

TĚŽKÉ ASTMA

MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Klinika TRN FN a LF UK, Plzeň

Většina pacientů s astmatem může dnes být poměrně snadno léčena díky dostupnosti vysoce efektivní léčby. Pouze cca 5 % astmatiků má nemoc tak těžkou, že tato léčba selhává (= těžké, resp. na terapii rezistentní astma). V praxi však, navzdory těmto skutečnostem, trpí potížími více než polovina astmatiků, jedna třetina má potíže výrazné. Článek pojednává o důležitosti rozlišení mezi skutečně těžkým versus obtížným astmatem. Astma bývá klinicky obtížné nejen kvůli tíži vlastního onemocnění, ale častěji díky lékařům či pacientům samotným.

Klíčová slova: těžké astma, obtížné astma, nekontrolované astma.

SEVERE ASTHMA

The majority of patients with asthma can be relatively easily treated thanks to availability of highly effective medications. In only 5% of asthmatics patients is their disease so severe, that available treatment fails (=severe, therapy-resistant asthma). In the reality, however, more than 50% of astmatic patients remains with poorly controlled disease, 1/3 have severe troubles. In the clinic, it is important to distinguish between real severe and so-called difficult asthma. Asthma may be difficult not only because of the disease factor, but more frequently for doctor or patients factors.

Key words: severe asthma, difficult asthma, uncontrolled asthma.

Interní Med. 2006; 3: 123–127

Pojednání o těžkém astmatu je vhodné začít trochu kacířským tvrzením – a to tím, že „astma je dnes dobrá diagnóza“.

To proto, že současný arzenál antiastmatik, která máme k dispozici, v naprosté většině případů dokáže pacienta zbavit potíží a do značné míry je i schopen zabránit přirozené progresi nemoci (7).

Navzdory uvedenému, realita těmto možnostem příliš neodpovídá – každodenní praxe i četná klinická sledování poukazují na skutečnost, že obtížemi trpí více než 50 % astmatiků a 1/3 pacientů má potíže natolik výrazné, že je značně omezují v běžných aktivitách (10, 12, 13).

Příčina, která tuto situaci navozuje, nemusí nutně spočívat ve vlastním **onemocnění**.

Je odhadováno, že skutečně těžkých případů astmatu – myšleno jako nemoci sui generis – je nejvýše 5 % (12, 15, 16).

Vedle tíže vlastního onemocnění mohou být totiž hlavním zdrojem potíží **pacient** (a jeho okolí) a nebo „management“, t.j. především **lékař** (a jeho léčba, resp. péče) (8, 12).

V uvedených souvislostech je vhodné odlišovat pojmy nekontrolované astma, těžké astma a obtížné astma, neboť se nejedná o synonyma.

Pojem **nekontrolované astma** je klinicky charakterizován **trvajícím příznakem nemoci**, konkrétně:

- perzistencí symptomů nebo opakovanými náhlými atakami dušnosti
- omezením životního stylu
- častým (více než 2x týdně, event. 4x denně) používáním krátkodobých β_2 -mimetik (tzv. SABA)
- častými (tj. více než 1–3x/rok) exacerbacemi s nutností systémové kortikoterapie

- neplánovanými návštěvami (resp. potřebou) zdravotních služeb
- poruchou či výrazným kolísáním plicních funkcí.

Z patofyziologického hlediska se jedná nejčastěji o příznaky perzistujícího, léčbou nedostatečně ovlivněného zánětu.

Jsou-li vyjmenované skutečnosti přítomny ve větší míře (např. každodenní potřeba SABA), jedná se o astma plně nekontrolované.

Avšak přítomnost byť i jediné z výše uvedených známek (např. potřeba SABA více než 2x týdně) znamená nedostatečnou kontrolu nemoci (7, 13).

Pojem **těžké astma** je prostým konstatováním objektivní tíže nemoci, v němž nepocítujeme emocionální náboj. GINA (Global Initiative for Asthma) používá termín **těžké perzistující astma**.

Za těžké astma je dnes považováno onemocnění **vyžadující ke své léčbě (neobvykle) velké množství léků**. Tím se rozumí inhalační podávání více než 1000–2000 μ g beclometasonu (nebo jeho ekvivalentu) plus dlouhodobě působícího beta-mimetika (LABA), ev. další léčby (perorální antileukotrieny, sympatomimetika či theofyliny). Těžkým astmatem jsou samozřejmě všechna onemocnění vyžadující trvalé či časté podávání kortikoidů systémově (7, 8).

Pojem **obtížné astma** v sobě naopak ukrývá možný emocionální náboj. V klinické praxi je za obtížné astma považováno především takové onemocnění, které je **nekontrolované navzdory obvyklé péči (léčbě)**.

Pojem obtížný tak není prostě objektivní konstatování. Představuje něco nepříjemného, otravného,

navozujícího problémy – a to především proto, že je zde rozpor mezi očekáváním a skutečností (8, 12).

