

Farmakoterapie asthma bronchiale

Mgr. Martina Kottová,
PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.,
PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Astma je chronické zánětlivé respirační onemocnění, jehož prevalence v posledních padesáti letech stoupá v rozvojových i rozvinutých zemích. Příčina je pravděpodobně komplexní – přibývá atopických dětí, mění se životní styl i životní prostředí (alergeny, kouření, průmysl, změny klimatu). Tento článek je zaměřen na bronchiální astma, jeho příčiny a léčbu. V dlouhodobé terapii astmatu se používají protizánětlivé působící preventivní antiastmatika (zejména inhalační kortikosteroidy, β_2 sympatomimetika s dlouhodobým účinkem, kromony a antileukotrieny), pro zvládnutí akutních exacerbací jsou určena rychle účinná bronchodilatancia (inhalační sympatomimetika s rychlým nástupem účinku, inhalační anticholinergika, systémové kortikosteroidy, metylxantiny). U jednotlivých skupin léčiv je stručně charakterizován mechanismus účinku a jsou uvedena konkrétní registrovaná léčiva. Klíčová slova: asthma bronchiale, farmakoterapie astmatu, preventivní antiastmatika, rychle účinná bronchodilatancia.

Patofyziologické změny při asthma bronchiale

Astma bronchiale je definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, kde hrají roli mnohé buňky a buněčné působky. Chronický zánět je spojen s průduškovou hyperreaktivitou a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíhy na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno. Tyto epizody jsou obvykle spojeny s variabilní obstrukcí, která je často reverzibilní buď spontánně, nebo vlivem léčby. Prevalence astmatu celosvětově vzrůstá, podle současných odhadů choroba postihuje asi 300 milionů osob. V posledních desetiletích dochází k nárůstu prevalence především u dětí a mladistvých (5).

Při vzniku astmatu hrají roli jak genetické, tak vnější faktory. Vznik astmatu velmi pravděpodobně souvisí se zvýšeným kontaktem s alergeny v novorozeneckém a kojeneckém věku; toto riziko se navíc stupňuje spolu s rodinnou predispozicí (3).

Základní podmínkou vedoucí ke vzniku **alergického (extrinsic) astmatu** je opakovaný kontakt s alergenem, který následně navodí proces senzibilizace organismu pacienta. Dochází k aktivaci T a B lymfocytů a spuštění kaskádovitě reakce vedoucí k expresi receptorů pro IgE zejména na mastocytech, bazofilech a eozinofilech. Dochází také ke zvýšení

syntézy IgE; po jeho navázání na receptory je organismus připraven na další setkání s alergenem. Nová expozice alergenu vyvolá u organismu odpověď, která může ústít až v astmatický záchvat. Z časového hlediska lze tuto odpověď rozdělit na časnou a pozdní reakci. Základem **časné reakce** je navázání antigenu na IgE na povrchu mastocytů a dalších buněk, což vede k uvolnění nitro-buněčných zásob mediátorů a novotvorbě dalších (např. histamin, leukotrieny, prostaglandiny, tromboxany). Tyto mediátory mají prozánětlivé, spasmogenní a vazogenní účinky a okamžitě způsobí kontrakci hladkých svalů dýchacích cest – bronchokonstrikci. **Pozdní reakce** není přímo závislá na expozici antigenu, vyskytuje se v různých intervalech a často bývá noční. Skládá se z mnoha navzájem propojených dějů, jejichž postavení zatím není zcela objasněno (chemotaxe, poškození epitelu dýchacích cest, vagový a axonový reflex) (4). Na vzniku pozdní fáze se zásadním způsobem podílí eozinofily, které jsou zodpovědné za vznik alergického zánětu. Uvolňují nadále velké množství prozánětlivých mediátorů, které způsobí poškození a odlučování epitelu bronchů (7). Epitel se tak stává více propustným pro bronchokonstrikční látky, méně chrání při nové expozici antigenu a je vnímavější k fyzikálním podnětům (4). Konečným důsledkem

těchto procesů je remodelace průdušek, která je významně zodpovědná za klinický průběh perzistujících forem astmatu.

