

Kombinovaná léčba asthma bronchiale u dětí

František Kopřiva

Dětská klinika, FN a LF UP, Olomouc

Podstatou dlouhodobé, preventivní a udržovací léčby asthma bronchiale jsou protizánětlivé léky, z nichž nejúčinnějšími jsou inhalační kortikosteroidy. Doporučovanou léčbou v současných standardech léčby astmatu pro perzistující astma je kombinovaná léčba – inhalační kortikosteroid s beta-2 mimetikem s dlouhodobým účinkem (fluticasoni propionas/salmeteroli xinafoas nebo budesonid/formoteroli fumaras), s výhodou podávaná v jednom inhalátoru.

Klíčová slova: asthma bronchiale, kombinovaná léčba, inhalační kortikosteroidy, beta-2 mimetika s dlouhodobým účinkem.

COMBINATION THERAPY OF PEDIATRIC ASTHMA

Based on the understanding of asthma as an inflammatory disease, inhaled corticosteroid therapy is considered the most effective anti-inflammatory treatment. Recommended treatment for persisting asthma according to current guidelines is a combination of inhaled corticosteroids and long-acting beta-2 agonists (fluticasone propionate/salmeterol or budesonide/formoterol).

Key words: bronchial asthma, combination therapy, inhaled corticosteroids, long-acting beta-2 agonists.

Asthma bronchiale je chronický zánět dýchacích cest, v němž má úlohu řada buněk, zejména žírné buňky, eozinofily a Th lymfocyty. U citlivých jedinců je zánět příčinou opakovaných stavů hvízdavého dýchání, ztíženého dechu, pocitů tísně na hrudníku a kašle, zvláště v noci a časně ráno. Tyto příznaky jsou obvykle spojeny s obstrukcí dýchacích cest, která je alespoň částečně reverzibilní, buď spontánně nebo po léčbě.

Jestliže lze prokázat IgE zprostředkovaný mechanismus, pak je vhodné použít označení *IgE zprostředkované astma*. IgE protilátky mohou spouštět jak okamžitou, tak i pozdní astmatickou reakci. Podle trvání příznaků se astma označuje jako intermitentní nebo perzistující⁽¹⁾.

V průběhu akutního zánětu mají klíčovou roli žírné buňky, které po reakci s alergenem nebo i po nespecifickém podnětu (např. chladný vzduch) uvolňují mediátory – histamin, leukotrien C₄ atd. Současně s bronchokonstrikcí se rozvíjí i edém sliznice dýchacích cest. Aktivované Th2 lymfocyty, které uvolňují množství cytokinů (IL-2, -3, -4, -5 a další), jsou řídicími buňkami chronického zánětu. Nejvýznamnější efektorovou buňkou je aktivovaný eozinofil. Akutní zánět, a následně i jeho přechod do chronicity vyvolávají bronchokonstrikci, bronchiální hyperreaktivitu, remodelaci, jejímž nápadným důsledkem je ztlustění bazální membrány, až ireverzibilní obstrukci. Zhoršení astmatu závisí i na dalších faktorech, jako jsou compliance pacienta či jeho adherence k léčbě.

Kontrolované nebo plně kontrolované asthma bronchiale má minimální nebo žádné chronické příznaky s minimální nebo žádnou úlevovou léčbou – beta-2 mimetiky s rychlým nástupem účinku, žádné omezení životních aktivit včetně fyzické zátěže, denní variabilitu maximální výdechové rychlosti (PEF) pod 20 % předpokládané PEF, minimální nebo žádné nežádoucí účinky léčby (tabulka 1).

Globální strategie péče o asthma bronchiale a jeho prevenci – GINA 2002, která vyšla v únoru 2002, je inovovanou publikací zahrnující vše nové o patogenezi, epidemiologii, diagnostice, klasifikaci, terapii onemocnění a edukaci pacientů⁽²⁾. Česká iniciativa pro asthma bronchiale (ČIPA) vydala v roce 2003 český překlad.

Nové poznatky o etiopatogenezi asthma bronchiale ovlivnily strategii farmakoterapie působící proti mechanismům akutního i chronického zánětu a přestavby bronchiální stěny. Hlavním cílem léčby asthma bronchiale je plně kontrolované astma.

