

Aktuální pohled na léčbu astmatu u dětí nejnižších věkových skupin

MUDr. Katarína Beránková

Oddělení respiračních nemocí, Pediatrická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

V pediatrické praxi patří průduškové astma k nejčastějším chronickým onemocněním, které dětský lékař řeší. Vzhledem k heterogenitě astmatických obtíží i průběhu onemocnění v různých obdobích dětského věku není rozhodování o léčebné strategii jednoduché. Ještě donedávna nebyly k dispozici doporučené postupy specificky zaměřené na léčbu tohoto onemocnění v dětském věku, takže léčba u dětí byla zpravidla jakousi modifikací existujících doporučení pro léčbu dospělých astmatiků individuálně přizpůsobovanou konkrétnímu pacientovi. Teprve dva roky po publikování dokumentu iniciativy Practall v roce 2007 vydala Globální iniciativa pro astma souhrnná doporučení pro léčbu astmatu u dětí do 5 let věku. Článek přehledně shrnuje tato doporučení opírající se o výsledky mezinárodních randomizovaných studií.

Klíčová slova: astma, Asthma predictive index, inhalační kortikosteroidy, antagonisté leukotrienových receptorů.

Current approach to antiasthmatic therapy in very small children

Bronchial asthma belongs to the most common chronic diseases that every paediatrician sees almost daily. As the symptomatology and long-term course of this disease in different periods of childhood is very variable, the decisions about therapeutic strategies are quite complicated. Until recently we did not have specific guidelines for the treatment of paediatric asthma, so the therapy was usually guided by the guidelines for adult asthmatics and was individually adjusted for particular patient. Two years after the Practall initiative document was published (2007) the Global initiative for asthma issued the guidelines for the treatment of asthma in children of five years of age and younger. This article summarizes current guidelines based on the results of the international randomized studies.

Key words: asthma, Asthma predictive index, inhaled corticosteroids, leukotriene modifiers.

Pediatr. praxi 2011; 12(5): 306–308

Úvod

Průduškové astma se v dětském věku řadí k nejčastějším chronickým onemocněním vůbec a lékaři v pediatrické praxi se s ním potýkají téměř denně. Nicméně, jak s oblibou říká profesor Fernando Martínez z amerického Tucsonu: *Astma je jako láska. Všichni vědí, jak vypadá, ale nikdo ho neumí definovat.* Toto rčení platí v dětském věku dvojnásob, a to nejenom pro omezení spektra proveditelných vyšetření v nejnižších věkových skupinách (zejména obtížné hodnocení plicních funkcí u malých pacientů, které je dáno jejich nespoluprací), ale také pro velkou klinickou variabilitu nemoci samotné. Mluvíme proto často o tzv. obstruktivních bronchitidách („wheezing“) nebo o příznacích připomínajících astma („asthma-like symptoms“), zatímco termín průduškové astma si ponecháváme pro ty, kteří při spirometrickém vyšetření „nafoukají“ křivku s patrnou obstrukcí v periferních dýchacích cestách, což jsou převážně děti starší čtyř nebo i více let. V současné době se však čím dál více prosazuje tento termín i v nejnižších věkových skupinách s ohledem na různorodou etiopatogenezi astmatických obtíží. Dětské astma má tak mnohem více heterogenní charakter i časový průběh než astma dospělých pacientů a tuto skutečnost musí mít každý lékař na paměti při rozhodování o vhodné léčebné strategii.

