

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra farmakologie a toxikologie

**MODERNÍ FARMAKOTERAPIE  
BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU**

**Diplomová práce**

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Hradec Králové 2011

Terezie Schnitterová



# Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala své školitelce PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za poskytnuté rady, za ochotu a čas, který věnovala mé diplomové práci i mně samotné při konzultacích, a v neposlední řadě za příjemnou spolupráci.



# Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne .....

.....

podpis



## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Terezie Schnitterová

Školitel: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Název diplomové práce: Moderní farmakoterapie bronchiálního astmatu

Předložená rešeršní diplomová práce se zabývá nejčastějším chronickým zánětlivým onemocněním dýchacích cest – asthma bronchiale. O problematice pojednává komplexně, přičemž těžiště práce spočívá v současném pohledu na léčbu, na její možnosti a perspektivy. Zvláštní důraz je věnován profesnímu astmatu, a to především nejčastějším spouštěcím noxám, s nimiž se může jedinec v rámci určitého zaměstnání setkat.

V první části práce je popsána epidemiologie, etiopatogeneze, klinické projevy a diagnostika astmatu. Další samostatné kapitoly jsou věnovány jednotlivým skupinám antiastmatik, včetně způsobu aplikace inhalačních protizánětlivých i symptomatických léků. Naznačeny jsou rovněž možnosti léčby astmatu novými perspektivními látkami.

**Klíčová slova:** astma, profesní astma, léčba astmatu, inhalační systémy





## **ABSTRACT**

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Farmacology and Toxicology

Candidate: Terezie Schnitterová

Supervisor: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Title of diploma thesis: Modern Pharmacotherapy of Asthma Bronchiale

The purpose of this search thesis is to analyse the most common chronic inflammatory disorder of the airways – asthma bronchiale. The issues are discussed comprehensively and the focus of this thesis is on the current view of treatment, its possibilities and perspectives. The extraordinary attention is devoted to occupational asthma and especially to the most common causal agents which one can meet in a certain occupation with.

Epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations and diagnostic methods are described in the first part of this thesis. Various groups of antiasthmatic medications, inhaler preventive and symptomatic drug delivery systems including, are discussed in following separate chapters. The possibilities of treatment with new promising asthma drugs are also mentioned here.

**Keywords:** asthma, occupational asthma, asthma treatment, inhalers

# Přehled použitých zkratek

<b>ACE(I)</b>	angiotenzin-konvertující enzym (inhibitory)
<b>ADAM33</b>	A Disintegrin And Metalloprotease 33
<b>ASA</b>	kyselina acetylsalicylová
<b>ATP</b>	adenosin trifosfát
<b>BAI</b>	dechem aktivované aerosolové dávkovače (Breath-Actuated Inhalers)
<b>BCG</b>	(vakcína) Bacillus Calmette-Guérin
<b>BHR</b>	bronchiální hyperreaktivita
<b>cAMP</b>	cyklický adenosin monofosfát
<b>CFC</b>	chlorofluorokarbony
<b>CHOPN</b>	chronická obstrukční plicní nemoc
<b>COX</b>	cyklooxygenáza
<b>COX-2</b>	cyklooxygenáza 2
<b>CysLT1</b>	cysteinylové leukotrieny 1
<b>ČIPA</b>	Česká iniciativa pro astma
<b>DPI</b>	inhalátory pro práškovou formu léku (Dry Powder Inhalers)
<b>FeNO</b>	koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (Fractional Exhaled Nitric Oxide)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu (Forced Expiratory Volume in 1st second)
<b>FRC</b>	funkční reziduální kapacita (Functional Residual Capacity)
<b>FVC</b>	usilovná vitální kapacita (Forced Vital Capacity)
<b>GER</b>	gastroezofageální reflux
<b>GINA</b>	Globální iniciativa pro astma (Global Initiative for Asthma)

<b>HDAC2</b>	histon deacetyláza 2
<b>HFA</b>	hydrofluoroalkany
<b>HMG-CoA</b>	3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza
<b>IgE</b>	imunoglobulin E
<b>IKS</b>	inhalační kortikosteroidy
<b>IL</b>	interleukin
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	interferon $\gamma$
<b>LABA</b>	inhalační beta <sub>2</sub> -mimetika s dlouhodobým účinkem (Long-Acting $\beta_2$ -agonists)
<b>MAO</b>	monoaminoxidáza
<b>MEF</b>	maximální výdechové průtoky (Maximal Expiratory Flow)
<b>NH</b>	náležitá hodnota
<b>NSA</b>	nesteroidní antiflogistika
<b>NSAID</b>	nesteroidní protizánětlivé léky (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs)
<b>OLA</b>	obtížně léčitelné astma
<b>ONH</b>	osobní nejlepší hodnota
<b>PDE4</b>	fosfodiesteráza 4
<b>PEF</b>	vrcholová výdechová rychlost (Peak Expiratory Flow)
<b>pMDI</b>	tlakové aerosolové dávkovače (pressurized Metered-Dose Inhalers)
<b>RABA</b>	inhalační beta <sub>2</sub> -mimetika s rychlým nástupem účinku (Rapid-Acting $\beta_2$ -agonists)
<b>RACs</b>	reaktivní alergenní chemikálie (Reactive Allergenic Chemicals)
<b>Raw</b>	odpor dýchacích cest (Airway resistance)
<b>RSV</b>	respirační syncytiální virus
<b>RV</b>	reziduální objem (Residual Volume)
<b>SABA</b>	inhalační beta <sub>2</sub> -mimetika s krátkodobým účinkem (Short-Acting $\beta_2$ -agonists)
<b>SAIT</b>	specifická alergenová imunoterapie
<b>SAMA</b>	inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem (Short-Acting Muscarinic Agents)

<b>SLA</b>	snadno léčitelné astma
<b>SMART</b>	Symbicort Maintenance And Reliever Therapy
<b>SMI</b>	dávkovací aerosol produkující jemnou mlžinu (Soft Mist Inhaler)
<b>SNPs</b>	jednonukleotidové polymorfismy (Single Nucleotide Polymorphisms)
<b>Th</b>	pomocné T lymfocyty (T helper)
<b>TKA</b>	test kontroly astmatu
<b>TLC</b>	celková plicní kapacita (Total Lung Capacity)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	tumor nekrotizující faktor $\alpha$ (Tumor Necrosis Faktor $\alpha$ )
<b>U-LABA</b>	inhalační beta <sub>2</sub> -mimetika s ultradlouhým účinkem (Ultra Long-Acting $\beta_2$ -agonists)
<b>VC</b>	vitální kapacita (Vital Capacity)

# Obsah

<b>Úvod a cíl práce</b>	<b>1</b>
<b>1 Vymezení stěžejních pojmů</b>	<b>3</b>
<b>2 Epidemiologie</b>	<b>5</b>
2.1 Situace ve světě . . . . .	6
2.2 Situace v České republice . . . . .	6
2.3 Ekonomické hledisko . . . . .	6
<b>3 Etiopatogeneze</b>	<b>7</b>
3.1 Faktory jedince . . . . .	7
3.1.1 Genetická predispozice . . . . .	7
3.1.2 Obezita . . . . .	9
3.1.3 Pohlaví . . . . .	10
3.2 Faktory prostředí . . . . .	10
3.2.1 Faktory prostředí, které u predisponovaných jedinců ovlivňují vnímavost k rozvoji astmatu . . . . .	10
3.2.2 Faktory prostředí a stavy vyvolávající exacerbaci . . . . .	14
<b>4 Patofyziologie</b>	<b>17</b>
4.1 Zánět . . . . .	17
4.2 Důsledky zánětu . . . . .	19
<b>5 Klinický obraz astmatu</b>	<b>21</b>
5.1 Klinický obraz akutní exacerbace astmatu . . . . .	22
<b>6 Profesní astma</b>	<b>24</b>
6.1 Klinické typy profesního astmatu . . . . .	25

6.2	Nejčastější příčinné noxy profesního astmatu . . . . .	27
6.2.1	Rostlinné produkty . . . . .	27
6.2.2	Enzymy . . . . .	28
6.2.3	Zvířata . . . . .	28
6.2.4	Reaktivní alergenní chemikálie . . . . .	29
6.3	Diagnostika a léčba profesního astmatu . . . . .	30
<b>7</b>	<b>Diagnostika a monitorování astmatu</b>	<b>32</b>
7.1	Anamnéza . . . . .	32
7.2	Průkaz přítomnosti nemoci . . . . .	33
7.2.1	Průkaz bronchiální obstrukce a její reverzibility . . . . .	33
7.2.2	Průkaz bronchiální hyperreaktivity . . . . .	36
7.3	Průkaz příčiny nemoci . . . . .	38
7.4	Stanovení tíže nemoci . . . . .	40
<b>8</b>	<b>Klasifikace astmatu</b>	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>Léčba astmatu</b>	<b>45</b>
9.1	Pohled do historie léčby astmatu . . . . .	45
9.2	Moderní farmakoterapie . . . . .	46
9.2.1	Preventivní (kontrolující) antiastmatika . . . . .	47
9.2.2	Rychle účinná úlevová antiastmatika . . . . .	60
9.2.3	Management farmakoterapie a nefarmakologické intervence . . . . .	63
9.3	Novinky a perspektivy ve farmakoterapii . . . . .	66
9.3.1	Pokroky v biologické léčbě astmatu . . . . .	67
9.3.2	Nová bronchodilatancia . . . . .	69
9.3.3	Léky ovlivňující remodelaci dýchacích cest . . . . .	70
<b>10</b>	<b>Inhalační systémy</b>	<b>72</b>
10.1	Typy inhalačních systémů . . . . .	73
	<b>Závěr</b>	<b>77</b>
	<b>Literatura</b>	<b>82</b>

# Úvod a cíl práce

Asthma bronchiale (průduškové astma) patří v naší populaci k jedné z nejrozšířenějších chorob dýchacích cest. Předním atributem astmatu je relativně uniformní zánět stěny průdušek. Ve svých projevech je ale nemocí velmi variabilní, a proto na něj nelze pohlížet krátkozrace pouze jako na „zánět, který se léčí protizánětlivými léky.“

Jednak je potřeba se zaměřit na to, jak astma vzniká a co vyvolává obtíže. Existuje velice pestrá škála příčin (induktorů a spouštěčů), které stojí v pozadí vzplanutí potíží, jimž typicky dominuje dušnost, která je bezpochyby jedním z nejhorších možných subjektivních prožitků vůbec; klinické projevy jsou ale daleko rozmanitější. Nemocní se liší také závažností a průběhem nemoci, a to jak interindividuálně, tak postupem času i intraindividuálně.

Astma se může projevit v každém věku. Ve více než třetině případů se to stane už v prvních pěti letech života, ale s prvními příznaky se lze setkat i v ostatních věkových kategoriích. Řada onemocnění astmatem časem (spontánně) ustoupí. Stává se to však zřídka a s větší pravděpodobností právě tam, kde astma propuklo v dětském věku. Daleko častěji je astma onemocněním, se kterým se jedinec potýká od jeho vzniku po celý zbytek svého života.

O to je důležitější, aby nemoc zbytečně nesnižovala kvalitu pacientova života. V současné době dostupná a relativně jednoduchá léčba – dlouhodobá protizánětlivá a symptomatická – dokáže v naprosté většině případů zbavit pacienta veškerých projevů nemoci. Zánětlivé změny jsou totiž vlivem léčby téměř plně reverzibilní.

Racionální postup soudobé terapie zahrnuje jak farmakologický zásah, tak nefarmakologickou intervenci např. v podobě vyvarování se kontaktu pacienta se známými induktory a spouštěči.

Cílem mé diplomové práce je tedy přiblížit problematiku astmatu obecně s dů-

razem na jeho současnou terapii. Zvláštní pozornost bude věnována profesnímu astmatu, protože jeho diagnostika je v naší zemi z různých důvodů trestuhodně opomíjena.



# Kapitola 1

## Vymezení stěžejních pojmů

Tak jako se cesta k pochopení nemoci v celé její komplexnosti ubírá neustále kupředu, tak i definice astmatu se postupem času upřesňuje, krystalizuje a podobu má v současnosti následující: astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, v němž se účastní mnoho buněk a jejich mediátorů. Chronický zánět způsobuje průvodní zvýšení průduškové reaktivity, které vede k opakovaným epizodám pískotu při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, převážně v noci a nad ránem. Tyto stavy jsou obvykle provázeny rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po léčbě. [40]

Tato definice je všeobecně akceptovaná. Ovšem stejně tak jako mnohé jiné definice trpí tímž handicapem. Nepostihuje všechny pestré aspekty nemoci a hrozí nebezpečí, že povede k nepřesným výkladům. Ač je totiž v úvodu astma popisováno jako chronické zánětlivé onemocnění, pokračování definice může svádět k falešným závěrům a odvracet pozornost od protizánětlivé léčby směrem k preferenci léčby bronchodilatační. Definice navíc nezdůrazňuje fakt, že reverzibilita se netýká jen bronchokonstrikce, ale i zánětu. Situace se má ve skutečnosti tak, že bronchokonstrikce představuje jen onu pověstnou poslední kapku do poháru. Je totiž důsledkem probíhajícího zánětu. Definice rovněž opomíjí – snad záměrně – co bývá příčinou chronického zánětu. Jde o problematiku rozsáhlou. Nicméně ve stručnosti lze říci, že zánět u astmatu může být navozen jak alergickými, tak i ryze nealergickými mechanismy. [40]

Každý astmatik je potenciálně ohrožen rozvojem exacerbace, dříve označované

---

jako astmatický záchvat. Exacerbace astmatu je definována jako epizoda progresivního zhoršení dušnosti, kašle, pískotů či tíže na hrudníku nebo kombinace některých z těchto příznaků. Častá je dechová tíseň. [26]

# Kapitola 2

## Epidemiologie

Studie, které sledují prevalenci astmatu v různých zemích světa, nezřídka předkládají velmi odlišné výstupní hodnoty. Číselné údaje o prevalenci se liší jak mezi jednotlivými zeměmi, tak mnohdy dokonce mezi oblastmi téže země. Tato skutečnost demonstruje, jak významně nemoc souvisí nejen s genetickými dispozicemi, ale především s vlivy zevního prostředí, a jak variabilní ve skutečnosti je. [15]

Ruku v ruce se zvyšujícím se vlivem civilizace západního typu významně vzrůstá celkový počet astmatiků, jakož i prevalence senzibilizace vůči nejrůznějším alergenům, zvláště v mladší dětské populaci. [26] Za pozorovaný nárůst částečně vděčíme moderní diagnostice a zlepšujícímu se poznání nemoci, nicméně z velké části jde o reálné zvýšení výskytu astmatu. [15]

Svou roli hraje věk i pohlaví. V dětství převažuje výskyt astmatu u chlapců (téměř 2:1 k dívkám). Vysvětluje se to jiným tvarem jejich hrudníku a užšími dýchacími cestami, než mají dívky [38] a také vyššími hodnotami IgE. V pubertě se poměr vyrovnává. Důvodem je ústup příznaků, který lze pozorovat častěji u chlapců. Ve věku nad 40 let pak astma významně převažuje u žen vlivem ženských pohlavních hormonů. [11]

Střední délka života u astmatických jedinců není v průměru signifikantně snížena. [11]

### 2.1 Situace ve světě

Celosvětová prevalence astmatu se pohybuje v rozmezí 1–18% populace. Odhaduje se, že astmatem trpí 300 milionů obyvatel planety. [26] Astma postihuje příslušníky všech ras bez výjimky. Vyšší výskyt je pozorován na severní a západní polokouli včetně Austrálie, Nového Zélandu a Brazílie, kde hodnoty odpovídají Severní Americe. Zanedbatelnou morbiditou se mohou pyšnit Eskymáci. Naopak na Karolínách či Maledivech je postižena polovina celkové populace. [11] Celosvětová mortalita má také vzrůstající tendenci. Je nyní odhadována na 250 000 osob ročně. [26]

### 2.2 Situace v České republice

Prevalence astmatu v České republice dosahuje téměř 8%. U dětí je vyšší, a sice 12–15%. [11] Mortalita je však v ČR tradičně velmi nízká. Pohybuje se dlouhodobě okolo 100 osob ročně. [26]

Za zmínku stojí následující tvrzení: téměř jistě je u nás správně rozpoznáno a léčeno méně než 50% astmatiků; na druhou stranu existují případy, kdy pacienti mají „nálepku“ astmatu a o astma se u nich nejedná. Příčinou této diskrepance je především variabilita nemoci a obtížnost objektivního zhodnocení jejích projevů. [40]

Nediagnostikováno je u nás odhadem 250 000–350 000 astmatiků. [11]

### 2.3 Ekonomické hledisko

V důsledku předčasné morbidity a vzrůstající mortality představuje astma velkou ekonomickou zátěž pro celý zdravotně-sociální systém v industrializovaných zemích, které na léčbu astmatu vynakládají 1–2% ze svých celkových výdajů na zdravotní péči. I když jsou náklady na léky resp. na kontrolu astmatu vysoké, náklady na nesprávně léčené astma jsou ještě vyšší. [26]

Asi 5–10% astmatiků mají tzv. obtížně léčitelné astma (OLA), kdy nemoc probíhá pod obrazem častých exacerbací, progresivní ztráty plicní funkce v čase, špatné kvality života a vyšší morbidity i mortality. Tito nemocní spotřebovávají přes 50% celkových finančních nákladů na léčbu. [26][31]

# Kapitola 3

## Etiopatogeneze

Na vzniku astmatu se podílejí faktory vnitřní a faktory zevní. Faktory vnitřní – zvané faktory jedince – odpovídají za pravděpodobnost vzniku astmatu u dané osoby. Patří mezi ně genetická predispozice (obecně pro vznik a rozvoj astmatu, pro atopii a pro hyperreaktivitu dýchacích cest), obezita a pohlaví. [17] Vnější faktory představují faktory prostředí. Ovlivňují u predisponovaných jedinců vnímavost ke vzniku astmatu, po fázi senzibilizace se mohou rovněž uplatnit coby spouštěče a vyvolat exacerbaci astmatických potíží a/nebo jsou příčinou perzistujících příznaků. Těchto faktorů je vskutku mnoho a bude o nich pojednáno dále. [29]

Na astma je třeba pohlížet jako na komplexní onemocnění, protože faktory vnitřní – zejména ty genetické – se s faktory prostředí vzájemně ovlivňují. Navíc velké množství genů se různým způsobem ovlivňuje mezi sebou a sumárním výsledkem veškerých interakcí je značná fenotypová rozmanitost nejen v klinických projevech a příznacích astmatu, ale mnohdy i v odpovědi na antiastmatickou léčbu. [40]

### 3.1 Faktory jedince

#### 3.1.1 Genetická predispozice

##### *Genetická predispozice pro vznik a rozvoj astmatu obecně*

Výsledky dosavadních výzkumů ukázaly, že dědičnost vnímavosti k astmatu je určována velkým množstvím genů malého účinku. Jedná se tedy o dědičnost polygenní. [11] Dá se říci, že téměř na každém chromozomu se nachází gen, který

s astmatem nebo alergií nějak souvisí. [40]

Jedinec je vystaven tlaku induktorů ze zevního prostředí již od 17. týdne intrauterinního života. [29] Plod má tendenci k imunitní odpovědi typu Th2 amniem a placentou. Působením IL-12 nebo IFN- $\gamma$  dojde v časně postnatálním období k potlačení této odpovědi a k navození odpovědi typu Th1. A to díky časnému postnatálnímu kontaktu s bakteriemi, osídlení střevní mikroflórou, chovu hospodářských zvířat, častějším banálními infekcím v raném věku a také díky BCG vakcinaci. Pokud k tomuto včas nedojde, je jedinec predisponován k rozvoji alergických onemocnění a astmatu. [11]

Riziko výskytu astmatu v absolutních číslech je z hlediska genetiky následující: 7%, pakliže ani jeden z rodičů netrpí astmatem (přibližně odpovídá prevalenci v populaci), 25%, má-li astma jeden z rodičů a 50%, trpí-li astmatem jeden z rodičů a některý ze sourozenců nebo mají-li astma oba rodiče. [11]

#### ***Genetická predispozice pro atopii***

Na chromozomu 11q je lokalizován tzv. „gen atopie“. Jedná se o gen kódující  $\beta$ -podjednotku vysokoafinního IgE receptoru. Polymorfismy v této podjednotce jsou spojovány s astmatem, alergií, bronchiální hyperreaktivitou i atopickým ekzémem. [40]

Atopie je genetická predispozice k alergické reakci na běžné podněty zprostředkované protilátkami třídy IgE. Alergie je tedy fenotypickým projevem atopie. Alergická rýma a atopický ekzém se všeobecně považují za preastmatické stavy, neboť riziko astmatu u atopika je mnohonásobně vyšší než u neatopika. Nicméně ne všichni astmatici jsou zároveň atopici. Platí to přibližně pro polovinu z nich s převahou tam, kde se astma projevilo již před pubertou. [11]

Riziko přenosu atopického onemocnění z matky na dítě je přibližně čtyřikrát vyšší než z postiženého otce. Příčina tohoto jevu není doposud přesně známa. Uvažuje se především o vlivu imunitních reakcí, které probíhají mezi matkou a plodem již transplacentárně a po porodu prostřednictvím mateřského mléka. [40] Pravděpodobnost atopie u dítěte, jehož oba rodiče jsou atopici, je 70%, zatímco v rodině atopií nezatížených je riziko 12–15%. [11]

#### *Genetická predispozice pro bronchiální hyperreaktivitu*

Bronchiální hyperreaktivita (BHR) je funkční stav průduškové stěny (především její svaloviny), která v případě, že je zasažena eozinofilním zánětem, reaguje přehnaným spazmem na řadu vnitřních i vnějších podnětů. [40] BHR jako taková nemusí způsobovat žádné klinické projevy astmatu. [38] Představuje „pouze“ náchylnost k bronchokonstrikci. [11]

Také BHR je geneticky determinována. Řídící gen zaujímá místo na chromozomu 5q v blízkosti hlavního lokusu zodpovědného za regulaci sérových hladin IgE. Významný je také gen ADAM33 na chromozomu 20p. [11] Několik jeho jednonukleotidových polymorfizmů (SNPs) a jejich halotypů se významně pojí s astmatem i BHR. Ačkoli jeho úloha není zcela jasná, vše nasvědčuje tomu, že odpovídá za remodelaci dýchacích cest a tím pádem zasahuje do patofyziologie astmatu. [9] Polymorfismus genu pro  $\beta_2$ -adrenoreceptor na 6. chromozomu je spojen s různým stupněm vrozené bronchiální hyperreaktivitě a ovlivňuje tak závažnost eventuelně projevivšího se astmatu. [40]

#### **3.1.2 Obezita**

Obezita se ukázala jako rizikový faktor astmatu. [17] Ve světle důkazů lze svědčit o kauzálním vztahu mezi těmito dvěma onemocněními. Zjistilo se, že u obézních jedinců klesá dechový objem a funkční reziduální kapacita plic. [7] Svoji neopominutelnou roli hrají také mnohé mediátory. Jedná se především o leptin, cytokin s prozánětlivým efektem produkovaný tukovou tkání. Jeho koncentrace v séru je při obezitě a současně se vyskytujícím astmatu evidentně zvýšená. [33] Tato asociace je silnější u žen (u premenopauzálních více než u postmenopauzálních) než u mužů. [36]

U obézního astmatika byla sledována zhoršená kontrola astmatu, častější exacerbace potíží a neslavná odpověď na podání kortikosteroidů. [23] Podstatné jsou i komorbidity obezity a to dyslipidémie, gastroezofageální reflux, poruchy dýchání ve spánku, diabetes mellitus 2. typu a hypertenze. Mohou astma vyprovokovat nebo zhoršit. [33] Naopak při redukci nadváhy dojde ke zlepšení symptomů astmatu, sníží se spotřeba léčiv,lepší se kontrola nad astmatem a výsledky spirometrie. [23]

### 3.1.3 Pohlaví

Vztah pohlaví a astmatu byl objasněn již v rámci Kapitoly 2 Epidemiologie. <sup>1</sup>

## 3.2 Faktory prostředí

U řady vnějších faktorů neexistuje ostrá hranice mezi jejich působením. Ty, které dokážou navodit eozinofilní zánět i způsobit bronchokonstrikci, se nazývají induktory. Pro ty, které nejsou samy schopné zánět vyvolat, nanejvýš v zánětlivém terénu spustí bronchokonstrikci, se vžil název spouštěče. V současné době jsou za přesvědčivé induktory považovány pouze alergeny a některá profesní iritancia. Pravděpodobnými induktory jsou pak některé virové infekce a fyzikálně-chemické škodliviny. Ostatní působení zevního prostředí má ráz spouštěčů, triggerů. [40]

### 3.2.1 Faktory prostředí, které u predisponovaných jedinců ovlivňují vnímavost k rozvoji astmatu

#### *Alergeny*

Pojem alergen je velmi široký. V užším slova smyslu se za alergen považuje každá substance schopná navodit alergickou reakci tvorbou specifických IgE protilátek. Dnešní stupeň poznání dovoluje prohlásit, že jako vlastní alergeny se uplatňují nejrozličnější druhy bílkovin (albuminy i globuliny, často např. různé rostlinné i živočišné enzymy) a za specifitu imunitní reakce jsou odpovědné pouze jejich konkrétní, relativně malé části nazývané epitopy (dříve antigenní determinanty), složené z několika málo aminokyselinových eventuelně cukerných zbytků. Právě epitopy jsou rozpoznávány specifickými protilátkami nebo receptory. To, odkud tyto alergeny pocházejí, označujeme za zdroj alergenů. [40]

**zdroje alergenů z vnějšího prostředí** – resp. aeroalergeny z ovzduší zahrnují  
pylová zrna (na jaře dominuje pyl stromů, v létě trav a na podzim plevelů)  
a spory plísní (hub)

---

<sup>1</sup>viz strana 5



**zdroje alergenů z obytných budov** obsažené v domácím prachu představují výměšky, výkaly a rozpadlé tělesné schránky roztočů a švábů, dále epiteliie, sekrety žláz, sliny či moč domácích zvířat (psů, koček, hlodavců) a spory plísní

#### ***Profesní senzibilizující látky***

Látky patřící do této kategorie mohou mít charakter alergenů nebo iritancií. Jako iritancia se označují podněty, které jsou schopné dráždit senzitivní nervová zakončení. Na rozdíl od alergenů působí antigen nespecificky. Patří mezi ně čtené chemikálie a fyzikální noxy. Detailní mechanismus jejich účinku není vždy přesně znám. Nicméně platí, že astma navozené dráždivými látkami propuká brzy po expozici a jeho projevy úzce souvisí s koncentrací těchto látek v ovzduší.

