

Léčba astmatu – chyby a omyly každodenní praxe

doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Klinika TRN, FN a LF UK v Plzni

Většina pacientů s astmatem může být dnes poměrně snadno léčena díky dostupnosti vysoce efektivní léčby. Navzdory těmto možnostem trpí potížemi více než polovina astmatiků a třetina má potíže výrazné. Nejčastějším důvodem, proč antiastmatika v praxi „selhávají“, je nedostatečná adherence pacientů k předepsané léčbě. Naše snahy proto musí směřovat k tomu, aby nemocní porozuměli základním principům léčby včetně správné inhalační techniky. Článek shrnuje a diskutuje současné terapeutické principy a možnosti a vyúsťuje v praktická doporučení.

Klíčová slova: astma, léčba, inhalační léčba.

Asthma treatment – mistakes and errors in daily practice

The majority of patients with asthma can be relatively easily treated thanks to availability of highly effective medications. In the reality, however, more than 50% of asthmatic patients remains with poorly controlled disease, 1/3 of them have severe troubles. The most common cause of asthma medications not working is that the patient is not adherent to prescribed therapy. Our challenges are to be sure that patient understand the principles of asthma management and use their inhalational drugs correctly. This article reviews and discusses the current available therapy and summarizes for clinical settings.

Key words: asthma, therapy, inhalation therapy.

Prakt. lékař. 2012; 8(5): 207–212

Na úvod mírně kacířské tvrzení: „**Astma je dnes v zásadě dobrá diagnóza**“. To proto, že současné léčebné možnosti dokážou naprostou většinu astmatiků zbavit téměř všech jejich potíží a do značné míry i zabránit nepříznivému vývoji nemoci (1). V kontrastu s potenciálem léčebných možností je ovšem klinická realita. Více než polovina astmatiků nemá astma pod kontrolou – jsou sužováni a omezováni každodenními projevy své nemoci a část z nich zažívá těžké, někdy až život ohrožující exacerbace (1). Velikost tohoto problému vystoupí do popředí tehdy, uvědomíme-li si, že v České republice žije cca 800 000 astmatiků (2) – nedostatečná kontrola astmatu se tedy týká téměř půl milionu osob, z nichž významnou část představují dětsí pacienti. Příčin tohoto stavu je řada a některé přesahují hranice medicíny. Z těch medicínských pak největší roli hraje **nedostatečná adherence pacientů k předepsané léčbě** (1–3). Pokud však blíže analyzujeme důvody, proč nemocní řádně neužívají předepsanou léčbu, velmi často dospějeme k tomu, že důvodem není „špatný, nespolupracující pacient“, resp. rodič astmatického dítěte. Příčina non-adherence většinou vyplývá z toho, že astmatici nejsou dostatečně poučeni o své nemoci a principech a technice léčby (1). Sebekriticky je proto vhodné zaměřit pozornost do vlastních řad – lékařů, farmaceutů, zdravotních sester a farmaceutických asistentů – kteří jim tyto informace, přiměřeně intelektu nemocných, mají poskytnout. Pro ilustraci, kde již může být prvotní problém, dvě pozorování. Pokud se dotazujeme mediků v 6. ročníku,

co považují za základ antiastmatické léčby, cca polovina z nich odpovídá, že jsou to bronchodilatační spreje, event. v případě alergického astmatu antihistaminika. Když v USA zkoušeli u skupiny internistů praktickou dovednost aplikace sprejů, pouze 5 % (!) těchto lékařů při demonstraci neudělalo žádnou chybu (4).

Následující text má za cíl podat farmaceutům aktuální a zároveň prakticky použitelné informace o astmatu a jeho léčbě.

Astma jako chronické zánětlivé onemocnění, principy a strategie léčby

V představách mnoha nejen laiků, ale i zdravotníků je astma onemocnění, projevující se akutními stavy dušnosti, které je potřeba rychle a razantně léčit podáním bronchodilatací, přičemž po odeznění záchvatů je astmatik zase „zdráv“. Náhlé stavy dušnosti jsou však pouze pověstným vrcholem ledovce. **Podstatou astmatu je chronický (většinou eozinofilní) zánět průduškové stěny**, na jehož vzniku a rozvoji se podílejí vrozené dispozice a četné vlivy prostředí, z nichž významná bývá, zvláště v dětském věku, expozice alergenům (1). **Ne vždy je však astma alergické onemocnění**. Klasické alergeny (z roztočů, domácích zvířat, pylů, plísní) sehraávají významnou roli jen někdy, nejvíce a nejčastěji u dětí. S přibývajícím věkem a nebo tehdy, vznikne-li astma v pozdějším věku, bývá role klasických alergií méně významná a u řady astmatiků nehrají alergické dokonce vůbec žádnou(!) roli (5). Nealergické příčiny astmatu zahrnují in-

