

Léčba astmatu 2015

prof. MUDr. Václav Špičák, CSc.

Alergologie a klinická imunologie, Immuno-flow, Praha

Astma je chronickým zánětem dýchacích cest. Představuje vážné sociální a ekonomické břemeno, pro které vznikla pod záštitou WHO Globální iniciativa pro astma. Výsledkem byla v r. 1995 první globální strategie diagnostiky, léčby a prevence průduškového astmatu. V roce 1996 jsme se přihlásili k této iniciativě založením České iniciativy pro astma. Zavedením nové strategie se snížila u nás hospitalizace pro astma a zlepšila se kvalita života astmatiků. Současná léčba astmatu se opírá o poslední verzi Globální iniciativy 2014 a naše odborné společnosti alergologů a pneumologů připravily společný doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu.

Klíčová slova: globální iniciativa pro astma (GINA), Doporučený postup léčby astmatu, antiastmatika, alergenová imunoterapie.

Asthma treatment 2015

Asthma is one of the noncommunicable chronic respiratory inflammatory diseases. Asthma represents important social and economic burden. WHO initiated Global Initiative for Asthma (GINA). The first strategy of diagnostic, treatment and prevention of asthma was published 1995. Czech Initiative for Asthma was established 1996. The implementation of the new strategy was successful. Mortality for asthma significantly decreased, the hospitalization for asthma is low and quality of life of asthmatics is better. The 2014 version of Global Strategy on Asthma Management, Global Strategy of diagnostic, treatment and prevention of bronchial asthma represents the background of our praxis. Our Society of allergologists and clinical immunologists and Society of pulmonology and ftiseology prepared new Guidelines for diagnostics and treatment of asthma.

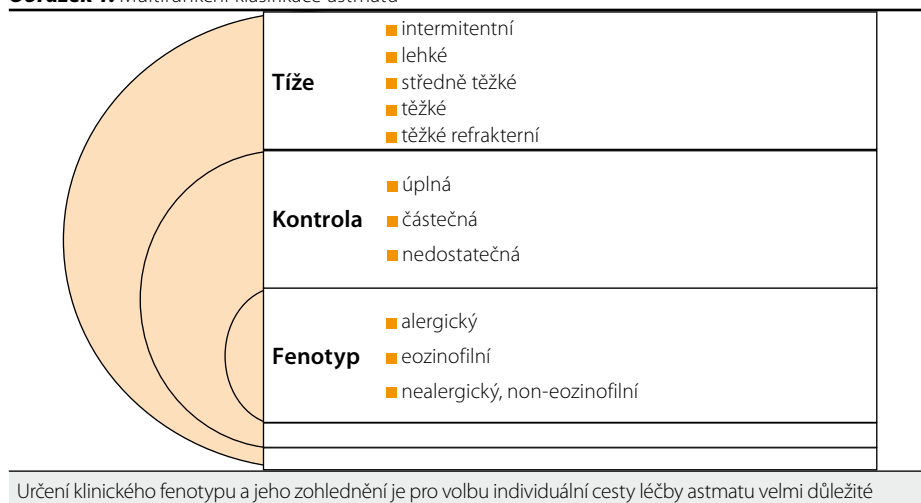
Key words: global initiative for asthma (GINA), Guidelines for asthma diagnosis and treatment, antiasthmatics, allergen immunotherapy.

Úvodem se omlouvám za „osobní“ pohled, který přehlíží léčbu astmatu od včerejška k dnešku. Je dán téměř čtyřletou zkušeností v pracovní skupině WHO, která připravovala globální strategii péče o astma a vedla k potvrzení vzniku **GINA – Globální iniciativy pro astma**. Výsledkem pracovních setkání byla v r. 1995 **Globální strategie diagnostiky, léčby a prevence průduškového astmatu**. Vznik GINA byl v r. 1996 podnětem pro nás v odborných společnostech alergologů a klinických imunologů a pneumologů a ftizeologů k **založení mezioborové České iniciativy pro astma (ČIPA)**. Troufám si říci, že to byl zásadní zlom v péči o astma u nás. Nově uváděná strategie vedla ke snížení úmrtnosti na astma, ke snížení hospitalizací pro astma a k výraznému zlepšení kvality života astmatiků všech věkových skupin (10).

Globální strategie byla opakovaně inovována podle nových poznatků „medicíny založené na důkazu“ a úpravy jsme postupně zaváděli i do praxe praktických lékařů a specialistů u nás. Příležitostí k tomu byla pravidelná zasedání ke Světovému dnu astmatu i sjezdy našich společností. Byli jsme téměř nadočkaví, co přinese nová verze v roce 2014. Naše současnost se opírá o tři základní dokumenty:

- **Globální strategie diagnostiky, léčby a prevence průduškového astmatu (GINA) 2014**
byla vyhlášena 6. května 2014 při příležitosti Světového dne astmatu (1).

