

Diferenciální diagnóza a terapie chronické obstrukční plicní nemoci a astmatu

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc., MUDr. Iveta Vondrová

Plicní a alergické oddělení Zdravotnického zařízení Praha 5

Chronická obstrukční plicní nemoc a astma mají řadu odlišných, ale i společných charakteristik v diagnostice a léčbě. V diferenciální diagnostice mají významnou úlohu různé etiologické faktory, u CHOPN hlavně inhalované škodliviny, u astmatu alergické spouštěče. Hlavní odlišení obou nemocí spočívá v průkazu bronchiální obstrukce a její reverzibility, ev. bronchiální hyperreaktivity a laboratorních (hlavně imunologických) nálezech. Diagnóza obou nemocí je obecně podceněna, chyby při stanovení definitivních diagnóz jsou časté. Správná diagnóza má významný vliv na včasnou a optimální léčbu dle tíže CHOPN nebo kontroly a tíže astmatu. Do terapie CHOPN byl v ČR zaveden v roce 2011 indacaterol (Onbrez Breezhaler) a roflumilast (Daxas). Moderní účinný a finančně nákladný lék astmatu, protilátka proti IgE (Omalizumab-Xolair), má speciální úzkou indikaci.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, astma, diferenciální diagnóza, terapie.

Differential diagnosis and therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma have several different but also similar characteristics in diagnosis and therapy. There are different etiologic factors they play the main role (in COPD mostly inhaled harmful irritants, in asthma allergic triggers). The most important parameter of differences between COPD and asthma are lung function results of bronchial obstruction and its reversibility. Both diseases are generally under diagnosed and some mistakes are frequent. Correct diagnoses have important influence on early and optimal therapy according the stage of COPD, and control and severity of asthma. Indacaterol (Onbrez Breezhaler) and roflumilast (Daxas) were introduced in the year 2011 into the therapy of COPD in the Czech Republic. New modern effective and expensive treatment of asthma with antibody against IgE (Omalizumab-Xolair) has special indication.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, differential diagnosis, therapy.

Interní Med. 2012; 14(10): 350–356

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a astma mají řadu odlišností, ale i společných znaků: etiologických, patogenetických, morfolo- gických, funkčních, léčebných, prognostických i epidemiologických (1–5).

Z praktického hlediska jsou nejdůležitější shody a rozdíly v diagnostice a v terapii těchto nemocí. Obě nozologické jednotky dohromady postihují obrovskými počty světovou populaci, přičemž astma je problémem již od dětského období, zatímco CHOPN je hlavním problémem v dospělosti.

Rozdíly ve výskytu, úmrtnosti a prognóze CHOPN a astmatu

Rozsáhlé mezinárodní studie z pěti kontinentů světa o výskytu CHOPN posledního desetiletí ukazují, že tato nemoc je problémem teprve po 40. roce věku. Jaký je výskyt CHOPN v ČR v posledních dvaceti letech, nevíme. Astma se ve světě vyskytuje v širokém rozmezí 1–18 % (6), v dětském a dorostovém věku v ČR 8,2 % (7), informace o prevalenci astmatu u dospělých také v ČR dlouhodobě chybí.

Prognóza astmatu je optimističtější než u CHOPN z nejzávažnějšího hlediska, tj. mortality. Na astma ročně umírá na světě zhruba

300 milionů obyvatel, na CHOPN okolo 600 milionů. Mortalita na astma se již v mnoha zemích nezvyšuje, u dětí a dorostu se snižuje a doba dožívání bývá jako u ostatní populace. CHOPN hrozí naopak stoupnutím úmrtnosti na 3. místo v pořadí všech příčin úmrtí do roku 2030.

Základní znaky CHOPN a astmatu

Základními znaky CHOPN a astmatu jsou bronchiální obstrukce a zánět, ale u obou nemocí se od sebe liší. Obstrukce u astmatu je způsobena edémem, bronchospazmem a remodelací stěny průdušek, je často proměnlivá, většinou úplně reverzibilní a bronchiální hyperreaktivita je výrazná. Při CHOPN je obstrukce trvalá, velmi málo reverzibilní. Trváním CHOPN a exacerbacemi obstrukce progreduje a postižení malých (periferních) dýchacích cest, tj. pod 2 mm průměru (obstrukční bronchiolitida), a plicní hyperinflace spojená s emfyzémem vyúsťují v poruchu výměny krevních plynů (2, 3). Obstrukce dýchacích cest v průběhu astmatu většinou výborně reaguje na adekvátní inhalační léčbu kortikosteroidy, u CHOPN nikoli nebo málo i na vysoké dávky v kombinaci s adekvátní bronchodilatační léčbou (2, 3, 5, 8). Prevencí a farmakologickou a nefarmakologickou léčbou dokážeme