fekční (zvl. virová) agens a dále některé chemické polutanty zevního i vnitřního prostředí (často v rámci profesní expozice), spojené s tzv. „westernizací“ našeho života. Tato westernizace se týká nejen toho, co dýcháme, ale i toho, co jíme a jak žijeme – s komplexními dopady na náš imunitní systém. Nejtěžší formy astmatu mívají rysy autoimunitních onemocnění. Vzniklý eozinofilní zánět průduškové stěny, ať už je příčina jeho vzniku jakákoliv, vede ke třem základním projevům nemoci, které se u jednotlivých pacientů projevují v různé intenzitě:

- mechanickým zúžením průsvitu průdušek navozuje chronickou, zprvu jen námahovou, později až klidovou dušnost,
- je zdrojem většinou suchého dráždivého kašle, event. spojeného s obtížnou expektorací,
- je podkladem tzv. **bronchiální hyperreaktivity (BHR)**, vedoucí k záchvatům akutních stavů dušnosti.

Bronchiální hyperreaktivita pak vede k tomu, že řada podnětů, tzv. triggerů, které zdravým osobám nevaří, dokáží u astmatika v „předpřipraveném“ zánětlivém terénu navodit akutní stažení svaloviny průdušek (bronchokonstrikci), manifestující se prudkým zhoršením dýchání, tj. výše zmínovaným astmatickým záchvatem (1). Triggerem se může stát nejen náhle zvýšená expozice alergenům nebo infekce, ale i řada dalších vlivů, které samy o sobě nejsou schopny BHR vyvolat. Sem patří např. kouření, smog, suchý vzduch, chlad, fyzická námaha (spojená s hyperventilací, která navozuje ochlazení a vysušení sliznice dých. cest),

psychický stres (spojený rovněž s hyperventilací) aj. Rozdíl mezi základní příčinou astmatu a pouhým triggerem ilustruje např. odlišná situace pubertálního pylového astmatika v zimě versus v pylové letní sezoně. Pokud si tento adolescent zapálí svoji první cigaretu o silvestrovské oslavě, žádné dechové potíže se nedostaví. Pokud si však stejnou cigaretu zapálí uprostřed pylové sezony, zažije svůj první astmatický záchvat.

Z doposud uvedeného je zřejmé, že (semi) kauzálním **základem léčby astmatu není podávání bronchodilatačních léků, ale léčba protizánětlivá**. Astmatik, který je důsledně léčen preventivními protizánětlivými léky, má potlačenu BHR a tím snížené riziko akutních záchvatů dušnosti a potřebu podávání bronchodilancií (1, 2). Přesto by měl být každý astmatik vybaven pro překvapivé situace rychle účinkujícím záchranným bronchodilanciem, které by měl nosit stále u sebe.

Ať již astmatikovi podáváme záchrannou, úlevovou (= bronchodilatační) nebo preventivní (= protizánětlivou) léčbu, **všude tam, kde je to možné, preferujeme u astmatu léčbu inhalační**, která má četné přednosti (1–3,6). Nástup účinku, důležitý především u bronchodilancií, je mnohem rychlejší než při p.o. podání. Cesta a koncentrace léčiva sleduje cestu a koncentraci vdechovaných škodlivin. Potřebné dávky k dosažení srovnatelné účinnosti jsou při inhalačním podání řádově (cca 10–40x) nižší, než při p.o. či parenterálním podání, což minimalizuje systémové nežádoucí účinky.

Aby se inhalované léčivo rovnoměrně deponovalo v průduškách všeho kalibru, vedle správné inhalační techniky (viz dále) je zapotřebí ideální velikosti částic vzniklého aerosolu v rozmezí 1–5 µm. Inhalační pomůcky generují aerosoly s větším velikostním rozptylem – zastoupení částic mezi 1–5 µm (tzv. **respirabilní frakce**) u jednotlivých pomůcek kolísá mezi 10–50%. Větší částice se usazují již v horních cestách dýchacích (a bývají zdrojem nežádoucích lokálních a/nebo systémových NÚ), menší částice jsou vydychovány (2, 6).

Dvě odlišné skupiny antiastmatik

Bylo již zdůvodněno, že **každý astmatik by měl být vybaven dvěma skupinami léků**:

1. trvale a pravidelně užívaným preventivním/protizánětlivým lékem nebo jejich kombinací,
2. pouze v akutních případech dušnosti užívaným úlevovým/bronchodilatačním lékem.