Obrázek 1. Multifunkční klasifikace astmatu



- **Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu**, připravený společnou pracovní skupinou společností pneumologů a ftizeologů a společností alergologů a klinických imunologů; vychází z GINA dokumentu s úpravami pro naše podmínky a byl veřejně představen začátkem února 2015 (2).
- **Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu**, vypracovaný pracovní skupinou výboru ČPF (3).

Dokument GINA 2014 zahrnuje i astma dětí do věku 5 let a zahrnuje tak problémy všech věkových skupin. Upřesňuje stávající definici astmatu, jeho klasifikaci a fenotypy (4).

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění **charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek**, spojenými s jejich **hyperreaktivitou** a **variabilní**, často reverzibilní **obstrukcí**. Projevuje se opakovanými stavy hvězdavého dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi. Konečným cílem prevence a léčby je dosažení kontroly nad astmatem. V **hodnocení úrovně kontroly nad astmatem** se zohledňuje frekvence příznaků, jejich tíže, ale také rozsah léčby, které je třeba k dosažení kontroly příznaků. Důležitým prvkem hodnocení je **výskyt exacerbací** a riziko jejich vzniku.

Doporučený postup (ČSFP a ČSAKI) zdůrazňuje velmi pečlivé hodnocení všech údajů, jak pacient vnímá průběh nemoci v jejím

začátku a v reakcích na léčbu. V. Kašák a M. Teřl zpracovali „multifunkční klasifikaci astmatu“, v níž se promítá hodnocení tíže příznaků, stupeň kontroly nad astmatem a klinický fenotyp.

Pro diagnostiku i léčbu je zdůrazňován komplexní mezioborový přístup. Každý astmatik má mít zajištěno vždy alergologické vyšetření a posouzení jeho imunologických ukazatelů. Žádoucí je i kontrola a zhodnocení otorhinolaryngologa. Propojení nosních příznaků s bronchiálními je velmi významné. Alergická rýma je rizikem pro vznik astmatu a chronický zánět vedlejších dutin nosních s nosní polypózou je závažným nepříznivým prognostickým faktorem. Senzibilizace na roztoky je významným rizikem pro perzistenci zánětu v dýchacích cestách.

Syndrom ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) – syndrom přesahu astmatu a CHOPN. Je zcela novou formulací a důkazem pro častou klinickou zkušenost, kdy se u astmatiků projevují znaky projevů CHOPN a u pacientů s CHOPN příznaky bronchiální hyperreakivity. **Příznaky** jsou u astmatu „záchratové“, epizodické, zatímco u CHOPN a ACOS jsou stálé. **Znaky obstrukce** jsou u CHOPN a ACOS ireverzibilní. **Bronchiální hyperreaktivita a bronchodilatační test je naopak u astmatu a ACOS pozitivní.**

Významnou úlohu u syndromu přesahu ACOS mají **vlivy prostředí**, zejména **tabákový kouř**, profesní polutanty, **roztoková senzibilizace, alergeny plísni**, ale i **psychický stres**. Praktickým důsledkem je ve farmakoterapii astmatu uvolnění **indikace inhalačního anticholinergika** s dlouhodobým účinkem – **tiotropium bromid** (5).

Farmakoterapie a imunoterapie

V celkovém pohledu platí již osvědčená zásada pečlivého individuálního výběru léčiva a také inhalačního systému, který bude pacientovi vyhovovat a s nímž se ztotožní. Zůstává osvědčený pětistupňový postup. Nízká dávka inhalačního kortikosteroidu (IKS) je doporučena nyní už od 1. stupně. Jako alternativa se nabízí antagonisty leukotrienů (LTRA – v současnosti v řadě generik). Nedosáhne-li se kontroly nad astmatem nízkou dávkou IKS, pak nastupuje její zvýšení nebo pro pacienta jednoduší inhalace kombinovaného přípravku (IKS + LABA – opět ve více variantách). Inhalační IKS může být opět v různých variantách (BDP – Beklometason dipropionát, BUD – Budesonid, CIC – Ciklezonid, FP – Flutikazon propionát, FF – Flutikazon furoát, MF – Mometazon

Tabulka 1. Odhadované klinicky ekvipotentní denní dávky IKS (v ug) pro dospělé a děti starší 12 let (Podle GINA 2014 a Chung – ERS/ATS 2014)

IKS	Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka [©]
BDP – DPI, CFC*	200–500	≥ 500–1000	> 1 000–2 000
BDP – HFA	100–200	≥ 200–400	> 400–1 000
BUD (DPI, HFA)	200–400	≥ 400–800	> 800–1 600
CIC (HFA)	80–160	≥ 160–320	> 320
FP (HFA, DPI)	100–250	≥ 250–500	> 500–1 000
MF (DPI)	110–220	≥ 220–440	> 440–800

