

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



People and Ideas for Innovation in healthcare



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 79

MUDr. Viktor Kašák

ASTHMA BRONCHIALE

3. aktualizované a doplněné vydání

Průvodce ošetřujícího lékaře

AUTOR

■ MUDr. Viktor Kašák, LERYMED spol. s r. o., Oddělení respiračních nemocí, Praha

RECENZENT PRVNÍHO VYDÁNÍ

■ Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc., Pediatriká klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenesе žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Viktor Kašák, ASTHMA BRONCHIALE

3. aktualizované a doplněné vydání

© Viktor Kašák, 2005, 2013, 2018

© Maxdorf, 2005, 2013, 2018

Illustrations © Maxdorf, 2005, 2013, 2018

Cover layout © Maxdorf, 2005, 2013, 2018

Cover photo © iStockphoto.com / selvanegra

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 79

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková, Mgr. Irena Kratochvílová

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: DESIGN STUDIO MAXDORF

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-585-9

Mé ženě Evě

PŘEDMLUVA EDITORA

První vydání knihy *Asthma bronchiale* vyšlo před 13 lety jako první titul knižní edice Farmakoterapie pro praxi (FPP). Volba tohoto titulu, nebo přesněji jeho autora, nebyla náhodná. V předmluvě k prvnímu vydání jsem vysvětloval (s nadějí v úspěch edice), proč jsme o první titul požádali právě primáře Kašáka. Chtěli jsme knižní řadu pro skutečné potřeby lékařů, knihy, které se budou číst a používat.

Edice odstartovala úspěšně a kniha *Asthma bronchiale* k tomu vydatně přispěla. Nastavila latku velmi vysoko, vybočila v mnoha směrech z tradiční struktury „nozologicky“ orientovaných titulů. V knize se lékař mohl dozvědět o astmatu skutečně vše, a to nejen to, co najdeme v běžné pneumologické literatuře, ale také spoustu praktických postřehů a tipů vycházejících z obrovské praktické zkušenosti autora. Sklidila velký úspěch, především v odborné komunitě pneumologů či alergologů, ovšem s přesahem do vnitřního lékařství, pediatrie, vítanou pomůckou byla i pro praktické lékaře.

Za toto dlouhé období se mnohé změnilo, edice FPP je dnes se svými téměř 80 vydanými tituly asi nejrozsáhlejší „knižnicí“ současné české medicíny. Změnila se i kniha *Asthma bronchiale* – v roce 2005 mělo její první vydání 140 stran, nyní, v roce 2018, má právě vycházející 3. vydání více než dvojnásobek. Ovšem filozofie knihy zůstala stejná: na každé stránce, v každém odstavci je znát, že autor myslí na lékaře, který se ve své ordinaci nebo u lůžka nemocného občasně dostává do situace, kdy si není zcela jistý, ale kdy se obvykle nemá s kým poradit.

Knihy za oněch 13 let neztratila nic z toho, čím byla výjimečná již ve svém prvním vydání. Jen toho o astmatu víme mnohem více než tehdy.

Praha, říjen 2018

Jan Hugo

PŘEDMLUVA K 3. VYDÁNÍ

Motto k 3. vydání: „*Astmatologie byla mou láskou na první pohled*“.

I o tom se vás budu snažit přesvědčit na následujících stránkách 3. vydání *Asthma bronchiale*, které vychází po 6 letech od vydání druhého a po 13 letech od vydání prvního. *Astmatologie* je stále mladým a dynamicky se rychle rozvíjejícím odvětvím interní medicíny, jejíž základem je prolnutí alergologie a pneumologie. I pro astmatologii je velmi důležité, aby si kladla za svůj základní cíl přenést nové vědecké poznatky do reálné klinické praxe. Tento úhel pohledu byl pro mne, jako klinického, terénního, pneumologa, při psaní zásadně přepracovaného třetího vydání publikace, stěžejní. Mým cílem je umožnit astmatologům utříděnou, ale rychlou orientaci v problematice oboru s důrazem na farmakoterapii astmatu, a tím přispět i k léčbě jejich pacientů. Budu rád, pokud bude publikace přínosná pro praktické lékaře, praktické lékaře pro děti a dorost, a i pro další specialisty neastmatology.

Můj dík patří Markétě Fidlerové a MUDr. Janu Hugovi, bez jejichž iniciativy by knížka nevznikla, a i ostatním pracovníkům nakladatelství Maxdorf za jejich precizně provedenou, profesionální práci.