Jako induktory či spouštěče se uplatňují nízkomolekulární i vysokomolekulární sloučeniny. Mezi nejčastější příčinné noxy profesního astmatu se řadí izokyanáty, mouka, enzymy, kalafuna, zvířata (především hospodářská a laboratorní, ale i jiná), tvrdá exotická dřeva, latex, anhydridy, glutaraldehyd a formaldehyd, zplodiny hoření, reaktivní barviva, persulfáty, akryláty, soli platiny aj. [40]

#### ***Kouření***

*Aktivní kouření* pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku astmatu. Dosud není sjednocený názor, zda je kouření ve vztahu ke vzniku astmatu rizikovým faktorem ve smyslu induktoru nemoci. Přibývá studií, které ukazují, že kuřáci (zvláště ženy), a to i bývalí, jsou pro vznik astmatu rizikovější skupinou než nekuřáci. K jednoznačnému zhodnocení ale zatím není dostatek validních dat. [40] U astmatiků bývá kouření spojeno s urychleným poklesem plicních funkcí, vyšší závažností astmatu, se slabší odpovědí na podávání inhalačních i systémových glukokortikoidů a tudíž s menší pravděpodobností, že astma bude pod kontrolou. [17]

*Pasivní kouření* tj. expozice tabákovému kouři v prostředí, zvyšuje riziko onemocnění dolních dýchacích cest včetně astmatu prenatálně, v raném dětství i v pozdějším dětském věku. Kouř uvolňovaný při hoření cigarety má vyšší teplotu a je toxičtější než kouř inhalovaný kuřákem. [16]

#### ***Znečištění ovzduší polutanty***

Na znečištění ovzduší vlivem lidské činnosti se podílejí faktory fyzikální, (teplota, vlhkost, elektrický stav ovzduší, prach), chemické (anorganické a organické)

a v jistém smyslu i biologické, původem přírodní složky (pyly, plísně, mikroby, roztoči a zvířecí epitelie), kteréžto mohou vlivem lidské činnosti nabývat charakteru polutantů. [40]

*Venkovní (out-door) znečištění* představuje tzv. tovární smog (také zvaný průmyslový, komínový, londýnský) a automobilový smog (jinak nazývaný fotochemický, výfukový, losangeleský). Hlavními složkami továrního smogu, který je produkován elektrárnami a továrnami spalujícími uhlí, jsou uhlíkaté saze (polévatý prach) a  $SO_X$ . Tento typ smogu vyvolává spíše vznik neutrofilního zánětu, tzn. chronickou bronchitidu nebo CHOPN. Zatímco automobilový smog, jenž vzniká při spalování benzínu a nafty a jehož součástí je ozón,  $NO_X$  a polyaromatické uhlovodíky, podporuje vzplanutí spíše eozinofilního zánětu, který je podkladem alergií, resp. astmatu. [40][11]

*Vnitřní (in-door) znečištění* tj. znečištění bytů, domů a jiných budov, zahrnuje značné množství chemických látek vznikajících při topení, vaření a uvolňujících se z nábytku a umělohmotných předmětů. Za zmínku stojí rovněž řada iritantů, které se uvolňují ze sprejů (osobní a bytová kosmetika) a čistících prostředků. Jedná se zejména o  $SO_2$ , CO,  $NO_X$ , respirabilní saze, formaldehyd a izokyanáty. V moderních „zakonzervovaných“ budovách s kvalitní izolací ovšem s nedostatečnou ventilací, někdy navíc klimatizovaných, se tak v souhře s výše zmíněnými noxami a zdroji alergenů vytváří specifické mikroklima, které lidskému zdraví rozhodně neprospívá. [40][11]

Díky ekologickým aktivitám zacíleným proti znečištění vnějšího prostředí se prohlubuje určitý paradox, že totiž vnitřní prostředí řady budov, v němž mimochodem moderní člověk stráví asi 80–90% života, je dnes z hlediska zdraví škodlivější než prostředí venkovní. [40]

#### ***Potraviny, nápoje a léky***

*Potraviny a nápoje* resp. jejich složky ovlivňují dýchací cesty nejčastěji až poté, co jsou v různých etážích trávicího traktu vstřebány. Bronchokonstrikce může být navozena ale i reflexním podrážděním nervových receptorů ve sliznici gastrointestinálního traktu a horních cest dýchacích např. při příjmu příliš chladných potravin a nápojů nebo silně kořeněných jídel. [40]

### 3.2. FAKTORY PROSTŘEDÍ

---

Alergeny z potravin a nápojů se uplatňují spíš jako spouštěče než jako induktory. Významným spouštěčem je histamin a jiné biogenní aminy (tyramin, serotonin, ...), které bychom objevili v zrajících sýrech, uzených či naložených rybách, v kysaném zelí, kde se tvoří v rámci žádoucího procesu zrání, dále ve vínu, pivu, banánech čokoládě a vlašských ořechách. Až u 1/3 astmatiků se uplatňují coby spouštěče sulfity, resp. oxidy síry. V ústech uvolněný  $\text{SO}_2$  může způsobit do 5 minut nosní kongesci a kašel až těžkou bronchokonstrikci. Sulfity jsou obsaženy v sušeném ovoci a zelenině, v řadě levných „krabicových“ vín, citrusových nápojích a dokonce i v bramborových lupínkách. Menší význam ve vyprovokování astmatických potíží mají všemožná aditiva (zvláště glutamáty), barviva a konzervancia. [40]

Řada astmatiků pozoruje zhoršení svých potíží po požití alkoholických nápojů. Neděje se tak kvůli samotnému etanolu, alespoň v našich podmínkách ne (výjimkou jsou orientální populace), nýbrž díky obsahu histaminu a jiných biogenních aminů, sulfitů, případně alergenů z jiných zdrojů než je vlastní alkohol. Poslední jmenovaná varianta hrozí především pacientům alergickým na pyly a/nebo ovoce. Podstatou jsou různé zkřížené reakce mezi základními skupinami alergizujících pylů a obilovinami, ovocem, ořechy a kořením. [40]

U astmatiků jsou situace, kdy *léky* ovlivní jejich nemoc nealergickými mechanismy, daleko čtenější než alergické reakce na léky. U některých léků jde o přímý důsledek jejich hlavního farmakologického působení. Typickým případem jsou betablokátory, které svým mechanismem účinku působí vlastně proti základní úlevové léčbě astmatu v podobě  $\beta_2$ -mimetik. Pro riziko bronchokonstrikce v důsledku blokády  $\beta_2$ -receptorů v plicích je terapie betablokátory u astmatiků kontraindikovaná. [22][11]

U menší skupiny disponovaných osob může dojít k exacerbaci astmatu díky vedlejším metabolickému působení kyseliny acetylsalicylové (ASA) a ostatních nesteroidních antiflogistik (NSA resp. NSAID). V bronchiální sliznici pacientů s ASA/NSA senzitivitou je zvýšeně exprimován klíčový enzym pro syntézu leukotrienů. [40] Leukotrieny jsou produktem metabolismu kyseliny arachidonové. Fungují jako zánětlivé mediátory (viz dále), působí bronchokonstrikčně, stimulují bronchiální sekreci a vedou k edému sliznice. [22] Po inhibici cyklooxygenázy (COX) – účinek ASA a NSA –

### 3.2. FAKTORY PROSTŘEDÍ

jsou masivně uvolňovány. [40] Na progresi příznaků astmatu se spolupodílí i neblahý vliv NSA na žaludeční sliznici, jelikož zhoršuje projevy gastroezofageálního refluxu.<sup>2</sup> Vedlejší efekt léčby ACE inhibitory, jímž je zvýšená koncentrace bradykininu, vede k aktivaci tusigenních receptorů. Dráždivý kašel se pak může stát předstupněm dušnosti. [40]

Tyto i další skupiny léků či konkrétní léčiva jsou spolu s jejich mechanismy ovlivňujícími astma uvedeny v Tabulce 1. [40]

<b>farmakologické působení a lékové interakce</b>	
hlavní mechanismus účinku léků	betablokátory (p.o. i lokální aplikace - oční kapky)
vedlejší mechanismus účinku léků	ACEI, nesteroidní antiflogistika (ASA aj. NSAID)
jaterní mechanismus	makrolidy, INH*, kontraceptiva**
<b>jiné mechanismy</b>	
negativní ovlivnění GER	teofyliny a NSAID
vliv na metabolismus histaminu	inhibitory MAO, ambroxol, verapamil
ovlivnění resorpce léků	laxativa, některé léky na hubnutí
iritace bronchů	acetylcystein (při inhalaci), propelenty v MDI
účinky přídatných složek	sulfáty, benzoáty

\* léky ve formě vzdušného aerosolu

\*\* zpomalují metabolismus teofylinů v játrech a vedou tak ke zvýšení jejich sérové koncentrace

Tab. 1: Základní mechanismy a skupiny léků s negativním vlivem na astma

#### 3.2.2 Faktory prostředí a stavy vyvolávající exacerbaci

Tyto faktory se částečně překrývají s faktory modifikujícími vnímavost k rozvoji astmatu. Dále mezi ně patří nespecifické podněty jako změny počasí, emoční vypětí, fyzická námaha a hyperventilace, které fungují jako spouštěče. Zhoršení astmatu mohou mít na svědomí i některá onemocnění (respirační infekce, chronická onemocnění horních dýchacích cest – chronická rýma, sinusitida, nosní polypy – gastroezofageální reflux) a fyziologické stavy (menstruační cyklus a gravidita). [29]

<sup>2</sup>O vztahu astmatu a gastroezofageálního refluxu je pojednáno na straně 16.

### ***Změny počasí***

Období teplotní inverze, kdy se kumulují látky znečišťující ovzduší v přízemní vrstvě vzduchu nebo chvíle před bouřkou, kdy silný vítr s sebou strhává velké množství pylů a dalších inhalačních alergenů, jsou rizikové pro vyvolání exacerbace astmatu. [11]

### ***Emoční vypětí***

Náhlé a silné emoce v podobě smíchu, pláče, strachu, úzkosti, panických či hysterických záchvatů mohou astma akutně zhoršovat. Navození bronchokonstrikce je v těchto případech způsobeno ochlazením a vysušováním dýchacích cest při hyperventilaci a s tím související aktivace cholinergního systému. [40]

### ***Fyzická námaha a astma navozené hyperventilací***

K bronchiální obstrukci dochází vlivem reflexní bronchokonstrikce po inhalaci studeného vzduchu, vlivem hyperémie sliznice průdušek a rozhodující roli zde hrají mediátory uvolňované z žírných a jiných buněk díky změnám osmolarity tekutin ve sliznici průdušek. Vyšší osmolarita tekutin je zapříčiněna nižší vlhkostí vdechovaného vzduchu, který se při hyperventilaci nestačí dostatečně zvlhčit a ohřát. Toto hyperosmolární prostředí pak vyprovokuje k uvolnění zánětlivých mediátorů z žírných a dalších buněk v průduškové stěně. [40]

### ***Respirační infekce***

Za vznikem exacerbací mnohdy stojí virové infekce dýchacích cest způsobené rinoviry, respiračními syncytiálními viry (RSV), viry influenzy, parainfluenzy, metapneumoviry, koronaviry a adenoviry. Velmi zřídka pak mohou astma zhoršit infekce bakteriální, jmenovitě je to jen bakteriální sinusitida. [40]

### ***Chronická rýma a sinusitida***

Nosní i bronchiální sliznice si je ve všech ohledech podobná. Klinicky se proto u obou manifestuje společné onemocnění, jehož podkladem je zánět s tímž spektrem mediátorů a cytokinů. Postižení nosní sliznice zánětem bývá navíc poměrně často provázeno výskytem nosních polypů. Zánět může zasahovat i bezprostředně navazující sliznice vedlejších nosních dutin. Rýma je tak součástí rinosinusitidy. [40]

#### *Gastroezofageální reflux*

Je zjištěno, že téměř 2/3 astmatiků mají prokazatelný gastroezofageální reflux (GER). Diskuze o vzájemném vztahu průduškového astmatu a GER ovšem postrádá jednoznačný závěr. Existují dva odlišné názory. První tvrdí, že GER působí zhoršování astmatu. Při nedostatečné funkci dolního jícnového svěrače může dojít k mikroaspiraci kyselé žaludeční šťávy a to spustí astmatické potíže. U pacientů bez mikroaspirací je příčinou pravděpodobně ezofagobronchiální reflex, díky společné vagové inervaci těchto struktur. Zastánci druhého názoru říkají, že naopak astma a jeho léčba zapříčiňuje GER. Bronchiální obstrukce a z ní plynoucí vyšší dechová práce působí takové změny tlakových poměrů v pohrudniční dutině, že jícen je schopný nasát obsah pumpovaný ze žaludku. Z léčiv pak některá bronchodilatancia (zvláště teofylin) a kortikosteroidy vyvolávají či potencují snížení tonu gastroezofageálního svěrače. [40]

#### *Menstruační cyklus a gravidita*

Možné zhoršení astmatu v premenstruačním období se odráží od klesající hladiny estrogenů a gestagenů a je současně spjato s poklesem hustoty betaadrenergických receptorů. [40]

U čtvrtiny těhotných astmatiček dochází ke zhoršení příznaků nemoci. Důvodů a okolností je více. Vesměs se jedná o fyziologické záležitosti s graviditou spojené jako je vzestup minutové ventilace, snížená vitální kapacita plic, úměrně s ní nižší dechový objem a FEV<sub>1</sub>, dále častější výskyt GER a sinusitid a pochopitelně hormonální vlivy. V praxi však bývá nejčastější příčinou zhoršení neoprávněná farmakofobie s vysazením preventivní léčby jak samotnými pacientkami, tak nezřídka bohužel i jejich gynekology. [40]

# Kapitola 4

## Patofyziologie

### 4.1 Zánět

Zjištění, že právě zánět stěny průdušek je oním základním atributem astmatu, přineslo naprosto zásadní pochopení podstaty této nemoci.

Přítomnost zánětu je možné prokázat v různé míře u všech astmatiků. U těch, kteří trpí jen občasnými ataky akutní bronchokonstrikce a jejich plicní funkce mezi záchvaty jsou v normě, lze přítomnost zánětu prokázat v biopsiích, indukovaném sputu, lavážní tekutině a neinvazivním vyšetřením bronchiální hyperreaktivity. U většiny pacientů je zánět výraznější a sám o sobě zapříčiňuje různý stupeň bronchiální obstrukce. U těžkých případů zánětlivá složka dominuje a je hlavním zdrojem chronických potíží, od kterých uleví jen déle trvající protizánětlivá léčba, nijak výrazně ne bronchodilatancia. U některých pacientů se nedaří ani maximální protizánětlivou léčbou zánět odstranit (pacienti s OLA). [40]

Moderní pohled na astma nevyhnutelně dospěl na úroveň zkoumání imunitních reakcí. V mechanismu vzniku astmatického zánětu hrají důležitou roli především Th2 lymfocyty, žírné buňky, eozinofily a jejich mediátory, u těžkých forem dále neutrofilny a myofibroblasty. S jistou mírou zjednodušení lze konstatovat, že eozinofilní složka zánětu spolu s degranulací žírných buněk je velmi dobře reverzibilní a inklinuje k projevům reverzibilní bronchokonstrikce, naopak neutrofilní složka je hůře reverzibilní a směřuje k ireverzibilní obstrukci (remodelaci) bronchů. Eozinofily dobře odpovídají na léčbu kortikosteroidy, zatímco neutrofilny na ni odpovídají

špatně. [11]

Platí, že zánět může být u astmatu navozen alergickými i nealergickými mechanismy. Ale podstatné je, že výsledný obraz zánětu je charakteristický takovým buněčným a mediátorovým zastoupením, které jej odlišuje od jiných zánětů průdušek, např. akutní bronchitidy, cystické fibrózy a CHOPN. [40]

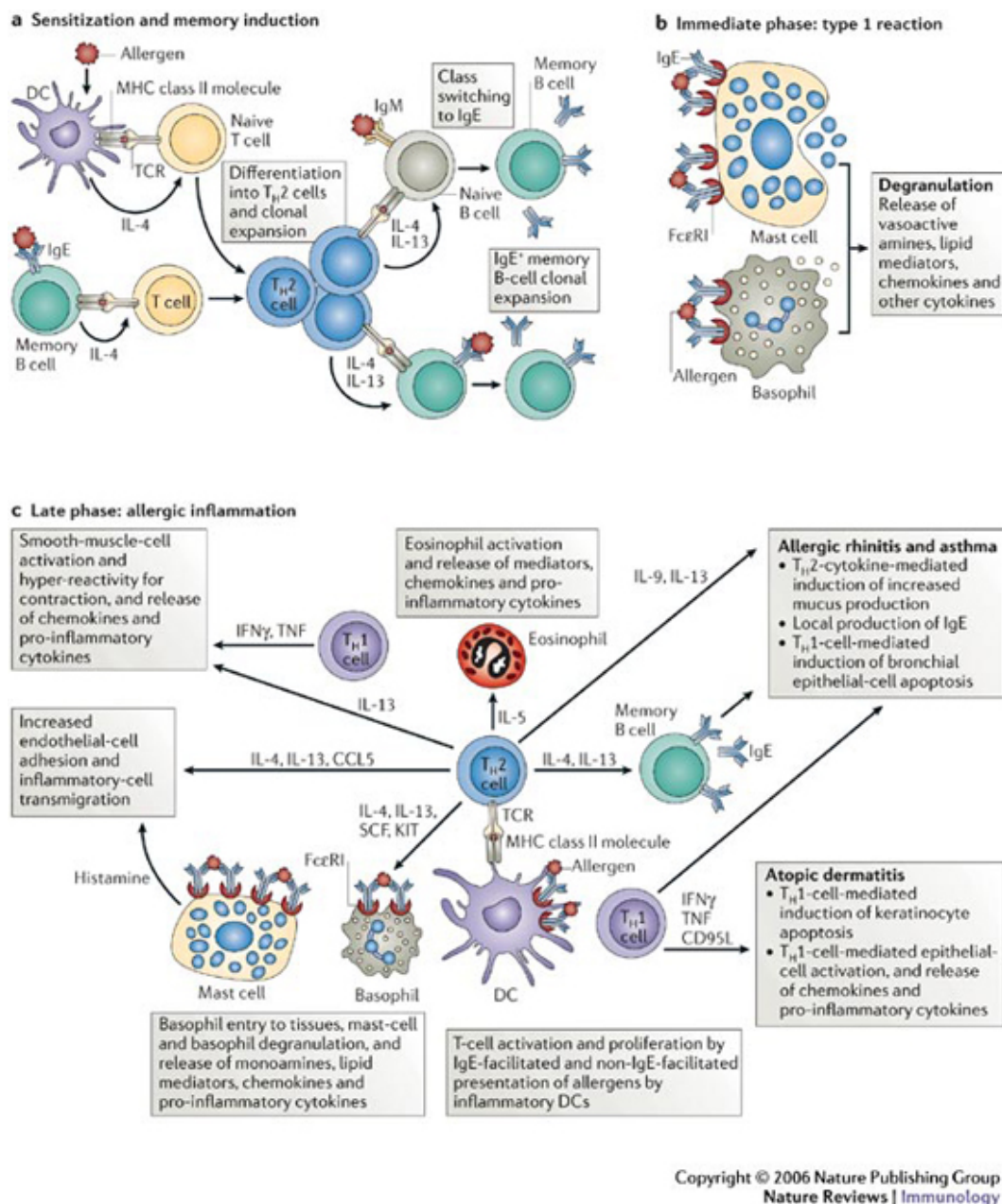
Na schématu na Obrázku 1 jsou podrobně zachyceny imunitní reakce včetně buněk a jejich mediátorů, které se na nich podílejí a to ve fázi senzibilizace a vytvoření paměti na alergen, při časné reakci (alergická reakce I. typu) i při reakci pozdní (při probíhajícím zánětu).

