

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 53

Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.
MUDr. Tamara Svobodová, CSc.

PRŮDUŠKOVÉ ASTMA V DĚTSKÉM VĚKU

2. VYDÁNÍ

Průvodce ošetřujícího lékaře

AUTOŘI

- Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc., Pediatrická klinika UK, 2. LF a FN Motol, Praha
- MUDr. Tamara Svobodová, CSc., Pediatrická klinika UK, 2. LF a FN Motol, Praha

1. VYDÁNÍ RECENZOVALA

- MUDr. Hana Janíčková, Alergocentrum s.r.o., Šumperk

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři 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, nenese 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 výrobce 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.

Petr Pohunek, Tamara Svobodová PRŮDUŠKOVÉ ASTMA V DĚTSKÉM VĚKU, 2. vydání

© Petr Pohunek, Tamara Svobodová, 2007, 2013

© Maxdorf, 2007, 2013

Illustrations © Maxdorf, 2007, 2013

Cover Design © Maxdorf, 2013

Cover Photo © iStockphoto.com / Viorika Prikhodko

Vydal Maxdorf, s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, redakce@maxdorf.cz, www.maxdorf.cz. JESSENIUS® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 53

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Jana Očenášková

Grafická úprava: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: Mgr. Martina Bubáková, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-290-2

V EDICI FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI DOSUD VYŠLO

- Sv. 1 **Asthma bronchiale.** Viktor Kašák (2005), 148 str.
- Sv. 2 **Schizofrenie a její léčba.** Eva Češková (2005), 101 str.
- Sv. 3 **Antihistaminika a antimalarika v dermatologii.** Lubor Malina (2005), 82 str.
- Sv. 4 **Roztroušená skleróza.** Eva Havrdová (2005), 89 str.
- Sv. 5 **Lymeská borelióza.** Hana Roháčová (2005), 76 str.
- Sv. 6 **Benigni hyperplazie prostaty.** Pavel Verner (2005), 84 str.
- Sv. 7 **Vředová choroba.** Pavel Kohout (2005), 77 str.
- Sv. 8 **Inkontinence moči u žen a její medikamentózní léčba.**
Alois Martan a kol. (2005), 79 str.
- Sv. 9 **Chřipka.** Jiří Beran, Jiří Havlík (2005), 99 str.
- Sv. 10 **Ekzémy a dermatitidy.** Nina Benáková (2006), 125 str.
- Sv. 11 **Chronická obstrukční plicní nemoc.** Viktor Kašák (2006), 187 str.
- Sv. 12 **Glaukom.** Eva Růžičková (2006), 95 str.
- Sv. 13 **Syndrom neklidných nohou.** Karel Šonka (2006), 75 str.
- Sv. 14 **Inkontinence moči u žen a její medikamentózní léčba.**
2. vydání. Alois Martan a kolektiv
- Sv. 15 **Klimakterická medicína.** Tomáš Fait (2006), 103 str.
- Sv. 16 **Systémové mykózy.** Anna Jedličková (2006), 130 str.
- Sv. 17 **Alergická rýma.** Ester Seberová (2006), 112 str.
- Sv. 18 **Anafylaktická reakce.** Vít Petrů, Irena Krčmová (2006), 95 str.
- Sv. 19 **Infekce v gynekologii.** Jaromír Mašata, Anna Jedličková a kol. (2006), 154 str.
- Sv. 20 **Hypotyreóza.** Václav Zamrazil, (2007), 119 s.
- Sv. 21 **Schizofrenie a její léčba. 2. vydání.** Eva Češková (2007), 104 str.
- Sv. 22 **Renální osteopatie.** Sylvie Dusilová Sulková (2007), 210 str.
- Sv. 23 **Průduškové astma v dětském věku.**
Petr Pohunek, Tamara Svobodová (2007), 112 str.
- Sv. 24 **Deprese u schizofrenie.** Michal Maršálek (2007), 80 str.
- Sv. 25 **Oční záněty.** Jarmila Boguszaková, Eva Říhová, Jan Krásný (2007), 95 str.
- Sv. 26 **Endometrióza.** Eduard Kučera (2008), 172 str.
- Sv. 27 **Osteoporóza a její léčba.** Petr Broulík (2007), 135 str.
- Sv. 28 **Migréna.** Jiří Mastík (2007), 104 str.
- Sv. 29 **Ischemické cévní mozkové příhody.** Roman Herzig (2008), 84 str.
- Sv. 30 **Syndrom neklidných nohou. 2. vydání.** Karel Šonka (2008), 88 str.
- Sv. 31 **Lokální mykózy.** Anna Jedličková, Jaromír Mašata,
Magdalena Skořepová (2008), 176 str.
- Sv. 32 **Asistovaná reprodukce.** Karel Řežábek (2008), 112 str.
- Sv. 33 **Diabetická neuropatie.** Tomáš Edelsberger (2008), 151 str.
- Sv. 34 **Antikoncepce.** Tomáš Fait (2008), 103 str.
- Sv. 35 **Osteoporóza a její léčba. 2. vydání.** Petr Broulík (2009), 159 str.
- Sv. 36 **Ekzémy a dermatitidy. 2. vydání.** Nina Benáková (2009), 184 str.

