

Obsah

Farmakoterapie asthma bronchiale u dětí.....	1
Ivabradin – zahájeno celoevropské přehodnocení.....	4

FARMAKOTERAPIE ASTHMA BRONCHIALE U DĚTÍ – 1. ČÁST

Úvod

Asthma bronchiale (AB) je nejčastější chronické onemocnění plic v dětském věku s proměnlivou obstrukcí dýchacích cest, bronchiální hyperreaktivitou a pískoty/kašlem vyvolanými probíhajícím zánětem se širokou škálou forem tohoto onemocnění a různou závažností, průběhem i odpovědí na léčbu. V průběhu dětského věku byly vyzorovány zlomové mezníky ve vývoji tohoto onemocnění, a to v 5. roce a 12. roce života, kdy se mění klinický obraz i epidemiologické charakteristiky období života. Proto se v doporučeních léčby astmatu u dětí vymezuje léčba v prvních letech života a dětí starších 5 let. V některých doporučeních léčby se vyčleňuje specifický přístup v prvních třech letech věku dítěte. I léčba astmatu u dětí je vedená podle fenotypů (což jsou charakteristiky nesouvisející přímo s mechanismy onemocnění). Pro jednoznačné vymezení jednotlivých fenotypů je třeba ale ještě prokázat další specifické ukazatele s detailnějším pochopením patofyziologických a patogenetických mechanismů probíhajících v dýchacích cestách^{1/}.

Další individualizace léčby je možná při rozlišení jednotlivých endotypů, díky kterým odlišíme skupiny pacientů s podobnými molekulárními mechanismy v odpovědi na léčbu^{2/}.

V současné době je v České republice prevalence asthma bronchiale asi 8 % v celé populaci a u dětí je vyšší než 10 %.

Etiologie a patogeneze astmatu

V posledních 20 letech byla prokázána jako jeden z rizikových faktorů vzniku asthma bronchiale rodinná či osobní genetická predispozice k rozvoji atopie (tvorbě specifických protilátek třídy IgE). V současné době je známo více než 180 míst na lidském genomu, které se mohou podílet na spuštění imunopatologických mechanismů podílejících se na rozvoji AB. Jedním z možných dalších klíčových momentů vývoje ovlivňujícího následný rozvoj vlastního onemocnění se jeví narušení komunikace mezi epitelálními a mezenchymovými buňkami a zahájení strukturálních změn (přestavby) stěny dýchacích cest (DC), vznikajících jejich různorodým poškozením a přestavbou probíhající v procesu vyhojování, jdoucí ruku v ruce se změnami zastoupení hladkých svalů a jejich reaktivity.

Za klíčový mechanismus patogeneze astmatu se u více než 90 % dětí považuje zánět vyvolaný I. typem imunopatologické reakce – mediované IgE protilátkami a rozvoj alergického eozinofilního zánětu, zprostředkovaného Th2 lymfocyty. Při opakovaném

kontaktem s alergenem, který může přemostit dvě molekuly IgE a v žírné buňce, se spustí proces degranulace a uvolnění mnoha mediátorů. Vzniklé leukotrieny vyvolají stahy hladkého svalstva průdušek, hypersekreci hlenu a vazodilataci, zvýšenou permeabilitu, jež jsou příčinou edému, a vše se podílí na obstrukci dýchacích cest. U dětí je její tíže ještě umocněná užším průsvitem DC v prvních letech života.

Dominantní buňkou této formy zánětu jsou u většiny dětí eozinofily. Uvolněný eozinofilní hlavní bazický protein (MBP) vyvolává poškození epitelu v dýchacích cestách a je jedním z faktorů vyvolávajících hyperreaktivitu DC charakteristickou pro asthma bronchiale.

Typickým příznakem astmatu je reverzibilní obstrukční porucha a záchvaty neproduktivního kašle, často v nočních a ranních hodinách. Dušnost se objevuje po tělesné zátěži, během virové infekce, po kontaktu se zvířaty či pobytu v zakouřeném prostředí atd. Vlivem opakované stimulace dochází k rozvoji chronického zánětu, na němž se aktivně podílejí T-lymfocyty, neutrofilové a trombocyty. Následně dochází k hypertrofii hladkého svalstva, hyperplazii pohárkových buněk a remodelaci stěny dýchacích cest včetně novotvorby cév.