Obtížné astma je vždy problémem týkajícím se konkrétních osob a spíše než o obtížné onemocnění se jedná o „obtížný případ“.

Z doposud uvedeného je zřejmé, že s tíží vlastního onemocnění stoupá pravděpodobnost, že onemocnění bude problémové (obtížné). Avšak s ohledem na ostatní dva „aktéry“ (tj. lékaře a pacienta) neexistuje přímá úměra mezi pojmy těžké astma = nekontrolované astma = obtížné astma a naopak.

I těžké onemocnění může být pod dobrou kontrolou při adekvátní léčbě a spolupráci pacienta. A nebude-li tato léčba způsobovat pacientovi potíže = nežádoucí účinky (protože nebude neobvykle velká), nebude ani obtížné.

A naopak lehké onemocnění může být obtížné při neadekvátní (nedobré) léčbě a/nebo spolupráci pacienta. Příkladem je situace, kdy pacientovo onemocnění je nekontrolované proto, že lékař či pacient podceňují preventivní léčbu, stejně jako situace, kdy lékař má sice onemocnění dobře „pod kontrolou“ – ale za cenu systémové kortikoterapie, ačkoliv tato není indikována – a působí tím pacientovi zbytečné potíže vedlejšími účinky této léčby.

Pojem těžké astma není ani synonymem pro obtížné astma – těžké astma může být dobře kontrolováno, avšak léky podávané k jeho kontrole, působí pacientovi jiné potíže.

Máme-li před sebou „obtížné“ astma, je proto nutné v zásadě rozlišit, do jaké míry máme co do činění se skutečně těžkým onemocněním „sui generis“ (C) a do jaké míry je příčina v pacientovi (B) či nás samotných (A).

Při problémech je vždy nejlépe začít hledat chybu u sebe.

A) Obtížné astma v důsledku špatné diagnózy a/nebo léčby

Špatná diagnóza

Za astmatem nereagujícím na obvyklou léčbu se v *dětském věku* mohou skrývat mucoviscidóza, kongenitální cévní anomálie, vrozené bronchiektázie a stenózy hlavních bronchů, městnavé srdeční vady, tracheobronchomalacie, aspirace cizího tělesa a gastroezofageální reflux.

V *dospělosti* se za astmatem nereagujícím na obvyklou léčbu mohou skrývat v zásadě tři skupiny diagnóz:

- lokalizovaná (stenózy) či generalizovaná obstrukce dýchacích cest jiné etiopatogeneze
- stavy, kde obstrukce dýchacích cest je druhořadá, ale dušnost a nález pískotů vede k falešné diagnóze
- astma je sice přítomno, ale je „pouhou“ součástí klinického projevu jiné (komplexnější) nemoci (7, 9, 10, 12, 15, 17).

Mezi lokalizované stenózy náleží především tumory (maligní i benigní) a cizí tělesa. V souvislosti s pokroky v intenzivní medicíně stoupá počet postintubačních stenóz trachey.

Těžký diferenciálně diagnostický problém může představovat syndrom dysfunkce hlasových vazů, také proto, že vedle izolovaného výskytu může astma doprovázet. Dysfunkce hlasových vazů přichází častěji u žen a má psychologické pozadí. Rozuzlení přináší bronchologické vyšetření, ev. videolaryngoskopie.

Mezi onemocnění s generalizovanou obstrukcí dýchacích cest, která mohou vést k falešné diagnóze „na léčbu rezistentního“ astmatu, patří především chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). V myslu mnoha lékařů obě onemocnění splývají, přitom CHOPN je dnes od astmatu striktně odlišována svou etiopatogenezí, a tím i zcela jinými dopady na prognózu a léčbu – kvůli především kouřením indukovanému neutrofilnímu zánětu je velká část změn u CHOPN ireverzibilní a nereagující na bronchodilatační a protizánětlivou léčbu, která je naopak účinná u astmatu (3, 4, 19). K odlišení obou nemocí – pokud se nezdaří standardizovaným bronchodilatačním testem se 400 µg salbutamolu – dobře napomůže kortikoidní test (p.o. 10–14denní podání 40 mg prednisonu) a kvalitní funkční vyšetření plic (analýza smyčky průtok objem, bodypletyzmografie, vyšetření difúze aj.). Problém představují především ti pacienti, kteří obě nemoci kombinují – zde je třeba dodat, že CHOPN mohou onemocnět (i když vzácně) i nekuřáci.

Mezi onemocnění, která zvláště u starších pacientů vedou k falešné diagnóze astmatu, patří především některé kardiovaskulární nemoci, spojené s možným „vedlejší“ nálezem pískotů a vrzotů (7, 12). Sem patří především embolizace do plicnice, mitrální vady a levostranná kardiální insuficience. Všechna tato onemocnění, manifestující se dušností, mohou být provázána difúzními pískoty při až generalizované bronchiální obstrukci. Její příčinou jsou nejčastěji reflexní mechanismy bronchokonstrikce. Při městnání v malém oběhu se uplatňuje i edém průduškové stěny a možný vliv léků (betablokátory a ACE-inhibitory). V diferenciální diagnóze je rozhodující důkladná anamnéza a fyzikální nálezy (doprovodné chrůpky při městnání atp.) a vedle skiaqramu hrudníku pak specializované kardiologické vyšetřovací metody.