Měšice, září 2018
Viktor Kašák

PŘEDMLUVA K 2. VYDÁNÍ

Od prvního vydání *Asthma bronchiale* v edici *Farmakoterapie pro praxi* uplynulo již 7 let, což je pro současnou vědu, medicínu nevyjímaje, s exponenciálním a kontinuálním nárůstem nových poznatků poměrně dlouhé časové období. Velmi rychle se také mění i medicínské technologie, které umožňují rychlejší a přesnější diagnostiku, monitorování a léčbu.

Od roku 2005 se rovněž změnil i pohled na astma, které je dnes znovu vnímáno nikoliv jako uzavřená nozologická jednotka, ale jako heterogenní a v čase měnlivý astmatický syndrom, který lze precizovat podle fenotypů a/nebo podle endotypů. Pro klinika–astmatologa je v reálné klinické praxi důležité, že různé klinické projevy astmatického syndromu mají i různé odpovědi na farmakologickou či nefarmakologickou léčbu, a tuto skutečnost je nutno začít více zdůrazňovat i v komunikaci s odbornou neastmatologickou, ale i laickou veřejností.

Co se za posledních 7 roků nezměnilo, je hlavní cíl léčby astmatu všech fenotypů i endotypů, kterým zůstává dosažení a udržení kontroly nad astmatem.

Tento cíl lze přetavit do motto: „*My řídíme astma, nikoliv astma řídí nás,*“ což se nám, bohužel, ne vždy – z různých příčin – daří.

Sama farmakoterapie astmatu se také za posledních 7 let příliš nezměnila. Inhalační kortikosteroidy v monoterapii nebo ve fixní kombinaci s inhalačními β_2 -agonisty s dlouhodobým účinkem si udržují své výsostné postavení jako nejúčinnější kontrolující antiastmatika. Jediný zástupce ze skupiny tzv. biologické léčby astmatu – omalizumab, který byl uveden do běžné klinické praxe, je i v České republice určen pro úzkou, fenotypově specifickou léčbu obtížně léčitelného astmatu. Z nefarmakologických intervencí v léčbě astmatu byla do klinické praxe recentně zavedena bronchiální termoplastika.

Klinická medicína v sobě stále spojuje vědu i umění, a i proto současná moderní astmatologie vychází na jedné straně z medicíny založené na důkazech a na druhé straně z reálné klinické praxe, která respektuje a zohledňuje individualitu každého pacienta a pomáhá mu řídit jeho astma.

Praha, říjen 2012

Viktor Kašák

OBSAH

Předmluva editora	6
Předmluva k 3. vydání	7
Předmluva k 2. vydání	8
1 Úvod	11
2 Repetitorium	15
2.1 Definice astmatu	15
2.2 Epidemiologie	18
2.3 Etiopatogeneze a patofyziologie	22
2.4 Dědičnost astmatu, genetika	38
2.5 Rizikové a vyvolávající faktory, prevence	39
2.6 Klinický obraz	49
2.7 Stanovení diagnózy	67
2.8 Klasifikace, terminologie	70
2.9 Vývoj, komplikace, prognóza	91
2.10 Pracovní schopnost	97
2.11 Organizační kontext péče o pacienta	101
3 Vyšetření, diferenciální diagnostika	112
3.1 Rady pro sledování nemocného	112
3.2 Diferenciální diagnóza	117
3.3 Orientace v rámci nemoci	127
4 Farmakoterapie	133
4.1 Cíle léčby, základní orientace	137
4.2 Inhalační systémy (inhalátory)	141
4.3 Kontrolující antiastmatika	167
4.4 Úlevová antiastmatika	206
4.5 Strategie a postupy léčby	212
4.6 Léčba exacerbace astmatu	218
4.7 Léčba za zvláštních situací	228
4.8 Léčba vybraných rizikových skupin nemocných	237
4.9 Farmakoterapie jako součást komplexní léčby	251
4.10 Farmakoekonomika astmatu	254
4.11 Perspektivy farmakoterapie	260
4.12 Farmakoterapeutické kazuistiky	263
5 Chyby a omyly	270
5.1 Chyby ve stanovení diagnózy	270
5.2 Chyby v terapii a v monitorování	272
Literatura	279
Přehled použitých zkratk	282
Medailonek autora	289
Rejstřík	292

1 ÚVOD

Asthma bronchiale (astma) patří mezi onemocnění postihující významnou část celosvětové populace. Je nejčastější chronickou nemocí dětského věku a představuje nezanedbatelnou medicínskou, sociální i ekonomickou zátěž pro nemocného, jeho rodinu, ale i pro celou společnost, a to jak z hlediska absence v zaměstnání či ve škole, tak z hlediska přímých nákladů na léčebně-preventivní péči. Astma se tak stalo nejen veřejným zdravotním problémem, ale reprezentuje napříč celým světem i vážný problém politický. Astma postihuje osoby všech věkových kategorií, stále jej nelze v současnosti vyléčit a ani mu nelze účinně primárně předcházet. Astma, které není pod kontrolou (neovládané, neřízené, nekontrolované astma), má za následek závažné omezení každodenního života a někdy i smrt.