1) Protizánětlivé léky

(Inhalační) kortikosteroidy. Kortikosteroidy jsou základem moderní antiastmatické

Tabulka 1. Odhadované ekvipotentní denní dávky IKS (v ucg) pro dospělé (podle 1)

IKS	Nízká dávka	Středná dávka	Vysoká dávka
BDP - CFC	200–500	> 500–1 000	> 1 000–2 000
BDP - HFA	100–250	> 250–500	> 500–1 000
BUD	200–400	> 400–800	> 800–1 600
CIC	80–160	> 160–320	> 320–1 280
FP	100–250	> 250–500	> 500–1 000
MF	200	≥ 400	≥ 800

Legenda: BDP – beklometazon dipropionát, BUD – budesonid, CIC – ciclesonid, FP – flutikazon propionát, MF – mometazon furoát, CFC – chlorofluorokarbon, HFA – hydrofluoroalkan

léčby (1, 2, 7). Ovlivňují širokou paletu zánětlivých dějů a jsou proto účinné u většiny astmatiků (8). **V naprosté většině (> 95 %) případů postačuje jejich podávání v inhalační formě.**

Inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou ve většině klinických situací zaměnitelné, pokud jsou respektovány ekvipotentní dávky – viz tabulka 1 (1). Pouze u nemocných s těžkými formami astmatu, kde jsou potřebné vysoké dávky IKS (viz rovněž tabulka 1), které jsou spojené se zvýšeným rizikem lokálních a systémových NÚ, je vhodné používat molekuly, u nichž je toto riziko menší. Systémové **nežádoucí účinky IKS** souvisí především s jejich zvýšenou systémovou biologickou dostupností (6, 9). Biodostupnost IKS souvisí s lipofilitou (lipofilní molekuly lépe pronikají do tkání, včetně dýchacích cest) a s metabolizací molekuly IKS „in situ“, event. po prvním průchodu játry (first-pass effect). Zvýšení lipofility je dosahováno esterifikací molekul propionátem nebo furoátem (10). Nejvyšší biologickou dostupnost vykazuje beclometazon dipropionát, menší dostupnost (a tím i menší riziko systémových NÚ) mají budesonid, fluticason propionát a nejnovější mometason furoát. U jiného moderního IKS ciclesonidu k nejnižší zatím biodostupnosti přispívá ještě skutečnost, že lék je podáván ve formě „proléčiva“, které je na více účinný desiciclesonid aktivováno až působením esteráz (8, 11). Aktivita těchto esteráz je v průduškách zřetelně vyšší než v oblasti horních dýchacích cest a GITu a tak má ciclesonid minimální nejen systémové, ale i lokální NÚ. V zásadě lze shrnout, že **u všech IKS výskyt lokálních a do značné míry i systémových NÚ závisí v praxi – vedle podané dávky – především na inhalačním systému a aplikační technice**, viz dále. Na závěr je vhodné zdůraznit, že lokální NÚ se týkají pouze ústní dutiny a laryngu (chrapot, kandidóza, event. dráždivý kašel), ale ne průdušek – ani při dlouhodobém podávání doporučených vysokých dávek IKS nebyly v průduškové stěně pozorovány nežádoucí změny, jako je tomu např. v kůži (2).

Kromony. Role kromonů (dříve kromoglykát sodný, dnes více nedokromil) v léčbě astmatu klesá. Jejich účinnost u většiny pacientů nedosahuje ani efektu nízkých dávek IKS. Přesto mohou nastat situace, kdy je vhodné jejich indikaci zvážit – především tam, kde u pacientů (nebo rodičů nemocného dítěte) trvá i přes náležité poučení kortikofobie. Dobrý efekt vykazují u astmatiků s ponámačovou bronchokonstrikcí (1).

Antileukotrieny (LTRA). Jestliže role kromonů v léčbě astmatu klesá, role antileukotrienů jako preventivních antiastmatik naopak mírně stoupá (1, 12, 13). LTRA existují pouze v perorální formě, v ČR pouze dvě molekuly – zafirlukast a montelukast. Montelukast bývá předepisován častěji vzhledem k minimu NÚ a podávání pouze 1x denně. Vzhledem k užšímu spektru zánětlivých dějů, které LTRA ovlivňují, nebývají účinné u všech astmatiků. Pravděpodobnost jejich dobrého efektu je větší u dětí (lze podávat již od 6 měsíců), u námahou indukovaného astmatu a u pacientů s intolerancí NSAID. Výhodné je jejich použití u astmatiků se současnou přítomností atopického ekzému a alergické rýmy – p. o. forma zde příznivě ovlivňuje všechna tři onemocnění.

