

MODERNÍ DIAGNOSTIKA A LÉČBA BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU U DĚTÍ

doc. MUDr. Vít Petru, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, v němž se účastní mnoho buněk a buněčných působků. Chronický zánět způsobuje průvodní zvýšení průduškové reaktivity, které vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, převážně v noci a časně ráno. Tyto stavy jsou obvykle provázeny rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po léčbě. Diagnostika astmatu v dětském věku může představovat mimořádně obtížný problém, zejména proto, že občasné pískoty a kašel jsou jedny z nejčastějších příznaků provázejících dětské nemoci, zvláště u dětí mladších tří let. Při tvorbě léčebného plánu musí být zohledněna tíže onemocnění konkrétního pacienta, přínos, rizika, dostupnost léčby i možnosti zdravotní péče.

Klíčová slova: asthma bronchiale, alergie, diagnóza, terapie.

MODERN DIAGNOSIS AND THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic inflammation causes an associated increase in airway hyperresponsiveness that leads to recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing, particularly at night or in the early morning. These episodes are usually associated with widespread but variable air-flow obstruction that is often reversible either spontaneously or with treatment. Diagnosis of asthma in children can present a particularly difficult problem, largely because episodic wheezing and cough are among the most common symptoms encountered in childhood illnesses, particularly in children under three years. In developing a treatment plan, factors such as the severity of the individual patient's asthma, the benefits, risks, and availability of each treatment and the characteristics of the health care system need to be considered.

Key words: bronchial asthma, allergy, diagnosis, therapy.

Pediatr. pro Praxi, 2006; 4: 194–200

Úvod

Astma bronchiale je nejčastějším chronickým onemocněním 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 ve škole či zaměstnání, tak z hlediska přímých nákladů na léčebně-preventivní péči (9). Vzniká v každém věku, proto už i kojeneček může mít symptomy této nemoci. Jeho podstatou je chronický zánět dýchacích cest, spojený s bronchiální hyperreaktivitou a přestavbou stěny průdušek. Projevuje se opakovanými epizodami pískotů, dušnosti, kašle a pocitu tíže na hrudi (5). Na jeho vzniku se podílejí dědičné faktory a vlivy prostředí. Především u dětí je nejdůležitějším etiopatogenetickým faktorem alergie, proto nárůst prevalence astmatu kopíruje nárůst výskytu alergických chorob. V České republice tvoří v současnosti alergici celou jednu čtvrtinu populace a astmatem trpí kolem 8 procent lidí. Přitom výskyt dětského astmatu je ještě vyšší (15). Dvě třetiny všech diagnostikovaných případů astmatu spadají do dětského a dorostového věku, v dětství převažuje výskyt astmatu u chlapců v poměru 2:1 ve srovnání s děvčaty, v dospělosti se tento poměr převrací v neprospěch ženského pohlaví. Úmrtnost na dětské astma je velmi nízká a neustále klesá (0,1–0,5/100 000). Přibližně třem čtvrtinám úmrtí by se dalo zabránit při správně prováděné diagnostice a léčbě. V té by měl být kladen důraz především na dlouhodobou preventivní a protizánětlivou terapii (9).

Diagnostika

Anamnéza hraje v diagnóze astmatu velmi důležitou roli. Poměrně snadná je tehdy, když existují údaje o záchvatech nebo stavech výdechové dušnosti, vyvolaných stykem s alergenem nebo některými dráždivými látkami. Někdy je projevem astmatu dusivý nebo dráždivý kašel, vyskytující se při fyzické zátěži nebo přechodu z tepla do zimy či naopak. Podobně i záchvatovitý kašel, přicházející v noci nebo ráno, bez přítomnosti infektu, bývá předzvěstí rozvoje typických projevů astmatu. Současný výskyt atopické dermatitidy, alergické rýmy nebo jiných alergických projevů, sezonní variabilita potíží nebo současná pozitivita rodinné alergické anamnézy mohou pomoci v diagnostické rozvaze (9). Diagnózu astmatu je obtížné stanovit v raném dětském věku, přehled některých diagnostických kritérií je uveden v tabulce 1.