Příčiny astmatu v dětském věku

V jednotlivých obdobích dětského věku se etiologie astmatických obtíží mění. V nejnižších věkových skupinách dětí (kojenci a batolata) s dýchacími cestami o malém průsvitu se velmi často uplatňují respirační viry způsobující bronchitidu s hypersekrecí hlenu a otokem sliznice průduškové stěny vedoucí k průduškové obstrukci. U těchto zánětů průdušek často bývá přítomna zvýšená teplota, další klinické projevy bývají totožné s průduškovou obstrukcí jiné etiologie – kašel, expirační dušnost, poslechově na plicích spastické fenomény. Prognóza těchto obstrukcí je velmi dobrá a i při recidivujících virových zánětech průdušek tyto zpravidla vymizí před zahájením školní docházky (1, 2). Na druhou stranu zejména bronchitidy způsobené lidským rhinovirem mohou vést k závažnějšímu poškození průduškové sliznice s její sníženou odolností vůči dalším vlivům, kterými jsou také inhalační alergen, a tak i virová infekce může přispívat k pozdějšímu rozvoji perzistujícího astmatu (3). Obstrukce dýchacích cest u dětí s atopickou predispozicí mohou také začínat již v raném věku, obecně však platí, že čím později v dětském věku se obstruktivní zánět průdušek objeví, tím je pravděpodobnost alergické etiologie větší, stejně tak i pravděpodobnost jeho progresu do perzistujícího astmatu. Astma indukované

fyzickou zátěží nebo jinými faktory (stres, cigaretový kouř, polékové astma) patří ve skupině dětských pacientů k těm méně častým a objevuje se spíše v pozdějším věku (školáci, adolescenti), kdy již klinický obraz i průběh více připomíná astma dospělých pacientů.

Vyšetření malého pacienta s průduškovou obstrukcí

P pečlivě provedená anamnéza je základním pilířem úspěšné diagnostiky a následné léčby. Rodiče častokrát nepřikládají svému vlastnímu alergickému onemocnění včetně průduškového astmatu takový význam, aby jej aktivně zmiňovali při dotazování na rodinnou anamnézu, proto je nutné se na tato onemocnění cíleně ptát. Také se na pohotovostních ambulancích setkáváme s dušnými dětmi v závažném stavu, u kterých rodiče tvrdí, že nikdy nic podobného nezažili. Až při cíleném dotazu na předchozí užívání bronchodilatační léčby (zpravidla p. o. klenbuterolu – Spiropent) se dozvídáme, že tuto jim v posledním roce obvodní pediatr předepsal již několikrát, a nebo dokonce již doma mají inhalační salbutamol (Ventolin) „pro případ akutních obtíží“. V tomto případě bývá velmi cenná informace o tom, zda a jak tato léčba u malého pacienta fungovala. Sociální anamnéza s cílenými dotazy na kouření cigaret v rodinném prostředí

a přítomnost domácích zvířat je nedílnou součástí pátrání po možných příčinách průduškové obstrukce. Při hodnocení klinického rizika rozvoje průduškového astmatu u dětí do tří let věku je velmi dobře nápomocný Prediktivní index astmatu (API – Asthma Predictive Index) publikovaný Castro-Rodriguezem v roce 2000 s několika následnými modifikacemi (4) (tabulka 1), vycházející z několikaleté prospektivní studie u téměř tisícovky dětí. Dětský pacient přicházející s průduškovou obstrukcí a splňující jedno velké a nebo dvě malá kritéria je ve významně vyšším riziku rozvoje perzistujícího průduškového astmatu v následných letech ve srovnání s dítětem s negativním API. Dokonce naopak negativní API znamená zpravidla velmi dobrou prognózu pro další průběh (5). K základním laboratorním vyšetřením patří CRP a krevní obraz s diferenciálním rozpočtem k posouzení zánětlivé aktivity a zastoupení eozinofilů. Další pomocná vyšetření (Astrup, rtg hrudníku, mikrobiologická vyšetření) indikujeme uvážlivě dle stavu pacienta a anamnézy, při podezření na alergickou etiologii obťíž doplníme základní imunologické vyšetření včetně celkové hladiny IgE a ECP, event. specifických IgE. Vyšetření plicních funkcí v časném dětském věku je obtížné. U velmi malých dětí (do 12 kg tělesné hmotnosti) lze provést celotělovou bodypletysmografii v babybodypletysmografu, vyšetření však běžně není dostupné a provádí se pouze na několika specializovaných pracovištích v ČR. Na druhé straně u dětí od tří let věku se lze alespoň pokusit provést spirometrické vyšetření, u šikovnějších pacientů lze již v tomto věku obdržet křivku spolehlivě odrážející stav dýchacích cest.

