

Obsah:

Farmakoterapie bronchiálního astmatu	1
--	---

FARMAKOTERAPIE BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU

Astma bronchiale je rozšířeným onemocněním, jehož výskyt celosvětově stoupá. Prevalence astmatu se výrazně liší mezi jednotlivými kontinenty, respektive zeměmi, od 2 % v Tartu (Estonsko) po 11,9 % v Melbourne (Austrálie) u dospělých a od 2 % v Indonésii po 32 % ve Velké Británii u školních dětí^{1/}. Prevalence astmatu v dospělé populaci v České republice se odhaduje na 3-5 %. Výskyt astmatu je spojován s řadou rizikových faktorů, mezi které patří kouření tabáku, expozice alergenům, znečištěné ovzduší, anamnéza alergie či astmatu v rodině a další. Astma je definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém hraje důležitou úlohu řada buněk a jejich mediátorů. Chronický zánět způsobuje s astmatem spojenou bronchiální hyperreaktivitu a opakované epizody pískotů, dušnosti, kašle, tíhy na hrudi, zvláště v nočních nebo časných ranních hodinách. Tyto epizody jsou obvykle spojeny s puvšechným, ale variabilním zúžením dýchacích cest, které je reverzibilní spontánně nebo při léčbě^{2/}.

Epidemiologické studie nasvědčují tomu, že je bronchiální astma méně často diagnostikováno, a tudíž následně neadekvátně léčeno. V této souvislosti je nutné připomenout, že symptomy astmatu jsou nejpřínosnější pro diagnózu, vyskytují-li se v souvislosti s respiračními infekty, s expozicí alergenů nebo fyzickou námahou. Z funkčních vyšetření je pro určení diagnózy astmatu nejvýznamnější průkaz obstrukční ventilační poruchy i její reverzibility či denní variability^{2/}.

Snahy o etiologickou klasifikaci astmatu jsou v denní praxi nejjednodušší a ve většině případů nemají okamžitý dopad

na léčbu pacienta. Proto bylo navrženo řadou národních i mezinárodních konsensů dělení astmatu podle tíže onemocnění na základní 4 skupiny: astma intermitentní, lehké, středně těžké a těžké perzistující (tab.1.). Jednotlivé stupně jsou dány určitým skóre příznaků a ventilačními parametry, resp. jejich kolísáním v době diagnózy, tedy před zahájením dlouhodobé léčby. Z klinického hlediska je nejdůležitější rozlišení intermitentního a perzistujícího astmatu, jejichž léčba se zásadně liší. Léčba astmatu probíhá stupňovitě v jednotlivých krocích, které nejvíce odpovídají klinické tíži onemocnění (tab.2.)

Cíle léčby zahrnují:

- žádné chronické symptomy, včetně nočních
- žádné exacerbace
- žádné urgentní návštěvy lékaře
- žádná potřeba záchranné bronchodilatační terapie krátkodobě působícími inhalačními beta-2 mimetiky
- žádné omezení fyzických aktivit
- denní kolísání PEF (vrcholová výdechová rychlost) menší než 20 %
- normální hodnoty PEF
- žádné nežádoucí účinky antiastmatické terapie

V případě, že je již pacient léčen, musí být při hodnocení kontroly brán v úvahu i stupeň léčby, na kterém se v danou chvíli nachází (tab. 3)^{2/}.

Tabulka 1. Klinické příznaky astmatu před zahájením léčby

	Příznaky	Noční příznaky	PEF
Krok 1 Intermitentní	méně než 1x týdně asymptomatické (s normálním PEF) mezi atakami	méně než 2x měsíčně	- větší než 80 % náležitých hodnot - variabilita menší než 20 %
Krok 2 Lehké perzistující	častěji než 1x týdně, ale méně než 1x denně	více než 2x měsíčně	- větší než 80 % náležitých hodnot - variabilita 20-30 %
Krok 3 Středně těžké perzistující	- denně - denně aplikace krátkodobě působících inhalačních beta-2 mimetik - ataky ovlivňují fyzickou aktivitu	více než 1x týdně	- větší než 60 % a menší než 80 % náležitých hodnot - variabilita větší než 30 %
Krok 4 Těžké perzistující	kontinuální omezení fyzické aktivity	časté	- menší než 60 % náležitých hodnot - variabilita větší než 30 %