Celosvětová prevalence astmatu se pohybuje v rozmezí 1–18 % populace, odhaduje se, že astmatem trpí 300 milionů osob a že tento počet během příštích 30 let vzroste na 400 milionů osob. Astma je v mnoha (především ekonomicky vyspělých) zemích jednou z nejčastějších chronických nemocí s prevalencí 10–18 %. V Evropské unii je odhadovaná prevalence astmatu 70 mil. osob (14 %). Odhadovaná prevalence astmatu v České republice dosahuje 8 % celé populace, u dětí je vyšší, pohybuje se v rozmezí 12–15 %.

Klinická manifestace astmatu však může být účinně léčena a u většiny pacientů může být dosažena a udržena plná kontrola astmatu, což znamená, že pacienta neobtěžují žádné denní ani noční příznaky astmatu, velmi málo nebo vůbec není nucen používat úlevová antiastmatika, vede produktivní a fyzicky aktivní život, má normální nebo téměř normální funkci plic a nemá žádné exacerbace astmatu. Náklady na dosažení a udržení plné kontroly nad astmatem se mohou zdát z pohledu jedince i z pohledu společnosti vysoké, náklady na nesprávně léčené astma, které má za následek ztrátu

plné kontroly astmatu, jsou však ještě vyšší. I o tomto nesporném faktu je však nutno plátce zdravotního pojištění, resp. zdravotní daně v ČR, tj. zdravotní pojišťovny, i nadále permanentně přesvědčovat. Včasná diagnóza a včasná a účinná léčba umožňují astma u nemocných s dobrou spoluprací ve velké většině zvládat ambulantně. To se bohužel netýká asi 5–10 % astmatiků s těžkým perzistujícím astmatem, kteří mají tzv. problematické těžké astma (PTA), jenž zahrnuje obtížně léčitelné astma (OLA) a na léčbu neodpovídající astma (těžké refrakterní astma – TRA), a kteří spotřebovávají většinu celkových finančních nákladů na léčbu astmatu. U těchto pacientů se snažíme dosáhnout nejlepší možné, resp. kompromisní kontroly nad astmatem, zvláště pomocí fenotypově specifické léčby a v budoucnosti možná i endotypově specifické léčby.

K jednotnému přístupu k astmatu přispěla první národní léčebná a diagnostická doporučení (guidelines), která se objevila již téměř před 35 lety v Austrálii, resp. ve Velké Británii. Celosvětově bylo důležitým mezníkem založení *Globální iniciativy pro astma (GINA – Global Initiative for Asthma)* pod patronací Světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 1993, která vydala svůj základní dokument (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) v roce 1995. Tento dokument je periodicky jednou ročně aktualizován na základě medicíny založené na důkazech (EBM). V roce 2006 proběhla revize základního dokumentu, která akcentovala i *nové paradigma léčby astmatu – kontrolu astmatu*, revize z roku 2014 přinesla problematiku přesahu astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a zcela vynechala klasifikaci astmatu podle tíže. Poslední elektronická aktualizace z března roku 2018 je k dispozici na webových stránkách GINA (www.ginasthma.org), kde je též k dispozici úplný seznam nově implementovaných literárních odkazů. Dokumenty GINA jsou ve svých strategických bodech totožné se základním dokumentem Národního institutu pro srdce, plíce a krev (NHLBI) – Národního expertního programu pro astma v USA (NAEPP) označeného jako EPR3 (Expert Panel Report 3), jehož poslední, třetí verze je ze srpna roku 2008.

Tradičně silné postavení s dopadem na běžnou klinickou praxi má i britský konsenzus označovaný jako SIGN (Scottish

Intercollegiate Guidelines Network – British Guideline on the Management of Asthma), naposledy inovovaný v roce 2016.

V oblasti astmatu u malých dětí do pěti let věku vydávala GINA neperiodicky specifické dokumenty zaměřené na tuto věkovou kategorii (Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger), ale v recentně vydaném základním dokumentu GINA je této věkové kategorii věnována zvláštní kapitola a na odlišnosti pacientů věkové kategorie 6–11 let jsou upozornění jak v tabulkách, tak i v textu primárně zaměřeném na majoritní věkovou kategorii, tj. děti starší 12 let, adolescenty a dospělé. Dokumenty GINA jsou tradičně určeny především pro praktické lékaře s respektem k úrovni zdravotnictví v daném regionu, kdežto národní české dokumenty jsou primárně určeny pro specialisty *astmatology* (pneumology či alergology), kteří v podmínkách českého zdravotnictví o pacienty majoritně pečují.