Proliferace fibroblastů, zvýšené ukládání kolagenu, fibronektinu a tenascinu do intersticia přilehlého k vrstvě epitelu (ztluštění bazální membrány, resp. lamina reticularis bazální membrány), hyperplazie pohárkových buněk a slizničních žlázek, hypertrofie a hyperplazie myofibroblastů jsou podstatou přestavby dýchacích cest – morfologickým znakem astmatu. Samotná přestavba může být průvodním znakem již v časném stadiu rozvoje onemocnění v prvních letech života dítěte. Chronický zánět a přestavba mohou probíhat i nezávisle na sobě^{3/}.

Zánětlivé změny v dýchacích cestách vyvolávají hyperreaktivitu dýchacích cest, tj. stav, kdy průdušky reagují funkčními změnami na řadu podnětů, které se u zdravých jedinců neuplatní, např. na nespecifické podněty a virové infekce, u alergiků na specifické alergeny. Jejím klinickým důsledkem je zvýšená cirkadiální variabilita průsvitu průdušek a projevy bronchokonstrikce jako reakce na řadu běžných podnětů (inhalace studeného vzduchu, zátěž, smích atd.). Bronchoprovokačními testy s nespecifickými antigeny (histaminem a metacholinem) můžeme prokázat hyperreaktivitu dýchacích cest. Minimální aktivitu zánětu můžeme prokázat i v bezpříznakovém období.

Klinické příznaky

Obstrukce dýchacích cest je většinou příčinou těchto klinických příznaků asthma bronchiale u dětí:

- kašle po námaze a v průběhu noci
- pískotů nejvíce slyšitelných ve výdechu, které mohou být přítomné v obou fázích dechového cyklu.

Těžší forma obstrukce vyvolává dušnost a při další progresi až hypoxii organismu. Obstrukce se na počátku projeví kašlem, následně se objevuje zatahování mezižebří a jugula a nemocný omezuje své aktivity. Popsané příznaky se mohou rozvíjet postupně, nebo u akutní reakce při styku s vyvolávajícím alergenem nebo po tělesné zátěži velmi rychle.

I u dobře diagnostikovaného a léčeného astmatika se mohou objevit příznaky obstrukce dýchacích cest, a to hlavně v druhé polovině noci. Většinou dobře odpovídají na bronchodilatační léčbu a nejsou pro nemocného bezprostředně nebezpečné. Je nutné odlišit akutní exacerbaci onemocnění, která je závažným stavem a je u ní horší odpověď na léčbu^{4/}.

Klasifikace astmatu

Klasifikace astmatu vychází z dokumentů GINA (Globální iniciativa pro astma), kdy při stanovení tíže onemocnění se hodnotí projevy u nemocného před nasazením léčby, ev. intenzita léčby, která vede k dosažení určitého stavu.

Nejnovější klasifikace dle GINA hlavně hodnotí, jestli je nemoc pod kontrolou, nemocný nemá žádné omezení ve svých aktivitách a jeho život by se neměl lišit od života zdravých jedinců.

V současné době rozlišujeme u dětí 5 fenotypů astmatu:

1. Obstrukce dýchacích cest časná a jen přechodná, především u chlapců. Tyto děti mají dýchací cesty s menším průsvitem, a i proto více reagující na virové infekty se závažnější obstrukcí vyvolanou edémem a probíhající zánětem. Bez atopické dispoziční většinou postupně vymizí.
2. U nemocných po prodělané virové infekci (rinoviry) přetrvávají klinické příznaky obstrukce vyvolané zvýšenou úrovní bronchiální hyperreaktivitu po delší dobu. Nedojde-li k rozvoji obrazu alergie, příznaky u většiny nemocných jsou postupně méně časté, až odezní.
Tyto dva první fenotypy nejsou typem astmatu, i když přechodně vyžadují ke zvládnutí protiastmatickou léčbu. Jejich průběh lze však hodnotit jen retrospektivně.
3. Pozdně nastupující obstrukce. Nejčastěji se první příznaky obstrukce DC objevují v průběhu 3. roku života, současně většinou často s přítomnou atopickou dermatitidou objevující se v kojeneckém a časném batolecím věku, i alergickou rodinnou anamnézou. Děti této skupiny mají významně vyšší riziko přetrvávání astmatických potíží a vyžadují preventivní léčbu i léčbu trvalou.
4. Ponámahové astma.
5. Těžké intermitentní astma.

