

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉHO BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU (Doporučení pro ambulantní specialisty. Standardní léčebný plán) [KAP. 2.2]

Sekce pro bronchiální obstrukce ČPFS

- Autoři: MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D., MUDr. Jan Chlumský, Ph.D., doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D., prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc., a NCTA skupina

2.2 OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉ BRONCHIÁLNÍ ASTMA

Vratislav Sedlák, Jan Chlumský, Milan Teřl, Bronislava Novotná, Bohuslav Král a NCTA skupina

2.2.1 Úvod

Asthma bronchiale (AB) je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které je spojeno s jejich generalizovanou, variabilní obstrukcí a hyperreaktivitou různého stupně. Existuje skupina nemocných s obtížně léčitelným astmatem (OLA), kteří i přes adekvátní léčbu trpí každodenními příznaky astmatu. Jde v zásadě o pacienty, kteří nevykazují dostatečnou odezvu na komplexní léčbu astmatu.

DEFINICE

Obtížně léčitelné astma lze zjednodušeně definovat jako nemožnost dosažení a udržení kontroly nad astmatem při dodržování režimových opatření a řádné, minimálně šest měsíců trvající komplexní léčbě, jejíž součástí je celé spektrum antiastmatické terapie včetně vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, a je splněna podmínka, že pacient je sledován specialistou.

- Na rozdíl od pacientů s OLA je většina pacientů s těžkým perzistujícím astmatem podle GINA klasifikace schopna dosáhnout kontroly astmatu a udržet astma pod kontrolou současnou farmakoterapií, která nepřesahuje dávky inhalačních kortikosteroidů v diagnostických kritériích pro OLA.
- Dosud nebyla stanovena všeobecně přijatelná definice skupiny pacientů s těžkým perzistujícím astmatem, které lze zahrnout pod pojem obtížně léčitelné astma. V zahraniční literatuře jsou často citována kritéria Americké hrudní společnosti, která jsou stále považována za aktuální. Česká diagnostická kritéria pojem obtížně léčitelné astma definují přísněji, takže tuto diagnózu lze přisoudit jen nejtěžším astmatikům (tab. 2.7).
- Definitivní stanovení diagnózy obtížně léčitelného astmatu není úkolem ambulantních specialistů. Nemocní s podezřením na OLA by měli být vyšetřeni ve specializovaném centru – viz pracoviště Národního centra pro těžké astma (obr. 2.3).
- V případě potvrzení diagnózy OLA je obecnou snahou dosažení „kompromisní kontroly nad astmatem“. Jde o takový stupeň kontroly, který co nejméně narušuje denní aktivity a vede k co nejmenšímu výskytu příznaků.

DŮLEŽITÉ

- » Hlavním cílem je minimalizovat počet exacerbací, redukovat léčebnou polypragmazií, minimalizovat nutnost lékařských intervencí, případné nežádoucí účinky léčby a najít nejvyšší úroveň náročnosti léčby, která ještě přináší pacientovi prospěch.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence OLA není zatím přesně stanovena, protože dosud chybí precizní definice této podjednotky těžkého astmatu. Kvalifikované odhady ve světové literatuře uvádějí, že cca 5 % ze

všech skutečných astmatiků lze označit jako obtížně léčitelné astma. Péče o tyto nemocné spotřebovává nepoměrně větší objem finančních prostředků a lidských zdrojů.

PATOFYZIOLOGIE

- Koncept patofyziologie astmatu vychází ze základního vztahu zánětu dýchacích cest a reparačních změn, které jsou jeho přímým důsledkem.
- Reparační procesy obvykle zahrnují dva základní děje: regeneraci a remodelaci, přičemž remodelace je doprovázena řadou klinicky významných morfoloických a funkčních abnormalit. Imunopatologické mechanismy vedoucí k zánětlivým změnám jsou dosud zahaleny řadou tajemství, jejichž poznání nepochybně v budoucnu povede k objevení řady etiopatofyziologicky odlišných typů astmatu s možností cílené léčby této poměrně heterogenní skupiny pacientů.
- Ve snaze přiblížit stávající koncept vztahu zánětu a remodelace dýchacích cest klinické realitě je nutné jej významným způsobem zjednodušit. Na základě tohoto jednoduchého konceptu je možné astma fenotypizovat do skupin s různými projevy, odpovědí na podávanou léčbu a prognózu onemocnění.
- Klinicky hmatatelné (snadno zjistitelné) zánětlivé změny jsou poměrně uniformní s drobnými variacemi a spočívají v průkazu eozinofilního typu zánětu, v dnešní době obvykle průkazem zvýšeného zastoupení eozinofilních leukocytů ve sputu, případně zvýšené koncentrace oxidu dusnatého (NO) ve vydechaném vzduchu. Na tomto podkladě lze fenotypizovat zánět na eozinofilní a non-eozinofilní, který lze, alespoň na podkladě analýzy sputa, dále členit na neutrofilní a paucigranulocytární.
- Z klinického pohledu je eozinofilní typ lépe vnímavý na léčbu kortikosteroidy (KS), nicméně perzistující eozinofilie vede k ireverzibilitě obstrukční ventilační poruchy, případně dalším změnám odpovídajícím akcelerované remodelaci dýchacích cest.
- Non-eozinofilní (zejména neutrofilní) fenotyp je vedle omezené odpovědi na KS nezřídka spojen s rizikem brittle či (téměř) fatálního astmatu.
- Z praktického pohledu je nutné si uvědomit, že v běžné praxi je většina astmatiků primárně eozinofilního typu. Většina eozinofilních typů astmatu propuká v dětství a časně dospělosti, je svázána s alergií a zřídka dospívá do těžkých forem OLA. Naopak eozinofilní astma vzniklé v dospělosti nebývá provázeno alergií, často se však vyskytuje intolerance ASA/NSAID a onemocnění má tendenci probíhat pod obrazem těžkého perzistujícího astmatu nebo až OLA. Zastoupení „primárně“ non-eozinofilních typů astmatu lze v praxi obtížně posoudit, protože nemocní jsou již léčeni protizánětlivou léčbou KS, která může buněčný fenotyp změnit.
- Vyšetření buněčného fenotypu astmatu přinese i u léčených pacientů informaci o účinnosti protizánětlivé terapie. Nález non-eozinofilního fenotypu může znamenat efektivní kortikosteroidní léčbu a nemá pravděpodobně smysl kortikosteroidní léčbu navyšovat. Může však jít i o primárně kortikosteroid-rezistentní neutrofilní fenotyp astmatu. U trvající eozinofilie je naopak racionální akcentovat dávku kortikosteroidů.
- Remodelace doprovází oba zánětlivé fenotypy astmatu dýchacích cest. Jde o proces, který postihuje prakticky všechny součásti stěny průdušek i strukturu samotného plicního parenchymu.
 - ~ Jejimi hlavními klinickými projevy jsou ireverzibilní zúžení bronchů, detekovatelné jako obstrukční ventilační porucha nereagující na jakoukoliv podanou léčbu, a bronchiální hyperreaktivita, prokazatelná bronchomotorickými testy s přímými bronchokonstrikčními podněty.