V ČR je národní sesterskou organizací GINA *Česká iniciativa pro astma (ČIPA, o. p. s.)*, kterou založily v roce 1996 tři odborné společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně – Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI), Česká společnost pneumologie a ftizeologie (ČPFPS) a Česká společnost fyziologie a patologie dýchání (ČSFPD), která však později zanikla. Tyto odborné společnosti vyhlásily v roce 1996 pod záštitou tehdejšího ministra zdravotnictví *Strategii diagnostiky, prevence a léčby průduškového astmatu v ČR*.

Lze konstatovat, že se v roce 1996 oficiálně zrodila moderní česká astmatologie.

Organizace ČIPA vydala zatím svůj poslední souhrnný dokument reflektující základní mezinárodní doporučení pod názvem *Strategie diagnostiky, prevence a léčba astmatu – Uvedení globální strategie do praxe v ČR* v květnu roku 2012. V roce 2015 byl vydán český pneumologicko-alergologický (ČPFPS a ČSAKI) doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu, který se týká dětí starších 12 let věku, adolescentů a dospělých. Tento doporučený postup byl aktualizován v roce 2016 (ČDP astma 2016) a v témže roce

byla i vytvořena poslední aktualizace doporučeného postupu diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu, který připravila skupina odborníků z *Národního centra pro těžké astma (NCTA)*.

Pro moderní farmakoterapii astmatu měla stěžejní význam jeho definice reflektující chronický astmatický zánět dýchacích cest, což před 35 lety vedlo k hluboké změně v charakteristice antiastmatických léčiv.

Zásadním obratem bylo vymezení úlevových antiastmatik s rychlým nástupem účinku pro léčbu příznaků a akutních stavů s jejich používáním podle potřeby a kontrolujících antiastmatik jako léků preventivních, protizánětlivých pro dlouhodobé pravidelné užívání.

Česká republika se řadí mezi země s poměrně vysokým ekonomickým standardem a z hlediska péče o astma (diagnostika, portfolio antiastmatik, portfolio inhalačních systémů, dostupnost zdravotní péče, dostupnost specializované zdravotní péče, morbidita spojená s astmatem, mortalita na astma, implementace nových diagnostických a terapeutických postupů do běžné klinické praxe) plně patří mezi vyspělé státy světa.

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE ASTMATU

V posledních pětadvaceti letech došlo k zásadnímu pokroku v poznání významu *zánětu* u astmatu. Astma je nyní chápáno jako nemoc dlouhodobého charakteru probíhající i v době, kdy nejsou zjistitelné funkční změny a pacient je bez obtíží.

Dušnost u astmatu byla ve starověku vysvětlována zvýšenou sekrecí hlenu, který byl dlouho jediným zevně patrným „obstrukčním“ faktorem. Koncem 17. století předpokládal John Floyer – sám astmatik – že dušnost je způsobena akutním zúžením průdušek. O necelé století později pak William Cullen navrhl bronchospasmus jako vlastní podstatu astmatu. Velký pokrok v pochopení astmatu učinil v 19. století Henry Hyde Salter, který popsal řadu typických spouštěčů astmatického záchvatu (zvířecí chlupy, peří aj.). Jeho koncepce astmatu jako *epizodické poruchy charakterizované bronchospasmem v důsledku zvýšené citlivosti průdušek* pak s různými obměnami přetrvala celé století a vedla postupně k vývoji řady bronchodilatačních látek od efedrinu, adrenalinu a theofyllinu přes isoproterenol až po selektivní inhalační β_2 -agonisty s dlouhodobým či ultradlouhodobým účinkem. Je však nutno zdůraznit, že již v roce 1892 Sir William Osler popsal astma nikoli jako funkční, ale jako morfologickou chorobu, jejíž základní patologickou příčinou je zánět dýchacích cest.

Rozvoji funkčního vyšetření plic v poválečném období odpovídá definice American Thoracic Society z roku 1975:

„Astma je nemoc charakterizovaná zvýšenou citlivostí dýchacích cest vůči různým podnětům, která se projevuje zpočtením usilovného výdechu a jejíž závažnost se mění buď spontánně, nebo po léčbě.“