V léčbě akutní exacerbace jsou na prvním místě rychle působící inhalační beta-2 mimetika jako nejúčinnější úlevové léky, event. spolu s podáním systémových kortikosteroidů.

Podstatou dlouhodobé, preventivní a udržovací léčby jsou protizánětlivé léky, z nichž nejúčinnějšími jsou inhalační kortikosteroidy. Jsou lékem první volby u pacientů s perzistující formou asthma bronchiale. Léčbu inhalačními kortikosteroidy je nutné zahájit ihned po stanovení diagnózy. Dávka inhalačních kortikosteroidů závisí na tíži astmatu. Po zahájení léčby je nutno sledovat klinický stav pacienta a jeho odpověď na léčbu a nejdříve za tři měsíce po stabilizaci stavu je možno zkusit léčbu postupně snižovat, aby byla nalezena minimální léčebná dávka nutná k udržení kontroly onemocnění.

V klinických studiích bylo prokázáno, že u nestabilizovaného astmatu léčeného inhalačními kortikosteroidy bylo přidání inhalačního beta-2 mimetika s dlouhodobým účinkem ke stávající léčbě efektivnější než zvýšení dávky samotného inhalačního kortikosteroidu. Tato kombinace inhalačních léků byla původně podávána odděleně dvěma inhalátory, což mohlo být příčinou nižší compliance pacienta. Z těchto důvodů byly vyvinuty tzv. fixní kombinace, kdy inhalační kortikosteroid a beta-2 mimetikum s dlouhodobým účinkem jsou aplikovány současně z jednoho inhalátoru.

První fixní kombinací byla kombinace fluticasoni propionas/salmeteroli xinafoas aplikovaná z multidávkového

Tabulka 1. Cíle léčby asthma bronchiale

- minimální (ideálně žádné) chronické příznaky
- minimální (vzácné) exacerbace
- žádné urgentní návštěvy zdravotnických zařízení
- minimální (ideálně žádné) užití inhalačních β₂-mimetik s rychlým nástupem účinku podávaných podle potřeby
- žádné omezení životních aktivit včetně fyzické zátěže
- denní variabilita PEF pod 20%
- normální (téměř normální) PEF
- minimální (nebo žádné) nežádoucí účinky léčby

PEF – maximální výdechová rychlost

inhalačního systému Diskus pro práškovou lékovou formu s označením Seretide Diskus.

Druhou fixní kombinací na trhu je kombinace budesonid/formoteroli fumaras, která je aplikována z multidávkového inhalačního systému Turbuhaler pro práškovou lékovou formu s označením Symbicort Turbuhaler^(3, 4).

Mechanismus účinku

Glukokortikoidy mají protizánětlivé, protialergické, imunosupresivní a antiproliferativní účinky. Snižují i počet eozinofilů, počet mastocytů a dendritických buněk či tvorbu prozánětlivých cytokinů T-lymfocyty a alveolárními makrofágy. Nejsou ovlivněny pouze funkce a počet buněk zánětu, ale i strukturální buňky. Epiteliální buňky dýchacích cest tvoří menší množství cytokinů a jiných prozánětlivých mediátorů, je snížena propustnost endoteliálních buněk a tím i rozvoj edému a sekrece hlenu mukózními buňkami. Kortikosteroidy snižují hyperreaktivitu, ale ovlivňují i maximální bronchokonstrikční odpověď na provokační stimuly. Na sliznicích dýchacích cest nedochází k atrofickým změnám, jako je tomu při dlouhodobé lokální aplikaci kortikosteroidů v dermatologii.

Kortikosteroidy zabraňují vzniku chronických ireverzibilních změn, mezi které patří hyperplazie a hypertrofie hladkých svalů dýchacích cest, subendoteliální fibróza a ztlustění bazální membrány sliznice respiračního traktu v důsledku depozice kolagenu. Nejsou již schopné ovlivnit vzniklé strukturální změny dýchacích cest⁽⁵⁾.