Alergenová imunoterapie, léčba anti-IgE protilátkou a bronchiální termoplastika. Prvé dvě léčebné možnosti nejsou primárně léčbou astmatu, ale jedná se o léčbu alergií (1, 12, 14). Nicméně u astmatiků, kde alergie hrají významnou, event. dokonce rozhodující roli v aktivitě nemoci, je žádoucí tyto preventivní léčebné možnosti, v rámci komplexního léčebného přístupu, zvážit. Zatímco místo **alergenové imunoterapie** (AIT) je především u lehčích forem astmatu, pak **biologická léčba anti-IgE protilátkou** (omalizumab) je indikována a podávána na vybraných pracovištích Národních center pro těžké astma (NCTA, viz www.tezke-astma.cz). Na tomto místě je vhodné zdůraznit, že vydávání alergenových vakcín nemocným je žádoucí doprovodit náležitým doporučením, aby byly co nejdříve opět uloženy v lednicích. Pro

úplnost zmínka o **bronchiální termoplastice** – nejedná se o farmakologickou, ale fyzikální léčbu astmatu – kdy jsou během tří bronchoskopických sezení průdušky zahřáty na teplotu kolem 60 °C. Dochází k významné selektivní redukci hladké svaloviny bronchů a poklesu BHR (15).

Kombinace IKS s LABA (dlouhodobě působícími betaagonisty) a režim SMART. Krátkodobě působící a rychle nastupující β_2 -agonisté jsou klasickými bronchodilatancií (viz dále). Oproti tomu terapeutická role dlouhodobě působících betaagonistů (LABA, long acting beta agonist, u nás salmeterol a formoterol) u astmatu je odlišná. Bylo zjištěno, že efekty LABA se s efekty IKS vzájemně významně potencují – hovoříme o tzv. synergickém působení (2). Místo zvyšování dávek IKS tak lze obdobného klinického efektu dosáhnout přidáním LABA (1, 2). **Úskalí této léčby spočívá v riziku předávkování LABA, pokud jsou oba léky u astmatiků podávány odděleně.** Pacienti totiž po užití IKS nevnímají žádný bezprostřední efekt, zatímco po LABA cítí úlevu svých potíží a mají proto tendenci užívat pouze LABA v roli úlevového léku. To se týká zvláště formoterolu, jehož bronchodilatační účinek nastupuje rychle. Opomíjení IKS vede ovšem k obnovení eozinofilního zánětu, zvýšení BHR a tím ke zvýšené potřebě úlevové léčby – kruh se uzavírá a vede k předávkování LABA s nežádoucími, především kardiovaskulárními účinky (hypertenze, tachyarytmie). K zabránění tohoto rizika byly vyvinuty tzv. fixní kombinace, kdy jsou oba léky smíseny v jednom inhalátoru. Zvláštní místo zaujímá v těchto souvislostech tzv. **režim SMART** (single inhaler maintenance and reliever therapy). Při této strategii je používána fixní kombinace formoterolu/IKS jako základ preventivní léčby. Současně je tento lék používán jako úlevová medikace. Riziko předávkování zde téměř nehrozí – to proto, že zvýšené užívání LABA zároveň zvyšuje dávku protizánětlivě působícího IKS. Režim SMART je jedinou situací, kdy je u astmatu užíván dlouhodobě působící betaagonista jako úlevový lék (1, 2, 8).

2) Úlevové léky

Ve všech ostatních situacích jsou jako bronchodilatancia nejčastěji užívána rychle a **krátkodobě účinkující sympatomimetika, resp. β_2 -agonisté (SABA, short acting beta-agonists)**, jejichž klasickým představitelem je salbutamol (dále u nás fenoterol a terbutalin) (1). U starších pacientů bývají z důvodů menšího rizika NÚ preferována **parasympatolytika** (ipratropium) nebo lze využít kombinaci betamimetika s pa-

rasympatolytikem (16). Místo v léčbě astmatu si udržují **teofylinové přípravky**, i když jejich role se změnila (8, 17). Jako úlevový lék ustoupily do pozadí, m.j. vzhledem k tomu, že neexistují v inhalační, ale pouze p.o. a injekční formě. Jen zřídka mohou dnes existovat důvody (ekonomické, neschopnost užívat inhalační léky aj.), kdy je jejich užívání jako bronchodilatačních léků i u astmatu opodstatněné. Podobně existují i p.o. formy některých betaagonistů (salbutamol, klenbuterol) (7).

