

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Současné možnosti léčby astmatu

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marie Vopršálová, CSc.

Hradec Králové, 2010

Jana Košková

Děkuji paní PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za odborné vedení, ochotu a pomoc při sestavování diplomové práce.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně ocitovány.

.....

podpis diplomanta

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze,

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Jana Košková

Školitel: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Diplomová práce: **Současné možnosti léčby astmatu**

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které postihuje významnou část celosvětové populace a jeho prevalence stále roste. Společně se zánětem se na vzniku a rozvoji astmatu podílí také bronchiální hyperreaktivita a intermitentní obstrukce dýchacích cest. Astma je způsobeno nejen genetickými predispozicemi, ale také životním prostředím a současným životním stylem. Pro klinický obraz jsou typické opakované stavy dušnosti, provázené pískoty na hrudníku, pocit sevření či tíhy na hrudi, dráždivý kašel. Tyto potíže se často objevují v noci nebo nad ránem. Klasifikace dle závažnosti klinického stavu před zahájením léčby rozděluje astma na intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující.

Nový přístup k astmatu vedl k hluboké změně ve farmakoterapii. Zásadním obratem bylo vymezení úlevových léků k léčbě akutních stavů a léků preventivních, pro dlouhodobé pravidelné užívání. Mezi preventivně podávané léky patří inhalační kortikosteroidy (beclomethason, budesonid, ciclesonid) a systémové kortikosteroidy (prednison, methylprednisolon), dlouhodobě působící β_2 mimetika (salmeterol, formoterol), kromony (nedokromil, kromoglykan), antileukotrieny (montelukast, zafirlukast). Mezi další látky používané profylakticky patří antihistaminika II. generace, anti-IgE protilátky, hyposenzibilizační alergeny. Mezi léky používané při akutním astmatickém záchvatu patří krátkodobě působící β_2 mimetika (salbutamol, terbutalin, fenoterol), anticholinergika (ipratropium), methylxanthiny (theofyllin, aminofyllin). V současné době dochází k výzkumu mnoha dalších látek, které napomohou k léčbě astmatu.

V poslední době se kromě perorálních lékových forem začalo hojně využívat i inhalačních systémů. Díky tomuto podání dochází k lepšímu využití léčiv, neboť se dostávají přímo do dýchacích cest, kde rychle dosahují vysokých účinných koncentrací, přitom mají minimální nebo nemají žádné nežádoucí systémové účinky.

ABSTRACT

Charles University in Prague,

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of pharmacology and toxicology

Jana Košková

Supervisor: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Title of diploma thesis: **Current possibilities of treatment of asthma**

The asthma is a chronic inflammatory disease of respiratory ways, which affects a significant proportion of global population and its prevalence is increasing. Together with inflammation, bronchial hyperreactivity and intermittent obstruction of respiratory ways are involved in the initiation and development of asthma. Asthma is caused not only by the genetic predisposition, but also by the environment and current lifestyle. The repeated states of breathlessness, wheeze on chest, feel of pressure on chest and cough are the typical the clinical symptoms of the clinical picture. These problems occur frequently at night and early in the morning. Classification based on seriousness of clinical status before treatment divides the asthma for intermittent, mild persistent, moderate persistent and severe persistent.

A new approach to the asthma resulted to the changes in pharmacotherapy. The important change was determination of drugs, which will be used to treatment of the acute attacks of asthma and preventive drugs for long-term regular use. Inhalation corticosteroids (beclomethasone, budesonide, ciclesonid) and systemic corticosteroids (prednisone, methylprednisolone), long-acting β_2 mimetics (salmeterol, formoterol), cromons (nedokromil, kromoglykan) antileukotrienes (montelukast, zafirlukast) belong to the preventive medications. The antihistamines of II. generation, anti-IgE antibodies, hyposensibilization allergens belong to the other drugs used for prevention of asthmatic attacks. The short-acting β_2 mimetics (salbutamol, terbutaline, fenoterol), antagonists of muscarine receptors (ipratropium), methyl-xanthenes (theofyllin, aminofyllin) are the drugs used in acute attack of asthma. Currently, many other research of medications are investigated, which could help with the asthma treatment.

Recently, inhalation systems became widely used beside the the oral dosage forms. Inhalation system provide better application of drugs which are able to enter directly into respiratory tract and they quickly reach high effective concentrations. Thanks to this they have the minimal or no adverse systemic effects.

Obsah

1. Úvod a cíl práce.....	9
2. Anatomie a fyziologie dýchací soustavy.....	10
2.1. Anatomie.....	10
2.1.1. Larynx.....	10
2.1.2. Trachea.....	10
2.1.3. Pulmones.....	10
2.1.3.1. Bronchy.....	10
2.1.3.2. Bronchioly.....	11
2.1.3.3. Alveoly.....	11
2.1.4. Cévní systém.....	11
2.2. Histologie.....	12
2.2.1. Bronchiální stěna.....	12
2.2.2. Alveolární stěna.....	13
2.3. Fyziologie.....	14
2.3.1. Ventilace plic.....	14
2.3.2. Difuze.....	15
2.3.3. Transport dýchacích plynů.....	15
2.3.4. Regulace dýchání.....	15
2.3.5. Obranné mechanismy.....	16
2.3.5.1. Mechanická slizniční bariéra.....	16
2.3.5.2. Imunitní obranné mechanismy.....	16
3. Asthma bronchiale.....	18
3.1. Úvod.....	18
3.2. Definice.....	18
3.3. Epidemiologie.....	18
3.3.1. Incidence a prevalence.....	18
3.3.2. Mortalita.....	19
3.3.3. Vliv věku a pohlaví.....	20
3.3.4. Geografické rozdíly.....	20
3.4. Etiopatogeneze.....	20
3.4.1. Genetická dispozice.....	21
3.4.2. Mechanismy imunologické přecitlivělosti.....	21
3.4.3. Neimunologické mechanismy.....	22
3.4.4. Zánět dýchacích cest.....	22
3.4.5. Bronchiální hyperreaktivita.....	23
3.4.6. Intermitentní obstrukce dýchacích cest.....	23
3.4.7. Rizikové a vyvolávající faktory.....	24
3.4.8. Prevence.....	24
3.5. Klinická charakterizace.....	25
3.5.1. Obecný popis.....	25
3.6. Diagnóza astmatu.....	25
3.6.1. Fyzikální nález.....	26
3.6.2. Průběh.....	27
3.6.3. Funkční vyšetření plic.....	27
3.6.4. Alergologické vyšetření astmatiků.....	28

3.6.5. Akutní exacerbace astmatu, astmatický záchvat.....	28
3.7. Diferenciální diagnostika.....	29
3.8. Klasifikace astmatu.....	30
3.8.1. Klasifikace dle závažnosti klinického stavu před zahájením léčby.....	30
3.8.2. Klasifikace dle úrovně kontroly astmatu.....	31
3.8.3. Klasifikace dle specifických syndromů na základě provokujících faktorů ..	32
3.8.3.1. Noční astma.....	32
3.8.3.2. Sezónní astma.....	32
3.8.3.3. Atopické (alergické) astma.....	32
3.8.3.4. Endogenní astma.....	32
3.8.3.5. Obtížně léčitelné astma.....	32
3.8.3.6. Premenstruální astma.....	33
3.8.3.7. Aspirinové astma.....	33
3.8.3.8. Námahové astma.....	34
3.8.3.9. Profesionální astma.....	34
3.8.3.10. Seniorské astma.....	34
3.8.3.11. Astmatický ekvivalent.....	35
3.9. Průběh, komplikace a prognóza.....	35
3.9.1. Průběh.....	35
3.9.2. Komplikace.....	35
3.9.3. Prognóza.....	36
4. Farmakoterapie asthma bronchiale.....	37
4.1. Cíl léčby.....	37
4.2. Plán péče o pacienta.....	37
4.3. Preventivní antiastmatika.....	38
4.3.1. Inhalační kortikosteroidy.....	38
4.3.2. Systémové kortikosteroidy.....	42
4.3.3. Inhalační β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem.....	42
4.3.4. Perorální β_2 mimetika.....	43
4.3.5. Fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu s inhalačním β_2 mimetikem s dlouhodobým účinkem.....	44
4.3.6. Kromony.....	45
4.3.7. Antileukotrieny.....	46
4.3.8. Antihistaminika II. generace (H_1 -antagonisté).....	47
4.3.9. Specifická alergenová imunoterapie.....	47
4.3.10. Rekombinantní monoklonální protilátka proti imunoglobulinu E.....	48
4.4. Rychle účinná úlevová antiastmatika.....	48
4.4.1. Inhalační β_2 mimetika s rychlým nástupem účinku.....	48
4.4.2. Inhalační anticholinergika.....	49
4.4.3. Systémové kortikosteroidy.....	50
4.4.4. Methylxanthiny.....	51
4.5. Schéma léčby.....	51
4.6. Zvláštní terapeutické situace.....	52
4.6.1. Léčba astmatu v těhotenství.....	52
4.6.2. Léčba astmatu a operační zákroky.....	53
5. Inhalační systémy.....	54
5.1. Typy inhalačních systémů.....	54
5.1.1. Aerosolové dávkovače (MDI).....	54

5.1.2. Inhalátory pro práškovou formu léku (DPI)	57
5.1.3. Nebulizátory.....	58
6. Perspektivy farmakoterapie.....	59
6.1. Pokroky v biologické léčbě astmatu	59
6.2. Nová bronchodilatancia	60
6.3. Léčba bronchiální hyperreakivity	60
6.4. Budoucnost	61
7. Závěr	62
8. Seznam použitých zkratk	63
9. Použitá literatura	64

1. Úvod a cíl práce

V posledních letech dochází celosvětově k nárůstu nemocných, kteří trpí asthma bronchiale a toto onemocnění postihuje významnou část populace. Prevalence ve světě je nyní 5-10 %, u dětí dokonce 10-15 % a stále výrazně stoupá. Je to dáno nejen genetickými predispozicemi, ale také životním prostředím a současným životním stylem.

Astma je definováno jako celoživotní chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Nový přístup k astmatu vedl k významné změně ve farmakoterapii. Zásadní změnou bylo zavedení preventivních protizánětlivých léků a vymezení léků pro léčbu akutních astmatických záchvatů. I nadále je věnována velká pozornost vědců výzkumu nových bezpečnějších léčiv či léčiv se zcela jiným mechanismem účinku v oblasti léčby astmatu.

Informací o tomto onemocnění je velmi mnoho a hlavním cílem této diplomové práce je představit ucelený pohled na současné možnosti léčby asthma bronchiale. Předmětem zájmu je hlavně rozdělení na preventivní a úlevovou léčbu s uvedením konkrétních zástupců, kteří se vyskytují na českém trhu.

Pro snazší orientaci v problematice terapie astmatu uvádím na začátku diplomové práce kapitoly o anatomii a fyziologii dýchacího ústrojí.

2. Anatomie a fyziologie dýchací soustavy

2.1. Anatomie

Dolní cesty dýchací vznikají jako výchlípka embryonálního hltanu. K dolním cestám dýchacím u člověka patří: [1]

2.1.1. Larynx

Hrtan, nepárový dutý orgán sloužící k transportu vzduchu. Podkladem hrtanu je soubor chrupavek, pohyblivě spojených klouby, vazy a svaly tak, že vzniká charakteristicky utvářená trubice se slizniční výstelkou. [1]

2.1.2. Trachea

Průdušnice, nepárový dutý orgán, který je dlouhý 10 – 13 cm, začíná ve výši 6. - 7. krčního obratle a končí ve výši 4. - 5. hrudního obratle. Je podložena chrupavčitými prstenci bronchů, které zpevňují pouze boční a přední část trachey. Zadní stěnu tvoří pars membranacea, která obsahuje vazivo s kolagenními i elastickými vlákny a hladkou svalovinu. Distálně se trachea dělí na dvě hlavní průdušky, obě dohromady vytvářejí bifurkační úhel velikosti asi 55 - 65°. [1, 2]

2.1.3. Pulmones

Plíce, párový orgán, v nichž při dýchání probíhá výměna plynů mezi vzduchem a krví. Plíce (kromě např. cévního systému) se skládají z bronchů, bronchiolů a alveolů. [1]

2.1.3.1. Bronchy

Průdušky, sumární název pro rozvětvený systém tubic vedoucích vzduch z trachey až do dýchacích odstavců plic. Vzniká tak strom s konstantními větvemi:

- bronchi principales (dva hlavní bronchy, které odstupují z trachey)
- bronchi lobares (lalokové bronchy, oddělující se při vstupu hlavních oddílů do plic) - viz sekundární bronchy na obrázku níže
- bronchi segmentales (segmentální bronchy, vstupující do anatomicky určených složek laloků) - viz terciální bronchy na obrázku níže
- malé interlobulární bronchy (mezilalůčkové)

- intralobulární bronchy (nitrolalůčkové, od místa poslední chrupavky intralobulárního bronchu začíná bronchiolus) [1, 3]

2.1.3.2. Bronchioly

Průdušinky, jsou to větve nejmenších bronchů o průměru 1 mm a méně, jejich stěna nemá chrupavkovou výztuhu, zato má zesílenou síťovitě uspořádanou hladkou svalovinu, jež může zužovat průsvit bronchiolů.

Silnější bronchioly končí větvením na terminální bronchioly, jichž je v lalůčku asi 50. Každý terminální bronchiolus přechází v jeden nebo více respiračních bronchiolů. Na každý pak nasedá 2 - 15 alveolárních chodbiček, ústících do alveolárních váčků a ty teprve do alveolů. [1, 3]

2.1.3.3. Alveoly

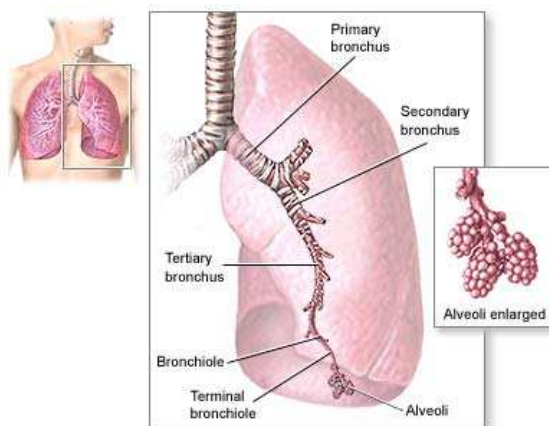
Plicní sklípky, které mají průměr 0,1 až 0,9 mm a jejichž tenká stěna slouží k průchodu a výměně plynů mezi dutinou alveolu a krevními kapilárami, těsně přiloženými zvenčí k alveolu. [1]

2.1.4. Cévní systém

Nedílnou součástí plicního systému jsou také plicní cévy. Na rozdíl od systémových artérií jsou plicní cévy tenkostěnné. Plicní kmen se záhy po odstupu z pravé komory dělí na pravou a levou hlavní artérii a ty se směrem do periférie dělí na menší a malé větve. Mají úzký vztah k průduškám, sledují bronchiální větvení. Malé plicní artérie mají ve stěně svalová vlákna schopná reagovat na různé stimuly vazokonstrikcí.

Plicní žíly odpovědné za transport okysličené krve z plicních kapilár ústí v podobě 4 plicních žil do levé předsíně. Vénózní systém na rozdíl od plicních artérií neprobíhá podél bronchiálního větvení.

Bronchiální artérie, které jsou součástí systémové cirkulace, zajišťují krevní zásobení dalším strukturám mimo alveoly, tj. zásobují průdušky a viscerální pleuru. [4]

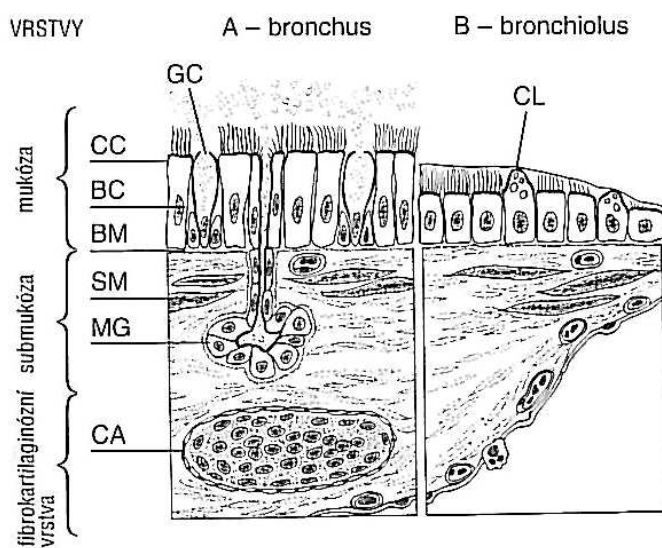


Obr. 1 - Struktura dýchacích cest [5]

2.2. Histologie

2.2.1. Bronchiální stěna

Bronchiální stěna se skládá z několika vrstev.