~ V současné době je zřejmé, že za ireverzibilitou obstrukční ventilační poruchy stojí především ztluštění stěny bronchů (při hyperplazii hladkých svalů, submukózních žlázek, novotvorbě cév apod.) a změny pojivové tkáně plicního intersticia, vedoucí ke snížení plicní poddajnosti, přičemž úloha depozice kolagenu do lamina reticularis bazální membrány je v tomto ohledu dosti nejasná a zřejmě bez většího významu.

- Nespecifická bronchiální hyperreaktivita, jako nedílná základní součást astmatu, je zprostředkována zejména hyperplazií hladkých svalů ve stěně dýchacích cest a jejich infiltrací mastocyty. Je prokazována a nejčastěji testována bronchodilatačními či přímými bronchokonstrikčními stimuly.
- Tíže zánětu i pokročilost remodelačních změn se odrážejí v symptomatologii onemocnění, nicméně velmi nepřesně. Posuzování úrovně kontroly astmatu „pouze“ podle symptomů (viz GINA) je u pacientů s OLA jen orientační. Proto snahy o aplikaci výše uvedených zjednodušených poznatků o patofyziologii astmatu do klinické praxe umožňují u OLA diagnosticky i terapeuticky poměrně efektivní fenotypizaci této heterogenní nemoci.

2.2.2 Klinické projevy obtížně léčitelného astmatu

- Obtížně léčitelné astma musí splňovat základní typické atributy astmatu včetně průkazu bronchiální hyperreaktivit. Klinické projevy obtížně léčitelného astmatu mohou být velmi heterogenní.
- Současná světová literatura nahlíží na možné klinické manifestace (fenotypy) obtížně léčitelného astmatu různými způsoby. Jsou popsána rozdělení klinických fenotypů astmatu podle vztahu k atopii, době vzniku astmatu, podle intenzity symptomů, tíže bronchiální obstrukce, podle vztahu k vybraným spouštěčům astmatu. Jednotný koncept těchto rozdělení není dosud všeobecně přijat.
- Pro běžnou klinickou praxi první linie se můžeme setkat s následujícími variantami klinické prezentace astmatu. Toto rozdělení astmatiků do kategorií je možné s využitím jednoduchých dostupných metod (spirometrie, sledování symptomů):
 - ~ astma s normálními ventilačními parametry a dobrou kontrolou symptomů léčbou
 - ~ astma s bronchiální obstrukcí a dobrou kontrolou symptomů léčbou
 - ~ astma s (téměř) normálními ventilačními parametry a špatnou kontrolou symptomů při léčbě
 - ~ astma s bronchiální obstrukcí a špatnou kontrolou symptomů léčbou

Součástí nozologické jednotky OLA jsou téměř výhradně feno-typy 3 a 4, vzácně fenotyp 2.

U některých astmatiků skupiny 2 může jít o OLA nemocné, kteří nehlásí a/ nebo nevnímají své potíže, dochází však u nich k pozvolné ztrátě plicních funkcí.

U astmatiků skupiny 3 s téměř normálními plicními funkcemi a špatnou kontrolou symptomů můžeme nalézt typicky vysoký stupeň bronchiální hyperreaktivit, případně také četný výskyt komorbidit, které komplikují průběh astmatu (refluxní nemoc jícnu, rinosinusitida, syndrom dyskineze hlasových vazů, psychosociální vlivy).

Astmatici s bronchiální obstrukcí a špatnou kontrolou symptomů (skupina 4) jsou nemocní, u nichž je přítomna pokročilá remodelace dýchacích cest. I zde můžeme nalézt významnou komorbiditu (např. překryv astmatu s CHOPN u kuřáků, bronchiektazie při alergické bronchopulmonální aspergilóze).

2.2.3 Diagnostika obtížně léčitelného astmatu

- Před stanovením diagnózy obtížně léčitelného astmatu je nutné vyřešit následující možné klinické situace. Astma je obtížně léčitelné, protože:

1. diagnóza astmatu není správná – **léčíme nemoc, která svým průběhem astma pouze napodobuje (viz tab. 2.8 – dif. dg. OLA)**
 2. léčba astmatu není dostatečná – **diagnóza astmatu je správná, ale léčba není adekvátní intenzitě a typu zánětu dýchacích cest – např. neadekvátně nízké dávky inhalačních kortikosteroidů**
 3. je špatná spolupráce pacienta – **špatná inhalační technika, nepravidelné užívání léků, nedodržování režimových opatření**
 4. astma je ovlivněno komorbiditami nebo komplikujícími faktory astmatu – **přítomnost dosud nezjištěného komplikujícího faktoru či nemocí, které zhoršují průběh astmatu**
- **Základní vyšetření by měla být provedena ošetřujícím pneumologem ve spolupráci s ostatními odborníky – především alergologem a otorinolaryngologem. K posouzení správnosti diagnózy astmatu a vyloučení komorbidit a komplikujících faktorů astmatu je vhodné nemocné s podezřením na OLA vyšetřit v centrech s dostupností náročnějších vyšetřovacích metod (tab. 2.8).**