Mezi onemocnění, kde astma je „jen“ součástí jiného, komplexnějšího onemocnění, patří především nemoci provázené eozinofilii – bronchopulmonální aspergilóza a systémová vaskulitida typu syndromu Churg-Strauss. Spoluúčast eozinofilního zánětu, postihujícího i plicní parenchym, činí tato onemocnění rezistentní na inhalační protizánětlivou léčbu.

V této souvislosti je vhodné uvést paradoxní situaci, které se může dočkat lékař snažící se o moderní léčbu astmatu antileukotrieny a kombinacemi kortikoidů s LABA (dlouhodobě působícími betamimetiky). Někteří astmatici, k jejichž kontrole bylo dosud třeba systémové kortikoterapie, mohou mít do té doby „maskované“ systémové onemocnění – syndrom Churg-Strauss atp. Při snaze o redukci systémové kortikoterapie pomocí výše uvedených léků pak může dojít k manifestaci do té doby „spící“ vaskulitidy.

Špatná léčba

Zdrojem potíží může být jak zbytečně bohatá farmakoterapie, tak i léčba nedostatečná (10, 12).

Klasickými příklady „overtreatmentu“ jsou situace, kdy nejsou respektována režimová opatření a nebo není vůbec pátráno po základní příčině nemoci. Extrémními situacemi jsou např. dětsí pacienti léčení p.o. kortikosterapií, kde příčinou onemocnění je doma chované morče, stejně jako restaurátor starožitného nábytku spokojený (a bohužel někdy i jeho lékař) s tím, že jeho onemocnění je „konečně dobře léčeno“ systémovou kortikoterapií, kde příčinou nemoci jsou exotická dřeva či výpary z mořidel a laků. Onemocnění je zde sice pod kontrolou, ale za cenu neúměrné a zbytečné, pacienta mnohdy již poškozující farmakoterapie – a stává se tak, navzdory „kontrolě“, obtížným.

Rovněž podcenění adekvátní farmakoterapie bývá zdrojem obtížného astmatu.

Podcenění preventivní protizánětlivé léčby, kdy jsou léčeny pouze symptomy pacienta bron-

chodilatacií, vede k vzrůstající nestabilitě s náhlými zhoršeními průběhu nemoci a/nebo jeho nepozorovatelné progresi. Pozoruhodné jsou výsledky studií AIRE (Asthma Insight and Reality in Europe) a AIA (Asthma in America) provedených na konci 90. let minulého století a zahrnujících více než 5000 (již diagnostikovaných!) astmatiků. Pouze necelá 1/3, včetně pacientů s těžkým perzistujícím astmatem, měla zavedenu protizánětlivou léčbu.

Na druhé straně preference pouze preventivní léčby a podcenění symptomatické léčby může vést ke ztrátě důvěry pacienta a tím jeho spolupráce.

B) Obtížné astma v důsledku postojů pacienta

Zahrnuje především nespolečnou spolupráci pacienta při léčení své nemoci (tzv. non-compliance).

Tento problém je v praxi nedoceněn (5, 9). V jedné britské studii odpověděli téměř všichni dotazovaní astmatici, že písemné instrukce, jak se zachovat při zhoršení nemoci, považují obecně za velmi důležité. Jedním dechem však většina z nich dodávala, že konkrétně oni to nepotřebují – sami přece dobře vědí, co dělat – ale tyto instrukce považují za důležité pro ostatní pacienty. Současně v jiné britské studii ze stejného období bylo zjištěno, že více než 50% astmatiků si v lékárnách vůbec nevyzvedne preventivní antiastmatické léky.

Je vždy důležité kriticky posoudit, zda non-compliance spočívá skutečně a pouze v samotném pacientovi, tj. v jeho osobnostních charakteristikách, nebo v širších sociálně-kulturních souvislostech, či především v nedostatečné péči o pacienta, tj. opět v jeho lékaři – např. právě ve skutečnosti, že mu základní principy léčby vůbec nevyvětlíme.

Je běžnou klinickou skutečností, že některé osobnostní, v pacientovi tkvící problémy jsou téměř neovlivnitelné – vedle nízké inteligence sem patří i vrozená ledabylost, ale i zapomnětlivost postihující (či až pro ně typická) i inteligentní nemocné.

Nekonečnou kapitolu představuje technika užívání inhalačních léků (13, 15). Nejen děti, staří pacienti a simplexní osoby jsou zde zdrojem problémů. I výše zmínění inteligentní pacienti dokáží překvapit naprostou neschopností koordinace činností nutných ke zdárné inhalaci.