Fyzikální vyšetření pomůže pouze v případě akutních příznaků, kdy při auskultaci plic je slyšet typický poslechový nálezh obstrukčních fenoménů (pískoty, vrzoty). V období klidu, když je pacient bez dušnosti, je však tento nálezh normální. Pouze v případech chronicky rozvinutých změn může být při-

tomen trvalý spastický nálezh a známky hyperinflace (soudkovitý hrudník).

Funkční vyšetření plic má významné místo v diagnostice, ale i toto vyšetření bývá u lehkých forem nemoci v klidové fázi normální. Nejjednodušší formou je měření vrcholové výdechové rychlosti (PEF, peak expiratory flow) pomocí výdechoměru. Jedná se sice pouze o orientační vyšetření, ale jeho výhodou je to, že si pacient sám doma může snadno a jednoduše monitorovat svůj aktuální stav a podle změn naměřených hodnot je pak možno medikamentózně reagovat. Standardní funkční vyšetření je prováděno metodou křivky průtok-objem, kdy typickým nálezhem obstrukce bývá snížení jednovteřinového výdechového objemu (FEV1) pod 80 % normy. Kromě nejtěžších forem bývá obstrukce u astmatu reverzibilní, což se dá potvrdit bronchodilatačním testem. Pacientovi se podá inhalační cestou přes nástavce 400 µg salbutamolu a za 30 minut provedená spirometrie v případě pozitivní reakce prokáže vzestup FEV1 minimálně o 12 % ve srovnání s výchozí hodnotou (16). Někdy je zapotřebí provést i bronchoprovokační testy sloužící k průkazu přítomnosti

Tabulka 1. Kritéria svědčící pro astma u malých dětí

Diagnóza astmatu je pravděpodobná

- rodinná alergická zátěž
- jiné alergické onemocnění dítěte
- noční kašel
- kašel po tělesné zátěži nebo při smích
- nástup příznaků bez přítomnosti infektu
- příznivá odpověď na léčbu beta-2 mimetiky

Tabulka 2. Rozdělení antiastmatik
Antiastrmatika rychle účinná (úlevová)
beta-2 mimetika s krátkodobým účinkem (SABA) a formoterol anticholinergika metylantiny s krátkodobým účinkem perorální nebo injekční kortikosteroidy
Antiastrmatika preventivní (profylaktická)
inhalační kortikosteroidy antileukotrieny beta-2 mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA) kromony metylantiny s dlouhodobým účinkem anti-IgE protilátky
Tabulka 3. Léčba akutního stavu
Počáteční léčba
• inhalace beta-2 mimetika s krátkodobým účinkem event. jeho kombinace s ipratropium bromidem
Další léčba
Mírný záchvat, dobrá odpověď na léčbu:
• pokračuje inhalace výše uvedených léků každé 4 hodiny po dobu 1 až 2 dní
Středně těžký záchvat, neúplná odpověď na léčbu:
• pokračuje výše uvedená léčba • přidat kortikoidy per os • pravidelně kontrolovat pacienta event. konzultovat léčbu s odborným lékařem
Těžký záchvat, špatná odpověď:
• pokračuje výše uvedená léčba, opakovaně podávat inhalační beta-2 mimetika • inhalace kyslíku • urychlený transport na jednotku intenzivní péče
Tabulka 4. Strategie stupňovité preventivní léčby astmatu
Stupeň 1 – intermitentní astma: žádná léčba
Stupeň 2 – lehké perzistující astma:
inhalační steroidy – nižší dávky (nebo antileukotrieny, nebo cromony, nebo retardované teofyliny)
Stupeň 3 – středně těžké perzistující astma:
inhalační steroidy – vyšší dávky nebo inhalační steroidy – nižší dávky + beta-2 mimetika s retardovaným účinkem, nebo + antileukotrieny nebo + retardované teofyliny
Stupeň 4 – těžké perzistující astma:
inhalační steroidy (vysoké dávky) + jedna či více možností: orální steroidy beta-2 mimetika s retardovaným účinkem retardované teofyliny antileukotrieny anti – IgE protilátky (u dospělých)