Legenda: BDP – beklometazon dipropionát, BUD – budesonid, CIC – ciclesonid, FP – flutikazon propionát, MF – mometazon furoát, CFC – chlorofluorokarbon, HFA – hydrofluoroalkan, DPI – inhalační systém pro práškovou formu léku

*Dnes již nejsou k dispozici, uvedeny pro možnost srovnání se staršími odkazy. Údaje o ekvipotenci, týkající se FF (flutikazon furoátu) a mikronizovaného BDP nejsou k dispozici.

©Nižší hodnota dle GINA, vyšší hodnota dle ERS/ATS

Tabulka 2. Inhalační systémy dostupné v ČR na začátku r. 2015 a příklady nejčastějších komerčních léků (přehled dle Doporučeného postupu ČSPF a ČSAKI)

Tlakové aerosolové dávkovače	
pMDI „klasické“	– Alvesco, Berotec, Berodual, Ecobec, Ecosal, Flixotide, Ventolin,
pMDI dechem aktivované – Easy-Breathe	– Ecosal, Ecobec
pMDI s počítadlem dávek	– Flutiform, Fullhale, Seretide Inhaler
pMDI s modulem technologií	– Atimos, Budair, Combair
pMDI s inhal.nástavcem nebo maskou	– Tilade mint + všechny výše uvedené
pMDI bez hnacích plynů, s jemnou mlžinou Respimat	– Spiriva
Suché práškové inhalátory (DPI)	
Jednodávkové (sDPI)	
Aerolizer	Foradil, Formoterol Ratiopharm, Formano, Formovent, Miflonid,
Breezhaler	Onbrez, Seebri, Ultibro
HandiHaler	Spiriva
Mnohodávkové (mDPI)	
Diskus	Flixotide, Seretide, Serevent,
Easyhaler	Buventol Easyhaler, Beclomet Easyhaler, Formoterol Easyhaler, Giona Easyhaler, Bufomix Easyhaler (budesonid/formoterol)
Ellipta	Relvar
Forspiro	Airflusan
Genuair	Novolizer Bretaris, Eklira (Ventilastin Novolizer)
Turbuhaler	Pulmicort, Symbicort
Twisthaler	Asmanex
Spiromax	DuoResp (budesonid/formoterol)

furoát). V případě kombinovaných přípravků se jako LABA uplatňuje formoterol (s rychlým nástupem účinku), salmeterol, indakaterol nebo vilanteroltrifenatát. Nová strategie umožňuje využití kombinace KS s formoterolem i jako úlevového prostředku u těžších forem astmatu nebo použití sezónní (u pylových alergií).

Každá varianta farmakoterapie vyžaduje edukační úsilí, abychom získali pacienta pro pečlivé sledování stavu a pro trpělivé a důsledné dodržování dlouhodobého léčebného programu, zejména v obdobích, kdy se dosáhne kontroly nad příznaky a pacient se cítí „zdráv“. Inhalační formy léčiv úlevových i preventivně protizánětlivých liší jednak hnacím plynem, propelentem. Původní cyklofluorokarbon (CFC) je prakticky většinou nahrazen hydrofluoroalkanem (HFA) nebo

norfluranem (HFA 134a). Inhalační systémy se liší také technikou inhalace, která zajišťuje různou biologickou dostupnost léčiva a liší se dávkovače aerosolové a systémy pro práškové formy aktivované vlastním nádechem. K prvním typům „diskusu“ a turbuhaleru přibyl například další systém MODULITE (MDI-HFA Modulie) vytvářející superjemné částice. Jedním z posledních uváděných systémů je Ellipta, kde je inhalace založena jen na třech krocích (otevření, plynulý nádech a uzavření inhalátoru). Velmi jednoduchým – rovněž založeným jen na třech krocích – je systém Spiromax. Pro ULAMA – anticholinergikum s dlouhodobým účinkem je inhalačním systémem Respimat. K dalším systémům patří Genuair, Twisthaler, Easyhaler, HandiHaler, Breezhaler, Aerolizer, Easy-Breathe. Je třeba říci, že s každým systémem je

možno udělat chybu v technice použití a tím i snížit účinnost léčiva. Proto je žádoucí při sledování pacienta opakovaně techniku inhalace kontrolovat. Znamená to, že lékař i sestra mají techniku ovládat. Dosáhnout kvality inhalační techniky na straně nemocného je náročným a dlouhodobým edukačním procesem (6).