Jiný důvod non-compliance může mít prozaický původ ve skutečnosti, že sice pacientovi předepíšeme nejlepší, a tudíž často nejdražší léky, přitom však nerespektujeme jeho finanční možnosti v případě doplatků atp.

Zvláštní skupinu nemocných představují „abnormální vnímači“ svých potíží, a to jak ve smyslu minus (tzv. poor perceivers), tak i plus (tzv. over-estimators a over-reporters) (12). „Poor perceivers“, něco jako „otupělí vnímači“, jsou pacienti, kteří nejsou

schopni rozpoznat zhoršování symptomů navzdory těžké bronchiální obstrukci. Někteří z nich mají fyziologicky sníženou odpověď dechového centra na hypoxemii, jiní nedostatečně vnímají, event. jsou již zvyklí na dušnost. To se děje zvláště u těch astmatiků, kde bronchiální obstrukce narůstá pozvolna a oni si na ni pozvolna zvykají – podobně jako pacienti s CHOPN. „Over-estimators“ a „over-reporters“ jsou v jistém smyslu opakem předchozích – pacienti, kteří abnormálně silně vnímají, resp. hlásí své potíže.

Řada dalších příčin non-compliance bývá ale spoň potenciálně ovlivnitelná.

Sem patří kortikofobie, klamně sebenahližení typu „já nejsem nemocný“, preferování „přírodní léčby“. Zde mohou hrát roli rovněž předsudky vyplývající i např. z rasové kulturních zvláštností nemocného – např. odmítání inhalační léčby proto, že „vše dobré přichází do těla žaludkem“.

Klasické situace představují nemocní (či u dětí jejich rodiče – příklady v bodu A) považující se za „zdravé“ navzdory bohaté a stupňující se medikaci. To proto, že nemají díky této léčbě žádné astmatické potíže.

V řadě těchto případů může lékař zahrnující vedle „rutinní léčby“ i edukaci a zájem o problémy nemocného (=empathii) zvýšit důvěru (=sympatii) a tím spolupráci (=compliance) svého pacienta (10).

C) Obtížné astma

v důsledku tíže nemoci

Jedná se o případy skutečně velmi těžké nemoci. V klinické praxi jsou tyto situace z hlediska četnosti nejméně častou a v tomto smyslu i „nejméně významnou“ příčinou obtížného astmatu, nepřesahující 5 % všech astmatiků. Avšak v jednotlivých případech představuje tato forma astmatu bohužel i dnes tragické lidské osudy.

GINA (Global Initiative for Asthma) klasifikuje čtyři tíže stupně astmatu – intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující astma. **Těžké perzistující astma** je zde charakterizováno jako onemocnění vyžadující ke své léčbě více než 1000 ucg inhalačního beclometasonu nebo jeho ekvivalentu + plus dlouhodobě působící betamimetikum, ev. další léčbu (perorální antileukotrieny, betamimetika či theofyliny) nebo systémovou kortikoterapii (7). Již bylo uvedeno, že řada pacientů s tímto dle GINy nejtěžším stupněm tíže astmatu může být pod dobrou kontrolou – a pokud nemají potíže z vedlejších účinků této léčby, nejedná se ani o obtížné onemocnění.

Těžké perzistující astma není tedy synonymem pro obtížné astma. Těžké perzistující astma je pojmem širším. **Astma je obtížné kvůli svojí tíži až tehdy, pokud je k jeho kontrole potřebné takové množství léků, které pacientovi činí obtíže**

vedlejšími účinky této léčby, a/nebo pokud ani přes maximální léčbu není dosaženo jeho kontroly – jinými slovy tehdy, pokud je astma obtížné léčitelné. V těchto případech dnes hovoříme o **obtížně léčitelném astmatu (OLA)** (12, 16).

V praxi se jedná především o níže uvedené klinické typy – je však třeba upozornit na skutečnost, že jejich charakteristiky se mohou prolínat:

- křehké (brittle) astma
- fatální a „téměř fatální“ (near fatal) astma
- aspirin senzitivní astma
- steroid-dependentní a steroid-rezistentní astma.

Moderním trendem je dnes klasifikace subtypů obtížného léčitelného astmatu podle převažujících (resp. charakteristických) zánětlivých buněk na OLA s „převahou“ eozinofilů a OLA s „převahou“ neutrofilů. Mezi nimi pak stojí OLA paucigranulocytární (6, 16). Toto patofyziologické rozlišení je ovšem pro rutinní praxi obtížně použitelné – nejjednodušší, ale poměrně pracná metoda k určení buněčné charakteristiky zánětu je metoda cytologické analýzy indukovaného sputa (11). Náročnější metodu představuje analýza bronchoalveolární lavážní tekutiny (18) a zlatý standard pak reprezentativní bronchiální biopsie (6, 12).

Převaha neutrofilů se klinicky projevuje především pozvolným, ale irreverzibilním zhoršováním plicních funkcí. Převaha eozinofilů souvisí spíše s nestabilitou nemoci a projevuje se výrazným kolísáním plicních funkcí až náhlým, někdy dokonce potenciálně fatálním zhoršením s nutností urgentních zásahů včetně umělé plicní ventilace.