Nealergické (intrinsic) astma vzniká i bez přítomnosti alergenu. Podnětem může být stres, námaha, chlad, viry či polutanty. Mechanismus spouštění není zcela zřejmý, ale pravděpodobně dochází ke stimulaci dráždivých receptorů senzorických nervů a uvolnění neuropeptidových mediátorů, které aktivují mastocyty a další buňky. Další průběh je stejný jako u alergického astmatu (4).

Terapie astmatu

Hlavním cílem léčby je dostat astma pod kontrolu, tedy dosáhnout stavu, kdy má astmatik minimální nebo žádné chronické příznaky, minimální nebo žádné exacerbace, žádné mimořádné návštěvy zdravotnických zařízení, minimální, ideálně žádné užití záchranné léčby (tj. β_2 mimetik s rychlým nástupem účinku), žádné omezení životních aktivit včetně fyzické zátěže, denní variabilitu maximální výdechové rychlosti (PEF) pod 20 % normální PEF a minimální nebo žádné nežádoucí účinky léčby (5).

Vhodnou farmakoterapií se snažíme o dosažení kontroly příznaků a udržení nemoci v bezpříznakové formě. Antiastmatika používaná v současnosti lze rozdělit do dvou skupin:

1. **Preventivní antiastmatika** – mají **protizánětlivé** účinky, a proto představují hlavní a nejdůležitější složku léčby perzistujícího astmatu. Jejich podávání se označuje jako **udržovací** nebo **dlouhodobá** medikace.
2. **Rychle účinná bronchodilatancia**, označovaná též jako **záchranná** či **úlevová antiastmatika**, jsou určena k odstranění akutních potíží, především bronchokonstrikce. Nevýkazují protizánětlivé působení, a proto nemají vliv na průběh onemocnění z dlouhodobého hlediska.

1. Preventivní antiastmatika

Preventivní antiastmatika se podávají denně a dlouhodobě. Zahrnují protizánětlivé léky a bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem (inhalační a systémové kortikosteroidy, inhalační a perorální β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem, kromony, retardované metylxantiny a další léčiva) (7).

INHALAČNÍ KORTIKOSTEROIDY (IKS; beclometason, budesonid, ciclesonid, fluticason) jsou v současné době neúčinnějšími protizánětlivými antiastmatiky – jejich příchod

Tabulka 1a. Preventivní antiastmatika – inhalační kortikosteroidy

Název látky	Léky s látkou	Síla [µg]	Poznámka
BECLOMETASON PROPIONÁT	AL DECIN®	50	inhalační přípravek
	BECLOFORTE INHALER®	250	
	BECLOMET EASYHALER®	200	
	BECODISKS®	100, 200, 400	
	BECOTIDE INHALER®	50	
	CLENIL® Jet	250	
	CLENIL® Spray	50, 100, 250	
	ECOBEC®	50, 100, 250	
	ECOBEC EASI-BREATHE®	100, 250	
	ECOBEC EASI-BREATHE TRIO®	50, 100, 250	
	COMBAIR®	100/6	
	FORMODUAL®		
BUDESONID	BUDESONIDE-INGERS INHAL®	100, 200, 400, 800	inhalační přípravek
	BUDIAIR®	200	
	BUDIAIR® JET	200	
	GIONA EASYHALER®	100, 200, 400	
	MIFLONID®	200, 400	
	PULMAX®	100, 200, 400	
	PULMICORT®	–	
	PULMICORT TURBOHALER®	100, 200, 400	
	RIBUSPIR®, RIBUSPIR® JET	200	
CICLESONID	SYMBICORT TURBOHALER®	100/6, 200/6, 400/12	fixní kombinace budesonid/formoterol
	ALVESCO 160 INHALER®	80, 160	inhalační přípravek
FLUTICASON PROPIONÁT	FLIXOTIDE INHALER N®	50, 125, 250	inhalační přípravek
	FLIXOTIDE DISCUS®	100, 250, 500	
	FLIXOTIDE NEBULE®	–	
	DUASPIR DISKUS®	50/100, 50/250, 50/500	fixní kombinace flutikason/salmeterol
	SERETIDE INHALER®	25/50, 25/125, 25/250	
	SERETIDE DISKUS®	50/100, 50/250, 50/500	