potíže nemocných s astmatem většinou zklidnit (včetně zmírnění zánětu a normalizace plicních funkcí). U CHOPN lze potíže též zmírnit, ale plicní funkce nelze upravit do fyziologických hodnot, ani zabránit progresi obstrukce a jejích důsledků. Shody i odlišnosti CHOPN a astmatu již ukazují jejich definice podle konsenzů GOLD a GINA převzatých do českých doporučení diagnostických a léčebných postupů (1–4). V posledních letech se u CHOPN zdůrazňuje systémové poškození při chronickém průběhu zánětu, atrofie svaloviny, spojení CHOPN s komorbiditami, jako je hypertenze, osteoporóza, diabetes, deprese, rozvoj aterosklerózy, ischemické choroby srdeční. U lidí se srdečním selháním byla zjištěna v 39 % přítomnost CHOPN ve stabilizovaném období, což je pravděpodobně způsobeno společným rizikovým faktorem, tj. kouřením. Kombinace CHOPN se srdečním selháním má důsledky na léčbu (např. betablokátory) a na prognózu srdečního selhání. CHOPN je nezávislý predikční faktor úmrtí u nemocných se srdečním selháním, způsobuje častější hospitalizace, prodlužuje jejich délku a zvyšuje finanční náklady (9). CHOPN je chronický systémový zánětlivý syndrom s bronchiální obstrukcí, který má řadu klinických typů – fenotypů (10). Fenotyp je

soubor všech porovnatelných vlastností a známků organismu jako výsledek vzájemného vlivu genotypu a vnějšího prostředí. Také astma lze považovat za komplex odlišných syndromů, které se překrývají, a určení fenotypů by mohlo pomoci v individuálním přístupu k léčbě podle typu astmatu (111, 12). U CHOPN má většinou zánět neutrofilní charakter, u astmatu eozinofilní, mohou se však měnit nebo překrývat.

Diagnostika a diferenciální diagnostika CHOPN a astmatu

Diagnostické odlišení CHOPN od astmatu má význam pro odlišné zahájení a další postup v léčbě. Mylně zahájená léčba perzistujícího astmatu pouze β_2 agonisty neovlivní adekvátně zánět (5). U CHOPN způsobí pozdní nebo nepravidelná léčba inhalačními bronchodilatancií odklad správné léčby (13).

Tabulka 1 ukazuje hlavní charakteristiky, které se uplatňují na vzniku a rozvoji obou nemocí, příznaky, známky zánětu a druh bronchiální obstrukce.

I když se CHOPN vyskytuje zpravidla až po 40. roce věku, geneticky podmíněná varianta CHOPN s panlobulárním emfyzémem při α_1 antitrypsinovém defektu může vzniknout již v mládí. Tato varianta však činí jen 3 % CHOPN (2). Genetické vlivy se na vzniku CHOPN i astmatu nepochybně uplatňují, ale zůstávají zatím pro praxi málo využitelné.

Rozvoj CHOPN a rizikové faktory

CHOPN se rozvíjí postupně, dlouhodobě, začíná příznaky, které si nemocný (zvláště kuřák) neuvědomuje (např. kašel s měsíce i léta trvající expektorací), nebo si je uvědomuje, ale nerad je při-

znává a nepovažuje je za patologický stav. CHOPN se může s astmatem v 10–20 % kombinovat (14).

Hlavními rizikovými faktory předpovědi vzniku CHOPN jsou: kouření, věk a jejich kombinace (1, 13, 15). **Kouření** má zásadní význam mezi rizikovými faktory, protože výskyt CHOPN stoupá při střední intenzitě kouření proti mírné zhruba 1,5krát, ale při spotřebě 20 a více balíčků cigaret 2,5krát (15).

Po roce 2000 byl opakovaně prokázán zvýšený podíl nemocných s CHOPN, kteří nekouří, ale jsou vystaveni jiným rizikovým faktorům, hlavně znečištěnému vzdušnému prostředí (venkovní, profesní, domácí).

Vztahy astmatu a rýmy

Imunologicky podmíněné astma začíná většinou v dětství, i když může vzniknout kdykoli v životě. Nejméně se na ně myslí u kouřících osob po 35. roce věku. Vždy třeba o vzniku astmatu uvažovat při osobní alergické rhinokonjunktivitidě či rhinosinuitidě, ekzému, nebo při přítomnosti těchto nemocí v rodině – hlavně u obou rodičů. Je tomu proto, že se při jejich výskytu u rodičů zvyšuje riziko astmatu dětí až 6krát (6, 16). U nemocných s chronickou rýmou se vyskytuje astma ve 30–40 %. Chronická alergická rýma postihuje kolem 25 % populace, ale u nemocných s astmatem 70–90 %. Studie vztahu alergické rýmy a astmatu dokazuje, že alergický zánět dýchacích cest znamená společné postižení nosu i průdušek (chronický zánětlivý respirační syndrom). Proto je nezbytné důkladné vyšetření při perzistující chronické rýmě s pátráním po příznacích astmatu a bronchiální hyperreaktivitě (epizodické bronchospazmy, kašel, monitorování plicních funkcí, bronchomotorické

testy). Opačně u všech nemocných s astmatem je třeba vyšetřit nosní cesty k potvrzení nebo vyloučení chronické rýmy nebo rhinosinuitidy. Pozitivní výsledek umožní včasný cílený terapeutický postup (17). Při podezření na astma by mělo být samozřejmostí imunologické vyšetření s cíleným pátráním po etiologických faktorech. Až ve 25 % jsou mylně hodnoceny příznaky jako projev astmatu u starších čtyřiceti let, ačkoli jde o CHOPN (18), jindy je tomu naopak (19).