Křehké (brittle) astma

Křehké astma je astma s opakujícími se hyperakutními nástupy život ohrožujících atak (1).

„Čisté“ brittle astma je vzácné, čítá cca 0,05 % astmatiků a zahrnuje dvě podjednotky (12).

U typu I jsou tyto ataky časté a představují vyústění velké variability bronchiální obstrukce, plynoucí nejspíše z kombinace významného perzistujícího zánětu a bronchokonstrikce – klinicky je charakterizován výraznou denní variabilitou PEFu (více než 40 % po většinu dne), tj. známkami nekontrolované nemoci. Pokud vyžadují mechanickou ventilaci, bývá více komplikací.

U typu II ataky zhoršení přicházejí sporadicky, zcela náhle, neočekávaně, z period (téměř) normálních plicních funkcí, tj. klinicky se jeví (do doby ataky) jako dobře kontrolované onemocnění. Významnější pro vznik bronchiální obstrukce zde bývá spasmus svaloviny. Pokud vyžadují mechanickou ventilaci, bývá její potřeba krátká a bez komplikací.

Z uvedeného je zřejmé, že **typ I** může být podminěn nedostatečnou (vina lékaře či pacienta?) pro-

tizánětlivou léčbou, jindy se však může jednat o skutečnou kortikorezistenci.

Převažují mladší ženy, téměř všichni pacienti mají gastroezofageální reflux (m.j. účinek vysokých dávek theofylinů), u řady z nich je přítomna chronická sinusitida. Někdy bývá přítomna potravinová alergie (často na burské oříšky, ryby) či alergie na zvířata a plísň (zvláště rodu *Alternaria*, ale někdy i na kryptogenní kožní mykózu). Vedle zvýšené hladiny IgE bývají přítomny snížené hladiny IgG a IgA.

U těchto pacientů jsou četnější psychosociální poruchy, ať již jako příčina či následek (nebo obojí) nestabilní nemoci.

U typu II zřejmě existuje zatím blíže neidentifikovaná vrozená dispozice k akutní, na β_2 -mimetika rezistentní bronchokonstrikci – nepřímým důkazem je skutečnost, že se častěji vyskytuje, včetně fatálních konců, v přímém přibuzenstvu. Rovněž zde bývá častý výskyt potravinové alergie.

Fatální a „téměř fatální“ (near fatal) astma

Za astma blízké smrti je považováno astma, při kterém dochází k hyperkapnickému respiračnímu selhání, tj. k vzestupu pCO_2 v arteriální krvi nad 6,5 kPa (12).

Ventilační nedostatečnost vedoucí k tomuto respiračnímu selhání je podmíněna těžkou a narůstající bronchiální obstrukcí, kladoucí stále vyšší nároky na dechovou práci – odpory v dýchacích cestách narůstají až 10–20x! (15).

Současně se v plicním cévním řečišti, především jako reakce na hypoxemii, zvyšuje plicní cévní rezistence, kladoucí stále vyšší nároky na pravé srdce.

Progrese hyperkapnie vede k respirační, současné hypoxemii pak ev. i k současné metabolické acidóze.

To vše vede k únavě až exhauci dýchacích svalů i srdce až po smrt v kardiorepiračním selhání.

Z uvedeného zjednodušeného řetězce je zřejmé, že na progresi globální respirační insuficience participují nejen vlastní tíže a trvání bronchiální obstrukce, ale ruku v ruce i stav dýchacích svalů (ovlivněný mj. předchozím celkovým stavem pacienta) a situace tzv. „dynamické plicní hyperinflace“.

Únava dechového svalstva může vést ke klinicky důležitým situacím. I relativně lehký bronchiální obstrukce může totiž u zesláblého pacienta brzy vyústit v kardiorepirační selhání. Podobně může nastat situace, kdy se nám sice podaří zlepšit těžkou bronchiální obstrukci, globální respirační insuficience se však bude prohlubovat kvůli exhauci dýchacích svalů nebo srdce.

Dynamická plicní hyperinflace zjednodušeně znamená, že v plicích na konci výdechu zůstává stále více a více vzduchu, čímž stoupá reziduální ob-

jem. To vede k rozepínání hrudního koše, stále většímu prodlužování svalových vláken dýchacích svalů a jejich neefektivní činnosti.

Uvedené skutečnosti a dále okolnost, zda k progresi bronchiální obstrukce vede spíše bronchokonstrikce či progresi zánětlivých změn, vedou k vysvětlení odlišností v klinickém průběhu a prognóze pacientů s „near fatal astma“.

Pacienti s náhlým začátkem (sudden, rapid onset), označovaným také jako „katastrofický“ nebo „asfyktický“ typ, se vyznačují dramatickým klinickým obrazem, a přesto (při adekvátní léčbě) dobrou prognózou (12).