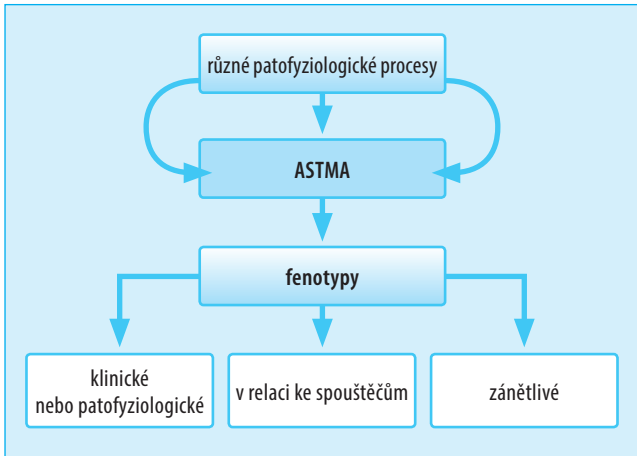
Tato definice sice vystihuje funkční podstatu astmatu, nezmiňuje se ovšem o *chronickém průběhu nemoci*. Morfologické studie bronchoskopicky odebraných vzorků

z průdušek astmatiků v různých fázích nemoci prokázaly, že hlavním podkladem změn v průduškách je *chronický zánět* s následnými změnami ve sliznici dýchacích cest, který má svůj patofyziologický korelát v *bronchiální hyperreaktivitě*, jež čas od času vyústí v *obstrukci průdušek*. Na ní se kromě bronchokonstrikce podílí edém a produkce vazkého hlenu, a tím i příznaky astmatu, jako je kašel, pískoty na hrudníku při dýchání, pocit tíže na hrudníku nebo dušnost. Současně se zánětem průdušek dochází k *přestavbě průduškové stěny* a nezanedbatelnou roli má i *změněná funkce hladkých svalů*. S přibývajícími medicínskými poznatky o etiopatogenezi, klinickém průběhu a celé fenotypické a endotypické „košatosti“ astmatu je akceptován pohled na astma jako na heterogenní onemocnění. Český doporučený postup z roku 2016 i poslední definice GINA z roku 2018 všechny uvedené skutečnosti respektují:

Definice GINA 2018 – Asthma bronchiale je heterogenní onemocnění, obvykle charakterizované chronickým zánětem dýchacích cest. Je definováno anamnézou respiračních příznaků, jako jsou pískoty, dušnost, tíže na hrudi a kašel, které jsou variabilní v čase a intenzitě, společně s variabilní expirační obstrukcí.

Definice ČDP 2016 – Bronchiální astma je definováno jako heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek, spojené s jejich hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní obstrukcí. Projevuje se opakovanými stavy hvízdavého dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi.

Astma během posledních čtyř desetiletí přestalo být chápáno jako pouhé záchvaty dechových obtíží, ale je považováno za chronické onemocnění, kde jsou zánětlivé a strukturní změny dýchacích cest primární příčinou těchto obtíží. Přijetí této definice pacienty i lékaři vedlo v léčbě astmatu k důrazu na dlouhodobou preventivní a protizánětlivou léčbu kontrolovanými antiastmatiky.



Obr. 2.1 Astma – heterogenní a v čase měnlivý syndrom

Klinické spektrum astmatu je však vysoce interindividuálně variabilní a rovněž byly identifikovány i rozdílné buněčné typy astmatického zánětu, avšak přítomnost astmatického zánětu v dýchacích cestách a jeho patofyziologické důsledky mají poměrně konzistentní rysy.

Důsledkem interindividuální variability astmatu je staronové vnímání astmatu nikoli jako přesně ohraničené nozologické jednotky, ale jako astmatického syndromu. Astmatický syndrom je navíc značně heterogenní a u daného jedince je i v průběhu času měnlivý (obr. 2.1).

Například u astmatika kuřáka se neutrofilní fenotyp astmatického zánětu může změnit po zanechání kouření v eozinofilní fenotyp, nebo naopak s rostoucí kumulací vlivu negativních účinků vnějšího prostředí během života jedince může dojít ke změně z původně eozinofilního zánětlivého fenotypu astmatu na zánětlivý fenotyp smíšený či neutrofilní. Rovněž se vyskytují názory, že astma je respirační manifestací systémového zánětu, nicméně respirační manifestace je, po stránce morfoloické i funkční, dominantní.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

Astma se vyskytuje ve všech oblastech světa, častější je v zemích ekonomicky více rozvinutých. Zjednodušeně lze říci, že čím je region ekonomicky vyspělejší, resp. bohatší, měřeno např. hrubým domácím produktem (HDP) na obyvatele, tím je prevalence astmatu vyšší, což lze dokumentovat, samozřejmě s výjimkami potvrzujícími pravidlo, na příkladu jednotlivých zemí. Ve světě je stále nejvyšší prevalence astmatu ve Velké Británii a na Novém Zélandu.