Inhalační aerosolová léčba, typy inhalátorů a inhalační technika

Před více než 50 lety vzneslo 13leté astmatické děvče Susie Maison ke svému otci – viceprezidentu Riker Laboratories (nyní 3M Health Care) provokativní otázku, proč k léčbě astmatiků neexistují spreje – podobné těm, jaké používá maminka na vlasy. Tento podnět vedl v relativně krátké době ke konstrukci prvního tlakového dozovaného aerosolového inhalátoru a tím k revoluční změně v léčbě astmatu (9). Zásadním přínosem inhalačního podávání antiastmatik je skutečnost, že **k dosažení léčebného efektu postačují velmi malé dávky léků, což minimalizuje riziko nežádoucích, především systémových účinků.**

1) Tlakové aerosolové dávkovače – pMDI (pressurized metered-dose inhaler)

Od doby svého vzniku stále bojují s „vrozeným“ handicapem. Tím jsou především problémy pacientů s koordinací ruka-nádech ústy, zabezpečující, aby uvolněný lék byl optimálně vdechnut (6). Manévr by měl začít hlubokým výdechem. Následující klidný, hluboký a relativně pomalý nádech by měl o zlomek času předcházet zmáčknutí dna nádoby s náustkem umístěným mezi rty – optimálně asi tak, jako je tomu při předčasném startu u sprinterů. To proto, aby proud vdechovaného vzduchu strhl lékový aerosol s sebou. Po stisknutí dna nádoby totiž aerosol opouští trysku inhalátoru velkou rychlostí, okolo 10 m/sec. Příliš předčasné zahájení nádechu nezajistí depozici léku do všech částí plic, při pozdě zahájení nádechu se rychle proudící aerosol „odrazí“ od patra a stěny hltanu a je ztracen v atmosféře. Na vrcholu nádechu je pak nutné zadržet dech co nejdéle – optimálně na cca 10 vteřin – aby částičky aerosolu měly dostatek času „sedimentovat“ na povrch dýchacích cest a nebyly následně vydýchnuty. K odstranění nutnosti koordinace byly vyvinuty retenční nádoby, tzv. **spacery** – lékový aerosol, který je do nich vstřikován, zde zůstává několik vteřin uzavřen a odpadá tedy nutnost

bezprostředního nádechu. Velkoobjemové spacery mají navíc tu výhodu, že velké částičky aerosolu, které by se jinak zachytily v orofaryngu a následně spolknuty a tím byly zdrojem lokálních a systémových NÚ, jsou zachyceny na stěnách těchto spacerů. Jinou technologickou inovací, odstraňující nutnost jemné koordinace, představují tzv. **dechem aktivované inhalátory**, tzv. **BAI** (breath-actuated inhaler). Uvolnění léku je zde iniciováno podtlakem při zahájení nádechu. Jejich nevýhodou je vyšší cena a event. nutnost přípravných manipulací. K možnosti zmenšení průměrné velikosti částic (a tím zvýšení respirabilní frakce) přispěl přechod na **bezfreonové (HFA) systémy**, původně motivovaný negativním vlivem freonů na atmosféru. Ve starších systémech je jako hnací plyn užíván CFC (chlorofluorokarbon) a léčivé látky jsou ve formě suspenze, v nových systémech je HFA (hydrofluoroalkan), který umožňuje uvést léčivou látku do roztoku. U většiny HFA systémů, kde je lék v roztoku, odpadá dále nutnost protřepání nádoby před jejím použitím. V poslední době se objevily další technické inovace, aerosolové dávkovače produkující pomalu se uvolňující jemnou mlžinu (**SMI, soft mist inhaler** a systém **Modulite**) (9). SMI neobsahuje žádný hnací plyn (místo energie hnacího plynu se zde natahuje pružina jako dříve u hodin), především však u obou systémů je produkována velmi jemná aerodisperze, která se pohybuje pomalou rychlostí (kolem 1 m/s) – tím je poskytnut delší čas ke vdechnutí léku, který se zároveň lépe dostane do periferie plic a snižuje se orofaryngeální depozice. Systém SMI dále poskytuje informaci o zbývajícím počtu dávek – na rozdíl od tlakových nádobek se stlačeným hnacím plynem v roztoku, kde lze blížíci se vyprázdnění pouze hrubě odhadnout potřepáním nádoby nebo vložením do vody – prázdné plavou jako bójky na hladině. Blížíší údaje o MDI viz tabulka 2.