Při přijetí mívají výraznou hyperkapnii (pCO_2 v průměru kolem 15 kPa!), smrt jim hrozí rychle, do 1–2 hodin. Dobře však reagují na léčbu včetně mechanické ventilace, jejíž potřeba bývá jen krátkodobá, bývá při ní odsáváno malé množství sekretu a nebývají problémy s extubací.

Je pravděpodobné, že u těchto pacientů se na bronchiální obstrukci významněji podílela konstrikce svaloviny.

Příčinami náhlého začátku „near fatal astma“ bývá masivní expozice alergenům či jiným vyvolávajícím noxám = spouštěčům, triggerům (viz epidemie „sojového“ astmatu v Barceloně, dále aspirinová intolerance, potravinová aditiva, psychické stresy).

Pacienti s pomalým začátkem (slow onset) bývají označováni také jako „fatální typ“.

Při přijetí mívají hyperkapnii v průměru „jen“ kolem 8,0 kPa, smrt hrozí sice až po více hodinách, bývá však častěji neodvratná – nereagují na bronchodilatační léčbu, při mechanické ventilaci bývá odsáváno velké množství viskózního sekretu, nedaří se je extubovat (12).

Je pravděpodobné, že u těchto pacientů se na bronchiální obstrukci významněji podílí excesivní zánět průduškové stěny.

Příčinami pomalého začátku „near fatal astma“ bývá dlouhodobě podléčená exacerbace – tj. nedostatečná protizánětlivá léčba. Klinickými příklady jsou často situace, kdy pacient zanedbává (= non-compliance) nebo lékař podceňuje protizánětlivou léčbu. V nedávné americké studii bylo zjištěno, že více než 80 % pacientů přijímaných na „JIP“ mělo symptomy zhoršení již více než dva dny před přijetím. V jiné, britské studii polovina pacientů přijímaných na „JIP“ kvůli těžkému astmatu se budila dušností již týden před přijetím a polovina z nich navštívila svého ošetřujícího lékaře, od kterého se jim místo zesílení protizánětlivé léčby dostalo neadekvátní preskripce antibiotik či bronchodilatací.

Celkově se má za to, že 80 % pacientů s astmatem umírá na astma doma nebo cestou do nemocnice a přitom 90 % smrtí by se dalo zabránit včasnou a správnou léčbou!

Z doposud uvedeného je zřejmé, že „near fatal“, resp. až fatální astma, stejně jako křehké astma, nepředstavuje většinou samo o sobě problém „vlastního onemocnění“ – většinou se jedná o důsledek neadekvátní léčby, tj. problém lékaře a/nebo pacienta, kteří podcenili závažnost stavu předcházejícího respiračnímu selhání.

Aspirin senzitivní astma (ASA-NSAID, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika)

U cca 5 % astmatiků se v průběhu jejich nemoci objeví intolerance aspirinu, event. i jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) (12, 14, 15, 17).

Prvé sdělení o „aspirin-senzitivním astmatu“ se objevilo r. 1902, pouhé tři roky po jeho syntéze.

Objevuje se častěji u žen středního věku s „intrinsic“ (tj. nealergickou) formou astmatu, typicky v triádě spolu s nazální polypózou s projevy rezistentní celoroční rýmy (trias: astma – nosní polypóza – intolerance aspirinu = syndrom Fernar-Gidal).

Podstata intolerance není s jistotou známa, oblíbená je teorie blokády cyklooxygenázy. Její blokací je metabolismus kyseliny arachidonové „odchýlen“ k vyšší produkci leukotrienů činností 5-lipoxygenázy. Tito pacienti mají zřejmě již preexistující abnormalitu aktivity 5-lipoxygenázy, neboť mají již přirozeně vyšší močovou exkreci LTE_4 (a tím zřejmě i bronchiální hyperreaktivitu) a ta se po expozici aspirinu dále zvyšuje.

Jako blokátor cyklooxygenázy přitom nepůsobí konkrétně aspirin, ale základní skupinová substance – kyselina benzoová (= E210!), event. i jiné vzdálenější deriváty aromatických sloučenin (tj. nejen jiná NSAID – antranilová, propioniová, ale i benzoáty používané jako konzervancia v řadě potravin a léků, aminobarvivo tartrazin užívané rovněž v potravinářství, farmacii i kosmetice, etylendiamin rovněž jako výchozí substance kadeřnických barviv, ale i rozpustidlo aminophyllinu!; ještě vzdálenější deriváty pak představují sulfonamidy, sulfonová, resp. thiazidová antidiabetika a diuretika).

Tito pacienti pak mohou překvapit zhoršením astmatu až anafylaktoidní reakcí nejen za nevyjasněných (nevystopovaných) okolností, ale i po jinak adekvátní (často injekční) léčbě astmatika.

Pacient, u kterého se objeví aspirinová intolerance, je proto vždy potenciálně těžký pacient s obecně vyšší bronchiální reaktivitou.

Navíc musí být obezřetný ke každému pro něj neznámému léku, potravině a nápoji.