Potíže nemocných budící podezření na CHOPN a astma

Potíže jako kašel, expektorace, dušnost, tíha na hrudníku, únava jsou značně nespecifické a mohou být projevy řady jiných onemocnění, než je CHOPN a astma (2–5, 20).

Kašel se vyskytuje u CHOPN i astmatu často a často je obtížné jej diferencovat. Při CHOPN bývá většinou kašel produktivní a jeho trvání nejméně 3 měsíce v roce v posledních dvou letech svědčí pro chronickou bronchitidu (hlavně u kuřáků). Ve stabilizované fázi CHOPN však nemusí být přítomen, v průběhu exacerbace CHOPN je produkce bronchiálního sekretu a změna jeho charakteru téměř pravidlem. Bagatelizování kašle a expektorace je typické u I. (lehkého) stadia CHOPN, časté i u stadia II (středně těžkého), kdy teprve exacerbace přivede nemocného k lékaři. Neprávem se podceňuje vizuální posouzení sputa u CHOPN nemocnými i zdravotníky. U **astmatu** bývá kašel většinou suchý (hlavně u nekuřáků), dráždivý, v noci, při nebo po zátěži a při kontaktu s alergizujícím spouštěčem. Důležitým malým znakem rizika astmatu je suchý kašel mimo období infekce horních dýchacích cest, nebo dráždivý kašel spojený s hvízdáním v hrudníku trvající déle než 10 dnů po infekci horních dýchacích cest, či 3 a více epizod kašle a hvízdání v posledním roce. Neproduktivní kašel může být jediným příznakem astmatu a považuje se za tusigenní variantu astmatu. V Tinkelmanově dotazníku (senzitivita 72 % a specifita 83 %) je rozlišení mezi diagnózami astma a CHOPN významnější zhoršení kašle v posledních letech pro astma, produkce hlenu 15 ml denně svědčí spíše pro CHOPN (21).

Dušnost je rovněž značně nespecifický příznak CHOPN a astmatu. Při exacerbacích obou nemocí je pravidlem. U CHOPN ve stabilizovaném období bývá dušnost až od II. stadia, objevuje se při tělesné zátěži a spolu s kašlem a expektorací je častým důvodem návštěvy lékaře. Ve III. (těžkém) stadiu CHOPN je již výrazně snížena tolerance tělesné zátěže a dušnost bývá i při obvyklé chůzi po rovině. Při progresi CHOPN do IV. stadia (velmi těžké) se stupňuje a je i při běžných činnostech

Tabulka 1. Klinické a laboratorní rozdíly mezi CHOPN a astmatem

	CHOPN	ASTMA
Vznik	většinou po 40. r. věku	kdykoli v dětství
Začátek a rozvoj	pozvolný, postupný	často náhlý začátek
Alergie	nebývá	častá osobní i rodinná
Kuřák nebo bývalý kuřák	v 70 % případů	méně často
Suchý kašel	méně častý	záchvatovitý, noční, hlavně mimo nachlazení
Chronický produktivní kašel	častý	vzácný
Dušnost	častá, progredující	měnlivá, často náhlá
Pískoty (hlavně v noci)	vzácné	časté (též s dušností)
Měnivost příznaků během 24 hodin a mezi dny	malá	častá
Bronchiální hyperreaktivita	u menší, mírná	velmi častá, výrazná
Eozinofily v krvi a ve sputu	vzácně, nebo chybí	častější
Neutrofilie v krvi a ve sputu	častěji	ojediněle
Obstrukční porucha	vždy neúplně reverzibilní	většinou zcela reverzibilní

Tabulka 2. Stupně dušnosti podle Britského lékařského výzkumného výboru

Stupeň dušnosti	Popis
1.	zadýchávám se jen při usilovné fyzické námaze
2.	zadýchávám se, když spěchám po rovině nebo když jdu do mírného kopce
3.	jdu pomaleji než lidé stejného věku kvůli dušnosti, nebo se musím zastavit pro dýchací obtíže, když jdu vlastním tempem po rovině
4.	musím se zastavit po 100 metrech chůze nebo po několika metrech chůze po rovině
5.	zadýchávám se při oblékání a svlékání

v bytě (např. oblékání). I když vnímání dušnosti je individuálně odlišné, lze si je orientačně ověřovat desetibodovým hodnocením podle Borga, nebo mezinárodně akceptovaným pětistupňovým dotazníkem (2, 3) (tabulka 2).