bronchiální hyperreaktivitu. K tomu lze užít např. inhalaci metacholinu či histaminu, event. fyzickou zátež provokovanou během v přírodě, v laboratoři (běhátka) nebo na bicyklovém ergometru. U nespolupracujících nemocných a dětí do 4 až 6 let toto klasické funkční vyšetření nelze provést. V posledních letech se ale i u nás začíná používat měření odporu dýchacích cest pomocí *impulzní oscilometrie*.

Analýza vydechovaného vzduchu, ať už průkazem oxidu dusnatého (NO) nebo některých ukazatelů v kondenzátu vydechovaného vzduchu, může pomoci při diagnostice astmatu.

Oxid dusnatý je významný nespecifický mediátor zánětu. Je prokázáno, že neléčení astmatici mají zvýšené hladiny ve srovnání se zdravými a s těmi astmatiky, kde je jejich astma pod kontrolou (2). Je také známo, že existuje diurnální variabilita v množství NO, kdy při ranním měření je asi o 10 procent vyšší než večer (14). Vyšetření je možné provádět nejen při ambulantních kontrolách, ale i v domácích podmínkách, kdy může sloužit k monitorování stavu pacienta. Je jednoduché, neinvazivní, s okamžitě známým výsledkem. Používá se k němu malý přenosný analyzátor, detekující tzv. frakci oxidu dusnatého ve vydechovaném

vzduchu (FENO) pomocí elektrochemického senzoru. Jediným problémem je poměrně vyšší pořizovací cena přístroje. Za normální hodnoty je možno považovat koncentraci do 20 ppb, u dětí i méně.

V kondenzátu vydechovaného vzduchu je možné prokazovat nitrity, nitráty, leukotrieny, eozinofilní kationický protein (ECP) i další složky, event. měřit jeho pH. Tyto diagnostické postupy však zatím stále zůstávají v oblasti výzkumu (3, 8).

Poměrně jednoduchou diagnostickou metodou sloužící k ozřejmění aktivity zánětu u astmatu je **vyšetření indukovaného sputa**. Získává se po inhalaci hypertonického roztoku NaCl, která navodí zvýšenou tvorbu sputa. Procentuální zastoupení eozinofilů ve sputu poměrně dobře koreluje s ventilačními parametry a klinickým skóre příznaků (12).

Protože v dětském věku vzniká astma většinou na podkladě alergie, je vždy vhodné provést **vyšetření alergologické**, diagnóza astmatu však na něm není založena (16). Pomocí kožních testů se prokáže druh a intenzita alergie, ze vzorku odebrané krve se určí hladina celkového a specifického IgE, případně zvýšení sérové hladiny eozinofilního kationického proteinu (ECP). Toto zvýšení může v některých situacích signalizovat míru aktivity eozinofilního zánětu (6, 17).

Diferenciálně diagnosticky je nutno v pediatrii především odlišit recidivující obstrukční bronchitidu, bronchiolitidu, aspiraci cizího tělesa, plicní symptomy gastroezofageálního refluxu, anomálie dýchacích cest, cystickou fibrózu a další.

Léčba astmatu

Komplexní léčba dětského astmatu v sobě zahrnuje nejen farmakoterapii, ale také eliminaci kontaktu s vyvolávající příčinou potíží, a při průkazu alergické etiologie i specifickou alergenovou imunoterapii (hyposenzibilizaci). Nesmí se zapomínat ani na další léčebné postupy, jako je klimatická léčba lázeňská, přímořská, speleoterapie, rehabilitace, psychoterapie apod. Každé dítě s perzistujícím astmatem má být léčeno podle dlouhodobého terapeutického plánu.