Při léčbě menší bolesti je u něj preferován paracetamol či aminofenazony, u větší bolesti není jiné alternativy než centrálně působící analgetika (tramadol, pentazocin atp.). Z antiflogistik jsou vhodná ta, která přednostně nebo selektivně inhibují COX_2

izoenzym (tzv. coxiby) – a z nich je k dnešku doporučen pouze celecoxib (14).

Za úzce definovaných okolností přichází u aspirinové intolerance v úvahu „desenzibilizační“ léčba.

Cca polovina ASA-senzitivních astmatiků je zároveň kortikodependentních až rezistentních.

Steroid dependentní a steroid rezistentní astma

Naprostá většina astmatů je steroid-senzitivní (SS), tj. dobře kontrolovatelná inhalačními kortikoidy v dávkách nepřesahujících 2000 μ cg beklometasonu.

Steroid dependentní astma (SD) je astma kontrolovatelné pouze systémovou, nejčastěji p.o. kortikoidní léčbou.

Steroid rezistentní astma (SR) je astma nereagující dostatečně (zlepšením FEV_1 o minimálně 15 %) ani na systémovou kortikoterapii – v klinice je tím myšlena 14denní p.o. léčba dávkou 40 mg prednisonu či jeho ekvivalentu (3, 6, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 20).

Pokud pacientovo onemocnění neodpovídá na kortikoidy, dříve než jej označíme za steroid dependentní, je potřeba se ujistit za A) o správnosti naší diagnózy a B) o tom, že pacient steroidy skutečně užívá.

To lze zjistit buď stanovením plazmatického kortizolu, jehož hladiny při vysokých terapeutických dávkách steroidů klesají, nebo kontrolováním podáváním léků za supervize, nejlépe za hospitalizace.

Ke kortikorezistenci u části (event. většiny?) pacientů zřejmě existuje vrozená predispozice.

Tzv. **primární kortikorezistence** je velmi vzácná – je odhadována u jednoho z 1000 až 10000 astmatiků. Příčina je dodnes nejasná (12, 20). V lecčems bude zřejmě shodná s důvody rezistence u CHOPN – většina kortikorezistentních astmatiků (ne však všichni!) má rovněž neutrofilní typ zánětu (6, 12, 16, 18, 19).

V praxi je mnohem častější tzv. **sekundární kortikorezistence**. Ta může být někdy jen relativní nebo tranzitorní.

Relativní kortikorezistence může být překonána zvýšenou dávkou (systémových) steroidů, tranzitorní se objevuje např. v premenstruaci, při nadměrném užívání krátkodobě působících betamimetik (SABA), po virových infektech.

Mechanismy sekundární kortikorezistence nejsou rovněž přesně známy a je pravděpodobné, že mohou mít různý podklad. Např. trvalá expozice zevním škodlivinám a (nepoznaným) alergenům natolik zesiluje zánět v dýchacích cestách, že se zde tvoří velké množství receptorů pro glukokortikoid (GCR) – ale místo „správné“ α -izoformy se tvoří jeho abnormální, inaktivní β -izoforma – a to právě díky překotnému, ale „nesprávnému“ sestavení jeho podjednotek.

Částečně byl k dnešku objasněn mechanismus kortikorezistence navozený kouřením cigaret (2, 13). Oxidační stres, navozený kouřením, zvyšuje tvorbu peroxinitritu a.j. peroxidů. Vzniklé peroxisloučeniny usnadňují acetylaci histonů (bílkovin) v jádru buněk. Acetylace histonů následně umožní rozvinutí (aktivaci) chromatinu, tj. DNA, ze které se pak mohou začít přepisovat prozánětlivé proteiny. Kortikosteroidy svými efekty (po vazbě na glukokortikoidní receptor) působí mj. deacetylaci histonů – vedou k aktivaci histon deacetylázy 2 (HDAC-2). Působí tedy opačně než peroxidy, snaží se „zavinout“ („deaktivovat“) chromatin a tím brání přepisu prozánětlivých proteinů z DNA. Těmto účinkům steroidů napomáhají teofyliny, LABA a antioxidanta (2).

U většiny nekouřících astmatiků se kortikorezistence vyvíjí v průběhu progresu onemocnění. Spočívá nejspíše v odchylkách transkripčních a translačních procesů (glukokortikoid – glukokortikoidní receptor – DNA – RNA – lipocortin – protizánětlivé cytokiny, resp. efekty) v místě zánětu, mj. i vlivem vysokých hladin některých zánětlivých cytokinů. Proto se někdy steroidní rezistence vyvine jen „přechodně“, v době výrazné exacerbace zánětu.

Bohužel, ale logicky k výše uvedenému, si kortikoidy většinou ponechávají své ostatní hormonální účinky mimo místa zánětu, takže vedlejších účinků steroidní léčby pacienti nejsou nijak ušetřeni.

Z toho vyplývá i léčebná strategie nemocných se steroid rezistentním astmatem, pokud se nejedná o rezistenci relativní či tranzitorní.