U astmatu bývá dušnost velmi měnlivá, často náhlá v závislosti na typu spouštěče (např. alergenu nebo intenzivního nealergického podnětu). Neimunologickou variantou je tzv. zátěžové (pozátěžové) astma vznikající většinou až za 10–15 minut po ukončení tělesné zátěže. V klidovém období může být nemocný astmatem v optimálním případě zcela bez dušnosti. U jedné z nejzávažnějších forem astmatu, tzv. obtížně léčitelného astmatu, bývá častá i velmi těžká dušnost pravidelně pro časté exacerbace. Přesto i u této formy astmatu může být snížená percepce dušnosti. Za obtížně léčitelné astma se považuje takové, které není zvládnuto půlroční komplexní intenzivní léčbou. Fyzikální vyšetření má velmi omezený význam v odlišení CHOPN od astmatu ve zklidněném období, při exacerbaci větší, ale přesto je zcela nespolehlivé u kuřáků.

Plicní funkce a jejich význam v diferenciální diagnostice CHOPN a astmatu

Vyšetřování plicních funkcí (speciálně *spirometrie*) má v současnosti zásadní význam u obou nemocí, a to proto, že je pro praxi metodou dostatečně spolehlivou, jednoduchou, bezpečnou, neinvazivní a levnou.

Pro provádění spirometrie a její interpretaci platí shodný názor Evropské respirační společnosti a Americké hrudní společnosti z r. 2004 (2, 3). Při zjištění bronchiální obstrukce (snížení poměru forsírovaného výdechu za jednu sekundu – FEV₁ k forsírované vitální kapacitě – FVC pod 0,7) je nezbytné provést standardní bronchodilatační test. U CHOPN platí její definice, že bronchiální obstrukce není úplně reverzibilní po broncho-

dilatačním testu. Za pozitivní test reverzibility se považuje u prokázané bronchiální obstrukce zvýšení zjištěné hodnoty FEV₁ o 12% a více a zároveň nejméně o 200 ml této zjištěné hodnoty po krátkodobě působícím inhalačním léku.

Pro definitivní diagnózu CHOPN má být neúplná reverzibilita obstrukce prokázána i při opakovaném vyšetření adekvátní dávkou bronchodilatanci.

Při stanovení diagnózy CHOPN je nutné určení stadií (stupně tíže obstrukce) a u vyšších stadií zpřesnění poruchy plicních funkcí (difúzní kapacity, stupně hyperinflace, SaO₂, krevní plyny). O toleranci zátěže je pro praxi dobrou orientací šestimínutový test chůzí (6MWT) po rovině. Normální hodnota u 40letého nemocného s CHOPN je ujití 600 m po deset nebo třicet metrů dlouhé chodbě. Snižuje se cca o 50 metrů na každých 10 let věku. Náležitě hodnoty 6 minut testu chůzí: 800 – (5,4x věk). Nemocní s CHOPN mají sníženou schopnost ujit 400 metrů. Zlepšení nebo zhoršení stavu znamená plus nebo minus 50 metrů.

Definitivní stanovení diagnózy astmatu spočívá v opakovaném průkazu bronchiální obstrukce, která je reverzibilní (spontánně, po inhalačním beta₂ adrenenergím léku, adekvátní protiastmatické léčbě, včetně inhalačních kortikosteroidů, ev. orálních). K průkazu obstrukce je jednoznačně vhodnější spirometrie než měření vrcholu výdechové rychlosti vzduchu (PEF). PEF u astmatu má význam hlavně v případech málo frekventních potíží vznikajících za různých okolností – doma, v práci, za pobytu mimo ně i v různé denní dobu. Je řada způsobů použití měření PEF. Osobní osvědčené provádění monitorování PEF: přesvědčit nemocného o nutnosti 3–6týdenního měření. Tři týdny ráno a večer měřit PEF a navíc při potížích alespoň 1krát v různé denní dobu. Při potížích inhalovat určený bronchodilatační lék (který jsme dříve naučili nemocného správně používat) a za 15–30 minut opět změřit PEF. Jestliže budou hodnoty PEF normální, poté pokračovat dále v monitorování 3 týdny, a to alespoň 1krát ráno, ev. i po inhalaci bronchodilatanci, nebo kdykoli během dne při potížích a ev. opět po léku. Variabilita hodnot o 20% a více potvrzuje diagnózu astmatu. Výpočet variability PEF v % při měření ráno a večer:

$$\frac{\text{PEF večerní} - \text{PEF ranní}}{\text{PEF večerní} + \text{PEF ranní}} \times 20$$

Potvrzení bronchiální hyperreakivity bronchoprovokačními testy podporuje diagnózu astmatu, avšak testy nemají určující diferenciální specifitu. Alergologické vyšetření není

rozhodující pro stanovení diagnózy astmatu, ale má zásadní význam při rozlišení alergického nebo nealergického typu astmatu, určení spouštěčových alergenů a faktorů, doporučení hyposenzibilizace a sledování průběhu nemoci. V předškolním věku a hlavně v období batolívém je stanovení diagnózy astmatu spojeno s obtížným vyšetřením plicních funkcí. Proto se zde diagnóza astmatu opírá hlavně o klinické projevy, anamnestické velké i malé rizikové faktory, imunologické nálezy a účinek preventivní protiastmatické léčby (6, 20, 22).

