**Asthma bronchiale (AB)**

**Definice:**

- Heterogenní onemocnění charakterizováno chronickým zánětem a remodelací průdušek spojených s jejich hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní obstrukcí. Projevuje se stavy hvízdavého dýchání, kašlem, dušností a svírání na hrudi.

- Chronické celoživotní onemocnění, nelze vyléčit, ale účinně léčit - dostat pod kontrolu.

Patofyziologie:

- Nejčastěji eozinofilní formy zánětu, k nimž vede alergická či nealergická cesta. Méně časté formy s nízkým zastoupením eozinofilů.

**Epidemiologie:**

- Prevalence 1-18%, častěji ženy a z toho atopie 30-50%, alergie 15-30%, 10% současně CHOPN a asthma.

- Může vzniknout v kterémkoli věku

**Klasifikace:**

1. **Dle fenotypu:**

* Eosinofilní, alergické: často již v dětství, dobrá reakce na terapii, nejzávažnější při senzibilizaci na plísně.
* Eosinofilní, nealergická: častěji ve středním věku, nejzávažnější při výskytu autoimunit a senzibilizaci na NSAID
* Non-Eosinofilní, nealergická

1. **Dle tíže:**

* intermitentní, lehké, středně těžké, těžké, těžké refrakterní astma

1. **Dle kontroly:**

* plná, částečná, nedostatečná
* Podmínky aktuální a dlouhodobé kontroly - aktuálně, tj. v posledním měsíci - žádné či minimální denní obtíže (použití týdne ne více, než-li 2x úlevových léků), neomezená fyzická aktivita, trvalá nepřítomnost nočních obtíží. Dlouhodobé, tj. min. 12 měsíců - trvalá normální funkce plic, nepřítomnost exacerbací, nepřítomnost nežádoucích účinků léčby. Dále test kontroly astmatu (TKA).

Rozlišovat -**Těžké refrakterní astma** (pacient optimálně spolupracuje, terapie nastavená, léčeny též komorbidity, ale není možné dosáhnout kontroly) a **obtížně léčitelné astma** (non-adherence k léčbě, expozice alergenům/noxám/kouři, špatná inhalační technika aj.)

**Diagnostika:**

- **Anamnéza:** pátrat po profesní příčině (WRA - work-related asthma), alergie a alergické projevy či atopie, fyzická námaha (námahou indukovaná bronchokonstrikce, dostavuje se do 5ti minut), GERD (reflux může zhoršovat AB), chronická rinosinusitida, nosní polypóza, léky - NSAID senzitivita (aspirinová senzitivita, Samterova trias - nosní polypóza + astma + intolerance NSAID), BB, ACEi (u AB vhodnější sartany), dále přítomnost suchého kašle (např. při smíchu).

- **Fyzikální vyšetření:** během obtíží prodloužené expirium, suché fenomény (pískoty, vrzoty), zapojování pomocných dýchacích svalů, vpadávání supraklavikulárních jamek, tichá plíce (závažný znak).

- **Spirometrie:** bez podání ranních léků, křivka objem-čas (statické a dynamické průtoky), hlavně křivka průtok-objem a dále bronchodilatační test (inhalace salbutamol 400ug a po 20 minutách - zlepšení FEV1 o 12% a zároveň nárůst o 200 ml). Při negativním výsledku a nadále při podezření na astma provádí se bronchokonstrikční test. Při trvání ireverzibilních obstrukčních ventilačních poruch lze provést kortikosteroidní test (tento test souběžně s následnou maximální bronchodilatací slouží též ke stanovení osobní nejlepší hodnoty - ONH - FEF1 a VC).

- **Průkaz eozinofilního typu zánětu** (u lehčích forem astmatu nemusí být systémové známky eozinofilie - dif. rozpočet KO, ECP a je pouze pozitivní FENO test):

- FENO (fraction of exhaled nitric oxide) - frakční koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu

- Eozinofily v diferenciálním rozpočtu v KO - nad 4%

- ECP (eozinofilní kationický protein) v krvi

- Nepřímo podporují: průkaz výrazné bronchiální hyperaktivity (BHR), resp. reverzibility BO, dobrá odpověď na IKS, klinická relevantní alergie, nosní polypy

- **Alergologické vyšetření**

- **ORL vyšetření**

- **RTG s+p**

- Při nejasnostech, těžké formy astmatu, při potížích dosažení kontroly, špatná spolupráce a z forenzních důvodů (WRA) - vyšetření plicní difuze (transfer faktor) - schopnost plic výměny plynů - rychlost úbytku CO z alveolárního plynu (konstanta %/s či %/min). Bodypletysmografie (měříme TGV - nitrohrudní V plynu, Raw - odpor kladený proudícímu vzduchu v dýchacích cestách, FRC - funkční reziduální kapacita plic, RV - reziduální objem a TLC - celková plicní kapacita).