2.2.3.1 POTVRZENÍ DIAGNÓZY BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU

Je důležité dodržet diagnostická kritéria pro astma podle GINA, která se opírají o:

- kvalitní anamnézu (význam důsledné anamnézy spolu s revizí dosavadního průběhu nemoci je trvale podceňován) – opakované hvízdavé záchvaty dušnosti, noční kašel, ponámahové pískoty, dušnost či kašel, vazba potíží na činnost, profesi, místo, sezonu atp.
- fyzikální vyšetření
- funkční vyšetření plic, včetně bronchodilatačních testů (např. 400 µg salbutamol), variabilitu PEF, event. nespecifické bronchokonstrikční testy

Zásadní pro diagnózu obstrukční ventilační poruchy jsou:

- důsledný manévr měření VC s dobou výdechu minimálně 6 sekund
 - ~ řádné provedení manévru FEV₁
 - ~ individuální zhodnocení nejen číselných údajů, ale i tvaru křivky

V praxi u pacientů s OLA většinou provádíme funkční vyšetření plic již po aplikaci ranních léků s bronchodilatačním účinkem, protože tíže nemoci neumožňuje provést skutečné měření prebronchodilatačních hodnot.

Je nutné se pokusit o zjištění příčin(y) onemocnění, vedle kvalitního odběru anamnézy – pracovní expozice, snášenlivost ASA/NSAID, vedlejší účinky léčiv, přítomnost GERD, ORL potíží a zákroků atd. – především důsledným alergologickým vyšetřením.

2.2.3.2 PATOLOGICKÉ STAVY IMITUJÍCÍ OLA A KOMPLIKUJÍCÍ FAKTORY OLA

U pacientů s OLA nemusejí být přítomny typické klinické projevy astmatu. Je nutné pečlivě vyloučit záměnu s jiným onemocněním, které svým průběhem astma napodobuje. Významný vliv mají i přítomné komplikující faktory, které negativně astma ovlivňují, a jejich rozpoznání a léčba může pacientům s OLA výrazně prospět (tab. 2.9). Komplikující faktory astmatu můžeme nalézt až u poloviny pacientů s OLA.

- CHOPN
 - ~ CHOPN se od méně závažných stadií AB zásadně odlišuje v řadě znaků, odlišení CHOPN a OLA však může být v některých případech nemožné. Test s podáním systémového kortikosteroidu (30–40 mg methylprednisolonu či ekvivalentu) na 14 dnů, které obvykle prokáže u AB zlepšení FEV₁ nebo PEF o 15 %, je u CHOPN negativní.

- ~ Pacienti s CHOPN také mívají opakovaně negativní bronchodilatační test (vzestup FEV₁ o 12 % oproti výchozí hodnotě a minimálně 200 ml v absolutní hodnotě), sníženou difuzní plicní kapacitu pro CO (TL_{CO}). Důležitá je anamnéza kouření cigaret, abnormální nález na RTG či HRCT hrudníku svědčící pro plicní emfyzém.
- Městnavé srdeční selhávání (MSS)
 - ~ Fyzikální nález, typická noční symptomatologie s nykt-uríí odlišuje MSS od OLA. V diagnostice pomáhá vedle RTG plic přítomnost elevace mozkového natriuretického peptidu (NTproBNP) v séru, EKG, UZ srdce.
- Bronchiektazie, cystická fibróza a syndrom ciliární dysfunkce
 - ~ Bronchiektazie (BE) jsou obvykle doprovázeny kašlem s masivní expektorací sputa, jehož kvantita i kvalita závisejí především na fázi onemocnění (exacerbace) a event. mikrobiální kolonizací dýchacích cest (bakterie, plísně). Na prostém rentgenu hrudníku nebývají BE patrné.
 - ~ Diagnostickou metodou volby je HRCT vyšetření plic, event. s 3D rekonstrukcí bronchiálního stromu. Nejčastějšími příčinami dnes bývají opakované aspirace, cystická fibróza, alergická bronchopulmonální aspergilóza, hypogamaglobulinemie a syndrom ciliární dysfunkce.
- Dysfunkce hlasových vazů (VCD – vocal cord dysfunction)
 - ~ Abnormální kinetika hlasivek (křečovitě sevření předních 2/3 hlasových vazů) u VCD může imitovat těžké astma. Častěji se vyskytuje u žen, typickými symptomy jsou dušnost a hrozivé distanční stridorózní dýchání, které ve spánku mizejí. Chybí reakce na bronchodilatační léčbu, podezření získáme i z obrazu spirometrické křivky (zuby pily).
 - ~ Zlatým standardem je direktní laryngoskopie prováděná při klidném dýchání i usilovných dechových manévrech, ev. fotostroboskopie nebo bronchoskopie přes nosní vstup. Na diagnózu mohou někdy upozornit i nezvykle nízké tlaky, nutné k řízené ventilaci, pokud k ní pacient dospěje.
- Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) a syndrom Churga-Straus-ové
 - ~ Obě nemoci jsou typické významnými známkami eozinofilie, po níž je nutno u pacientů s podezřením na OLA cíleně pátrat.
 - ~ Alergická bronchopulmonální aspergilóza je jednou z forem plicní aspergilózy. Je podmíněna kolonizací dýchacích cest plísní *Aspergillus fumigatus*, s následnou permanentní hyper-senzitivní reakcí na její přítomnost. Typické jsou horečky, žlutohnědé sputum a zhoršení dušnosti, provázené migrujícími RTG infiltráty. Alergická bronchopulmonální aspergilóza se vyskytuje u asi 10 % kortikosteroid-dependentních astmatiků. Pro diagnózu jsou typické známky eozinofilie, vysoká hladina celkového IgE (až tisícové hodnoty), významná alergie na plíseň *A. fumigatus* (kožní testy a specif. IgE), přechodné či trvalé infiltráty na RTG plic, později cylindrické bronchiektazie.
 - ~ Syndrom Churga-Strausové je systémová granulomatózní nekrotizující eozinofilní vaskulitida typická kombinací s bronchiálním astmatem, úpornou rýmou a eozinofilií v periferní krvi. Projevy astmatu a event. alergie obvykle předcházejí klinický rozvoj vaskulitidy o několik let. Typický je celkový pocit nemoci a známky multiorgánového postižení, nejčastěji ledvin, dále srdce, periferních nervů, kůže a gastrointestinálního traktu (průjmy, bolesti břicha, krvácení). Laboratorně bývá eozinofilie v periferní krvi a u cca 1/3 pacientů pozitivita pANCA protilátek.
- Obstrukce horních dýchacích cest, aspirace cizího tělesa, opakované aspirace
 - Astmatu podobné obtíže, zejména pískání při dýchání, mohou být způsobeny překážkami v dýchacích cestách (tumory, stenózy po intubaci, zevní útlaky). Typický je oploštělý nádechový i výdechový tvar spirometrické křivky. Definitivní diagnózu stanoví endoskopické vyšetření.
- Obliterující bronchiolitida