znamenal revoluci ve farmakoterapii astmatu. Byla prokázána jejich účinnost na zlepšení plicní funkce, snížení bronchiální hyperreakivity, zmírnění příznaků, redukci frekvence a tíže exacerbací a zlepšení kvality života (12). Jsou indikovány u všech nemocných, kteří mají příznaky perzistujícího astmatu (9). Denní dávka 500 µg beclometason propionátu nebo jeho ekvivalentu zajistí plnou kontrolu astmatu u většiny pacientů. Další zvyšování dávek IKS přináší jen malé zlepšení kontroly, ale zvyšuje riziko nežádoucích účinků (12). Je prokázáno, že pravidelné dlouhodobé užívání i malých dávek inhalačních kortikosteroidů snižuje mortalitu astmatu. Přerušením léčby dochází ke zhoršení choroby (17).

Nežádoucí účinky IKS jsou hlavně lokální (chrapt, orofaryngeální kandidóza, přileži-

točný kašel z podráždění dýchacích cest), ale těmto účinkům lze předejít používáním inhalačního návstave a výplachem úst po aplikaci. Systémové nežádoucí účinky se vyskytují jen zřídka, a to zejména při dlouhodobém podávání vysokých dávek (12).

Relativně nedávno bylo prokázáno, že velmi příznivé terapeutické účinky má kombinace IKS a β_2 mimetik s dlouhodobým účinkem (LABA). IKS pravděpodobně zvyšují expresi β_2 receptorů, čímž zabraňují rozvoji tolerance, která by mohla nastat při dlouhodobé monoterapii β_2 mimetiky (17). LABA na druhou stranu připravují „primují“ kortikosteroidní receptor, který je vázán v cytosolu v inaktivní formě. Tím je usnadněn vznik aktivního komplexu kortikosteroid-receptor za přítomnosti menšího množství kortikosteroidu (8). Logickým vy-

ústěním těchto poznatků bylo zavedení **fixní kombinace**, kdy jsou IKS a LABA aplikovány současně z jednoho inhalátoru. V současné době jsou na českém trhu dostupné tyto kombinace:

- budesonid/formoterol (SYMBICORT TURBOHALER®),
- beclometason/formoterol (COMBAIR®, FORMODUAL®),
- fluticason/salmeterol (DUASPIR DISKUS®, SERETIDE INHALER®, SERETIDE DISKUS®).

Účinek fixní kombinace není pouze aditivní, ale synergický, což často umožňuje podávat nižší dávky jednotlivých složek, než by vyžadovalo podávání oddělené. Fixní kombinace je nejúčinnější kombinací preventivních antiastmatik, jejím včasným a dlouhodobým podáváním lze dokonce u části nemocných dosáhnout úplné kontroly astmatu.

Registrované léky obsahující IKS (tabulka 1a).

SYSTÉMOVÉ KORTIKOSTEROIDY (metylprednisolon, prednison, triamcinolon)

mají na rozdíl od inhalačních výrazné vedlejší účinky, proto je dlouhodobá terapie nežádoucí. V rámci preventivní léčby se proto užívají pouze u těžkého perzistujícího astmatu, tj. u astmatu, které není pod kontrolou. K dispozici jsou perorální, injekční a rektální lékové formy. V současné době se dává přednost perorální lékové formě podávané v jedné ranní dávce nebo alternativně obden ráno (19).

Nežádoucí účinky jsou značné: ovlivnění imunitních reakcí, snížení fibroplastických procesů (zpomalení hojení ran, atrofie podkoží a kůže), diabetogenní účinek, ovlivnění CNS (nespavost, motorický neklid, vertigo, z psychotických stavů především deprese a mánie), oční (indukce glaukomu), gastrointestinální (exacerbace vředové gastroduodenální choroby, žaludeční hemoragie), vliv na pohybový ústrojí (steroidní myopatie, osteoporóza), kardiovaskulární (hypertenze, urychlení vývoje arteriosklerózy, zvýšená koagulabilita, edémy), metabolické (hyperlipidemie, hypercholesterolemie) a endokrinní (útlum růstu u dětí, sekundární amenorea, pokles potence a libida u mužů, útlum osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinová kúra) (13).