**Diagnostika třístupňová k určení fenotypu:**

1. Je to astma? - BHR
2. Jde o eozinofilní astma? - BHR, eozinofilie
3. Jde o alergické astma? - BHT, eozinofilie, alergie (tj. astma eozinofilní, alergické)

**Terapie:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Stupňovitá léčba** | | | | |
| **Stupňovitá paušální léčba** | | | | **fenotypická léčba** |
| Stupeň 1  - intermitentní | Stupeň 2  - lehké | Stupeň 3  - středně těžké | Stupeň 4  - těžké astma | Stupeň 5  - těžké refrakterní astma |
| nízká dávka IKS a u intermitentního astmatu zvážit sezónní užívání | | nízká dávka IKS+LABA | střední až vysoká dávka IKS+LABA | Léčba 4 stupně + biologická léčba či ostatní cílená léčba (bronchiální termoplastika, antimykotika, makrolidy) + co nejnižší dávka p.o. kortikosteroidu |
| Úlevová th.: RABA - SABA nebo (U)LABA + IKS (od 2019 preference, např. formoterol s IKS v systému SMART) | | | | |

- Po dosažení kontroly - za 3 měsíce pokles na nižší stupeň farmakoterapie.

- Vysazení možné jen u intermitentních forem astmatu - prakticky alergie sezónní (např. pylové) - nasazení IKS před zahájení sezóny a vysazení 4 týdny po skončení pylové sezóny.

- Vhodná monitorace eozinofilie skrze FENO - odpověď na kortikoidní terapii.

**Inhalační systémy:**

1. Aerosolové dávkovače (pMDI - pressurized metered-dose inhaler)

* Někdy doplněny o záchytné komory - spacery (částice jsou v komoře drženy v aerosolu po dobu 10-30 s, odpadá koordinace ruka-mozek a ušetření lokálního účinku léky, protože velké částice jsou v komoře zachyceny)
* možnost dechem aktivované aerosolové dávkovače
* Systémy Modulite a Respimat - vyspké a homogenní zastoupení velmi drobných částic v podobě mlhoviny, tedy lepší průnik do periferních průdušek
* deklarace dávek - MD (metered dose) - množství léku, které opustí ventil

1. Inhalátory pro práškovou formu léku (DPI - dry powder inhaler)

* dechem aktivované, tedy odpadá koordinace ruka-mozek, nicméně třeba určitého dechového úsilí.
* Breezhaler, Diskus, Ellipta, Easyhaler, Pulmojet, Turbuhaler, Twisthaler aj.
* deklarace dávek - MD - množství léku uvolněné aktivací systému, ED (emitted dose) - množství léku opouštějící inhalační systém, DD (delivery dose) - předpokládané množství léku dopravené do bronchiálního stromu.

**Inhalační Kortikosteroidy:**

- Redukuje patologické známky a BHR, tedy zlepšuje funkci plic, redukuje příznaky a snižuje frekvenci a tíži AE.

- NÚ - lokální: orofaryngeální kandidóza, dysfonie, kašel (prevence je používání nástavců či výplach dutiny ústní po aplikaci), - systémové: závisí na dávce (bez NÚ do 400 ug budesonidu či jeho ekvivalentu).

- Stupňovité podávání - místo navyšování IKS do středně vysokých až vysokých dávek, přidávají se kortikoidy šetřící léky (LABA/U-LABA) - jejich účinek synergický, tedy umožňuje v kombinaci podávat nižší dávky IKS.

- Režim (S)MART (single inhaler) - fixní kombinace IKS + rychle působící LAGA (formoterol) - při užití pacient vedle úlevy od symtomů obdrží souběžně dávku preventivního léku.