- ~ Obliterující bronchiolitida je varianta idiopatických intersticiálních pneumonitid, která může imitovat svými projevy OLA. Jde o patologický stav vyvolaný různými mechanismy (těžce probíhající infekce dýchacích cest, inhalace toxických plynů, opakované aspirace při GERD, systémové autoimunitní onemocnění).
- ~ Pozánětlivá destrukce bronchiální stěny v oblasti malých dýchacích cest, zejména terminálních bronchiolů, jejichž stěna je infiltrována lymfocyty a epitel degenerativně změněn, lumen některých obliteruje, vede k progredující námahové dušnosti.
- ~ Typický je HRCT nález, funkčně je nejprve přítomna periferní bronchiální obstrukce, diagnózu přinese chirurgická plicní biopsie.
- Tracheobronchiální dyskineze
Tato porucha, podobně jako dysfunkce hlasových vazů, někdy imituje, někdy doprovází astma, a přispívá tak k falešnému odhadu jeho tíže. Pomýšlet na ni je nutné především u neozinofilních, nealergických forem. Typický je fyzikální nález maxima fenoménů vycházejících z oblasti velkých průdušek, diagnózu přinese bronchoskopické vyšetření, které prokáže nadměrnou kolapsibilitu pars membranacea velkých dýchacích cest při kašli nebo při forsírovaném expiriu.
- Rinosinusitida, nosní polypóza
 - ~ Koincidence astmatu s rinosinusitidou je poměrně častá, vyskytuje se až u poloviny pacientů s OLA. Nosní polypy se považují za podskupinu chronické rinosinusitidy. Klinicky je rinosinusitida (včetně nosních polypů) definována jako zánět nosu a paranazálních dutin, který charakterizují nejméně dva symptomy – ucpání nosu, přední a zadní zatékání, pokles nebo ztráta čichu. Společně se symptomy musejí být přítomny endoskopické znaky nebo změny zjistitelné pomocí CT dutin, podle kterých se hodnotí i závažnost onemocnění.
 - ~ Všeobecně se dá říci, že přítomnost nosních polypů předznamenává špatnou prognózu astmatu. Nejúpornější nosní polypózy provázejí eozinofilní – ale ne-alergické – astma vzniklé v dospělosti.
 - ~ V souvislosti s nosními polypy je nutné myslet u pacientů s OLA na aspirinovou hypersenzitivitu, kterou lze nalézt u 36–96 % astmatiků s nosními polypy (Samterova trias, syndrom Fernand-Widal). Důsledná léčba rinosinusitidy obvykle vede k významnému zlepšení kontroly astmatu. Velmi důležité u aspirin-senzitivních pacientů je vyloučení všech COX-1 inhibitorů (aspirinu, NSA).
- Gastroezofageální reflux
 - ~ Gastroezofageální reflux (GERD) lze nalézt u 38–80 % pacientů s astmatem, u třetiny pacientů s astmatem nemusejí být projevy GERD vyjádřeny, a přesto může zhoršovat průběh astmatu. Na GERD musíme myslet v případě zhoršování symptomů astmatu v případě kašle vázaného na změnu polohy těla, zhoršování symptomů v souvislosti s jídlem, ve spánku a při dyspepsiích.
 - ~ Byl prokázán vliv refluxu žaludečních šťáv na zhoršení symptomů astmatu buď nepřímo prostřednictvím ezofago-bronchiálního reflexu, nebo přímo chemickým působením obsahu mikroaspirací na sliznici dýchacích cest.
 - ~ Reflux může vzniknout na podkladě oslabení tonu dolního jícnového svěrače při anatomické predispozici (hiátová hernie), vlivem léčby RABA a teofyliny, oploštěním bránice při air-trappingu nebo zvýšením nitrobřišního tlaku.
 - ~ Diagnostickou metodou volby je 24hodinová pH-metrie jícnu, kterou doporučujeme u všech pacientů s podezřením na OLA, event. lze provést gastrokopii s odběry biopsií nad a pod Z linií.