2) Inhalátory pro práškovou formu léku – DPI (dry powder inhaler)

Medicínský přínos práškových inhalátorů spočívá především v tom, že **kladou podstatně menší nároky na koordinaci při nádechovém manévru**. Lék je z inhalátoru uvolňován vždy až zahájením nádechu pacienta a odpadá tak nutnost přesné koordinace ruka-nádech, tolik potřebná u většiny tlakových aerosolů (6). Další výhodou je možnost kontroly spotřeby léčiv – buď tím, že jsou do inhalátoru vkládány jednotlivé dávky léku v kapslích (event. na discích s více dávkami), nebo přítomností počítadla zbývajících dávek u kompaktních mnohodávkových systémů s rezervoárem. Nevýhoda práškových

Tabulka 2. Aerosolové inhalační systémy k léčbě astmatu a příklady nejčastějších léčivých přípravků v ČR

Systém a ilustrační foto	Účinná látka <i>Bronchodilatans</i> inhalační kortikosteroid kombinované léky	Obch. název <i>Bronchodilatans</i> inhalační kortikosteroid kombinované léky	Donedávna nebo méně užívané, event. poznámka
Klasický aerosolový dávkovač (MDI) 	<i>salbutamol</i> <i>fenoterol</i> <i>ipratropium</i> <i>salmeterol</i> <i>fenoterol/ipratropium</i> beklometason ciclesonid flutikason salmeterol*/fluticason <i>nedokromil</i>	<i>Ecosal</i> <i>Ventolin inhaler N</i> <i>Berotec N</i> <i>Atrovent N</i> <i>Serevent Inhaler</i> <i>Berodual N</i> Becloforte Inhaler Ecobec Alvesco Flixotide Inhaler Seretide Inhaler <i>Tilade</i>	 (Aldecin, Becotide, Clenil, Inflammid) *LABA kromon
Dechem aktivovaný aerosolový dávkovač („easy-breathe“) 	<i>salbutamol</i> beklometason	<i>Ecosal Easi-Breathe</i> Ecobec Easi-Breathe	
Aerosolový dávkovač s modulite technologií 	<i>formoterol</i> budesonid beklometason formoterol*/beklometason	<i>Atimos</i> Budair Clenil JET* Combair	 *Na obrázku je vlastní dávkovač zabudován do inhalačního nádstavce *LABA
s SMI technologií 	<i>tiotropium</i>	<i>Spiriva Respimat</i>	Primárně k léčbě CHOPN

inhalátorů spočívá v tom, že u řady z nich je z technologických důvodů zapotřebí většího nádechového úsilí (např. razantní prudký nádech), které je nutné k řádnému uvolnění a aplikaci léku – jako je tomu zvláště u Turbuhaleru. Méně výrazné nádechové úsilí vyžadují ostatní typy

práškových inhalátorů (Easyhaler, Breezhaler aj.). Rezervoárové inhalátory (Easyhaler, Turbuhaler, Twisthaler) by měly být při přípravě dávky ve „stojaté“ poloze, aby odměřená dávka léku gravitací spadla do připravené komůrky. Mnohé z nich jsou rovněž náchylné na nadměrnou vlh-

kost prostředí – vodní páry proniklé do rezervoáru mohou vést k hygroskopickému zhrudkování léku a/nebo ucpání dávkovacího systému (toto nehrozí u kapslí uzavřených v blistrech u jednodávkových DPI či disků). Další nevýhodou DPI může být přítomnost laktózy, která slouží

Tabulka 3a. Práškové inhalační systémy k léčbě astmatu a příklady nejčastějších léčivých přípravků v ČR – mnohodávkové

Systém a ilustrační foto	Účinná látka <i>Bronchodilatans</i> inhalační kortikosteroid kombinované léky	Obch. název <i>Bronchodilatans</i> inhalační kortikosteroid kombinované léky	Donedávna nebo méně užívané, event. poznámka
Mnohodávkové s rezervoárem Turbuhaler 	<i>terbutalin</i> <i>formoterol</i> budesonid budesonid/formoterol*	<i>Bricanyl Turbuhaler</i> Pulmicort Turbuhaler Symbicort Turbuhaler	<i>Oxis Turbuhaler</i> *LABA
Twisthaler 	mometazon	Asmanex	
Easyhaler 	<i>salbutamol</i> <i>formoterol*</i> beklometason budesonid	<i>Buventol Easyhaler</i> <i>FormoterolEasyhaler</i> Beclomet Easyhaler Giona Easyhaler	*LABA
Diskus (= mnohodávkové s dávkovacím páskem) 	<i>salmeterol*</i> flutikason salmeterol/*flutikason	<i>Serevent Diskus</i> Flixotide Diskus <i>Seretide Diskus, Duaspir Diskus</i>	*LABA *LABA