- Sv. 37 **Farmakoterapie bolesti.** Jiří Slíva, Tomáš Doležal (2009), 62 str.
- Sv. 38 **Farmakoterapie tromboembolických stavů.**
Debra Karetová, Jan Bultas (2009), 136 str.
- Sv. 39 **Roztroušená skleróza. 2. vydání.** Eva Havrdová (2009), 96 str.
- Sv. 40 **Revmatoidní artritida a biologická léčba.** Andrea Pavelková (2009), 125 str.
- Sv. 41 **Endokrinní orbitopatie.** Pavlína Hrdá, Zdeněk Novák, Ivan Šterzl (2009), 109 str.
- Sv. 42 **Nespavost.** Karel Šonka, Martin Pretl (2009), 109 str.
- Sv. 43 **Karcinom prostaty.** Pavel Dušek (2010), 156 str.
- Sv. 44 **Hypopituitarismus a diabetes insipidus centralis.** Václav Hána (2011), 109 str.
- Sv. 45 **Farmakoterapie neuropatické bolesti.**
Jiří Slíva, Jiří Kozák, Rudolf Černý (2011), 96 str.
- Sv. 46 **Diabetická nefropatie.** Petr Bouček (2011), 112 str.
- Sv. 47 **Hirsutismus a jeho léčba.** Luboslav Stárka (2011), 104 str.
- Sv. 48 **Erektální dysfunkce.** Michal Pohanka, Luboslav Stárka (2011), 144 str.
- Sv. 49 **Schizofrenie. 3. vydání.** Eva Češková (2012), 112 str.
- Sv. 50 **Moderní farmakologie v urologii.** Libor Zámečník, Petr Macek (2012), 170 str.
- Sv. 51 **Diabetes mellitus 2. typu.** Jindřich Olšovský (2012), 88 str.
- Sv. 52 **Antikoncepce.** Tomáš Fait (2012), 128 str.

OBSAH

1	Úvod	10
2	Repetitorium	13
2.1	Definice astmatu	13
2.2	Epidemiologie astmatu u dětí	14
2.3	Vývoj a přirozený průběh dětského astmatu	19
2.4	Etiopatogeneze a patofyziologie	22
2.5	Genetika astmatu	29
2.6	Rizikové a vyvolávající faktory	31
2.7	Prevence astmatu	34
2.8	Klinický obraz	36
2.9	Alergická rýma	37
2.10	Edukace	38
2.11	System péče o astma	40
3	Diagnostika a klasifikace astmatu	42
3.1	Stanovení diagnózy	42
3.2	Klasifikace astmatu	56
4	Léčba astmatu	67
4.1	Režimová opatření	67
4.2	Farmakoterapie	68
5	Akutní exacerbace astmatu	84
5.1	Epidemiologie akutní exacerbace	85
5.2	Faktory vyvolávající exacerbaci	85
5.3	Rizikové skupiny	89
5.4	Klasifikace exacerbace	90
5.5	Klinický obraz	90
5.6	Diferenciální diagnóza akutní exacerbace	93
5.7	Léčba akutní exacerbace	94
5.8	Prognóza	98
6	Chyby a omyly	99
6.1	Chyby ve stanovení diagnózy	99
6.2	Chyby v terapii a v monitorování	99
6.3	Ostatní chyby	100
7	Závěr	101
	Literatura	102
	Barevná příloha	109
	Přehled použitých zkratk	113
	Rejstřík	115

1 ÚVOD

Obstrukční obtíže při dýchání, kašel a infekce dýchacích cest spojené s poruchou průchodnosti průdušek při zahlenění a závažném otoku sliznice jsou jedny z nejčastějších příznaků, s nimiž se v pediatrické praxi setkáváme. Tyto obtíže jsou v dětském věku velmi různorodé, často netypické a působí někdy značné diagnostické obtíže. Diferenciální diagnostika průduškové obstrukce je tím obtížnější, čím je dítě mladší. Závažnost obtíží může být různá – od vcelku nenápadného pokašlávání až po významné dušnosti ohrožující dítě hypoxií, respirační insuficiencí, nebo dokonce i smrtí. V minulosti byly stavy bronchiální obstrukce u dětí často označovány jako *spastická bronchitida*, *astmatická* nebo *astmoidní bronchitida* či *obstrukční bronchitida* a obvykle byly léčeny antibiotiky, mukolytiky, antitusiky, někdy i léky s bronchodilatačními účinky (beta-agonisté, theofylin), především v perorální formě. V praxi tyto obtíže obvykle nebyly dávány do souvislosti s dalšími riziky dítěte, jako je např. geneticky podmíněná atopická dispozice. Malá pozornost byla věnována i frekvenci těchto epizod a jejich odpovědi na léčbu. Téměř vůbec nebyly řešeny postupy u velmi malých dětí, v prvním nebo druhém roce života.

Koncem 80. a začátkem 90. let 20. století došlo k významnému rozvoji poznání podstaty průduškového astmatu. Četné studie prokázaly přítomnost eozinofilního zánětu ve sliznici dýchacích cest, jehož důsledkem je zvýšená reaktivita průdušek. Velmi brzy se objevily i první informace o tom, že spolu se zánětem se ve stěně průdušek nemocných astmatem objevují i známky chronické přestavby, často označované jako remodelace. Potřeba terapeutického ovlivnění těchto procesů vedla velmi rychle k formulaci prvních doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu průduškového astmatu se zaměřením na preventivní léčbu. V těchto aktivitách byli již od samého počátku velmi aktivní i pediatři. Již v roce 1989 byl publikován první konsenzuální dokument, který shrnul dostupné in-

formace o patogenezi a průběhu průduškového astmatu u dětí a zdůraznil potřebu včasné diagnostiky a dlouhodobé preventivní terapie astmatu. Proti dřívějším obvyklým postupům, v nichž hlavní roli hrála úlevová a bronchodilatační léčba, šlo o významnou změnu. Pojetí dlouhodobé terapie se zcela změnilo a v podstatě začala nová éra protiastmatické léčby.

