

AKTUÁLNÍ TRENDY V LÉČBĚ DĚTSKÉHO ASTMATU

doc. MUDr. Vít Petru, CSc.

Subkatedra alergologie a klinické imunologie IPVZ, Nemocnice Na Homolce, Praha

Astma je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje lidi všech věkových kategorií a jehož prevalence se v posledních dvou desetiletích zvýšila na celém světě. Studie hodnotící vývoj astmatu dokazují, že většina astmatiků má své první obtíže již v prvních letech svého života.

Nová doporučení pro péči o astmatiky zdůrazňují hlavní cíl, a to dosažení kontroly nad nemocí. Díky potlačení symptomů nemoci nebude pacient limitován ve svých aktivitách, nebude mít problémy se spánkem, zlepší se jeho plicní funkce a sníží nutnost užívání záchranné medikace. Nedávno vydaný nový text průvodce léčby astmatem (GINA – Globální iniciativa pro astma) je založen na tom, aby se astma dostalo pod kontrolu. Úplné kontroly lze dosáhnout u více než třetiny pacientů a dobré kontroly u větší části nemocných, pokud se jim dostane odpovídající léčby. Ačkoliv žádná doporučení nemohou být zcela perfektní, jsou nejlepší pomůckou pro lékaře primární péče a pacientům poskytnou co největší profit z této péče.

Klíčová slova: astma u dětí, léčba, průvodce-GINA.

THErapy FOR ASTHMA IN CHILDREN – TODAY'S APPROACH

Asthma is a chronic inflammatory disease that affects people of all ages and its prevalence has increased over the past two decades in many parts of the world. Studies of the natural history of asthma have demonstrated that the majority of people with asthma begin demonstrating signs of disease within the first years of life. New guidelines emphasize as their main objective gaining control of asthma. This approach means controlling symptoms, limitation of activities, sleep disturbance, lung function and the use of rescue medication. A new update of the GINA (Global Initiative on Asthma) guidelines was recently available and it is based on the control of the disease. A total control of the disease can be achieved in more than a third of patients, and good control can be achieved in a large proportion of them, when an appropriate treatment is given. Although any asthma guidelines may not be perfect, they appear to be the best vehicle available to assist primary care physicians and patients to receive the best possible care of asthma.

Key words: asthma in children, therapy, GINA-guidelines.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(4): 216–219

Úvod

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest a řadíme je mezi jednu z nejčastějších chronických chorob. Postihuje až 300 milionů obyvatel celé naší planety. Jeho prevalence u dětí kolísá mezi 1 až 30 procenty a ve většině zemí neustále stoupá, především u malých dětí. Typickým znakem nemoci je bronchiální hyperreaktivita. Díky ní pak vlivem různých provokujících činitelů dochází k vzniku obstrukce dýchacích cest. Klinickým projevem jsou opakované stavy pískotů při dýchání, dušnost, tlak na hrudi a kašel, především v noci a časně ráno. Významným rizikovým faktorem je expozice alergenům (roztoči domácího prachu, pyly, vzdušné plísně, zvířecí srst), tabákový kouř, působení respiračních (a především virových) infekcí, inhalace dráždivých látek, fyzická zátěž, silné emoce a další. U většiny pacientů se však podaří díky léčbě dosáhnout dobrého klinického stavu a udržet nemoc pod kontrolou.

Když je dětské astma pod kontrolou, mohou děti vést normální produktivní a fyzicky aktivní život, mají normální (nebo téměř normální) funkci plic prokázanou spirometrickým vyšetřením, nemají nepříjemné denní či noční příznaky, natož pak závažné stavy (exacerbace) a potřebují jen minimální nebo žádnou úlevovou léčbu (1, 7, 13, 15).

Na podzim roku 2006 vydala skupina světových expertů, shromážděná v Globální iniciativě pro astma (Global Initiative for Astma – GINA), inovaci svých doporučení, týkajících se správného provádění diagnostiky, léčby a prevence astmatu. Nabízí rámcový návod k dosažení a udržení astmatu pod kontrolou. Podstatná část je věnována problematice farmakoterapie astmatu. Stupňovitý přístup k farmakologické léčbě se zaměřuje na uvedení a udržení astmatu pod kontrolou, bere v úvahu bezpečnost léčby, její možné nežádoucí účinky a náklady na tuto terapii. Tento výsledek léčebného snažení vyžaduje,

aby došlo především při péči o dětského astmatika k vytvoření partnerství mezi dítětem, jeho rodinou (event. školou), praktickým lékařem i lékařem specialistou, včetně příslušného týmu sester a dalších zdravotnických pracovníků. Tento článek vychází z výše zmíněného doporučení a zjednodušeným způsobem informuje o současných léčebných postupech při péči o dětské astmatiky (2, 4, 7, 14).