Tabulka 3b. Práškové inhalační systémy k léčbě astmatu a příklady nejčastějších léčivých přípravků v ČR – plnicí, jednodávkové

Systém a ilustrační foto	Účinná látka <i>Bronchodilatans</i> inhalační kortikosteroid kombinované léky	Obch. název <i>Bronchodilatans</i> inhalační kortikosteroid kombinované léky	Donedávna nebo méně užívané, event. poznámka
Jednodávkové s kapslemi Aerolizer 	<i>formoterol</i> budesonid	<i>Foradil, Formoterol-Ratiopharm</i> Miflonid	<i>Formano, Formovent</i>
HandiHaler 	<i>tiotropium</i>	<i>Spiriva</i>	Primárně k léčbě CHOPN
Breezhaler  	<i>indakaterol</i>	<i>Onbrez</i>	U-LABA, primárně k léčbě CHOPN

jako nosič jinak velmi malého množství léku (8) – pro většinu nemocných to sice skýtá výhodu (vnímají „chut“ léku a mají tím jistotu, že něco vdechují, resp. že inhalátor „funguje“), ale malá část astmatiků laktózu nesnáší. Bližší údaje o DPI viz tabulky 3a) a 3b).

Nejčastější chyby a omyly v léčbě astmatu v praxi

Nedostatečné poučení o základních principech a strategii léčby vede k tomu, že astmatici mají tendenci opomíjet preventivní léky, protože po nich nevnímají žádný bezprostřední efekt. V důsledku toho se pak předávkovávají úlevovými betaagonisty, přesto dříve či později upadají do různých těžkých exacerbací své nemoci.

Nedostatečné vysvětlení a kontrola inhalační techniky vede k četným chybám, které snižují žádoucí efekty léků a často zároveň zvyšují jejich efekty nežádoucí. Před aplikací léku řada nemocných neprovede hluboký výdech. Není úplnou raritou, že někteří pacienti si nevkládají do jednodávkových inhalátorů nové kapsle (nebo je polykají) a dokonce, že si někdy ani nesejmou krytku z dávkovací hlavičky (18)! Nejvíce chyb je při aplikaci pMDI – neprotřepání nádobky, předčasně či pozdně zahájený nádech, překotný nádech, opakované zmáčknutí dna inhalátoru několikrát po sobě během aplikace, zastavení nádechu poté, co expanzí ochlazený lék narazí na patro (tzv. cold freon effect) (19). U obou inhalačních systémů významná část nemocných nezadrží na dostatečně dlouhou dobu dech na vrcholu nádechu. U DPI bývá nedostatečná razance nádechu. Někteří nemocní do inhalátorů vydechují – vlhkost ve vydechovaném vzduchu může u DPI navodit stejné negativní důsledky, jako jejich ponechání v nadměrně vlhkém prostředí (saunaři, plavčíci atp). Velká řada nemocných „nenabíjí“ rezervoárové inhalátory ve svislé/stojací poloze, jiní z nich naopak chybně v této poloze lék vdechují. Jiní nemocní užívají inhalátory nejen po době expirace, ale i dlouho po jejich vyprázdnění. Někteří astmatici užívají tlakové nádobky v aplikačních systémech jiných léků, stejnou chybou je i vkládání kapslí do jiných než originálních inhalátorů – vše může vést k dramatickému poklesu účinnosti.

Praktické závěry

Za poněkud odlidštěným terminus technicus „nedostatečná adherence pacienta k léčbě“ se často skrývá neznalost základních principů léčby a inhalační techniky – které měly být každému astmatikovi, přiměřeně jeho intelektu, podány při předepisování nebo vydávání léku.