Základem léčby astmatu je **farmakoterapie**. Rozlišujeme dvě skupiny léků, z nichž první tvoří léky rychle působící, uvolňující obstrukci dýchacích cest (tzv. úlevové), do druhé skupiny patří farmaka preventivní s účinkem profylaktickým (tabulka 2). Nejvhodnější aplikační cestou v obou případech je cesta inhalační, kdy lék je podáván pomocí aerosolového dávkovače, nebulizátoru nebo práškového inhalátoru. Pro správný způsob inhalace aerosolu je vhodné lék vdechovat přes speciální nástavec (spacer). Volba inhalačního systému závisí na věku a schopnosti pacienta spolupracovat. Významnou novinkou posledních let je náhrada freonových hnacích plynů CFC (chlorofluorocarbon) v dozovaných aerosolech bezfreonovými plyny HFA (hydrofluoroalkan). Změna hnacího plynu

Tabulka 5. Srovnání některých generických a firemních názvů antiastmatik

Generický název	Firemní název
Aminofyllin	Aminophyllin, Pharophyllin, Syntophyllin
Beklometazon	Aldecin, Becloforte, Beclomet, Clenyl, Ecobec
Budesonid	Budair, Giona, Miflonid, Pulmax, Pulmicort
Budesonid + formoterol	Symbicort
Ciclesonid	Alvesco
Fenoterol	Berotec
Fenoterol + ipratropium	Berodual
Flutikazon	Flixotide
Flutikazon + salmeterol	Duaspir, Seretide
Formoterol	Foradil, Formoterol, Formovent, Oxis
Ipratropium	Atrovent
Klenbuterol	Spiropent
Montelukast	Singulair
Nedocromil	Tilade Mint
Omalizumab	Xolair
Prokaterol	Lontermin
Salbutamol	Buventol, Ecosal, Salbutamol, Ventolin
Salmeterol	Serevent
Teofylin	Afonilum, Euphyllin, Spophyllin, Theoplus
Terbutalin	Bricanyl
Zafirlukast	Accolate

mění charakter inhalovaného aerosolu a u inhalačních kortikosteroidů (beklometazon) vede ke zlepšení průniku léku do plic, takže výsledkem je možnost snížení potřebné léčebné dávky (7). Schéma léčby akutního stavu a strategie stupňovité preventivní léčby astmatu uvádějí tabulky 3 a 4. Přehled generických a firemních názvů farmak je uveden v tabulce 5.

Beta-2 mimetika stimulují betareceptory sympatiku a tím působí dilataci bronchů. Snižují cholinergní reflexy a exsudaci plazmy. Zvyšují mukociliární clearance, stabilizují membrány žírných buněk. Krátkodobě účinná beta-2 mimetika jsou dostupná v inhalačních, perorálních a injekčních formách. Aplikují se většinou nepravidelně, podle potřeby, při dušnosti. Nejúčinnější je inhalační podání, u aerosolových forem nejlépe pomocí nástavců. Patří sem salbutamol, fenoterol a terbutalin. Dlouhodobě účinná beta-2 mimetika existují v inhalačních a perorálních formách a jsou vhodná pro léčbu nočního astmatu nebo jako doplněk protizánětlivé preventivní terapie těžších typů nemoci. Z inhalačních preparátů má rychlejší nástup účinku formoterol než salmeterol (1, 5).

Anticholinergika inhibují působení acetylcholinu na muskarinové receptory, tlumí takto vyvolanou bronchokonstrikci a snižují vagový tonus. Užívají se jako doplněk léčby v akutním stavu nebo tam, kde je léčba sympatomimetiky kontraindikována. U nás je k dispozici ipratropium bromid, samostatně nebo v kombinaci s fenoterolem (9).