Registrované léky obsahující systémové kortikosteroidy – tabulka 2.

β_2 MIMETIKA S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM (LABA) jsou bronchodilatační látky,

Tabulka 1b. Preventivní antiastmatika – inhalační β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem

Název látky	Léky s látkou	Síla [µg]	Poznámka	
FORMOTEROL	ATIMOS®	12	inhalační přípravek	
	FORADIL®	12		
	FORAIR®	12		
	FORMANO®	12		
	FORMESCO®	12		
	FORMOTEROL EASYHALER®	12		
	FORMOTEROL-RATIO-FARM®	12		
	FORMOVENT®	12		
	OXIS TURBOHALER®	6, 12		
	SYMBICORT TURBOHALER®	100/6, 200/6, 400/12	fixní kombinace budesonid/formoterol	
SALMETEROL	SEREVENT DISKUS®	50	inhalační přípravek	
	SEREVENT INHALER®	25		
	DUASPIR DISKUS®	viz tabulka 1A		
	SERETIDE INHALER®			
Preventivní antiastmatika – perorální β2 mimetika s dlouhodobým účinkem				
CLENBUTEROL	SPIROPENT®	1 µg/1 ml	sirup	
		20 µg/tbl.	tablety	
PROCATEROL	LONTERMIN®	5 µg/1 ml	sirup	
		50 µg/tbl.	tablety	

Tabulka 1c. Preventivní antiastmatika – kromony

Název látky	Léky s látkou	Síla [mg]	Poznámka
NEDOKROMIL	TILADE MINT®	2	pouze inhalačně (nevstřebává se z GIT)

Tabulka 1d. Preventivní antiastmatika – antileukotrieny

Název látky	Léky s látkou	Síla [mg]	Poznámka
KETOTIFEN	KETOF®	1 ml/5 ml	sirup
	KETOTIFEN AL®	1	kapsle
	ZADITEN®	1	tablety
		1 ml/5 ml	sirup
MONTELUKAST	SINGULAIR 4 MINI®	4	žvýkáci tablety
	SINGULAIR 5 JUNIOR®	5	
	SINGULAIR 10®	10	potahované tablety
ZAFIRLUKAST	ACCOLATE®	20	tablety

Tabulka 1e. Preventivní antiastmatika – antihistaminika II. generace

Název látky	Léky s látkou	Síla [mg]	Poznámka
DESLOTRATADIN	AERINAZE®	2,5	tablety
	AERIUS®	0,5 mg/ml	sirup, roztok
		2,5, 5	tablety
	AZOMYR®	0,5 mg/ml	sirup, roztok
		2,5, 5	tablety
	NEOCLARITYN®	0,5 mg/ml	sirup, roztok
		2,5, 5	tablety
LEVOCETIRIZIN	XYZAL®	5, 10	tablety
RUPATADIN	TAMALIS®	10	tablety

kteří lze podávat inhalačně nebo perorálně. Účinek *inhalačních sympatomimetik* (**formoterol, salmeterol**) přetrvává nejméně 12 hodin. Relaxují hladké svalstvo dýchacích cest, zlepšují mukociliární clearance, snižují vaskulární permeabilitu a mohou také modulovat uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů. Při

dlouhodobé léčbě vykazují malý protizánětlivý účinek. Léčba inhalačními β_2 mimetiky přináší srovnatelný nebo lepší bronchodilatační účinek než léčba perorálními β_2 mimetiky. *Perorální antiastmatika* (**clenbuterol, procaterol**) jsou sice β_2 mimetika s krátkodobým účinkem, ale podávají se po 12 hodinách a nejsou tedy

určena k léčbě akutního bronchospazmu (7). Vzhledem k tomu, že byly popsány případy náhlého úmrtí u některých pacientů léčených pouze salmeterolem, by LABA měla být vždy kombinována s IKS (16).