- ~ V léčbě se užívají prokinetika a inhibitory protonové pumpy, u nejtěžších forem astmatu může tato léčba zlepšit kontrolu symptomů OLA.
- Trvalí expozice alergenu, event. jiným induktorům a spouštěčům
 - ~ **Inhalace alergenu je významným spouštěčem astmatu.** Expozice vysokým a trvalým dávkám alergenu je komplikujícím faktorem OLA (zvláštní situaci zde představuje alergická bronchopulmonální aspergilóza, viz výše).
 - ~ **Situace je složitá, pokud pacient nerespektuje doporučení antialergických, resp. režimových opatření jak v domácím prostředí, tak i na pracovišti. Je důležité dodržovat zásady terciární prevence, tj. snížit expozici odstraněním spouštěčů nebo snížením kontaktu s nimi [2].**
 - ~ **Mezi spouštěče a event. i induktory astmatu je nutno počítat nejen profesní alergeny, nýbrž také non-IgE imunitními mechanismy, event. iritačně působící látky (zejména na pracovišti).**
- Vedlejší účinky léků
 - ~ **Betablokátory mohou vyvolávat bronchokonstrikci a u pacientů s OLA jsou kontraindikovány. U pacientů s OLA a některými komorbiditami (zejména se současnou ICHS) lze souhlasit s podáváním malých dávek selektivních β_1 -blokátorů za kontroly ventilačních parametrů.**
 - ~ **Kyselina acetylsalicylová (ASA) a neselektivní antirevmatika (NSAID) mohou vyvolávat exacerbaci astmatu u predisponovaných jedinců. Přibližně u 10 % (resp. 21 %) astmatiků se v průběhu jejich nemoci objeví intolerance aspirinu, event. i jiných nesteroidních protizánětlivých léků. Tyto léky blokují cyklooxygenázu a zasahují do metabolismu kyseliny arachidonové, kdy činností 5-lipoxygenázy dojde k vyšší produkci leukotrienů. Senzitivitu k aspirinu lze potvrdit nazálním provokačním testem s lysin-ASA. Senzitivita k aspirinu je obvykle spjata s pozdním začátkem astmatu bez prokázané atopie, často v kombinaci s nosní polypózou a rinosinusitidou. Jde o tzv. aspirinové trias: astma, intolerance kyseliny acetylsalicylové a/nebo nesteroidních antirevmatik a chronická rinosinusitida s nosními polypy. U pacientů prokazujeme výraznou eozinofilii v horních i dolních dýchacích cestách. Jako lék volby v případě menší bolesti se doporučuje u těchto pacientů paracetamol (ovšem 7 % pacientů se senzitivitou na kyselinu acetylsalicylovou jej netoleruje), jako analgetikum tramadol. V případě potřeby antiflogistik jsou doporučeny COX-2 selektivní inhibitory, jejichž první podání je nutné pod lékařským dozorem. V rámci kardiovaskulární prevence je doporučován místo aspirinu ticlopidin nebo clopidogrel.**
 - ~ **ACE inhibitory mohou u astmatiků vyvolávat kašel stejně často jako u zdravých jedinců. U většiny pacientů nebyl prokázán vliv ACE inhibitorů na zhoršení astmatu, část nemocných s astmatem však ACE inhibitory hůře toleruje. U pacientů s OLA je na zvaženu test s přechodným vysazením této léčby, event. náhradou za inhibitor AT-1-receptoru (sartany).**
- Syndrom obstrukční spánkové hypopnoe/apnoe
 - ~ **Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS) může komplikovat průběh astmatu. Obezita – často vzniklá jako částečný následek léčby – může predisponovat vznik zvýšeného odporu horních dýchacích cest ve spánku. Rinosinusitida může vést ke zhoršení nosní průchodnosti a chrápání.**
 - ~ **Je důležité pátrat po symptomech denní spavosti, intenzivního nepravidelného chrápání, partnerem pozorovaných zástavách dechu ve spánku. U symptomatických pacientů je indikováno vyšetření ve spánkové laboratoři. Nejtěžší případy je nutné léčit noční aplikací pozitivního přetlaku nosní maskou (CPAP nebo BiPAP).**
- Tyreotoxikóza
 - ~ **Hypertyreóza zhoršuje průběh astmatu, mechanismus tohoto vlivu není zcela objasněn. Předpokládá se přímý stimulační vliv hormonů štítné žlázy na tvorbu kyslíkových radikálů**

v neutrofilech a alveolárních makrofázích. Léčba hyperfunkce štítnice vede ke zlepšení kontroly astmatu.

- Chlamydiové, mykoplasmové a virové respirační infekce
~ Podle některých studií byly u pacientů s těžkým astmatem častěji zachyceny známky přítomnosti *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* v dýchacích cestách a nelze vyloučit jejich přispění k patogenezi astmatu. Použití makrolidů může u některých fenotypů astmatu zlepšit kontrolu nemoci.
- Psychosociální faktory
~ Zejména u pacientů s nejtěžšími formami astmatu můžeme nalézt vyšší výskyt psychosociálních abnormalit, jako jsou hyperventilace, úzkost, strach, deprese, nedostatečná ochota ke spolupráci, odmítání režimových a léčebných opatření. Tyto faktory primárně přispívají ke zhoršení průběhu astmatu, jsou však zároveň následkem těžkého průběhu nemoci.
~ Léčba těchto pacientů je obtížnější, a proto je v případech podezření na tuto eventualitu vhodné psychologické a psychiatrické vyšetření pacienta, aby bylo možné identifikovat faktory vedoucí k horší adherenci pacienta k léčbě a doporučením lékaře a provést patřičnou intervenci.

2.2.3.3 POSOUZENÍ KVALITY SPOLUPRÁCE PACIENTA PŘI LÉČBĚ A REŽIMOVÝCH OPATŘENÍCH

- Pro dosažení kontroly onemocnění u pacientů s OLA je klíčové navázání kvalitního vztahu lékaře a pacienta založeného na individuálním přístupu a zejména posouzení ochoty spolupráce při vyšetřovacím a léčebném programu.
- Výskyt non-compliance je u pacientům s podezřením na OLA vysoký, podle některých údajů užívají pacienti s astmatem inhalační kortikosteroidy podle ordinace lékaře jen ve 30–70 %, v těchto případech jde o pseudo-obtížně léčitelné astma, kde tíže symptomů neodpovídá aktivitě astmatu.
- Je vhodné opakovaně kontrolovat užívání léčby (sledování počtu aplikovaných dávek léku či předepsaných receptů, náhodné kontroly hladiny teofylinu v séru či supresibility ranní kortisolemie). Zcela zásadní je i kontrola správnosti techniky inhalace. Důležitá je self-monitorace PEF (monitorování dynamických ventilačních parametrů) se záznamem symptomů.