Terapie astmatu – akutní průdušková obstrukce

Dle současných doporučení (6) jsou první volbou pro léčbu akutní průduškové obstrukce krátkodobě působící inhalační bronchodilatancia, a to buď beta-2-sympatomimetika (salbutamol), a nebo v kombinaci s anticholinergiky (ipratropiumbromid). Základní léčebné schéma je u všech dětí s bronchiální obstrukcí stejné bez ohledu na její etiologii. Při nedostatečném efektu této iniciační terapie a nebo při těžkém klinickém průběhu jsou lékem druhé volby kortikosteroidy podávané celkově per os a nebo intravenózně dle stavu pacienta. Celkově podávaná bronchodilatancia (intravenózní aminophylin) by měla být vyhrazena pouze pro léčbu velmi těžkých stavů s nutností intenzivní oxygenoterapie a nebo nereagujících adekvátně na předchozí léčbu. Základní terapeutické sché-

ma postupu u akutní průduškové obstrukce je uvedeno v tabulce 2.

Lehčí formy průduškové obstrukce lze zvládnout ambulantně, u těžších forem je indikována léčba za hospitalizace. Iniciačně by hospitalizace měla být zvažována vždy, pokud po třech opakovaných inhalacích beta-2-agonistů nedojde ke zlepšení klinického stavu dítěte, přetrvává tachypnoe nebo známky dušnosti, je patrná cyanóza, dítě není schopno mluvit ani přijímat p.o., dále pokud je saturace O₂ pod 92% a nebo jsou pochybnosti o dostatečné compliance rodiny při ambulantní léčbě.

Dlouhodobá udržovací terapie astmatu

Dlouhá léta vycházely terapeutické strategie pro průduškové astma u dětí z doporučených postupů pro dospělé pacienty. Teprve v roce 2009 vydala Globální iniciativa pro astma (GINA – Global INitiative for Asthma) doporučení týkající se časného dětského věku, které zohledňuje velkou klinickou heterogenitu této nemoci zejména v předškolním věku. Souhrnný dokument doporučení pro diagnostiku a léčbu astmatu v raném dětství je k dispozici na webových stránkách GINA (<http://www.ginasthma.org/guidelines-global-strategy-for-the-diagnosis.html>). K dlouhodobé léčbě jsou indikovány děti, u kterých častost nebo závažnost exacerbací významně narušuje kvalitu života a jejich astma není pod kontrolou. Kritéria pro kontrolu astmatu jsou u dětí hodnocena podobně jako u dospělých, sledujeme tedy četnost denních a nočních symptomů, omezení v běžných aktivitách a potřebu užívání úlevové terapie. Při nedostatečně kontrolovaném astmatu pouze úlevovou terapií v dětském věku jsou lékem

Tabulka 1. Asthma predictive index (API)

Velká kritéria
Astma u jednoho z rodičů
Atopický ekzém v anamnéze
Alergická senzibilizace k inhalačnímu alergenů
Malá kritéria
Prokázaná potravinová alergie
Eozinofilie v krevním obraze (4% a nebo více)
Pískoty mimo nachlazení
Pozn.: pozitivní API byl původně definován u dítěte s alespoň 4 průduškovými obstrukcemi v posledním roce a zároveň pozitivitou jednoho velkého a nebo dvou malých kritérií. V současnosti se v klinické praxi uplatňuje i u dětí, u kterých ještě nebylo dosaženo počtu čtyř obstrukčních epizod – tzv. modifikovaný API