Kortikosteroidní receptory se nacházejí v cytoplasmě téměř všech buněk, zejména v epiteliálních buňkách dýchacích cest a v buňkách endotelu bronchiálních cév. Komplex receptor-glukokortikoid je translokován do jádra, kde může buď stimulovat nebo inhibovat genovou transkripci přímo nebo prostřednictvím regulace aktivity transkripčních faktorů. Takto je potlačena exprese řady genů, např. genů pro prozánětlivé cytokiny – IL-1, -2, -3, TNF α a další. Kortikosteroidy zvyšují i genovou transkripci protizánětlivých genů pro lipokortin 1, β -2 adrenoreceptor, endonukleázy, např. NEP (neutrální endopeptidáza). Tento mechanismus je molekulárním podkladem dalšího protizánětlivého působení kortikosteroidů v průběhu zánětu – tvorby specifických proteinů. Nejznámější z nich jsou glykoproteiny – lipokortiny. Kortikosteroidy tak blokují expresi fosfolipázy A₂ (enzym zahajující biosyntézu leukotrienů), snižují expresi adhezivních molekul na zánětlivých buňkách atd. Naproti tomu zvyšují tvorbu IL-10 alveolárními makrofágy, která je u astmatiků snížena. Jsou schopné indukovat apoptózu (programovanou buněčnou smrt) lymfocytů i eozinofilů.

Beta-2 mimetika stimulací beta-2 receptorů vyvolávají nejvýraznější dilataci průdušek, potlačují i cévní permeabilitu a rozvoj edému, částečně potlačují i sekreci bronchokonstrikčních mediátorů ze žírných buněk.

Beta-2 mimetika s dlouhodobým účinkem – formoterol a salmeterol – jsou charakterizovány:

1. silnou účinností s vysokou beta-2 selektivitou
2. vysokou vnitřní aktivitou, která je nejvyšší ze srovnatelných agonistů
3. rychlým nástupem účinku (účinek formoterolu nastupuje asi do 3 minut, účinek salmeterolu do 20–30 minut)
4. dlouhodobým účinkem – alespoň 12 hodin.

Beta-2 mimetika s dlouhodobým účinkem mají asi 50krát větší afinitu k beta-adrenoreceptoru než salbutamol.

Inhalační kortikosteroid a beta-2 mimetikum s dlouhodobým účinkem mají synergický účinek prokázaný in vitro i in vivo, odehrávající se na molekulární úrovni. Kortikosteroidy zvyšují tvorbu beta-2 receptorů, snižují receptorovou desenzitizaci pro beta-2-mimetika a zvyšují účinek beta-2 mimetik s dlouhodobým účinkem. Beta-2 mimetikum s dlouhodobým účinkem připravuje (primuje) kortikosteroidní receptor, který je vázán v cytosolu v inaktivní formě, což usnadňuje vznik aktivního komplexu kortikosteroid-kortikosteroidní receptor menším množstvím inhalačního steroidu. Kombinovaná léčba je tedy účinnější než samostatné zvýšení dávky inhalačních kortikosteroidů. Dalším a významným přínosem kombinované léčby je i zjištění, že fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu s beta-2 mimetikem s dlouhodobým účinkem umožňuje ve svém důsledku snížit celkovou dávku kortikosteroidů, a tím i snížit riziko jejich nežádoucích účinků.

Po zavedení dlouhodobé bronchodilatační léčby – beta-2 mimetiky s dlouhodobým účinkem (salmeterol, formoterol) – se objevily obavy, že jejich užívání povede k zastření příznaků a zvýšení rizika exacerbací těžšího stupně. Při sledování parametrů aktivity chronického zánětu však nebyly prokázány známky zhoršení eozinofilního zánětu. Beta-2-mimetika s dlouhodobým účinkem mohou vyvolávat vzácně bolesti hlavy, třes, tachykardii či poruchu spánku^(6, 7).

Bezpečnost a snášenlivost obou složek kombinace jsou podloženy již dokumentovanými zkušenostmi z podávání jak inhalačních kortikosteroidů, tak i beta-2mimetik s dlouhodobým účinkem jednotlivě. Nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů jsou závislé na dávce. GINA 2002 uvádí závěry studie, která u více než 3 500 léčených dětí neprokázala žádný trvalý nežádoucí účinek inhalačních kortikosteroidů na jejich růst. Kortikosteroidy vyvolávají jen přechodné změny v růstové rychlosti v průběhu prvního roku léčby. U dětí léčených inhalačními kortikosteroidy byla zjištěna normální konečná výška v dospělosti. Naproti tomu nekontrolované nebo těžké asthma bronchiale nepříznivě ovlivňuje růst a konečnou výšku v dospělosti⁽⁸⁾.