2.2.4 Management obtížně léčitelného astmatu

- Pacienti s OLA by měli být koncentrováni ve specializovaných centrech s dostupností náročnějších vyšetřovacích metod a zkušenostmi s neinvazivním i invazivním sledováním aktivity zánětu dýchacích cest. Vždy je nutné pro tyto pacienty zajistit individuální přístup a dostupnost kvalitní spolupráce a součinnost pneumologa a alergologa, při komorbiditách i širší spolupráce s odborníky jiných oborů multidisciplinární spolupráce.
- Pacienta je vhodné odeslat k vyšetření na pracoviště NCTA, pokud je přítomno podezření na OLA. Jde zejména o situace, kdy se nedaří dostat astma pod uspokojivou kontrolu v posledních 6 měsících, přestože pacient dobře spolupracuje, dodržuje režimová opatření a je správně léčen podle současných doporučení včetně vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů.

DŮLEŽITÉ

- » Jednoznačně by pracovišti NCTA měli být vyšetřeni všichni pacienti, u kterých je zvažována trvalá léčba systémovými kortikosteroidy.

- Je velmi vhodné odeslat k vyšetření i pacienty, u nichž si tíže astmatu vynutila téměř trvalou léčbu systémovými kortikosteroidy v posledních 6 měsících. Pacient i po odeslání do centra péče o obtížně léčitelné astma zůstává nadále v pravidelné péči odesílajícího spádového lékaře, pracoviště NCTA provede následující postup:
 - ~ Po odeslání pacienta do centra péče o obtížně léčitelné astma proběhne další vyšetřování.
 - ~ Pokud nelze použitím všech dostupných léčebných a režimových opatření dosáhnout zmírnění projevů astmatu, je důležitá snaha o dosažení kompromisní kontroly astmatu – tj. dosažení nejlepší možné kontroly astmatu za cenu nejméně náročné léčby. Důležitá je racionalizace léčebného schématu, redukce polypragmatie, minimalizace lékařských intervencí a důsledná léčba akutních exacerbací astmatu.

2.2.5 Terapie obtížně léčitelného astmatu

2.2.5.1 KONVENČNÍ TERAPIE

Kortikosteroidy (KS)

- Nemocní s tímto typem astmatu jsou vždy léčeni vysokými dávkami inhalačních KS a často užívají trvale i perorální KS. Používání fixních kombinací inhalačních KS a beta₂-agonistů s dlouhodobým účinkem je doporučeno. U části nemocných je možné zlepšit kontrolu astmatu zvýšením dávky KS (nad 2 mg u inhalačních, na 40–60 mg prednisolonu u perorálních) nebo prováděním pulzní léčby KS (125–500 mg methylprednisolonu cca 1× měsíčně) obvykle po dobu 6 měsíců.
- Pacienti na trvalé perorální kortikoterapii musejí být sledováni s ohledem na časté vedlejší účinky. Pro prevenci osteoporózy lze podávat kalcium a vitamin D, v případech již vyvinuté osteoporózy jsou indikovány bisfosfonáty. Denzitometrické kontroly se obvykle provádějí v ročních intervalech. Kalium chloratum je indikováno k prevenci hypokalemie při léčbě systémovými KS s vyšším mineralokortikoidním účinkem (Prednison, Hydrocortisone), zvláště užívá-li pacient vysoké dávky beta₂-agonistů. Blokátory protonové pumpy jsou indikovány k prevenci GERD, jeho frekvence stoupá s užíváním systémových KS.

Inhalační beta₂-agonisté s krátkodobým účinkem (SABA)

- Není vhodné pravidelné užívání SABA, vzhledem k pozorovanému snížení počtu beta₂-receptorů (down-regulace) při pravidelné léčbě, mohou zhoršovat i refluxní nemoc jícnu.

Teofyliny

- Bronchodilatační účinek je ve srovnání s RABA i LABA podstatně menší, přesto podávání dlouhodobě působících teofylinů u některých nemocných s OLA výrazně snižuje jejich morbiditu, zvláště u těch s neutrofilním typem zánětu dýchacích cest. Jsou prokázány jejich imunomodulační a kortikosenzitivující vlivy i v malých dávkách.
- Nevýhodou je možnost zhoršení refluxní nemoci jícnu, lékové interakce či riziko předávkování teofyliny při opakované parenterální aplikaci např. při akutní exacerbaci astmatu.

Antileukotrieny

- Některé studie potvrdily příznivý účinek inhibitorů receptorů CysLT₁ na průběh astmatu, včetně těžkých forem. Podávání antileukotrienů umožnilo u těchto nemocných snížit dávku systémových KS, aniž by došlo ke zhoršení kontroly onemocnění. Rovněž je prokázán jejich příznivý efekt u aspirin-senzitivního astmatu, resp. u pacientů s nosní polypózou.

2.2.5.2 ALTERNATIVNÍ PROTIZÁNĚTLIVÁ A IMUNOMODULAČNÍ TERAPIE OLA

Klinické zkušenosti s alternativní terapií astmatu nejsou povzbudivé (IVIg, troleandomycin, aurothioterapie, antimalarika, methotrexát, cyklosporin A, azathioprin a další). Podání těchto léků většinou nesplnilo očekávání lékařů ani pacientů, nevykazovalo přesvědčivé výsledky a neprokázalo jednoznačnou efektivitu u pacientů s OLA; výskyt nežádoucích vedlejších účinků převyšoval benefit pro pacienta.