CC = ciliární epitelová buňka; GC = pohárová buňka; BM = bazální membrána; BC = bazální buňka; SM = hladká svalovina; MG = hlenová žláзка; CA = chrupavka; CL = Clara buňka

Obr. 2 - Řez bronchiální stěnou [4]

- Lumen vystýlá bronchiální sliznice spočívající na bazální membráně. Ta ohraničuje epitelové buňky sliznice vůči submukóze. Povrchová vrstva sliznice

obsahuje cylindrické ciliární buňky odpovědné za mukociliární transport. Mezi ciliárními buňkami jsou roztroušeny pohárkové buňky, které se vedle hlenových žlázek v submukóze podílejí na tvorbě hlenu. Povrchový epitel zabraňuje pronikání inhalovaného cizího materiálu do hlubších vrstev dýchacích cest, podílí se na transportu iontů a tak podporuje příznivé prostředí na sliznici lemující dýchací cesty. Bazální buňky vytvářející bazální membránu mají schopnost se diferencovat a tak doplňovat povrchové buňky bronchiální sliznice.

- Pod bazální membránou je submukóza. Její hlavní součástí jsou hlenové žlázy, svalová vlákna a řídká pojivová tkáň s nervy a lymfatickými cévami.
- Submukózu obkružuje fibrokarilaginózní vrstva s chrupavčitými prstenci, které zpevňují dýchací cesty.
- Peribronchiální tkáň s tukem, lymfatickými cévami a uzlinami, krevními cévami a nervy doplňuje bronchiální stěnu. [4]

Směrem k plicní periférii dochází ke strukturálním změnám:

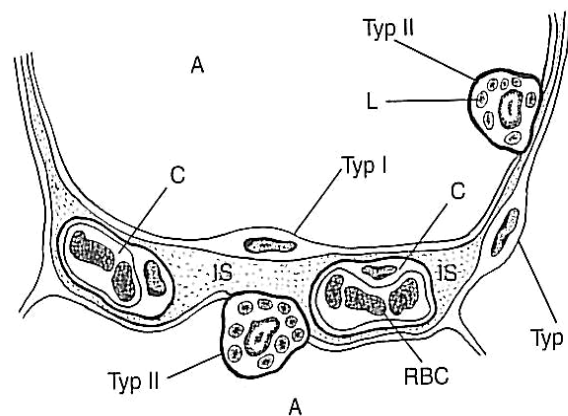
- Epitelová vrstva se ztenčuje, na úrovni terminálních bronchiolů je složena z vrstvy kuboidálních buněk.
- Pohárkové buňky mizí na úrovni terminálních bronchiolů, na jejich místě se objevují tzv. Clarovy buňky vytvářející povrchovou tekutou vrstvu na bronchiálním epitelu.
- Hlenových žlázek, které jsou nejpočetnější v průduškách středního kalibru, směrem kaudálním ubývá a na úrovni bronchiolů již nejsou přítomné.
- Svalová vlákna mění konfiguraci na různé úrovni dýchacích cest. V průdušnici a velkých průduškách vytvářejí svazky nebo spirální síť, v malých průduškách pak souvislou vrstvu obkružující dýchací cesty. Směrem distálním svalovina zaujímá větší část bronchiální stěny. Nejvíce je to patrné na úrovni terminálních bronchiolů.
- Změně podléhá i chrupavka, která v průdušnici vytváří prstenčitý útvar otevřený dorzálně, v průduškách jsou chrupavky uzavřené, směrem distálním se zmenšují nejen tvarem, ale i počtem a na úrovni bronchiolů chybějí. [4]

2.2.2. Alveolární stěna

Alveolární lumen je vystláno kontinuální vrstvou epitelových buněk - pneumocyty I. a II. typu. Buňky I. typu mají tvar dlaždicovitý a jsou méně početné, ale

svými dlouhými cytoplazmatickými výběžky pokrývají 90 % alveolárního povrchu. II. typ buněk je početnější. Má řadu cytoplazmatických organel, svědčících pro syntetickou úlohu těchto buněk. Specifické lamelární inkluze jsou zdrojem surfaktantu, který je pak uvolňován do alveolárního lumen. Surfaktant snižuje povrchovou tenzi alveolu, stabilizuje a zabraňuje kolapsu alveolu. Jejich úlohou je reparace alterovaného alveolárního epitelu.

Alveolární epitelové buňky i endotelové buňky kapilár spočívají na bazální membráně. V některých úsecích alveolární stěny nestojí mezi epitelovými a endotelovými buňkami nic jiného než tato membrána. Na jiných místech se nachází intersticiální prostor tvořený bezbuněčným materiálem a dalšími součástmi (kolagen, elastin, fibroblasty). [4]



L- zdroj surfaktantu, C – dvě kapiláry s endotelovými buňkami,
RBC – erytrocyty v kapilárním lumen, IS – intersticiální prostor

Obr. 3 - Struktura alveolu [4]

2.3. Fyziologie

U člověka zajišťují transport dýchacích plynů dýchací a oběhový systém. Z okolní atmosféry přenášejí kyslík k buňkám. V nich se kyslík využívá k oxidaci živin a uvolnění energie. Vzniklý oxid uhličitý se z tkání do ovzduší opět odvádí oběhovým a dýchacím systémem.

Základními mechanismy jsou ventilace plic, difuze, transport dýchacích plynů a regulace dýchání. [6]

2.3.1. Ventilace plic

Ventilace plic zajišťuje výměnu vzduchu mezi okolní atmosférou a alveoly. Tuto výměnu umožňuje proudění vzduchu v dýchacích cestách ve směru tlakových

gradientů, nižší tlak je na úrovni alveolů. Toho je dosaženo činností bránice a inspiračních svalů. Tyto složky při expanzi hrudníku a plic vytvářejí negativní tlak v pleurálním prostoru a alveolech. Rezistenci, resp. odpor proudění vzduchu vytvářejí samotné dýchací cesty, a to na úrovni bronchů střední velikosti.

Kromě transportu vzduchu dýchací cesty plní ještě další důležité funkce. Vzduch se v dýchacích cestách zbavuje většiny mechanických nečistot, lymfatická tkáň vytváří bariéru proti vniknutí infekce do organismu, teplota vdechované ho vzduchu se ohřívá na tělesnou teplotu a vzduch se zvlhčuje, rozechvíváním hlasových vazů proudem vydechovaného vzduchu dochází k tvorbě tónů a vzniku normálního hlasu. [4, 6]

2.3.2. Difuze

Poté, co se atmosférický vzduch dostal prouděním ve směru tlakových gradientů až k alveolárním duktům, pokračuje dále přes alveolo-kapilární membránu. Výměna plynů záleží na pasivní difúzi plynu z oblasti vyššího tlaku do nižšího. Tlak O_2 v alveolech je 13,3 kPa, v plicních kapilárách je tlak okolo 5,8 kPa. Spádově tedy proudí O_2 z alveolu do plicních kapilár a váže se na hemoglobin. Bariéra, přes kterou plyn difunduje, tvoří cytoplazma buněk I. typu, bazální membrána alveolů, bazální membrána kapilár a samotné endotelové buňky. Transfer plynů přes alveolo-kapilární povrch závisí na ploše a tloušťce této bariéry, na rozdílu parciálních tlaků a na difuzních koeficientech plynů. [4, 6]

2.3.3. Transport dýchacích plynů

K cílovým tkáním se O_2 transportuje krví, a to ve dvou formách: rozpuštěný v plazmě (závisí na parciálním tlaku O_2 v alveolech) a chemicky vázaný na hemoglobin červených krvinek. Dospělý člověk v klidu spotřebuje průměrně asi 0,25 l O_2 a vytvoří asi 0,2 l CO_2 za minutu. [6]

2.3.4. Regulace dýchání

Základní funkcí je zajistit soulad mezi metabolickými potřebami organismu a ventilací plic. Aktivita dýchacích svalů, které zajišťují dýchací pohyby hrudníku, je závislá na rytmické aktivitě specializovaných oblastí neuronů v centrální nervové soustavě. Tyto neurony jsou spontánně rytmicky aktivní, ale pro zajištění souladu mezi ventilací a momentálními metabolickými požadavky je nutná neustálá účast regulačních

mechanismů, které tento spontánní rytmus přizpůsobují aktuálním potřebám organismu. [6]

2.3.5. Obranné mechanismy

Důležitou činností dýchací soustavy jsou také obranné mechanismy. Lze je rozdělit na mechanické a imunitní. [2]

2.3.5.1. Mechanická slizniční bariéra

Lokálně vytvářený hlen zachycuje choroboplodné zárodky a částice nečistoty. Prostřednictvím mukociliárního transportu je posouván k hltanu a potom polknut. Účinnost tohoto systému závisí na pohyblivosti cílů, kvantitě a kvalitě hlenu. Protože řasinky se ve vazkém hlenu nemohou pohybovat, je obvykle secernován roztok elektrolytů, který uvolní hlen od řasinek. Na tenké vrstvě tekutiny potom plave hlen aborálním směrem.

Dojde-li však i nadále k hromadění sekretu, objevuje se kašel jako podstatně účinnější odstraňování obsahu dolních cest dýchacích. Kašel vzniká reflexně drážděním tusigenních zón. [4, 2, 7]

2.3.5.2. Imunitní obranné mechanismy

Slizniční proteiny tvoří komplex obranných mechanismů namířených vůči bakteriálním a virovým agens. Do bronchiálního sekretu se dostávají difúzí z plazmy (transferin, inhibitor α_1 proteinkinázy), lokální tvorbou (komplement, lysozym), selektivním transportem ze submukózy (sekreční IgA). Sekreční IgA tvoří spolu s dalšími složkami specifickou bariéru vůči patogenům, čímž omezuje jejich adherenci a přesun těchto patogenů do dalších míst.

Alveolární prostory jsou chráněny přirozenými, nespecifickými obrannými mechanismy (fagocytóza, surfaktant) a specifickými imunitními pochody. V procesu fagocytózy má klíčovou úlohu alveolární makrofág a rovněž neutrofilní granulocyty. Po jejich aktivaci se zvyšuje obsah lysozymových enzymů, na likvidaci se podílejí intracelulární kyslíkové radikály a proteázy.

Surfaktant zvyšuje cytotoxickou aktivitu alveolárních makrofágů, zrychluje jejich mobilitu. Má protektivní účinek vůči inhalovaným toxickým částicím či plynům.

Ani při specifických reakcích není úloha alveolárních makrofágů zanedbatelná. V tomto případě dominují jeho sekreční produkty (komplement, cytokiny,

chemotaktické faktory a růstové faktory, kyslíkové radikály) a skutečnost, že alveolární makrofágy zahajují imunitní reakce předkládáním antigenu.

Dalšími efektorovými buňkami jsou lymfocyty, které se nacházejí v submukóze bronchiální sliznice a v alveolárním intersticiu. Oba buněčné systémy, tj. T a B-buňky se podílejí na imunitních reakcích I., II., a III. typu, T-buňky na IV. typu reakce. Vedle těchto regulačních funkcí má subpopulace T-lymfocytů účinek cytotoxický. [4, 2]

3. Asthma bronchiale

3.1. Úvod

Astma bronchiale patří mezi onemocnění postihující významnou část celosvětové populace. Za posledních 20 let dochází celosvětově k nárůstu onemocnění především u dětí a mladistvých, astma se stává nejčastější chronickou nemocí dětského věku a představuje nezanedbatelnou medicínskou, sociální i ekonomickou zátěž pro nemocného, jeho rodinu, ale i pro celou společnost, a to jak z hlediska absence v zaměstnání či ve škole, tak z hlediska přímých nákladů na léčebně-preventivní péči. Navíc je astma na celém světě nedostatečně a pozdně diagnostikováno a nedostatečně léčeno. Astma nelze zcela vyléčit, lze je však dostat pod dobrou kontrolu. [8, 9]

3.2. Definice

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, jehož se účastní mnoho buněk a buněčných působků. Chronický zánět způsobuje průvodní zvýšení průduškové reaktivity (vlivem vdechovaných dráždivých látek působících vazokonstrikčně), která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, převážně v noci a časně nad ránem. Tyto stavy jsou obvykle provázeny rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně nebo po léčbě. Onemocnění je chronické a postihuje veškeré dýchací cesty, intenzita obtíží je proměnlivá od příležitostných přechodných záchvatů s mírným průběhem, až po těžkou chronickou až život ohrožující bronchiální obstrukci. (Současná definice astmatu, kterou vydala GINA - globální iniciativa pro astma). [9, 10]

3.3. Epidemiologie

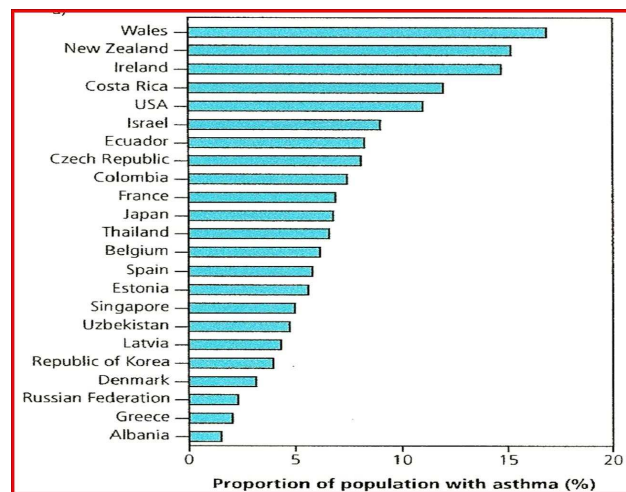
3.3.1. Incidence a prevalence

Incidence nás informuje o nově vzniklých onemocněních, nejčastěji v průběhu jednoho roku. Prevalence nás informuje o celkovém počtu nemocných ve sledované populaci - závisí proto jednak na incidenci, jednak na době trvání nemoci.

V Evropě a Spojených státech je prevalence astmatu 5-10 %, u dětí 10-15 %. Celková prevalence astmatu v České republice se pohybuje kolem 8 %, u dětí je vyšší, 12-15 %. Prevalence v posledních padesáti letech stoupá v rozvojových i rozvinutých

zemích. V celosvětovém měřítku se naše populace nachází zhruba uprostřed zjišťovaných hodnot prevalence. Příčina je pravděpodobně komplexní - přibývá atopických dětí, mění se životní styl i životní prostředí (alergeny, kouření, průmysl, změny klimatu).

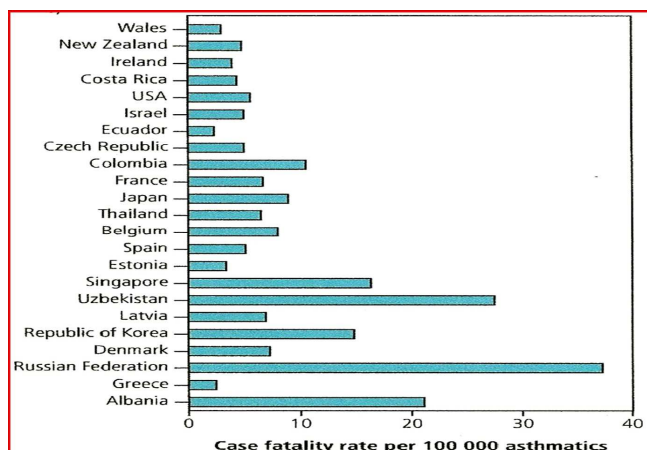
Incidence astmatu v posledních 20 letech prokazatelně stoupá, a to zejména u dětí. V průměru celé populace se incidence pohybuje kolem 0,33 %. Incidence není ve všech věkových skupinách stejná. Nejvyšší je v dětství, zvláště do 5 let věku. Druhý (menší) vrchol četnosti nových případů se překvapivě objevuje v období mezi 50. a 60. rokem života a bývá zdrojem častých chybných diagnóz. Významná je také přítomnost koincidence alergické rýmy - tou trpí cca 80 % pacientů s astmatem a astma se vyskytuje u 30-40 % osob s alergickou rýmou. [8, 11, 12]



Tab.1 - Prevalence astmatu [13]

3.3.2. Mortalita

Astma těžkého stupně nereaguje na běžné léčebné postupy, tzv. obtížně léčitelné astma, se vyskytuje cca u 5 % všech astmatiků. Celosvětově se mortalita na astma odhaduje na 180 000 osob ročně, v České republice je to přitom přibližně 130 nemocných ročně a na rozdíl od řady jiných zemí tato mortalita stále mírně klesá. Přibližně třem čtvrtinám úmrtí by bylo možné zabránit při správně vedené léčbě a sledování. Úmrtnost na dětské astma je velmi nízká, od 0,1 do 0,5/100 000 a také mírně klesá. Mortalita na astma je především spojena s nedostatečnou či zcela chybějící dlouhodobou protizánětlivou léčbou. I když astma není významnou příčinou smrti, zůstává hlavní příčinou pracovní neschopnosti a absence ve škole. [8, 10]



Tab. 2 - Mortalita astmatu [13]

3.3.3. Vliv věku a pohlaví

Dvě třetiny všech diagnostikovaných případů astmatu spadají do dětského věku a do puberty. V dětství převažuje výskyt astmatu u chlapců - téměř 2:1 k dívkám, ústup příznaků po pubertě se pak pozoruje rovněž častěji u chlapců, zejména při negativní anamnéze atopie. V pubertě se poměr pohlaví vyrovnává a ve věku nad 40 let významně převažují ženy. [8]

3.3.4. Geografické rozdíly

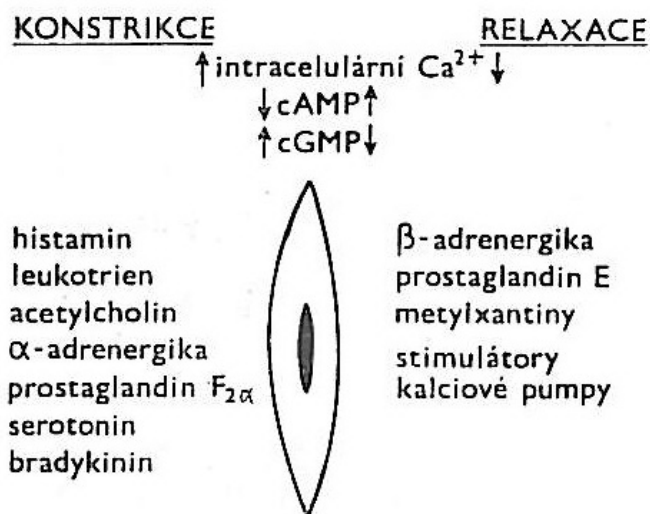
Prevalence astmatu se v různých částech světa podstatně liší, vyšší je na severní a západní polokouli, ovšem s výjimkou Austrálie, Nového Zélandu a Brazílie, kde výskyt odpovídá Severní Americe. [8]

3.4. Etiopatogeneze

Je velmi pravděpodobné, že velmi důležitá je vegetativní nerovnováha na úrovni efektorových buněk hladkého svalstva průdušek. Parasympatické podněty jsou přenášeny přes cholinergní receptory, sympatické podněty jsou přenášeny přes adrenergní receptory, a to buď přes α nebo β receptory. Vegetativní nerovnováha u průduškového astmatu má charakter β adrenergní nedostatečnosti, takže průdušky na nejrůznější specifické i nespecifické podněty reagují nepřiměřeně citlivě bronchospazmem. Podkladem této nedostatečnosti je snížený počet β receptorů na buněčné membráně svalových buněk.