Klasifikace CHOPN a astmatu

Při stanovení diagnózy CHOPN a astmatu je nezbytné provést jejich klasifikaci. Klasifikace CHOPN zatím spočívá na průkazu bronchiální obstrukce (FEV₁/FVC < 0,7) a její tíže dle procent náležitých hodnot FEV₁ na stupně (stadia): lehké, střední, těžké a velmi těžké (tabulka 3).

Tato klasifikace již nevyhovuje, protože nebere v úvahu fyziologický pokles FEV₁ dle věku nadhodnocuje výsledky u starších 50 let a podhodnocuje u mladších. Současná klasifikace CHOPN nezahrnuje klinický obraz ani hodnoty ukazatelů periferních dýchacích cest. Klasifikace astmatu se vyvíjí rychleji než klasifikace CHOPN, jak ukazují Globální strategie léčby a prevence astmatu – GINA a ČIPA (6, 20). Preferuje se klasifikace podle úrovně kontroly (zvládnutí) astmatu v posledních čtyřech týdnech před vžitou klasifikací podle tíže (astma intermitentní a perzistentní lehké, střední, těžké) (tabulka 4).

Výsledky výzkumu a poznatky z praxe dokazují, že pro syndrom CHOPN a syndrom astma je třeba brát v úvahu fenotypy obou onemocnění. Respektování odlišností jednotlivých variant CHOPN a variant astmatu umožní cílenější léčbu a naději na její větší úspěšnost i úsporu finančních nákladů.

Diagnostické chyby u CHOPN a astmatu

Chyby při diagnostikování obou nemocí bývají pravděpodobně častější, než si je přiznávají.

Tabulka 3. Klasifikace CHOPN dle FEV₁ (po inhalaci bronchodilatanci)

Stupeň	FEV ₁ (% náležité hodnoty)
lehký	≥ 80
střední	79–50
těžký	49–30
velmi těžký	pod 30, nebo FEV ₁ pod 50% náležité hodnoty a přítomnost chronického respiračního selhání
FEV ₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu	

Tabulka 4. Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly

A. Určení aktuální klinické kontroly (pokud možno za 4 poslední týdny)						
úroveň kontroly	denní příznaky	omezení aktivity	noční příznaky/ buzení	potřeba úlevových léků	funkce plic (FEV ₁ , PEF)	exacerbace
astma pod kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2× týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2× týdně)	normální	žádné
astma pod částečnou kontrolou (kterýkoliv ze znaků)	> 2× týdně	jakékoliv	jakékoliv	> 2× týdně	< 80% NH nebo ONH	(≥ 1 za rok)
astma pod nedostatečnou kontrolou	≥ 3 znaky částečné kontroly v týdnu					1 v kterémkoliv týdnu
B. Určení budoucího rizika					riziko exacerbací, nestabilita, rychlý pokles funkce plic, nežádoucí účinky léků	
Znaky spojené se zvýšeným rizikem nežádoucích příhod v budoucnosti					nedostatečná klinická kontrola, časté exacerbace v posledním roce, hospitalizace pro astma vyžadující intenzivní péči, nízká hodnota FEV ₁ , expozice cigaretovému kouři, vysoké dávky antiastmatik	
FEV ₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu, PEF – vrcholový výdechový průtok, NH – náležitá hodnota, ONH – osobní nejlepší hodnota						

váme, avšak na nich se jistě také podílejí nemocní svým přístupem k potížím a k rizikovým faktorům. Proto je nezbytná trvalá cílená výchova společnosti, včetně včlenění všech stupňů prevence CHOPN a astmatu. Celá řada chyb v diagnostice a léčbě je vypočítána ve výborných monografiích o CHOPN a astmatu (23, 24). K nim lze přidat v diagnostice jen vyšetření C-reaktivního proteinu (tabulka 5).

U těžších stadií se značně liší ve stabilizované fázi i při exacerbaci dle variant nemocí a účinku léků. Rozbor terapie každé z nemocí a její perspektivy by zahrnoval širokou problematiku, zvláště z hlediska shod a rozdílů, uplatnění patogenetických poznatků, efektu i nežádoucích účinků. Proto se tato část zaměří na souhrnný přehled v tabulkách a hlavně na nové léky zavedené do české praxe v posledních letech, zvláště v roce 2011.

Terapie CHOPN a astmatu

Terapie obou nemocí je obdobná jen u I. stupně CHOPN a intermitentního astmatu.