Hlavním mezníkem v péči o astma bylo založení celosvětové *Globální iniciativy pro astma* (GINA). Její práce začala v první polovině devadesátých let ve formě přípravy konsenzuálního dokumentu vzniklého v panelu renomovaných mezinárodních odborníků. Za naši odbornou komunitu se práce tehdy aktivně účastnil prof. MUDr. Václav Špičák, CSc. Vyvrcholením této mezinárodní aktivity byla v roce 1995 publikace dokumentu *GINA Strategie péče o astma a jeho prevence* pod záštitou Světové zdravotnické organizace (WHO). Tato publikace se stala základem pro mnoho dalších odvozených dokumentů národních i celosvětových a v dalších letech byla opakovaně významně inovována. Velkým přínosem Strategie bylo to, že shrnula poznatky získané rozsáhlými celosvětovými výzkumnými aktivitami, jednotlivá zjištění a doporučení ve všech současných vydáních uvádí vždy i s označením stupně důkazní hodnoty a uvádí přesné citace tak, aby si čtenář u každého tvrzení nebo doporučení mohl vyhledat podrobnosti ve zdrojovém dokumentu.

Zatím poslední inovace Strategie vyšla na konci roku 2012 (aktuální verze je vždy k dispozici na www.ginasthma.com). V roce 2009 vyšla poprvé i specifická publikace doporučených postupů pro děti předškolního věku. V roce 2008 navíc vyšly krátce po sobě dvě významné pediatrické publikace vzniklé mimo GINA, zaměřené výhradně na diagnostiku a péči o astma u dětí předškolního věku. I v týmu, který tyto publikace připravil, jsme měli naše zastoupení (prof. Pohunek). Zatím nejnovější souhrnný dokument o dětském astmatu, mapující společné a rozdílné aspekty dostupných pediatrických doporučených postupů a shrnující doporučení pro další výzkum, byl vydán v červnu roku 2012 (dokument ICON) [1].

V České republice byla velmi rychle po publikaci prvního dokumentu GINA na popud prof. Špičáka založena odpovídající národní organizace – Česká iniciativa pro astma (ČIPA), kterou založily společně tři odborné společnosti – Česká

společnost alergologie a klinické imunologie, Společnost pneumoftizeologická a Společnost patofyziologie dýchání. V březnu 1996 publikovala ČIPA první národní dokument *Strategie diagnostiky, prevence a léčby průduškového astmatu v České republice*. Tento dokument spolu s cílenými edukačními aktivitami ČIPA zaměřenými na praktické lékaře pro děti a dorost a praktické lékaře pro dospělé vedl v následujících letech k zásadním změnám v péči o pacienty s astmatem u nás. I tento dokument byl opakovaně inovován, naposledy zatím v roce 2012.

Díky těmto i dalším edukačním aktivitám ČIPA směřovaným k odborné i laické veřejnosti se i u dětských nemocných častěji začalo pomýšlet na astma. Mnohé z dětí s obstrukčními příznaky byly podrobněji vyšetřeny a s potvrzenou diagnózou *asthma bronchiale* dostaly také s vyšší pravděpodobností dlouhodobou preventivní léčbu odpovídající jejich obtížím. Nové diagnostické a terapeutické trendy vycházely především z poznání, že astma je velmi častým onemocněním dětského věku a že jde skutečně o onemocnění chronické s dlouhodobými riziky.

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE ASTMATU

Definice astmatu prodělala v historii velký vývoj, související s kontinuálním vývojem medicínského poznání. Pojem „asthma – $\alpha\sigma\theta\mu\alpha$ “ pochází ze starého Řecka, ale astma bylo známo a popsáno již podstatně dříve. Záznamy jsou již ze staré Číny z doby před 3000 lety. Teprve koncem 17. století byl poznán bronchospasmus jako hlavní příčina dechových obtíží. V 19. století byla odhalena souvislost astmatu s přecitlivělostí na některé podněty ze zevního prostředí. I když v roce 1892 Sir William Osler a u nás začátkem 20. století Josef Thomayer zmiňovali možnost účasti zánětu dýchacích cest na astmatických obtížích, téměř po celé další století byl v léčbě kladen hlavní důraz na bronchospasmus a jeho uvolnění. Bronchodilatační léčba prodělala významný vývoj od neselektivních adrenergik, jako je efedrin, přes adrenalin a theofylin až po moderní molekuly selektivních beta-2-agonistů. Toto pojetí astmatu podporovaly i poznatky získané při podrobnějším funkčním vyšetření plic u nemocných astmatem a odráželo se i v klasické definici nemoci publikované Americkou hrudní společností (American Thoracic Society – ATS) v roce 1975: „*Astma je nemoc, charakterizovaná vyšší citlivostí dýchacích cest na různé podněty, která se projevuje zpomalením usilovného výdechu a jejíž závažnost se mění buď spontánně, nebo účinkem léčby.*“

Tato definice plně odpovídala době a z dnešního pohledu postrádala především pojetí astmatu jako chronické nemoci.

Vývoj poznání, objevení zánětlivé podstaty nemoci a důkazy o remodelaci stěny průdušek vedly postupně k novým definicím.