Vegetativní nerovnováha na úrovni efektorových buněk může být ještě prohloubena vlivy podkorových center, např. povšechně zvýšeným tonusem

parasympatiku, kam se mohou promítat i vlivy vyšší nervové činnosti, vlivy hormonální a jiné. [14]



Obr. 4 - Vliv různých látek na funkci hladkého svalu průdušek [14]

Na vzniku astmatu se podílejí genetická dispozice, mechanismy imunologické přecitlivělosti a neimunologické mechanismy. [4]

3.4.1. Genetická dispozice

Astma je onemocněním s polygenní multifaktoriální dědičností, odlišné geny kontrolují jednotlivé složky imunitní odpovědi i bronchiální reaktivitu. Uplatňují se hlavně geny v 5. a 11. chromozomu. Tato genetická dispozice je však silně ovlivněna zevními faktory. Je nepochybná velká rozmanitost v projevech astmatu mezi nositeli téže genetické informace, navíc mnoho dětských astmatiků nemá pozitivní rodinnou anamnézu, a naopak mnozí rodiče- astmatici mají děti zcela zdravé. I tak pro posouzení genetického rizika alergie či astmatu má však velký význam podrobné vyhodnocení rodinné anamnézy. Riziko, že se u jedince objeví astma, je cca 3-5x vyšší, má-li astma jeden z rodičů, trpí-li astmatem oba rodiče, je riziko 7-10x vyšší. [4, 8, 15]

3.4.2. Mechanismy imunologické přecitlivělosti

Skupinu tvoří zevní podněty při změnách imunologických poměrech organismu (atopické neboli extrinsic astma). Jedná se o imunologickou přecitlivělost I. typu zprostředkovanou protilátkami IgE, ale i III. a IV. typu s jejich případnou kombinací. Alergeny se dostávají do organismu cestou inhalační (prachy z domácnosti, rostlinné

pyly, prachy ze srsti zvířat, prachy z obilí nebo dřeva; plísně, silice, látky ve formě aerosolu, např. lak na vlasy, deodoranty) nebo digestivní (různé potraviny, např. vejce, ryby, čokoláda; léky, např. kyselina acetylosalicylová a velmi často penicilin).

[4, 16, 17, 18]

3.4.3. Neimunologické mechanismy

Skupinu astmatiků tvoří nemocní s tzv. “neatopickým neboli intrinsic typem“ onemocnění. Patologická bronchiální reakce je uzpůsobena stimuly nealergické povahy (virové infekce - lidský rhinovir, respirační syncytiální vir, dráždivé inhalanty, studený vzduch, emoční vlivy, vliv hormonů, kouření). Záchvat je vyvolán reflexní stimulací parasymptiku u přecitlivělých jedinců. U nemocných s tímto typem choroby nezjistíme žádné imunologické odchylky. V jejich rodinné nebo osobní anamnéze nejsou údaje o specifických alergenech, které by vyvolávaly záchvat. [16, 17, 15, 18]

Současný názor na patogenezi astmatu vyjádřený v jeho definici nezohledňuje přímo etiologické faktory. Na vzniku a rozvoji astmatu se podílí zejména: [8]

3.4.4. Zánět dýchacích cest

Zánět u astmatu může být navozován alergickými i nealergickými mechanismy. V mechanismech vzniku astmatického zánětu hrají důležitou roli především Th2 lymfocyty, žírné buňky, eozinofily a jejich mediátory, u těžkých forem dále neutrofilů a myofibroblasty. Prototypem vzniku astmatického zánětu v průduškové stěně je alergická reakce I. typu. Setkání alergenu se specifickými IgE protilátkami, navázanými na žírných buňkách a bazofilech průduškové stěny, zahájí degranulaci těchto buněk a zároveň iniciuje tvorbu četných mediátorů.

Okamžitá degranulace preformovaných granul uvolňuje především rychle působící bronchokonstrikční substance (histamin) - jejich protizánětlivá aktivita je přitom malá.

Novotvorba jiných mediátorů (leukotrieny, prostaglandiny, destičky aktivující faktor) se odehrává zejména rozkladem fosfolipidů z buněčných membrán. Vznikající substance mají nejen výrazně bronchokonstrikční, ale i prozánětlivý efekt. Vedle přímého účinku na buňky hladké svaloviny a eventuálního dráždění nervových zakončení jsou totiž schopny aktivovat a/ nebo atrahovat četné další buňky - eozinofily, mononukleární leukocyty (lymfocyty, makrofágy), neutrofilů, ale i buňky epitelu, žláz,

cévního endotelu, vaziva a dalších. To je podkladem pomaleji se rozvíjejících změn vedoucích k chronickému zánětu.

Vzniklý chronický zánět všech vrstev průduškové stěny způsobuje zánětlivý edém, dyskriinii pohárkových buněk i submukózních žláz, především je však hlavním podkladem tzv. bronchiální hyperreaktivity. Zároveň v různém stupni vede k přestavbě bronchiální stěny včetně novotvorby cév v bronchiální sliznici. [8, 11, 19]

3.4.5. Bronchiální hyperreaktivita

Je to funkční stav průduškové stěny (především její svaloviny), která pak reaguje přehnanou bronchokonstrikcí na řadu exogenních i endogenních podnětů. I když existují vrozené individuální odlišnosti v bronchiální reaktivitě zdravé průduškové stěny, hlavním podkladem bronchiální reaktivity je eozinofilní typ zánětu. Při eozinofilním zánětu průduškové stěny reagují příliš snadno a příliš silně na řadu podnětů, na které by za normálních okolností nereagovaly. Bronchiální hyperreaktivita je tedy sklon k bronchokonstrikci, ne bronchokonstrikce sama.

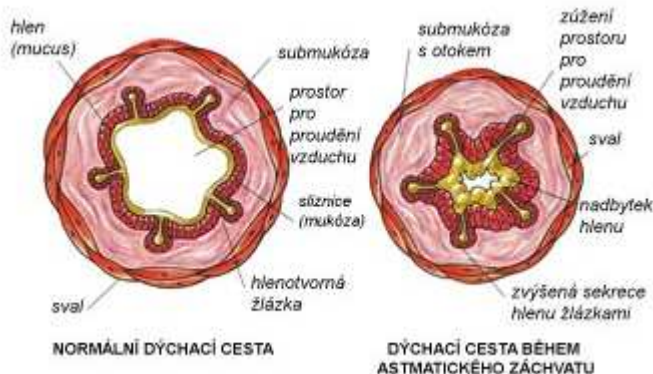
Některé z podnětů jsou schopny navodit bronchokonstrikci přímo, bezprostředním působením na buňky hladké svaloviny, většina zevních podnětů však působí bronchokonstrikci nepřímo, ovlivněním tkáňových nebo nervových buněk. To znamená, že buď navozují tvorbu anebo sekreci spazmogenních substancí ze žírných buněk a bazofilů, nebo dráždí nervové buňky. Dráždění nervových zakončení pak vede reflexním mechanismem k sekreci acetylcholinu na nervosvalovém přechodu, dráždění nervových buněk vede k produkci spazmogenních neurotransmiterů. [8, 11]

3.4.6. Intermittentní obstrukce dýchacích cest

Existují čtyři mechanismy vedoucí k obstrukci dýchacích cest:

- edém stěny - charakteristicky nastává 6-24 hodin po kontaktu s alergenem
- remodelace stěny - dlouhodobý důsledek probíhajícího zánětu a způsobí zafixování původně reversibilní obstrukce. Strukturální změny zahrnují zejména zvýšené ukládání kolagenu, fibropektinu a tenascinu do intersticia přilehlého k vrstvě epitelu, hyperplazii pohárkových buněk a slizničních žlázek a hypertrofii hladkého svalu.
- akutní bronchokonstrikce hladkého svalu - vyvolána nejčastěji degranulací žírných buněk závislou na IgE
- dyskriinie, tj. produkce nadměrného množství anebo nadměrně vazkého hlenu

Tyto čtyři změny, způsobující bronchiální obstrukci, se u různých nemocných a v různých obdobích nemoci v rozdílné míře kombinují. V klinické praxi je posouzení vzájemného poměru edému, konstriktce a dyskriinie, především však příčin jejich vzniku, předpokladem adekvátní léčby. [8, 11]



Obr. 5 - Postižení dýchacích cest při astmatu [20]

3.4.7. Rizikové a vyvolávající faktory

U astmatu rozlišujeme rizikové faktory hostitele (dědičné faktory, atopie, bronchiální hyperreaktivita, věk, pohlaví, rasa, etnický původ a perinatální faktory) a faktory prostředí, které se dále dělí na faktory modifikující vnímavost, které v první fázi senzibilizují průdušky a poté udržují astma aktivní (alergeny obytných budov, alergeny vnějšího prostředí, profesní senzibilizující látky, tabákový kouř, znečištění ovzduší, infekce dýchacích cest, hygienické faktory, socioekonomické postavení, výživa a léky) a faktory precipitační tzv. spouštěče, které mohou vyvolat exacerbaci nebo udržují příznaky (dráždivé látky, virové infekce, tělesná námaha, změny počasí, potraviny, léky a drogy). [8, 21]

3.4.8. Prevence

Opakovaná expozice alergenům vede k senzibilizaci a exacerbaci symptomů astmatu a může indukovat chronický bronchiální zánět. Základem proto musí být eliminace odstranitelných rizikových faktorů, hlavně domácích alergenů - odstranit koberece či pravidelně vysávat, odstraňovat prach, vyhnout se domácím zvířatům. Samozřejmě má být striktní zákaz kouření v domácím prostředí, je nezbytné rodičům vysvětlit rizika plynoucí z expozice tabákovému kouři. [15, 22]

3.5. Klinická charakterizace

3.5.1. Obecný popis

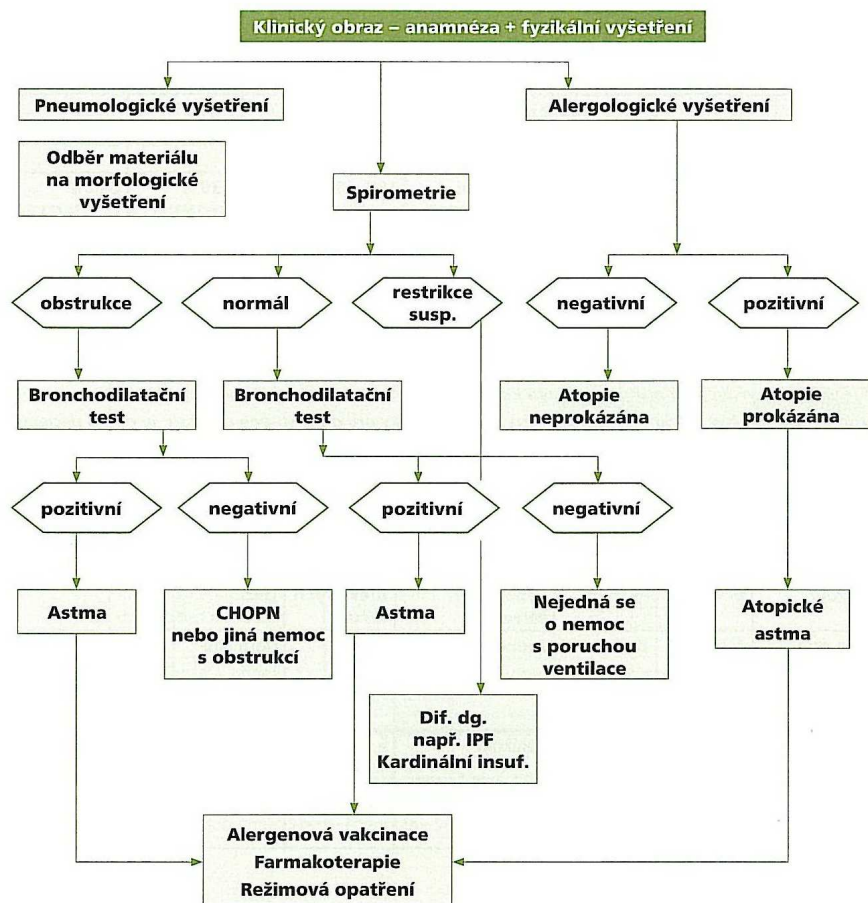
Astma může vzniknout v kterémkoliv věku a je ve svých projevech vysoce variabilní. Typické jsou opakované stavy dušnosti (subjektivní pocit nedostatku vzduchu), provázené pískoty na hrudníku, které mohou být slyšitelné i z dálky, pocit sevření či tíhy na hrudi, dráždivý kašel, který někdy může být dominujícím nebo i jediným příznakem. Tyto potíže se často objevují v noci nebo nad ránem. Pro astma je charakteristická velká variabilita stavu s rychlým rozvojem příznaků. V exacerbaci astmatu je nemocný klidově dušný, mimo exacerbace může být nemocný asymptomatický se zcela normálním fyzikálním nálezem.

Podstatou tohoto typu dušnosti je nemožnost vydechnutí - nikoliv nemožnost nadechnutí. Nádech je umožněn tím, že při nadechnutí se plíce i její dýchací cesty rozšíří. Plicní sklípky jsou pak nadmuty nadbytkem vzduchu, který není vyměňován.

Časté komorbidity astmatu jsou alergická rýma, záněty vedlejších nosních dutin, alergická konjunktivitida, popřípadě atopická dermatitida. Pokročilé onemocnění přechází v chronické ireverzibilní morfologické změny průdušek podobné chronické obstrukční plicní nemoci s projevy chronické respirační insuficience, včetně selhávajícího plicního srdce až respirační kachexie. [9, 11, 23]

3.6. Diagnóza astmatu

Podrobná rodinná a osobní anamnéza hrají v diagnostice astmatu klíčovou roli. Musíme zjistit příznaky atopie u pacienta i jeho příbuzných, detailně rozebrat frekvenci a tíži příznaků, expozicí faktorům prostředí. Potvrzení však přinese až vyšetření plicní funkce. Pro astma je charakteristická variabilní a reverzibilní obstrukční ventilační porucha. [9, 15]



Tab.3 - Diagnostika a léčba průduškového astmatu [9]

Pro astma svědčí následující:

3.6.1. Fyzikální nález

Pro astma jsou nejtypičtější nálezy difuzních pískotů a vrzotů na plicích a prodloužený výdech. Pískoty a vrzoty bývají slyšitelné ve větší míře během výdechu, kdy spasmus bronchů spolu s hlenem nedovoluje vydechnutí celého objemu odkysličeného vzduchu. Intenzita pískotů a vrzotů ale nutně nekorresponduje s tíží obstrukce, nemusí být přítomny zvláště u lehké či naopak těžké obstrukce dýchacích cest (tvorba hlenových zátek). Hrudník je v extrémním nádechovém postavení a poklep na něm je hypersonorní.