Tab. 1. Klasifikace astmatu podle tíže

Tíže	Léčba
intermitentní astma	RABA podle potřeby
lehké perzistující astma	nízká dávka IKS nebo nízká intenzita léčby
středně těžké perzistující astma	nízká až střední dávka IKS plus LABA nebo další extra léčba
těžké perzistující astma	vysoká intenzita léčby, tj. vysoká dávka IKS plus LABA a/nebo další extra léčba

RABA – inhalační beta₂-agonisté s rychlým nástupem účinku, IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační beta₂-agonisté s dlouhodobým účinkem

Tab. 2. Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly

A. Určení aktuální klinické kontroly						
Úroveň kontroly	Denní příznaky	Omezení aktivity	Noční příznaky/buzení	Potřeba úlevových léků	Funkce plic (FEV ₁ , PEF)	Exacerbace
Astma pod kontrolou (všechny znaky)	žádné (méně než 2x týdně)	žádné	žádné	žádná (méně než 2x týdně)	normální	žádné
Astma pod částečnou kontrolou (kterýkoliv ze znaků)	více než 2x týdně	jakékoliv	jakékoliv	více než 2x týdně	méně než 80 % NH nebo ONH	více než 1x za rok
Astma pod nedostatečnou kontrolou	více než 2x týdně	jakékoliv	jakékoliv	více než 2x týdně	méně než 60 % NH nebo ONH	1x v kterémkoliv týdnu
B. Určení budoucího rizika		riziko exacerbace, nestabilita, rychlý pokles funkce plic, nežádoucí účinky léků				
Znaky spojené se zvýšeným rizikem nežádoucích příhod v budoucnosti		nedostatečná klinická kontrola, časté exacerbace v posledním roce, hospitalizace pro astma vyžadující intenzivní péči, nízká hodnota FEV ₁ , expozice cigaretovému kouři, vysoké dávky antiastmatik				

FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, PEF – vrcholový výdechový průtok, NH – náležitá hodnota, ONH – osobní nejlepší hodnota

FARMAKOTERAPIE ASTHMA BRONCHIALE U DĚTÍ

Pro stanovení rizika rozvoje astmatu u dětí v prvních letech života se využívá klinického indexu rizika^{5,6/}.

V dokumentu PRACTALL^{7/} jsou fenotypy hodnocené na základě možných vyvolávajících faktorů: viry, zátěž, alergeny. Do heterogenní skupiny tzv. nevyřešeného astmatu jsou zařazeni pacienti s obstrukcí vyvolanou jinými příčinami.

V současné době se při dělení astmatu využívá dělení na endotypy na základě podobných molekulárních mechanismů patologických dějů probíhajících ve stěně průdušky.

Léčba asthma bronchiale u starších dětí

Asthma bronchiale je v současné době definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, a proto je základem terapie protizánětlivá léčba. Bronchodilatační léčba je symptomatická, a je proto léčbou jen akutních příznaků, které se objeví i přes zavedenou dlouhodobou kontrolující léčbu.

V patogenezi astmatu a v odpovědi na léčbu je velká heterogenita.

V algoritmu léčby astmatu musí být zahrnut jak individuální fenotyp, tak endotyp jedince s astmatem.

Současná léčba není schopná beze zbytku potlačit probíhající zánět, ale u většiny nemocných umožňuje snížit jeho aktivitu a vlastní astma dostat pod kontrolu. V léčbě jsou hlavně využívány kortikosteroidy pro jejich protizánětlivé vlastnosti, snižují infiltraci bronchiální stěny eozinofily, snižují exsudaci plazmy a sekreci hlenu. Zavedení inhalačních kortikosteroidů do léčby umožnilo moderní efektivní léčbu astmatiků.