Terapie CHOPN

Cíle léčby CHOPN se v posledních pěti letech nemění (2–5):

- zmírnění nebo odstranění příznaků
- prevence progresu nemoci
- zlepšení tělesné zdatnosti, zvýšení tolerance fyzické zátěže
- zlepšení celkového zdravotního stavu (zlepšení kvality života)
- prevence a léčba komplikací
- prevence a léčba exacerbací
- snížení úmrtnosti

Širokou škálu prevence, farmakoterapie, nefarmakoterapeutických postupů terapie různých stupňů CHOPN zahrnuje tabulka 6.

O účinku léčby CHOPN platí, že dokáže potíže zmírnit, ale nedokáže zabránit poklesu plicních funkcí. Na rozdíl od astmatu se u CHOPN zahájená léčba podle zjištěného stupně nesnižuje nebo nevynechá, pokud je dobře snášena. Současný trend soustředit se na terapii II. a I. stupně CHOPN je oprávněný, II. a I. stupeň představují největší procenta této nemoci a péče o tyto nemocné může zpomalit progresi do vyšších stupňů CHOPN (25). Toto má význam nejen pro nemocné, ale z finančního hlediska i pro celou společnost.

Po r. 2000 se soustředilo úsilí o zvýšení účinnosti inhalovaných léků zlepšením depozice v průduškách (zavedením hnacího plynu hydrofluoroalkanu nebo norfluanu místo freonu). Aplikátor Modulite zvyšuje depozici léků dva až třikrát. Další systém Respimat je zavedený nyní v ČR pro roztokovou formu inhalovaného tiotropia s dlouhodobým 24hodinovým (LAMA) účinkem. Inhalace Respimatem minimalizuje chyby vzniklé při inhalaci jinými systémy a do-

Tabulka 5. Chyby při stanovení diagnózy CHOPN a astmatu

	CHOPN	ASTMA
Anamnéza osobní	podcenění inhalačních škodlivin, hlavně kouření	nepátrání po spouštěcích (alergických i nealergických)
Anamnéza rodinná	přehlíží se	nezjišťování alergií rodičů, sourozenců
Anamnéza pracovní	často neodebrána nebo podceňována	odebrána, ale špatně hodnocena
Anamnéza farmakologická	nemyslí se na ACE ₁ inhibitory, neselektivní betablokátory, nesteroidní antiflogistika	stejně
Příznaky	podceňována tíže, neuvedení stupně zátěže, dušnost	podceňovaný kašel a tíha na hrudníku
Fyzikální vyšetření	nesprávné hodnocení (stabilizace, exacerbace)	nesprávné hodnocení (stabilizace, exacerbace)
Plicní funkce	neprovedení neumožňuje diagnózu, špatné hodnocení tíže, neprovedení dilatačního testu, neprovedení více testů při těžších stadiích (včetně SaO ₂ , krevních plynů)	neprovedení neumožňuje diagnózu, omezuje posouzení tíže, krátké sledování variability PEF, špatná interpretace spirometrie, PEF, provokačních testů a imunologických vyšetření
Komorbidity	chybění výčtu, vlivu jejich terapie na CHOPN	chybění výčtu, vlivu jejich terapie na astma
Laboratorní vyšetření	chybění diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a CRP	neprovedení imunologických vyšetření

Tabulka 6. Stupňovitá léčba dle stadií CHOPN

Stadia CHOPN			
lehké (I)	střední (II)	těžké (III)	velmi těžké (IV)
přidat	přidat	přidat	přidat
		inhalanční kortikosteroidy při opakovaných exacerbacích	dlouhodobě kyslík při chronickém respiračním selhání, zvážit chirurgickou léčbu
		pravidelně jedno nebo více bronchodilatací s dlouhodobým účinkem, (pokud je potřeba) přidat rehabilitaci	

bronchodilatace s krátkodobým účinkem, podle potřeby redukce rizikových faktorů: protichřipková, event. pneumokoková vakcína, pravidelná tělesná aktivita

sahuje stejného účinku při nižší dávce a snížení nežádoucích účinků. Nyní je na českém trhu také 24 hodin působící (ultra long) prášková inhalační forma parciálního beta₂ adrenerního agonisty – indakaterol – Onbrez Breezhaler. Má výhodu v nástupu účinku již od 5 minut a srovnatelný, nebo dokonce lepší účinek než 12hodinově působící formoterol (studie INVOLVE), salmeterol (studie INSIST) nebo itiotropium (studie INHANCE). Je indikován ve II. a vyšších stupních CHOPN. Dalším přípravkem t.č. zavedeným nyní v ČR je roflumilast (tbl.) Daxas, který je blízký mechanismu účinku teofylinových léků. Inhibuje specificky fosfodiesterázu – E4, působící protizánětlivě, zmírňuje obstrukce v případech nemocných léčených salmeterolem nebo tiotropiem (26, 27). Indikován je u dospělých s CHOPN s FEV₁ pod 50 % náležitých hodnot s produktivním kašlem ke snížení exacerbací v jedné denní dávce 500 mg. Souběžná léčba s teofylinovými léky se nedoporučuje. Po uvedení indakaterolu do praxe se dále vyvíjejí beta₂ agonisté (28) a pravděpodobně vznikne v brzké době i kombinace indakaterolu s tiotropiem. Dalším příslibem jsou