Sputum je vazké, hlenovité, šedobílé barvy, obsahující eozinofily, Curschmannovy spirály a Charcotovy-Leydenovy krystaly. Eozinofily v krvi se objevují až po záchvatě. [8, 9, 11, 23, 24, 18]

3.6.2. Průběh

Pro diagnózu svědčí některý z typických vzorců výskytu příznaků (pískotů, dušnosti či kašle):

- epizodický charakter, tj. opakované záchvaty s delšími obdobími bez příznaků
- opakované záchvaty vázané na určité místo, čas, fyzickou námahu, expozici určitému alergenu nebo jinou situaci
- výskyt nebo zhoršení příznaků v noci nebo k ránu [8]

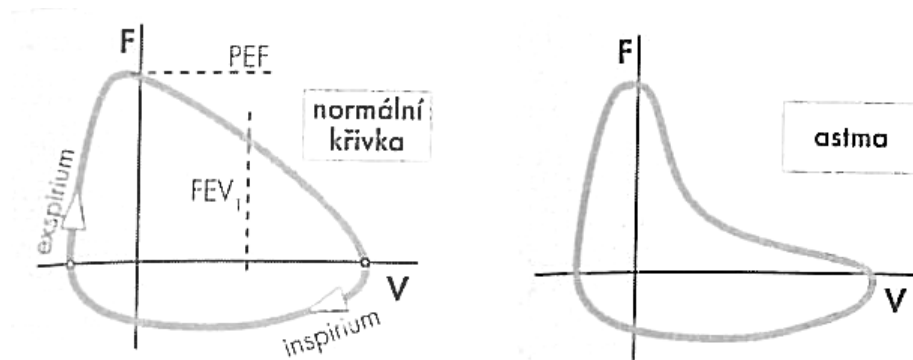
3.6.3. Funkční vyšetření plic

Vyšetření funkce plic umožňuje verifikovat diagnózu a přispívá ke stanovení tíže astmatu a umožňuje monitorování astmatu i jeho léčby. Základem funkční diagnostiky je spirometrické vyšetření metodou křivky průtok/objem eventuelně doplněné bronchomotorickými testy (bronchodilatační a bronchokonstrikční test – viz. níže). Pro diagnózu astmatu je důležitý průkaz bronchiální obstrukce, stanovení její reverzibility a variability.

Za hlavní ukazatele se dnes považují:

- kolísání hodnoty PEF (vrcholový výdechový průtok) o více než 20 % - průkaz variability obstrukce
- snížení FEV₁ (usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu) pod 80 % náležité hodnoty anebo snížení poměru FEV₁/FVC (usilovná vitální kapacita) pod 70 %
- zlepšení FEV₁ alespoň o 12 % výchozí hodnoty a zároveň alespoň o 200 ml nebo zlepšení PEF o 15 % výchozí hodnoty do 30 minut po inhalaci β₂ mimetika (standardizovaný bronchodilatační test) - průkaz reverzibility obstrukce
- pokles FEV₁ nebo PEF o 20 % proti výchozí hodnotě po bronchokonstrikčním testu ať již nespecifickým podnětem (histaminem, metacholinem) nebo specifickým antigenem prokazujícím stav bronchiální hyperreakivity s následným spirometrickým měřením v 10. a 30. minutě po zátěži.

Funkční vyšetření plic je proveditelné až zhruba od 5 let věku, proto u malých dětí je diagnóza velmi obtížná a hodnotí se na základě pozitivní rodinné či osobní anamnézy atopie, výskytu ekzému a pozitivní klinické odpovědi na bronchodilatancia. [4, 8, 9]



Nitrohrudní obstrukce ovlivňuje výdechovou část křivky (nad osou x)

Obr. 6 - Modelové křivky průtok (F) / objem (V) [8]

3.6.4. Alergologické vyšetření astmatiků

Alergologické vyšetření objasní podíl alergie u astmatu. Provedení kožních testů standardizovanými alergeny, stanovení sérových hladin specifických IgE a eozinofilie v krevním obraze pomůže zjistit rizikové faktory a spouštěče astmatu. Pouhé stanovení celkového IgE v séru nemá pro diagnózu alergie zásadní význam. Alergologické vyšetření by mělo být provedeno u každého pacienta s podezřením na astma. [9, 15]

3.6.5. Akutní exacerbace astmatu, astmatický záchvat

Akutní exacerbace astmatu je definována jako epizoda rychlého a progresivního nárůstu dušnosti, kašle, pocitů tísně na hrudi nebo některé kombinace těchto příznaků, rovněž je častý syndrom respirační tísně.

Akutní astmatický záchvat může přijít rychle, zcela bez varování, ale často se již před propuknutím akutní dušnosti objevují některé varovné příznaky. Příznaky nejsou stejné pro každého. I sám jedinec může mít čas od času jiné varovné příznaky. Léčba tak může začít mnohem dříve, než začne vážný astmatický záchvat. Níže jsou uvedené některé varovné příznaky astmatického záchvatu:

- občasné pocity tlaku na hrudi
- občasný pocit hvízdání při dýchání, sípot
- zhoršená tolerance námahy, celková unavenost
- kašel bez souvislosti s nachlazením, hlavně v noci nebo ráno
- bolest v krku, rychlý srdeční tep
- zvýšené kolísání hodnot změřených výdechoměrem

Těžká, život ohrožující exacerbace astmatu

Dnes se již nepoužívá termín „status asthmaticus“. Astma je zákeřné možností vzniku život ohrožujícího astmatického záchvatu bez ohledu na jeho stávající tíži. Jako těžká je hodnocena exacerbace vyžadující hospitalizaci, urgentní lékařskou léčbu anebo exacerbace s poklesem o 30 % a více bazální hodnoty PEF. Těžkou exacerbací jsou ohroženi především pacienti s obtížně léčitelným astmatem, se špatnou compliance a adherencí k léčbě. [8, 25]

3.7. Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnostické rozvahy provádíme zejména na počátku péče o nového pacienta, avšak i při pravidelných kontrolách sledujeme některé příznaky a provádíme vyšetření, která definitivně vyloučí jinou diagnózu.

Diferenciálně diagnosticky připadají v úvahu choroby projevující se dušností, kašlem, pískoty, pocity tíže na hrudi anebo choroby spojené s bronchiální obstrukcí. Je nutné rozlišit skupiny klinických projevů, kde záchvatovitá, reversibilní dušnost může mít původ v respiračním traktu (spasmus, angioedém, nádorová stenosa, chronická bronchitida, bronchiektázie, gastroezofageální reflux, tuberkulóza, tumor mediastina, zánět, bronchopneumonie, plicní embolie, tumor plic, pneumothorax, aspirace cizího tělesa), nebo v oblasti kardiovaskulárního ústrojí (astma cardiale) nebo vzácně je nervového původu (hysterie, syndrom Effortův nebo Da Costův).

Nejobtížnější bývá odlišení od chronické obstrukční plicní nemoci, pro kterou je ale typický chronický, trvalý a postupně progredující charakter potíží a ireverzibilita zjištěné bronchiální obstrukce. Asi 10 % pacientů má současně astma i chronickou obstrukční plicní nemoc. Zvláštní diferenciálně diagnostikované i terapeutické problémy přináší astma u aktivních kuřáků. Diagnózu astmatu podporuje anamnéza alergické rýmy nebo atopické dermatitidy. Popřípadě pozitivní rodinné anamnézy ve smyslu výskytu alergií.

U dětí, ale i u pacientů v seniorském věku je třeba vždy myslet na aspiraci cizích těles. Do diferenciálně diagnostických úvah je taktéž třeba zahrnout tzv. pseudoastma, nejčastěji způsobené dysfunkcí hlasových vazů.

Diferenciální diagnóza astmatu v zásadě není složitá. Podíl chybných diagnóz se v průměru pohybuje v jednotkách procent a i z nich se správná diagnóza většinou stanoví v dalším sledování. Je však nutné se v diferenciálně diagnostikovaných úvahách

neomezovat pouze na všeobecně známé příčiny chybné diagnózy astmatu. Závažným problémem u pacienta v dlouhodobé péči může být nově vzniklá komorbidita s překrývajícími se příznaky. [8, 9, 26, 15]

3.8. Klasifikace astmatu

3.8.1. Klasifikace dle závažnosti klinického stavu před zahájením léčby

Závažnost nemoci je hodnocena podle:

- intenzity a frekvence příznaků, denních i nočních
- intenzity a frekvence exacerbací astmatu
- frekvence užívání záchranných léků
- stupně postižení funkce plic
- omezení denní aktivity

Základní klasifikace vychází ze stavu před zahájením léčby, alternativní klasifikace zohledňuje také dávku a druh podávaných léků nutných k dosažení a udržení dobré kontroly astmatu. Astma pod dobrou kontrolou je definováno jako astma, které má:

- minimální, ideálně žádné příznaky
- minimální, resp. vzácné exacerbace
- žádné mimořádné návštěvy zdravotnických zařízení
- minimální, ideálně žádné užití záchranných léků
- minimální nebo žádné nežádoucí účinky léčby
- normální funkci plic
- žádné omezení životních aktivit, včetně fyzické zátěže

Astma je takto klasifikováno jako intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující. Klasifikace závažnosti astmatu ukazuje tab. 4. Přítomnost kteréhokoliv z uvedených znaků stačí ke zařazení pacienta do příslušné kategorie.

Stupeň astma bronchiále	Denní příznaky	Noční příznaky	Exacerbace	Plicní funkce	Denní variabilita PEF	Použití β_2 -mimetika s rychlým nástupem účinku
1. intermitentní	< 1x týdně	≤ 2x měsíčně	Krátké	FEV ₁ ≥ 80 % PEF ≥ 80 %	< 20 %	< denně
2. lehké perzistující	> 1x týdně < 1x denně	> 2x měsíčně	Ovlivňuje denní aktivity a spánek	FEV ₁ ≥ 80 % PEF ≥ 80 %	20-30 %	< denně
3. středně těžké perzistující	denně	> 1x týdně	Narušuje běžné denní činnosti a spánek	FEV ₁ 60 - 80 % PEF 60 - 80 %	> 30 %	denně
4. těžké perzistující	denně	často	Omezuje fyzickou aktivitu	FEV ₁ ≤ 60 % PEF ≤ 60 %	> 30 %	denně

Pozn: Hodnota FEV₁ je udávána v % náležité hodnoty, hodnota PEF je udána v % osobní nejlepší hodnoty.

Tab. 4 - Klasifikace astmatu podle tíže před léčbou [27]

Tato klasifikace ale nebere do úvahy skutečnost, že jednotliví nemocní mohou na podávanou léčbu reagovat různým způsobem, úspěšnost léčby je u nich rozdílná. Navíc tíže astmatu anebo odpověď na léčbu nemusí být u konkrétního pacienta stálá, neměnná, ale může se v průběhu choroby měnit. [8, 9]

3.8.2. Klasifikace dle úrovně kontroly astmatu

Do stanovení, resp. zhodnocení úrovně kontroly nad astmatem je nutno inkorporovat dvě komponenty, aktuální klinickou kontrolu (četnost příznaků, četnost užívání úlevové léčby, funkce plic) a budoucí riziko (četnost exacerbací, akcelerace roční deklinace funkce plic, nežádoucí účinky farmakoterapie).

Astma může být pod kontrolou, pod částečnou kontrolou nebo pod nedostatečnou kontrolou. Tab. 5.

Úroveň kontroly	Denní příznaky	Omezení aktivity	Noční příznaky/buzení	Potřeba úlevových léků	Funkce plic	Exacerbace
Astma pod kontrolou (všechny znaky splněny)	Žádné (≤2x týdně)	žádné	žádné	žádné (≤2x týdně)	normální	Žádné
Astma částečnou kontrolou (kterýkoliv znaků splněn)	> 2x týdně	jakékoliv	jakékoliv	> 2x týdně	< 80 % NH nebo ONH*	≥ 1 za rok
Astma nedostatečnou kontrolou (kterýkoliv znaků splněn)	≥ 3 znaky částečné kontroly v týdnu					1 v kterémkoliv týdnu

* NH = náležitá hodnota, ONH = osobní nejlepší hodnota

Tab. 5 – Klasifikace dle úrovně kontroly astmatu [28]

Z tabulky je vidět, že požadavky k získání kontroly nad astmatem jsou poměrně přísné; naopak každý týden s výskytem exacerbace je považován za týden bez kontroly astmatu, což by mělo být důvodem revize udržovací léčby. [9, 29]

3.8.3. Klasifikace dle specifických syndromů na základě provokujících faktorů

3.8.3.1. Noční astma

Noční dušnost se považuje za podstatně závažnější známku zhoršení nemoci než obdobné obtíže během dne. Nejde o zvláštní onemocnění pouze o jednu z forem projevů nedostatečné kompenzace astmatu. [8]

3.8.3.2. Sezónní astma

Sezónní zhoršení souvisí s výskytem určitých vzdušných alergenů (pyly, spóry, plísňe). Toto astma je často doprovázeno sezónní alergickou rýmou. Sezónní astma bývá intermitentní, jindy může jít o sezónní zhoršování perzistujícího astmatu. [8]

3.8.3.3. Atopické (alergické) astma

Toto astma je charakterizované výskytem v dětství, v kombinaci s alergickou rinitidou nebo dermatití a rodinnou zátěží s výskytem alergických projevů u některého z rodičů. Je možné přechodné nebo trvalé vymizení v pubertě, lze vytypovat vyvolávající alergen. Průkaz přecitlivělosti okamžitého typu je možný kožními a inhalačními testy, stanovením IgE. [4]

3.8.3.4. Endogenní astma

Astma vzniká bez určité známé příčiny, často u žen po prochlazení. Tato forma astmatu je často refrakterní na terapii. [4]

3.8.3.5. Obtížně léčitelné astma

Astma patří obecně k dobře léčitelným nemocem. Jen u malé části nemocných je přítomno astma plně nekontrolovatelné standardní léčbou, které je takto definováno jako obtížně léčitelné astma. Lze ho dále členit na terminologické podskupiny:

- astma plně nekontrolované - astma s chronickými příznaky, které mohou být i noční, s častými exacerbacemi vyžadujícími časté urgentní vyhledání lékařské

pomoci. Část těchto nemocných má špatnou percepci dušnosti, která vede k podcenění tíže příznaků či exacerbace.

- astma se špatnou funkcí plic - obstrukce je trvalá nebo je těžká průdušková hyperreaktivita
- těžké astma, kam patří:
 - smrtelné astma - obtížně léčitelné astma v nejhrošším slova smyslu, které končí smrtí nemocného
 - téměř smrtelné astma - astma s těžkými, život ohrožujícími záchvaty, které se však mohou vyskytnout i v 10 % u pacientů s lehkým perzistujícím astmatem
 - kortikodependentní astma, tj. léčené systémovými kortikosteroidy
 - kortikorezistentní astma, tj. nereagující na kortikosteroidy
 - premenstruální astma
 - aspirinové astma [8]

3.8.3.6. Premenstruální astma

Termín označuje zhoršení astmatu několik dní před menstruací nebo v průběhu menstruace, postiženo je asi cca 30-40 % astmaticek. Příčinou může být kolísání hladin ženských pohlavních hormonů a přechodná relativní necitlivost receptorů pro kortikosteroidy. Podobný vliv může mít i perorální hormonální antikoncepce. [8]

3.8.3.7. Aspirinové astma

U části astmatiků vyvolává acetylsalicylová kyselina (ASA) a ostatní nesteroidní antiflogistika astmatické obtíže. Jde o tzv. neselektivní antiflogistika, jež inhibují cyklooxygenázu typu 1, respektive 2. Vyskytuje se asi u 10 % dospělých astmatiků.

Klinicky je typický :

- výskyt prvních obtíží je mezi 30. - 40. rokem věku, častěji u ženy
- celoroční rýma
- nosní polypy s neprůchodností nosu

Současný výskyt ASA senzitivity, astmatu a perzistující rhinosinuitidy s nosní polypózou a eozinofilií se označuje jako aspirinové trias. Po požití aspirinu se během 1-3 hodin dostaví dušnost spojená a s rýmou, zarudnutí očních spojivek, někdy i se zarudnutím kůže hlavy a krku. Může jít o lehkou reakci, ale i o život ohrožující těžkou

dušnost s šokovým stavem, bezvědomím a zástavou dechu. V krvi je výrazná eozinofilie. [8]

3.8.3.8. Námahové astma

Astma vyvolané námahou je vyjádřením nadměrné průduškové reaktivity vyprovokované nesespecifickým podnětem - tělesnou zátěží. Není zvláštní formou astmatu, ale pouze signálem, že astma není zcela pod kontrolou, že astmatický zánět není potlačen.