Prvoplánově vzniká astmatický zánět v průduškové stěně alergickou reakcí I. typu – časnou přecitlivělostí. Imunitní odpověď zahajuje fázi senzibilizace, během níž po předchozí prezentaci antigenu cestou antigen-prezentujících buněk a za spolupráce Th lymfocytů dochází ke klonální expanzi antigen (alergen) specifických B lymfocytů, jež produkují v případě astmatu/alergie protilátky tříd IgE. Ty se váží na tkáňové mastocyty (žírné buňky). Setkání alergenu s pro něj specifickými IgE, navázanými na žírných buňkách a bazofilech průduškové stěny, zahájí degranulaci těchto buněk a zároveň iniciuje tvorbu četných mediátorů. Novotvorba mediátorů se odehrává zejména rozkladem fosfolipidů z buněčných membrán. Vznikající substance (leukotrieny, prostaglandiny, destičky aktivující faktor) mají nejen výrazně bronchokonstrikční, ale i prozánětlivý efekt. Vedle přímého účinku na buňky hladké svaloviny a případného dráždění nervových zakončení jsou totiž schopny aktivovat a/nebo atrahovat četné další buňky – eozinofily, lymfocyty, makrofágy, neutrofile, ale i buňky epitelu, žláz, cévního endotelu, vaziva atd. To je podkladem pomaleji se rozvíjejících změn vedoucích k chronickému zánětu. [40]

Také imunitní reakce všech ostatních typů – zvláště III. imunokomplexová a IV. pozdní, buněčná –, které nejsou IgE závislé, mohou vést k zánětu spojenému s bronchiální hyperreaktivitou. Objevují se obvykle u těžkých perzistujících forem astmatu a jsou podstatně méně prozkoumány. Zřejmě se tu spoluúčastní některé infekce. [40]



## 4.2. DŮSLEDKY ZÁNĚTU



Obr. 1: Schéma imunitních reakcí<sup>1</sup>

## 4.2 Důsledky zánětu

Je to zánět všech vrstev průduškové stěny, který stojí za veškerými potížemi. Způsobuje edém (typicky 6–24 hodin po kontaktu s alergenem – pozdní astmatická reakce) a později remodelaci stěny (ukládáním kolagenu, fibronektinu a tenascinu do intersticia přilehlého k vrstvě epitelu – ztlustění bazální membrány), dyskriinii

<sup>1</sup> převzato z <http://www.dept-med.pitt.edu/paccm/faculty/Petrov.html>

#### 4.2. DŮSLEDKY ZÁNĚTU

---

(tj. produkci nadměrného množství vazkého hlenu) díky hyperplazii pohárkových buněk i submukózních žláz a neposlední řadě hypertrofii hladkého svalu. Všechny výše zmíněné mechanismy vedou k obstrukci dýchacích cest. Zánět je však především hlavním podkladem bronchiální hyperreaktivity. Po kontaktu se spouštěčem se ve chvíli dostaví spasmus hladké svaloviny – bronchokonstrikce. Průsvit průdušek se rázem rapidně zúží a rozvine se záchvat hvízdavé dušnosti provázený kašlem neboli časná astmatická reakce zvaná dnes akutní exacerbace. [40][11]

# Kapitola 5

## Klinický obraz astmatu

Astma je nemoc ve svých projevech extrémně variabilní. Může mít podobu jednorázové epizody dráždivého kašle s lehkou dušností, která sama pomine a již nikdy více se neobjeví, na druhé straně existují případy, kdy těžká invalidizující dušnost provází pacienta po většinu života. [40]

Typické jsou opakované stavy dušnosti provázené pískoty a vrzoty při výdechu, pocit sevření či tíhy na hrudi a dráždivý kašel. Tyto potíže se často objeví v noci nebo k ránu. [29]

**Dušnost** je dominující příznak astmatu. Jedná se o subjektivní pocit nedostatku vzduchu plynoucí z bronchiální obstrukce. Existuje dušnost fyziologická, která se dostaví při velké námaze, a patologická, kdy jedinec vynakládá dechové úsilí neadekvátní – ve smyslu přehnané – vzhledem k dané situaci. Dušnost bývá různě intenzivní, pacienty různě vnímaná a proměnlivá. Pakliže se bronchiální obstrukce vyvíjí pozvolna, nezřídka se stává, že pocit dušnosti pacient ani nevnímá, protože si na něj postupně zvykl. Může se ovšem dostavit i náhle, z pocitu zdánlivě plného zdraví nebo jako zhoršení již navyklé tíže dušnosti. V tom případě hovoříme o astmatickém záchvatu neboli akutní exacerbaci astmatu. viz. dále. [40]

**Pocit sevření či tíhy na hrudi** souvisí s dušností.

Předstupněm dušnosti bývá obvykle neproduktivní **dráždivý kašel**. Ten může být dlouho jediným příznakem nemoci a v tom případě mluvíme o tzv. astmatickém ekvivalentu. Ke zmíněné situaci dochází, jestliže intenzita zánětu není taková, aby způsobila bronchiální obstrukci a následnou dušnost, ale vyvolá pouze tusigenní

reakci na četné podněty. [40] Běžná léčba kašle je u takovýchto pacientů jen málo účinná, zato pomáhají antiastmatika. [38]

Zejména výdech, který bývá u astmatiků prodloužený, mohou provázet zvukové fenomény v podobě **pískotů** a **vrzotů**. Pískoty jsou zvuky vyšší, jemnější a monofonní, jelikož pocházejí z menších bronchů. Vrzoty jsou naopak nižší, hrubší a více polyfonní, protože pocházejí z větších bronchů. Jejich intenzita nemusí nutně odpovídat tíži obstrukce. Kupříkladu závažné stavy bez slyšitelných pískotů a vrzotů většinou nevěstí nic dobrého. Představují tzv. syndrom „tiché plíce“ či „mlčícího hrudníku“, kdy vymizí poslechové nálezy z toho důvodu, že pacient pozbyl sil a kvůli vyčerpání dýchacích svalů přestává dostatečně dýchat. [40][29]

Časté komorbidity astmatu jsou alergická rýma, alergická konjunktivitida a atopická dermatitida (atopický ekzém). Tyto choroby mohou doplňovat klinický obraz astmatika. [29]

### 5.1 Klinický obraz akutní exacerbace astmatu

Pacient udává intenzivní pocit dušnosti, je úzkostný a neklidný. Dušnost se objektivně projeví tím, že znemožní postiženému mluvit v souvislých větách, viditelně je zapojeno pomocné dýchací svalstvo a zatahováno mezižebří a jugulární jamky. Poklep je hypersonorní (zvyšuje se reziduální objem) a srdeční ozvy oslabené. Frekvence dýchání je zvýšená a lze pozorovat prodloužené expirium doprovázené záplavou pískotů a vrzotů. Také dochází k tachykardii (nad 120/min, u kojenců nad 160/min). Vykašláním sputa – zpravidla nápadně vazkého – se obvykle dostaví zlepšení či konec záchvatu. [11] Vykašlaný hlen se zachovává stromečkovité větvení bronchů. Stočené proužky sklovitého hleny se označují jako Curschmannovy spirály. [27]

Zákeřnost astmatu tkví v možnosti propuknutí těžké, život ohrožující exacerbace, která trvá déle než 24 hodin a dříve byla v klinické praxi označována jako „status asthmaticus“. [11][40] Hrozí u pacientů s OLA a se špatnou compliance a adherencí k léčbě. Příznaky jsou vyhocené na maximum – pacient je dušný i v klidu, nachází se v předklonu, vyráží ze sebe už jen slova, má tachypnoi 30/min, tachykardii a paradoxní pulz. Ubývá doprovodných zvukových fenoménů až do stavu „mlčícího

## 5.1. KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍ EXACERBACE ASTMATU

---

hrudníku“. Dochází k hypoxemii a z ní plynoucí cyanóze, objevují se poruchy vědomí. Při hrozící zástavě dechu přejde agitovanost ve spavost, tachykardie v bradykardii. Objeví se paradoxní pohyby břicha a hrudi a vymizí paradoxní pulz. Nastává exitus. [11]

# Kapitola 6

## Profesní astma

Za profesní astma je pokládáno astma, které vzniklo v příčinné a výhradní souvislosti s výkonem práce. Astma prací pouze zhoršované není možné jako nemoc z povolání uznat. Není ale vyloučena možnost, aby profesní astma propuklo u člověka, který již trpí nebo v minulosti trpěl „neprofesním“ astmatem. [4][40]

Od roku 1975 je profesní astma zařazeno do seznamu nemocí z povolání a jako takové i finančně odškodňováno.<sup>1</sup> [11]

Za posledních 40 let vzrostl počet pacientů trpících astmatem vyvolaným profesními noxami z původních méně než 5% na dnešních zhruba 20%. [5]

Z etiopatogenetického hlediska jde o astma, jehož příčinou jsou inductory, s nimiž se pacient setkává pouze v pracovním prostředí. Pokud se nepodaří blíže specifikovat příčinu astmatu, není možné přiznat profesionalitu ani při pozitivní klinické vazbě na pracovní prostředí. [40][4]

Častým problémem je podceňování profesního astmatu ze strany lékařů, respektive chybné stanovení diagnózy, kdy astma zůstane nepoznáno a je zaměněno za CHOPN či chronickou bronchitidu. V naší zemi je ročně hlášeno pouze 60–80 případů profesního astmatu, ačkoli podle propočtů a statistik by to mělo být až dvacetkrát více. Chybné posouzení situace se ovšem děje i opačným směrem, a sice že některá onemocnění jsou mylně považována za astma profesního původu a přitom se o něj nejedná. Ačkoli takové případy jsou daleko méně časté. [40]

Podezření na profesní astma vzniká typicky tehdy, objevují-li se astmatické po-

---

<sup>1</sup>Náhradu škody platí odpovědný zaměstnavatel prostřednictvím zdravotní pojišťovny, jak praví Vyhláška č. 125/1993 Sb. ve znění pozdějších novel. [1]

tíže v časové souvislosti s expozicí profesním alergenům nebo iritanciím a dostaví-li se úleva nebo vymizení obtíží při pobytu mimo pracovní prostředí, tedy mimo vliv těchto rizikových faktorů např. o víkendech, dovolené nebo během pracovní neschopnosti. U astmatu, které začalo v dospělosti, je povinností lékaře provést pečlivou anamnézu zaměřenou na spouštěcí faktory profesního původu. Jednoznačné posouzení, zda se jedná o profesní astma, však může být v praxi velmi obtížné, protože jasná souvislost často chybí. Stává se to například tehdy, pokud nemoc propukne až po několikaleté expozici, nebo pakliže profesní noxa sice vyvolává a živí chronický zánět a bronchiální hyperreaktivitu, ale symptomy dominují mimo pracoviště při běžných aktivitách. Za zmínku stojí i paradoxní důvod, kdy profesní astma nebývá rozpoznáno díky existenci účinných antiastmatik, poněvadž dobrá kontrola symptomů otupuje snahu pacientů i jejich doktorů pátrat po příčinách vzniku nemoci či její progresi. [40][11]

Vyslovení podezření na profesní etiologii astmatu předpokládá znalost možných příčin a mechanismů jeho vzniku. V každém případě je nutná spolupráce ošetřujícího lékaře s odborníkem z oblasti pracovního lékařství a nemocí z povolání. [40][11]

## 6.1 Klinické typy profesního astmatu

S ohledem na to, jakými mechanismy je navozen zánět stěny průdušek vedoucí ke vzniku a klinickým projevům profesního astmatu, je rozlišováno několik jeho odlišných typů, ačkoli nesvedou postihnout pestrost reality. Uvedené typy lze v zásadě rozdělit na imunologicky podmíněné (první dva), a neimunologicky podmíněné (ostatní). [40]

***Profesní astma alergického typu*** má klasickou podobu. Mechanismus vzniku je podmíněn alergickou reakcí I. typu, tzn. tvorbou specifických IgE protilátek. Mezi expozicí a prvními projevy nemoci bývá různě dlouhé období latence – řádově týdny, měsíce a někdy i roky, ale jakmile dojde k senzibilizaci, k vzplanutí potíží stačí pouze minimální, často i nepřímá expozice vyvolávajícím noxám. Těmi bývají kupříkladu alergeny laboratorních zvířat, mouka apod., ale i některé nekompletní alergeny, hapteny – nízkomolekulární vysoce reaktivní látky schopné reagovat s bílkovinami, při-

čemž vazbou s nimi vytvoří kompletní alergen. Hapteny bývají označovány jako RACs (reaktivní alergenní chemikálie). Patří mezi ně typicky azobarviva a persulfáty (astma kadeřnic), kyselina plikatová a abietová (astma z exotických dřev a kalafuny) anebo anhydridy (astma z epoxidových pryskyřic). [40]

V jiném případě může profesní astma vykazovat **alergické rysy, ale nelze prokázat přítomnost specifických IgE protilátek**. Vysvětluje se to vznikem kompletního alergenu s neznámou bílkovinou, kdy nejsou vyloučené autoimunitní rysy nemoci, anebo jsou podkladem alergické reakce jiného než I. typu. V buněčném a mediátorovém profilu pak figurují aktivované lymfocyty a neutrofilny, eventuelně jiné buňky. Typickými noxami pro tento typ profesního astmatu jsou opět nízkomolekulární reaktivní sloučeniny. Mohou se vyskytovat v cedrovém dřevu nebo se jedná o izokyanáty. [40]

Profesní astma iritačního typu se dnes označuje jako **astma navozené dráždivy**. Potíže se rozvinou bezprostředně (bez období latence) a téměř u všech exponovaných po masivní expozici některým látkám jako je chlor, kyseliny, kouřové zplodiny nebo izokyanáty. Vysoká jednorázová koncentrace je pro vyvolání astmatických potíží určující, neboť původní vyvolávající noxy v nízkých koncentracích takto nepůsobí. Masivní expozice způsobí poškození epitelu s aktivací non-adrenergní non-cholinergní neurální dráhy a rozvine se neurogenní zánět. [28] V histologickém nálezu iritačního typu astmatu je proto v akutním stadiu patrná deskvamace epitelu, posléze zánětlivé změny (převážně neeosinofilního typu) a ještě později rozsáhlé subepiteliální fibrózy. [40]

V některých případech je hranice mezi profesním iritačním astmatem a pouhým zhoršováním neprofesního astmatu vlivem pracovního prostředí neostrá. [40]

**Profesní „asthma-like syndrom“** tvoří přechod k CHOPN. Představitelem je bysinóza navozená inhalací vysokých koncentrací prachu z vyprané bavlny, lnu, konopí nebo juty. Takováto forma „astmatu“ se u některých pracovníků objevuje záhy po expozici, u jiných až po několikaleté latenci. Pro bysinózu je typické, že příznaky během pracovního týdne navzdory stálé expozici postupně slábnou a o víkendech se výrazně zlepšují, aby na počátku dalšího pracovního týdne opět vygradovaly. Klinický i histologický obraz připomíná spíše CHOPN než astma. Konkrétní příčina



ani patogenetické mechanismy nemoci nejsou známy; uvažuje se o bakteriálních endotoxinech. [40][41]

*Jiný typ profesního astmatu* může být navozen např. vdechováním substancí, které již samy o sobě farmakologicky navozují přímou degranulaci žírných buněk a bazofilů (tzn. působí jako přímé histaminoliberátory), případně působí na  $\beta_2$ -receptory v plicích. Příkladem může být opium z máku (inhalace prachu z makoviny v sušičkách), také kyselina plikatová z tvrdých dřev a organofosfáty. [40]

## 6.2 Nejčastější příčinné noxy profesního astmatu

### 6.2.1 Rostlinné produkty

*Mouka* je nejčastější hlášenou příčinou profesního astmatu u nás. Moučný prach přitom působí jako induktor i jako spouštěč astmatu, které je příhodně nazýváno jako „astma pekařů“. Příčinou jsou vlastní alergeny obilí, především pak protein inhibující  $\alpha$ -amylázu, který tak brání rozkladu zásobního škrobu; dále pak mnohé enzymy, které se v rámci výrobní technologie do mouky přidávají za účelem rozložení složitých molekul polysacharidů, aby pečivo bylo měkčí, nadýchanější, jemnější, ale především objemnější. [40]

*Ve tvrdých exotických dřevech* jsou hlavní příčinou, jež vyvolává astmatické potíže, aromatické pryskyřice, respektive jejich složky odvozené od fenantrenu – kyselina plikatová, abietová, pimarová a další, které se chovají jako RACs. Nejčastěji jsou obsaženy ve dřevě západního červeného cedru, východního bílého cedru, libanonského cedru, kalifornské sekvoje a afrického javoru. Z dřev používaných u nás kupříkladu k výrobě luxusního nábytku a užitných předmětů je významný akát, dub, ořech, třešeň, zimostřez, eben, mahagon, palisandr a fernambuk. Poslední čtyři jmenovaná dřeva jsou zpracovávána také při výrobě hudebních nástrojů. [40]

*Kalafuna* je koncentrát, který zbývá po destilaci borovicové pryskyřice při výrobě terpentýnu. Obsahuje především kyselinu abietovou, ale i kyselinu pimarovou. Nejmasivněji se kyselina abietová z kalafuny uvolňuje sublimací během zahřívání, což se nejčastěji odehrává při pájení kovů v elektrotechnickém průmyslu, kde se kalafuna používá pro své příhodné vlastnosti (je nevodivá, zabraňuje oxidaci a usnad-

ňuje přilnavost spojovaných ploch). Zahřívání kalafuny se uplatňuje i při strojovém odpérování kuřat (směsí vosků, minerálních olejů a kalafuny) a při lepení štítků na konzervy (jako součást lepidla). [40]

Astma může být vyvoláno nebo zhoršováno alergií na *latex*. Vlastní alergenní složkou jsou bílkoviny obalu latexových částic, které přecházejí do hotových výrobků a snadno se z nich uvolňují. Především ve zdravotnických provozech – na operačních sálech a v laboratořích – je při častém navlékání a svlékání latexových rukavic vysoká koncentrace latexových alergenů v ovzduší. Alergie na latex je nejčastějším problémem zdravotnických pracovníků. Personál je ohrožen především kožními reakcemi a astmatem a pacienti anafylaktickými reakcemi při operacích, když se latexové rukavice ocitnou v přímém kontaktu s tkáněmi a krví. Rozpoznání alergie na latex má východisko v používání vinylových nebo nitrilových rukavic. [40][5]

### 6.2.2 Enzymy

*Enzymy* rostlinného i živočišného původu jsou pro svoji biologickou účinnost používány v širokém spektru technologií, např. při výrobě pracích prášků a jiných detergentů (protézy), v potravinářském průmyslu (amylázy, papain, lysozym) a ve farmaceutickém průmyslu (bromelain, trypsin). Pakliže se dostanou do vzdušného aerosolu, představují vysoké riziko vzniku alergického IgE mediovaného astmatu. [40]

### 6.2.3 Zvířata

U pracovníků laboratoří se někdy objeví alergie na *hlodavce* (na myši, potkany, křasy), jejichž alergeny jsou vylučovány především močí a do ovzduší se dostávají po zaschnutí při čištění klecí. Z hlediska míry rizika jsou malá laboratorní zvířata nebezpečnější než hospodářská zvířata, ačkoli i jejich chov může být příčinou profesního astmatu. *Skot* i *koně* vytváří alergeny a jejich přítomnost především v srsti a epitelích může komplikovat život astmatikům v řadách farmářů a veterinářů. U chovatelů *prasat* je profesní astma poměrně časté, avšak ve většině případů se nejedná o alergii na samotné zvíře, ale daleko pravděpodobněji na bakteriální endotoxiny, dezinfekční látky nebo složky krmiv apod. Podobně je tomu v případě astmatu vyvolaného expozicí většiny druhů *drůbeže* chované ve velkochovech – ku-

řatům a slepicím, kachnám, krůtám, husám a bažantům, kdy astmatické potíže mají na svědomí doprovodné alergeny – roztoči, plísně, složky krmiv atd. Vyvolat astmatické potíže dokáže i *rybí* alergen parvalbumin, což je bílkovina svaloviny ryb, která stojí za profesním astmatem kuchařů, rybářů či chovatelů a prodejců ryb včetně těch akvariijních. [40]

### 6.2.4 Reaktivní alergenní chemikálie

Astma navozené expozicí *izokyanátům* je jednou z daní za chemizaci života. Může mít imunologický i neimunologický podklad. Mívá na rozdíl od ostatních navíc špatnou prognózu – bývá těžké a perzistující, někdy dokonce progredující s autoimunitními rysy i po ukončení expozice. Na astma způsobené izokyanáty je vhodné pomýšlet všude tam, kde je příčina nemoci nejasná a přitom přetrvává podezření na profesní souvislost. [40]

Izokyanáty se používají k výrobě nejrůznějších plastických hmot, lepidel, nátěrových hmot apod. Vznikají při reakci aminů s fosgenem. Jsou nestálé a rychle se odpařují. V praxi jsou nejčastější tři sloučeniny. Toluén diizokyanát se uplatňuje v chemickém průmyslu (nátěrové hmoty, pěnová těsnění a izolace, lepidla), v tiskařství jako součást tiskařského inkoustu, v elektrotechnickém průmyslu, při výrobě koberců, v automobilovém průmyslu (polyuretanové pěnové výplně interiérů aut) atd. Hexametylen diizokyanát je používán při výrobě sprejových nátěrů v automobilovém a leteckém průmyslu; dále jako tvrdící, resp. impregnující složka laminátů. Difenylnmetan diizokyanát se používá ve slévárnách a rovněž při výrobě umělých hmot. [40][41]

Soli těžkých kovů, zvláště *halogenované soli platiny*, patří mezi nejsilněji alergizující substance vůbec. K jejich expozici však dochází zřídka – přechodně vznikají při rafinaci platiny působením čistého chloru. Mechanismus působení je imunologický, prostřednictvím tvorby specifických IgE protilátek. Při vyšších koncentracích účinkují soli platiny jako přímý histaminoliberátor a poškozují epitel dýchacích cest. [40]

Při výrobě epoxidových pryskyřic jsou coby tvrdidla používány vysoce reaktivní *anhydridy kyselín* (ftalický anhydrid a trimelitický anhydrid). Jejich jemný prach nebo výpary mohou přivodit astma na podkladě jak alergického tak iritačního typu.

Epoxidové pryskyřice se hojně používají v nátěrových hmotách, laminátech a lepidlech. [40]

Role *glutaraldehydu* jako příčiny profesního astmatu bývá podceňována (na rozdíl od *formaldehydu*). Obě látky slouží coby desinficiencia či sterilizační chemikálie; formaldehyd je navíc široce uplatňován jako lepidlo v četných výrobcích ze dřeva jako je dřevotříska. Glutaraldehyd je používán ve zdravotnictví ke sterilizaci endoskopů a jeho působení bývají vystaveni pracovníci rentgenologických oddělení. Výpary glutaraldehydu jsou rizikové pro vznik astmatu. [40]

Jako RACs působí *amino-* a *azosloučeniny* používané k výrobě plastických hmot a barviv. Vyskytují se i ve farmaceutickém průmyslu a ve zdravotnictví. [40]

*Persulfáty* jsou látky, které se podílejí spolu s anilinovými a jinými *reaktivními barvivy* na vzniku „astmatu kadeřnic“, neboť se uplatňují při odbarvování vlasů. [40]

*Akryláty* jsou polymery odvozené od kyseliny akrylové. Mají své místo v průmyslu při výrobě umělých pryskyřic (plexisklo, fólie, filmy atd.) a bývají součástí různých nátěrových hmot a lepidel. [40]

## 6.3 Diagnostika a léčba profesního astmatu

Pro včasnou a přesnou diagnostiku je nutný určitý algoritmus vyšetření. Nejprve je stanovena jasná diagnóza astmatu opírající se o kvalitní funkční i laboratorní diagnostiku, což je úkolem alergologů a pneumologů ve spolupráci s praktickým lékařem, který s ohledem na pracovní anamnézu vyslovuje podezření na možný vliv profesních nox. Následuje potvrzení příčinné souvislosti onemocnění s expozicí dané škodlivině v pracovním prostředí – to je úkol odborníků z oblasti pracovního lékařství, kteří provedou bronchoprovokační, eliminační a reexpoziční testy. Pokud se profesní etiologie prokáže, poté musí být krajským hygienikem práce ověřen kontakt posuzované osoby s alergenem na pracovišti. Při potvrzení podmínek, za nichž onemocnění posuzované z hlediska profesionality mohlo vzniknout, je klinikou či oddělením nemocí z povolání stanovena diagnóza profesního astmatu a vypracován lékařský posudek o zjištěné nemoci z povolání. Nemoci z povolání patří mezi povinně hlášené nemoci v České republice i v Evropské unii. [4][28]

### 6.3. DIAGNOSTIKA A LÉČBA PROFESNÍHO ASTMATU

---

Symptomatologie i terapie profesního astmatu se shoduje s léčebným postupem u astmatu z neprofesionálních příčin, přičemž vyloučení, popřípadě omezení expozice rizikovým faktorům je základním opatřením, které pro profesní astma platí v plné míře. [4][28]

# Kapitola 7

## Diagnostika a monitorování astmatu

Diagnóza astmatu se opírá o kvalitně odebranou anamnézu a o průkaz přítomnosti nemoci provedením fyzikálního a funkčního vyšetření plic. O přítomnosti nemoci vypovídá bronchiální obstrukce a její reverzibilita a/nebo bronchiální hyperreaktivita. Pokud má být postup lege artis, je potřeba pátrat rovněž po příčinách nemoci, aby bylo možné provést příslušná režimová opatření. Identifikovat induktory či spouštěče je v některých případech věru detektivní práce a ne vždy úspěšná. V neposlední řadě je v rámci diagnózy potřeba stanovit tíži astmatu. [11][40]

Verifikaci diagnózy a klasifikaci astmatu by měl mít v rukou specialista – pneumolog nebo alergolog. [11]

### 7.1 Anamnéza

Důkladná a pečlivá anamnéza – osobní i rodinná – většinou odhalí jak vlastní nemoc a její tíži, tak její příčinu. [40] Při vyšetřování rodinné anamnézy jsou na místě cílené dotazy po výskytu alergie nebo astmatu u rodičů, sourozenců a prarodičů. V rámci sestavování osobní anamnézy je třeba pátrat po ekzémech, alergické rýmě, alergické konjunktivitidě sinusitidách, nosních polypech a po projevech potravinové alergie. [11]

Pacient rovněž popíše své subjektivní potíže. O nich bylo podrobně pojednáno

v Kapitole 5 Klinický obraz.