Tabulka 2. Terapie astmatu podle tíže onemocnění

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

IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – dlouhodobě působící inhalační beta-2 mimetika

Tabulka 3. Hodnocení klinické tíže a kontroly astmatu při zahájené léčbě

	Aktuální léčebný krok		
	1. intermitentní	2. lehké perzistující	3. středně těžké perzistující
Příznaky a plicní funkce na současné léčbě	Stupeň tíže		
1. intermitentní	Intermitentní	Lehké perzistující	Středně těžké perzistující
2. lehké perzistující	Lehké perzistující	Středně těžké perzistující	Těžké perzistující
3. středně těžké perzistující	Středně těžké perzistující	Těžké perzistující	Těžké perzistující
4. těžké perzistující	Těžké perzistující	Těžké perzistující	Těžké perzistující

Farmakoterapie astmatu

Léky užívané k léčbě bronchiálního astmatu předcházejí a odvracejí příznaky a bronchiální obstrukci a zahrnují kontroly (controllers) a uvolňovače (relievers).

KONTROLORY jsou léky podávané pravidelně v denním režimu za účelem udržení perzistentního astmatu pod kontrolou. Zahrnují protizánětlivé léky a dlouhodobě působící bronchodilatancia. Protizánětlivé léky, zvláště inhalační kortikosteroidy, jsou v současnosti nejefektivnějšími kontrolory. Protizánětlivé léky přerušují vývoj zánětu dýchacích cest a mají profylaktické a supresivní účinky. Hlavním efektem bronchodilatací je dilatace dýchacích cest relaxací hladkých svalů v jejich stěně. Ačkoliv bronchodilatancia odvrací a/nebo inhibují bronchokonstrikci a s ní spojené symptomy, neovlivňují zánět dýchacích cest.

UVOLŇOVAČE zahrnují krátkodobě působící bronchodilatancia, která rychle odstraňují bronchokonstrikci a její doprovodné příznaky, jako kašel, tíhu na hrudi, pískoty apod., a systémově podávané glukokortikosteroidy.

Způsob podání léků

Existuje několik možností jak podávat antiastmatické léky. Nejvýhodnějším způsobem je inhalační podání, při kterém se lék dostává přímo do dýchacích cest a může tak být dosaženo vysokých terapeutických koncentrací v místě jejich působení při minimalizaci systémových nežádoucích účinků. Nástup účinku bronchodilatací je při podání inhalační cestou rychlejší než po perorálním užití^{3/}. Aplikace je možná pomocí tzv. dávkovacích aerosolů, které mají nevýhodu obsahu chlorofluorokarbonů (i když tento problém je v současné době překonán použitím hydrofluoroalkanů)^{4/} a poměrně náročné techniky aplikace, vyžadující dokonalou koordinaci nádechu a uvolnění dávky léku stiskem nádoby (až 2/3 pacientů při aplikaci chybí). Procento léku deponované v dýchacích cestách, které při dokonalé inhalační technice a absenci ventilační poruchy dosahuje asi 12 % z uvolněné dávky, tak výrazně klesá. Tento druhý problém je obvykle překonáván použitím velkoobjemových nástavců, obvykle vybavených jednocestným ventilem, či nověji použitím nádechem aktivovaných dávkovacích aerosolů. Objemové nástavce rovněž zvyšují procento depozice léku v dýchacích cestách a snižují orofaryngeální depozici, což je pro-

spěšné zejména u podávání inhalačních kortikosteroidů^{5/}. Druhou možností je použití práškových forem léků^{4/}, jejichž aplikace je mnohem jednodušší, které však vyžadují určitou nádechovou rychlost k dosažení optimální depozice léku v dýchacích cestách (obvykle alespoň 30 l/min.). Pro děti od 2 až 3 let věku a starší nemocné je obvykle použití dávkovacích aerosolů s objemovými nastavci metodou volby. U mladších dětí je nejvhodnějším aplikátorem ultrazvukový nebulizátor.