Obtížně léčitelné astma (OLA)

I při optimálním léčebném programu a optimální spolupráci pacienta jsou stavy, kdy se dlouhodobé dosažení kontroly nad astmatem nedaří. Odhaduje se, že jde o 5–7 % astmatiků.

Příčinou obtížně léčitelného astmatu může být nesprávně stanovená diagnóza, nedostatečná léčba, špatná spolupráce pacienta nebo komorbidita, které průběh astmatu komplikují a nepříznivě do léčebného programu zasahují.

Pracovní skupina České pneumologické a ftizeologické společnosti vypracovala **Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu** (3). Jsou to astmatici, kteří se většinou řadí do pátého stupně léčebného algoritmu s plnou kombinovanou léčbou. **Obtížně léčitelné astma (OLA)** lze zjednodušeně definovat jako **nemožnost dosažení a udržení kontroly nad astmatem při dodržování režimových opatření a řádné, minimálně šest měsíců trvající komplexní léčbě, jejíž součástí je celé spektrum antiastmatické terapie včetně vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů a kortikosteroidů systémově podaných. Podmínkou je, že pacient je sledován specialistou.** Pro pacienty s OLA má být zajištěno zhodnocení a sledování v centru pro těžké, obtížně léčitelné astma.

Imunoterapie a biologická léčba

Shodujeme se, že každý astmatik má mít zajištěno alergologické a imunologické vyšetření. Zvýšená nemocnost respiračními infekcemi může mít příčinu v narušení buněčné imunity a je vhodné pak realizovat **imunitní podporu bakteriálními lyzáty, při snížené úrovni buněčné imunity leukocytární lyofilizát z periferní vepřové krve (transfer faktor)** nebo u alergického astmatu je třeba pokusit se zjistit příčinu alergie a uvážit indikaci **specifické alergenové imunoterapie (7)**. Ta dosáhla významného pokroku jak v injekčních formách, tak i v kapkové formě alergenových vakcín sublinguálních nebo v případě pylové travinné alergie dokonce v tabletách. **Specifická alergenová imunoterapie je jedinou cestou, jak zasáhnout účinně do základních imunologických mechanismů.** Speciální formou imunoterapie je i **biologická léčba anti-IgE monoklonálními protilátkami.** **Také tato léčba má zvláštní režim, o indikaci rozhoduje společně pneumolog a alergolog a je podávána a řízena v určených centrech (8).**

Závěr

Astma patří k významným chronickým zánětlivým nepřenositelným respiračním onemocněním. U alergického astmatu dosáhla úroveň poznání mechanismů vzniku alergie a léčebných možností vysoké kvality. Astmatik má při včasné stanovení diagnózy a léčby naději na dosažení kontroly nad nemocí a zajištění velmi dobré kvality života. Z našeho přehledu je patrné, že podmínkou je oboustranná kvalita, a to jak na straně zdravotnické, tak i na straně nemocného a jeho rodiny. Vysoce kvalitní léčiva a imunopreparáty mají

vysoký stupeň bezpečnosti, ale jejich úspěšnost vyžaduje integrovanou mezioborovou spolupráci a vstřícnost a pochopení veřejné správy. K tomu vyzývají orgány EU, k tomu vyzývá i iniciativa, kterou vyhlásili alergologové na svém evropském zasedání v r. 2014. Projekt „integrované péče o chronická respirační onemocnění“ (9).

Literatura

1. Global Strategy for Asthma Management, 2014, Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org.
2. Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu, GEUM 2015.
3. Sedláček V, a spol. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu, Národní centrum pro těžké astma, s. 21, ČPFS.
4. Kašák V. Asthma bronchiale, farmakoterapie u dospělých přizmatem doporučení GINA 2014. Acta Medica, 2014; 4.
5. Kašák V. Cholinergní mechanismus u astmatu se vrací na scénu Alergie 2014; 16(Suppl.1): 31–36.
6. Špičák V, Kašák V, Kašáková E. Jak udržet astma pod kontrolou? J. ČPA 2014; 48s.
7. Špičák V. Století specifické alergenové imunoterapie, Alergie 2011; Suppl. 1: 4–24.
8. Shankar T, Petrov AA. Omalizumab a hypersenzitivní reakce, Curr. Opin. Allergy Clin. Immunology/Cs, 2013; 10: 32–34.
9. Bousquet J, et al. Integrated care pathways for airway diseases, Eur. Resp. J. 2014; 44: 304–323.
10. Kašák V. Léčba astmatu-pohled do budoucnosti. Alergie 2011; Suppl. 2, 13, 19–28.

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2015
Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2015

Převzato a upraveno
z Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 73–76

prof. MUDr. Václav Špičák, CSc.
Alergologie a klinická imunologie,
Immuno-flow Praha
Rychnovská 651, 199 00 Praha 9 – Letňany
vspicak@email.cz