Prevalence a incidence

Celosvětová prevalence astmatu se pohybuje v rozmezí 1–18 % populace, odhaduje se, že astmatem trpí 300 milionů osob a že tento počet během příštích 30 let vzroste na 400 milionů osob. Astma je v mnoha, především ekonomicky vyspělých zemích jednou z nejčastějších chronických nemocí s prevalencí 10–18 %. V Evropské unii je odhadovaná prevalence astmatu 70 mil. osob (14 %; rozmezí 5–16 %). Astma postihuje příslušníky všech ras, o výskytu rozhodují mnohem více faktory prostředí, resp. faktory sociálně-ekonomické, než faktory genetické. Prevalence astmatu i prevalence senzibilizace vůči nejrůznějším alergenům, zvláště v mladší dětské populaci ve věku 6–7 let, stále vzrůstá, za posledních 50 let dochází každých 10 let ke zdvojnásobení prevalence, ale v některých zemích, např. v USA, se již objevuje plató prevalenční křivky u dětí ve věkovém rozmezí 5–9 roků. Významná je koincidence astmatu a alergické rýmy, kterou trpí cca 80 % pacientů s astmatem, a astma se vyskytuje u 30–40 % osob s alergickou rýmou.

Odhadovaná prevalence astmatu v ČR dosahuje 8 % celé populace, u dětí je vyšší, pohybuje se v rozmezí 12–15 %. V roce 2015 bylo v pneumologických ambulancích dispenzarizováno celkem 211 525 osob s astmatem a v alergologických ambulancích bylo v roce 2015 dispenzarizováno celkem 291 769 osob s astmatem, což celkem činí 503 294 osob („dispenzarizační prevalence“ činí přes 5 % celé populace), avšak asi třetina osob je současně dispenzarizována a vykazována v pneumologických i alergologických ambulancích. Podle výsledků studie FOSCA (Four Seasons of Czech Asthma)

provedené v letech 2015/2016 na vzorku cca 5000 pacientů léčených ve 118 pneumologických a alergologických ambulancích má nejtěžší formu astmatu, tj. těžké refrakterní astma – TRA (viz níže), 2,1 % astmatiků, což by interpolací v absolutním čísle znamenalo, že v ČR je kolem 10 000 osob s touto závažnou formou celoživotního onemocnění.

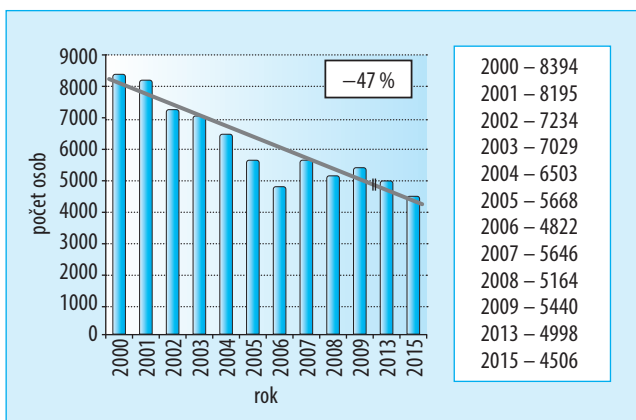
Mortalita, střední doba života

Astma stále zůstává nemocí, která může být za určitých okolností život ohrožující. Celosvětová mortalita na astma se nyní odhaduje na 250 000 osob (5,5 úmrtí ročně na 100 000 obyvatel) a je předpoklad, že do roku 2030 vroste na 428 000 osob. Mortalita na astma je spojena především s nedostatečnou či zcela chybějící dlouhodobou protizánětlivou léčbou. Střední doba života pacientů s astmatem není v průměru významně snížena. Celková mortalita na astma v ČR je tradičně velmi nízká, za posledních 10 let se pohybuje kolem 100 osob, i když od roku 2010, kdy dosáhla svého absolutního minima v počtu 93 osob (0,88/100 000), pomalu vrůstá. Úmrtnost na dětské astma je v ČR velmi nízká, pohybuje se od 0,1 do 0,5/100 000, a stále mírně klesá.

Morbidita a invalidita

Morbidita vyjadřuje reálný dopad nemoci na společnost. V USA se odhaduje počet hospitalizací na astma ročně na 16/10 000, počet návštěv ambulantních lékařů je cca 30krát vyšší. Roční objem absencí je přibližně 100 milionů dnů.