Je potřeba získat také informace o průběhu, okolnostech a pacientem odpozorovaných možných faktorech vyvolávajících příznaky. [11] V této souvislosti není od věci zmínit i možnost nepřímé expozice alergenům, s nimiž pacient přijde do kontaktu díky „přenašečům“ – spolužákům, kolegům, známým i naprosto cizím lidem, kteří s pravým zdrojem alergenů přijdou do styku a pak ho roznáší na svém oblečení, ve vlasech apod. [40]

## 7.2 Průkaz přítomnosti nemoci

### 7.2.1 Průkaz bronchiální obstrukce a její reverzibility

Poměrně častým fyzikálním nálezem jsou difúzní pískoty a vrzoty na plicích. Stává se, že mimo exacerbaci může být nález zcela normální. To ale nevylučuje diagnózu astmatu. Při podezření na bronchiální obstrukci je nepostradatelné provést tzv. manévru usilovného výdechu. Může totiž odhalit do té doby němou obstrukci, kdy pacient při klidném dýchání „nepíská“, a bronchokonstrikci navodit. Pakliže pískoty a vrzoty spontánně nebo po léčbě vymizí, je to důkaz reverzibility obstrukce. [40]



Obr. 2: Spirometrické vyšetření<sup>1</sup>

Nezastavitelný technický pokrok s sebou přináší bohaté možnosti funkčního vyšetřování plic. Ve většině situací však postačí dobře provedená a správně interpretovaná **spirometrie**. Tato léty prověřená metoda je založená na manévru usilovného výdechu, který musí trvat minimálně po dobu 6 sekund. Proto je nezbytná perfektní spolupráce vyšetřovaného a zkušený vyšetřující personál. Provádění spirometrického vyšetření demonstruje Obrázek 2.

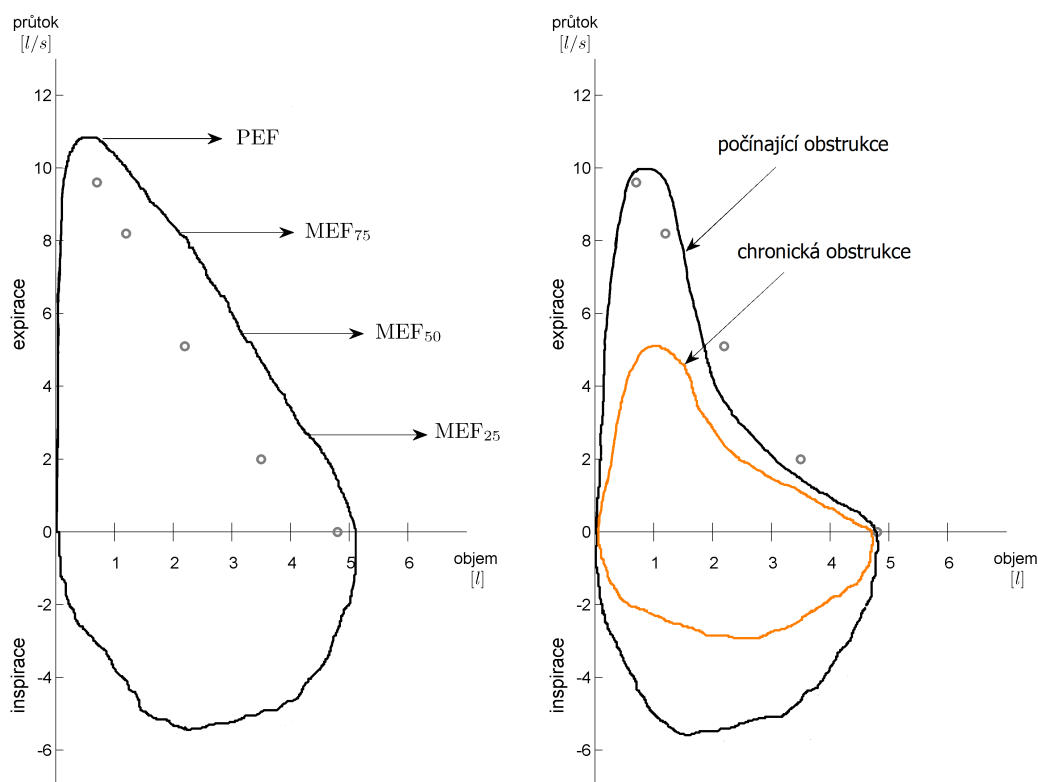
---

<sup>1</sup>převzato z <http://www.apotheken-umschau.de/diagnose/spirometrie>

## 7.2. PRŮKAZ PŘÍTOMNOSTI NEMOCI

Grafickým výstupem spirometrie je křivka průtok/objem a numerickým výstupem naměřené hodnoty (usilovné) vitální kapacity (F)VC a usilovně vydechnutého objemu za první sekundu  $FEV_1$ . Existuje řada dalších vypočítávaných hodnot. Jmenovitě je to Tiffeneauův index ( $FEV_1/FVC\%$  nebo citlivější  $FEV_1/VC\%$ ), vrcholový výdechový průtok (PEF) a maximální výdechové průtoky (MEF) na různých úrovních FVC – nejčastěji na 75%, 50% a 25% - tedy  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$  a  $MEF_{25}$ . PEF je indikátorem obstrukce v centrálních dýchacích cestách a hodnoty  $MEF_{50}$  a  $MEF_{25}$  jsou indikátory obstrukce v periferních dýchacích cestách. [40][11]

Na Obrázku 3 je typický záznam výsledku spirometrického vyšetření zdravého a astmatického pacienta.



Obr. 3: Záznam spirometrického vyšetření zdravého(vlevo) a astmatického pacienta(vpravo). Kolečka značí náležité hodnoty.

Většina spirometrů je programově nastavena tak, že hodnotí ventilační funkce následujícím způsobem: tíži poruchy určují podle absolutní hodnoty změřené  $FEV_1$ ,



## 7.2. PRŮKAZ PŘÍTOMNOSTI NEMOCI

kterou porovnávají s náležitou hodnotou tabulkovou (přibliženo v Tabulce 2 [43]), a druh poruchy (obstrukční či restriktivní) posuzují podle poměru naměřených hodnot  $FEV_1$  a (F)VC. Za známku obstrukce se považuje snížení Tiffeneauova indexu pod 75% u osob do 50 let věku nebo pod 70% u osob nad 50 let. [38][40]

Obstrukce	$FEV_1$ (% NH)
lehká	70–80%
střední	60–69%
středně těžká	50–59%
těžká	35–49%
velmi těžká	< 35%

Tab. 2: Hodnocení obstrukce podle % náležité hodnoty  $FEV_1$

Náležité hodnoty (NH) představují průměrné hodnoty evropské populace vytvořené statistickými metodami ve vztahu k pohlaví, výšce a věku pacienta. Hodnoty v rozmezí 80–120% NH jsou považovány za normální. [11] Je to kámen úrazu, protože přístroj nebere v potaz individuální variabilitu a může se stát, že v některých případech hlásí status „bez ventilační poruchy“, ačkoli pacient oprávněně udává výrazné dechové obtíže.<sup>2</sup> [40]



Obr. 4: Bodyplethysmografie<sup>3</sup>

V případě horší spolupráce pacienta je vhodné provést specializované vyšetření. Jedná se o vyšetření přídatných parametrů ventilace – především odporů dýchacích cest ( $R_{aw}$ ) – nejčastěji na **bodyplethysmografu**, tzv. uzávěrovou metodou. Bodyplethysmograf je přístroj na Obrázku 4.

Tento přístroj měří nejen hodnoty analogické těm ze spirometrie, ale i dechové úsilí pacienta, což se ob-

<sup>2</sup>Pro monitorování dynamiky onemocnění je výhodnější srovnávat naměřené hodnoty s tzv. osobní nejlepší hodnotou (ONH), což je hodnota změřená po intenzivní bronchodilataci event. i po několikadenní systémové léčbě kortikosteroidy. [11]

<sup>3</sup>převzato z <http://www.williamwinram.com/english/news/BreathHoldStudy2009.php>

jektivně odráží ve výpočtu odporů dýchacích cest, které, pakliže jsou zvýšené, jsou výrazem obstrukce. Umožňuje určit i nitrohruční objemy plynu (celkovou plicní kapacitu (TLC), reziduální objem (RV) a funkční reziduální kapacitu (FRC)). Nevýhodou bodypletysmografu je přístrojová náročnost s nutností vyšetřovat pacienta v uzavřené kabině. [40][11]

Jestliže pacient absolutně nespolupracuje, lze použít tzv. metodu **impulzní oscilometrie**. Je také založena na měření odporů dýchacích cest. Detekuje i obstrukci v malých průduškách a zdá se být citlivější než bodypletysmograf. [40]

Pro průkaz reverzibility bronchiální obstrukce se provádí **bronchodilatační test**. Jeho princip spočívá v provedení některého z výše zmíněných typů funkčního vyšetření (nejčastěji spirometrie) před a po podání beta<sub>2</sub>-mimetika v inhalační formě. Jako standard se podává 400 µg salbutamolu pomocí inhalačního nástavce (spaceru) a interval mezi jeho podáním a následným měřením je 20 minut. Test se považuje za pozitivní, dojde-li k vzestupu FEV<sub>1</sub> o 12 a více % původní hodnoty a/nebo u dospělých o 200 ml absolutně, případně zlepší-li se hodnota PEF o 15% a více. [29] V případě, že se měří odpory dýchacích cest, za signifikantní je pokládán pokles o 40–50%. Pokud vyjde bronchodilatační test negativní a podezření na astma přetrvává, přistoupí se k tzv. **kortikoidnímu testu**. Ten spočívá v 10ti–14tidenním užívání 40 mg prednisonu či jeho ekvivalentu a poté je zopakován bronchodilatační test. Porovnávají se i hodnoty před a po zahájení kortikoidní kúry. Kritéria vyhodnocení jsou stejná. [40]

Bronchodilatační test upravuje bronchokonstrikční složku obstrukce, kdežto kortikoidní test její zánětlivou složku. [40]

### 7.2.2 Průkaz bronchiální hyperreakivity

Pokud se u pacienta nedaří prokázat přítomnost bronchiální obstrukce z důvodu její nepřítomnosti v době vyšetření, protože se dotýčný nachází mimo období exacerbace, přistupuje se ke zjišťování bronchiální hyperreakivity.

Na přítomnost bronchiální hyperreakivity poukazuje výrazná spontánní variabilita plicních funkcí (i v rámci normálních hodnot) případně reakce na jinak podprahové podněty. [40]

Z metod se používá **sériové měření vrcholové výdechové rychlosti** (PEF) pomocí mechanického či digitálního výdechoměru (peakflowmeteru) viz Obrázek 5. Provádí se denně vždy ve stejnou dobu, nejlépe ráno, kdy jsou hodnoty PEF fyziologicky nejnižší, případně i večer. Bronchiální hyperreaktivita se manifestuje výrazným kolísáním hodnot PEF v průběhu dne i mezi po sobě jdoucími dny. Její proměnlivost mezi dny přesahující 20% potvrzuje diagnózu astmatu.



Obr. 5: Měření vrcholové výdechové rychlosti<sup>4</sup>

Výpočet variability PEF v % se provádí podle těchto vzorců:

$$\text{Variabilita PEF (v \%)} = \frac{\text{PEF}_{\text{večerní}} - \text{PEF}_{\text{ranní}}}{\text{PEF}_{\text{večerní}} + \text{PEF}_{\text{ranní}}} \times 200$$

$$\text{Variabilita PEF (v \%)} = \frac{\text{PEF}_{\text{nejlepší}} - \text{PEF}_{\text{nejhorší}}}{\text{PEF}_{\text{nejhorší}}} \times 100$$

Pokud pacient disponuje hodnotami pouze z jednoho měření v rámci dne, porovnává se nejlepší a nejhorší hodnota PEF, jak je uvedeno ve druhém vzorci. [40][11]

K průkazu bronchiální hyperreaktivit slouží také různé typy **nespecifických bronchoprovokačních testů**. Z nich v klinické praxi nejběžnější je test šestiminutovou fyzickou zátěží při optimální tepové frekvenci 200 minus věk. Za projev bronchiální hyperreaktivit se bere pokles FEV<sub>1</sub> o 12–15%. Měření je vhodné provádět dvakrát – po 6 a 12 minutách po zátěži – tedy v době, kdy dochází k nejméně výraznějšímu poklesu hodnot. [40]

Exaktní zato z etického hlediska kritizovaná je inhalace substancí vyvolávajících bronchokonstrikci jako je histamin, acetylcholin, metacholin či karchol. Na pozitivní výsledek nespecifického bronchoprovokačního testu by měl logicky navazovat test bronchodilatační. [40][11]

Bronchiální hyperreaktivitu a s ní spjatou aktivitu zánětu dobře odráží i **analýza**

<sup>4</sup>převzato z <http://www.sciencephoto.com>

**vydechovaného vzduchu.** Stanovuje se obsah oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu, případně některé ukazatele v kondenzátu vydechovaného vzduchu. Jedná se o poměrně nové neinvazivní metody.

Koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FeNO) přímo úměrně a velmi citlivě koreluje se stupněm eozinofilního zánětu v dýchacích cestách. Frakce oxidu dusnatého je detekována na principu chemiluminescence a elektrochemické analýzy. [3] Metoda je jednoduchá, rychlá a dobře reprodukovatelná. Lze ji proto využít i jako screeningový nástroj pro stanovení diagnózy astmatu u neléčených pacientů. U léčených astmatiků pak dokáže odhalit pokles adherence k protizánětlivé léčbě či špatnou odpověď na ni. Když se schyluje k exacerbaci, hodnota FeNO se zvyšuje dříve, než dojde k poklesu PEF; jde tedy o dobrý ukazatel předpovědi blížící se exacerbace. [30] Tato metoda může za určitých okolností nahradit invazivní bronchiální biopsii či vyšetření indukovaného sputa, protože výsledky měření FeNO – co se aktivity zánětu týče – silně korelují s nálezy při těchto vyšetřeních a může být rovněž považována do jisté míry za osvobození od dřívější jednostranné závislosti na spirometrických metodách. [35]

Vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu umožňuje sledovat širokou škálu zánětlivých mediátorů. Odběr kondenzátu je jednoduchý, obtížná je však následná laboratorní analýza, která vyžaduje náročné laboratorní vybavení. Také reprodukovatelnost výsledků je dosud problematická. Na zmíněné nepříznivé okolnosti klinické uplatnění této metody prozatím naráží. Přesto některé parametry (koncentrace adenosinu, peroxid vodíku, isoprostany, oxidy dusíku jako ukazatele oxidačního stresu a hodnota pH) vypadají slibně. [30]

## 7.3 Průkaz příčiny nemoci

**Alergologické vyšetření** zjistí stupeň a intenzitu senzibilizace a může identifikovat příčinný alergen. [11] Základním nástrojem alergologické diagnostiky je metoda kožní prick testace, kterou demonstruje Obrázek 6. Pomocí drobného hrotu kopíčka jsou do vrchní vrstvy pokožky aplikovány roztoky alergenových extraktů. Výsledek se odečítá po 20 minutách a pozitivní reakci představuje pupen větší než 3 mm

s okolním erytémem. [40]

Naprosto podstatné je sdělit, že zjištění alergie ještě neznamenaá diagnózu alergické příčiny astmatu a už vůbec ne diagnózu astmatu jako takovou. Výsledky je třeba vždy korelovat s klinickým stavem pacienta. Naopak negativní výsledek prick testu alergickou etiologii astmatu nevylučuje a to z různých důvodů (testační řada příslušný alergen neobsahovala, pacientova medikace utlumila jinak pozitivní výsledky, došlo k technickým závadám při provedení testu apod.) [40]



Obr. 6: Provádění prick testu<sup>5</sup>

Pouze pomocný význam má rovněž **vyšetření celkového IgE**. Běžně se pohybuje hladina IgE do 100 IU/ml. U astmatiků bývá vyšší, ale opět to není všeobecně platná pravda. Na druhou stranu ani vysoká hodnota celkového IgE nemusí značit přítomnost alergie ani astmatu. [40]

V případě, že v indikovaných případech nelze nebo nemá smysl kožní testy provádět nebo provedeny byly a je žádoucí jejich výsledky potvrdit apod., může pacient podstoupit **vyšetření specifických IgE protilátek v krvi**. Nicméně opět platí stejné výtky vůči spolehlivosti výsledků jako u prick testu. [40]

Alespoň okrajová zmínka v podobě této jedné věty by měla patřit testům, které jsou schopné detekovat i jiné typy alergických reakcí než je typ I, svázaný s tvorbou IgE. [40]

**Reexpoziční testy a specifické bronchoprovokační testy** se v praxi provádějí zřídka a to v případech, kdy je u daného pacienta velmi žádoucí konkrétní příčinu astmatu znát a nedaří se ji zjistit jinými vyšetřovacími metodami anebo v případě podezření na profesní astma. Oba způsoby testování vyžadují nejprve dostatečně dlouhou dobu důsledného vymanění pacienta z expozice (**eliminální test**), tzn. většinou dlouhou pracovní neschopnost, na jejímž začátku a na konci se provede funkční vyšetření plic. Při reexpozičním testu se sledují veškeré změny plicních funkcí po opětovném navrácení pacienta do pracovního procesu. Pokud existuje

---

<sup>5</sup>převzato z [www.alergie.cz](http://www.alergie.cz)

jednoznačné podezření na vyvolávající noxu a její pracovní expozici lze simulovat v laboratorních podmínkách, přistoupí se k realizaci specifických bronchoporovokačních testů prováděných ve specializovaných centrech. [40]

Nejpřesnější verifikaci diagnózy astmatu přinese **morfologické vyšetření bioptického vzorku bronchiální sliznice**. Tato metoda se uplatňuje na velmi malém vzorku pacientů, nejčastěji za účelem diferenciální diagnostiky. [11]

## 7.4 Stanovení tíže nemoci

Existují čtyři stupně tíže astmatu – intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující astma. Určením tíže nemoci se završuje diagnostický postup. Problematika je nastíněna v Kapitole 8 Klasifikace astmatu.

Správně stanovená diagnóza je nezbytným předpokladem pro komplexní a správné vedení léčby. Zodpovědně vedená léčba zahrnuje i pravidelný monitoring. A to jak ze strany odborníka, tak ze strany pacienta. Při pravidelných kontrolách v odborné ambulanci pneumologa nebo alergologa by měl pacient opakovaně podstupovat fyzikální a funkční vyšetření plic v podobě spirometrie či analogických metod. Pro domácí monitorování je vhodné ranní měření vrcholové výdechové rychlosti (PEF) pomocí výdechoměru a zaznamenávání hodnot. Digitální peakflowmetry jsou dnes vesměs opatřeny pamětí. [40]

Validním nástrojem, který pomáhá určovat úroveň kontroly nad nemocí je test kontroly astmatu (TKA), viz Příloha 1. Jedná se o mezinárodní standardizovaný písemný dotazník složený z pěti otázek. Každá otázka má pětibodovou škálu hodnocení, přičemž výsledný součet bodového ohodnocení jednotlivých otázek vygeneruje stav kontroly astmatu. V České republice je elektronický formulář TKA pro pacienty volně dostupný na webových stránkách [www.astmatest.cz](http://www.astmatest.cz). [26]

Při dlouhodobém monitorování astmatického pacienta je potřeba sledovat četnost a tíži příznaků a exacerbací, omezení jeho běžných aktivit a v případě potřeby zasáhnout a změnit léčbu. Vhodné je vést v patrnosti případné komorbidity dotyčného a současně užívané léky; nepodceňovat možné nežádoucí účinky dlouhodobě

#### 7.4. STANOVENÍ TÍŽE NEMOCI

---

podávaných preventivních antiastmatik a dbát na správnou inhalační techniku a dodržování nefarmakologické prevence a režimových opatření, včetně kouření. [29]

# Kapitola 8

## Klasifikace astmatu

Astma může být klasifikováno z různých úhlů pohledu. V současnosti platná, před pěti lety nově zavedená, je **klasifikace podle stupně kontroly nad astmatem**, která je plodem Globální strategie léčby astmatu dle GINA (Global Initiative for Asthma)<sup>1</sup>. Nabízí se trojí úroveň kontroly – astma pod kontrolou, pod částečnou kontrolou a pod nedostatečnou kontrolou. Konkrétní podmínky, které musí jednotlivé stupně splňovat, jsou uvedeny v Tabulce 3. [14]

Úroveň kontroly	Pod kontrolou	Pod částečnou kontrolou	Pod nedostatečnou kontrolou
Denní příznaky	žádné ( $\leq 2x$ týdně)	2x týdně	$\geq 3$ znaky částečné kontroly v týdnu
Omezení aktivity	žádné	jakékoliv	
Noční příznaky	žádné	jakékoliv	
Potřeba úlevových léků	žádná ( $\leq 2x$ týdně)	$> 2x$ týdně	
Funkce plic	normální	$< 80\%$ NH v ONH	1x v kterémkoli týdnu
Exacerbace	žádná	$\geq 1x$ za rok	

Tab. 3: Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly

Od úrovně kontroly nad astmatem se následně odvíjí i farmakoterapie. Ta je od roku 2006 pětistupňová (viz Tabulka 9.3 v Kapitole 9 Léčba), což představuje základní změnu oproti předchozím celosvětovým doporučením, v nichž se čtyřstupňová farmakoterapie odvíjela od čtyřstupňové **klasifikace astmatu podle tíže**.