širokospektré inhibitory chemokinů inhibujících migraci leukocytů a též potenciace protizánětlivých účinků kortikosteroidů, např. inhalační aplikace budesonidu s teofylinem (29). Tím by se ještě více zlepšil komfort pro nemocné používat jen 1 dávku pro 24 hodin s rychlým, dostatečným účinkem a málo vedlejšími vlivy. Ani tato kombinace však nenahradí důslednou primární a sekundární prevenci CHOPN.

Terapie astmatu

V terapii astmatu platí, že dosažení kontroly nad nemocí léčbou má přednost před terapeutickým postupem dle tíže onemocnění.

Správně stanovenou léčbou lze dosáhnout úplné kontroly i u lehkého nebo středně těžkého perzistujícího astmatu. Cílem léčby astmatu je jeho úplná kontrola. Kontrolu astmatu lze kombinovaně monitorovat nemocným a lékařem. Nemocný může provádět záznam příznaků dle skóre, úlevové léčby, měřit PEF a hodnotit stav standardizovaným testem kontroly astmatu pomocí pěti otázek na poslední 4týdenní období léčby (www.astma.test.cz). Největší význam testu kontroly astmatu

není v jednorázovém použití, ale ve sledování vývoje astmatu při dlouhodobé léčbě. Monitorování lékařem: spirometrie, bronchomotorické testy, testy kvality života, NO ve vydechaném vzduchu, eozinofilní kationický protein v séru, analýza sekretu z bronchiální laváže, ev. biopsie.

Současná farmakoterapie se dělí do 5 stupňů, přičemž 5. stupeň se týká hlavně obtížně léčitelného astmatu (30) (tabulka 7).

Po dosažení kontroly astmatu by se nemělo s intenzitou a dávkami léků klesat na nižší stupeň farmakoterapie dříve než za 3 měsíce.

V rámci komplexní léčby astmatu mají největší význam inhalační kortikosteroidy jako léky kontrolující (preventivní), zmírňující zánět. Jejich kladný přínos je nepochybný, jestliže jsou správně indikovány (dle kontroly, tíže, fenotypu), použity optimální inhalační technikou, adekvátně kombinovány s dalšími léky, dávky, délka léčby a její účinky monitorovány, včetně faktorů zvyšujících rizika nežádoucích systémových účinků. Přesto, že vztah prospěch/riziko léčby zcela jednoznačně vyznívá pro inhalační kortikosteroidy, je správné na řidké závažné nežádoucí účinky myslet a k tomu také využít praktická doporučení z recentní přehledné práce (31).

V posledních letech je také v ČR aktuální terapie nejtěžší varianty astmatu, tj. obtížně léčitelného astmatu monoklonální protilátkou omalizumabem – Xolair (30, 32). Od r. 2004 se vyvíjí doporučení, jak používat tuto biologickou léčbu astmatu. V ČR je Xolair indikován u prokázaného obtížně léčitelného astmatu s hodnotami IgE 30–700 IU/ml, pozitivním specifickým IgE nebo alespoň 1 prick testem alergenu a výrazných alergických reakcích, FEV₁ pod 80 % náležité hodnoty, alespoň 2 exacerbací za poslední rok vyžadujících systémové podání glukokortikoidů. Léčba je finančně velmi nákladná, je soustředěna do speciálních center pro těžké astma (www.tezkeastma.cz). Od 6 let byla doporučena v ČR u dětí s IgE až do 1500 IU/ml (33).

V léčbě astmatu lze předpokládat rozšíření biologické léčby u zkoumaných protilátek proti interleukinu 5 – mepolizumabem, rozšíření indakaterolu pro astma a zavedení inhalačního mometazonu jako dosud neúčinnějšího kortikosteroidu. Velmi pravděpodobně se objeví kombinace inhalačních kortikosteroidů s ultra dlouhodobě působícím beta₂ adrenerníkem, ev. i trojkombinace s dlouhodobě působícím anticholinergikem. V ČR přibude mometazon s inhalačním systémem Twisthaler (34).