Nežádoucí účinky perorálních a méně často i inhalačních mimetik zahrnují aktivaci sympatiku s projevy třesu, palpitace, tachykardie a periferní vazodilatace. Po vysokých dávkách se vzácně vyskytuje hypokalemie (riziko je zvýšené při současném podávání kortikosteroidů, teofylinu nebo diuretik) (4).

Registrované léky obsahující β_2 mimetika s dlouhodobým účinkem – tabulka 1b.

KROMONY (*nedokromil*) stabilizují membránu mastocytů a inhibují tak vyplavení histaminu, leukotrienů a dalších mediátorů zánětu. Potlačují kašel a bronchokonstrikci po tělesné zátěži, při inhalaci studeného vzduchu a při dráždění vzdušnými polutanty. Nemají bronchodilatační účinky, používají se pouze pro preventivní udržovací léčbu lehkého a středně těžkého perzistujícího astmatu. Příznivý efekt se dostavuje až po několika týdnech terapie.

Nežádoucí účinky jsou minimální a jsou omezeny na místo aplikace: podráždění horních cest dýchacích, kašel, popřípadě bronchospasmus. Občas se vyskytuje únava, závrať a bolest hlavy, bolestivost a otok kloubů (četnost výskytu těchto účinků je nižší než 1 : 10 000) (6).

Registrované léky obsahující kromony – tabulka 1c.

ANTILEUKOTRIENY (*ketotifen, montelukast, zafirlukast*) antagonizují účinky leukotrienových mediátorů zánětu. Leukotrieny jsou látky pocházející z buněčných membrán mastocytů. Působí vazoaktivně, bronchokonstrikčně a prozánětlivě. Jejich účinky lze tlumit různými způsoby. Užívané antileukotrieny jsou kompetitivní antagonisté leukotrienů na leukotrienových receptorech. V léčbě astmatu jsou indikovány zejména u astmatu vyvolaného kyselinou acetylsalicylovou (tzv. aspirin-senzitivní astma), účinné bývají též u ponáhamového astmatu. U nemocných s těžkým perzistujícím astmatem mohou antileukotrieny snížit potřebnou dávku kortikosteroidů podávaných celkově (14).

Nežádoucí účinky jsou mírné – bolest hlavy, nauzea, ztráta chuti k jídlu, bolestivost v horní části žaludku, malátnost, vyrážka a svědění. Po podání zafirlukastu může výjimečně nastat zvýšení koncentrace jaterních aminotransferáz (6).



Registrované léky obsahující antileukotrieny – tabulka 1d.

ANTIISTAMINIK II. GENERACE (*desloratadin, levocetirizin, rupatadin*) jsou indikována pouze při koincidenci astmatu a alergické rýmy (2). Vzhledem k protizánětlivým účinkům mohou mít určitý význam v terapii sezónního pylového astmatu.

Nežádoucí účinky některých antihistaminik II. generace zahrnují stále ještě sedaci, zvláště v úvodním období léčby (7).

Registrované léky obsahující antihistaminika – tabulka 1e.

OMALIZUMAB (XOLIAIR®) je rekombinantní monoklonální protilátka proti imunoglobulinu E. Podává se subkutánně jednou za 2–4 týdny. Váže se na IgE a zabraňuje tak jeho vazbě na receptory buněk účastnících se rozvoje zánětu. Je určen pro léčbu těžkého perzistujícího bronchiálního astmatu, které nelze kontrolovat ani vysokými dávkami kortikosteroidů. Omalizumab je schopen redukovat těžké exacerbace a zlepšuje dlouhodobou kontrolu nad astmatem se snížením spotřeby záchranné medicíny a perorálních kortikosteroidů. Léčbu je možné zahájit pouze u dospělých a dospívajících pacientů s astmatem prokazatelně zprostředkovaným imunoglobulinem E. Terapie směřuje k pacientům, kteří mají sníženou funkci plic s častými denními a nočními symptomy, popřípadě s těžkými exacerbacemi astmatu navzdory příslušné léčbě (10).