Přípravky

KONTROLORY

Inhalační kortikosteroidy (IKS) - jsou v současnosti nejúčinnějšími protizánětlivými léky. Mezi hlavní mechanismy jejich působení se počítá ovlivnění produkce cytokinů, metabolismu kyseliny arachidonové a tvorby leukotrienů a prostaglandinů, omezení mikrovaskulární propustnosti, prevence migrace a aktivace zánětlivých buněk a zvýšení vnímavosti beta receptorů na hladkých svalích dýchacích svalů. Opakovaně byl prokázán jejich účinek na zlepšení plicních funkcí, na snížení bronchiální hyperreaktivity, frekvenci příznaků, frekvenci a tíži akutních exacerbací a zlepšení kvality života^{6/}. Lokální nežádoucí účinky zahrnují orofaryngeální kandidózu, dysfonii. Jejich výskyt může být omezen použitím objemových nastavců a důkladným vyplachováním úst (a kloktáním). Riziko systémových účinků kortikosteroidů závisí na jejich potenci a perorální a inhalační biologické dostupnosti (použití objemových nastavců a vyplachování úst snižuje perorální biologickou dostupnost). Systémové účinky inhalačních steroidů se proto budou lišit mezi jednotlivými molekulami a různými aplikačními systémy. Dávky inhalačních steroidů nad 1 mg/den jsou obvykle doprovázeny systémovými účinky vyjádřenými změnou určitých biochemických parametrů (hodnoty močového kortisolu, sérového osteokalcinu apod.). Klinický význam těchto nálezů při dlouhodobém podávání kortikosteroidů je však zatím stále sporný. Dávky budesonidu nad 600 µg/den a beklometason-dipropionátu nad 400 µg/den jsou u dětí doprovázeny zpomalením jejich růstu (měřeno knemometricky), ačkoliv jejich konečná výška se nezdá být ovlivněna. Ve srovnání s perorálně podávanými mají inhalační steroidy nesrovnatelně vyšší poměr klinických ku systémovým účinkům^{7/}.

Dlouhodobě působící inhalační beta-2 mimetika (LABA) - jsou bronchodilatancia s dobou účinku trvající alespoň 12 hodin. Jako ostatní beta-2 mimetika relaxují hladké svaly dýchacích cest, zvyšují mukociliární clearance, snižují vaskulární permeabilitu a ovlivňují uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilních leukocytů. Klinický význam jejich *in vitro* prokázaných protizánětlivých účinků nebyl dosud stanoven. Opakovaně bylo prokázáno, že dlouhodobě působící inhalační beta-2 mimetika zlepšují skóre příznaků (v denních i nočních hodinách), hodnoty plicních funkcí a snižují potřebu podání krátkodobě působících inhalačních bronchodilancií. Jejich dlouhodobé podávání by mělo být vždy provázeno chronickou protizánětlivou terapií^{8/}. Systémové nežádoucí účinky jsou s převahou zprostředkovány beta-2 receptory a po krátké době na ně vzniká tolerance. Z toho vyplývá velmi dobrá snášenlivost těchto léků.

Fixní kombinace inhalačních kortikosteroidů a inhalačních dlouhodobě působících beta-2 mimetik. Fixní kombinace IKS

a LABA v jednom aplikátoru zvyšuje jednak compliance pacientů s léčbou a zlepšuje kontrolu astmatu. Opakovaně bylo prokázáno, že uvedená fixní kombinace je ve srovnání s dvojnásobnou dávkou IKS podávanou v monoterapii významně účinnější v dosažení klinické kontroly astmatu i ve snížení výskytu akutních exacerbací^{9/}. Proto se indikace jejího podávání posouvá stále k nižším stupňům léčby.