Diagnóza a klasifikace nemoci

Podstatou kvalitního léčení je správné rozpoznání nemoci a určení stupně její závažnosti. Astma je **diagnostikováno** podle anamnézy, klinických příznaků a měření funkce plic. Podezření na astma se zvyšuje, pokud existuje anamnestický údaj o přítomnosti kašle (především nočního) mimo období respiračních infekcí a kašle či pískotů, vznikajících

Tabulka 1. Úrovně kontroly astmatu (NH = náležitá hodnota, ONH = osobní nejlepší hodnota)

	Astma pod kontrolou	Astma pod částečnou kontrolou	Astma pod nedostatečnou kontrolou
denní příznaky	žádné (max. 2x týdně)	více než 2x týdně	tři nebo více znaků
omezení aktivity	žádné	jakékoliv	částečné kontroly/týden
noční příznaky/buzení	žádné	jakékoliv	
potřeba úlevových léků	žádná (max. 2x týdně)	více než 2x týdně	
funkce plic	normální	pod 80% NH nebo ONH	
exacerbace	žádné	jedna nebo více/rok	jedna v kterémkoliv týdnu

Tabulka 2. Rozdělení antiastmatik

Antiaastmatika rychle účinná (úlevová)

inhalanční beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku
inhalanční anticholinergika
orální beta-2 agonisté s krátkodobým účinkem
teofyliny s krátkodobým účinkem

Antiaastmatika preventivní (kontrolující)

inhalanční kortikosteroidy
antileukotrieny
beta-2 agonisté s dlouhodobým účinkem
teofyliny s dlouhodobým účinkem
anti-IgE protilátky

Tabulka 3. Volba inhalační techniky

Věk	Způsob léčby
děti do 5 let	dávkovací aerosol + nástavec nebo nebulizace
děti od 5 do 9 let	dávkovací aerosol + nástavec nebo prášková forma
děti nad 9 let a dospělí	dávkovací aerosol (+ nástavec) nebo prášková forma
nespolupracující děti nebo dospělí	dávkovací aerosol + nástavec nebo nebulizace

po fyzické námaze. Také tehdy, jsou-li přítomny časté epizody pískotů (více jak 1x za měsíc), které nemají sezónní variabilitu. Průduškovým příznakům často předchází rýma a nachlazení, symptomy se objevují nebo zhoršují při expozici alergenům, kouři, při tělesné zátěži, změnách okolní teploty, silných emocích apod. Diagnózu významně podpoří zlepšení stavu, navozené protiastmatickou léčbou. Měření funkce plic pomáhá posoudit přítomnost a stupeň obstrukce dýchacích cest, stejně tak jako variabilitu této obstrukce. Je proveditelné od věku 4 až 5 let. Základní vyšetřovací metodou je spirometrie. Důležitou pomůckou je i měření vrcholového výdechového průtoku (PEF – peak expiratory flow) výdechoměrem. Hodí se i pro monitorování astmatu. U malých dětí, zejména kojenců a batolat, je diagnostika astmatu obtížnější než u dětí na 5 let a u dospělých (4, 6, 7, 10).

Tradiční **klasifikace astmatu** podle závažnosti jeho projevů, stupně obstrukce dýchacích cest a její variability dělí astma na čtyři stupně: intermitentní, perzistující lehké, perzistující středně těžké a perzistující těžké. Dle inovovaného doporučení GINA z roku 2006 (4) je pro souvislou péči o astma výhodnější a užitečnější klasifikovat astma podle úrovně kontroly na tři stupně: astma pod kontrolou, astma pod částečnou kontrolou a astma pod nedostatečnou kontrolou (tabulka 1).