V nejnovějších dokumentech GINA je astma definováno jako „...*chronická zánětlivá porucha dýchacích cest, při níž hrají roli mnohé buňky a buněčné působky. Chronický zánět je*

spojen s hyperreaktivitou dýchacích cest, která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, především v noci nebo časně ráno. Tyto epizody jsou obvykle spojeny s rozsáhlou, ale variabilní obstrukcí, která je často reverzibilní buď spontánně, nebo účinkem léčby.“

V posledních letech se ale zároveň stále více zdůrazňuje různorodost projevů astmatu. Hovoří se o četných fenotypech astmatu, které jsou dány odlišným uplatněním základních patogenetických složek u různých jedinců. Toto poznání vede i k důrazu na pečlivou diagnostiku nemoci, která by měla zahrnovat i určení fenotypu a případnou včasnou detekci různých netypických forem astmatu. Novějším pojmem v charakteristice astmatu jsou endotypy, které charakterizují nikoliv projevy patrné navenek, ale spíše popisují patologické děje ve stěně průdušek z pohledu typu zánětlivé reakce a buněčných populací, které se na něm podílejí.

Součástí definice astmatu v současných dokumentech GINA je i tvrzení, že příznaky astmatu mohou být správnou léčbou uvedeny pod kontrolu. Příznaky nemoci by tak měly být nejvýše ojedinělé a nezávažné, neomezující běžný život. Závažnější exacerbace by se neměly objevovat vůbec, nebo jen zcela vzácně.

2.2 EPIDEMIOLOGIE ASTMATU U DĚTÍ

Publikované statistiky uvádějí, že na světě je již více než 300 milionů astmatiků a jejich počet stále ještě stoupá. Kolem roku 2025 se očekává celosvětová prevalence astmatu až ve výši 400 milionů jedinců. Vzestup prevalence byl největší především v 70.–90. letech 20. století, kdy se uvádělo až zdvojnásobení výskytu v průběhu jedné dekády. Některé nedávné studie sice ukazují určité oploštění vzestupného trendu prevalence, astma se nicméně v průběhu 90. let 20. století stalo jednou z nejčastějších chronických nemocí vůbec. Výskyt v dětském věku je zřetelně vyšší než u dospělých a v některých zemích, především ve Velké Británii, Austrálii a na Novém Zélandu, dokonce přesahuje 20 % dětské populace.

Nejpodrobnější analýzu prevalence dětského astmatu nabízejí výsledky celosvětové studie ISAAC (International

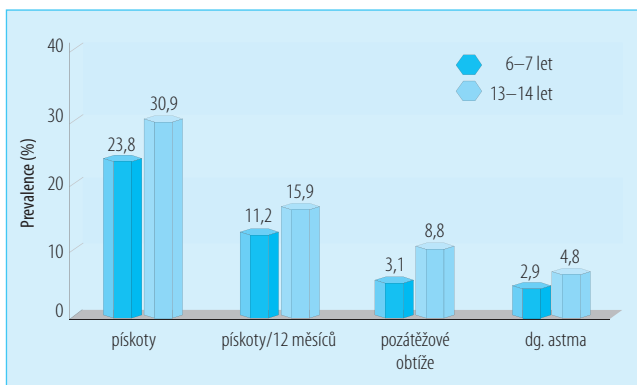
Study of Asthma and Allergy in Children), která ve své fázi I v první polovině 90. let minulého století potvrdila vysokou prevalenci astmatu u školních dětí (skupiny ve věku 6–7 let a 13–14 let). Navíc ukázala zajímavé rozdíly mezi jednotlivými geografickými oblastmi světa. Bylo možno vypočítat vyšší prevalenci především v ekonomicky vyspělejších zemích. V Evropě byly zaznamenány určité rozdíly mezi zeměmi východními a západními a mezi oblastmi severními a jižními [2].

Fáze III studie ISAAC byla vyhodnocena začátkem 21. století a přinesla zajímavou možnost porovnání hodnot prevalence s fází studie I. Výsledky z jednotlivých zemí zatím neukazují na významný pokles prevalence, v řadě zemí ve sledovaných věkových skupinách dosud stoupá [3]. Podobné výsledky přinesly i další studie z Velké Británie a Austrálie.

Jako měřítko morbidity na astma v dětském věku bývá často používán počet zameškaných dní školní docházky. V analýze dětské subpopulace pacientů s astmatem zařazených do celoevropské studie AIRE [4] byla u 42,7 % dětí s astmatem zjištěna absence ze školní docházky pro astma v posledním roce [5]. Ve stejné analýze uvedlo 38,2 % dětí každodenní příznaky astmatu, 28 % rušení spánku astmatem v posledním týdnu a 29,5 % narušení sportovních aktivit. Zároveň se ukázalo, že většina dětí měla nedostatečnou léčbu, neboť jen 26 % dětí bylo léčeno inhalačními kortikosteroidy, i když u 45,9 % byly příznaky odpovídající perzistujícímu astmatu. Podobné výsledky vyšly i v dalších studiích zaměřených na výskyt, léčbu a stupeň kontroly v řadě dalších oblastí.