Dlouhodobě působící perorální beta-2 mimetika - jsou bronchodilatancia se shodným spektrem účinků a postavením v léčbě bronchiálního astmatu jako inhalační dlouhodobě působící beta-2 mimetika. Ve srovnání s nimi však mají častější výskyt nežádoucích účinků (svalový třes, palpitace, apod.).

Systémové kortikosteroidy - od inhalačních se liší cestou podání, mechanismus účinku je shodný. V chronické léčbě se jich užívá (v denním či alternovaném režimu) u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem, avšak jejich podání je omezeno značným rizikem nežádoucích systémových účinků. Jak je uvedeno výše, terapeutický index inhalačních kortikosteroidů je ve srovnání se systémovými v každém případě lepší. Krátkých nárazů systémově podaných kortikosteroidů je někdy potřeba k rychlému dosažení kontroly astmatu při zahajování chronické inhalační terapie nebo v případech, kdy při této léčbě dochází k jeho zhoršení kontrole. Nežádoucími systémovými účinky steroidů jsou osteoporóza, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, suprese osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, katarakta, obezita, atrofie kůže a svalová slabost^{10/}.

Dinatrium-kromoglykát - je inhalačním nesteroidním protizánětlivým lékem, který inhibuje IgE zprostředkované uvolnění mediátorů ze žírných buněk. Přesný mechanismus účinku však není v současné době znám. Při profylaktickém podávání inhibuje kromoglykát časnou i pozdní alergickou reakci, omezuje příznaky astmatu^{11/}. Jeho protizánětlivý efekt však nebyl dosud přímo demonstrován. Někteří autoři jej považují za neefektivnější v léčbě lehkého alergického astmatu. K určení efektivity léčby kromoglykátem je obvykle nutné 4-6 týdnů podávání.

Nedokromil sodný - je dle doposud provedených studií 4-10x účinnější nesteroidní protizánětlivý lék než dinatrium-kromoglykát. Ačkoliv není přesný mechanismus jeho působení znám, bylo prokázáno, že inhibuje aktivaci a uvolnění mediátorů z různých zánětlivých buněk. Klinické studie ukázaly efekt nedokromilu ve smyslu odstranění příznaků astmatu, zlepšení plicních funkcí a snížení bronchiální hyperreaktivity.

Metylxantinové preparáty s prodlouženým účinkem - jsou perorální bronchodilatancia s řadou prokázaných mimoplicních účinků. Přesný mechanismus působení není znám a klinický význam jejich mírných imunomodulačních, respektive protizánětlivých účinků je stále předmětem zkoumání. Opakovaně bylo prokázáno, že jejich dlouhodobé podávání vede ke zlepšení kontroly příznaků astmatu (zejména v nočních hodinách) a zlepšení plicních funkcí^{12/}. Při jejich aplikaci je vzhledem k vysoké frekvenci nežádoucích účinků nutná monitorace sérových hladin theofylinu (jejichž doporučená mez je od 5 do 15 mg/l), a to alespoň při zahajování léčby a dále ve zhruba 1/2 ročních intervalech, event. při výskytu nežádoucích účinků, absenci očekávaného léčebného účinku a v případech, kde očekáváme ovlivnění jeho metabolismu (jaterní nemoci, městnavá slabost srdeční, chronický nikotinismus, horečnatá onemocnění, podání určitých léků, např. cimetidinu, chinolonů, makrolidů apod.)