Léčba astmatu

Komplexní léčba dětského astmatu v sobě zahrnuje nejen farmakoterapii, ale také eliminaci kontaktu s vyvolávající příčinou potíží a při průkazu alergické etiologie potíží i alergenovou imunoterapii (hyposenzibilizaci). Nesmí se zapomínat ani na různé podpůrné postupy, jako je klimatická léčba lázeňská, přímořská, speleoterapie, rehabilitace, psycho-terapie apod. (3, 6, 8, 15). Základem léčby astmatu je však léčba medikamentózní. Rozlišujeme 2 skupiny léků. První skupinu tvoří léky rychle působící, uvolňující obstrukci dýchacích cest, tzv. úlevové, do druhé skupiny patří farmaka s účinkem profylaktickým, která označujeme jako léky kontrolující. Jejich přehled je uveden v tabulce 2. Nejvýhodnější aplikační cestou v obou případech je cesta inhalační, kdy je lék podáván pomocí tlakového aerosolového dávkovače, dechem aktivovaného dávkovače, inhalátoru

Tabulka 4. Ekvipotentní denní dávky inhalačních kortikosteroidů u dětí (v mikrogramech)

Lék	Dávka nízká	Dávka středně vysoká	Dávka vysoká
beklometazon	100–200	nad 200–400	nad 400
budesonid	100–200	nad 200–400	nad 400
ciklesonid	80–160	nad 160–320	nad 320
flutikason	100–200	nad 200–500	nad 500

Tabulka 5. Přehled generických a firemních názvů u nás nejčastěji používaných antiastmatik

Generický název	Firemní název
beta-2 agonisté fenoterol fenoterol + ipratropium formoterol klenbuterol prokaterol salbutamol salmeterol terbutalin	Berotec Berodual Atimos, Foradil, Formovent, Oxis, Formoterol Easyhaler Spiropent Lontermin Ventolin, Ecosal, Buventol Easyhaler, Ventodisks Serevent Bricanyl
anticholinergika ipratropium bromid	Atrovent
teofyliny aminofylin teofylin	Aminophyllinun, Syntophyllin, Afonilum, Euphyllin, Theoplus, Spophyllin
kortikosteroidy beklometazon budesonid budesonid + formoterol ciclesonid fluticason fluticason + salmeterol	Becloforte, Beclomet Easyhaler, Becodisks, Clenil, Ecobec Budair, Giona, Miflonid, Pulmax Symbicort Alvesco Flixotide Seretide, Duaspir
antileukotrieny montelukast zafirlukast	Singulair Accolate
anti-IgE protilátky omalizumab	Xolair

pro práškovou formu nebo nebulizátoru. Pro správný způsob inhalace je nutné lék vdechovat přes speciální nástavec (spacer). Volba inhalačního systému závisí na věku a schopnosti pacienta spolupracovat (bližší údaje tabulka 3) (4, 5, 6, 8, 13).

Farmaka užívaná k léčbě astmatu

Beta-2 agonisté stimulují beta receptory sympatiu, a tím působí dilataci bronchů. Snižují cholinergní reflexy a exsudaci plazmy. Zvyšují mukociliární clearance, stabilizují membrány žírných buněk. Krátkodobě účinní beta-2 agonisté existují v inhalačních, perorálních a injekčních formách. Aplikují se většinou nepravidelně, podle potřeby, při dušnosti. Nejúčinnější je inhalační podání, u aerosolových forem nejlépe pomocí nástavců. Patří sem salbutamol, fenoterol, terbutalin. Dlouhodobě účinní beta-2 agonisté existují v inhalačních a perorálních formách, užíváme je především jako doplněk protizánětlivé preventivní terapie těžších typů nemoci. Z inhalačních preparátů má rychlejší nástup účinku formoterol než salmeterol. Perorálně se podává clenbuterol či procaterol (3, 13).

Anticholinergika inhibují působení acetylcholinu na muskarinové receptory, tlumí takto vyvolanou bronchokonstrikci a snižují vagový tonus. Užívají se

jako doplněk léčby v akutním stavu nebo tam, kde je léčba sympatomimetiky kontraindikována. K dispozici máme ipratropium bromid, eventuálně v kombinaci s fenoterolem. Tyto kombinované preparáty dobře a rychle uvolňují bronchiální obstrukci a jsou vhodné při léčbě akutní dušnosti (3, 8, 13).

Teofyliny inhibují fosfodiesterázu, a tím zvyšují koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu. Působí bronchodilataci, stimulaci bránice i dechového centra, snižují cévní plicní rezistenci a zvyšují perfuzi myokardu. Mají i mírný účinek protizánětlivý a imunomodulační. Povolují však tonus dolního jícnového svěrače, a tím mohou navodit vznik gastroezofageálního refluxu. Na trhu existuje buď teofylin – ve formě tablet s retardovaným účinkem, nebo aminofylin – v injekcích, perorální formě i čípcích, event. jako retardovaný preparát (3, 4, 8, 12, 13).