Hlavním spouštěcím mechanismem zúžení průdušek je v případě námahou vyvolaného astmatu vysušení a ochlazení dolních cest dýchacích při hlubokém a zrychleném dýchání v průběhu tělesné zátěže. U takto predisponovaných jedinců je vhodná hlavně prevence. [4, 8]

3.8.3.9. Profesionální astma

Označuje se tak astma navozené protražovanou expozicí na pracovišti a vznikem přecitlivělosti na různá agens (chemikálie, mouka, zvířecí alergeny). Častým problémem je podceňování profesionálního astmatu ze strany lékařů, resp. chybně stanovené diagnózy. Základním opatřením je vyřazení nemocného z kontaktu s alergickou nebo iritační látkou v pracovním prostředí. [4, 8]

3.8.3.10. Seniorské astma

Seniorské astma má stejnou etiologii jako astma v kterémkoliv jiném věku, nicméně průběh může inklinovat k těžším variantám. Diagnostika je ztížená, neboť pacienti s postupujícím věkem mohou být více tolerantní k hypoxii. K pochopení odlišného průběhu astmatu u seniorů je nutno si uvědomit imunologické a fyziologické změny ve stáří. Epiteliální buňky neplní dostatečně svoji funkci při vytváření přirozené bariéry v dýchacích cestách, dochází k poklesu mukociliární clearance, hromadění hlenu a snížení průsvitu dýchacích cest. Léčba seniora astmatika se opět zásadně neliší od jiných věkových skupin, ale odlišuje se v léčebném přístupu. Vzhledem k vícečetným onemocněním se snažíme o jednoduchý léčebný režim. Důležitá je také volba inhalačních léků. Do edukace správné inhalační techniky zapojujeme i rodinu a správnou inhalaci opětovně kontrolujeme. [30]

3.8.3.11. Astmatický ekvivalent

Vyskytuje se většinou u mladších osob. Projevují se záchvaty dráždivého suchého kašle, který se zhoršuje většinou pravidelně v časných ranních hodinách. Kašel nelze ovlivnit antitusiky, částečně lze ovlivnit antiastmatiky a nejlépe antihistaminiky. V záchvatu kašle cítí nemocní obvykle lehkou dušnost a někdy zaslechnou i pískoty. Mimo záchvatů kašle nejsou žádné dechové potíže. U části těchto osob se po různě dlouhé době objeví typické astmatické záchvaty. Znalost tohoto projevu a jeho odhalení musí být podnětem k podrobnému klinickému a laboratornímu vyšetření. [26]

3.9. Průběh, komplikace a prognóza

3.9.1. Průběh

- stav bez příznaků - astma přetrvává i při nepřítomnosti příznaků a významné bronchiální obstrukce ve formě mírného zánětu dýchacích cest a průduškové hyperreaktivity
- exacerbace, astmatický záchvat - nejčastější průběh astmatu představuje občasný výskyt exacerbací; jako časté jsou označeny exacerbace vyskytující se více než 2x ročně po tři sobě jdoucí roky
- úmrtí na astma - častěji jsou postiženi starší pacienti, kuřáci, převahu tvoří ženy [8]

3.9.2. Komplikace

Četnost a závažnost komplikací astmatu klesá s úrovní jeho kontroly a vzrůstá s jeho tíží:

- úmrtí na astma - v izolovaném astmatickém záchvatu velmi vzácné
- progresse tíže astmatu - nevhodná léčba, zvláště nenasazení protizánětlivých léků, špatný výběr inhalačního systému, nesprávná inhalační technika, snížená compliance (míra, s jakou subjekty účastníci se farmakoterapie dodržují doporučení, ustanovení a příslušná pravidla, která se k farmakoterapii vztahují) a adherence k léčbě (rozsah, ve kterém se pacientovo chování shoduje s radami zdravotníka), nedodržování nefarmakologické prevence
- akutní či chronická respirační insuficience
- akutní a chronické cor pulmonale - velmi vzácné komplikace

- spontánní pneumothorax - dojde k protržení alveolární stěny a následné vniknutí vzduchu do pleurální dutiny.
- emfyzém plic
- psychické, psychologické a sociální komplikace astmatu [8, 31, 32, 33]

3.9.3. Prognóza

Prognóza je určována četností záchvatů a komplikacemi. Smrt v záchvatu je řídká. Pokud je ale astma včas diagnostikováno, včas účinně léčeno, je dobrá compliance a adherence k léčbě, jsou dodržována režimová opatření, je vhodné pracovní zařazení a pacient nekouří je prognóza velmi dobrá, s výjimkou případů obtížně léčitelného astmatu. Astma je sice celoživotní a nevléčitelnou nemocí, avšak dobře léčitelnou.

[8, 9, 17]

4. Farmakoterapie asthma bronchiale

4.1. Cíl léčby

Hlavním cílem léčby je astma pod dobrou kontrolou, které má tyto charakteristiky:

- minimální/žádné chronické příznaky, včetně příznaků nočních (nejvýše 2x týdně se vyskytující)
- jen ojedinělé akutní exacerbace
- žádné urgentní návštěvy lékaře
- minimální potřeba záchranné bronchodilatační léčby (nejvýše 2x týdně se vyskytující)
- pacient je schopen neomezené fyzické aktivity včetně sportu
- normální funkce plic, včetně snížení variability vrcholové výdechové rychlosti pod 20 %
- žádné nebo jen minimální nežádoucí účinky léků [8, 9]

4.2. Plán péče o pacienta

Léčba bronchiálního astmatu je komplexní postup zahrnující kromě vlastní medikamentózní léčby řadu dalších aspektů. K tomu, aby se dosáhlo astmatu pod dobrou kontrolou, byl vytvořen program o šesti hlavních bodech:

1. vzdělání pacientů a výchova k partnerství v kontrole nemoci
2. posuzování a monitorování závažnosti astmatu podle příznaků a měřením funkce plic
3. vyhnutí se nebo kontrola spouštěcích faktorů, které způsobují astmatický záchvat
4. vytvoření individuálního plánu dlouhodobé léčby
5. vytvoření léčebného plánu pro akutní astmatický záchvat
6. pravidelně poskytovat správnou následnou péči [8, 9, 34]

Součástí pravidelných kontrol je nejen fyzikální vyšetření a vyšetření plicní funkce nemocného, ale i kontrola a upevňování jeho získaných návyků a vědomostí. Tyto kontroly jsou prováděny v odborné ambulanci pneumologa nebo alergologa, který také na počátku onemocnění verifikuje diagnózu. Průběžnou lékařskou péčí a dohled nad dodržováním léčebných plánů může vykonávat i praktický lékař.

Dnešní léčebné možnosti dovolují zbavit naprostou většinu astmatiků téměř všech potíží a do značné míry také zamezit přirozené progresi nemoci. Základní principy a praktické použití farmakologické léčby jsou v zásadě velmi jednoduché.

Zabránění vzniku a rozvoji zánětlivých změn je kauzálním, preventivním způsobem léčby.

Zklidnění (akutních) potíží z bronchiální obstrukce je léčbou úlevovou, symptomatickou.

Nemocný požaduje především rychlou úlevu od potíží, tj. symptomatickou léčbu, lékař jej však musí přesvědčit o nutnosti preventivních opatření léčby, a to i v době, kdy pacient zvláštní obtíže nepociťuje.

Ani jedna stránka léčby se nesmí podcenit, obě spolu v mnoha ohledech souvisí a prolínají se. Podcenění kauzální protizánětlivé léčby vede k nepozorované pozvolné progresi nemoci, podcenění symptomatické léčby potíží vede k nespokojenosti pacienta a ztrátě jeho důvěry a spolupráce. [9, 11]

4.3. Preventivní antiastmatika

Tyto léčiva mají protizánětlivé účinky, a proto představují hlavní a nejdůležitější složku léčby perzistujícího astmatu. Jejich podávání se označuje jako udržovací nebo dlouhodobá medikace. Preventivní astmatika je nutné brát pravidelně, každodenně a dlouhodobě i při zmírnění či vymizení potíží. [9, 12]

4.3.1. Inhalační kortikosteroidy

Inhalační kortikosteroidy (IKS) zasahují do patogeneze vzniku a rozvoje astmatu, resp. tlumí jeho dominantní, zánětlivou složku. Zabraňují tak vzniku ireverzibilních změn, které doprovázejí a zhoršují neléčené nebo nedostatečně léčené astma. V současné době jsou nejúčinnějšími protizánětlivými antiastmatiky - jejich příchod znamenal revoluci ve farmakoterapii astmatu. Byla prokázána jejich účinnost na zlepšení plicní funkce, snížení bronchiální hyperreakivity, zmírnění příznaků, redukci frekvence a tíže exacerbací a zlepšení kvality života. Jsou indikovány u všech nemocných, kteří mají příznaky perzistujícího astmatu. Je prokázáno, že pravidelné dlouhodobé užívání i malých dávek inhalačních kortikosteroidů snižuje mortalitu astmatu. Přerušením léčby dochází ke zhoršení choroby. [12, 35]

Pro jejich použití platí následující zásady:

- protizánětlivá terapie má být zahájena co nejdříve

- dává se přednost inhalačním aplikačním formám
- doporučuje se začínat vyššími dávkami, které se postupně snižují na nejnižší ještě účinné dávky
- ke snižování dávek je vhodné přistupovat až po spolehlivě potvrzené stabilizaci (kompenzaci) astmatu, při profylaktickém dlouhodobém inhalačním podávání u perzistujícího astmatu obvykle nejdříve po zhruba 3 měsících jejich aplikace

Nežádoucí účinky se při této aplikační cestě objeví málokdy, jsou hlavně lokální, nejčastěji to může být chrapot, orofaryngeální kandidóza, příležitostný kašel z podráždění dýchacích cest. Infekcím lze předejít, jestliže se inhaluje před jídlem anebo jestliže se po aplikaci glukokortikoidu ústa vypláchnou vodou. Také použití inhalační komůrky, zejména však rozprašování prášku v inhalátoru, snižují množství glukokortikoidů, které se zachytí bezúčelně na sliznici např. nosohltanu. Riziko systémových nežádoucích účinků je oproti systémovému podávání kortikoidů výrazně nižší a závisí na dávce a délce podávání. Tyto látky však procházejí placentou a do mléka, proto se v těhotenství a v době kojení i inhalačně podávané kortikosteroidy užívají pouze tehdy, pokud předpokládaný prospěch vysoce převažuje nad případným rizikem. [36, 12, 35]

Kortikosteroidy se liší v potenci a biologické dostupnosti po inhalaci a dalších farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech. Tab. 6 ukazuje přibližné ekvipotentní dávky IKS pro děti starší 5 let a pro dospělé. Denní dávka 400-500 µg beclomethasondipropionátu nebo jeho ekvivalentu přinese dobrou kontrolu astmatu u většiny pacientů. Přejít na vysoké dávky IKS přináší jen malé další zlepšení kontroly astmatu, ale zvyšuje se riziko nežádoucích účinků. Před zvýšením dávky IKS je preferováno rozšíření léčby o léky z jiné třídy preventivních antiastmatik. [8]

IKS/dávka	Nízká	Střední	Vysoká
beclomethason - CFC	200-500	500-1000	> 1000
beclomethason - HFA	100-500	250-500	> 500
budesonid - DPI	200-600	600-1000	> 1000
flutikason	100-500	250-500	> 500
flunisolid	500-1000	1000-2000	> 2000
momethason	200-400	400-800	> 800
triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	> 2000

CFC - aplikace z dávkovacího aerosolu, kde je hnacím plynem chloroflourokarbon, HFA - aplikace z dávkovacího aerosolu, kde je hnacím plynem hydrofluoroalkan, DPI - aplikace inhalačním systémem pro práškovou formu léku (Turbuhaler)

Tab. 6 - Odhad ekvipotentních dávek inhalačních kortikosteroidů (v g) - děti starší 5 let a dospělí [8]

Beclomethasondipropionát (BDP)

Je na trhu nejdéle, používá se ve formě dipropionátu, aktivní je však teprve jeho metabolit beclomethasonmonopropionát, proto je BDP tzv. prodrug. Denní dávka se obvykle aplikuje rozdělená do 2 až 4 dílčích dávek. Účinek se obvykle dostaví postupně v průběhu jednoho týdne. [8, 35]

Budesonid (BUD)

Má mezi IKS specifickou nitrobuněčnou farmakokinetiku, která umožňuje jeho podávání do dávky 400 µg pouze 1xdenně. Jeho biologickou dostupnost a plazmatické koncentrace po inhalační aplikaci zvyšuje cimetidin. [8, 35]

Flutikasonpropionát (FP)

Má ze všech IKS nejsilnější protizánětlivé účinky. Je vysoce lipofilní, má velkou afinitu ke glukokortikoidním receptorům. Denní dávky má oproti BDP poloviční, aplikují se ve dvou dílčích dávkách. [8, 35]

Ciclesonid (CIC)

Je novým inhalačním kortikosteroidem, který má protizánětlivou účinnost mezi budesonidem a flutikasonem. CIC má buněčnou farmakokinetiku jako BUD, což mu umožňuje podávání 1x denně dávku 80-160 µg. CIC je prodrug, který je sám o sobě inaktivní a který je na místní úrovni v dýchacích cestách aktivován nitrobuněčnými

esterázami na aktivní metabolit desisobutyryl-ciclesonid. CIC má ze všech IKS nejlepší bezpečnostní profil, pokud vstoupí do oběhu, je vysoce vázaný na proteiny (99 %) a rozsáhle metabolizován játry, což vede k velmi nízké systémové expozici. [8, 37]

Momethason (MT)

Je lipofilní kortikosteroid s vysokou afinitou ke glukokortikoidním receptorům a s celkem nízkou biologickou dostupností. Podává se ve formě prášku k inhalaci ústy, dvakrát denně, nebo jednou denně večer. [35, 38]

V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 7.

Název látky	Léky s látkou	Dávka [µg]	Poznámka
Beclometason propionát	Becloforte Inhaler [®]	250	inhalační přípravek
	Beclomet Easyhaler [®]	200	
	Becodisks [®]	100, 200, 400	
	Becotide Inhaler [®]	50	
	Clenil [®] Jet	250	
	Clenil [®] Spray	50, 100, 250	
	Ecobec [®]	50, 100, 250	
	Ecobec Easi-Breathe [®]	100, 250	
	Ecobec Easi-Breathe Trio [®]	50, 100, 250	
	Combair [®]	100/6	
	Formodual [®]		
Budesonid	Budesonide-Ingers Inhal [®]	100, 200, 400, 800	inhalační přípravek
	Budair [®]	200	
	Budair [®] Jet	200	
	Giona Easyhaler [®]	100, 200, 400	
	Miflonid [®]	200, 400	
	Pulmax [®]	100, 200, 400	
	Pulmicort [®]	-	
	Pulmicort Turbuhaler [®]	100, 200, 400	inhalační přípravek
	Ribuspir [®] , Ribuspir [®] Jet	200	
	Symbicort Turbuhaler [®]	100/6, 200/6, 400/12	
Ciclesonid	Alvesco 160, 80 Inhaler [®]	80, 160	inhalační přípravek
Fluticason propionát	Flixotide Inhaler N [®]	50, 125, 250	inhalační přípravek
	Flixotide Diskus [®]	100, 250, 500	
	Flixotide Nebule [®]	-	0,5 mg/ml, 2 mg/ml, aplikován nebulizátorem
	Duaspir Diskus [®]	50/100, 50/250, 50/500	fixní kombinace flutikason/salmeterol
	Seretide Inhaler [®]	25/50, 25/125, 25/250	
	Seretide Diskus [®]	50/100, 50/250, 50/500	
Mometason furoas	Asmanex [®]	200	inhalační přípravek

Tab. 7 – Inhalační kortikosteroidy [12, 39]

4.3.2. Systémové kortikosteroidy

Mají na rozdíl od IKS výrazné vedlejší účinky, proto je dlouhodobá terapie nežádoucí. V rámci preventivní léčby se proto užívají pouze u těžkého perzistujícího astmatu, tj. u astmatu, které není pod kontrolou. K dispozici jsou perorální, injekční a rektální lékové formy. V současné době se dává přednost perorální lékové formě podávané v jedné ranní dávce nebo alternativně obden ráno. Z perorálních léků jsou preferovány prednison, prednisolon nebo methylprednisolon pro jejich minimální mineralokortikoidní účinek, relativně krátký poločas účinku a omezený účinek na příčně pruhovaný sval.

Nežádoucí účinky jsou značné: ovlivnění imunitních reakcí, snížení fibroplastických procesů (zpomalení hojení ran, atrofie podkoží a kůže), diabetogenní účinek, ovlivnění centrální nervové soustavy (nespavost, motorický neklid, vertigo, deprese, mánie), vliv na pohybové ústrojí (steroidní myopatie, osteoporóza), kardiovaskulární (hypertenze, urychlení vývoje aterosklerózy, zvýšená koagulabilita, edémy) metabolické (hyperlipidemie, hypercholesterolemie) a endokrinní (útlum růstu dětí, pokles potence a libida u mužů, útlum osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinová kůra). [8, 12]

V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 8.

