

adrenální insuficience a další (1, 2, 5–7). U těchto pacientů zvažujeme cílenou biologickou terapii těžkého astmatu.

## Přístup k pacientovi s obtížně léčitelným astmatem

U nemocných s obtížně léčitelným astmatem je nejprve potřeba potvrdit diagnózu astmatu, jelikož některé příznaky jako dušnost, kašel a pískání při výdechu mohou být zapříčiněny i jinými onemocněními. Dalším krokem je poté vyloučení běžných komplikujících faktorů a komorbidit astmatu s následnou optimalizací medikace (management pacientů s obtížně léčitelným astmatem podrobněji viz obrázek 1). Pokud není astma pod kontrolou i přes optimální inhalační léčbu (vysoká dávka IKS + LABA) a léčbu případných komorbidit, pak lze stav uzavřít jako těžké astma.

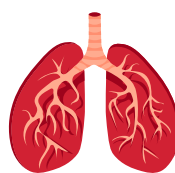
## Biologická terapie bronchiálního astmatu

Pokud i přes maximální léčbu astmatu a při vyloučení komplikujících faktorů a komorbidit (případně při jejich optimální léčbě) astma nadále zůstává nedostatečně kontrolované, pak je vhodné zvážit indikaci biologické terapie. V České republice je biologická léčba vyhrazena pro těžké astmatiky, kteří prodělali v posledních dvanácti měsících minimálně dvě akutní exacerbace s nutností nasazení systémové kortikoterapie nebo kteří jsou z indikace astmatu na dlouhodobé systémové kortikoterapii (minimálně 6 měsíců alespoň 5 mg prednisonu či jiného kortikosteroidu v ekvivalentní dávce). Pro porozumění účinku jednotlivých biologik a tedy i vhodného individuálního výběru je třeba zopakovat etiopatogenezi astmatu. Rozlišujeme tři základní fenotypy astmatu dle mechanismu dominantně se uplatňující zánětlivé kaskády – eozinofilní alergické, eozinofilní nealergické a non-eozinofilní astma. Častěji se setkáváme s pacienty s eozinofilním fenotypem astmatu. Etiopatogeneze astmatu je podrobněji zobrazena a vysvětlena na obrázku 2 (8). Charakteristiku jednotlivých fenotypů viz tabulka 1.

V současné době máme v České republice k dispozici pět preparátů, kterými léčíme pacienty s těžkým astmatem. Tato biologika jsou zaměřena proti cytokinům uplatňujícím se v patogenezi eozinofilního zánětu (interleukiny: IL-4, IL-5 a IL-13), proti imunoglobulinu E (IgE) či proti thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Prvním biologikem uvedeným na trh byl omalizumab. Omalizumab je monoklonální protilátka cílená proti IgE. Vazbou na Fc fragment IgE omalizumab redukuje hladiny volného IgE v séru a inhibuje vazbu na receptory mastocytů a bazofilů a tedy nedochází k jejich degranulaci a klasické alergické

odpovědi. Studie s omalizumabem prokázaly redukcí exacerbací astmatu a hospitalizací s malým zlepšením i kvality života a plicních funkcí (9, 10). Dávka a frekvence podání omalizumabu se odvíjí od hmotnosti pacienta a hladiny IgE. Dalšími indikacemi omalizumabu je například chronická spontánní urtikárie či chronická rinosinusitida s nosními polypy. Účinnost terapie se přehodnocuje po 16 týdnech léčby (nejdéle po šesti měsících, kdy důvody musí být jasně evidované a zdůvodněné v dokumentaci). Další skupinou biologik, která začala být k dispozici o téměř deset let později, jsou monoklonální protilátky proti interleukinu-5 (IL-5) – cytokinu, který je secernován zejména Th-2 lymfocyty, eozinofily, žírnými buňkami a přirozenými lymfoidními buňkami typu 2 (ILC-2). IL-5 se uplatňuje v proliferaci, diferenciaci a maturaci eozinofilů v kostní dřeni, IL-5 rovněž prodlužuje přežívání eozinofilů a aktivuje

Obr. 1. Management pacientů s obtížně léčitelným astmatem (1, 2)



### 1. Potvrdit diagnózu astmatu

- Diferenciální diagnostika astmatu (chronická obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní procesy, srdeční selhání, dušnost při obezitě a dekonkci, kašel a pískoty při dysfunkci hláskových vazů apod.)

### 2. Vyloučit komplikující faktory / komorbidity

- špatná adherence k léčbě, nesprávná inhalační technika
- aktivní nikotinismus
- trvající expozice spouštěčům astmatických obtíží (např. prašné prostředí, noxy pracovního prostředí, vzdušné alergeny, užívání nesteroidních antiflogistik u pacientů s aspirinem exacerbovanou respirační nemocí apod.)
- komorbidity (chronická rinosinusitida s nosními polypy, alergická bronchopulmonální aspergilóza, obezita, syndrom spánkové apnoe, úzkostné a depresivní syndromy apod.)

### 3. Optimalizace terapie

- režimová opatření: ukončení kouření, zamezení expozice inhalačním iritantům a alergenům, redukce hmotnosti...
- redukce správné inhalační techniky
- maximalizace inhalační terapie (vysoká dávka IKS, LABA, LAMA)
- zvážit případnou terapii antihistaminiky, anti-leukotrieny
- adekvátní léčba komorbidit

Tab. 1. Základní fenotypy astmatu a jejich charakteristika

Zánětlivý fenotyp astmatu	Charakteristika
<b>Eozinofilní alergické</b>	Dominuje klinicky významná alergie Typický nástup v dětství Časté komorbidity spojené s alergií: atopický ekzém, alergická rinosinusitida a další Těžké formy spojeny s: SAFS (severe asthma with fungal sensitization, těžké astma spojené s fungální senzitivací) a ABPA (alergická bronchopulmonální aspergilóza)
<b>Eozinofilní nealergické</b>	Alergický terén chybí nebo není klinicky významný, je přítomna eozinofilie Typický vznik v dospělosti (střední věk) Těžké formy spojeny s: Samterova triás (astma + nosní polypy + NSAID intolerance), eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
<b>Non-eozinofilní</b>	Chybí alergický terén či není klinicky významný, chybí eozinofilie Přítomna bronchiální hyperreaktivita a typické symptomy astmatu Vznik obvykle v dospělosti, častěji obezita, častěji ženy