Kortikosteroidy potlačují rozvoj zánětu, snižují infiltraci bronchiální stěny eozinofily, snižují exsudaci plazmy a sekreci hlenu. Velmi účinná a relativně bezpečná je inhalační aplikace. V denních dávkách do 200 µg nevyvolávají u většiny osob žádné vedlejší účinky, při inhalaci 800 µg/den a více mohou při dlouhodobé aplikaci přechodně zpomalit růst u dětí, ovlivnit funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledvina a kostní densitu. Nástup jejich účinku je pomalý, pře-

Tabulka 6. Léčebné stupně a použité léky (IKS = inhalační kortikosteroidy, LABA = inhalační beta-2 agonisté s dlouhodobým účinkem)

stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 5
Úlevové léky: inhalační beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku podle potřeby	Úlevové léky: inhalační beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku podle potřeby	Úlevové léky: inhalační beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku podle potřeby	Úlevové léky: inhalační beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku podle potřeby	Úlevové léky: inhalační beta-2 agonisté s rychlým nástupem účinku podle potřeby
Kontrolující léky	vyber jednu možnost	vyber jednu možnost	přidej jednu nebo více možností	přidej jednu nebo obě možnosti
	IKS v nízké dávce antileukotrieny	IKS v nízké dávce +LABA IKS v nízké dávce + antileukotrieny IKS v nízké dávce +teofylin s prodl. uvolňováním	IKS ve střední nebo vysoké dávce + LABA antileukotrieny teofylin s prodl. uvolňováním	orální kortikosteroidy v nejnižší potřebné dávce anti-IgE

sto se v systémové aplikaci užívají při léčbě akutního astmatu. Zcela v popředí u perzistujících forem nemoci však stojí léčba inhalační, profylaktická. V ČR je k dispozici beklometazon, budesonid, ciklesonid a flutikazon. Budesonid je také vyráběn ve fixní kombinaci s formoterolem a flutikazon se salmeterolem. Přehled ekvipotentních dávek inhalačních kortikosteroidů je uveden v tabulce 4 (3, 8, 11, 13).

Antileukotrieny tlumí účinek prozánětlivých mediátorů, leukotrienů, uvolňovaných z buněčných membrán žírných buněk, eozinofilů a dalších. Leukotrieny působí silnější bronchokonstrikci než např. histamin, zvyšují sekreci hlenu i cévní permeabilitu a zvyšují množství eozinofilů ve stěnách bronchů. Montelukast a zafirlukast jsou antagonisty jejich receptorů. Výhodou je perorální aplikace, montelukast stačí podávat jednou denně, nezávisle na jídle, a je možno jej ordinovat dětem již od 3 let věku. Jsou indikovány k profylaxi všech forem perzistujícího astmatu, astmatu aspirinového a provokovaného námahou (7, 8, 13, 14).

Anti-IgE protilátky byly zavedeny do léčby těžkých forem astmatu teprve nedávno.

Jedná se o rekombinantní humanizované monoklonální protilátky, které svojí vazbou na volný (cirkulující) IgE snižují jeho hladiny v organizmu a zároveň také brání vazbě IgE na receptory na povrchu žírných buněk a bazofilů. Tím zabraňují jejich degranulaci s následným uvolněním mediátorů. Zároveň inhibují i uvolňování nově se tvořícího IgE z B-lymfocytů. Lék se aplikuje injekčně a je indikován u těch forem obtížného bronchiálního astmatu, kde je potvrzena účast IgE protilátek. Používá se pro děti nad 12 let věku (4, 5, 8, 9). Léčba bude u nás probíhat ve specializovaných centrech.

Léčba k uvedení astmatu pod kontrolu

Každý pacient od věku 5 let je zařazen do jednoho z pěti léčebných stupňů (tabulka 6). Na každém stupni léčby mu musí být poskytnut úlevový lék

k rychlé úlevě od příznaků podle potřeby. Na stupni 2–5 potřebuje nemocný také jeden nebo více léků ze skupiny léků kontrolujících. V současnosti jsou jako neúčinnější kontrolující léky označovány inhalační kortikosteroidy. U nově diagnostikovaných nebo dosud neléčených astmatiků je léčba většinou zahájena dle charakteru jejich potíží na stupni 2 nebo 3. Nedosáhne-li se touto terapií do jednoho měsíce stavu kontroly, je zapotřebí přejít na vyšší stupeň léčby. Je-li astma pod kontrolou nejméně tři měsíce, tak se má zase naopak přejít na nižší terapeutický stupeň a léčbu snížit. Cílem je dosažení co nejnižší léčby ještě potřebné k udržení astmatu pod kontrolou. U dětí do 5 let je jako zahajovací léčba doporučena nízká dávka inhalačního kortikosteroidu (4, 5, 7).