Název látky	Léky s látkou	Dávka [mg]	Poznámka
Methylprednisolon	Medrol [®]	4, 16, 32, 100	tbl; udržovací terapie i akutní exacerbace
	Solu-Medrol [®]	40, 125, 250, 500, 1000	prášek pro přípravu inj. sol.; udržovací terapie i akutní exacerbace
	Depo-Medrol [®]	40	inj. sus.; udržovací terapie
Prednison	Prednison léčiva [®]	5, 20	tbl; udržovací terapie i akutní exacerbace
	Rectodelt [®]	100/čípek	akutní exacerbace
Triamcinolon	Triamcinolon léčiva [®]	4	tbl; udržovací terapie i akutní exacerbace

Tab. 8 – Systémové kortikosteroidy [12, 39]

4.3.3. Inhalační β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem

Jsou to bronchodilatační látky, jejichž účinek trvá nejméně 12 hodin. Podobně jako ostatní β_2 mimetika relaxují hladké svalstvo dýchacích cest, zlepšují mukociliární clearance, snižují vaskulární permeabilitu a mohou modulovat uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů. Při dlouhodobé léčbě vykazují malý protizánětlivý účinek.

Léčba inhalačními β_2 mimetiky přináší srovnatelný nebo lepší bronchodilatační účinek než léčba perorálními β_2 mimetiky.

Léčba LABA má přednost před zvýšením dávky inhalačních kortikosteroidů v případě, že léčba standardní úvodní dávkou inhalačních kortikosteroidů nedokázala zajistit dobrou kontrolu astmatu. Protože dlouhodobá léčba LABA nemá vliv na perzistující zánětlivé změny u astmatu, měly by být tyto léky vždy kombinovány s IKS. Přidání LABA v každodenním režimu k IKS zlepšuje symptomové skóre, snižuje výskyt nočních příznaků, zlepšuje plicní funkci, snižuje užívání inhalačních β_2 mimetik s rychlým nástupem účinku a snižuje počet exacerbací.

Léčba LABA způsobuje ve srovnání s perorální aplikací menší nežádoucí účinky, ale i tak se při inhalaci účinných dávek dostávají do cirkulace a způsobují nežádoucí účinky jako jsou tachykardie, palpitace, periferní vazodilatace, třes kosterních svalů a hypokalemie.

Mezi používané zástupce patří formoterol a salmeterol. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 9. [8, 12, 40]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [μg]	Poznámka
Formoterol	Atimos [®]	12	inhalační přípravek
	Foradil [®]	12	
	Forair [®]	12	
	Formano [®]	12	
	Formoterol Easyhaler [®]	12	
	Formoterol-ratiofarm [®]	12	
	Formovent [®]	12	
	Oxis Turbuhaler [®]	4,5 a 9	
	Symbicort Turbuhaler [®]	100/6, 200/6, 400/12	fixní kombinace budesonid/formoterol
	Combair [®]	100/6	fixní kombinace beclometason/formoterol
Formodual [®]	100/6		
Salmeterol	Serevent Diskus [®]	50	inhalační přípravek
	Serevent Inhaler [®]	25	
	Duaspir Diskus [®]	50/100, 50/250, 50/500	fixní kombinace flutikason/salmeterol
	Seretide Inhaler [®]	25/50, 25/125, 25/250	
	Seretide Diskus [®]	50/100, 50/250, 50/500	

Tab. 9 - Inhalační β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem [12, 39]

4.3.4. Perorální β_2 mimetika

Mechanismus účinku a indikace v dlouhodobé léčbě astmatu mají stejný jako inhalační LABA. Nežádoucí účinky jsou stejné, ale větší intenzity a častější. Mezi

zástupce patří clenbuterol a procaterol, jsou to sice β_2 mimetika s krátkodobým účinkem, ale podávají se po 12 hodinách a nejsou tedy určena k léčbě akutního bronchospazmu.

V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 10. [8, 12]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [μg]	Poznámka
Clenbuterol	Spiropent [®]	1 μg /1 ml	sirup
		20 μg /tbl.	tablety
Procaterol	Lontermin [®]	5 μg /1 ml	sirup
		50 μg /tbl.	tablety

Tab. 10 - Perorální β_2 mimetika [12, 39]

4.3.5. Fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu s inhalačním β_2 mimetikem s dlouhodobým účinkem

Relativně nedávno bylo prokázáno, že má tato kombinace velmi příznivé terapeutické účinky. IKS pravděpodobně zvyšují expresi β_2 receptorů, čímž zabraňují rozvoji tolerance, která by mohla nastat při dlouhodobé monoterapii β_2 mimetiky. Inhalační β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA) na druhou stranu připravují k vazbě kortikosteroidní receptor, který je vázán v cytosolu v inaktivní formě. Tím je usnadněn vznik aktivního komplexu kortikosteroid-receptor za přítomnosti menšího množství kortikosteroidu. Logickým vyústěním těchto poznatků bylo zavedení fixní kombinace, kdy jsou IKS a LABA aplikovány současně z jednoho inhalátoru. Účinek fixní kombinace není pouze aditivní, ale i amplifikační, což často umožňuje podávat nižší dávky jednotlivých složek, než by vyžadovalo podávání oddělené. Fixní kombinace je nejúčinnější kombinací preventivních antiastmatik, jejím včasným a dlouhodobým podáváním lze dokonce u části nemocných dosáhnout úplné kontroly astmatu spočívající v redukci příznaků, zlepšení funkce plic, snížení počtu exacerbací a zlepšení kvality života. U této fixní kombinace je dále výhodou jednodušší užívání, tím je zvýšena compliance a adherence k léčbě.

V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 11. [8, 12, 53]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [mg]	Poznámka
fluticason/salmeterol	Duaspir Diskus [®]	50/100, 50/250, 50/500	inhalační přípravek
	Seretide Inhaler [®]	25/50, 25/125, 25/250	
	Seretide Diskus [®]	50/100, 50/250, 50/500	
beclomethason/formoterol	Combair [®]	100/6	inhalační přípravek
	Formodual [®]	100/6	
budesonid/formoterol	Symbicort Turbuhaler [®]	100/6, 200/6, 400/12	

Tab. 11 - Fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu s inhalačním β_2 mimetikem s dlouhodobým účinkem [12, 39]

4.3.6. Kromony

Mechanismu účinku těchto látek není ani dnes zcela podrobně znám. Stabilizují membrány žírných buněk (a zřejmě i bazofilů a eozinofilů), snižují tak degranulaci mastocytů po různých podnětech, včetně interakce antigenu s IgE protilátkami vázanými na buňky. Potlačují kašel a bronchokonstrikci po tělesné zátěži, při inhalaci studeného vzduchu a při dráždění vzdušnými polutanty. Nemají bronchodilatační účinky, používají se pouze pro preventivní udržovací léčbu lehkého a středně těžkého perzistujícího astmatu. U chronického bronchiálního astmatu alergického charakteru snižují při pravidelném podávání bezprostřední obtíže i frekvenci a intenzitu záchvatů a umožňují omezování ostatní antiastmatické medikace. Příznivý efekt se dostavuje až po několika týdnech terapie. Kromony jsou podávány pouze inhalačně, při perorálním podání se z gastrointestinálního traktu nevstřebávají a jsou spíše lékem druhé volby.

Nežádoucí účinky jsou minimální a jsou omezeny na místo aplikace - podráždění horních cest dýchacích, kašel, popřípadě bronchospasmus. Občas se vyskytuje únava, závrať a bolest hlavy, bolestivost a otok kloubů. Četnost výskytu těchto účinků je však velmi malá.

Mezi zástupce patří nedokromil a kromoglykát sodný. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 12. [8, 12, 41, 35]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [mg]	Poznámka
Nedokromil	Tilade Mint [®]	2	pouze inhalačně (nevstřebává se z GIT)
Kromoglykát sodný	Nalcrom [®]	100	tobolky

Tab. 12 - Kromony [12, 39]

4.3.7. Antileukotrieny

Tyto látky antagonizují účinky leukotrienových mediátorů zánětu. Leukotrieny jsou látky pocházející z buněčných membrán mastocytů. Působí vazodilatačně, bronchokonstrikčně a prozánětlivě. Užívané antileukotrieny jsou kompetitivní antagonisté cysteinylových leukotrienů na leukotrienových receptorech (montelukast, zafirlukast) nebo inhibitory syntézy leukotrienů, jejichž působení je zprostředkováno blokadou aktivity 5-lipoxygenázy (zileuton). Antagonisté leukotrienových receptorů blokují cysteinyl-leukotrienový receptor hladkých svalů dýchacích cest a ostatních buněk, a tím inhibují účinky cysteinyl- leukotrienů uvolňovaných z mastocytů a eozinofilů. Výsledkem tohoto mechanismu je malý bronchodilatační účinek a redukce bronchokonstrikce indukované alergenem a námahou.

V léčbě astmatu jsou indikovány u lehkého perzistujícího astmatu v monoterapii nebo jako aditivní léky k IKS u ostatních forem perzistujícího astmatu, zejména u astmatu vyvolaného kyselinou acetylsalicylovou, účinné bývají též u ponámahového astmatu. U nemocných s těžkým perzistujícím astmatem mohou antileukotrieny snížit potřebnou dávku kortikosteroidů podávaných celkově. Podávají se perorálně ve formě tablet, žvýkacích tablet nebo granulí. Účinek se dostaví až za několik dní.

Nežádoucí účinky jsou mírné - bolest hlavy, nauzea, ztráta chuti k jídlu, bolestivost v horní části žaludku, malátnost, vyrážka a svědění. Po podání zafirlukastu může výjimečně nastat zvýšení koncentrace jaterních aminotransferáz.

Mezi zástupce patří montelukast, zafirlukast. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 13. [8, 12, 42, 43, 44]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [mg]	Poznámka
Montelukast	Singulair 4 Mini [®]	4	žvýkací tablety
	Singulair 5 Junior [®]	5	žvýkací tablety
	Singular 10 [®]	10	potahované tablety
	Singulair 4 [®] Granule	4	granule
	Eonic [®]	10	potahované tablety
		4	žvýkací tablety
	Montelukast Teva [®]	10	potahované tablety
		4,5	žvýkací tablety
Monteratio [®]	10	potahované tablety	
	4,5	žvýkací tablety	
Zafirlukast	Accolate [®]	20	Potahované tablety

Tab. 13 - Antileukotrieny [12, 39]

4.3.8. Antihistaminika II. generace (H₁-antagonisté)

Mechanismus působení perorálních antialergických H₁-antihistaminik na astma není dosud jasně určen, ale je ověřeno, že mají některé inhibiční účinky na alergickou odpověď. Jsou indikována pouze při koincidenci astmatu a alergické rýmy. Vzhledem k protizánětlivým účinkům mohou mít určitý význam v terapii sezónního pylového astmatu. Používají se hlavně perorálně.

Nežádoucí účinky některých antihistaminik II. generace zahrnují stále ještě sedaci, zvláště v úvodním období léčby. Ketotifen může způsobovat zvýšení tělesné hmotnosti.

Mezi zástupce patří ketotifen, desloratadin, levocetirizin, rupatadin. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 14. [8, 12, 40]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [mg]	Poznámka	
Desloratadin	Aerinaze [®]	2,5	tablety	Při léčbě samotného astmatu se nepoužívají → pouze podpůrná léčba při koexistenci alergické rýmy a astmatu
	Aerius [®]	0,5 mg/ml	sirup, roztok	
		2,5, 5	tablety	
	Azomyr [®]	0,5 mg/ml	sirup, roztok	
		2,5, 5	tablety	
	Neoclarityn [®]	0,5 mg/ml	sirup, roztok	
2,5, 5		tablety		
Ketotifen	Ketof [®]	1 ml/5 ml	sirup	
	Ketotifen AL [®]	1	kapsle	
Levocetirizin	Xyzal [®]	5, 10	tablety	
	Lecivriens [®]	5		
	Levocetirizin Actavis Sintir [®]	5		
Rupatadin	Tamalis [®]	10		

Tab. 14 - Antihistaminika II. generace (H₁-antagonisté) [12, 39]

4.3.9. Specifická alergenová imunoterapie

Alergická povaha některých forem astmatu vede k použití specifické hyposenzibilizační léčby (SIT). Hyposenzibilizační alergeny jsou přípravky obsahující alergenové extrakty určené k diagnostickým kožním testům nebo ke specifické imunoterapii. Účinek terapie bývá mnohdy jen částečný, léčení zdlouhavé (roky), vyžadující specializované alergologické pracoviště.

Ve spojení s podáním SIT se mohou objevit místní i systémové nežádoucí účinky. Místní reakce po injekci mohou být v různém rozsahu od okamžitě vzniklých minimálních pupenů a zarudnutí až po rozsáhlou bolestivou opožděnou alergickou reakci. [8, 35]

4.3.10. Rekombinantní monoklonální protilátka proti imunoglobulinu E

Léčba monoklonálními protilátkami se někdy též označuje termínem biologická léčba. Omalizumab se podává subkutánně, je aplikován jednou za 2-4 týdny. Váže se na IgE a zabraňuje tak jeho vazbě na receptory buněk účastnících se rozvoje zánětu. Je určen pro léčbu středně těžkého a těžkého perzistujícího astmatu u dospělých a mladistvých (12 let a výše), jehož příznaky jsou nedostatečně kontrolované IKS. Omalizumab prokazatelně snižuje počet exacerbací a zlepšuje dlouhodobou kontrolu nad astmatem se snížením potřeby záchranné medikace a perorálních kortikosteroidů, zlepšuje kvalitu života a zlepšuje kontrolu komorbidit - alergické rýmy i dermatitidy. Léčbu je možné zahájit pouze u dospělých a dospívajících pacientů s astmatem prokazatelně zprostředkovaným imunoglobulinem E. Terapie směřuje k pacientům, kteří mají sníženou funkci plic s častými denními a nočními symptomy, popřípadě s těžkými exacerbacemi astmatu navzdory příslušné léčbě. [12, 45, 46]

Nežádoucí účinky jsou většinou mírné, nejčastěji se jedná o lokální reakce v místě vpichu (zčervenání, pálení, svědění, bolestivost či otok), méně často pak bolest hlavy a zvýšená náchylnost k infekcím.

Jediný zástupce na našem trhu je omalizumab a registrovaný lék XOLAIR. [12]

4.4. Rychle účinná úlevová antiastmatika

4.4.1. Inhalační β_2 mimetika s rychlým nástupem účinku

Relaxují hladké svaly průdušek, podporují mukociliární clearance a snižují vaskulární permeabilitu; na zánětlivé změny v průduškách nemají žádný vliv. S výjimkou speciálních situací, kdy pacient není schopen inhalace, je třeba vždy dát přednost inhalační formě podávání. Účinek nastupuje do několika minut (15-20) po aplikaci a přetrvává 4-6 hodin. Jsou tedy určeny ke krátkodobému zmírnění bronchokonstrikce a zlepšení ventilační funkce. Nověji se k těmto bronchodilatancím řadí i formoterol, který má sice dlouhé trvání účinku, tj. minimálně 12 hodin, má však rychlý nástup.

Léčba inhalačními β_2 mimetiky s rychlým nástupem účinku (SABA) je v navození bronchodilatace srovnatelná nebo lepší než léčba perorálními léky a má i méně nežádoucích účinků. Inhalační β_2 mimetika s rychlým nástupem účinku jsou léky volby pro léčbu akutní exacerbace astmatu, používají se jako monoterapie při intermitentním astmatu, v kombinaci s dalšími léčivy u lehkých a středně těžkých forem astmatu

perzistujícího. Potřeba často opakovaného podávání krátkodobě účinných β_2 mimetik svědčí o tom, že astma není terapeuticky zvládnuto.

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u inhalačních sympatomimetik s dlouhodobým účinkem.

Mezi zástupce patří salbutamol, terbutalin, fenoterol a formoterol. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 15.

[8, 12, 35]

Název látky	Léky s látkou	Dávka	Poznámka
Salbutamol	Buventol Easyhaler [®]	100, 200 μ g	inhalační přípravek
	Ecosal Easi-Breathe [®]	100 μ g	
	Ecosal Easi-Breathe Trio [®]		
	Ecosal Inhaler [®]		
	Salbutamol WZF Polfa [®]	2 mg, 4 mg	tablety
	Ventolin	2 mg	sirup
	Ventolin Inhaler N [®]	100 μ g	inhalační přípravek
	Ventolin roztok k inhalaci [®]	5 mg/1 ml	
	Ventilastin Novolizer [®]	100 μ g	
Terbutalin	Bricanyl [®]	0,5 mg/1 ml	inj. sol.
	Bricanyl Turbuhaler [®]	0,5 mg	prášek pro inhalaci
Fenoterol	Berotec N [®]	100 μ g	inhalační přípravek
	Berodual [®]	10/5 μ g	fixní kombinace
	Berodual N [®]	50/20 μ g	fenoterol/ipratropium
Formoterol	Atimos [®]	12 μ g	formoterol fumarát dihydrát
	Foradil [®]	12 μ g	
	Formano [®]	12 μ g	
	Formoterol-ratiopharm [®]	12 μ g	formoterol fumarát
	Formovent [®]	12 μ g	
	Oxis Turbuhaler [®]	4,5, 9 μ g	formoterol fumarát dihydrát
	Combair [®]	100/6	fixní kombinace
	Formodual [®]	100/6	beclometason/formoterol
	Symbicort Turbuhaler [®]	100/6, 200/6, 400/12	fixní kombinace budesonid/formoterol

Tab. 15 - Inhalační β_2 mimetika s rychlým nástupem účinku [12, 39]

4.4.2. Inhalační anticholinergika

Jsou to bronchodilatancia inhibující účinek acetylcholinu uvolňovaného z cholinergních nervů v dýchacích cestách. Po inhalaci navozuje bronchodilataci snížením vnitřního vagového cholinergního tonu dýchacích cest a také blokuje bronchokonstrikční reflex vyvolaný inhalačními iritancii. Nepotlačují však časnou ani pozdní alergickou odpověď a nemají žádný vliv na zánět dýchacích cest.