Důležitým statistickým ukazatelem celosvětové zátěže je celková suma ztracených roků (DALY, tj. disability-adjusted life years) pro předčasné úmrtí nebo invaliditu. Astma je na 25. místě a jeho hodnota (kterou je nutno vynásobit 10^6) je 15,0. Pro srovnání, na druhém místě jsou infekce dolních dýchacích cest (90,7), ischemická choroba srdeční (ICHS) je na šestém místě (58,7) a CHOPN na dvanáctém místě (29,9). Ve vyspělých ekonomikách představují náklady na léčbu astmatu 1–2 % z celkových výdajů na zdravotní péči. V ČR společně s nízkou mortalitou trvale klesá i morbidita na astma, což lze doložit trvalým poklesem počtu hospitalizovaných pro astma. V roce 2015 bylo v ČR pro astma hospitalizováno 4506 osob o průměrném věku 42,7 let, průměrná délka hospitalizace byla



Obr. 2.2 Počty hospitalizovaných pro astma v ČR v letech 2000–2015

5,5 dne a v nemocnicích na astma zemřelo 17 osob. V roce 2000 bylo pro astma hospitalizováno 8394 osob, tj. za 15 let počet hospitalizací pro astma poklesl o 47 % (obr. 2.2), což má výrazné pozitivní ekonomické dopady pro zdravotně sociální systém v ČR. Nové invalidní důchody pro astma jsou v dnešní době téměř raritou.

Vliv věku a pohlaví

Dvě třetiny všech diagnostikovaných případů astmatu spadají do dětského věku a do puberty.

V dětství převažuje výskyt astmatu u chlapců (poměr téměř 2 : 1 k dívkám), ústup příznaků po pubertě se pak pozoruje rovněž častěji u chlapců, zejména při nepřítomnosti atopie. Zde je zvažován i možný relaxující účinek testosteronu na hladké svalstvo průdušek a také protizánětlivý a imunomodulační vliv androgenu kůry nadledvin – dihydroepiandrosteronu. V pubertě se poměr pohlaví vyrovnává, ve věku nad 35 let je prevalence astmatu u žen o 20 % vyšší než u mužů a ve věku nad 45 let je výrazně větší riziko vzniku astmatu u žen než u mužů. Negativní vliv ženských pohlavních hormonů naznačuje často pozorovaná exacerbace obtíží před menstruací nebo v jejím průběhu (*premenstruační astma* – PMA; *katameniaální astma*). Bylo prokázáno, že

obezita, především u osob ženského pohlaví, je rizikovým faktorem vzniku nealergického astmatu. Negativní roli zde má ektopický tuk, který má odlišný metabolismus od ostatní tukové tkáně v lidském těle, neboť produkuje ve zvýšené míře prozánětlivé faktory, které přispívají ke vzniku astmatu. U žen se také udává vyšší mortalita, zvláště v souvislosti s vyšší incidencí astmatu s rychlým a nepředvídatelným nástupem zhoršení. Toto astma se též někdy označuje jako *křehké astma*.

Geografické, geopolitické a rasové rozdíly

Prevalence astmatu se v různých částech světa podstatně liší, vyšší je na severní a západní polokouli, ovšem s výjimkou Austrálie, Nového Zélandu a Brazílie, kde výskyt odpovídá poměrům v Severní Americe. Tradičně se uvádí mizivý výskyt mezi Eskymáky v kontrastu s populací na Karolínách či Maledivách, kde je postižena polovina celkové populace. Výskyt se výrazně liší i v rámci jedné oblasti, prevalence na ostrovech Papua-Nová Guinea, které jsou v blízkosti Karolín, je také prakticky nulová.

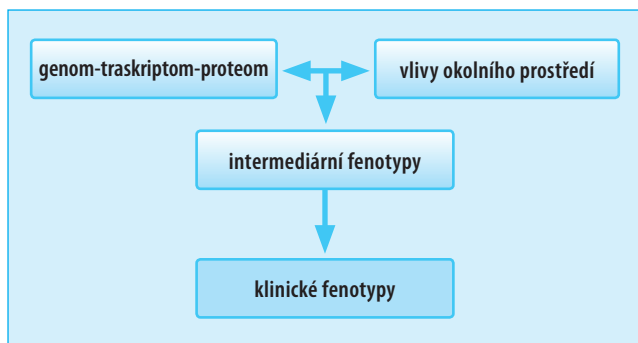
Astma postihuje příslušníky všech ras a o výskytu rozhodují mnohem více *faktory prostředí* než *faktory genetické*. Děti přistěhovalců mívají prevalenci astmatu odpovídající místní populaci. Je velmi důležité, aby zvyšující se prevalence astmatu nebyla provázena zvyšující se mortalitou na astma. Tento negativní trend registrují některé země řazené mezi tzv. rozvojové, s nízkou hodnotou HDP na osobu, země s disproporcionálním rozvojem jak ekonomiky, tak i dostupnosti lékařské péče, zvláště lékařské péče při exacerbacích astmatu, včetně dostupnosti kontrolujících antiastmatik, a to zejména inhalačních kortikosteroidů (IKS), jako je např. Brazílie anebo země s nejvyspělejší ekonomikou, ale s problematickými regiony, kde je nízká kompliance k užívání kontrolujících antiastmatik. Ilustrativním příkladem této poslední situace jsou USA s obyvateli afroamerického původu žijícími v tzv. inner city. Ti měli hlavní podíl na negativním dopadu prospektivní studie z reálného klinického prostředí označené jako SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) na osud inhalačních β_2 -agonistů s dlouhodobým účinkem – LABA (viz dále). Poměrně nově identifikovaným sociálně-