Inhalační podávání cíleně připravených molekul kortikosteroidů do průdušek umožňuje podání bezpečných dávek u dětí v rozmezí 100–400 µg budesonidu denně nebo ekvivalentních dávek jiných léčivých látek (beklometason-dipropionát, flutikason-propionát, mometason-furoát, ciklesonid) s minimálními nežádoucími účinky. Nežádoucí účinky se mohou projevit u pacientů vyžadujících denní dávky nad 800 µg budesonidu. Nežádoucí

účinky jsou ale méně závažné ve srovnání se systémovým podáváním kortikosteroidů. Většina nemocných vyžaduje dlouhodobou inhalační léčbu, někteří trvale. Vlastní léčba se vede podle dosaženého stupně kontroly astmatu.

Pokud je astma pod kontrolou, snižuje se dávka inhalačních kortikosteroidů na 100–200 µg budesonidu denně, nebo je nahrazen antileukotrieny. U všech léčených dětí je třeba sledovat růstovou rychlost, u dětí s vyššími dávkami je riziko rozvoje katarakty. Riziko nežádoucích účinků kortikosteroidů zvyšuje paradoxně nesprávná léčba nízkými dávkami inhalačních kortikosteroidů, které nevedou ke kontrole astmatu, a která je příčinou častějších exacerbací dušností a tak vynucených vyšších dávek kortikosteroidů celkově.

U mírnějších forem astmatu, ponámahové dušnosti a v prvních letech života dětí jsou využívány antileukotrieny. Jsou to inhibitory receptorů cysteinylových leukotrienů, které vyvolávají více než 1 000× větší bronchokonstrikci než histamin, zvyšují tvorbu hlenu, edém průdušek a přestup buněk zánětu. Protizánětlivý účinek antileukotrienů je ale menší než u kortikosteroidů.

Kombinace inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě účinkujících beta₂-agonistů – LABA (flutikason se salmeterolem a budesonid s formoterolem) jsou možností dlouhodobé léčby astmatu u dětí ve školním věku. Přidání LABA ke kortikosteroidům má synergický protizánětlivý účinek. U předškolních dětí LABA paradoxně potlačují apoptózu eozinofilů a tím snižují protizánětlivou aktivitu kortikoidů v léčbě eozinofilního zánětu^{8/}.

Bronchodilatační léčba

Inhalační agonisté s rychlým nástupem účinku (salbutamol, fenoterol, terbutalin) stimulují beta receptory sympatiku a tím vyvolají dilataci bronchů, snižují cholinergní aktivitu a exsudaci plazmy, zvyšují mukociliární clearance, stabilizují membrány žírných buněk; jsou „záchrannou“ (rescue) léčbou ojedinělých dechových potíží, vyskytujících se přes zavedenou dlouhodobou protizánětlivou léčbu. Jejich účinek nastupuje během několika minut a přetrvává 4–6 hodin. Svým rychlým nástupem účinku se uvedeným látkám podobá formoterol, jehož účinek přetrvává

Tab. 3. Stupňová farmakoterapie astmatu u dětí starších 5 let a mladistvých

Stupeň	Specifikace	První volba	Alternativa
1	monoterapie	SABA	SAMA nebo perorální SABA nebo perorální LABA nebo perorální theofyliny s krátkodobým účinkem
2	monoterapie	IKS – nízká dávka	antileukotrien
3	kombinace – vyber jednu kombinaci	IKS – nízká dávka + LABA	střední nebo vysoká dávka IKS nebo nízká dávka IKS + antileukotrien nebo nízká dávka IKS + theofylin SR
4	kombinace – přidej další jeden nebo více léků	IKS – střední nebo vysoká dávka + LABA	+ antileukotrien + theofylin SR
5	kombinace – přidej jeden nebo oba léky	farmakoterapie korespondující se stupněm 4	+ kortikosteroidy per os – nízká dávka + anti-IgE

SABA – inhalační beta₂-agonisté s rychlým nástupem účinku, SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem (ipratropium-bromid), IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační beta₂-agonisté s dlouhodobým účinkem, SR – s pomalým uvolňováním

IVABRADIN – ZAHÁJENO CELOEVROPSKÉ PŘEHODNOCENÍ

12 hodin. Slabší bronchodilatační účinek má i anticholinergikum ipratropium-bromid.