Metyl xantiny inhibují fosfodiesterázu, a tím zvyšují koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu. Působí bronchodilataci, stimulaci bránice i dechového centra, snižují cévní plicní rezistenci a zvyšují perfuzi myokardu. Mají i mírný účinek protizánětlivý a imunomodulační. Povolují však tonus dolního jícnového svěrače, a tím mohou navodit vznik gastroezofageálního refluxu. Při dlouhodobé léčbě je vhod-

né monitorovat jejich sérovou hladinu. Na našem trhu existuje buď teofylin ve formě tablet s retardovaným účinkem, nebo aminofyllin v injekcích, perorální formě – včetně retardované, i jako čípky (1, 5).

Kortikosteroidy působí supresi rozvoje zánětu, snižují infiltraci bronchiální stěny eozinofily, snižují exsudaci plazmy a sekreci hlenu. Velmi účinná a relativně bezpečná je inhalační aplikace. V denních dávkách do 200 µg nemají žádné vedlejší účinky, při inhalaci 800 µg/den a více mohou při dlouhodobé aplikaci přechodně zpomalit růst u dětí, ovlivnit funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledvina a kostní denzitu (13, 18). Nástup jejich účinku je pomalý, přesto v systémové aplikaci (p. os., i. v.) se užívají i při léčbě akutního astmatu. Zcela v popředí však stojí léčba inhalační, profylaktická, u perzistujících forem nemoci. K dispozici jsou léky beklometazon, budesonid, flutikazon a ciclesonid (pro děti nad 12 let). Ciclesonid je zcela nová molekula, má nejlepší bezpečnostní profil ze všech v současnosti užívaných inhalačních steroidů, nepůsobí ani ve vysokých dávkách supresi endogenní produkce kortizolu. Podává se v jedné denní dávce (10).

Existují i kombinované preparáty inhalačního steroidu a dlouhodobě působícího beta-2 mimetika (flutikazon + salmeterol a budesonid + formoterol), v našich podmínkách určené k terapii středně těžkého a těžkého astmatu tam, kde astma není pod plnou kontrolou při podávání inhalačního kortikosteroidu v nízké až střední dávce a dobré spolupráci pacienta. Je prokázáno, že při užití těchto přípravků dochází ke vzájemné potenciaci účinků jejich jednotlivých složek stimulací příslušných buněčných receptorů (5, 9, 16).

Kromony stabilizují membrány žírných buněk, bazofilů a eozinofilů, ovlivňují tok kalciových iontů těmito membránami a inhibují uvolnění mediátorů. Jejich protizánětlivý účinek je však ve srovnání se ste-

roidy slabší (4, 9, 16). Užívají se pouze v inhalační formě, více u dětí než u dospělých, a u nich především u lehkých forem nemoci (nedokromil sodný).

Antileukotrieny tlumí účinek prozánětlivých mediátorů, leukotrienů, uvolňovaných z buněčných membrán žírných buněk, eozinofilů a dalších. Tyto mediátory působí silnější bronchokonstrikci než např. histamin, zvyšují sekreci hlenu i cévní permeabilitu a zvyšují množství eozinofilů ve stěnách bronchů. Montelukast a zafirlukast jsou antagonisty jejich receptorů. Výhodou je perorální aplikace, montelukast stačí podávat jednou denně, nezávisle na jídle, a je možno jej ordinovat i dětem již od 2 let věku (v České republice od 3 let). Jsou indikovány k profylaxi lehkých a středně těžkých forem perzistujícího astmatu, astmatu aspirinového a provokovaného námahou (1, 5, 9, 16).