- *Budesonid* (Budiar, Miflonid Breezehaler, Pulmicort Turbuhaler) - referenční IKS, z hlediska podávání v graviditě patří do skupiny B, ostatní IKS do skupiny C

- *Beklometazon* (Ecobec)

- *Flutikazon* - nejsilnější protizánětlivé účinky

- *Ciklesonid* (Alvesco) - 3. generace IKS

- *Mometazon*

**Inhalační beta2-agonisté (BA):**

Dělení:

- S krátkodobým účinkem (SA - short-acting, SABA) - 4-6x denně

- S dlouhodobým účinkem (LA - long-acting, LABA) - 2x denně

- S ultradlouhým účinkem (U-LA - ultra-long-acting, U-LABA) - 1x denne

- Dle nástupu účinku - rychlý nástup účinku - do 3 minut po aplikaci (RA - rapid acting, RABA) a pomalý nástup účinku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nástup účinku** | **Trvání účinku** | |
| **SABA** | **(U)LABA** |
| **RABA** | *fenoterol*  *salbutamol*  *terbutalin* | *formoterol* - 2/den  *vilanterol* - 1/den  *olodaterol* - 1/den |
| **pomalý** |  | *salmeterol* - 2/den |

- NÚ - hypokalémie, paradoxní bronchospasmus, palpitace a tachykardie, třes, CAVE u glaukomu s malým úhlem, lze se předávkovat

1. LABA a U-LABA

* relaxace svalstva dýchacích cest, zlepšují mukociliární clearance, brání remodelaci - hypertrofii/hyperplázii, snižuji vaskulární permeabilitu
* Základní role je steroid šetřící funkce - synergický efekt s IKS
* LABA - *formoterol* (Foradil, Formano, + beklometason - Combair, + budesonid - Symbicort), lze používat u jako úlevová léčba v systému SMART.
* U-LABA - *vilanterol* a *olodaterol:* pouze v kombinaci s IKS

1. RABA (SABA + (U)LABA s rychlým nástupem účinku)

* léky 1. volby při AE, dále SOS medikace - zvýšené užívání (více, než-li 2/týden) je indikátorem nedostatečné preventivní terapie
* SABA - *salbutamol* (Ventolin 100 ug - max. 2-2-2-2), fenoterol (+ ipratropium - Berodual), terbutalin
* LABA - *formoterol* - ve fixní kombinaci s IKS v režimu SMART

1. perorální a parenterální SABA (salbutamol p.o. a terbutalin i.v.)

**Inhalační anticholinergika - MA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **nástup účinku** | **trvání účinku** | |
| **střední** | **krátke (SAMA)** | **dlouhé (LAMA)** |
| *ipratropium* | *tiotropium* - 1/den  *glykopyrronium* - 1/den |

- NÚ: sucho v ústech, GIT obtíže, močová retence (CAVE při BHP)

1. SAMA

* Střední nástup účinku, ale nelze se předávkovat, používá se jako SOS medikace (anticholinergika obecně preference u CHOPN)
* *Ipratropium* (+ fenoterol - Berodual)

1. (U)LAMA

* není indikován u AB jako monoterapie, lze přidat u těžkého astmatu (stádium 4) do trojité terapie s IKS + LABA/U-LABA (U-LAMA + U-LABA + IKS)
* výrazně redukují hyperinfalci - zvyšuje inspirační kapacitu a redukuje reziduální objem (resp. poměr reziduálního objemu a celkové plicní kapacity), zvýšení tolerance fyzické zátěže - tedy lék volby u CHOPN (stejně účinný u kuřátků či nekuřáků), přednost před (U)LABA.
* *tiotropium* (Spiriva) - 1/den, *glykopyrronium* (Seebri Breezhaler) - 1/den

**Kromony**

- inhalační terapie

- stabilizuje buněčné membrány, tedy inhibují uvolňovśní mediátorů alergické reakce, spuŠtěné IgE

- obsolentní medikace, lze použít u kortikofobii při ponámahové bronchokonstrikci

- *kromoglykát sodný, nedokromil sodný*

**Metylxantiny**

* *Teofilin*

- Bronchodilatace, efekt u extrapulmonální - stimulace dechového centra, mírné protizánětlivé účinky. Schopny restaurovat sekundární kortikorezistenci u AB u kuřáků.

- Lze alternativně použít jako aditivní kortikoidy šetřící léky u pacientů se středně těžkým a těžkým astmatem.