<sup>1</sup>Globální iniciativa pro astma (GINA) byla založena roku 1993 pod patronací WHO. V České republice je její národní sesterskou organizací Česká iniciativa pro astma (ČIPA o.p.s.), která byla založena třemi odbornými lékařskými společnostmi v roce 1996. [14]



Toto dřívější rozdělení na intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující astma je dnes potřeba chápat jako nejnižší stupeň intenzity farmakoterapie, která je nutná k udržení nejlepší úrovně kontroly tak, jak je to nastíněno v Tabulce 4. [14]

<b>Tíže astmatu</b>	<b>Nejnižší stupeň intenzity léčby nutný k udržení nejlepší úrovně kontroly</b>
<b>Intermitentní</b>	RABA podle potřeby
<b>Lehké perzistující</b>	nízká dávka IKS nebo nízká intenzita léčby (leukotrieny, kromony, teofyliny)
<b>Středně těžké perzistující</b>	nízká až střední dávka IKS + LABA nebo extra léčba
<b>Těžké perzistující</b>	vysoká intenzita léčby (vysoká dávka IKS + LABA a/nebo SKS a/nebo extra léčba*

\* léčba zohledňující fenotyp astmatu (např. omalizumab, SAIT)

Tab. 4: Klasifikace astmatu podle tíže

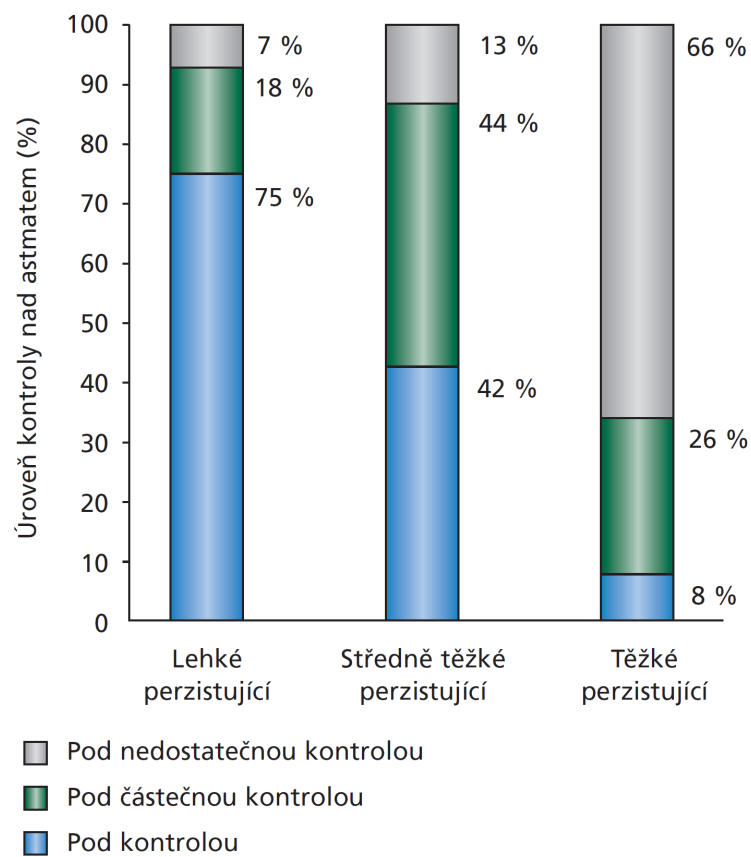
Klasifikace astmatu dle jeho tíže, ač nezohledňuje dostatečně variabilitu příznaků v čase ani odpověď pacienta na léčbu, reálně nepředpovídá průběh nemoci a svou rigiditou znesnadňuje flexibilní přístup k léčbě, lze ovšem dobře uplatnit za začátku při stanovování diagnózy – tedy u pacientů bez medikace – neboť zohledňuje mj. plicní funkce a jejich denní proměnlivost. [30][39]

Od klasifikace astmatu podle tíže se v České republice doposud neupustilo. Byla navíc navržena **kombinovaná klasifikace astmatu** podle úrovně kontroly a podle tíže znázorněná v Tabulce 5 [14], kde je z hlediska odpovědi na farmakoterapii na jednom pólu snadno léčitelné astma (SLA) a na druhém pólu obtížně léčitelné astma (OLA).

Intermitentní astma	Pod kontrolou	SLA
Lehké perzistující astma	Pod částečnou kontrolou	↓
Středně těžké perzistující astma	Pod nedostatečnou kontrolou	OLA
Těžké perzistující astma		

Tab. 5: Kombinovaná klasifikace astmatu

Vztah mezi kontrolou a tíží astmatu vyjadřuje také Obrázek 7. [14]



Obr. 7: Vztah mezi kontrolou a tíží astmatu

# Kapitola 9

## Léčba astmatu

Obsah stěžejní kapitoly této diplomové práce by se dal shrnout do hesla: „Terapie astmatu včera, dnes a zítra“.

### 9.1 Pohled do historie léčby astmatu

Dnešní terapeutické možnosti dovolují zbavit naprostou většinu astmatiků téměř všech obtíží a do značné míry také zamezit přirozené progresi nemoci. Nebylo tomu tak ale vždy. Před sto a více lety, kdy většina současných preparátů byla jen pohádkou budoucnosti, se astma léčilo zcela jinak. O tehdejších terapeutických možnostech se lze dozvědět z učebnic profesorů Emericha Maixnera a Josefa Thomayera, lékařů a vědců žijících v druhé polovině 19. století. [40][38]

Podobně jako dnes rozlišoval Prof.Dr. Maixner léčbu záchvatu a léčbu „náchylnosti k astmatu“, tedy preventivní udržovací léčbu. Při léčbě záchvatu doporučoval v první řadě snažit se odstranit příčinu podáním „davidla, projímadla (klystéru)“ a „odstranit předměty a věci páchnoucí, jež v ovzduší nemocného se nacházejí“. V počátku záchvatu radil podat silnou černou kávu, silné lihoviny, Priessnitzké obklady a kouření antiastmatických cigaret.<sup>1</sup> O léčbě samotného záchvatu Maixner konstatoval, že lék, který by za všech okolností a spolehlivě záchvat potlačil, není. Také poukazoval na diametrálně rozdílný efekt léčby u jednotlivých pacientů. Léky, které dovedly u některých astmatiků poskytnout úlevu při astmatickém záchvatu,

---

<sup>1</sup>Antiaastmatické cigarety obsahovaly stramonium, opium, belladonnnu a hyoscyamus.

rozdělil Maixner do třech skupin – na léky dráždivé, konejšivé a narkotické. Z léků dráždivých doporučoval kávu; o lihovinách, kafru, valerianě, terpentýnu a étheru shledal, že nemívají zpravidla úspěch. Z léků konejšivých zdůraznil bromid draselnatý (dle názvosloví v originální podobě). Léky narkotické (morfin, chloralhydrát, kokain, belladonna, atropin, cannabis indica, hyoscyamus, stramonium a paraldehyd) označil za nejspolehlivější. K nim do kombinace doporučil kalium jodatum. [38]

K „potlačení náchylnosti k astmatu“ se používal arsenik, chinin, zinek, jodid draselnatý a již dříve zmiňovaný bromid draselnatý a další. [38]

Prof.Dr. Thomayer byl skeptičtější. Spoléhal na vlastní klinickou zkušenost. K úlevě od potíží předkládal zejména jodid draselnatý v kombinaci s některým narkotikem, inhalaci lobelie a belladonny, silný doutník případně injekci morfia. [38]

Léčba astmatu v dobách dávno minulých nemá téměř nic společného s dnešní racionální terapií. Přesto v některých případech vykazovala pozitivní výsledky. Roli mohl hrát placebo efekt a v neposlední řadě zřejmě přeladění psychiky příslušnými látkami v takové míře, v jaké psychika jednotlivých pacientů spolupůsobila jejich astmatické potíže. [38]

## 9.2 Moderní farmakoterapie

Od té doby prošel přístup k léčbě astmatu velkou změnou a tím se pochopitelně jinak vybarvila i paleta léčiv. V moderní terapii astmatu mají své nezastupitelné místo dvě základní skupiny farmak – preventivní kontrolující antiastmatika (určené k dlouhodobé protizánětlivé, tzv. „udržovací“ léčbě) a rychle účinná úlevová antiastmatika (jinak zvaná též symptomatická či „záchranná“). [11]

Léčit dlouhodobě v první řadě zánět je v případě astmatu stěžejní záležitost. Úlevová léčba pak slouží k rychlému potlačení bronchokonstrikce, která je akutním projevem vystupňovaného zánětu. Ani jedna stránka léčby se nesmí podcenit. Podcenění protizánětlivé léčby vede k nepozorované pozvolné progresi nemoci a podcenění symptomatické léčby vede k nespokojenosti pacienta. [40]

Základní vize je taková, že každý pacient (s výjimkou těch s nejmírnějším stupněm onemocnění, tj. s intermitentním astmatem) by měl užívat takovou dávku

a kombinaci preventivních protizánětlivých léků, aby téměř nepotřeboval užívat léky úlevové. [40]

### 9.2.1 Preventivní (kontrolující) antiastmatika

Tyto léky se podávají denně a dlouhodobě. Zahrnují různé skupiny protizánětlivých léčiv a beta<sub>2</sub>-mimetika s dlouhodobým účinkem bronchodilatačním (LABA). [26]

#### *Inhalační kortikosteroidy*

Inhalační kortikosteroidy (IKS) představují dnes nejúčinnější kontrolující antiastmatika. Počáteční rozpaky vůči těmto preparátům vyvolané jednak rezervovaným přístupem ke kortikosteroidům obecně, jednak obavou, že po inhalaci dříve nebo později nastanou atrofické změny bronchiální sliznice (podobně jako se to děje při dlouhodobé lokální kortikoterapii v dermatologii), opadly. Ukázalo se totiž, že ani dlouhodobá, desítky let trvající inhalační léčba kortikosteroidy, atrofi sliznice dýchacích cest nepůsobí. [38][26]

Jejich zavedení do praxe tedy znamenalo revoluci ve farmakoterapii astmatu. Jsou lékem první volby pro pacienty všech věkových kategorií trpící perzistujícím astmatem všech stupňů závažnosti. Jsou považovány za léky modifikující nemoc a snižující mortalitu. Jejich účinnost na zlepšení funkce plic, na útlum bronchiální hyperreaktivity, potlačení příznaků nemoci, na redukci frekvence a tíže exacerbací a na zlepšení kvality života je podložena mnoha klinickými studiemi. IKS prokazatelně zasahují do patologických procesů zánětu v dýchacích cestách. [26]

Mechanismus účinku kortikosteroidů spočívá ve snížení tvorby cytokinů, především cytokinů Th2, které aktivují eozinofily a odpovídají na zvýšenou produkci IgE a expresi IgE-receptorů. Inhibicí indukce cyklooxygenázy-2 (COX-2) tlumí tvorbu vazodilatačně působících prostaglandinů, zpomalují také tvorbu spazmogenně působících leukotrienů a chemotakticky působících buněčných působků, čímž sníží i migraci zánětlivých elementů do bronchiální tkáně. Dále snižují permeabilitu cév. Jejich dlouhodobé podávání rovněž tlumí reakci na alergen. [22]

Inhalační kortikosteroidy se navzájem liší silou a biologickou dostupností po inhalaci. Tabulka 6 [26] předkládá přibližné ekvipotentní dávky IKS pro dospělé, které jsou dostupné na našem trhu.

IKS	Dávka ( $\mu\text{g}$ )		
	nízká	střední	vysoká
<b>beklometazon</b>	200–500	nad 500–1000	nad 1000–2000
<b>budesonid</b>	200–400	nad 400–800	nad 800–1600
<b>flutikazon</b>	100–250	nad 250–500	nad 500–1000
<b>ciklesonid</b>	80–160	nad 160–320	nad 320–1280

Tab. 6: Odhad ekvipotentních dávek IKS pro dospělé a děti starší 5 let

Denní dávka 400  $\mu\text{g}$  budesonidu nebo jeho ekvivalentu zajistí plnou kontrolu astmatu u většiny dospělých pacientů. Existují ovšem výrazné interindividuální rozdíly v odpovědi na podanou dávku IKS, takže někteří pacienti mohou profitovat z dlouhodobě vyšších dávek, zatímco u jiných se již při dávce budesonidu do 500  $\mu\text{g}$  mohou objevit nežádoucí účinky. Přechod na vysoké dávky IKS provází jen nevýrazné zlepšení kontroly astmatu, ovšem riziko nežádoucích účinků se zvyšuje. Místo zvýšení dávky IKS se proto preferuje rozšířit léčbu o léky z jiné skupiny kontrolujících antiastmatik. Nicméně vztah mezi dávkou IKS a prevencí těžkých exacerbací je zřetelný, tudíž někteří pacienti s těžkým perzistujícím astmatem mohou mít z dlouhodobé léčby vysokými dávkami IKS prospěch, zejména v případě, kdy se tím podaří snížit dávku nebo zcela vysadit perorální kortikosteroidy. [26][40]

IKS jsou dostupné v nejrůznějších variacích dávkovaných aerosolů a práškových inhalátorů. Některé z nich (jmenovitě budesonid) existuje i ve formě roztoku pro nebulizaci. [40]

Jejich lokální nežádoucí účinky zahrnují orofaryngeální kandidózu, dysfonii<sup>2</sup> a příležitostný kašel způsobený drážděním horních dýchacích cest. Těmto místním nežádoucím účinkům je možné předejít používáním inhalačního nástavce (spaceru). Kandidóze se lze vyhnout vypláchnutím úst vodou, vykloktáním po inhalaci nebo praktickou radou – inhalovat vždy před čištěním zubů. [11][40]

V současnosti není k dispozici jediný inhalační kortikosteroid, který by nebyl z plic absorbován systémově. Kontrolovanými klinickými studiemi bylo prokázáno, že dlouhodobá léčba vysokými dávkami IKS byla provázena systémovými nežá-

<sup>2</sup>Jako dysfonie se označuje patologická změna hlasu. Mění se jeho zvuková charakteristika a hlas se stává zastřený, chraptivý, přeskakující, zhrublý nebo příliš vysoký, dyšný, tlačný. [18]

doucími účinky zahrnujícími snadnou zranitelnost kůže, adrenální supresi a snížení kostní minerální denzity. Přesto je bezpečnostní profil i vysokých dávek IKS stále zřetelně lepší než v případě kortikosteroidů podávaných per os. Riziko systémových nežádoucích účinků IKS závisí na dávce a síle kortikosteroidů, na jejich biologické dostupnosti, absorpci ve střevě, metabolismu při first pass efektu a poločasu jejich systémově vázané frakce a v neposlední řadě také na inhalačním systému – tedy pro různé IKS je rozdílné. Současné důkazy svědčí i o tom, že u dospělé populace nejsou systémové nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů problémem do dávky 500  $\mu\text{g}$  budesonidu nebo jeho ekvivalentu (s výjimkou vnímavějších jedinců). Zkrátka na pomyslné misky vah je vždy potřeba položit riziko astmatu pod nedostatečnou kontrolou proti omezenému riziku nežádoucích účinků plynoucí z léčby IKS. [26]

Předním určujícím faktorem velikosti užívané dávky IKS je klinické posouzení pacientovy odpovědi na léčbu. Dávka se postupně vytitruje na tu minimální, která ještě udrží astma pod kontrolou. Tím se sníží možnost výskytu nežádoucích účinků. [11]

Z inhalačních kortikosteroidů jsou na našem trhu v současné době dostupné čtyři účinné látky – beklometazon dipropionát, budesonid, flutikazon propionát a ciklesonid. [26]

*Beklometazon dipropionát* je krátkodobě působící fluorovaný kortikosteroid, který je na trhu nejdéle. Jedná se o prodrug. Aktivní je teprve jeho metabolit beklometazon monopropionát. Jeho protizánětlivý účinek se obvykle dostaví postupně v průběhu prvního týdne užívání. [38][26][22]

*Budesonid* má specifickou farmakokinetiku, která umožňuje jeho podávání do dávky 400  $\mu\text{g}$  pouze jedenkrát denně. Do kontrolovaných klinických studií s budesonidem bylo ve světě zařazeno nejvíce dětí, proto se stal referenčním inhalačním kortikosteroidem pro dětský věk. Je k dispozici samostatně nebo ve fixní kombinaci s formoterolem. Budesonid je v současnosti jediným IKS, jehož suspenze je určena k podání pomocí nebulizátoru. Je nejvhodnější k podávání v graviditě. [26]

*Flutikazon propionát* má ze všech IKS nejsilnější protizánětlivé účinky. Je vysoce lipofilní, má velkou afinitu ke glukokortikoidním receptorům a vyznačuje se prakticky zanedbatelnou systémovou resorpcí. Na trhu je k dispozici samostatně nebo v kombinaci se salmeterolem. [26][22]

*Ciklesonid* je prvním představitelem třetí generace inhalačních kortikosteroidů. Jedná se o syntetický nehalogenovaný IKS vyvinutý k dlouhodobé léčbě lehkého až středně těžkého perzistujícího astmatu. Je aktivován deesterifikací působením endogenních esteráz, jejichž koncentrace je nejvyšší ve spodních etážích dýchacích cest astmatiků, za vzniku aktivního metabolitu desisobutyryl-ciklesonidu, tj. des-ciklesonidu. Des-ciklesonid se nitrobuněčně esterifikací ireverzibilně váže na olejové kyseliny a vytváří tak inaktivní nitrobuněčné depo, ze kterého je činností lipáz postupně uvolňován, aktivován a má tak prolongovaný protizánětlivý účinek. Jeho aktivace v plicích umožňuje zacílit žádoucí farmakologické účinky na průduškový strom a plicní sklípky a minimalizovat nežádoucí orofaryngeální a systémové účinky.<sup>3</sup> [12]

Ciclesonid má nejlepší bezpečnostní profil z dostupných IKS, neboť ani ve vysokých dávkách nemá systémové nežádoucí účinky; je velmi dobře snášen. A vzhledem k jeho velmi nízké orofaryngeální depozici je příhodnou alternativou pro pacienty, kteří se během léčby jinými inhalačními kortikosteroidy potýkali s úpornými a neustupujícími lokálními nežádoucími účinky. [12][25]

Farmakokinetický profil umožňuje podávání ciklesonidu v jedné denní dávce, přednostně večer. [12]

### ***Fixní kombinace***

Fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu s inhalačním  $\beta_2$ -agonistou s dlouhodobým účinkem (IKS + LABA) v jednom inhalátoru znamenala koncem 90. let minulého století podobný zlom v léčbě astmatu, jako tomu bylo na počátku 90. let při nástupu inhalačních kortikosteroidů. Představuje nejúčinnější kombinaci preventivních antiastmatik. Její indikací je středně těžké až těžké perzistující astma. [26]

Fixní kombinace zaručuje pravidelnou dávku protizánětlivě působícího inhalačního kortikosteroidu a současně pravidelnou dávku bronchodilatačního léku s dlouhodobým účinkem. Zároveň znemožňuje pacienty mnohdy preferované, avšak nežádoucí podávání LABA bez IKS. Obě komponenty fixní kombinace se vzájemně příznivě ovlivňují. Jejich účinek je synergický nikoliv jen aditivní, což velmi často umožňuje podávat ve fixní kombinaci nižší dávky IKS, než by vyžadovalo podávání IKS v monoterapii. [26] Pro fixní kombinaci hovoří také skutečnost, že synergický

---

<sup>3</sup>Systémové účinky jsou nepatrné také díky krátkému poločasu a silné vazbě na bílkoviny. [40]



účinek nemusí vždy zákonitě nastat při užití IKS a LABA v oddělených inhalačních systémech.<sup>4</sup>[20]

Možné nežádoucí účinky jsou stejné jako nežádoucí účinky jednotlivých složek fixní kombinace. Pro pacienty představuje fixní kombinace kromě lepšího účinku i značné zjednodušení léčby a je velmi dobře přijímána. Léky jsou dostupné v multi-dávkových inhalačních systémech pro práškovou formu léku, vybavených mechanickým počítadlem, které udává zbývající počet dávek, nebo v aerosolovém dávkovači MDI-HFA-Modulite (viz strana 79). [26]

Fixní kombinace *flutikazon + salmeterol* má význam zejména u pacientů trpících vážnějšími exacerbacemi, které vyžadují celkové podávání kortikosteroidů a hospitalizaci, protože potřebu hospitalizací jednoznačně snižuje. [12]

Ve fixní kombinaci *budesonid + formoterol* obsažené inhalační  $\beta_2$ -mimetikum má vedle svého dlouhodobého dvanáctihodinového účinku navíc i rychlý nástup účinku (do 3 minut po inhalaci). V tomto ohledu je formoterol srovnatelný s inhalačními  $\beta_2$ -mimetiky s krátkodobým účinkem (SABA) a lze jej chápat i jako úlevový lék. [20]

Kombinaci budesonid + formoterol je proto možné podávat vedle konvenčního fixního režimu také v režim SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy), kdy je používán k udržovací a současně i k úlevové léčbě jeden jediný inhalátor. Strategie SMART významně snižuje výskyt a závažnost exacerbací oproti kombinaci flutikazon + salmeterol a SABA, jelikož při vyšším počtu inhalací v průběhu exacerbace dostávají pacienti kromě okamžité úlevy i protizánětlivou léčbu ve zvýšené dávce. To je namístě, protože intenzita zánětu v průběhu exacerbace je logicky vyšší. Klinická odpověď je závislá na zvyšování dávky, přičemž denně je doporučeno nanejvýš 12 inhalací (při užití 8 a více inhalací by měl pacient kontaktovat lékaře). Bezpečnost a snášenlivost i vyšších dávek této kombinace je dobrá. Režim SMART je zatím povolen u pacientů starších 18 let. Přináší jednoznačné zjednodušení a zdokonalení léčby i kontroly perzistujícího astmatu. V neposlední řadě byl prokázán i jeho farmakoekonomický přínos. [20]

Nová fixní kombinace *beklometazon + formoterol* v aerosolovém dávkovači (MDI)

---

<sup>4</sup>Synergický účinek na molekulární úrovni funguje takto: betaagonisté aktivují glukokortikoidní receptor, čímž umocňují protizánětlivé účinky kortikosteroidů. Kortikosteroidy „na oplátku“ zvyšují počet betareceptorů v dýchacích cestách, čímž posilují bronchodilatační účinek betaagonistů. [40]

využívá hnací plyn HFA (hydrofluoroalkan) a technologii Modulite (MDI-HFA-Modulite). Léčí se tím perzistující astma. Tato kombinace nalezne uplatnění především u těch pacientů, jejichž astma není pod kontrolou monoterapií IKS. Inhalační technika z MDI-Modulite je snazší a plicní depozice je vyšší, což umožňuje léčbu nižšími dávkami beklometazonu. Tato kombinace je první, která proniká i do periferních dýchacích cest. [26]

### ***Systémové kortikosteroidy***

Dlouhodobá léčba perorálními kortikosteroidy (každodenní nebo alternativní – ob den) může být nutná pro dosažení kontroly těžkého, resp. obtížně léčitelného astmatu (OLA). Je indikována v případě, že pacienti na jinou léčbu nereagují – tedy jako léky poslední volby. Několikadenní kúra se bez váhání nasazuje rovněž astmatikům při akutní exacerbaci. [38][26]

Když pacient jednou zakusí úlevu po celkově podaných kortikosteroidech, obvykle má tendenci žádat je dál. Ale má to háček. Použití systémových kortikosteroidů je limitováno rizikem významných systémových nežádoucích účinků, pročež by měla být věnována jistá dávka pozornosti opatřením k jejich minimalizaci. [38]

Z perorálních kortikosteroidů jsou dnes preferovány *prednison*, *prednisolon* nebo *metylprednisolon* díky jejich minimálním mineralokortikosteroidním účinkům, relativně krátkému poločasu účinku a díky omezenému účinku na příčně pruhovaný sval. [26]

Kdykoliv je to možné, měla by být dlouhodobá léčba perorálními kortikosteroidy podávána pouze v jedné ranní dávce každý den případně obden. Tím je obecně umožněno dosáhnout dostatečné kontroly astmatu a současně minimalizovat systémové nežádoucí účinky. Situace některých pacientů s velmi těžkým perzistujícím astmatem může vyžadovat podávání perorálních kortikosteroidů každodenně (do 5 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávky jiného kortikosteroidu) a pokud to nestačí, tak dokonce dvakrát denně (vyšší dávku je vhodné užívat rozděleně). Obecně platí, že perorálním preparátům se dává přednost před parenterální léčbou. [26][38]

K injekční aplikaci v podobě pomalu kapajících intravenózních infuzí se přistupuje pouze při velmi závažných akutních stavech v rámci intenzivní péče. Přednostně se aplikuje metylprednisolon vzhledem k tomu, že má nejvyšší průnik do plicní tkáně.