Alergenovou imunoterapii (hyposenzibilizaci) je vhodné zařadit do léčby astmatu v případě průkazu alergie pylové, roztočové, plísňové nebo zvířecí. Léčba má trvat 3 až 5 let. Podmínkou dobré účinnosti je používání standardizovaných alergenů. Jedná se o léčbu, zasahující svým mechanismem přímo do procesu alergizace. Dochází k přesmyku z převahy cytokinové produkce pocházející z Th2 buněk na tvorbu cytokinů produkovaných buňkami Th1 (interleukin -12, interferon gama). Tím se snižuje tvorba protilátek typu IgE, mediátorů a dalších působků a zvyšuje se tvorba protizánětlivého cytokinu IL 10, interferonu gama, TNF a jiných (5). Sublinguální aplikace, preferovaná především u malých dětí, je dle některých autorů stejně účinná jako léčba subkutánní.

V posledních letech je imunoterapie astmatu rozšiřována o léčbu humanizovanými monoklonálními **anti-IgE protilátkami** (omalizumab). Působí zábranu vazby IgE na receptory na buňkách a snižují jeho produkci. Jsou účinné v terapii těžkého perzistujícího alergického astmatu a zatím se používají pouze u dospělých (11). Tato léčba ještě u nás není k dispozici.

Nedílnou součástí antiastmatické terapie jsou **režimová opatření**. *Eliminace alergenů* u alergického astmatu je snadněji proveditelná v případě alergie na peří ptáků nebo zvířecí srst, event. na léky či některé složky potravin, obtížnější u alergie roztočové a v případech přecitlivělosti na pyly a vzdušné plísně. Důležité je i vytvoření zdravého domácího prostředí, pravidelné větrání a úklid. *Klimatická léčba* (lázně, pobyty v jeskyních, u moře a ve vysokohorském prostředí) spolu s některými dalšími postupy (léčba gastroezofageálního refluxu, rehabilitace, akupunktura, psychoterapie apod.) dotvářejí komplex léčebných antiastmatických opatření.

doc. MUDr. Vít Petřů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: vit.petru@homolka.cz

Literatura

1. Apter AJ, Szeffler SJ. Advances in adult and pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 407–414.
2. Čáp P, Pehal F, Petrů V. Hodnocení NO ve vydechovaném vzduchu a dalších ukazatelů zánětu v jeho kondenzátu. *Alergie* 2003; 5, Suppl. 1: 39–40.
3. Čáp P, Pehal F, Petrů V, et al. Vyšetření leukotrienů v kondenzátu vydechovaného vzduchu u nemocných astmatem a CHOPN. *Alergie* 2002; 1: 15–22.
4. Čáp P. Kromony dnes. *Alergie* 2003; 5: 55–58.
5. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2004.
6. Gutová V. Eozinofilní kationický protein jako ukazatel diagnózy a léčby astmatu u dětí. *Alergie*; 2003; 5, Suppl.1: 29–31.
7. Harrison LI, Soria I, Cline AC et al. Pharmacokinetic differences between chlorofluorocarbon and chlorofluorocarbon-free metered dose inhalers of beclomethasone dipropionate in adult asthmatics. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 1235–1240.
8. Chládková J, Krčmová I, Chládek J et al. Validation of nitrite and nitrate measurements in exhaled breath condensate. *Respiration* 2006; 73: 173–179.
9. Kašák V. *Asthma bronchiale*. Praha 2005: Jessenius Maxdorf. 148 s.
10. Kašák V. Ciclesonid. *Farmakoterapie* 2006; 1: 21–28.
11. Louis R. Anti-IgE: A significant breakthrough in the treatment of airway allergic diseases. *Allergy* 2004; 59: 698–700.
12. Panzner P, Malkusová I, Hraško V. Indukované sputum v časně diagnostice astmatu. *Alergie* 2006; 8, Suppl. 1: 52–54.
13. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55: 16–33.
14. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC et al. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 189–193.
15. Pohunek P. Výskyt bronchiálního astmatu ve světě a u nás. *Alergie*; 2003; 5, Suppl. 1: 7–14.
16. Salajka F, Konštatský S, Kašák V. *Asthma bronchiale*. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. CDP-PL Praha 2005. 10 s.
17. Wolthers OD. Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003, 14: 248–254.
18. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. *Allergy* 2004; 59: 1193–1197.