Základní informace a doporučení pro praxi, jejichž teoretické aspekty byly v článku rozvedeny, lze shrnout následovně:

- Každý astmatik by měl být vyrozuměn o existenci a vybaven dvěma typy léků:
 - úlevovým lékem pro neočekávané případy dušnosti,
 - preventivním lékem k pravidelnému dlouhodobému užívání.
- Měl by vždy důsledně rozlišovat, který lék je preventivní a který úlevový.
- Vždy, kdy je to možné, preferujeme léčbu inhalační.
- Při předepisování léků je vhodné zohlednit nejen čistě medicínské, ale i ostatní charakteristiky pacienta (manuální zručnost, zrak, dosavadní zkušenosti, inteligenci, sociokenomický status) a vybrat pro něj nejvhodnější inhalační systém a následně předvést inhalační techniku. Tato by měla být alespoň slovní instrukcí zmíněna při vydávání léku v lékárně (spolu s přiměřenou informací o preventivní vs. úlevové medicaci). Inhalační techniku je třeba opakovaně kontrolovat – a to i v případě kdy pacient ujišťuje, že ji umí.
- Je vhodné, aby všechny inhalační léky byly aplikovány ve stejném nebo podobném inhalačním systému. I když to již není u všech dnes používaných systémů nutné, je vhodné před každým užitím nádobkou s lékem zatřepat. U vlhkých aerosolů je vhodné, zvláště při vyšších dávkách léků, užívat nástavce (spacers).
- Každý astmatik by měl být poučen, že efekt a nástup účinku preventivních léků je pozvolný a zároveň setrvačný. Z toho vyplývá, že po aplikaci daného léku nepocítí žádnou bezprostřední úlevu a plný efekt těchto léků se na jeho stavu projeví až za několik dní. Analogicky pak po vysazení léku nebude pociťovat po několik dnů (až i týdnů!) žádné zhoršení. Zvláštní skupinu preventivních léků představuje kombinace LABA/IKS. Preventivní léčbu by astmatik nikdy neměl (ani v těhotenství) redukovat či dokonce vysazovat bez rady se svým lékařem.
- Úlevový lék by měl astmatik užívat jen výjimečně. Větší potřeba úlevových léků – více než 3x týdně – značí, že astma není pod řádnou kontrolou, většinou proto, že je léčen nedostatečnými dávkami preventivních léků nebo má špatnou inhalační techniku. V těchto situacích hrozí zvýšené riziko další destabilizace a těžkých exacerbací astmatu.

K edukaci astmatiků vydává praktickou příručku pro pacienty, dobře použitelnou i pro lékařskou/lékařnickou praxi, Česká iniciativa pro astma (ČIPA) – poslední šesté vydání „Jak udržet své astma pod kontrolou?“ vyšlo v r. 2011.

Literatura

1. Teřl M, Pohunek P, et al. (eds). Strategie diagnostiky, prevence a léčby astmatu. Praha, ČIPA, Jalta 2012: 90.
2. Kašák V. Astma bronchiale. Praha, Jessenius/Maxdorf 2005: 148 (72–76, 80).
3. Sims MW. Aerosol therapy for obstructive lung diseases: device selection and practice management issues. Chest 2011; 140(3): 781–788.
4. Lee-Woong M, Mayo PH. Results of a programme to improve house staff use of metered dose inhalers and spacers. Postgrad Med J 2003; 79: 221–225.
5. Teřl M. Pohled na astma prizmatem eozinofilie a alergie. Stud Pneumol. Phthisiol 2009; 69(4): 130–139.
6. Feketeová E, Kašák V, Pohunek P, Špičák V. Inhalační systémy. Mediforum, Maxdorf 2004.
7. Bystron J. Léčba alergických onemocnění. Praktické lékařství 2011; 7(2): 63–67.
8. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(1): 48–59.
9. Kašák V. Nové inhalační systémy užívané v léčbě chronických nemocí dýchacího ústrojí s obstrukcí dýchacích cest. Remedia 2007; 1: 26–38.
10. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy 2008; 63(10): 1292–1300.
11. Kašák V. Ciclesonid. Farmakoterapie 2006; 2: 21–28.
12. Teřl M. Moderní terapie perzistujícího bronchiálního astmatu. Acta medicae 2012; 3: 70–72.
13. Amlani S, Nadarajah T, McIvor RA. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population. Expert Opin Pharmacother 2011; 12(13): 2119–2128.
14. Colice GL. Emerging therapeutic options for asthma. Am J Manag Care 2011; 17(Suppl. 3): S82–89.
15. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(9): 965–969.
16. Peters SP, Kunselman SJ, Iciovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. NEJM 2010; 363: 1715–1726.
17. Barnes PJ. Theophylline for COPD. Thorax 2006; 61(9): 742–744.
18. Kašák V, Feketeová E, Špičák V. Analýza chybovosti v užívání inhalačních systémů v léčbě astmatu. Alergie 2004; 6(Suppl. 1): 42–48.
19. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. Eur Respir Rev 2005; 14(96): 117–122.

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2012

doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Klinika TRN FN a LF v Plzni
Tř. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
terl@fnplzen.cz