- V monoterapii u pacientů jako alternativa s lehkým astmatem.

**Antileukotrieny**

* Leukotrieny jsou uvolňovány z aktivovaných mastocytů a eozinofilů. Mají nejsilnější bronchokonstrikční efekt a i proinflamatorní účinky.
* Blokují syntézu leukotrienů (*zileuton*) či antagonizují receptory pro leukotrieny (*montekulast*). Nebývají účinné u všech AB.
* Malý bronchodilatační účinek - aditivní léčba (méně účinná, než LABA) či monoterapie možné použít - lehké astma s ponámahovou bronchokonstrikcí, aspirin senzitivního astmatu, kortikofobie, neschopnost inhalační léčby IKS (technika, lokální komplikace), obézní a kouřící astmatici. Mají minimální NÚ.

**Systémové kortikosteroidy**

- *prednison, metylprednisolon + IPP*, každodenní podávání či obden

- Podávání patří do center pro astma, dnes se preferuje biologická léčba.

- Kortikodependentní AB - astma, které ke kontrole vyžaduje dlouhodobé či opakované podávání kortikoidů.

- Kortikorezistentní astma - k dosažení kontroly nepostačuje ani systémové podávání kortikoidů (dif. dg. pseudo-kortikorezistence - spolupráce pacienta)

- Sekundární kortikorezistence - předávkování IKS, nadměrné užívání SABA, aktivní či pasivní kuřáctví, expozice alergenu aj.

**Fenotypická léčba**

1. Léky primárně na alergické formy astmatu - antihistaminika, alergenová imunoterapie (vakcinace), antimykotika (těžké alergické formy astmatu s kolonizací DC plísněmi, na které je pacient alergický - nej. Aspergillus fumigatus) a biologická léčba (monoklonální protilátky proti IgE - anti-IgE MP, např.: *omalizumab*)
2. Léky primárně cílené na eozinofilií - monoklonální protilátky ovlivňující interleukin 5 (váží se na interleukin 5 - např.: *reslizumab*, či přímo na receptor pro interleukin 5 - např.: *benralizumab*).
3. Léky cílené na alergii a současně na eozinofilií - MP zasahující signální dráhy IL-3 a IL-4
4. Léky cílené na non-eozinofilní nealergické formy astmatu - v současnosti neexistuje biologická léčba, některá biologika pro CHOPN (*roflumilast*) jsou účinné i pro non-eozinofilního AB.

**Léčebná RHB, klimatická a lázeňská léčba**

**Akutní exacerbace AB**

- Epizoda zhoršení dušnosti, kašle pískotů či tíže na hrudi. Podkladem je amplifikace zánětu - nedostatečná terapie, kumulace vlivů vnitřního a vnějšího prostředí (expozice alergenům či smogu, virové infekty, premenstruační období).

- Od lehkých forem po těžký, život ohrožující stav (může se vyvinout z lehké formy AB) - terapie ambulantně či nutná hospitalizace (PEF pod 60% ONH, tachykardie či bradykardie, tachypnoe, klidová dušnost, odpověď na počáteční bronchodilatační léčbu není rychlá, efekt netrvá více jak 3 hodiny).

- Překlad na JIP - tachypnoe nad 30/min, tachykardie (nad 120/min) či bradykardie, špatná odpověď na terapii, PEF pod 30% ONH, hyperkapnie (PCO2 nad k kPa), hypoxie (PO2 pod 8 kPa), klidově dušný s agitovaností či již malátností, pacient je vyčerpaný, nemluví souvisle.

**- Terapie:**

- inhalace RABA (1. hodina - 2-4 dávky každých 20 minut, dále dle tíže AE:lehká - 4 dávky každé 4 hodiny, střední: 6-10 dávek každé 2 hodiny, těžké: 10 vdechů v intervalech do 1 hodiny, lze použít nebulizátor). Pokud po bronchodilatační terapie dojde k normalizaci stavu, který trvá alespoň 3 hodiny, není nutné podávat další medikaci.

- Systémové kortikosteroidy - u střední a těžké exacerbace, pokud bronchodilatační terapie nepomůže.

- Terbutalin - nutná monitorace.

- MgSO4 - u těžkého astmatu

- Oxygenoterapie - při saturaci pod 92 % (děti a těhotné pod 95%).

- Není vhodné podávat - mukolytika, ATB a hydrataci velkými objemi.