Nežádoucí účinky jsou většinou mírné, nejčastěji se jedná o lokální reakce v místě vpichu (zčervenání, pálení, svědění, bolestivost či otok), méně často pak bolest hlavy a zvýšená náchylnost k infekcím (1).

2. RYCHLE ÚČINNÁ ÚLEVOVÁ ANTIISTMATIKA

Rychle účinná úlevová antiastmatika jsou léky rychle uvolňující bronchokonstrikci a ji doprovázející příznaky. Zahrnují inhalační β_2 mimetika s rychlým nástupem účinku, inhalační anticholinergika, systémové kortikosteroidy, metylxantiny s krátkodobým účinkem a perorální β_2 mimetika s krátkodobým účinkem.

INHALAČNÍ SYMPATOMIMETIKA S KRÁTKODOBÝM ÚČINKEM (*salbutamol, terbutalin, fenoterol*) relaxují hladké svaly průdušek, podporují mukociliární clearance a snižují vaskulární permeabilitu; na zánětlivé změny v průduškách nemají žádný vliv.

Název látky	Léky s látkou	Síla [mg]	Poznámka
METYLPREDNISONOL	MEDROL®	4, 16, 32, 100	tbl; udržovací terapie i akutní exacerbace
	SOLU-MEDROL®	40, 125, 250, 500, 1 000	prášek pro přípravu inj. sol.; udržovací terapie i akutní exacerbace
	DEPO-MEDROL®	40	inj. sus.; udržovací terapie
PREDNISON	PREDNISON LÉČIVA®	5, 20	tbl; udržovací terapie i akutní exacerbace
	RECTODELT®	100/čípek	akutní exacerbace
TRIAMCINOLON	TRIAMCINOLON LÉČIVA®	4	tbl; udržovací terapie i akutní exacerbace

Název látky	Léky s látkou	Síla	Poznámka
SALBUTAMOL	BUVENTOL EASYHALER®	100, 200 µg	inhalační přípravek
	ECOSAL EASI-BREATHE®	100 µg	
	ECOSAL EASI-BREATHE TRIO®		
	ECOSAL INHALER®		
	SALBUTAMOL WZF POLFA®	2 mg, 4 mg	tablety
	VENTOLIN®	2 mg	sirup
	VENTOLIN DISKUS®	200 µg	inhalační přípravek
	VENTOLIN INHALER N®	100 µg	
VENTOLIN ROZTOK K INHALACI®	5 mg/1 ml		
TERBUTALIN	BRICANYL®	0,5 mg/1 ml	inj. sol.
	BRICANYL TURBOHALER®	0,5 mg	prášek pro inhalaci
FENOTEROL	BEROTEC N®	100 µg	inhalační přípravek
	BERODUAL®	10/5 µg	fixní kombinace fenoterol/ipratropium
	BERODUAL INHALETEN®	100/40 µg	
	BERODUAL N®	50/20 µg	
FORMOTEROL	ATIMOS®	12 µg	formoterol fumarát dihydrát
	FORADIL®	12 µg	formoterol fumarát
	FORMANO®	12 µg	
	FORMESCO®	12 µg	
	FORMOTEROL -RATIOPHARM®	12 µg	
	FORMOVENT®	12 µg	
	OXIS TURBOHALER®	4.5, 9 µg	formoterol fumarát dihydrát
	COMBAIR®, FORMODUAL®	viz tab. 1A	
	SYMBICORT TURBOHALER®		

S výjimkou speciálních situací (např. těžké astma, kdy nemocný není schopen inhalovat) je třeba vždy dát přednost inhalační formě podávání. Účinek nastupuje do několika minut po aplikaci a přetrvává 4–6 hodin. Jsou tedy určeny ke krátkodobému zlepšení bronchokonstrikce a ventilační funkce (9). Nověji se k těmto bronchodilatacím řadí i **formoterol**, který má sice dlouhé trvání účinku, tj. minimálně 12 hodin, má však rychlý nástup (7).