V případě potřeby se podává dospělým v dávce 1–2 mg/kg i několikrát denně. [22]

Astma, které je dlouhodobě léčeno systémovými kortikosteroidy a pouze tímto způsobem léčby se daří mít nemoc pod kontrolou, se považuje za **kortikodependentní astma**. Trpí jím 3–5% astmatiků. Takovéto astma je obtížně léčitelné a nemocní se řadí do rizikové skupiny ohrožené náhlým úmrtím, mimo jiné pro možnou adrenokortikální supresi. **Kortikorezistentní astma** je astma, u něhož 14denní léčba 40–50 mg prednisonu či prednisolonu nepřinese zlepšení FEV<sub>1</sub> o více než 15% v bronchodilatačním testu. **Primární kortikorezistentní astma** je velmi vzácné. To ovšem neplatí o sekundární kortikorezistenci. Od ní je potřeba odlišit **pseudo-rezistenci**, která souvisí s nespoluprací nemocného, špatnou inhalační technikou a s nedodržováním sekundární nefarmakologické prevence, tj. vyhnutí se příčinným alergenům. **Sekundární kortikorezistence** může být zaviněna poddávkováním IKS (z toho důvodu a tedy jaksi preventivně se někdy doporučuje iniciální zahájení léčby vyšší, tj. útočnou dávkou IKS či současné krátkodobé podávání 40 mg perorálního prednisonu) nebo nadměrným užíváním inhalačních  $\beta_2$ -agonistů s krátkodobým účinkem (spotřeba jednoho a více balení měsíčně je již riziková). Sekundární kortikorezistence se může objevit i krátkodobě a to tehdy, dojde-li ke zmnožení neutrofilů v astmatickém zánětu, což se stává při napadení virovými infekcemi, v případě premenstruálního astmatu nebo dlouhodobě při zmnožení neutrofilů u astmatiků vystavených aktivnímu či pasivnímu kouření. U takovýchto pacientů dochází k poklesu aktivity důležitého enzymu HDAC2 (histon deacetyláza 2), který je nezbytný pro zastavení acetylace histonů a následně k zastavení produkce prozánětlivých genů. [26]

Systémové nežádoucí účinky dlouhodobé léčby perorálními či parenterálními kortikosteroidy jsou stejné jako u ostatních kortikodependentních chorob. Zahrnují osteoporózu, arteriální hypertenzi, diabetes, supresi osy hypotalamus-hypofýz nadledviny, kataraktu, glaukom, obezitu, ztenčení kůže vedoucí ke vzniku podkožních strií a snadné zranitelnosti kůže, svalovou slabost. [26]

### ***Kromony***

Mezi kromony patří *kromoglykát sodný* a o něco účinnější *nedokromil sodný*. Společnou vlastností kromonů je velmi nízká toxicita a minimální výskyt nežádoucích účinků. Používají se u lehkého perzistujícího astmatu převážně u mladších ast-

matiků. Nejlépe tlumí bronchokonstrikci vyvolanou kontaktem s alergenem, fyzickou námahou, chladným či suchým vzduchem a oxidem siřičitým. Jsou podávány výhradně inhalační cestou, protože při perorálním podání nedochází k jejich absorpci. [40][38][11]

Tyto nesteroidní protizánětlivé léky působí coby stabilizátory membrán žírných buněk a inhibují na dávce závislým způsobem uvolnění mediátorů alergické reakce. Mají tak schopnost preventivního ovlivnění a inhibice časně fáze alergické reakce a blokujícím účinkem na různé chemotaktické faktory brzdí v různé míře také pozdní fázi alergické reakce. Mají buněčně selektivní a mediátorově selektivní supresivní účinek i na ostatní buňky zánětu (makrofágy, eozinofily, monocyty). Pravděpodobně totiž inhibují vstup iontů  $\text{Ca}^{2+}$  do buněk a nedokromil inhibuje i chloridové kanály v membránách cílových buněk a vedle protizánětlivého efektu tlumí i receptory pro kašel. [40][22]

Mechanismus účinku však není plně a do detailu objasněn, proto nelze předpovídat, kteří nemocní budou mít z léčby kromony prospěch. Vzhledem k tomu se individuálně provádí 4–6títýdenní terapeutický pokus k ověření jejich účinnosti. [11]

Dnes jsou kromony v léčbě astmatu považovány za obsoletní. Svým terapeutickým efektem jen těžko konkurují inhalačním kortikosteroidům. Kromoglykát sodný se v terapii astmatu již nepoužívá a nedokromil sodný už také pomalu mizí ze scény. [26][40]

### ***Teofyliny (metylxantiny)***

Teofyliny se řadí mezi perorální formy preventivních antiastmatik. Jsou upřednostňovány *teofylin* a *aminofylin* s prodlouženým účinkem. Jde o bronchodilatační léky, které mají extrapulmonální účinky, včetně účinku protizánětlivého. Bronchodilatační účinek teofylinu spočívá v inhibici fosfodiesteráz, v důsledku čehož se zvýší intracelulární koncentrace cAMP a to zajistí relaxaci. Mimoto působí jako antagonist na adenosinovém receptoru, jehož aktivace adenosinem vyvolává bronchokonstrikci. [24]

Dilataci bronchů lze zaznamenat při vysokých plazmatických koncentracích teofylinu ( $> 10 \text{ mg/l}$ ), zatímco dosud neobjasněný protizánětlivý účinek je patrný při nižších koncentracích ( $5\text{--}10 \text{ mg/l}$ ). Nízké dávky teofylinů mají ovšem menší vliv

na chronický zánět v dýchacích cestách. Při klinických studiích se nepodařilo prokázat – případně nebyl nijak závratný – účinek na bronchiální hyperreaktivitu. Výsledky studií zato vypovídaly o lepší kontrole příznaků astmatu a zlepšení plicních funkcí při dlouhodobém podávání teofylinů v retardované formě. [26][40]

Teofyliny se uplatňují především jako aditivní bronchodilatancia u pacientů se středně těžkým nebo těžkým astmatem; v monoterapii pouze jako alternativa rychle působících  $\beta_2$ -mimetik (RABA) v případě lehkého perzistujícího astmatu. Teofyliny přidané k léčbě inhalačními kortikosteroidy ovšem nedosahují kvalit  $\beta_2$ -agonistů s dlouhodobým účinkem na stejné pozici. Novou mizu jim vlilo teprve zjištění, že jsou schopny do jisté míry napravit sekundární kortikorezistenci u astmatiků, kteří jsou vystaveni expozici tabákového kouře a u nichž dochází k poklesu aktivity enzymu histon deacetylázy 2 (HDAC2), neboť teofyliny dokážou tento enzym zaktivovat. Jinak se k teofylinům přistupovalo dosti rezervovaně, a to díky úzkému terapeutickému rozmezí sérové hladiny; dalším důvodem byly výrazné rozdíly v rychlosti metabolismu v jednotlivých věkových skupinách i interindividuálně v téže věkové skupině a mnohé interakce s jinými léky a dalšími vlivy. [26][40]

Obecně vzato by se koncentrace teofylinů v séru měla dlouhodobě pohybovat v rozmezí 5–15 mg/l. Ve vysokých dávkách (10 mg/kg tělesné hmotnosti a více) mohou teofyliny vykazovat nežádoucí účinky především gastrointestinálního rázu – nauzeu, zvracení, průjem – dále pak neklid, nespavost, bolesti hlavy, třes končetin a podobné projevy agitace. Jejich působením dochází mj. k relaxaci dolního jícnového svěrače a z toho plynoucímu gastroezofageálnímu refluxu, který s astmatem úzce souvisí. Toxické účinky se projeví většinou při sérové koncentraci nad 15 mg/l. Zahrnují křeče, tachykardii, arytmii až smrt. Zvýšené opatrnosti je proto zapotřebí v situacích a stavech, které mění metabolismus teofylinů – při horečnatém onemocnění, v těhotenství, při jaterním onemocnění a městnavé srdeční slabosti. Rychleji je odbourávají děti a kuřáci. Teofyliny také vykazují lékové interakce s některými farmaky (s cimetidinem, určitými chinolony a makrolidy, s perorálními kontraceptivy, allopurinolem a dalšími). Zmiňované preparáty zpomalují odbourávání teofylinů a hrozí tak riziko nežádoucích účinků z předávkování. Nežádoucím účinkům je možné se vyhnout úpravou dávky a monitorováním hladiny teofylinu v séru. [26][40][11]

***Inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté s dlouhodobým účinkem***

Inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté (beta<sub>2</sub>-mimetika) se rozlišují podle dvou hledisek – podle nástupu účinku na rychlá (RABA) a pomalá a podle trvání účinku na dlouhodobá (LABA) a krátkodobá (SABA). Vypovídá o tom Tabulka 7. [26]

Nástup účinku	Trvání účinku	
	krátké (SABA)	dlouhé (LABA)
rychlý (RABA)	salbutamol terbutalin fenoterol	formoterol
pomalý		salmeterol

Tab. 7: Rozdělení inhalačních beta<sub>2</sub>-agonistů podle nástupu a trvání účinku

Inhalační beta<sub>2</sub>-mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA) jsou bronchodilatační léky, jejichž účinek přetrvává minimálně 12 hodin. Je tedy možné je podávat pouze dvakrát denně (eventuelně jednou). Podobně jako ostatní beta<sub>2</sub>-agonisté relaxují hladké svalstvo dýchacích cest, zlepšují mukociliární clearance, snižují vaskulární permeabilitu a mohou modulovat uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů. Díky léčbě LABA chronický zánět bronchiálního stromu při astmatu neprogreduje; při dlouhodobé léčbě dokonce mírně ustupuje. Léčba LABA přináší srovnatelnou nebo lepší bronchodilataci než léčba perorálními beta<sub>2</sub>-agonisty a poskytuje dlouhodobou ochranu před bronchokonstrikčními podněty. [26]

Farmakologicky (nikoli klinicky) byla prokázána tachyfylaxe<sup>5</sup> na bronchoprotektivní účinek navozený LABA, která se dá ovšem zvrátit současným podáváním IKS. Vzhledem k tomu, že dlouhodobá léčba LABA nemá sama o sobě vliv na perzistující zánětlivé změny dýchacích cest, měly by být tyto léky vždy kombinovány s IKS. Jedině tak dojde ke zlepšení příznaků a funkce plic, k redukci nočních astmatických epizod, klesne potřeba užívat SABA a exacerbace propukají výjimečně. Fixní kombinace je v tomto ohledu ideální volba. Z rozsáhlých metaanalýz vzešel závěr, že LABA jsou v léčbě astmatu účinné a bezpečné léky, pokud se používají současně s IKS. [26]

<sup>5</sup>Tachyfylaxe je definována jako vymizení účinku léku na organismus při jeho opakovaném podání v krátkých intervalech. [2]

LABA mohou být užívána coby prevence pozátěžového bronchospasmu, kdy poskytují delší ochranu než SABA. V porovnání s perorální aplikací způsobují LABA menší nežádoucí účinky zahrnující kardiovaskulární stimulaci, třes kosterního svalstva a hypokalemii. Přesto je třeba mít je na zřeteli, obzvláště při současně se vyskytujících některých kardiovaskulárních onemocněních (zvláště při arytmiích). U těchto pacientů je výhodnější podat salmeterol. [11]

*Formoterol* je plným agonistou  $\beta_2$ -receptoru. Je LABA i RABA v jedné molekule. Má totiž srovnatelně svižný nástup účinku, jako mají SABA (do 3 minut po aplikaci), tudíž je možné jej používat také coby úlevovou medikaci. Existuje ve fixní kombinaci s budesonidem. [11]

*Salmeterol* má pomalý nástup účinku. Jednodušší inhalační systém a pouze částečný agonismus  $\beta_2$ -receptoru jej činí vhodným pro léčbu astmatu u seniorů. Na trhu je samostatně nebo ve fixní kombinaci s flutikazonem. [11]

### ***Perorální beta<sub>2</sub>-agonisté s dlouhodobým účinkem***

Tato skupina preventivních antiastmatik zahrnuje pomalu se uvolňující *salbutamol*, *terbutalin* a *bambuterol*, kterýžto se v těle mění na *terbutalin*. V současné době nejsou na našem trhu dostupné. Mechanismus účinku i indikace mají totožné s LABA. I nežádoucí účinky jsou stejné, pouze intenzivnější a častější. [26]

K prevenci bronchospasmu se podává ještě *prokaterol* a *klenbuterol*. Jedná se sice o  $\beta_2$ -agonisty s krátkodobým účinkem, ale tablety i sirup se podávají po 12 hodinách. Nejsou tedy určeny k terapii akutní bronchokonstrikce. [26]

### ***Antileukotrieny***

Antileukotrieny jsou relativně novou skupinou léků spadající mezi perorální preventivní antiastmatika. Většina z nich (*montelukast*, *zafirlukast* a *pranlukast*) působí jako antagonisté receptoru pro cysteinylové leukotrieny 1 a *zileuton* pak inhibuje 5-lipoxygenázu. Pakliže dojde k inhibici 5-lipoxygenázy, je zablokována syntéza všech leukotrienů. Antagonisté leukotrienového receptoru blokují CysLT1-receptor hladkých svalů dýchacích cest i ostatních buněk a tím inhibují účinky cysteinylových leukotrienů uvolňovaných z žírných buněk a eozinofilů. Výsledkem tohoto mechanismu je relativně slabý bronchodilatační účinek a útlum bronchokonstrikce indukované alergenem, fyzickou námahou a oxidem siřičitým. Existují také doklady

o určitém protizánětlivém účinku. Klinické studie prokázaly, že antileukotrieny mají malý bronchodilatační účinek, redukuje příznaky, zlepšují plicní funkci a snižují počet exacerbací. [26][40]

Účinek antileukotrienů je ve srovnání s IKS daleko menší. Tyto dvě skupiny je možné kombinovat, ale jejich aditivní léčba, i přes kortikosteroidy šetřící efekt, se svými účinky nevyrovná kombinaci IKS + LABA. Antileukotrieny lze u lehkého perzistujícího astmatu podávat i v monoterapii. [40]

Výhodou antileukotrienů je dobrá snášenlivost, minimum nežádoucích účinků a někteří pacienti uvítají lékovou formu – tablety. Na léčbu antileukotrieny obvykle dobře odpovídají pacienti s aspirin-senzitivním a námahou indukovaným astmatem, zvláště v dětském věku. Jejich podání je příhodné i u koincidence alergické rýmy. Nicméně dobrá účinnost je pozorována pouze asi u 1/3 astmatiků. [26][40]

Na našem trhu se vyskytuje pouze zafirlukast a montelukast. [26]

### ***Antihistaminika 2. generace ( $H_1$ -antagonisté)***

Léčiva z této skupiny ve farmakoterapii astmatu rozhodně nahrají prim. Jsou předepisována pacientům s přidruženými alergickými projevy, zvláště s alergickou rýmou či alergickou rinosinusitidou v rámci chronického alergického syndromu v jednotných dýchacích cestách. Kompetitivní blokádu histaminových  $H_1$ -receptorů tlumí alergickou odpověď. Mezi antihistaminika 2. generace se řadí *cetirizin*, *loratadin*, *ketotifen*, *terfenadin*, *mizolastin* a další. Z novějších *levocetirizin* a *desloratadin* mají prokázané imunomodulační účinky a jsou indikovány při selhání standardní léčby koincidence alergické rýmy a astmatu. [26][38]

### ***Léky šetřící potřebu systémových kortikoidů***

V závažných případech selhání účinku systémové kortikoterapie je pacientům s kortikodependentním či kortikorezistentním astmatem indikována alternativní imunosuprimující léčba s cílem snížit dávku systémové kortikoterapie nebo nahradit její imunosupresivní působení. [32]

Výběr léčiv se odvíjel od zkušeností s nimi při léčbě jiných systémových zánětlivých onemocnění. Používají se *makrolidy*, intravenózně podávané *imunoglobuliny*, *methotrexát*, *azathioprin*, *cyklosporin A* nebo *deriváty zlata*. Zavedení takovéto léčby představuje nelehké rozhodnutí, poněvadž potenciální kortikoidy šetřící účinek pre-



parátů nemusí nutně vyvážit riziko jejich závažných nežádoucích účinků. A dosavadní klinické zkušenosti přinesly v tomto směru většinou zklamání. [32]

Alternativní imunosuprimující léčba by měla být vyhrazena pro nemocné se selháním veškerých jiných konvenčních léčebných možností a prováděna v zázemí zkušeného klinického pracoviště. [32]

### ***Omalizumab***

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka odvozená z rekombinantní DNA, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E; jedná se tedy o anti-IgE protilátku. Je prvním představitelem biologické léčby astmatu užívaným v klinické praxi. [21][26]

Působení omalizumabu v organismu se odehrává takto: omalizumab se naváže na volné sérové IgE a tím zabrání vazbě IgE na žírné buňky a bazofily, čímž omezí jejich aktivaci a degranulaci. Jednak tedy snižuje hladinu celkového volného IgE a dále pak vazbou s molekulami exprimovanými na B-lymfocytech (membránové IgE) inhibuje tvorbu nových IgE protilátek. Má i širší imunomodulační účinek – zasahuje do mechanismu aktivace T-lymfocytů. Terapie omalizumabem tedy významně redukuje časnou i pozdní reakci dýchacích cest na provokaci příčinným alergenem. [21]

Z hlediska bezpečnosti léčby je podstatné, že omalizumab není schopen vazby s IgE protilátkami, které jsou již vázány na žírných buňkách. Díky této skutečnosti není aplikace omalizumabu provázena anafylaktickou reakcí v důsledku přemostění navázaných IgE molekul. [21]

Léčba omalizumabem je indikována k léčbě pacientů ve věku 12 a více let trpících těžkým perzistujícím alergickým, tj. IgE mediovaným, astmatem, které je obtížně léčitelné a s prokázanou alergickou vazbou na celoroční aeroalergeny. Uplatňuje se jako přídatná léčba ke zlepšení kontroly astmatu. Snižuje spotřebu záchranné medikace a perorálních kortikosteroidů, snižuje četnost exacerbací a potřebu zdravotní péče. Výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů. [21]

Omalizumab se aplikuje subkutánně v dávce 150-375 mg jednou za 2-4 týdny. Dávka je individuální – záleží na hodnotě celkového IgE a hmotnosti pacienta. [21][26]

Výhodou jsou minimální nežádoucí účinky a efektivní léčba přidružených alergic-

kých onemocnění. Nevýhodou je vysoká cena léčby. V ČR je léčba omalizumabem umožněna jen v několika specializovaných centrech pro léčbu OLA a byla pro ni stanovena přísná indikační kritéria. Pod podmínkou jejich splnění je od 1. července 2008 terapie omalizumabem hrazena ze zdravotního pojištění. [26][21]

### ***Specifická alergenová imunoterapie***

Na specifickou alergenovou imunoterapii (SAIT) je vhodné pohlížet jako na možný doplněk farmakoterapie, který v individuálních případech může vykázat zásadní efekt. [40]

SAIT bývá označována též jako alergenová vakcinace a patří zcela do rukou alergologa. Její podstatou je subkutánní nebo sublinguální aplikace postupně se zvyšujících dávek speciálně upraveného standardizovaného alergenu. Předpokládaným mechanismem je zásah na úrovni regulačních Th lymfocytů – přesmyk Th2 typu imunitní odpovědi na Th1. Podmínkou pak je průkaz IgE mediované imunitní odpovědi. [40]

Týká se pacientů, u nichž je jasně prokázaná přecitlivělost na konkrétní alergen (pozitivními kožními prick testy a/nebo vyšetřením specifického IgE) a existuje kauzální vztah mezi expozicí tomuto alergenu (nejčastěji se jedná o pyly a roztoče) a rozvojem potíží. Rozsáhlá metaanalýza prokázala účinnost na snížení příznakového skóre, pokles spotřeby léků a zlepšení bronchiální hyperreaktivity. [26]

Efekt SAIT je nejlepší v časných fázích alergických projevů. Při aplikaci astmatikovi se vyžaduje jeho stabilizovaný stav, jinak mu hrozí až těžká exacerbace. V souvislosti s aplikací SAIT se mohou objevit místní i systémové nežádoucí účinky různé intenzity. [26][40]

Doporučená délka kontinuální léčby je 3-5 let. [40]

### **9.2.2 Rychle účinná úlevová antiastmatika**

Léky patřící mezi úlevová antiastmatika rychle uvolňují bronchokonstrikci a tiší příznaky akutního zhoršení nemoci. Jedná se o inhalační beta<sub>2</sub>-agonisty (beta<sub>2</sub>-mimetika) s rychlým nástupem účinku, perorální a parenterální beta<sub>2</sub>-agonisty s krátkodobým účinkem, systémové kortikosteroidy, inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem a teofyliny s krátkodobým účinkem. [26]

***Inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté s rychlým nástupem účinku***

Účinek inhalačních beta<sub>2</sub>-agonistů s rychlým nástupem účinku (RABA) se dostaví do 3 minut po aplikaci, maxima dosahuje po 15–20 minutách a přetrvává celkem 4–6 hodin. Řadí se k nim *salbutamol* (v anglicky mluvících zemích nazývaný též albuterol) [24], *terbutalin* a *fenoterol*. Tyto účinné látky jsou zároveň SABA – beta<sub>2</sub>-mimetika s krátkodobým účinkem. Mezi RABA dále patří *formoterol*, jehož efekt se dostaví rychle, ale zároveň trvá dlouho – je proto přiřazován i mezi LABA. [26]

Inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté působí selektivně na β<sub>2</sub>-receptory v plicích. Stimulují buněčnou adenylátcyklázu, která katalyzuje přeměnu ATP na cAMP a v důsledku toho pak dojde k uvolnění spazmů hladkých svalů dýchacích cest. [38] Aktivní bronchodilatační účinek se dostaví bez ohledu na příčinu bronchokonstrikce. [24] Dále zlepšují mukociliární clearance a snižují cévní permeabilitu a mohou modulovat uvolnění zánětlivých mediátorů z žírných buněk. RABA jsou lékem volby pro léčbu akutní exacerbace astmatu a je možné je použít i jako preventivní léčbu námahou indukovaného astmatu. Hodí se rovněž k potlačení epizodické bronchokonstrikce. [26]

Aplikace se doporučuje dle potřeby a její frekvence je dobrým indikátorem kontroly astmatu, neboť s rostoucí potřebou úlevové medikace se kontrola nad astmatem ztrácí, což je varovným znamením zhoršení zánětu a poukazuje na nutnost nasadit nebo zintenzivnit preventivní protizánětlivou léčbu. Podobně pokud se při exacerbaci nedostaví dostatečně rychlá a přetrvávající odpověď na užití RABA, měl by pacient vyhledat lékařskou péči nebo postupovat podle individuálního plánu léčby. [26]

***Perorální a parenterální beta<sub>2</sub>-agonisté s krátkodobým účinkem***

Jedná se o bronchodilatancia používaná jen u malého množství pacientů, kteří z nějakého důvodu nejsou schopni přijmout lék inhalační cestou – většinou při těžkém astmatickém záchvatu. Jejich účinek nastupuje o něco pomaleji než u inhalačních forem a podaná dávka musí být mnohonásobně vyšší, aby bylo dosaženo stejného efektu, čímž roste potenciál k rozvoji nežádoucích účinků (kardiovaskulární stimulace, svalový třes, bolest hlavy, neklid a hypokalemie). [26][40]

Na našem trhu je dostupný *salbutamol* v tabletách a *terbutalin* jako jediný injekční beta<sub>2</sub>-agonista k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání v podobě pomalé injekce nebo infuze. [26]