2.2.1 Výskyt astmatu u dětí v České republice

V České republice je podíl astmatiků v dětské populaci na základě dosud provedených epidemiologických studií [6,7] odhadován asi na 5 až 15 % s rozdíly danými metodikou hodnocení a různými hodnotami v různých věkových skupinách. Nejlépe je situace zmapována u dětí školního věku. V České republice v letech 1995–1997 proběhla epidemiologická studie metodicky odpovídající fázi I studie ISAAC, která zjistila prevalenci obstrukčních příznaků v posledním roce ve sledovaných skupinách u více než 4000 školních dětí 11,2 %, resp. 15,9 %. Navíc bylo zjištěno, že astma je u dětí s příznaky jen



Obr. 2.1 Výsledky studie prevalence dětského astmatu podle metodiky ISAAC v České republice

Tabulka 2.1 Prevalence alergických příznaků u dětí v České republice [5]

Astma	5,1 %
Polinóza	11,1 %
Atopická dermatitida	7,1 %
Jiná alergická rýma	1,2 %
Jejich kombinace:	
• polinóza s atopickou dermatidou	1,7 %
• asthma pollinare	1,5 %
• dermorespirační syndrom	1,2 %
• dermorespirační syndrom s polinózou	0,4 %
Ostatní alergie (alergie na léky a potraviny, poruchy imunitního systému, reakce na bodnutí hmyzem, jiná alergická reakce atd.)	4,2 %
Recidivující bronchitida jako alergické onemocnění	2,9 %

velmi zřídka diagnostikováno. Při srovnání výskytu příznaků typických pro astma a skutečně stanovené diagnózy astmatu šlo o podhodnocení tři- až pětinasobné (obr. 2.1).

Rozsáhlé podrobné sledování provádí longitudinálně i Státní zdravotní ústav (tab. 2.1). Výsledky tohoto sledování přinášejí i řadu zajímavých údajů o prevalenci jiných alergic-

kých příznaků a dále pokračující sběr dat již nyní poskytuje zajímavé pohledy na dlouhodobé vývojové trendy [7].

U dětí předškolního věku je údajů významně méně. Dosud asi stále ještě nejpresnější údaje uvádí ojedinělá studie alergických onemocnění, provedená v pěti oblastech České republiky a publikovaná v roce 1995, která zjistila prevalenci příznaků astmatu u dětí ve věku od 3 do 5 let v rozmezí 8 až 15 % [8]. Tato studie také ukázala, že jen u malé části dětí s příznaky bylo v té době skutečně astma diagnostikováno, a tím také správně léčeno. Přestože se od té doby situace v diagnostice nepochybně zlepšila, je velmi pravděpodobné, že skutečný výskyt astmatu je stále vyšší, než uvádějí statistiky. Vedle jasných a nápadných případů dětí s víceméně typickými příznaky je totiž mnoho dětí trpících nějakou ne zcela typickou formou astmatu, aniž by o tom věděly ony nebo jejich rodiče. Jsou to hlavně děti, které mají příznaky mírnější a které je již přijaly jako běžnou součást svého života. Rodiče těchto dětí někdy ani nevyhledávají lékaře, nebo ani sami lékaři takové obtíže za astma nepovažují. Jde hlavně o různé typy dlouhodobého kašle, kašel nebo dechové obtíže po tělesné zátěži, noční kašel, opakované stavy zahlenění nebo třeba i časté projevy infekcí dýchacích cest. Na astma je třeba myslet jako na jednu z velmi pravděpodobných možností u všech nejasných příznaků onemocnění dýchacích cest.

Cílené edukační aktivity prováděné Českou iniciativou pro astma a lékařskými odbornými společnostmi prokazatelně zvýšily povědomí o nemoci především u praktických lékařů a u praktických lékařů pro děti a dorost. Zkušenosti z konce 20. století ukazují, že rozdíl mezi prevalencí příznaků a diagnózou astmatu se významně zmenšil a snížil se i počet dětí, které pro astma potřebují urgentní a intenzivní péči. Podobné trendy byly zaznamenány i u dospělých, kde je ovšem situace komplikována řadou komorbidit a velmi často i kouřením.

Nejnovější dlouhodobou aktivitou České iniciativy pro astma je rozsáhlý edukační program pro učitele mateřských, základních a středních škol. Program 7A (7× o alergii) se zaměřuje na 7 základních forem alergických projevů, s nimiž se mohou učitelé u svých žáků setkat. Mimo jiné ukazuje učitelům jak rozeznat u školních a předškolních dětí první

projevy astmatu a také jak zasáhnout u dítěte s akutními projevy nemoci.

2.2.2 Mortalita na astma

Astma je i přes všechny současné pokroky v diagnostice a léčbě nemocí, která může nemocného ohrozit na životě. Asi u 5 % nemocných ve všech věkových skupinách můžeme pozorovat astma, které jen problematicky odpovídá na léčbu, má tendenci k dlouhodobým a těžkým projevům a může vyústit v těžkou akutní exacerbaci. Takové astma je označováno jako problematické těžké astma, případně jako obtížně léčitelné astma (OLA). Výskyt těžkých akutních exacerbací však není jen v této skupině nemocných, ale v mnoha studiích se potvrdilo, že akutní exacerbace vyžadující intenzivní péči může nastat u astmatu jakéhokoli stupně závažnosti. Více než s celkovou závažností nemoci riziko akutní exacerbace souvisí s celkovým stupněm kontroly nad nemocí.