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u inhalačních sympatomimetik s dlouhodobým účinkem.

Registrované léky obsahující inhalační sympatomimetika – tabulka 3a.

INHALAČNÍ ANTICHOLINERGIKA (*ipratropium*) jsou bronchodilatacia inhibující účinek acetylcholinu uvolňovaného z cholinergních nervů v dýchacích cestách. Po inhalaci

Tabulka 3b. Úlevová antiastmatika – inhalační anticholinergika

Název látky	Léky s látkou	Síla	Poznámka
IPRATROPIUM	ATROVENT®	20 µg	inhalační přípravek
	ATROVENT 0,025 %®	250 µg/1 ml	
	ATROVENT INHALETEN®	200 µg	
	ATROVENT N®	20 µg	
	BERODUAL®	viz tab. 3A	
	BERODUAL INHALETEN®		
	BERODUAL N®		

Tabulka 3c. Úlevová antiastmatika – metylxantiny

Název látky	Léky s látkou	Síla [mg]	Poznámka
TEOFLYLIN	AFONILUM SR®	125, 250, 375, 500	retardované tablety
	EUPHYLLIN CR N®	100, 200, 300, 400	
	SPOPHYLLIN RETARD®	100, 250	
	THEOPLUS®	100, 300	
AMINOFYLIN	AMINOPHYLLINUM LEK®	25/1 ml	Inj. sol.
	SYNTOPHYLLIN®	24/1 ml	Inj. sol.
		100	Tablety
	AMINOPHYLLINUM RETARD LEK®	350	retardované tablety

blokuji bronchokonstrikční reflex vyvolaný vdechnutím dráždivých částic. Nepotlačují však časnou ani pozdní alergickou odpověď a nemají žádný vliv na zánět dýchacích cest. U astmatiků mají menší bronchodilatační účinek než inhalační β_2 mimetika a všeobecně mají pomalejší nástup účinku. Jsou považovány za alternativní bronchodilatační lék pro pacienty, kteří nemohou být léčeni β_2 mimetiky s rychlým nástupem účinku (starší pacienti nebo osoby, u kterých β_2 mimetika vyvolávají třes či tachykardii).

Ipratropium bromid je sloučenina s kvarterním dusíkem, proto prochází špatně přes bariéry (včetně gastrointestinální a hematoencefalické) a aplikuje se pouze inhalačně. Při terapii astmatu se osvědčila jeho kombinace s β_2 mimetiky (např. fenoterolem).

Nežádoucí účinky jsou nejčastěji spojeny se suchostí a hořkou chutí v ústech. Při aplikaci ipratropia je nutno vyvarovat se kontaktu preparátu s očima, zvláště u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem. Vysoké dávky léku mohou způsobit obtíže u nemocných s hyperplazií prostaty nebo s obstrukcí hrdla močového měchýře (7).

Registrované léky obsahující anticholinergika – tabulka 3b.

SYSTÉMOVÉ KORTIKOSTEROIDY se jako úlevová antiastmatika krátkodobě podávají perorálně nebo parenterálně (perorální léčba je preferována). I přes pomalý nástup účinku (4–6 hodin) jsou důležitými léky v léčbě akutní exacerbace astmatu, protože působí preventivně proti progresi exacerbace, snižují potřebu urgentní návštěvy ambulancí a hospitalizace a působí preventivně proti časnému relapsu po ukončení akutní léčby. Když dojde k vymizení akutních příznaků, je možno kortikosteroidy vysadit nebo jejich dávku snížit za předpokladu, že byla započata a pokračuje léčba IKS.

Nežádoucí účinky systémových kortikosteroidů běžně nebyly během krátkodobé léčby pozorovány (7).

Registrované léky obsahující systémové kortikosteroidy – tabulka 2.

