

léčiva nepřekračuje 8 %, přičemž největší počet molekul (až 66 %) selže ve 2. fázi klinických testů. Průměrná doba celého procesu představuje cca 12–15 let, a náklady na vývoj jednoho nového preparátu činí cca 2,87 miliard dolarů. Musíme dále vzít v potaz i skutečnost, že jen asi 3 léčiva z 10 uvedených na trh generují zisk, který náklady spojené s vývojem skutečně pokryje (1).

Ani registrace léku ještě nemusí být konečnou zastávkou. Např. jen v letech 1994–2015 americký úřad FDA (U. S. Food and Drugs Administration) zrušil registraci u 215 léčivých přípravků z důvodů nově se objevivších bezpečnostních rizik a předpokládá se, že např. až 6,6 % akutních nemocničních příjmů ve Velké Británii souvisí s nežádoucími reakcemi na léčbu (1).

Problematická je i obecná účinnost léčby. Odhaduje se, že i správně indikovaná léčba u správně zvoleného pacienta se správně diagnostikovaným onemocněním může mít podle některých zdrojů v průměru jen cca 50 % pravděpodobnost úspěchu. Například u bronchiálního astmatu podle některých zdrojů může léčba naplnit naše očekávání maximálně u cca 60 % nemocných (1, 2) i vzhledem k alarmující nízké adherenci (zpravidla nepřekračující 50 %), a to i u jeho nejtěžších forem (3).

Součtem komplikované diagnostiky a málo efektivní terapie spojené i s nedostatečnou adherencí k léčbě ze strany samotných nemocných zjišťujeme, že u 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou zůstává onemocnění pod nedostatečnou kontrolou (4). Je zjevné, že tento model péče o nemocné není dlouhodobě udržitelný, viz Tab. 1.

### Precizovaná medicína

Odpovědí na otázku enormní nákladnosti zdravotní péče a potřeby zvýšení efektivity léčby chorob je mimo jiné i inovativní přístup k jejich definici, klasifikaci a přísně individu-

alizované terapii, tzv. „precizovaná medicína“ (existuje diskrétní definiční rozdíl mezi „personalizovanou“ a „precizovanou“ léčbou). Precizovaná či přesná medicína je Institutem pro precizovanou medicínu definována jako „cílená a individualizovaná péče o pacienty, která se opírá o jejich specifický genetický profil a lékařskou anamnézu s cílem klasifikovat jednotlivce do subpopulací s rozdílnou vnímavostí k chorobám, jejich prognózou a citlivostí k léčbě. Terapie by pak měla být použita pouze v případech, kdy dosahuje nejvyšší efektivity a bezpečnosti“ (1, 5).

Rozvoj precizované medicíny se nevyhnul ani astmatologii. Skutečné docenění významu a implementace těchto postupů představuje přesnou patogenetickou klasifikaci konkrétní formy choroby (tzv. fenotypizace/endotypizace zánětu bronchiálního astmatu). Je zároveň i nezbytnou podmínkou aktuálně doporučované léčby, zejména biologické (6).

### Bronchiální astma, jeho diagnostika, fenotypy a endotypy

Bronchiální astma je velmi heterogenní chronické onemocnění dýchacích cest, které je způsobeno jednak jejich zánětem a jednak tzv. hyperreaktivitou vedoucí k jejich variabilní obstrukci. Klinicky se tyto změny projevují intermitentně či trvale se vyskytujícími potížemi v podobě: 1) dušnosti v průběhu dne či v noci, 2) tísně na prsou, 3) hvízdavého dechu, 4) kašle či 5) omezením tolerance fyzické zátěže (7).

Podle světové zdravotnické organizace (WHO) se jedná o jedno z nejčastějších (a mezi dětmi vůbec nejčastější) nepřenositelných onemocnění. Předpokládá se, že v současné době trpí astmatem více než 339 milionů nemocných (8). Česká republika je díky datům Státního zdravotního ústavu (SZÚ) od 90. let 20. století řazena mezi země s nízkým výskytem alergických onemocnění, včetně astmatu. Poslední analýzy výskytu astmatu

v Moravskoslezském kraji z roku 2015 odhadují prevalenci u dětí ve věku 5–17 let 11,2 % (9). Strážlivým odhadem lze předpokládat, že se v ČR vyskytuje minimálně 500 000 astmatiků.

Jak vyplývá z definice astmatu, jeho diagnostika se opírá o dva základní pilíře, 1) průkaz variabilní obstrukce dýchacích cest a 2) průkaz zánětu v dýchacích cestách se zaměřením na přítomnost specifických známek vypovídajících o jeho povaze. Klíčovou úlohu v tomto směru sehrává funkční vyšetření plic (spirometrie, bronchomotorické testy), kvalitativní vyšetření vydechaného vzduchu (vyšetření frakce NO ve vydechaném vzduchu – FeNO), alergologické vyšetření (anamnéza, kožní prick testy) a dále vyšetření periferní krve (zejména přítomnost eozinofilů, známek atopické reaktivity, tj. celkového a specifického imunoglobulinu E, IgE). Spíše výjimečně dochází ještě k vyšetření cytologie indukovaného sputa.

Samotné stanovení diagnózy je však teprve prvním krokem k definitivnímu popisu biologické povahy onemocnění, který vyžaduje i stanovení jeho tíže a zánětlivého fenotypu (tj. souhrnu klinických charakteristik onemocnění) či endotypu (tj. konkrétních molekulárních a buněčných mechanismů na jejich pozadí). Aktuální česká i mezinárodní doporučení tak definují tři základní subtypy astmatu – eozinofilní alergické, eozinofilní nealergické a non-eozinofilní. Zjednodušeně lze říci, že jejich definice reflektuje imunopatogenezi konkrétní formy zánětu.

V souladu s aktuálním pohledem na základní modely zánětlivé reakce imunitního systému se vžila i další (se jmenovaným dělením plně kompatibilní) klasifikace opírající se o přítomnost známek zánětu typu 2 (zánět, který je charakteristický aktivací pomocných Th2 lymfocytů, ILC2 buněk a eozinofilů): Type 2-high (eozinofilní, často steroid-senzitivní) a Type 2-low (noneozinofilní, zpravidla steroid-rezistentní).

Tab. 1. Krize tradičního modelu léčby astmatu

Vývoj léků je neefektivní a nákladný	Léčba selhává a má svá rizika	Astma zůstává nedostatečně kontrolováno
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ &lt; 8 % pravděpodobnost uvedení na trh studované substance</li> <li>■ 66 % nových molekul selže ve 2. fázi klinických testů</li> <li>■ 12–15 let je průměrná doba vývoje</li> <li>■ ~2,87 miliardy USD náklady na jeden nový preparát</li> <li>■ jen 3 z 10 léků na trhu generují zisk, který pokryje náklady</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ průměrná pravděpodobnost úspěchu správně indikované léčby je jen ~50 %</li> <li>■ u astmatu léčba naplní očekávání maximálně u ~60 % nemocných</li> <li>■ 6,6 % akutních nemocničních příjmů ve Velké Británii souvisí s nežádoucími reakcemi na léčbu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou zůstává pod nedostatečnou kontrolou</li> <li>■ nízká adherence k léčbě (často &lt; 50 %)</li> </ul>