Prvým krokem po zjištění steroidní rezistence je vysazení systémové kortikoidní léčby!

Významná je role retardovaných bronchodilatátorů (teofyliny a betamimetika).

Steroid rezistentní astma většinou neodpovídá na imunosupresivní alternativy protizánětlivé léčby, jako jsou metotrexat, zlato, cyklosporin A atp.

Z dostupných léků lze u malé části pacientů očekávat efekt nedokromilů a antileukotrienů. U některých pacientů se jeví účinné podávání makrolidů, především azithromycinu. Vedle vlivu antimikrobiálního (perzistující chlamydiové infekce) vykazují

makrolidy i vliv imunosupresivní a imunomodulační. Další léčebnou možností, která vykazuje u malé části pacientů s OLA klinický účinek, je podávání intravenózních imunoglobulinů (16).

Pro ostatní pacienty skýtá naději pouze pokračující výzkum mechanismů a z toho vyplývajících možností ovlivnění kortikorezistence. U podskupin pacientů s OLA se jeví nadějně podávání interferonu gamma a dále anti-IgE protilátky (v EU již registrovaný omalizumab).

Je zřejmé, že nemocní s kortikodependencí a kortikorezistencí představují skutečný medicínský problém. Přesná diagnostika a léčba těchto pacientů vyžaduje zkušenosti a dostupnost vysoce specializovaných vyšetřovacích a terapeutických možností. Z těchto důvodů byla vytvořena struktura Národního centra pro těžké astma (NCTA), jehož hlavním posláním je koordinovat a zajišťovat speciální péči o pacienty s nejtěžšími formami astmatu (16). Blíže viz na www.tezke-astma.cz.

Závěr

Astma bronchiale při současném stavu znalostí o tomto onemocnění a s dnešním arzenálem lé-

ků může být v naprosté většině případů dobře a relativně snadno léčeno.

Jen malé procento pacientů má astma skutečně tak těžké, že je nelze současnou léčbou dobře ovlivnit.

Důvody „obtížného“ astmatu tkví nejčastěji a především v neadekvátní léčbě vinou lékaře a/nebo pacienta.

Problém se tak z čistě medicínské úrovně přesouvá do úrovně nejen ekonomické a organizační, ale i etické.

V případech, že jsme jako lékaři součástí „případu obtížné astma“, je na prvním místě revize našich postojů a diagnostických a léčebných opatření.

V případech, že se skutečně jedná o těžké, resp. obtížné léčitelné astma, je vhodné pacienta konzultovat v tvořícím se Národním centru pro těžké astma.

MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Klinika TRN FN a LF

Tř. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: terl@fnplzen.cz

Literatura

1. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315–321.
2. Barnes PJ. Reduced histone deacetylase in COPD: Clinical implications. *Chest* 2006; 129 (1): 151–155.
3. Busse WW, Holgate ST (eds). *Asthma and rhinitis*. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science 1995.
4. Caramori G, Pandit A, Papi A. Is there a difference between chronic airway inflammation in chronic severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5 (1): 77–83.
5. Feketeová E, Zelenková J. Non-compliance jako příčina fatálního astmatu. *Kazuistiky v pneumologii* 2005; 3: 6–8.
6. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma. *Chest* 2001; 119: 1329–1336.
7. Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Eds. Špičák V, Kašák V, Pohunek P. Praha: ČIPA, Jalna 2003.
8. Harrison BD. Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management. *Intern Med J.* 2005; 35 (9): 543–547.
9. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet.* 2005; 365 (9463): 974–976.
10. Hunt LW. How to manage difficult asthma cases. An action plan for physicians and patients. *Postgraduate Medicine* 2001; 5: 61–69.
11. Chlumsky J. Clinical markers of disease severity in the assessment of airway inflammation in patients with persistent bronchial asthma. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 33): 335.
12. Chung KF, Godard P (eds). Difficult therapy-resistant asthma. *Eur Resp Rev* 2000; 10: 101 s.
13. Kašák V. *Astma bronchiale*. Praha: Maxdorf/Jessenius 2005.
14. Novotná B. Současné výsledky evropského projektu aspirinového astmatu (AIANE). *Alergie* 2002; 4 (Suppl. 2): 21–23.
15. Nolte D. *Asthma*. (5. Ed). München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1991.
16. Sedlák Z, Paráková Z, Král B, et al. Úskalí terapie obtížně léčitelného astma bronchiale. *Stud Pneumol Phtiseol* 2004; 4: 164–171.
17. Špičák V, Vondra V. *Astma bronchiale v dětství a dospělosti*. Praha: Avicenum 1988.
18. Teřl M, Panzner P, Pešek M, Hanzlíková J. Bronchoalveolar lavage in severe persistent asthma. *Eur Resp J*, 2002; 17 (Suppl. 38): 584.
19. Teřl M. Chronická obstrukční plicní nemoc. *Postgraduální medicína* 2001; 3: 259–266.
20. Wenzel SE. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1622–1628.