Ipratropium bromid je sloučenina s kvartérním dusíkem, proto prochází špatně přes bariéry a aplikuje se pouze inhalačně. Při tomto způsobu podání zůstává relativně dlouho v bronších, takže při použití lokálně účinných dávek se stěží vyvine celkový účinek. U astmatiků má menší bronchodilatační účinek než inhalační β_2 mimetika a všeobecně má pomalejší nástup účinku, kdy je dosaženo maximálního účinku za 30-60 minut a doba trvání je 6-8 hodin. Při terapii astmatu se osvědčila jeho kombinace s β_2 mimetiky (např. fenoterol) a je považován za alternativní bronchodilatační lék pro nemocné, kteří zažili výskyt nežádoucích účinků β_2 mimetik s rychlým nástupem účinku.

Tiotropium bromid je inhalační, selektivní, kompetitivní reverzibilní antagonist M₁ a M₃ cholinergních receptorů s dlouhodobým 24 hodinovým účinkem. Používá se především při dlouhodobé terapii chronické obstrukční plicní nemoci.

Nežádoucí účinky jsou nejčastěji spojeny se suchostí a hořkou chutí v ústech. Při aplikaci ipratropia je nutno vyvarovat se kontaktu preparátu s očima. Vysoké dávky léku mohou způsobit potíže u nemocných s hyperplazií prostaty nebo s obstrukcí hrdla močového měchýře.

Mezi zástupce patří ipratropium bromid. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 16. [8, 12, 35, 36]

Název látky	Léky s látkou	Dávka	Poznámka
Ipratropium	Atrovent 0,025 % [®]	250 µg/1 ml	inhalační přípravek
	Atrovent N [®]	20 µg	
	Berodual [®]	10/5 µg	
	Berodual N [®]	50/20 µg	

Tab. 16 - Inhalační anticholinergika [12, 39]

4.4.3. Systémové kortikosteroidy

Jako úlevová antiastmatika se krátkodobě podávají perorálně nebo parenterálně. I přes pomalý nástup účinku (4-6 hodin) jsou důležitými léky v léčbě akutní exacerbace astmatu, protože působí preventivně proti progresi exacerbace, snižují potřebu urgentní návštěvy ambulancí a hospitalizace a působí preventivně proti časnému relapsu po ukončení akutní léčby. Když dojde k vymizení akutních příznaků, je možno kortikosteroidy vysadit nebo jejich dávku snížit za předpokladu, že byla započata a pokračuje léčba IKS.

Nežádoucí účinky systémových kortikosteroidů běžně nebyly během krátkodobé léčby pozorovány. [12]

4.4.4. Methylxanthiny

Mezi preventivní antiastmatika patří perorální formy theofyllinů. Theofylliny jsou bronchodilatační léky, které mají extrapulmonární účinky včetně účinku protizánětlivého. Bronchodilatační účinek theofyllinů spočívá v inhibici fosfodiesterázy – dochází k hromadění cAMP a cGMP, a tím k relaxaci buněk hladkého svalu. Theofylliny jsou především používány jako aditivní bronchodilatancia u pacientů se středně těžkým astmatem, podávají se intravenózně při akutní exacerbaci astmatu. Některé theofylliny v retardované formě se používají k profylaxi záchvatů (např. perorální přípravek užívaný večer, aby se zabránilo nočnímu záchvatu astmatu), tedy tuto formu lze zařadit mezi preventivní antiastmatika.

Theofylliny mohou ve vysokých dávkách způsobovat signifikantní nežádoucí účinky, kterým se lze všeobecně vyhnout přiměřeným dávkováním a monitorováním díky poměrně úzké terapeutické šíři. Theofyllinová intoxikace postihuje mnoho ústrojí. Hlavními příznaky jsou nauzea, zvracení, gastroezofageální reflux, tachykardie, arytmie, stimulace dechového centra. Toxický účinek se obecně neprojevuje při sérových koncentracích pod 15 mg/ml.

Mezi zástupce patří theofyllin, aminofyllin a etofyllin. V současné době jsou na českém trhu registrovány tyto přípravky, tab. 17. [8, 12]

Název látky	Léky s látkou	Dávka [mg]	Poznámka
Theofyllin	Afonilum SR [®]	125, 250, 375, 500	Retardované tablety
	Euphyllin CR N [®]	100, 200, 300, 400	
	Theoplus [®]	100, 300	
Aminofyllin	Syntophyllin [®]	24/1 ml	Inj. sol.
Etofyllin	Oxyphyllin [®]	100 mg	tablety

Tab. 17 - Methylxanthiny [12, 39]

4.5. Schéma léčby

Rozhodnutí o způsobu léčby vychází ze zařazení pacienta do jednoho ze čtyř stupňů klasifikace astmatu podle závažnosti klinického stavu před zahájením léčby:

- intermitentní astma – pouze záchranná medikace podle potřeby
- perzistující astma všech dalších stupňů znamená indikaci dlouhodobé protizánětlivé léčby. Pro iniciální léčbu pak máme dvě alternativy:
 - stupňovité schéma - kdy určitému stupni astmatu odpovídá určitá paleta a dávkování léků, jakmile je dosaženo astmatu pod dobrou kontrolou a

tento stav je udržen minimálně tři měsíce, lze s dávkováním léků klesat na nejnižší úroveň, která ještě astma udrží pod dobrou kontrolou.

- o útočné schéma léčby - kdy je léčba razantnější a astma je rychleji pod dobrou kontrolou. Lze zahájit i krátkodobé, tj. max. čtrnáctidenní podávání perorálních kortikosteroidů v dávce 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu a současně podávat vyšší dávku inhalačních kortikosteroidů nebo inhalační fixní kombinaci. Krátkodobé podání perorálních kortikosteroidů lze, tak jako při exacerbaci astmatu, vysadit najednou. [8]

	Preventivní	Záchranná
Krok 1 Intermitentní	<ul style="list-style-type: none"> není potřeba 	<ul style="list-style-type: none"> krátkodobě působící inhalační β_2 mimetika dle potřeby k odstranění symptomů, ne častěji než 1x týdně inhalační krátkodobě působící β_2 mimetika, nebo kromoglykát před expozicí alergenům či námaze
Krok 2 Lehké perzistující	<ul style="list-style-type: none"> IKS v nízké dávce nebo metylxantiny s prodlouženým uvolňováním nebo kromoglykát, nedokromil nebo antileukotrieny 	<ul style="list-style-type: none"> krátkodobě působící inhalační β_2 mimetika dle potřeby k odstranění symptomů, ne častěji než 3-4x denně
Krok 3 Středně těžké perzistující	<ul style="list-style-type: none"> IKS v nízké až střední dávce + LABA nebo metylxantiny s prodlouženým uvolňováním nebo perorální dlouhodobě působící β_2 mimetika nebo antileukotrieny IKS ve vysoké dávce 	<ul style="list-style-type: none"> krátkodobě působící inhalační β_2 mimetika dle potřeby k odstranění symptomů, ne častěji než 3-4x denně
Krok 4 Těžké perzistující	<ul style="list-style-type: none"> IKS ve vysoké dávce + LABA + jeden či více z následujících přípravků: perorální dlouhodobě působící β_2 mimetika, metylxantiny s prodlouženým uvolňováním, antileukotrieny, kortikosteroidy perorálně 	<ul style="list-style-type: none"> krátkodobě působící inhalační β_2 mimetika dle potřeby k odstranění symptomů, ne častěji než 3-4x denně

Tab. 18 - Terapie astmatu podle tíže onemocnění [47]

4.6. Zvláštní terapeutické situace

4.6.1. Léčba astmatu v těhotenství

Prevalence astmatu u těhotných žen dnes dosahuje 8,5 % a stále vzrůstá. Nejdůležitější zásadou léčby astmatu v průběhu těhotenství je udržet onemocnění pod co nejlepší kontrolou. Nedostatečná kontrola astmatu budoucí matky je totiž pro plod podstatně nebezpečnější než antiastmatické léky. Důvodem je riziko nedostatečné oxygenace plodu, což může výrazně ohrožovat jeho vývoj. V graviditě se proto pokračuje v zavedené léčbě astmatu, namířené k co nejoptimálnější kontrole nemoci. Dle možností se používají léky, u kterých byla prokázána bezpečnost ve vztahu k plodu.

Z IKS je za nejbezpečnější považován budesonid. Akutní exacerbace je třeba důsledně a intenzivně léčit, základem jsou opět β_2 mimetika s rychlým nástupem účinku, podávání kyslíku a pokud je to nezbytné, lze nasadit krátkodobě i systémové kortikosteroidy. [9, 11]

4.6.2. Léčba astmatu a operační zákroky

Nedostatečná kontrola astmatu s bronchiální hyperreaktivitou, obstrukcí dýchacích cest a hypersekrecí hlenu predisponuje pacienta v případě chirurgického zákroku v celkové anestezii k operačním i pooperačním komplikacím. Vyšším rizikem jsou zákroky v oblasti hrudníku a horní břišní výkony. Vliv má také způsob anestezie, nejrizikovější je celková anestezie s endotracheální intubací.

K plánované operaci by mělo být astma pacienta pod dobrou kontrolou, s normální funkcí plic. Pokud jsou hodnoty FEV_1 před plánovaným chirurgickým zákrokem pod 80 % nejlepší hodnoty pacienta, doporučuje se 10-14 denní kúra systémovými kortikosteroidy před plánovaným operačním výkonem. Totéž platí pro pacienty s nestabilním astmatem. Po operaci je žádoucí dle možností systémové kortikosteroidy redukovat, resp. zcela vynechat, protože jejich podávání může zhoršovat hojení pooperačních ran. [9, 11]

5. Inhalační systémy

Při léčbě astmatu dětí i dospělých preferujeme inhalační podávání léků, neboť léčiva se dostávají přímo do dýchacích cest, kde rychle dosahují vysokých účinných koncentrací, přitom mají minimální nebo nemají žádné klinicky relevantní nežádoucí systémové účinky, protože je výrazně snížena jejich systémová biologická dostupnost a dávky léků jsou inhalační cestou podávány v řádu mikrogramů, zatímco jiné aplikační cesty vyžadují podávání v řádu miligramů. Preference inhalační cesty se týká jak léčiv určených k dlouhodobé, preventivní léčbě, tak i léčiv určených pro úlevovou, záchrannou aplikaci při akutních projevech nemoci.

Pro každého pacienta individuálně vybíráme účinný lék a vhodný inhalační systém, se kterým je třeba ho naučit správně zacházet a opakovaně kontrolovat jeho inhalační techniku. Nesprávná inhalační technika a nevhodně zvolený inhalační systém např. s ohledem na věk, kdy problémovou skupinou jsou malé děti do pěti let věku a na druhé straně senioři, mohou být příčinou léčebných neúspěchů. Proto je nutno při léčebném neúspěchu vždy nejprve zkontrolovat inhalační techniku a compliance nemocného a teprve potom případně změnit skladbu léčivých látek nebo jejich dávkování. [48, 49]

5.1. Typy inhalačních systémů

Česká terminologie jednotlivých inhalačních systémů je odvozena od terminologie anglické, uvedené v základním dokumentu Globální iniciativy pro astma: [49]

5.1.1. Aerosolové dávkovače (MDI)

Ke své činnosti využívají bezfreonové stlačené hnací plyny: [48]

Aerosolové dávkovače

MDI kladou nejvyšší nároky na správnou inhalační techniku a jsou také zatíženy největší chybovostí. Většina léčiv v MDI je rozpuštěna v roztoku, ale salbutamol je stále v suspenzi, stejně tak fixní kombinace salmeterolu a flutikasonu, kdežto beclometason, budesonid, ciklesonid, formoterol, ipratropium bromid i jeho kombinace s fenoterolem jsou rozpuštěny v roztoku. [49]



Obr. 7 - Aerosolový dávkovač [49]

Dechem aktivované aerosolové dávkovače

Dechem aktivované aerosolové dávkovače odstraňují problém s koordinací ruka - nádech, resp. ruka - mozek. Na našem trhu je k dispozici pouze Easi-Breathe, ke kterému může být připojen maloobjemový inhalační nástavec Optimiser. [49]



Obr. 8 - Easi-Breathe s Optimisirem (nástavec) [49]

Aerosolové dávkovače se zabudovanými maloobjemovými inhalačními nástavci

Syncroner Inhaler je aerosolový dávkovač s neoddělitelně zabudovaným inhalačním nástavcem, který zvyšuje podíl laminárního proudění, a tím snižuje ulpívání látky na stěnách dutiny ústní. Je určen pro inhalaci nedokromilu sodného.

Aerosolový dávkovač Jet Inhaler má již zabudovaný inhalační nástavec o obsahu cca 100 ml. Použití aerosolového dávkovače s inhalačním nástavcem nevyžaduje koordinaci aktivace aerosolového dávkovače s nádechem, výrazně snižuje orofaryngeální depozici za současného zvýšení plicní depozice účinné látky. Na našem trhu je Jet Inhaler zatím dostupný pouze v přípravku pro inhalaci beclometasonu. [49]



Obr. 9 - Jet Inhaler [49]



Obr. 10 - Syncroner Inhaler [49]

Inhalační nástavce na aerosolové dávkovače

Inhalační nástavce na aerosolové dávkovače odstraňují problémy s koordinací ruka - nádech, bez ohledu na jejich objem, což přináší výhodu pacientům, kteří nedokáží z jakýchkoliv důvodů správně používat MDI.

Velkoobjemové inhalační nástavce o objemu více jak 500 ml výrazně snižují orofaryngeální depozici léčiv, neboť dojde k zachycení velkých částic, ke snížení podílu velkých částic v aerosolu a ke snížení rychlosti pohybu částic aerosolu, nevýrazně zvyšují plicní depozici léčiva. Tím je zvýšena topická účinnost inhalačních přípravků a snížena četnost lokálních i systémových nežádoucích účinků, což je výhodné zvláště pro aplikaci IKS. Rovněž bylo klinicky prokázáno, že při léčbě exacerbace astmatu má podávání inhalačních bronchodilancií pomocí MDI s inhalačním nástavcem stejný účinek jako jejich aplikace pomocí nebulizátoru.

Výhodou inhalačních nástavců AeroChamber nebo OptiChamber je jejich univerzální použití pro různé typy náustků MDI, což umožňuje jejich vstupní otvor opatřený gumovou, přizpůsobivou a dobře těsnící manžetou. [49]



Obr. 11 - AeroChamber [50]



Obr. 12 - OptiChamber [51]

5.1.2. Inhalátory pro práškovou formu léku (DPI)

Inhalátory pro práškovou formu léku mají oproti MDI výhodu ve snadnějším použití, neboť se jedná o dechem aktivované inhalační systémy, a tudíž odpadá nutnost koordinace ruka - nádech a nemocný může vdechnout odměřenou dávku i několika vdechnutími. DPI jsou obecně doporučeny dětem od 6 let věku, ale lze je používat i pro mladší děti od věku 4 let. [49]

- Jednodávkové - Aerolizer a HandiHaler pro inhalaci prášku z kapslí, Inhalátor M se zásobníkem na 6 kapslí [48]

-



Obr. 13 - Aerolizer [49] Obr. 14 - HandiHaler [49] Obr. 15 - Inhalátor M [49]

- Mnohodávkové - Diskhaler (vyměnitelná cartridge pro 4-8 dávek), Diskus (dávkovací pásek), Airmax, Easyhaler a Turbuhaler (rezervoár dávek) [48]



Obr. 16 - Airmax [49] Obr. 17 - Diskhaler [49] Obr. 18 - Diskus [49]



Obr. 19 - Easyhaler [49]



Obr. 20 - Turbuhaler [52]

5.1.3. Nebulizátory

Nebulizátory generují tzv. vlhký aerosol a dělí se na:

- ultrazvukové - u nich je generován aerosol rozkmitáním piezoelektrického krystalu frekvencí 1,2-2,4 MHz, vibrace jsou přenášeny buď přímo, nebo tekutinou na nádobku s roztokem léčiva, a tím je generován aerosol. Jediným léčivem v suspenzi určeným k inhalaci pomocí nebulizátoru je budesonid.
- kompresorové - tj. tryskové nebulizátory, kterými lze nebulizovat roztoky, suspenze, ale i oleje, mají konstantní výkon s nepřetržitou produkcí aerosolu, což přináší velké ztráty při úniku léčiva do okolního vzduchu. Dechem asistované tryskové nebulizátory mají konstantní produkci aerosolu, která se zvyšuje při nádechu. S dechem synchronizované tryskové nebulizátory produkují aerosol pouze během nádechu. Další technické vylepšení představují tzv. AAD tryskové nebulizátory (adaptive aerosol delivery devices), které monitorují pacientův dechový vzor a pulzně produkují aerosol pouze během prvních 50 % nádechu. [49]



Obr. 21 - Nebulizátor [49]

6. Perspektivy farmakoterapie

Farmakoterapie je jedním ze základních pilířů léčby astmatu, díky efektivní farmakoterapii se astma stalo pro většinu pacientů velmi dobře léčitelnou nemocí. Tento příznivý trend je zjevný od zavedení IKS do léčby. IKS a LABA si v příštích 15 letech udrží v léčbě astmatu své výsostné postavení. Vývoj antiastmatik se však nezastavuje a objevují se inovované nebo zcela nové skupiny antiastmatik. [8]

6.1. Pokroky v biologické léčbě astmatu

Mnohé oblasti medicíny dnes využívají preparáty z kategorie biologické léčby - monoklonální protilátky proti klíčovým cytokinům zánětu či růstovým faktorům. Anti IgE je první monoklonální protilátkou, která je již zavedena do klinické praxe.

