s prokázanou přítomností atopického terénu je indikovaná i biologická léčba monoklonální protilátkou proti IgE – u nás dostupný omalizumab – Xolair.

Léčba exacerbace astmatu

Exacerbace astmatu (astmatické záchvaty nebo akutní astma) jsou stavy postupně se zhoršující dušnosti, zkráceného dechu, kašle, hvízdavého dýchání nebo pocitu tíhy na hrudníku – nebo kombinace těchto příznaků. Exacerbace je charakterizovaná snížením výdechového prou-

du, které lze změřit a monitorovat hodnocením plicních funkcí (PEF, FEV-1). Těžké exacerbace mohou ohrozit život pacienta a měly by být léčeny v zařízeních akutní lékařské péče. Lehčí exacerbace lze léčit ambulantně. Cílem léčby je co nejrychlejší odstranění obstrukce dýchacích cest a hypoxémie a určení plánu prevence dalších recidiv.

Prvním léčebným zásahem při exacerbaci je opakované podání inhalačních bronchodilatačních léků s rychlým nástupem účinku, včasné podání systémových kortikosteroidů a přívod kyslíku. Každý nemocný má mít svůj osobní plán léčby. Základním postupem při zvládnutí lehčí exacerbace je podání opakované dávky rychle působících beta-2-agonistů (např. 2–4 dávek salbutamolu – např. Ventolin, Ecosal) nejlépe s použitím inhalačního nástavce. Alternativně lze použít i fenoterol (Berotec) či kombinovaný přípravek fenoterol/ipratropium (Berodual). Dle potřeby je možno podat 6–10 dávek každé 1–2 hodiny. Při nedostatečné klinické odpovědi na první dávky nebo při riziku těžšího průběhu je vhodné použít perorálního podání systémového kortikosteroidu (prednison 0,5–1,0 mg/kg váhy/24 hod. nebo jeho ekvivalentu). Je preferováno perorální podání SKS, protože bylo prokázáno, že je stejně účinné jako podání i.v. Podle závažnosti stavu a reakce na podanou léčbu je třeba rozhodnout, zda takto podaná léčba dostahuje, nebo je nutno vyhledat lékařskou pomoc.

Tabulka 3. Ekvivalentní dávky IKS pro děti starší 5 let + dospělí a pro děti mladší 5 let

Dávka IKS (µg)	Nízká dospělí	Nízká děti do 5 let	Střední dospělí	Střední děti do 5 let	Vysoká dospělí	Vysoká děti do 5 let
BDP	200–500	100–200	nad 500–1000	nad 200–400	nad 1000–2000	nad 400
BUD+	200–400	100–200	nad 400–800	nad 200–400	nad 800–1600	nad 400
CIS+	80–160	80–160	nad 160–320	nad 160–320	nad 320–1280	nad 320
FP	100–250	100–200	nad 250–500	nad 200–500	nad 500–1000	nad 500
MF	200–400	100–200	nad 400–800	nad 200–400	nad 800–1200	nad 400
+ preparáty, které lze podávat v jedné denní dávce						

Zvláštní situace

Ke zvláštním situacím v léčbě astmatu řadíme léčbu obtížně léčitelného astmatu (OLA), profesní astma, respirační infekce a astma, těhotenství a astma, anafylaktické reakce a astma, předoperační přípravu u astmatiků, astma a gastroezofageální reflux a některé další, které však přesahují rozsah tohoto článku.

Závěr

Průduškové astma je v celosvětovém měřítku závažným zdravotnickým, hospodářským a sociálním problémem. Postihuje lidi jakéhokoliv věku a nedaří-li se je dostat pod účinnou kontrolu, může přinášet nemocnému

významná každodenní omezení a v krajním případě může být příčinou smrti. Hlavní současné úkoly ve zvládání astmatu jsou: vytvořit partnerství mezi pacientem a lékařem, zjistit expozici rizikových faktorů a snížit ji, vyhodnotit, léčit a monitorovat astma, zvládnout exacerbace astmatu a řešit zvláštní situace. Přes evidentní nárůst počtu pacientů postižených průduškovým astmatem dosáhla astmatologie v posledních desetiletích značného pokroku ve znalostech etiologie, patofyziologie i léčby této choroby. Její zvládnutí však vyžaduje co nejvyšší spolupráci specialistů, praktických lékařů, pacientů i orgánů státní správy, zvláště proto, že farmakoekonomické studie potvrdily,

že léčba systematicky neléčeného astmatika je pro společnost ekonomicky nákladnější než řádná léčba dle současných znalostí.

Literatura

1. Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Uvedení globální strategie do praxe. Editor: ČIPA o.p.s., 2008.
2. Špičák V, Panzner P. a spol. Alergologie, Praha Galén 2004.
3. www.cipa.cz
4. www.ginasthma.org

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN
Třída Svornosti 14, Olomouc, 779 00
jaromir.bystron@tiscali.cz