Celosvětově je stále ještě pozorována významná mortalita na astma, celkový počet úmrtí se odhaduje přibližně na 200 000 osob ročně. V České republice je situace ve srovnání s údaji ze světa relativně příznivá, nicméně stále je ročně zaznamenáno asi 90 úmrtí u dospělých. V dětském věku jsou u nás naštěstí úmrtí zcela ojedinělá a v posledních letech nebylo v souvislosti s astmatem vykázáno úmrtí žádné, s výjimkou roku 2011, kdy na astma jedno dítě zemřelo, zřejmě v souvislosti s nedostatečným dodržováním doporučeného léčebného režimu. Rozbor úmrtí na astma u dětí i dospělých téměř univerzálně ukazuje, že nejvýznamnějším rizikovým faktorem je nedostatečná nebo opožděná diagnostika, a především nesouvislá a nedostatečná dlouhodobá léčba.

2.2.3 Vliv věku, pohlaví a rasy

Většina studií zaměřených na analýzu výskytu astmatu v dětském věku prokázala vyšší prevalenci u chlapců než u dívek. Tento rozdíl je více vyjádřen hlavně v první dekádě života a jeho příčina nebyla dosud uspokojivě vysvětlena.

Pozornost byla věnována i možným rozdílům ve výskytu a průběhu astmatu v populačních skupinách různé rasy. I když lze vidět významné rozdíly ve výskytu nemoci v různých částech světa, ukazuje se, že přímá vazba na rasu hraje

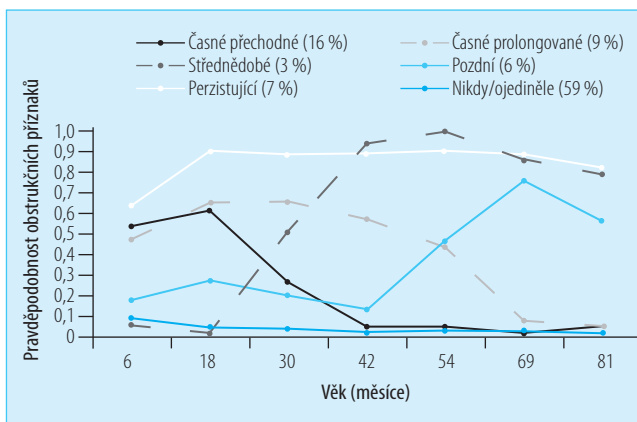
spíše menší roli. Některé studie na migrujících skupinách ukázaly, že bez ohledu na svůj původ přijímali migranti spíše prevalenci a charakteristiky průběhu nemoci z hostitelské populace. Větší roli tak zřejmě hrají faktory okolí, domácího prostředí a životních návyků než přímá genetická rizika daná rasou a etnickým původem. Jiné studie ovšem významné rozdíly nezjistily. Přesné mechanismy jsou tak stále předmětem studia. Zajímavé zjištění přinesla např. studie u adolescentů, kteří se přistěhovali do Austrálie. Prevalence příznaků astmatu u nich byla vyšší než v zemích jejich původu, nebyla ale zjištěna vyšší intenzita eozinofilního zánětu. To by mohlo svědčit pro vyšší uplatnění nealergických mechanismů astmatu [9]. Lze ovšem také sledovat některé odlišné rizikové faktory, které mohou mít rasovou vazbu a hrát roli např. v odpovědi na terapii. V nedávné studii v USA bylo prokázáno u afroamerické populace vyšší riziko fatálních komplikací při užívání samotných beta-2-agonistů s prodlouženým účinkem (LABA) v monoterapii, což může svědčit pro odlišnou charakteristiku beta receptorů u této rasové skupiny [10].

2.3 VÝVOJ A PŘIROZENÝ PRŮBĚH DĚTSKÉHO ASTMATU

Včasné stanovení diagnózy astmatu má naprosto zásadní význam pro úspěšné zavedení účinné léčby a zvládnutí nemoci. Studie velkých longitudinálně sledovaných kohort dětí ukazují, že většina dětí s astmatem trpí nemocí, kterou můžeme klasifikovat jako astma intermitentní nebo mírné perzistující, dětské astma má nicméně velký prognostický význam pro celý lidský věk. Až dvě třetiny všech astmatiků mají první projevy v prvních třech letech života. Bylo prokázáno, že většina případů těžkého astmatu začala už časně v dětství. Naopak se nepotvrdila dlouho tradovaná tvrzení, že dětské astma ve většině případů v průběhu dětství nebo puberty vymizí. Děti s astmatem lehčího stupně mohou opravdu po nějaké době dosáhnout klinické remise nemoci do té míry, že nepotřebují dlouhodobou preventivní léčbu. Astma však často později relabuje a může se projevit i závažnějšími symptomy. U těžších forem nemoci je pravděpodobnost vymizení astmatu minimální.