***Systémové kortikosteroidy***

Systémové kortikosteroidy se uplatňují nejen jako preventivní protizánětlivé léky, ale i jako úlevová antiastmatika při léčbě těžké exacerbace astmatu, přestože nástup účinku není právě rychlý (dostaví se po 4–6 hodinách). Působí proti progresi exacerbace a snižují nutnost hospitalizace či urgentní návštěvy ambulance. [26]

Upřednostňuje se perorální léčba před intravenózní, ke které se přistupuje za předpokladu zhoršené absorpce z gastrointestinálního traktu apod. Obě cesty podání jsou stejně efektivní. K dispozici pro per os aplikaci je *prednison*, *prednisolon* a *metyl prednisolon*. Pro parenterální podání se používá *hydrokortizon* v podobě prášku pro přípravu injekčního roztoku nebo *metylprednisolon*, který existuje i ve formě lyofilizátu pro přípravu roztoku pro intravenózní nebo intramuskulární způsob podání. [26]

Exacerbace se systémovými kortikosteroidy léčí 3–14 dní. Délka kúry závisí na stavu pacienta – na hodnotách jeho plicní funkce a vymizení příznaků. Poté se pokračuje léčbou IKS. Při krátkodobé terapii není nemocný ohrožen systémovými nežádoucími účinky. [26]

***Inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem***

Inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem (SAMA) jsou látky, které blokují muskarinové receptory a brání tak účinku acetylcholinu uvolňovaného z cholinergních nervů v dýchacích cestách, kterýžto se může při zvýšené parasymptomimetické aktivitě podílet na spazmu bronchiálního svalstva. [22] Po inhalaci tedy chrání před spazmogenními vlivy snížením vnitřního vagového cholinergního tonu dýchacích cest a také blokují bronchokonstrikční reflex vyvolaný inhalačními iritacii. Nepotlačují však časnou ani pozdní fázi alergické reakce a zánět nijak neovlivňují. Mají slabší účinek než inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté; také nástup účinku je pomalejší. [26]

*Ipratropium bromid* má aditivní účinek spolu s RABA při léčbě akutní exacerbace a je na něho pohlíženo jako na alternativní bronchodilatační lék pro astmatiky, u nichž se projeví nežádoucí účinky po SABA. U pacientů s bronchiálním astmatem bývá účinnost ipratropia mnohdy nepatrná, zatímco u pacientů s CHOPN vykazuje naopak dobrý efekt. [26][24]

Samo ipratropium způsobuje sucho a hořkou chuť v ústech, možné potíže u ne-

mocných s glaukomem, hyperplazií prostaty a s obstrukcí hrdla močového měchýře. Ipratropium je k dispozici i v kombinaci s fenoterolem. [26]

### ***Teofyliny (metylxantiny) s krátkodobým účinkem***

Jedná se o celkově podávaná bronchodilatancia s pomalejším nástupem účinku a méně účinná než jsou inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté s rychlým nástupem účinku. Jejich role v léčbě exacerbace je kontroverzní. Neposkytují aditivní bronchodilatační účinek k RABA, ale mohou podporovat funkci dýchacích svalů a prodlužovat či udržovat odpověď mezi dávkami RABA. Je potřeba monitorovat sérovou hladinu teofylinu, aby nedošlo k předávkování. [26]

Řadí se mezi ně *teofylin* a *aminofylin*, který lze podávat nitrožilně v pomalé infuzi při status asthmaticus. [24]

### **9.2.3 Management farmakoterapie a nefarmakologické intervence**

Hlavním **cílem** úspěšného vedení léčby je dosažení plné kontroly astmatu. Astma pod kontrolou v praxi znamená

- a) žádné nebo minimální denní příznaky
- b) žádné omezení běžných denních aktivit včetně fyzické námahy, sportu apod.
- c) žádné noční příznaky
- d) žádná nebo naprosto výjimečná potřeba úlevové léčby
- e) udržení normální funkce plic
- f) žádné exacerbace. [26]

Astma, které nemá pacient pod kontrolou, spěje k rozvoji ireverzibilní obstrukce či těžko zvladatelným astmatickým záchvatům. Kontroly by mělo být dosaženo, aniž by pacienta zatěžovaly jakékoli nežádoucí účinky léčby. [40]

**Plán péče** o astmatika je vymezen šesti hlavními body, které je nezbytné mít na zřeteli, aby byla terapie astmatu efektivní a optimálně vedená.

- I.** edukace pacienta a jeho výchova k partnerství při léčbě
- II.** stanovení a monitorování tíže astmatu sledováním příznaků a měřením funkce plic
- III.** vyhýbání se spouštěčům nebo jejich eliminace

IV. vytvoření individuálního léčebného plánu pro dlouhodobou léčbu astmatu

V. vytvoření individuálního postupu pro zvládání akutních exacerbací

VI. zajištění pravidelné následné péče [40]

### *Strategie a postup léčby*

Po stanovení diagnózy a volbě počáteční terapie, která by se měla odrazit od určené tíže nemoci, by vedení léčby mělo nadále vycházet z hodnocení kontroly astmatu. [10] Aktuální stupeň kontroly, který je zároveň odpovědí na danou léčbu, je určující pro výběr farmakoterapie [39]; ta je v současnosti pětistupňová (viz Tabulka 8 [26]).

Stupeň	Specifikace	První volba	Alternativa
1	monoterapie	RABA	SAMA nebo p.o. SABA nebo p.o. LABA nebo p.o. teofyliny s krátkodobým účinkem
2	monoterapie	IKS - nízká dávka	antileukotrien
3	kombinace - vyber jednu možnost	IKS - nízká dávka + LABA	střední nebo vysoká dávka IKS nebo IKS - nízká dávka + teofylin s pomalým uvolňováním nebo IKS - nízká dávka + antileukotrien
4	kombinace - přidej jeden nebo více léků	IKS - střední nebo vysoká dávka + LABA	+ antileukotrien + teofylin s pomalým uvolňováním
5	kombinace - přidej jeden nebo oba léky	farmakoterapie korespondující se stupněm 4	+ systémové kortikosteroidy - nízká dávka + anti-IgE

Tab. 8: Pětistupňová farmakoterapie astmatu dospělých a dětí starších 5 let

K léčbě je potřeba přistupovat flexibilně a neustále ji přizpůsobovat aktuálnímu stavu kontroly astmatu. Současná doporučení kladou důraz na **stupňovitý přístup k léčbě**, v němž se opakují cykly hodnocení stavu, léčby a jejich úprav. [10] Určitému stupni farmakoterapie odpovídá určitá paleta léků a jejich dávkování. Pokud se podaří udržet kontrolu astmatu po dobu tří měsíců, lze přejít s intenzitou a dávkováním léků na nižší stupeň. Naopak pozbude-li pacient kontroly nad astmatem, nezbyvá než ihned v léčbě učinit krok o stupeň výš. [11] Lze očekávat, že stupeň kontroly astmatu se bude měnit v čase, proto je nezbytné u všech pacientů provádět monitorování včetně selfmonitoringu. Veškeré snahy by měly směřovat k dlouhodobému udržení kontroly nad astmatem při podávání nejnižších ještě účinných dávek

farmak, aby se tak zároveň dosáhlo maximální bezpečnosti léčby při co nejnižších nákladech. [10]

Druhou variantou určenou spíše pro iniciační léčbu v některých případech je tzv. **útočné schéma**, kdy je terapie zahájena krátkodobým (tj. maximálně 14denním) podáváním perorálních kortikosteroidů v dávce 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu současně s vyšší dávkou IKS nebo s fixní kombinací. Krátkodobě podávané perorální kortikosteroidy je potom možné vysadit naráz a po stabilizaci stavu se sestupuje s farmakoterapií o stupeň níž. Tento způsob léčby je razantnější a astma se tak dostane rychleji pod kontrolu. Útočná léčba má význam především u středně těžkého a těžkého astmatu. [11]

### *Léčba akutní exacerbace astmatu*

Nemocného na jakémkoli stupni farmakoterapie může potkat akutní exacerbace. Je léčena adekvátně její závažnosti a průběhu. V každém případě je nezbytný okamžitý zásah. Na všech úrovních péče je na místě podání inhalačních beta<sub>2</sub>-agonistů s rychlým nástupem účinku v dostatečných dávkách, tj. během první hodiny 2–4 dávky každých 20 minut. Po první hodině je pak potřebná dávka závislá na tíži exacerbace. U lehké nastane odpověď při podání 2–4 dávek každé 3–4 hodiny, u středně těžké je nutné inhalovat 6–10 dávek po 1–2 hodinách. U těžkých exacerbacích se aplikuje až 10 vdechů v intervalech kratších než jedna hodina. [26]

Pokud RABA vedou ke kompletní odpovědi (PEF se vrátí k hodnotám vyšším než 80% NH či ONH) a odpověď přetrvává alespoň 3–4 hodiny, není zapotřebí žádné další medikace. Systémové kortikosteroidy přijdou na řadu v průběhu středně těžké nebo těžké exacerbace, pakliže odpověď na RABA není po jedné hodině rychlá či trvalá. A pokud nedojde ke zlepšení v průběhu 2–6 hodinách po zahájení léčby perorálními kortikosteroidy nebo dochází k dalšímu zhoršení, bez váhání je potřeba svěřit pacienta do rukou odborníka. [26][15]

Lehké záchvaty s dobrou reakcí na léčbu může dobře edukovaný pacient zvládnout sám, ovšem pokud se rozvine záchvat těžký, je nezbytné ihned vyhledat lékařskou pomoc. Zvláště pak pacienti s vysokým rizikem úmrtí na astma musí být urgentně hospitalizováni. Je-li pacient hypoxický, je indikováno podávání kyslíku. Pokud se stav nezlepší, je pro další péči vhodné přeložení na jednotku intenzivní péče. [26]

Akutní zhoršení astmatu je vždy signálem, že dlouhodobá kontrola nemoci není dostatečná. Proto by po přeléčení exacerbace měla vždy následovat konzultace ošetřujícího lékaře, který musí zhodnotit celkový stav nemocného a posoudit, zda není potřeba dlouhodobou preventivní léčbu upravit. [15]

#### *Nefarmakologické intervence*

Zásady racionálního přístupu k terapii velí, aby léčba bronchiálního astmatu byla komplexním postupem, zahrnujícím kromě vlastní medikamentózní léčby řadu dalších nefarmakologických opatření. [29]

V první řadě se jedná o omezení expozice induktorům a známým spouštěčům, což má pro astmatika zásadní význam – vyhne se podnícení zánětu a možnému rozvoji exacerbace. [29] V některých případech je možné příčinu odstranit (zvíře, profesní noxy apod.), jindy její množství významně (plísně, tabákový kouř) či částečně (roztoči) omezit, v jiných situacích to z mnoha důvodů není možné (pyly, out-door polutanty atd.). [40]

Velmi důležitá je edukace a výchova pacientů (případně jejich nejbližších) k porozumění nemoci a jejich zasvěcení do principu léčby. Nezbytný je nácvik a opakovaná kontrola správné inhalační techniky, protože právě tato zdánlivá banalita korunuje efektivní terapii. Aktivní a účinné zapojení pacienta po péči je podmínkou úspěchu. Kontroly astmatu se totiž nedá dosáhnout pouhou činností zdravotníků. Pacient sám musí sledovat průběh své nemoci a být lékařům partnerem. Spolu s písemným vypracováním individuálního akčního plánu by se pacientovi mělo dostat poučení o důležitosti a cílech jednotlivých kroků. [29][26][38]

Astma nezřídka vyžaduje úpravu či změnu návyků, a protože zvyk je, jak známo, železná košile, lékaři nezřídka naráží na noncompliance pacienta.

### **9.3 Novinky a perspektivy ve farmakoterapii**

Díky soudobé farmakoterapii a jejím možnostem se astma pro většinu pacientů stalo velmi dobře léčitelnou nemocí. Tento příznivý trend je zjevný od zavedení IKS do klinické praxe. Neustále se pracuje na precizaci jejich bezpečnostního profilu, přičemž poslední zástupce – ciklesonid – je v tomto směru jedinečný. Je jen otázkou času,



kdy se ocitne coby součást fixní kombinace s některým inhalačním dlouhodobě působícím beta<sub>2</sub>-agonistou. [12] Fixní kombinace IKS + LABA včetně režimu SMART si v příštích 10–15 letech velmi pravděpodobně udrží v léčbě astmatu své výsostné postavení. [26] V nejpokročilejších fázích klinického výzkumu jsou fixní kombinace *mometazon + formoterol* a *flutikazon + formoterol* či *roflumilast* [34] (selektivní inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s výraznou protizánětlivou aktivitou, který zlepšuje plicní funkci). [8]

I přes pokroky farmakologického výzkumu posledních desetiletí doposud zůstává ne zcela uspokojivě vyřešeným problémem efektivní léčba non-eosinofilních forem astmatu, kde je účinnost kortikosteroidů problematická. Pacienti obvykle nedosahují kontroly astmatu adekvátní protizánětlivou a bronchodilatační léčbou. Určení klinického a zánětlivého fenotypu astmatu pomůže identifikovat nemocné, kteří budou mít profit z jiné než konvenční kortikosteroidní léčby. Jejich nadějí je provádění fenotypově specifických studií s novými antiastmatiky spadajícími do kategorie biologických léčiv. První výsledky takovýchto prací vyznívají velmi příznivě. [30]

Budoucnost tak otvírá možnosti k dosažení lepší kontroly astmatu především u pacientů s OLA, kdy se po fenotypizaci astmatu sestaví léčba za použití kombinace různých protizánětlivě působících antiastmatik včetně biologických preparátů, účinných dlouhodobě působících bronchodilatací a léků ovlivňujících remodelaci dýchacích cest. [31]

#### 9.3.1 Pokroky v biologické léčbě astmatu

Biologická léčba využívá monoklonální protilátky, rekombinantní cytokiny nebo modifikované receptorové proteiny k regulaci zánětlivých procesů. Je posledním hitem v léčbě bronchiálního astmatu. Zakládá se na blokádě IgE protilátek a v klinických studiích jsou testovány zejména zásahy do regulace Th lymfocytů, možnosti inhibice prozánětlivých cytokinů a využití chemokinových inhibitorů.<sup>6</sup> Omalizumab byl první vlaštkou a pracuje se na vývoji dalších biologických preparátů, přičemž řada z nich už dosáhla slibných pre-klinických výsledků. [37] Přehled těch nejslibnějších látek s potenciálem využití v klinické praxi u určitých fenotypů astmatu předkládá

---

<sup>6</sup>Chemokiny jsou cytokiny, které lákají imunokompetentní buňky do místa zánětu.

Tabulka 9. [31]

Biologický preparát	Princip působení
omalizumab	anti-IgE
mepolizumab	anti-IL-5
golimumab	anti-TNF- $\alpha$
pascolizumab	anti-IL-4
daclizumab	anti-sr-IL-2

Tab. 9: Přehled slibných biologických preparátů s antiastmatickým efektem

*Mepolizumab* je plně humanizovaná monoklonální protilátka proti Interleukinu-5. IL-5 je hlavním prozánětlivým cytokinem. Stimuluje vyžívání, vyplavení i aktivaci eozinofilů a zodpovídá za jejich chemoatrakci do dýchacích cest při alergickém zánětu. První studie s mepolizumabem prokázaly, že snižuje hladinu eozinofilů v periferní krvi i v dýchacích cestách astmatiků s refrakterním eosinofilním astmatem. Dále signifikantně redukuje počet exacerbací a zlepšuje kvalitu života. Ovšem symptomy, bronchiální hyperreaktivita ani plicní funkce léčbou ovlivněny nejsou. [30] Je velmi dobře tolerován a terapeutický efekt přetrvává až dva měsíce po poslední infuzi. U kortikodependentních astmatiků s perzistující eosinofilií došlo navíc k příznačnému snížení dávky kortikosteroidů nutné k udržení kontroly astmatu. Cílovou skupinou pro léčbu mepolizumabem budou tedy pravděpodobně astmatici s perzistující eosinofilií dýchacích cest. [31][37][34]

Astmatikům, kteří trpí jiným než eosinofilním buněčným fenotypem astmatu, zatím nemůže současný farmakologický výzkum nabídnout zvláště nadějně preparáty. U neutrofilního OLA byla zjištěna zvýšená exprese tumor-necrosis faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ). Studie s použitím protilátek proti TNF- $\alpha$  jsou však rozporuplné a realizované na malých počtech pacientů. Například použití solubilního receptoru *etanerceptu* vedlo k určitému zlepšení plicních funkcí a snížení bronchiální hyperreakivity, avšak efekt po ukončení léčby rychle odezněl. Použití *infliximabu* či *adalimumabu* – dalších zástupců této lékové skupiny – nepřineslo přesvědčivé výsledky týkající se některého z obvyklých sledovaných parametrů kontroly astmatu. Novým preparátem je *golimumab* (anti-TNF- $\alpha$ ), jehož použití bylo testováno na pacientech

s těžkým nekontrolovaným perzistujícím astmatem; opět bez zjištění přesvědčivého pozitivního efektu. Následná subanalýza prokázala pouze částečný efekt u pacientů s bronchiální hyperreaktivitou. Léčení pacienti však měli více nežádoucích účinků (pneumonie, sepse, TBC). Proto je anti-TNF léčebná strategie u astmatu prozatím ne tak docela perspektivní. [31][37]

*Pascolizumab* představuje protilátku proti Interleukinu-4. IL-4 je důležitý cytokin celé řady patofyziologických pochodů alergické imunitní odpovědi. Léčba pascolizumabem je dobře tolerována. Zatím se ale neprokázalo trvalé snížení tvorby IL-4, nicméně klinické studie ještě nejsou u konce. [31] Po letech došlo k obnově klinických studií testujících i rekombinantní solubilní receptor pro IL-4, *altrakincept*, který byl po inhalačním podání u pacientů s lehkým až středně těžkým astmatem velmi dobře snášen a vedl ke kontrole astmatu i po vysazení IKS. [37]

*Daclizumab* je protilátka proti vysokoafinitnímu solubilnímu IL-2. Snižuje produkci zánětlivých cytokinů z aktivovaných T-lymfocytů. Působí malé, přesto významné zlepšení FEV<sub>1</sub> a potlačení denních symptomů astmatu i pokles spotřeby úlevové léčby. Nicméně bezpečnostní profil tohoto biologického léčiva pravděpodobně znemožní jeho širší klinické využití v léčbě, neboť u několika pacientů byly v rámci klinických studií pozorovány vážné nežádoucí účinky (anafylaktický šok, varicelová meningitida a karcinom prsu). [31]

V klinických studiích je testována celá řada dalších molekul. Kupříkladu monoklonální protilátky proti IL-13, IL-9, IL-18 a nízkomolekulární inhibitory chemokिनových receptorů. [37]

Realistický pohled na biologickou léčbu bronchiálního astmatu se obrací ke skutečnosti, že kromě anti-IgE léčby ostatní testované biologické preparáty prozatím nenaplnily očekávání a nenabízejí pacientům výrazný profit v porovnání s tradičními terapeutickými postupy nehledě na závratnou cenu léčby a riziko zcela nečekaných nežádoucích účinků. [37]

#### 9.3.2 Nová bronchodilatancia

Farmakologický výzkum posledních let se zaměřuje rovněž na hledání perspektivních látek s rychlým nástupem a zároveň dlouhým trváním bronchodilatačního účinku.

Jejich aplikace jedenkrát denně výrazně zlepší compliance pacienta. Mezi tato nejnovější bronchodilatancia patří indacaterol, carmoterol, milveterol. Ve výzkumu je pak řada dalších látek z kategorie ultra-LABA (U-LABA) s extrémně prodlouženým účinkem. [31]

*Indacaterol* je vysoce efektivní beta<sub>2</sub>-agonista. Jedná se o U-LABA, jehož účinek se dostaví rychle a přetrvá déle než 24 hodin. V dostupných klinických studiích se ukázal jako bezpečný a dobře snášený lék s širokým terapeutickým indexem bez přidružených kardiovaskulárních a jiných systémových nežádoucích účinků. Léčivý přípravek obsahující indacaterol byl již v ČR zaregistrován. Jeho hlavní indikací je udržovací bronchodilatační léčba dospělých pacientů s CHOPN. [19] Astmatikům by neměl být prozatím podáván kvůli absenci dlouhodobých zkušeností, protože v současné době probíhají multicentrické studie, které dlouhodobý efekt indacaterolu u pacientů s astmatem sledují. [31]

*Carmoterol* je non-katecholový beta<sub>2</sub>-agonista, jehož struktura jej předurčuje k velmi pevné a zároveň vysoce selektivní vazbě na β<sub>2</sub>-adrenoreceptor. Má opět rychlý nástup účinku, který přetrvává po dobu 24 hodin. V současné době probíhají randomizované placebem kontrolované studie, které ověří možnosti jeho klinického využití. [31]

*Milveterol* je dalším LABA ve vývoji. Jde o dobře tolerované bronchodilatans s rychlým nástupem účinku a efektem trvajícím déle než 24 hodin i po jedné jediné dávce. [31]

Ve vývoji se nachází celá řada dalších slibných preparátů. V různé fázi klinických studií jsou molekuly s „pracovním“ označením GSK-642444, BI-1744-CL, LAS-100977, PF-00610355. První výsledky byly publikovány zatím jen ve formě abstrakt a posterových sdělení na respiračních kongresech posledních let. [31]

#### 9.3.3 Léky ovlivňující remodelaci dýchacích cest

S přihlédnutím ke skutečnosti, že přibývá důkazů o vlastní prozánětlivé aktivitě buněk hladké svaloviny dýchacích cest, na niž se současná léčba astmatu vůbec nesoustředí, testují se v rámci farmakologického výzkumu již známá léčiva s cílem potlačit remodelaci stěny bronchů omezením proliferace buněk a sekreční aktivity. [31]

In vitro reagují buňky hladké svaloviny na *statiny* – inhibitory HMG-CoA reductázy. První práce na zvířecích modelech odhalily pozitivní vliv simvastatinu a lovastatinu na snížení objemu hmoty hladké svaloviny bronchů, pokles funkční a sekreční aktivity pohárkových buněk a submukózních žláz a na snížení profibrogenní aktivity fibroblastů v procesu remodelace. V současné době probíhá několik prospektivních klinických studií sledující efekt atorvastatinu a simvastatinu na plicní funkce astmatiků a také pacientů s CHOPN. [31]

Dosud netušené možnosti léčby astmatu, jejichž realizace je a patrně ještě dlouho bude pouhou vizí, skýtá identifikace a porozumění lidskému genomu, farmakogenomika a molekulární genetika. [11]

Diskutuje se otázka vyléčitelnosti astmatu a postupy léčby, které by umožnily skutečně kauzální zásah. Velká naděje do budoucna se upíná k možnostem prenatálního ovlivnění této nemoci. [6]

# Kapitola 10

## Inhalační systémy

Při výběru preventivního či úlevového léku je nutné zvolit i způsob jeho podání. Před perorálním či parenterálním způsobem podání je preferována inhalační cesta, jejíž neoddiskutovatelnou výhodou je aplikace mikrogramových dávek léčiva cíleně do dýchacích cest, čímž je rychle dosaženo účinné koncentrace přímo v místě astmatického zánětu; systémové nežádoucí účinky jsou tak minimalizovány. [26]



Obr. 8: Inhalátory<sup>1</sup>

Inhalačních systémů existuje hned několik typů (viz Obrázek 8, Příloha 2) a to jak pro kontrolující tak pro záchranná antiastmatika. [26] Některé konkrétní okolnosti jako například věk pacienta, jeho individuální schopnosti či zdravotní stav mohou být důvodem preference určitého typu inhalačního systému. [42][40]