první volby inhalační kortikosteroidy (IKS). Před zahájením léčby je ovšem nezbytné poučit rodiče malého pacienta o dalších opatřeních potřebných k dosažení úspěchu. Kromě omezení kontaktu s potenciálními alergeny jde zejména o zabránění kontaktu dítěte s cigaretovým kouřem, který významně přispívá k poškození průduškové sliznice dětského dýchacího ústrojí. Neměli bychom opomenout rodiče také poučit o základním mechanismu, jakým inhalační kortikosteroidy působí, a zdůraznit nutnost pravidelného podávání předepsané léčby po určenou dobu, dále je pak zacvičit v technice podávání inhalačních léků a při každé návštěvě ordinace tuto techniku zkontrolovat. Cílem léčby IKS je udržet pod kontrolou příznaky onemocnění, protože jak již několik prospektivních studií potvrdilo, tato léčba nemá preventivní efekt proti pozdějšímu rozvoji astmatu u dětí k němu predisponovaných. Při dobré spolupráci rodiny pacienta však terapie IKS významně snižuje počet exacerbací a s tím související četnost

Tabulka 2. Dítě s akutní obstrukcí průdušek (převzato a upraveno podle 5)

1. krok	Salbutamol inh. 2 vstříky 3x á 20 minut
	↓
	Stav se zlepší/upraví
	ANO NE
2. krok	pokračuje léčba SABA 2 vstříky á 4 hodiny
	pokračuje léčba SABA 2 vstříky á 4 hodiny
	↓ ↓
	pokud se stav posléze zhoršuje a nebo potřeba SABA trvá 24 hodin a déle
	+ přidat systémové kortikosteroidy (ekv. ➔ prednisolonu v dávce 1–2 mg/kg/den p.o.)
	Stav se zlepší/upraví
	ANO NE
3. krok	pokračuje zavedená terapie až do odeznění symptomů (zpravidla minimálně po dobu 3–5 dnů)
	další léčba za hospitalizace s monitoringem vitálních funkcí, oxygenoterapie, při pokračujícím nedostatečném efektu stávající léčby přidat aminophylin i.v.

Tabulka 3. Terapie astmatu u dětí do 5 let věku (včetně) (převzato a upraveno podle 5)

Edukace rodičů a pacienta o astmatu Kontrola prostředí Při akutních obtížích podat rychle působícího beta2-agonistu (SABA)		
Astma pod kontrolou při občasném používání SABA	Astma částečně pod kontrolou při občasném užívání SABA	Astma pod nedostatečnou kontrolou při nízké dávce IKS
↓	↓	↓
Pokračuje dosavadní terapie	Zahájit léčbu nízkou dávkou IKS	Zdvojnásobit dávku IKS
	Alternativa: přidat k léčbě antagonistu leukotrienových receptorů (LTRA)	Alternativa: nízkodávkovaný IKS + LTRA

hospitalizací (7, 8, 9). Účinnost této terapie by měla být hodnocena po alespoň třech měsících kontinuální léčby. Při dosažení kontroly nad astmatem se pak můžeme pokusit snižovat terapii IKS až na nejnižší dávku, která bude dostačující pro kontrolu nemoci. Při nedosažení dostatečné kontroly astmatu po této době je stejně jako u dospělých pacientů na prvním místě kontrola správnosti užívání terapie a compliance rodiny při dodržování doporučených opatření. Po opětovné edukaci rodičů pacienta lze navýšit stávající dávkování IKS (pokud lze) a nebo přidat antagonistu leukotrienových receptorů (LTRAs – Leukotriene Receptors Antagonists), jehož jediným zástupcem pro použití v této věkové skupině je montelukast (Singulair), od roku 2011 dostupný v ČR i ve formě granulátu, takže může být podáván již ve velmi časném věku. Antileukotrieny mohou být také alternativou IKS jako lék první volby u dětí s negativním API, kde můžeme předpokládat, že dítě ze svých obtíží „vyroste“. Podávání perorální medikace jednou denně je navíc jednodušší, a proto může být přínosnější v rodinách s horší compliance při léčbě IKS, nicméně v dosud publikovaných studiích se monoterapie montelukastem v dětství nejvíe být přínosnější ve srovnání s užíváním IKS (10, 11). Dlouhodobě působící beta-2-mimetika (LABAs – Long-Acting Beta Agonists) se pro dětský věk v monoterapii nedoporučují, v kombinaci s IKS je lze ordinovat v případech, že je terapie samotnými IKS nedostačující. Pro jejich užití v předškolním věku však v současné době nemáme k dispozici dostatek spolehlivých dat potvrzujících jejich bezpečnost a účinnost. Tabulka 3 uvádí přehled doporučení terapie perzistujícího astmatu u dětí do 5 let věku. Kombinovaná terapie IKS a LTRAs by v dětském věku při dodržení všech dalších preventivních opatření měla být postačující ke kontrole onemocnění. Pokud tomu tak není, je vždy nutno nejprve přehodnotit správnost