U CHOPN a astmatu je nejčastějším způsobem léčba inhalační. K dosažení optimální depozice správně zvolených inhalačních léků v plicích

Tabulka 7. Stupňovitá farmakoterapie astmatu dětí starších pěti let a dospělých

Stupeň	Specifikace	První volba	Alternativa
1	monoterapie	RABA	SAMA nebo perorální SABA nebo perorální LABA nebo perorální teofyliny s krátkodobým účinkem
2	monoterapie	IKS – nízká dávka	antileukotrien
3	kombinace – vyberte jednu kombinaci	IKS – nízká dávka + LABA	střední nebo vysoká dávka IKS nebo IKS – nízká dávka + teofylin SR nebo IKS – nízká dávka IKS + antileukotrien
4	kombinace – přidejte další jeden nebo více léků	IKS – střední nebo vysoká dávka + LABA	+ antileukotrien + teofylin SR
5	kombinace – přidejte jeden nebo oba léky	farmakoterapie korespondující se 4. stupněm	+ kortikosteroidy per os – nízká dávka + anti-IgE

RABA – inhalační β₂-sympatomimetika s rychlým nástupem účinku
SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem
IKS – inhalační kortikosteroidy
LABA – inhalační β₂-sympatomimetika s dlouhodobým účinkem
Teofyliny SR – teofyliny s pomalým uvolňováním

je nedílnou součástí léčby výběr takového inhalačního systému, který bude nejlépe vyhovovat nemocnému. Proto je nutné nejen nemocného naučit používání správné inhalační techniky, ale po zahájení léčby a i při dalších návštěvách inhalační techniku i aplikátor kontrolovat.

Literatura

- Price DB, Yawn BP, Jones RCM. Jak zlepšit diferenciální diagnostiku CHOPN v primární péči. *Medicína po promoci* 2011; 12: 6–13.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532–555.
- Celli BR, McNee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD: a summary of ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
- Musil J, Salajka F, Kos F. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) – stabilní fáze. Vltavín, Praha 2010: s. 11.
- Salajka F, Kašák V, Krčmová I, Konstanský S. Astma bronchiale. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Spol. všeob. lék. Praha 10, novelizace 2008: 11 s.
- GINA: updated 2009, www.ginasthma.org. Accessed September 15, 2010.
- Kratěnová J. Nová epidemiologická data o alergii, astmatu a alergické rýmě. *Alergie* 2008; (Suppl 1): 45–48.
- Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroid in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009; 34: 13–16.
- Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting COPD and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 106–111.
- Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classification of COPD phenotypes. *Thorax* 2008; 63: 761–767.
- Teřl M. Diagnostický přístup k astmatu prizmatem eozinofilie a alergie. *Stud Pneumol Phtiseol* 2009; 69: 130–139.
- Sedlák V, Koblížek V. Určování fenotypu astmatu ve výzkumu a klinické praxi. *Med po Prom* 2009; srpen, spec. vyd., s. 1–12.
- Buist AS. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD study). *Lancet* 2007; 370: 741–760.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728–735.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. COPD in five Latin America cities. *Lancet* 2005; 366: 875–1881.
- Dold D, Wjst M, von Mutius E, et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1018–1022.
- Seberová E. Alergická rýma. Praha: Maxdorf 2006: 112 s.
- Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* 2006; 43: 75–80.
- Jones RC, Dickson-Spillman M, Mather MJ, et al. Accuracy of diagnostic registers and management of COPD: the Devon primary care unit. *Respir Res* 2008; 9: 62.
- Kolektiv autorů. Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. Vyd. ČIPA, Praha, 2008: 120 s.
- Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006; 73: 296–305.
- Pohunek P, Svobodová T. Průduškové astma v dětském věku. Praha: Maxdorf 2007: 112 s.
- Kašák V. Asthma bronchiale. Praha: Maxdorf 2005; 148 s.
- Kašák V. Chronická obstrukční plicní nemoc. Praha: Maxdorf 2006: 187 s.
- Koblížek V, Paráková Z, Antušová Z. Časná stadia CHOPN – cesta ke spolehlivé diagnostice a efektivní terapii (souhrn pro praxi). *Remedia, Pneumologie IV* 13. 6. 2011, U114–V119.
- Calverley PMA, Rabe K, Fabbri LM, et al. Roflumilast in symptomatic COPD: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo A, et al. Roflumilast in moderate-to-severe COPD treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703.
- Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Beta2 – adrenoceptor agonists, current and future direction. *Brit J Pharmacol* 2011; 163: 4–17.
- Gross NJ. The COPD Pipeline IV. *J Chron Obstr Dis* 2010; 7: 229–231.
- Sedlák V, Chlumský J, Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu NTCA 2009 – www.pneumologie.cz
- Novák J. Léčba astmatu inhalačními kortikosteroidy – 2011. *Med pro praxi* 2011; 8: 2–7.
- Koblížek V, Sedlák K, Paráková Z, et al. Obtížně léčitelné astma (OLA) – přístup k pacientovi s těžkým astmatem. *Alergie* 2008; 10: 6(Suppl 1/2006): 46–48.
- Pohunek P. Biologická léčba těžkého astmatu u dětí monoklonální anti-IgE protilátkou omalizumabem. *Farmakoterapie* 2010; 6: 364–368.
- Kašák V. Astma – pověry, mýty, fakta v roce 2011. *Alergie* 2012; 14: 94–100.

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2011

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc.

*Plicní a alergologické oddělení
Zdravotnického zařízení Praha 5
Kartouzská 6, 150 00 Praha 5
v.vondra@volny.cz*