Další slibnou molekulou pro brzké klinické využití je protilátka proti interleukinu-5 - mepolizumab. Interleukin-5 je hlavním prozánětlivým cytokinem, který je zodpovědný za chemoatrakci eozinofilů do dýchacích cest u alergického zánětu. První studie s anti-interleukinem-5 skutečně prokázaly snížení eozinofilie periferní krve, v dýchacích cestách i v kostní dřeni.

Pro astmatiky s jiným než eozinofilním buněčným fenotypem astmatu zatím nemůže současný farmakologický výzkum nabídnout podobně nadějně preparáty. U neutrofilního obtížně léčitelného astmatu byla zjištěna zvýšená exprese tumor-necrosis faktoru alfa (TNF α). Studie s použitím protilátek proti TNF α jsou rozporuplné a na malých počtech pacientů. Například použití etanerceptu vedlo k určitému zlepšení plicních funkcí a snížení bronchiální hyperreaktivity, avšak efekt po ukončení léčby rychle odezněl. Použití infliximabu, dalšího zástupce této lékové skupiny, neprokázalo přesvědčivé výsledky na žádný z obvyklých sledovaných parametrů kontroly astmatu. Novým preparátem je golimumab (anti-TNF α), jehož použití bylo testováno na 309 pacientech s těžkým nekontrolovaným perzistujícím astmatem také bez zjištění přesvědčivého pozitivního efektu. Následná subanalýza prokázala jen částečný efekt u pacientů s bronchiální hyperreaktivitou. Léčení pacienti však měli více nežádoucích účinků (pneumonie, sepse, tuberkulóza), proto je anti-TNF léčebná strategie u astmatu zatím spíše méně perspektivní.

Pascolizumab je protilátka proti interleukinu-4 (IL-4). IL-4 je hlavní cytokin celé řady patofyziologických pochodů alergické reakce. Nyní probíhá II. fáze klinické studie testující různé dávky protilátek proti IL-4 na větším souboru nemocných.

Daclizumab je protilátka proti vysokoafinitnímu solubilnímu receptoru pro interleukin-2 a používá se v transplantologii k zábraně rejekce štěpu s cílem snížit produkci zánětlivých cytokinů z aktivovaných T-lymfocytů. Po provedených studiích se vyskytly u některých pacientů vážné nežádoucí účinky a proto bezpečnostní profil tohoto preparátu, tedy pravděpodobně znemožní jeho širší klinické využití v léčbě astmatu. [45]

Je vyvíjena a zkoušena řada dalších antimediatorů nebo protizánětlivých mediátorů (rekombinantní interleukin-12). Perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 je příkladem další skupiny protizánětlivých léků, který se brzy objeví v léčbě astmatu. [8]

6.2. Nová bronchodilatancia

Farmakologický výzkum posledních let se soustřeďuje na hledání perspektivních látek poskytujících rychlý nástup bronchodilatačního účinku i dlouhodobé trvání tohoto efektu. Podávání těchto nových léků v jedné denní dávce může výrazně zlepšit compliance pacienta k léčbě. Mezi nejnovější lékové skupiny patří indacaterol, carmoterol, milveterol, ve výzkumu je řada dalších látek z kategorie ultra-LABA s výrazně prodlouženým efektem. [45]

6.3. Léčba bronchiální hyperreakivity

V poslední době se na hladkou svalovinu dýchacích cest soustřeďuje pozornost farmakologického výzkumu, protože roste počet důkazů o vlastní prozánětlivé aktivitě buněk hladké svaloviny, na které se současná léčba astmatu nesoustředí. V praxi používané léky ovlivňují kontraktilní vlastnosti hladké svaloviny (ASM), nikoliv jejich sekreční aktivitu. U astmatu dochází nejen k proliferaci a migraci myocytů s následnou hyperplasií a hypertrofií, ale probíhá mohutná sekreční aktivita ASM, která vede k aktivaci fibroblastů a jejich diferenciaci v myofibroblasty a chemoatrakci fibrocytů a mesenchymálních buněk do stěny bronchu. Tyto procesy pak vedou k remodelaci dýchacích cest. In-vitro buňky hladké svaloviny reagují na statiny - inhibitory hydroxymethyl-glutaryl-reduktázy (HMG-CoA) omezením proliferace i sekreční aktivity. Jsou k dispozici první práce na zvířecích modelech, které prokazují pozitivní vliv statinů (simvastatin, lovastatin) na snížení objemu hmoty hladké svaloviny bronchu, snížení funkční a sekreční aktivity, snížení profibrogenní aktivity fibroblastů v respiračním aparátu. V současné době probíhá 5 prospektivních klinických studií sledujících efekt atorvastatinu a simvastatinu na plicní funkce astmatiků. [45]

6.4. Budoucnost

I přes pokroky farmakologického výzkumu posledních desetiletí zůstává asthma bronchiale u části pacientů obtížně řešitelným problémem. V blízké budoucnosti bude možné dosáhnout lepší kontroly astmatu u pacientů s obtížně léčitelným astmatem použitím kombinací různých protizánětlivě působících antiastmatik, léků ovlivňujících remodelaci dýchacích cest a účinných dlouhodobě působících bronchodilatancí. [45]

7. Závěr

Asthma bronchiale je celoživotní nemocí, která se projevuje v dospělém, ale hlavně dětském věku a je celosvětově velmi rozšířena. Hlavním cílem je udržet astma pod dobrou kontrolou. Tohoto cíle lze dosáhnout určením včasné a správné diagnózy, provedením všech potřebných vyšetření a následnou vhodnou léčbou. Možnosti léčby jsou velmi široké a v posledních letech došlo k velkým změnám. Nejen v oblasti léčiv, kde díky zásadnímu poznání významu zánětu došlo k významnému užívání protizánětlivých léků, ale také v oblasti technologie, kdy začalo být hojně využíváno různých druhů inhalačních systémů, které zajišťují jak kvalitní podání léku, tak představují jistý komfort i pro pacienta.

Udržet astma pod dobrou kontrolou není závislé jen na vhodné léčbě, základním aspektem je adherence pacienta k léčbě a radám zdravotnického odborníka. Pacient by měl být vždy podrobně seznámen se svojí nemocí, měl by vědět, jaké léky užívá a proč, aby tak nedocházelo k vysazení léčby v období bez příznaků nemoci a k následnému zhoršení stavu nemoci. Důležitá je také správná technika inhalace léků a měla by vždy probíhat zpětná kontrola.

I přesto, že je astma velice závažné onemocnění, které pacienta provází celý život, díky dnešní medicíně může prožít plnohodnotný život bez výraznějších omezení.

8. Seznam použitých zkratek

ASA	acetylsalicylová kyselina
BDP	beclomethasondipropionát
BUD	budesonid
CIC	ciclesonid
DPI	inhalátory pro práškovou formu léku
FEV ₁	usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu
FP	fluticasonpropionát
FVC	usilovná vitální kapacita
IL-4	interleukin-4
IKS	inhalační kortikosteroidy
LABA	inhalační β_2 – mimetika s dlouhodobým účinkem
MDI	aerosolový inhalátor
MT	momethason
PEF	vrcholový výdechový průtok
SABA	inhalační β_2 – mimetika s krátkodobým účinkem
SIT	specifická alergenová imunoterapie
TNF α	tumor-necrosis faktor alfa

9. Použitá literatura

1. Čihák R. : ANATOMIE 2, Grada Avicenum, Praha 2002, str. 160-203
2. Šimeček C.: NEMOCI PRŮDUŠNICE A PRŮDUŠEK, Avicenum, Praha 1978, str. 13-33
3. Wolf J., Stanek I.: Histologie, SZN, Praha 1966, str. 556-574
4. Klener P.: VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ, Galén , Praha 1999 (1.vydání), str. 257-292
5. ASTHMA IN ADULTS, <http://adam.about.com/reports/Asthma-in-adults.htm> (květen 2010)
6. Trojan a kol.: LÉKAŘSKÁ FYZIOLOGIE, Grada Publishing, Praha 1996 (2., přepracované vydání), str. 167-182
7. Silbernagl S., Lang F.: ATLAS PATOFYZIOLOGIE ČLOVĚKA. Grada Publishing, Praha 2001, str. 76-77
8. Kašák V.: ASTMA BRONCHIALE, Maxdorf, Praha 2005, str. 1-136
9. Salajka F., Kašák V., Krčmová I., Konštický S.: ASTHMA BRONCHIALE – Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, novelizace 2008, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Praha 2008, str. 1-11
10. Stites D.P., Terr A.I.: ZÁKLADNÍ A KLINICKÁ IMUNOLOGIE, Victoria publishing, Praha 1991, str. 354-359
11. Teřl M., Rybníček O.: ASTMA BRONCHIALE V PŘÍČINNÁCH A KLINICKÝCH OBRAZECH, Geum, Praha 2008, str. 14-73
12. Kottová M., Vopršálová M., Pourová J.: FARMAKOTERAPIE ASTHMA BRONCHIALE, Praktické lékařství, Olomouc, 2008, str. 116-122
13. Pohunek P.: JAK A PROČ SE UMÍRÁ NA ASTMA, www.cipa.cz/informace-o-astmatu/umrtnost-75, (červen 2010)
14. Strejček J., Lokaj J.: IMUNOLOGIE V KLINICKÉ PRAXI, Avicenum, Praha 1985, str. 171-181
15. Urbanová K., Pohunek P.: DIAGNOSTIKA A LÉČBA BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU, Medicína po promoci, 2009, roč. 10, č. 2, str. 80-84
16. Pacovský V. a kol.: VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ, Avicenum, Praha 1986, str. 376-379
17. Lukl P.: VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ, Avicenum, Praha 1971 (4. přepracované a doplněné vydání), str. 535-540

18. Mačák J., Mačáková J.: Patologie, Grada Publishing, Praha 2004, str. 185 – 186
19. Nouza K., John C.: IMUNOLOGIE A MEDICÍNA, Avicenum, Praha 1976 (2., přepracované vydání), str. 589-590
20. ASTMA, <http://www.proalergiky.cz/tema/18/>, (březen 2010)
21. Krofta K.: PNEUMOLOGIE, Triton, Praha 2005, str. 68-96
22. Kaneshiro K.: ASTHMA,
www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000141.htm, (srpen 2010)
23. Gvozdják J. a kol.: INTERNÁ MEDICÍNA, Osveta, Martin 1989, str. 186-190
24. Dieška D., Holomán K., Menkyna R. a kol.: VADEMECUM MEDICI, Osveta, Martin 1985 (3.rozšířené a přepracované vydání), str. 518-522
25. ASTHMA,
http://www.micromedex.com/products/carenotes/samples/English_Asthma.pdf,
(leden 2010)
26. Štork A. a kol.: LÉKAŘSKÉ REPETITORIUM, svazek I., Avicenum, Praha 1981 (4. přepracované a rozšířené vydání), str. 307-317
27. Vančíková Z.: ASTMA U DĚTÍ, <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/astma-u-deti-17336>, (duben 2010)
28. Konštický S.: NĚKTERÉ SYMPTOMY A RESPIRAČNÍ ONEMOCNĚNÍ V ORDINACÍCH PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ,
<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/nektere-symptomy-a-respiracni-onemocneni-v-ordinacich-praktickyc-443564>, (červen 2010)
29. Kašák V.: AKTUÁLNÍ KONTROLA ASTMATU A JEHO EXACERBACÍ, Medicína po promoci, 2010, roč. 11, č. 1, str. 69-73
30. Krčmová I.: NEVYKAŠLAT SE NA KAŠLAJÍCÍHO SENIORA, Medical Tribune, 2009, roč. 5, č. 28, sešit C, C3
31. Isajev J., Mojsjuková L.: PRŮDUŠKOVÉ ASTMA - Dýchání, masáže, cvičení, Granit, Praha 2005, str. 10-23
32. Bednář B. a kol.: PATOLOGIE, svazek 2, Avicenum, Praha 1984, str. 822-823
33. Vytřísalová M.: ADHERENCE K MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBĚ – ZNÁMÁ NEZNÁMÁ, Remedia, 2009, roč. 2009, č. 3, <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/3-2009/Adherence-k-medikamentozni-lecbe-znama-neznama/e-a7-aa-Gb.magarticle.aspx>, (únor 2010)
34. ASTHMA, <http://www.ginasthma.org/BackgroundersItem.asp?intId=22>, (leden 2010)

35. Lincová D., Farghali H.: ZÁKLADNÍ A APLIKOVANÁ FARMAKOLOGIE, Galén, Praha 2007 (2. doplněné a přepracované vydání), str. 367-376
36. Lüllman H., Mohr K., Wehling M.: FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE, Grada Publishing, Praha 2002, str. 157-160
37. Christie P.: CICLESONIDE: A NOVEL INHALED CORTICOSTEROID FOR ASTHMA, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510231>, (březen 2010)
38. MOMETASONE ORAL INHALATION, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a608035.html>, (červen 2010)
39. Mikro-verze AISLP - ČR 2010.1
40. Lüllman H., Mohr K., Ziegler A.: ATLAS FARMAKOLOGIE, Grada Publishing, Praha 1994, str. 314-315
41. Wenke M., Hynie S., Mráz M.: FARMAKOLOGIE, Avicenum, Praha 1977, str. 324-325
42. Scow D.T., Luttermoser G., Dickerson K.: INHIBITORY LEUKOTRIENŮ V LÉČBĚ ALERGIE A ASTMATU, Medicína po promoci, 2007, roč. 8, č. 3, str. 28-36
43. MONTELUKAST, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a600014.html>, (duben 2010)
44. ZILEUTON, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a697013.html>, (srpen 2010)
45. Sedlák V., Koblížek V.: BUDOUCÍ LÉČBA ASTMA BRONCHIALE, Klinická farmakologie a farmacie, 2010, roč. 24, č. 2, http://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201002-0003_Budouci_lecba_astma_bronchiale.php, (srpen 2010)
46. OMALIZUMAB INJECTION, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a603031.html>, (červenec 2010)
47. FARMAKOTERAPIE BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU, Farmakoterapeutické informace, 2004, roč.2004, č. 7-8, http://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xchg/zcsk/xsl/81_1722.html, (březen 2010)

48. Feketeová E.: INHALAČNÍ SYSTÉMY PRO LÉČBU ASTMATU,
<http://www.cipa.cz/informace-o-astmatu/inhalacni-systemy-pro-lecibu-astmatu-65>, (květen 2010)
49. Kašák V.: NOVÉ INHALAČNÍ SYSTÉMY UŽÍVANÉ V LÉČBĚ
CHRONICKÝCH NEMOCÍ DÝCHACÍHO ÚSTROJÍ S OBSTRUKCÍ
DÝCHACÍCH CEST, Remedia, 2007, roč. 2007, č. 1,
<http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/1-2007/Nove-inhalacni-systemy-uzivane-v-lecbe-chronicky-nemoci-dychaciho-ustroji-s-obstrukci-dychacich-cest/e-9p-9V-hf.magarticle.aspx>, (květen 2010)
50. ASSORTIMENT AEROCHAMBER PLUS,
http://www.tevapharma.nl/assortiment_aerochambers.htm, (květen 2010)
51. OPTICHAMBER,
http://www.nigaard.com/ccs_sider/sider.php?meny_id=9&undermeny_id=3&side_id=19, (květen 2010)
52. SYMBICORT TURBUHALER,
<http://www.mims.com/Page.aspx?menuid=mng&name=Symbicort+Forte+turbuhaler&CTRY=TH>, (květen 2010)
53. Vogelmeier C.F.: VÝHODY FIXNÍCH KOMBINACÍ V LÉČBĚ ASTHMA
BRONCHIALE, Medicína po promoci, 2010, roč. 11, č. 1, str. 58-64