METYLXANTINY (teofylin, aminofylin) byly v minulosti předepisovány velmi často. V současné době se dává přednost inhalačním glukokortikoidům, β_2 mimetikům a antileukotrie-

nům; teofylin je mnohdy indikován pouze jako doplňkové léčivo u pacientů s obtížně kontrolovatelným astmatem. Mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v inhibici fosfodiesteráz – dochází k hromadění cAMP a cGMP, a tím k relaxaci buněk hladkého svalu. Teofylin též působí jako kompetitivní antagonist na adenosinových receptorech (adenosin může po navázání na tyto receptory navodit u astmatiků bronchokonstrikci a přispívá k uvolnění mediátorů zánětu z mastocytů) (13). Pro inhalační aplikaci se teofylin nehodí, musí se podávat celkově. Perorálně se podává k profylaxi záchvatů (např. jako retardovaný přípravek užívaný večer, aby se zabránilo nočnímu záchvatu astmatu), intravenózně při akutní exacerbaci astmatu (z injekčních forem je u nás registrovaný pouze aminofylin – rozpustná sůl teofylinu s etylendiaminem) (11).

Nežádoucí účinky zahrnují bolesti hlavy, nauzeu, neklid, poruchy spánku, gastroezofageální reflux a další. Závažná intoxikace může vést k život ohrožujícím srdečním arytmiím. Vzhledem k tomu, že má teofylin poměrně úzkou terapeutickou šíři, je vhodné, aby jeho hladina v krvi byla monitorována (14). Dalším nežádoucím účinkem může být alergie na etylendiamin.

Registrované léky obsahující metylxantiny – tabulka 3c.

Závěr

Podstatným přínosem pro účelnou farmakoterapii astmatu bylo důkladné poznání patofyziologických změn probíhajících při tomto onemocnění. Poté, co byla definitivně potvrzena role zánětlivých procesů v respiračních cestách, se stala dominantní protizánětlivá léčba v čele s inhalačními kortikosteroidy. Značným pokrokem pak bylo zavedení kombinované terapie (tzv. fixní kombinace – IKS + LABA), která se zásadním způsobem podílí na zlepšení kontroly astmatu.

Mgr. Martina Kottová

Katedra farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta UK

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: kottovam@faf.cuni.cz

Literatura

- Belliveau PP. Omalizumab: A Monoclonal Anti-IgE Antibody. MedGenMed. 2005; 27, 7(1): 27.
- Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov; 108(5 Suppl): S147–S334.
- Brussee JE, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(5): 946–952.
- Fendrich Z, et al. Farmakologie pro farmaceuty. Praha: Karolinum; 2002: 108–121.
- GINA Workshop Report – Revised 2006. www.ginasthma.org.
- Hardman JG, et al. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Tenth Edition. Mc Graw-Hill 2001; 742–743.
- Kašák V. Astma bronchiale. Praha: Maxdorf; 2005: 76–99.
- Kašák V. Fixní kombinace budesonidu s formoterolem. Remedia 2002; 214–218.
- Kašák V, Pohunek P. Flexibilní léčba astmatu. Remedia 2004; 14: 419–423.
- Krčmová I. Omalizumab – terapeutická perspektiva v léčbě těžkého bronchiálního astmatu. Remedia 2006; 16: 438–442.



- 11.** Lulmann H, et al. Farmakologie a toxikologie. Překlad 15., zcela přepracovaného vydání. Praha: Grada Publishing; 2004: 162–163.
- 12.** Marek J, et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing; 2005: 163–164.
- 13.** Mikroverze AISLP – ČR (verze 2008. 1 – 1. 1. 2008).
- 14.** O'Byrne PM, et al. Antileukotrienes in the Treatment of Asthma. *Anno f Int Med* 1997; 15, 127(6): 472–480.
- 15.** Pauk N, Zatloukal P. Současná farmakoterapie asthma bronchiale u dospělých. *Remedia* 2002; 12: 186–192.

- 16.** Salpeter, et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. 2006; 144(12): 904–912.
- 17.** Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006 Mar 8; 533(1–3): 28–35. Epub 2006 Feb 7.
- 18.** Suissa S, et al. Lowdose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332–336.
- 19.** Susa Z. Astma bronchiale. Praha: Triton; 2003: 13–24, 64–69.