Indikace

Kombinace inhalačního kortikosteroidu s beta-2 mimetikem s dlouhodobým účinkem je preventivní lék určený k dlouhodobé léčbě od středně těžké formy asthma bronchiale dětí (každodenní obtíže, exacerbace ovlivňující aktivitu a spánek, noční příznaky více jak 1 x týdně, každodenní potřeba beta-2 mimetik s krátkodobým účinkem, FEV₁ 60–80 % očekávané hodnoty) fluticasoni propionas/salmeteroli xinafoas od 4 let věku a budesonidi/formoteroli fumaras pro děti od 6 let věku. U dětí je doporučena základní denní léčebná dávka 400–800 μ g budesonidu nebo ekvivalentní dávka jiného inhalačního kortikosteroidu.

Dávkování

Seretide Diskus (fluticasoni propionas – FP / salmeteroli xinafoas – SALM) je k dispozici ve fixních kombinacích – 100 μ g FP + 50 μ g SALM, 250 μ g FP + 50 μ g SALM a 500 μ g FP + 50 μ g SALM. Tato nabídka umožňuje novou taktiku

lčby. Nemocný nemusí měnit počet používaných dávek (obvykle 2×1 aplikace) a změnu dle klinického stavu je možno provést výměnou za nový inhalátor s odlišnou dávkou – vyšší nebo nižší dávka flutikasonu při stejné dávce salmeterolu.

Symbicort Turbuhaler je k dispozici ve fixních kombinacích (budesonid/formoterol fumaras v dávce 100/6 µg a 200/6 µg) a nabízí jiné schéma dávkování. Doporučená dávka pro děti nižšího věku je jedna až dvě inhalace v dávce budesonid/formoterol 100/6 µg 1–2krát denně a pro starší děti jedna až dvě inhalace v dávce budesonid/formoterol 200/6 µg 1–2krát denně. Při neúspěchu stabilizace astmatu a dle aktuálního klinického stavu může být dávka jak budesonidu, tak i formoterolu zvýšena i snížena při použití jediného samostatného inhalátoru.

Léčebná dávka by měla být snižována po stabilizaci stavu nejdříve za tři měsíce podle klinického obrazu a nepřímých

parametrů aktivity zánětu (spirometrie, hladiny eozinofilního kationického proteinu, eozinofilie apod.) Prvním krokem by mělo být snížení dávky inhalovaných kortikosteroidů o 25 % každé tři měsíce. Měli bychom se vždy snažit najít nejnížší dávku kombinované léčby, při které je zachována účinná kontrola asthma bronchiale. Po dosažení dávky odpovídající celkové dávce kortikosteroidu 200 µg denně je vhodné zvážit vysazení beta-2 mimetika s dlouhodobým účinkem a převedení na monoterapii inhalačním kortikosteroidem.

Potenciální zvýšení adherence léčby je odůvodněno výhodou jednoho inhalátoru s rychlým nástupem účinku i zlepšení compliance nemocných, a tím i zvýšení celkové účinnosti léčby.

Nabídka těchto dvou fixních kombinací i různá filozofie dávkování nám umožňuje individualizovat farmakoterapii, tj. „ušít léčbu doslova a do písmene na míru konkrétního pacienta“, včetně výběru vhodného inhalačního systému.

Literatura

1. Johansson SG, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, va Hage-Hamstein M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
2. Global strategy for asthma management and prevention, Global initiative for asthma. NHLBI/WHO. NIH Publication No. 02-3659, 2002.
3. Kašák V. Salmeterol/fluticasone propionát. *Remedia* 2000; 10: 12–18.
4. Kašák V. Fixní kombinace budesonidu s formoterolem. *Remedia* 2002; 12: 214–218.
5. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl 1): 37–41.
6. Remington TL, Haeberlin AM, DiGiovane B Combined budesonide/formoterol turbuhaler treatment of asthma. *Ann Pharmacotherap* 2002; 36 (12): 1918–1928.
7. Vander Berg NJ, Ossip MS, Hederes CA, Anttila A, Ribeiro BL, Davies PI Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30 (2): 97–105.
8. Pohunek P. Pediatrické aspekty Globální strategie péče o astma – GINA 2002. *Alergie* 2002; 4 (Suppl 2): 16–17.

*MUDr. František Kopřiva, Ph.D.
Dětská klinika FN a LF UP Olomouc
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: koprivaf@risc.upol.cz*