Známa „Melbournská studie“ sleduje kohortu dětí od věku 7 let do dospělosti. Zatím poslední analýzy kohorty hodnotily pacienty v páté dekádě věku [11]. Závažnost astmatu v dětství se v průběhu času podstatně neměnila a potenciál k úplné remisi byl patrný jen v nejméně závažných případech s příznaky intermitentními nebo jen s velmi mírnými trvalými symptomy. V dlouhodobém sledování v novozélandské populaci Sears a spol. hodnotili vývoj astmatu v neselektované kohortě 613 jedinců ve věku od 9 do 26 let. Zjistili, že 14,5 % sledovaných jedinců mělo obstrukční příznaky, které přetrvávaly během celé studie, 27,4 % se dostalo do remise, ale u 12,4 % se příznaky znovu objevily do 26 let věku [12]. Funkce plic byla zároveň zřetelně nižší u nemocných s přetrvávajícími obstrukčními příznaky, než u těch, kdo měli příznaky pouze intermitentní. Přetrvávající příznaky nebo relapsy po období remise byly predikovány hlavně senzibilizací k roztočům domácího prachu, bronchiální hyperreaktivitou, ženským pohlavím, kouřením a nízkým věkem při prvních příznacích. Poněkud odlišný obraz je možno zjistit, pokud jsou děti s obstrukčními příznaky sledovány již od velmi časného věku. Práce Tucsonské skupiny z USA, která sleduje kohortu neselektovaných narozených dětí již téměř dvacet let, našla rozdíly mezi dětmi s časnou průduškovou obstrukcí vzhledem k jejich další prognóze. Identifikovali skupinu dětí s časnými obstrukčními příznaky, většinou sdruženými s virovými respiračními infekcemi, u nichž bylo možno nalézt měřitelné snížení kalibru dýchacích cest již brzy po narození [13]. Tyto děti trpěly recidivujícími obstrukčními symptomy, které se s růstem zmírňovaly a většinou vymizely ještě v průběhu předškolního věku. Měly ve srovnání se svými vrstevníky sníženou průchodnost dýchacích cest i při opakovaném měření i ve věku 6 let, ale většinou již byly asymptomatické. V další skupině byly identifikovány děti, jejichž příznaky sice začaly velmi brzy, ale přetrvávaly během celého dalšího dětství bez tendence k vymizení. U těchto dětí jsou astmatické příznaky často dávány do souvislosti s následky časně prodělané infekce respiračním syncytiálním virem (RSV) nebo rinovirem. Děti, jejichž první obstrukční příznaky začaly až později, přibližně od věku 3 let, měly vysoké riziko trvalého přetrvání ast-

matických obtíží a byly také již hodnoceny jako plně rozvinuté klinické astma. Tyto děti byly v ohrožení variabilní obstrukcí dýchacích cest s opakovanými astmatickými příznaky. Vyhodnocení této kohorty potvrdilo atopii jako nejvýznamnější rizikový faktor, který určoval perzistenci astmatu a ovlivňoval jeho dlouhodobou prognózu. Hlavní identifikované rizikové faktory pro perzistující astma u dítěte jsou anamnéza alergie nebo astmatu u rodičů a přítomnost jiných alergických příznaků u samotného dítěte. Nedávno Tucsonska skupina publikovala další výsledky hodnocení dětí s hlavními obstrukčními fenotypy ve věku 16 let [14]. Prevalence atopie a pískotů při dýchání ve věku 16 let se nelišily mezi dětmi, které nikdy obstrukční příznaky neměly, a dětmi s přechodnými pískoty, nelišily se také děti s perzistujícími příznaky a příznaky nastupujícími později. Jak skupina s časnými přechodnými pískoty, tak děti s příznaky perzistujícími měly signifikantně nižší FEV₁ (usilovně vydechnutý objem vzduchu za první sekundu) a poměr FEV₁/FVC oproti dětem trvale asymptomatickým. Zajímavé bylo, že děti s později nastupujícími obtížemi měly funkci plic podobnou dětem, které nikdy obstrukční příznaky neměly. Autoři uzavírají, že u dětí s prvními příznaky v předškolním



Obr. 2.2 Odhadovaná prevalence obstrukčních příznaků v každém časovém bodu sledování pro každý ze šesti fenotypů identifikovaných analýzou latentních tříd u 6565 dětí s kompletními daty [14]

věku jsou hodnoty funkce plic a projevy obstrukce dány již ve věku kolem 6 let a do 16 let se významně nemění.

V roce 2008 byla publikována britská studie (obr. 2.2), která analyzovala soubor více než 6000 dětí metodou latentních tříd a došla k potvrzení základních fenotypů definovaných Tucsonskou skupinou, navíc ale našla podle časového průběhu dva další fenotypy, a to fenotyp střednědobý, u něhož obtíže začínají již ve věku kolem 18 měsíců a mají tendenci dlouhodobě přetrvávat, a fenotyp trvalých obtíží, které začínají již velmi časně v kojeneckém či raném batolecím věku a mají prognózu dlouhodobé perzistence [15].

V roce 2008 publikovaný dokument pediatrické skupiny euroamerické iniciativy PRACTALL (Practical Allergy) pojal definici fenotypů spíše z etiologického pohledu a definoval astma vznikající na podkladě virové infekce, tělesné zátěže a alergické senzibilizace [16]. Vedle těchto více méně jasně definovaných etiologických faktorů zbývá ovšem i skupina obstrukčních obtíží, u nichž tyto spouštěcí faktory vystopovat nelze. Této skupině se v dokumentu skupiny PRACTALL říká „nevyřešené astma“. Většina těchto případů obstrukčních obtíží ovšem spíše s astmatem nesouvisí a původ obtíží je jinde. Tato skupina vždy potřebuje intenzivní diferenciatně diagnostický postup, aby byla skutečná příčina obtíží odhalena a řešena a pacientovi nebyla automaticky přisouzena diagnóza astmatu.

Ve stejném roce publikovaný dokument pracovní skupiny Evropské respirační společnosti (ERS) definoval fenotypy astmatu spíše z pohledu průběhu obtíží a jejich spouštěčů. Hovoří se tak o epizodických projevech nebo pískotech spouštěných vícečetnými spouštěči (multiple-trigger wheeze) [17].