diagnózy astmatu, a spíše než navyšovat terapii pacienta podrobně vyšetřit a vyloučit jiné možné příčiny jeho obtíží (GER, chronická zánětlivá onemocnění dýchacích cest jako cystická fibróza nebo syndrom nepohyblivých řasinek, intersti-ciální plicní onemocnění atd.).

Závěr

Heterogenita průduškového astmatu v dětském věku činí jeho diagnostiku i léčbu velmi obtížnou. Opakované stavy těžké průduškové obstrukce můžeme vidat u dětí s negativním API a velmi dobrou prognózou v pozdějším věku, zatímco u nejednoho atopického pacienta pozorujeme vleklé pískoty dlouho po nachlazení mnohdy s jinak chudým klinickým nálezem, které nicméně pozvolna progredují v rozvoj perzistujícího bronchiálního zánětu s remodelací průduškové stěny. Volba konkrétní léčebné strategie u jednotlivého pacienta není vždy jednoduchá, pacienti častokrát nezapadají do přesně definovaných „škatulek“, i dítě astmatických rodičů může trpět virovými bronchitidami a naopak pacient se zcela negativní rodinnou i osobní alergickou anamnézou může rozvinout perzistující astma. Při rozhodování o léčbě je proto nezbytné vždy respektovat klinický průběh a stav konkrétního pacienta. U dívky s pozitivním API lze vyčkat se zahájením udržovací terapie, pokud přichází s první atakou lehké průduškové obstrukce, na druhou stranu je dlouhodobá preventivní terapie určitě na místě u chlapce s negativním API, který je již potřeště hospitalizován pro těžkou dušnost se spastickými fenomény na průduškách. Dlouhodobé léčebné strategie by se měly rámcově řídit doporučenými postupy vypracovanými předními světovými odborníky v této problematice, terapie však jistě může být individuálně modifikována, pokud to pacientovi přináší prospěch. Při nedostatečné terapeutické odpovědi bychom vždy měli pomýšlet na to,

že ačkoliv je průběh průduškového astmatu v dětství velmi variabilní, ani typické symptomy nemusejí vždy znamenat, že se o astma skutečně jedná. V tom případě je na místě podrobnější vyšetření k vyloučení častokrát velmi závažných plicních onemocnění.

Podpořeno granty IGA MZČR NT114444
a GAUK 340911 a výzkumným záměrem
MZOFNM2005.

Literatura

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34.
2. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110.
3. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(7): 1008–1014.
4. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wrigt AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–1406.
5. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(2): 212–216.
6. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. 2009. Available at www.ginasthma.org.
7. Ducharme FM, Lemire C, Nova FJ, et al. Randomised controlled trial of intermittent high-dose fluticasone versus placebo in young children with virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(Suppl 1): A958.
8. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998–2005.
9. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754–762.
10. Wang L, Hollenbeck CS, Mauger DT, et al. Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(1): 161–166.
11. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(2): 411–416.

Článek doručen redakci: 21. 7. 2011
Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2011

MUDr. Katarína Beránková
Oddělení respiračních nemocí,
Pediatrická klinika 2. LF UK
a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha
katarina.urbanova@fnmotol.cz