Léčba exacerbace

Exacerbace astmatu jsou stavy progresivního zhoršení dušnosti, kašle, pískotů při dýchání, tlaku na hrudi nebo kombinace těchto příznaků. Lehké záchvaty mohou být léčeny doma, pokud je pacient v tomto smyslu edukován, těžší stavy vyžadují péči ve zdravotnickém zařízení. Léčba je vždy zahájena inhalací beta-2 agonistů s rychlým nástupem účinku: 2–4 dávky á 20 minut v první hodině, mírné exacerbace pak potřebují 2–4 dávky á 3–4 hodiny, středně těžké 6–10 dávek á 1–2 hodiny. V případě středně těžkého nebo těžkého záchvatu je současně nutné podat perorálně kortikosteroidy v dávce 0,5 mg až 1 mg prednisolonu (nebo jeho ekvivalentu) na 1 kg váhy za 24 hodin. Je-li pacient hypoxický, musí dostat inhalaci kyslíku. Pro léčbu záchvatu není vhodné používat sedativa, mukolytika (mohou zhoršit kašel), antibiotika (s výjimkou současné bakteriální infekce), intravenózní magnézium (užití nebylo u dětí studováno). Intravenózní teofyliny nejsou doporučeny jako přídatná léčba záchvatu, jsou-li podávány vysoké dávky inhalačních beta-2 agonistů. Je možné je ordinovat tehdy, pokud nejsou inhalační léky k dispozici. Injekční adrenalin je indikován pouze v případě dušnosti navozené anafylaxi či angioedémem. Dechová rehabilitace či fyzioterapie může zhoršit komfort nemocného. Po zvládnutí exacerbace je zapotřebí provést rozbor příčin, které k ní vedly, a přijmout opatření k jejich odstranění. Je třeba také revidovat pacientův léčebný plán (4, 5, 7).

Závěr

Obsah tohoto článku vychází z nedávno vydaného nového textu průvodce léčby astmatem (GINA) a je založen na tom, aby se naplnila snaha lékařů i nemocných dostat astma pod kontrolu. Úplné kontroly lze dosáhnout u více než třetiny pacientů a dobré kontroly u větší části astmatiků, pokud se jim dostane odpovídající léčby. Ačkoliv žádná doporučení nemohou být zcela perfektní, jsou nejlepší pomůckou pro lékaře primární péče a pacientům poskytnou co největší profit z této péče (1, 2).

Závěr

doc. MUDr. Vít Petru, CSc.
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 5, 150 30 Praha 5
e-mail: vit.petru@homolka.cz

Literatura

- Bateman ED, Boushay H, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836–844.
- Bousquet J, Clark THJ, Hurd S. et al. GINA guidelines on asthma beyond. *Allergy* 2007; 62: 102–112.
- Farmakoterapie bronchiálního astmatu. *Farmakoterapeut. informace*, 2004; (7–8): 1–4.
- Global strategy for asthma management and prevention (updated 2006): Global initiative for asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2006.
- Humbert M, Holgate S, Boulet LP et al. Asthma controle or severity: that is the question. *Allergy* 2007; 62: 95–101.
- Chládková J. Asthma bronchiale u dětí, *Pediatric po promoci, ukázk. č.*, 2004; 25–31.
- Kapesní průvodce péčí o astma a jeho prevenci u dětí. GINA 2006 (ČIPA 2007), Praha, 32 s.
- Kašák V. Asthma bronchiale. *Farmakoterapie pro praxi*. Jessenius Maxdorf, Praha 2005, 148 s.
- Louis R, Ani-IgE. A significant breakthrough in the treatment of airway allergic diseases. *Allergy* 2004; 59: 698–700.
- Naspitz ChK, Szefer SJ, Tinkelman DG et al. Pediatric asthma. An international perspective. Martin Dunitz Ltd, London, 2001, 410 s.
- Passalacqua G, Albano M, Canonica GW et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55: 16–33.
- Suessmuth S, Freiherst J, Gappa M. Low-dose theophylline in childhood asthma: a placebo-controlled, double blind study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 394–400.
- Špičák V, Panzner P. *Alergologie*. Galen, Praha 2004, 348 s.
- Špičák V. GINA přiblížila léčbu astmatu praxi. *Remedia* 2007; 1: 3–12.
- Teř M, Rybníček O. Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech, GEUM, Praha, 2006, 311 s.