První skupinu inhalačních systémů tvoří ty, které využívají ke své činnosti stlačený hnací plyn. Patří mezi ně tlakové aerosolové dávkovače (MDI nebo pMDI, tj. pressurized Metered-Dose Inhalers), dále aerosolové dávkovače kombinované s inhalačním nástavcem a dechem aktivované aerosolové dávkovače. Druhou skupinu tvoří inhalátory pro práškovou formu léku (DPI, tj. Dry Powder Inhalers) a třetí skupinu inhalačních systémů představují nebulizátory produkující tzv. vlhký aerosol

<sup>1</sup>převzato z <http://www.hickeyspharmacies.ie/asthma.htm>

(tryskové a ultrazvukové). Dechem aktivované aerosolové dávkovače a inhalátory pro práškovou formu léku spolu tvoří podskupinu inhalačních systémů označovanou jako dechem aktivované inhalační systémy (BAI, tj. Breath-Actuated Inhalers) Nově je na našem trhu dávkovací aerosol produkující jemnou mlžinu (SMI, tj. Soft Mist Inhaler). [26][13][42]

Aerosolové dávkovače obsahují nejčastěji 200 dávek léčiva. Inhalátory pro práškovou formu léku mohou být buď jednodávkové (Aerolizer, HandiDaler), malé mnohodávkové (Inhalátor M, Diskhaler), kde je místo pro více kapslí nebo v případě Diskhaleru vyměnitelná kartridž pro 8 dávek léčiva, dále vícedávkové s předem oddělenými dávkami (Diskus) nebo vícedávkové rezervoárové, kde dochází k oddělení dávky bezprostředně před vlastní inhalací (Turbuhaler, Easyhaler, Airmax). Vícedávkové inhalátory jsou opatřeny počítadly zbývajících dávek. [13]. Z jiného úhlu pohledu dělíme inhalační systémy na monokomponentní – obsahují jednu účinnou látku, nebo obsahují komponenty dvě, což je případ fixní kombinace IKS + LABA. [26][42]

Účinná inhalační léčba spočívá v úspěšném dopravení léčivé látky na místo určení – do průduškového stromu, případně až do plicních sklípků. Efektivita inhalace je ovlivněna charakteristikami inhalačního systému (jeho vnitřním odporem, konzistencí dávek léčiva, celkovým výdejem léčiva, respirabilní frakcí a aerodynamickými parametry inhalovaných částic apod.), manipulací s inhalačním systémem a inspiračním manévrem pacienta. [13]

## 10.1 Typy inhalačních systémů

### *Aerosolové dávkovače*

Tlakové aerosolové dávkovače (MDI) kladou největší nároky na správnou inhalační techniku, protože vyžadují koordinaci mezi aktivací inhalátoru a správně provedeným nádechem. Z toho důvodu bývají zatíženy nezanedbatelnou chybovostí. Jsou výhodné pro pacienty s velmi těžkou chronickou obstrukcí dýchacích cest, protože k aplikaci stačí nižší inspirační úsilí. Většina léčiv v MDI-HFA (jmenovitě beklometazon, budesonid, ceklesonid, formoterol, ipratropium bromid i jeho kombinace s fenoterolem) je rozpuštěna v roztoku, pouze salbutamol a fixní kombinace salme-

terolu + flutikazonu jsou v suspenzi. [39][26][40]

Od roku 2005 již nejsou jako hnací plyny v MDI používány chlorofluorokarbony (CFC), nýbrž nefreonové hnací plyny hydrofluoroalkany (HFA). HFA na rozdíl od CFC minimálně rozkládají ozonovou vrstvu, mají nízkou fetotoxicitu a nebrání postnatálnímu vývoji. HFA navíc nevyvolávají lokální ochlazení sliznic a k dobré činnosti dávkovače nejsou zapotřebí žádná další aditiva, čímž se minimalizuje riziko paradoxního bronchospazmu. U léčiv aplikovaných pomocí MDI-HFA se rovněž zvyšuje plicní depozice léčiva, a to dvojnásobně až trojnásobně. V případě IKS se díky tomu ušetří zhruba polovina dávky při zachování stejného biologického účinku a klesne riziko lokálních i systémových nežádoucích účinků. [26][42]

V nové technologii MDI-HFA-Modulite se jako hnací plyn používá norfluran (HFA 134a) s aditivním rozpouštědlem etanolem a navíc je přidána netěkavá komponenta – glycerol, který zajistí zachování primární velikosti částic během jejich dopravy na místo určení, což se zákonitě neděje při použití MDI-HFA, kdy se po aplikaci rozpouštědlo odpařuje a tím dochází k agregaci částic do větších celků. Technická inovace spočívá i ve změně geometrického průměru výstupní trysky, čímž je umožněna tvorba částic s optimální velikostí, kterou lze měnit s ohledem na aplikované léčivo i na jeho místo působení v průduškách. [26][13]

### ***Inhalační nástavce na aerosolové dávkovače***

Inhalační nástavec (spacer) zdokonaluje aplikaci léku z MDI. Příhodný je pro pacienty, kteří z jakýchkoli důvodů nesvedou MDI správně používat. Vyrábí se v různých objemech (od 145 po 750 ml) a provedeních (s náustkem, maskou, signalizačním zařízením apod.). Spacer zpomalí rychlost proudu částic, které by jinak narazily na sliznice úst a hranu, ulpěly tam a posléze byly polknuty; velké částice zadrží. Tím zaručí výrazně nižší orofaryngeální depozici léčiva a omezí tak lokální a potažmo i systémové nežádoucí účinky, především inhalačních kortikosteroidů. Lék je během 10–30 sekund po aplikaci pacientem inhalován. Rovněž bylo klinicky dokázáno, že při léčbě akutní exacerbace astmatu má podávání vysokých dávek inhalačních beta<sub>2</sub>-agonistů s rychlým nástupem účinku pomocí MDI s inhalačním nástavcem stejný terapeutický efekt jako jejich aplikace pomocí nebulizátoru. [13][26][24]



### *Dechem aktivované aerosolové dávkovače*

Dechem aktivované aerosolové dávkovače odstraňují problém koordinace stisku a nádechu a uvítají je proto pacienti, kteří mají problémy s používáním běžných MDI. [26] Na našem trhu je k dostání Easi-Breathe, k němuž může být připojen maloobjemový inhalační nástavec Optimiser. [13]

### *Aerosolové dávkovače se zabudovanými maloobjemovými inhalačními nástavci*

Zabudovaný inhalační nástavec zvyšuje podíl laminárního proudění, a tím snižuje ulpívání látky v orofaryngu za současného zvýšení plicní depozice. Jeho použití nevyžaduje koordinaci aktivace inhalátoru s nádechem.

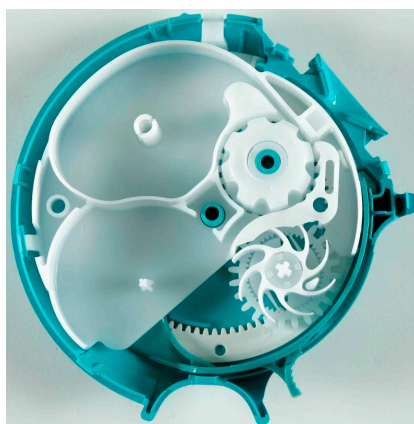
Syncroner Inhaler je určen pro aplikaci nedokromilu sodného a aerosolový dávkovač JET je na našem trhu určen k inhalaci bekometazonu. [13]

### *Aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu (SMI)*

Respimat Inhaler je unikátní multidávkový inhalační rezervoárový systém nové generace s vyměnitelnou kartridží. Využívá energie napjaté pružiny místo hnacího plynu; je ekologicky inertní. Produkuje jemnou mlžinu nezávisle na dechovém úsilí pacienta a snižuje orogaryngeální depozici léčiva. Je vhodný pro všechny pacienty. [13]

### *Inhalátory pro práškovou formu léku*

V DPI nejsou používány hnací plyny. Jedná se o dechem aktivované inhalační systémy a pacient si může aplikovat odměřenou dávku i opětovným vdechnutím. Jejich použití je všeobecně jednodušší. Bývají však dražší a k optimální inhalaci vyžadují dostatečné dechové úsilí, což může pacientům s těžkou obstrukcí – ať už chronickou či v průběhu akutní exacerbace – činit jisté potíže. Mezi DPI patří Turbuhaler, Diskhaler, Diskus (Obrázek 9), Aerolizer, Easyhaler, Inhalátor M,



Obr. 9: Interiér Discusu<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup>převzato z <http://www.3dx-ray.com/industrial/applications/pharmaceutical-medical-devices>

HandiHaler a z novějších Twisthaler, Novolizer, Tajfun, JAGO a především Airmax. Obecnou výhodou všech DPI je jejich ekologická inertnost. [13][26][40]

### ***Nebulizátory***

Nebulizátory produkují tzv. vlhký aerosol. Dělí se na ultrazvukové a kompresorové (tryskové). U ultrazvukových je aerosol generován rozkmitáním piezoelektrického krystalu určitou frekvencí, přičemž vibrace jsou přenášeny přímo nebo tekutinou (fyziologickým roztokem) na nádobku s roztokem léčiva a jeho rozkmitáním se uvolňuje aerosol. Klasické tryskové nebulizátory tvoří aerosol přes trysku kompresorem. Mají konstantní výkon s nepřetržitou produkcí aerosolu. Dochází tak k poměrně velkým ztrátám při úniku léčiva do okolí. U dechem asistovaných tryskových nebulizátorů se konstantní produkce aerosolu zvyšuje při nádechu a s dechem synchronizované tryskové nebulizátory už produkují aerosol pouze během nádechu. Dalším vylepšením jsou ADD tryskové nebulizátory, které monitorují pacientův dechový vzor a pulzně produkují aerosol pouze během první poloviny nádechu. Dnes existují i kapesní nebulizátory. [13][42]

Výhodou nebulizátorů je jejich užití při akutních stavech u zcela nespolupracujících pacientů, v případě intubovaného pacienta je možné nebulizátor zapojit do ventilačního okruhu. Lze jimi totiž aplikovat velké dávky léku v krátkém čase, nevyžadují zvláštní manévry a u tryskových nebulizátorů lze současně použít i kyslík. Pro dlouhodobou léčbu ale nejsou vhodné, především pro nepřesný odhad skutečně aplikované dávky léku. Nevýhodou je i vysoká cena a delší doba inhalace. Tato forma není jednoznačnou metodou volby ani při zvládnutí akutní exacerbace, kdy se upřednostňuje kombinace MDI + inhalační nástavec. [40]

Inhalační aplikace správně zvoleného bronchodilatačního a protizánětlivého léku je při použití individuálně vybraného optimálního inhalátoru a zvládnutí správné inhalační techniky nejúčinnější a bezpečnou léčbou. [13][42]

# Závěr

S diagnózou asthma bronchiale – ač se jedná o chronické, ne zcela banální zánětlivé respirační onemocnění, jehož prevalence v populaci pomalu ale jistě vzrůstá – může v dnešní době většina pacientů za určitých předpokladů prožívat plnohodnotný život.

„Teoretické“ předpoklady zahrnují poznatky o nemoci a její terapii. Jednak jsou dostatečně známé faktory podílející se na jejím vzniku, přičemž mnohé z nich je možné příznivě ovlivnit. Přiměřeně je objasněn i průběh patofyziologických změn u astmatu. Jsou dobře popsány jeho klinické projevy a díky kvalitním diagnostickým metodám není problém astma rozpoznat a mnohdy také odhalit v džungli okolních induktorů a spouštěčů pravou příčinu potíží. Především pak existují účinná léčiva, která jsou k dispozici mj. v sofistikovaných inhalačních systémech.

Druhou stránkou věci jsou „praktické“ předpoklady pro zvládnutí astmatu, v nichž hraje hlavní roli lidský faktor, který nějakým způsobem nakládá se znalostmi, dovednostmi a s možnostmi, které se nabízejí.

Úkolem lékařů je předně astma správně diagnostikovat podle tíže astmatu nasadit adekvátní farmakoterapii a vštípit pacientovi zásadní informace o nemoci samé a o principech léčby; pátrat spolu s ním po induktorech a spouštěcích potíží, které v některých případech mohou být profesního původu. Nacvičit s ním správnou inhalační techniku, opakovaně ji kontrolovat a v neposlední řadě monitorovat pacientův stav a přizpůsobovat medikaci aktuálnímu statusu kontroly astmatu.

Astmatik by měl ve svém vlastním zájmu svou nemoc přijmout, pochopit, adherovat k léčbě, vyvarovat se kontaktu se známými spouštěči, spolupracovat s lékařem, provádět selfmonitoring a mít tak astma pod kontrolou. Je to ideální, ale nikoli utopický model přístupu k úspěšnému zvládnutí astmatu.

O všech těchto oblastech jsem psala ve své diplomové práci. Zaměřila jsem se

na soudobou léčbu, na její možnosti a perspektivy. Vyzdvihla jsem také tematiku profesního astmatu.

# Literatura

- [1] Vyhláška ministerstva financí České republiky č. 125/1993 Sb., kterou se stanoví podmínky a sazby zákonného pojištění odpovědnosti zaměstnavatele za škodu při pracovním úrazu nebo nemoci z povolání, ve znění pozdějších předpisů.
- [2] Velký lékařský slovník. Online, staženo: březen 2011.  
URL <<http://lekarske.slovníky.cz>>
- [3] ABBA, A. A.: Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory diseases. *Annals of Thoracic Medicine*, ročník 4, č. 4, 2009: s. 491–493.
- [4] BOUŠOVÁ, K.; KRČMOVÁ, I.: Profesionální bronchiální astma a alergická rinitida v ordinaci praktického lékaře. *Medicína pro praxi*, ročník 7, č. 10, 2010: s. 376–379.
- [5] BURGE, S.: Recent developments in occupational asthma. *Swiss Medical Weekly*, ročník 140, č. 9–10, 2010: s. 128–132.
- [6] BÁRTŮ, V.: Léčba astmatu: doporučené postupy a individuální přístup. *Zdravotnické noviny*, , č. 2, 2011, staženo: březen 2011.  
URL <[www.zdn.cz](http://www.zdn.cz)>
- [7] CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A.: Relationship Between Obesity and Asthma. *Archivos de Bronconeumología*, ročník 43, č. 3, 2007: s. 171–175.
- [8] FIELD, S. K.: Roflumilast: an oral, once-daily selective PDE-4 inhibitor for the management of COPD and asthma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, ročník 17, č. 5, 2008: s. 811–818.

- [9] HAITCHI, H. M.; POWELL, R. M.; SHAW, T. J.; AJ.: ADAM33 Expression in Asthmatic Airways and Human Embryonic Lungs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, ročník 171, 2005: s. 958–965.
- [10] HANANIA, N. A.: Kontrola astmatu – nový pohled na léčbu astmatu. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, ročník 6, 2009: s. 25–27.
- [11] KAŠÁK, V.: *Astma bronchiale*. Praha: Maxdorf, 2005, 148 stran.
- [12] KAŠÁK, V.: Ciclesonid. *Farmakoterapie*, ročník 2, č. 1, 2006: s. 21–28.
- [13] KAŠÁK, V.: Nové inhalační systémy užívané v léčbě chronických nemocí dýchacího ústrojí s obstrukcí dýchacích cest. *REMEDIA*, ročník 17, č. 1, 2007: s. 26–38.
- [14] KAŠÁK, V.: Klinický význam konceptu tíže a kontroly astmatu. *Farmakoterapie*, ročník 5, č. 1, 2009: s. 47–53.
- [15] KAŠÁK, V.; POHUNEK, P.; SEBEROVÁ, E.: *Překonejte své astma*. 2. přepracované a doplněné vydání, Praha: Maxdorf, 2003, 239 stran.
- [16] KOLEKTIV: Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Technická zpráva, Česká iniciativa pro astma, Praha, 2003, 200 stran.
- [17] KOLEKTIV: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Technická zpráva, Global Initiative for Asthma, 2009, staženo: březen 2011.  
URL <[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)>
- [18] KOLLÁR, A.: Dysfonie. Technická zpráva, Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2001, staženo: březen 2011.  
URL <[www.cls.cz/dp](http://www.cls.cz/dp)>
- [19] KOS, S.: Indacaterol - nový nadějný lék pro léčbu CHOPN. *Edukafarm MediNews*, , č. 2, 2010: s. 16–17.
- [20] KOSTINUK, P.: Novinka v léčbě bronchiálního astmatu: strategie SMART. *Edukafarm MediNews*, ročník 6, č. 1, 2007: s. 5–6.

- [21] KRČMOVÁ, I.: Omalizumab. *REMEDIA*, ročník 18, č. 1, 2008: s. 76–81.
- [22] LINCOVÁ, D.; FARGHALI, H.; KOLEKTIV: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. doplněné a přepracované vydání, Praha: Galén, 2007, 672 stran.
- [23] LUGOGO, N. L.; KRAFT, M.; DIXON, A. E.: Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *Journal of Applied Physiology*, ročník 108, č. 3, 2010: s. 729–734.
- [24] LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; WEHLING, M.: *Farmakologie a toxikologie*. 2. české vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2004, 728 stran.
- [25] MAISSNER, V.: Použití ciclesonidu u pacientů s výskytem lokálních nežádoucích účinků léčby inhalačními kortikosteroidy. *Alergie*, , č. 1, 2008: s. 49–52.
- [26] MAREK, J.; KOLEKTIV: *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 4. zcela přepracované a doplněné vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2010, 808 stran.
- [27] MAČÁK, J.; MAČÁKOVÁ, J.: *Patologie*. Praha: Grada Publishing a.s., 2004, 347 stran.
- [28] PELCLOVÁ, D.; KLUSÁČKOVÁ, P.: Profesionální astma bronchiale a úskalí jeho diagnostiky. *Interní medicína pro praxi*, ročník 11, č. 11, 2009: s. 491–493.
- [29] SALAJKA, F.; KAŠÁK, V.; KRČMOVÁ, I.; AJ.: *Asthma bronchiale, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře*. novelizace 2008, Praha: CDP-PL, 2008, 12 stran.
- [30] SEDLÁK, V.; KOBLÍŽEK, V.: Určování fenotypu astmatu ve výzkumu a klinické praxi. *Medicína po promoci - Časopis postgraduálního vzdělávání lékařů*, 2009: str. 12.
- [31] SEDLÁK, V.; KOBLÍŽEK, V.: Budoucí léčba astma bronchiale. *Klinická farmakologie a farmacie*, ročník 24, č. 2, 2010: s. 71–74.
- [32] SEDLÁK, V.; KRÁL, B.; SALAJKA, F.: Alternativní léčba obtížně léčitelného astmatu. *Farmakoterapie*, ročník 2, č. 1, 2006: s. 61–67.

- [33] SHORE, S. A.: Obesity and asthma: Possible mechanisms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, ročník 121, č. 5, 2008: s. 1087–1093.
- [34] SLÍVA, J.: Nová image antiastmatik. *Edukafarm FarmiNews*, ročník 7, č. 2, 2010: str. 6.
- [35] SMITH, A. D.; TAYLOR, D. R.: Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, ročník 2, 2005: s. 5–10.
- [36] SOOD, A.; FORD, E. S.; CAMARGO, C. A.: Association between leptin and asthma in adults. *Thorax = An International Journal of Respiratory Medicine*, ročník 61, č. 4, 2006: s. 300–305.
- [37] STRÍŽ, I.: Perspektivy biologické léčby u bronchiálního astmatu. *Alergie*, , č. 3, 2010: s. 202–205.
- [38] SUSA, Z.: *Asthma bronchiale*. Praha: Triton, 2003, 111 stran.
- [39] ŠPIČÁK, V.: GINA přiblížila léčbu astmatu praxi. *REMEDIA*, ročník 17, č. 1, 2007: s. 3–5.
- [40] TEŘL, O.; RYBNÍČEK, A.: *Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech*. Vydání druhé, Praha: Geum, 2008, 311 stran.
- [41] VEJLUPKOVÁ, J.; KOLEKTIV: *Nemoci z povolání (Pracovní lékařství - klinická část)*. 1. vydání, Praha: Karolinum, 1995, 169 stran.
- [42] VONDRA, V.: Optimální inhalace antiastmatik a chyby při inhalování. *Praktické lékařství*, ročník 5, č. 4, 2009: s. 179–181.
- [43] YOUSIF, M.: Basics of spirometry. Staženo: březen 2011.  
URL <[www.slideshare.net/mahadairy/spirometry-presentation-896076](http://www.slideshare.net/mahadairy/spirometry-presentation-896076)>



# Příloha 1

## Test kontroly astmatu



### TEST KONTROLY ASTMATU™



**1. otázka:** Po jak dlouhou dobu za poslední 4 týdny Vám astma bránilo ve Vaší běžné činnosti v práci, ve škole nebo doma? VÝSLEDEK

Po celou dobu (1)	Většinu doby (2)	Určitou část doby (3)	Krátkou dobu (4)	Žádnou dobu (5)	<input type="text"/>
-------------------	------------------	-----------------------	------------------	-----------------	----------------------

**2. otázka:** Jak často jste za poslední 4 týdny měl(a) pocit ztíženého dýchání/krátkého dechu?

Častěji než jednou denně (1)	Jednou za den (2)	3x až 6x za týden (3)	Jednou nebo dvakrát za týden (4)	Vůbec ne (5)	<input type="text"/>
------------------------------	-------------------	-----------------------	----------------------------------	--------------	----------------------

**3. otázka:** Jak často Vás za poslední 4 týdny probudily v noci nebo ráno (dříve, než jste zvyklý/á), příznaky astmatu (hvízdavé dýchání, kašláním, ztížené dýchání/krátký dech, tlak nebo bolest na hrudi)?

4 nebo více nocí za týden (1)	2 až 3 noci za týden (2)	Jednou za týden (3)	Jednou nebo dvakrát (4)	Vůbec ne (5)	<input type="text"/>
-------------------------------	--------------------------	---------------------	-------------------------	--------------	----------------------

**4. otázka:** Jak často jste za poslední 4 týdny použil(a) inhalační úlevový lék (sprej)?

3x nebo vícekrát za den (1)	1x nebo 2x za den (2)	2x nebo 3x za týden (3)	Jednou za týden nebo méně (4)	Vůbec ne (5)	<input type="text"/>
-----------------------------	-----------------------	-------------------------	-------------------------------	--------------	----------------------

**5. otázka:** Jak byste zhodnotil(a) kontrolu svého astmatu za poslední 4 týdny?

Žádná kontrola (1)	Špatná kontrola (2)	Částečná kontrola (3)	Dobrá kontrola (4)	Úplná kontrola (5)	<input type="text"/>
--------------------	---------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	----------------------

CELKOVÝ VÝSLEDEK

### YHODNOCENÍ

**Výsledek: 25 bodů –  
Blahopřejeme!**

Vaše astma je pod kontrolou. Nemáte žádné příznaky, astma Vás neomezuje. Pokud se tento stav změní, navštivte Vašeho lékaře.

**Výsledek: 20 až 24 bodů –  
Zasáhli jste terč**

Vaše astma je pod částečnou kontrolou. Váš lékař Vám pomůže dosáhnout kontroly nad astmatem.

**Výsledek: méně než 20 bodů –  
Zásah mimo terč**

Vaše astma je pod nedostatečnou kontrolou. Poradte se se svým lékařem, upraví Vám léčebný plán, který Vám pomůže dosáhnout kontroly nad astmatem.

## Příloha 2

# Inhalační systémy

### Aerosolové dávkovače MDI



aerosolový dávkovač - MDI



Easi-Breathe s Optimerem (nástavec)



JET



Synchroner

### Inhalátory pro práškovou formu léku



Aerolizer



Airmax



Diskhaler



Diskus



Easyhaler



HandiHaler



Inhalátor M



Turbuhaler

## Nebulizátor



Ultrazvukový nebulizátor

## SMI



Respimat

## Inhalační nástavec pro MDI



Volumatic