Bronchodilatační léky jsou určeny jen k užití dle potřeby a ne k dlouhodobé pravidelné léčbě. Počet jejich aplikací nás informuje o kontrole astmatu. U těžších forem astmatu se k pravidelné protizánětlivé léčbě přidávají theofylinové přípravky s dlouhodobým účinkem, které vyvolávají inhibici fosfodiesterázy a tím zvýšení koncentrace cAMP, bronchodilataci, stimulaci bránice i dechového centra, snižují plicní cévní rezistenci a zvyšují perfuzi myokardu.

Léčba exacerbace

Akutní exacerbace astmatu je stav, kdy dojde k rozvoji závažnějších dechových příznaků, které nevymizí po podání „záchranné“ úlevové léčby. Může vzniknout náhle po expozici vyvolávajícím alergenem nebo se stav zhoršuje postupně během několika dnů s narůstajícím omezením aktivity pacienta, záchvaty kašle až do obrazu těžké

dušnosti. Každý nemocný s astmatem by měl mít stanovený doporučený plán úpravy léčby ke zvládnutí exacerbace, u dětí rodiče.

Léčba akutní exacerbace astmatu se obvykle zahajuje podáním 4 aplikací inhalačního salbutamolu každých 20–30 minut. Pokud nedojde aspoň k částečné úpravě již po prvních inhalačních dávkách, podáváme kortikosteroidy per os v dávce 0,5–1 mg prednisonu na kg hmotnosti, nejvýše 60 mg na dávku. Pokud dojde k úpravě stavu, je možno dle návodu lékaře prodlužovat interval podávání RABA. Dle vývoje a závažnosti je možné opakovat systémové podání kortikosteroidů. Pacient se vždy musí spojit s lékařem a domluvit se na dalším postupu.

Pokud není odpověď na léčbu dostatečná nebo pacient již dříve prodělal exacerbace se závažným průběhem, měl by být hospitalizován. Při hospitalizaci jsou podány vyšší dávky RABA a kortikosteroidy i.v., ev. zahájena oxygenoterapie.

IVABRADIN – ZAHÁJENO CELOEVROPSKÉ PŘEHODNOCENÍ

Evropská léková agentura (EMA) zahájila přehodnocení užívání ivabradinu (Procoralan/Corlantor), používaného k symptomatické léčbě dospělých s chronickou stabilní anginou pectoris a chronickým srdečním selháním.

Přehodnocení bylo zahájeno na základě předběžných výsledků studie SIGNIFY, která hodnotila, jestli léčba ivabradinem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční snižuje frekvenci výskytu kardiovaskulárních příhod (např. infarkt myokardu) ve srovnání s placebem. Pacienti ve studii dostávali dávku až 10 mg ivabradinu dvakrát denně, což je vyšší dávka než současně schválená maximální denní dávka (7,5 mg dvakrát denně). Výsledky prokázaly nízké, ale významné zvýšení kombinovaného rizika kardiovaskulárního úmrtí anebo nefatálního srdečního infarktu v podskupině pacientů se symptomatickou anginou pectoris (Klasifikace kanadské kardiovaskulární společnosti – CCS, třída II–IV).

EMA vyhodnotí dopad nejnovějších informací ze studie SIGNIFY na poměr přínosů a rizik ivabradinu a vydá doporučení,

zda registrace přípravku má být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena v celé EU. Přehodnocení bylo zahájeno na žádost Evropské komise.

SÚKL doporučuje lékařům, aby do závěru evropského přehodnocení používali ivabradin s opatrností dle schválených doporučení pouze u pacientů, kteří nemohou užívat betablokátory, nebo v kombinaci s betablokátory, pokud jejich účinek není dostatečný. Doporučená úvodní dávka je 5 mg ivabradinu 2× denně, později může být zvýšena na max. 7,5 mg 2× denně. Klidová tepová frekvence před léčbou pod 60 tepů/min je kontraindikací zahájení léčby. Pokud se v průběhu léčby sníží srdeční frekvence pod 50 tepů/min nebo pacient cítí příznaky bradykardie (závratě, únava, hypotenze), dávka musí být snížena, event. léčba ukončena.

Přípravky Procoralan a Corlantor jsou registrovány centralizovanou procedurou od 25. 10. 2005. V České republice je obchodován pouze přípravek Procoralan. Souhrn údajů o přípravku Procoralan je dostupný na www.sukl.cz.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