2.4 ETIOPATOGENEZE A PATOFYZIOLOGIE

Klinické projevy astmatu jsou výsledkem multifaktoriálních dějů, na nichž se podílejí četné buněčné řady a velké množství mediátorů. Tyto pochody jsou zvláště komplikované u dětí, neboť zde do hry vstupuje i proces zrání imunitního systému a interakce tohoto procesu s postupným růstem a zráním plicní tkáně. Svou roli hrají i některé mechanické aspekty při nižší pevnosti hrudního koše a plicního intersticia.

Ve své základní podstatě astma vzniká na podkladě eozinofilního zánětu ve stěně průdušek a je často jednou ze součástí systémového alergického onemocnění. Alergické projevy postihují jedince s genetickou dispozicí k abnormální reakci imunitního systému tvorbou IgE protilátek proti různým alergenům. Vlastní alergická reakce má pak charakter zánětu, který je řízen především Th2 lymfocyty a zprostředkován eozinofilními granulocyty jako výkonnými buňkami zánětu spolu s žírnými buňkami, jež se účastní především reakcí akutních.

Predominance Th2 imunitní odpovědi u alergiků a astmatiků je zajímavým fenoménem, který je dlouhodobě velmi podrobně studován. Původ nerovnováhy mezi Th1 a Th2 odpovědí je již hluboko v graviditě, kdy potlačení Th1 odpovědi působí jako žádoucí faktor navozující imunitní toleranci hostitelského imunitního systému matky a umožňuje tak existenci a přežití antigenně odlišného plodu. Novorozenci přicházejí na svět s přetrvávající převahou Th2 imunitní odpovědi a v časném postnatálním období by mělo dojít k nastolení rovnováhy imunitního systému za přispění některých cytokinů (např. IFN- γ) a některých faktorů zevního prostředí. Právě genetická dispozice k nedostatečné tvorbě IFN- γ a dalších cytokinů Th1 a chybění některých dříve všudypřítomných přirozených faktorů indukujících Th1 odpověď se obviňují z nárůstu alergie ve druhé polovině 20. století. Přetrvávající převaha Th2 odpovědi se pak stává základem pro alergickou senzibilizaci a rozvoj alergického onemocnění. Tato nerovnováha je dále potencována i nezralostí antigen prezentujících dendritických buněk, jejichž funkce u malých dětí není zcela plnohodnotná [15]. Celý tento proces je ale ještě ovlivňován regulačními T lymfocyty, které řídí mezibuněčnou komunikaci a uvolnění supresivních cytokinů. Snížení množství regulačních T lymfocytů, zřejmě způsobené nedostatkem antigenní stimulace při malém kontaktu s mykobakteriemi, parazity a laktobacily, se podílí na dysregulaci ve prospěch alergické imunitní odpovědi.

Alergická reakce má ve všech orgánech velmi podobné základní děje, jen navenek se liší podle toho, kterou cílovou tkáň postihuje. V kůži vzniká u akutní alergie otok, kopřivka, chronický zánět působí ekzém, v očích se objevuje alergická konjunktivitida a v nose alergická rýma. Při reakci v průduškách vznikají projevy průduškového astmatu. V dětském věku

můžeme pozorovat určitý sekvenční výskyt alergických projevů, který je označován jako *alergický pochod* [18]. U disponovaných jedinců často dechovým obtížím předchází projevy kožní v podobě atopické dermatitidy (alergického ekzému), časně se objevují i pozitivita protilátek třídy IgE proti některým potravinovým alergenům, především proti proteinům mléka a vejce. Respirační projevy v podobě astmatu nebo alergické rýmy přicházejí o něco později a jsou častější u jedinců, u nichž byly již dříve zaznamenány i jiné projevy alergie. Tak je možno např. ekzém interpretovat jako rizikový faktor pro vznik astmatu.

Souvislost astmatu s projevy alergické senzibilizace je v dětském věku značná a většina dětí, které astmatem trpí, má i nějakou další formu alergického onemocnění. Na rozdíl od dospělých není tak časté tzv. nealergické astma, tj. astma, u kterého není možno jasnou alergickou reakci prokázat. Přesto se i v dětském věku setkáváme s některými dětmi, které mají jasné projevy astmatu a průduškové hyperreaktivity, a žádné známky alergické senzibilizace se u nich prokázat nedaří. U těchto dětí jde nejčastěji o projevy hyperreaktivity průdušek na podkladě prodělané virové infekce. V této roli se nejčastěji uplatňují respirační syncytiální viry (RSV) a rinoviry (RV). Po infekci RSV i RV byly popsány známky bronchiální hyperreaktivity přetrvávající i řadu let, prognóza takových projevů je však vcelku příznivá a je možno očekávat tendenci k postupnému snížení až vymizení známek hyperreaktivity, a tím i k ústupu příznaků.

Podrobnější studie využívající bioptických vyšetření průduškové sliznice nebo dlouhodobého sledování funkčních změn s analýzou reverzibility obstrukční poruchy ukazují, že i u dětského astmatu ve všech jeho typech a stupních závažnosti vznikají některé chronické remodelační změny v průduškové stěně, které vedou k trvalým změnám vlastností průdušek a jejichž reverzibilita je sporná [19,20]. Tyto změny byly zjištěny i u malých dětí a batolat a nebyly prokázány jen ve velmi časných fázích astmatu u kojenců [21]. Lze tak soudit, že mohou vznikat již velmi brzy po nástupu prvních obtíží, v časném dětském věku. To jen potvrzuje potřebu časného rozpoznání astmatu u velmi malých dětí, kde lze předpokládat i příznivé ovlivnění průběhu nemoci včasným léčebným zásahem.