Poslední doporučení GINA mění náhled na tyto léčebné postupy a vrací se zpět k terapii KS, které mají sice řadu nežádoucích účinků, přesto doposud představují multipotentní protizánětlivý lék, jehož nežádoucím účinkům lze předcházet a pečlivě je sledovat.

Řešením do budoucna je léčba preparáty, které budou vycházet z aktuálních poznatků patofyziologie astmatu v jeho konkrétních fenotypech, tzv. fenotypově specifická léčba. Pro neutrofilní astma je vhodné podávání makrolidů, které zasahují do produkce neutrofilních cytokinů (IL-8) a zlepšují kontrolu astmatu u tohoto zánětlivého fenotypu.

2.2.5.3 BIOLOGICKÁ LÉČBA ASTMATU

Od roku 2005 GINA doporučuje podávání monoklonální protilátky proti IgE (omalizumab) pro pacienty s nekontrolovaným těžkým perzistujícím astmatem s alergickým IgE mediovaným fenotypem. Omalizumab patří do skupiny preventivních antiastmatik, protože zlepšuje dlouhodobou kontrolu nad astmatem společně se snížením spotřeby záchranné medikace a perorálních KS.

K léčbě jsou indikováni pacienti s IgE mezi 30 a 700 IU/ml, pozitivními specif. IgE nebo prick testy na alespoň jeden celoroční alergen s klinicky stále trvající významností alergické reakce, FEV₁ pod 80 % a minimálně dvěma exacerbacemi s nutností léčby systémovou kortikoterapií v posledním roce. Za celoroční (a neodstranitelné) alergeny jsou považovány především alergeny roztočů, plísní a za určitých podmínek i některých zvířat (kočka, event. pes). V České republice je omalizumab podáván na některých pracovištích Národního centra pro těžké astma (www.tezke-astma.cz).

Literárně jsou dostupné první klinické zkušenosti s dalšími biologickými preparáty (anti-IL-5, anti-TNF α) na neselektovaných i fenotypově selektovaných populacích OLA. Výsledky těchto studií prokazují benefit pro fenotypově specifické pacienty, kde mohou významně ovlivnit kontrolu astmatu. Dosud však nebyly schváleny pro běžné klinické užívání.

2.2.6 Koncepce Národního centra pro těžké astma

- Léčba pacientů s obtížně léčitelným astmatem vyžaduje zkušenosti, individuální přístup, dostupnost náročnějších vyšetřovacích metod a dobrou mezioborovou spolupráci. Tyto nemocné je vhodné odeslat do specializovaného vyššího centra, které je schopno realizovat došetření komplikujících faktorů astmatu a posoudit další možnosti jeho léčby.
- V roce 2006 byla vytvořeno sdružení astmatologů v univerzitních a krajských nemocnicích nazvané Národní centrum pro těžké astma (NCTA). Hlavním posláním NCTA je koordinovat a zajišťovat specializovanou péči o pacienty s nejtěžšími formami astmatu (www.tezke-astma.cz).
- Vybavení těchto pracovišť je schopno pomoci lékařům první linie s ověřením správnosti diagnózy astmatu, přešetřením komorbidit a komplikujících faktorů astmatu a návrhem dalšího

léčebného plánu. Koncentrace pacientů s OLA ve specializovaných centrech umožňuje, aby byli všichni tito nemocní vyšetřeni a sledováni podle jednotného postupu a měli stejný přístup ke kvalitním diagnostickým i léčebným metodám (alternativní imunosupresivní či imunomodulační léčba, biologická léčba monoklonálními protilátkami). Zajištění základní léčby astmatu je ponecháno v kompetenci spádových ošetřujících pneumologů a alergologů, kteří nemocného nadále pravidelně sledují.

- Národní centrum pro těžké astma vede registr obtížně léčitelného astmatu, kde jsou vybraná anonymizovaná data pacientů spravována Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity v Brně, který má příslušné oprávnění regulačních orgánů ČR i EU pro nakládání s daty pacientů a splňuje legislativní požadavky na ochranu elektronických dat. Jeho součástí je možnost diskuse nad anonymními daty pacientů.

DŮLEŽITÉ

- » *Prioritou NCTA* je umožnit co největšímu počtu pacientů s podezřením na obtížně léčitelné astma přístup k moderním diagnostickým a léčebným metodám a ulehčit práci s nejkomplicovanějšími pacienty lékařům pečujícím o astma v první linii. Hlavním cílem NCTA je zlepšení kvality života pacientů s obtížně léčitelným asthma bronchiale.

NÁRODNÍ CENTRUM PRO TĚŽKÉ ASTMA – INFORMACE, KONTAKTY NA PRACOVISŤE

www.tezke-astma.cz, e-mail: astma@centrum.cz

LITERATURA

1. Pocket guide for asthma management and prevention. GINA update. Available from: <http://ginasthma.org/documents/1/Pocket-Guide--for-Asthma-Management-and-Prevention>
2. Chung KF, Godard P, Adelroth E et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999;13(5):196–208.
3. [No authors listed] Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2431–51.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143–78.
5. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218–24.
6. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006;11(1):54–61.
7. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(1):63–9.
8. Anderson GP. Endotyping asthma: new insight into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 20;372(9643):1107–19.
9. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99.