Antileukotrieny - perorální antileukotrieny jsou bronchodilatační a bronchoprotektivní léky s imunomodulačními vlastnostmi, které jsou určeny k pravidelnému a dlouhodobému podávání. Při dlouhodobém podávání vedou ve srovnání s placebem k omezení symptomatologie astmatu (stavy dušnosti, buzení v nočních hodinách, apod.), snížení spotřeby inhalačních krátkodobě působících beta-2 agonistů (aplikovaných při obtížích), omezení počtu zmeškaných dnů ve škole či práci a zlepšení kvality života. Zlepšení zmiňovaných parametrů je v rozmezí 25-50 % v závislosti na parametru a tíži astmatu. Při dlouhodobém podávání antileukotrienů nebyl na jejich účinky pozorován vývoj tolerance. U přibližně 1/3 pacientů s astmatem však není po podání antileukotrienů pozorován žádný klinický efekt. Zřejmě to svědčí o různých fenotypech jednoho onemocnění^{13/}. V posledních letech byl rovněž prokázán jejich účinek na potlačení zánětu dýchacích cest u pacientů s bronchiálním astmatem měřeným podle zastoupení eosinofilních leukocytů v indukovaném sputu. V ČR jsou v současné době registrované přípravky obsahující zafirlukast a montelukast.

Ketotifen - mechanismus účinku tohoto perorálního protizánětlivého léku není dosud přesně znám. Zprávy o jeho efektivitě v léčbě astma bronchiale nebyly dostatečně podloženy. Studie prokazující jeho efekt byly získány u dětí a mladých atopických dospělých a byly pozorovány obvykle po více než 2 měsících léčby. Mezi nežádoucí účinky patří sedace a přírůstek hmotnosti.

Antihistaminika - mají minimální klinický význam v léčbě astma bronchiale.

UVOLŇOVAČE

Krátkodobě působící inhalační beta-2 mimetika - jsou bronchodilatancia, která relaxují hladké svaly dýchacích cest, zvyšují mukociliární clearance, snižují vaskulární permeabilitu a mohou ovlivnit uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilních leukocytů. Jsou indikovány k léčbě akutní ataky bronchiálního astmatu a k podání před zátěží u pacientů s ponáma-

hovým bronchospasmem. Krátkodobě působící inhalační beta-2 mimetika mají být používána jen při obtížích nemocného. S jejich pravidelnou denní aplikací je obvykle spojena zhoršená kontrola astmatu. Zvýšená frekvence jejich podání (při aplikaci dle potřeby) a nedostatečná odpověď na jejich podání (hodnocená dle ústupu příznaků a změny hodnot PEF po aplikaci) je varovným znamením zhoršené kontroly onemocnění a má vést k nasazení protizánětlivé terapie, či zvýšení jejich dávek. Nežádoucí účinky se vyskytují většinou jen při použití vysokých dávek a jsou stejné jako u ostatních beta-2 mimetik^{14/}.

Systémové kortikosteroidy - jsou navzdory nástupu účinku za 4-6 hodin po podání velmi důležité v léčbě akutních exacerbací astmatu, protože zabraňují jejich progresi, snižují počet hospitalizací a snižují morbiditu na astma. Preferované je perorální podání (obvykle prednison 40-80 mg/den) v trvání 3-10 dnů v závislosti na tíži exacerbace. Nejsou-li podávány déle jak 3 týdny (a pakliže nebyly užívány alespoň měsíc před exacerbací), mohou se obvykle vysadit bez postupného snižování dávky. Nutno si uvědomit, že každá exacerbace astmatu je selhání chronického léčebného plánu a musí vést k jeho přehodnocení.

Inhalační anticholinergika - jsou bronchodilatancia, která snižují vnitřní vagový tonus dýchacích cest. Neovlivňují však ani časnou ani pozdní fázi astmatické reakce a nejsou účinná v prevenci ponámahového bronchospasmu. Po inhalačním podání jsou méně účinná než inhalační beta-2 mimetika. Při léčbě akutních exacerbací však byl popsán aditivní bronchodilatační účinek obou léků podaných nebulizací^{15/}.

Krátkodobě působící theofylinové preparáty - jejich postavení v léčbě akutních exacerbací astmatu zůstává stále rozporuplné. Jejich vliv na oddálení únavy dýchacích svalů a stimulaci dechového centra je pravděpodobně klinicky významnější.

Krátkodobě působící perorální beta-2 mimetika - jsou výjimečně používána u pacientů neschopných aplikovat lék inhalačně.

Dokončení v příštím čísle FI.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; Doc. MUDr. J. Haber, CSc., VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vornáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647