environmentálním faktorem, který lze aplikovat i na jakékoli chronické onemocnění, je nízká úroveň tzv. *zdravotní gramotnosti* obyvatel daného regionu.

2.3 ETIOPATOGENEZE A PATOFYZIOLOGIE

Na vzniku astmatu se podílejí dědičné faktory, jejichž exprese je ovlivněna i epigenetickými vlivy (viz níže) spolu s negativním vlivem vnějšího prostředí (environmentu). Interakcí mezi genetickými (genom-transkriptom-proteom) a environmentálními faktory vznikají intermediární fenotypy, které se manifestují jednotlivými klinickými fenotypy (obr. 2.3), jež se však mohou v průběhu života astmatiků měnit. Astma spojené s atopií se tradičně označovalo jako *extrinsic astma*, tj. *eoziňofilní alergické astma*, v protikladu k *intrinsic astma*, které se objevuje i u lidí bez průkazu alergie, častěji ve vyšším věku (*eoziňofilní nealergické* či *non-eoziňofilní nealergické*).

Světová alergologická organizace (WAO) vyhlásila na počátku roku 2013 *novou hypotézu alergie – hypotézu snížené biodiverzity*, která vysvětluje prudký a kontinuální nárůst neinfekčních zánětlivých onemocnění, kam se řadí astma a alergická onemocnění, dále autoimunitní onemocnění, jako je diabetes 1. typu a roztroušená skleróza, zánětlivá střevní onemocnění, obezita a diabetes 2. typu, ale i např. deprese,



Obr. 2.3 Interakce mezi genetickými a environmentálními faktory (podle Agustiho 2011)

kontinuální redukcí biodiverzity. Tato hypotéza tak navazuje na *hygienickou hypotézu* a lze do ní zakomponovat i podstatně mladší *hapténovou hypotézu* (viz níže). Rostoucí lidská populace a rostoucí urbanizace a industrializace, změna životního stylu, znečištění ovzduší a nadměrné používání chemikálií, změny klimatu s přímým vlivem na vrůstající negativní účinky aeroalergenů vedou k úbytku biodiverzity (oslabená a nedostatečná makrobiota/mikrobiota), k poruše humánní mikrobioty, což mění symbiózu na dysbiózu, jež následně vede k imunitní dysfunkci projevující se sníženou klinickou tolerancí (imunologická tolerance, tolerance bariérových tkání, tolerance buněk mimo imunitní systém, psychologická tolerance) a výsledkem je neinfekční zánět finálně rezultující v klinická onemocnění, včetně astmatu.

- *Atopie*, tj. genetická predispozice k alergické reakci na běžné podněty zprostředkované protilátkami třídy imunoglobulinu E (IgE), je přítomna zhruba u poloviny jedinců trpících astmatem, s převahou tam, kde astma začalo před pubertou. Současná celosvětová prevalence atopie již dosahuje více než 40 %, v ČR je takto geneticky determinována více než třetina populace.

Alergie je fenotypickým projevem atopie, proto nárůst prevalence alergických nemocí kopíruje nárůst prevalence atopie. V ČR má zhruba 25 % populace nějaké alergické onemocnění. Alergická rýma má prevalenci 12,5 %, atopický ekzém 10 %, astma 8 % a potravinová alergie 3 %. Základní podmínkou vedoucí ke vzniku alergického onemocnění je opakovaný kontakt s alergenem navozující proces *senzibilizace* a v konečném důsledku i spuštění specifické imunologické reakce, která se nejvíce projeví v tzv. bariérových orgánech, jako je sliznice dýchacích cest, oční spojivka, kůže, sliznice střev. Alergie je v podstatě přestřelující imunitní odpověď, proto lze s nadsázkou konstatovat, že astmatici mají „hysterické průdušky“.

Klasické eozinofilní, alergické astma dospělých je z hlediska specifického biologického mechanismu, tj. *endotypu*, označováno jako *astma s Th2 dominancí* a tato Th2 dominance je charakteristická i pro *astma s predikčními indiciemi v dětském věku – API*.