OBRÁZKY A TABULKY

■ **Tabulka 2.7** Diagnostická kritéria pro obtížně léčitelné astma (OLA) podle Národního centra pro těžké astma (NCTA)

Hlavní kritéria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*	
1.	<i>Správně stanovená diagnóza bronchiálního astmatu podle kritérií GINA 2008.</i>
2.	<i>Byla vyloučena nebo léčena onemocnění komplikující průběh astmatu (refluxní nemoc jícnu, rinosinusitida, psychosociální faktory atd.).</i>
3.	<i>Astma pod nedostatečnou kontrolou (viz vedlejší kritéria) i přes správně užívanou léčbu vysokými denními dávkami inhalačních kortikosteroidů (beklometason >1250 µg, budesonid >1200 µg, flutikazon 1000 µg) a aditivní léčbu (teofyliny, antileukotrieny, dlouhodobě působící beta₂-mimetika – LABA).</i>
Vedlejší kritéria OLA*	
1.	<i>Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby inhalačními beta₂-agonisty s rychlým nástupem účinku (RABA).</i>
2.	<i>Trvalá obstrukce dýchacích cest (FEV₁ < 80 % normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20 %).</i>
3.	<i>Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok.</i>
4.	<i>Více než 2 nárazy** systémovými kortikosteroidy pro exacerbaci astmatu za rok.</i>
5.	<i>Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikosteroidů o 25 % denní dávky.</i>
6.	<i>Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze v posledních 5 letech.</i>
7.	<i>Trvalá nebo téměř trvalá léčba systémovými kortikosteroidy pro astma.</i>

* Pro splnění definice OLA musí platit všechna tři hlavní kritéria a současně alespoň dvě vedlejší kritéria

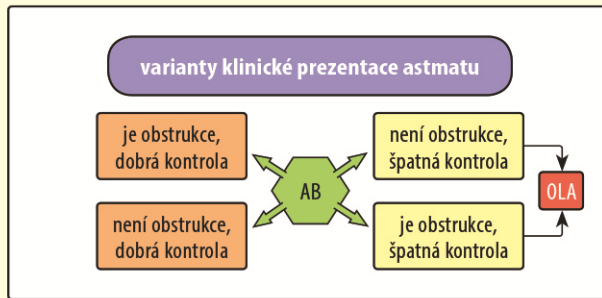
** Náraz – kúra, tj. podávání systémových kortikosteroidů ≥ 3 dny

■ **Tabulka 2.8** Přehled vyšetřovacích metod použitelných v diagnostice OLA

Obligátní metody ambulantních specialistů	Metody pracoviště NCTA
<ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • fyzikální vyšetření • spirometrie (F/V) + bronchodilatační test • RTG plic • alergologické vyšetření + imunologické vyšetření • základní laboratorní vyšetření (KO+DIF) • astma kontrol test • ORL vyšetření 	<ul style="list-style-type: none"> • laboratorní testy <ul style="list-style-type: none"> ~ TSH, fT3, fT4 ~ autoprotilátky (pANCA aj.) ~ ELISA i WB, PCR proti chlamydiím a mykoplasmatům ~ kortisolemie, kortisol v moči, event. synaktenový test ~ vzácné specif. IgE (stafylokok, enterotoxiny, profesní alergeny) ~ α_1-antitrypsin • funkční vyšetření <ul style="list-style-type: none"> ~ bodypletysmografie ~ TL_{CO} ~ nespecifický bronchoprovokační test ~ přímý (metacholin) ~ nepřímý (manitol, zátěž) ~ specifické bronchoprovokační testy ~ provokační nazální test L-ASA ~ vyšetření funkce dechových svalů ~ SBWOT (uzávěrový objem)
Fakultativní metody ambulantních specialistů (podle dostupnosti)	<ul style="list-style-type: none"> • FENO • HRCT hrudníku • foniatrické vyšetření • rinoendoskopie, event. CT VDN • gastrokopie, pH-metrie jícnu • cytologie indukovaného sputa • bronchoskopie + endobronchiální, transbronchiální biopsie, event. BAL • psychologické a psychiatrické vyšetření • polysomnografie • vyšetření motility cílií
<ul style="list-style-type: none"> • HRCT hrudníku • laboratorní testy <ul style="list-style-type: none"> ~ TSH, fT3, fT4 ~ α_1-antitrypsin ~ autoprotilátky (pANCA aj.) ~ specifické IgE (profesní, stafylokok, enterotoxiny. . .) ~ FENO • rinoendoskopie, event. CT dutin • pH-metrie • gastrokopie • psychologické a psychiatrické vyšetření 	

■ **Tabulka 2.9** Patologické stavy imitující OLA a komplikující faktory OLA

<ul style="list-style-type: none">• CHOPN• Městnavé srdeční selhávání• Bronchiektazie, cystická fibróza a syndrom ciliární dysfunkce• Dysfunkce hlasových vazů (VCD)• Alergická bronchopulmonální aspergilóza• Syndrom Churga–Straussové• Obstrukce horních a velkých dýchacích cest• Aspirace obsahu žaludku, cizích látek• Obliterující bronchiolitida• Tracheobronchiální dyskineze	<ul style="list-style-type: none">• Rinosinitida• Gastroezofageální reflux (GERD)• Trvalí expozice alergenům či profesním senzitivizujícím látkám• Vedlejší účinky léků (betablokátory, ASA/NSAID, ACEI)• Syndrom obstrukční spánkové apnoe• Tyreotoxikóza• Infekce chlamydia/mykoplasmata• Psychosociální faktory
---	---



management pacienta s podezřením na OLA

Nekontrolované astma v posledních 6 měsících?
 Plná léčba dle GINA včetně vysokých dávek inhalačních steroidů?
 Pacient dobře spolupracuje a užívá inhalační léčbu?

Udělalí jste skutečně vše pro kontrolu astmatu?

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- spirometrie + bronchodilatační test
- test kontroly astmatu
- RTG plic
- základní laboratoř (KO+DIF)
- alergologické vyšetření (IgE, specif. IgE / prick testy)
- ORL vyšetření
- kontrola techniky a užívání léčby
- odstraněny vlivy relevantních spouštěčů astmatu (profesní astma, aspirin / NSA, režimová opatření)
- maximální léčba rino- / sinusitidy dle ORL

6 měsíců léčby astmatu i komorbidit bez efektu

odešlete pacienta ke konzultaci na pracoviště
 Národního centra pro těžké astma:

Bmo-Bohunice
 České Budějovice
 Hradec Králové
 Liberec
 Olomouc
 Ostrava
 Pardubice
 Plzeň
 Praha – Thomayerova nemocnice, FN Motol, FN Bulovka

Obr. 2.3 Návrh diagnostického procesu při suspekci na EAA