

onemocnění dýchacích cest charakterizované třemi primárními patofyziologickými znaky: zánětem sliznic dolních dýchacích cest, intermitentní, záchvatovitou a většinou reverzibilní obstrukcí dýchacích cest a bronchiální hyperreaktivitou (2). Úmrtnost na astma v ČR je výrazně nižší než na CHOPN – ročně cca 100–150 pacientů. Klinickými příznaky astmatu jsou sípání, kašel a dušnost – tyto jsou výsledkem několika vzájemně působících procesů. Chronický zánět zahrnuje aktivaci imunitních buněk, primárně žírných buněk, eozinofilů a T-lymfocytů. Tyto buňky uvolňují mediátory, jako je histamin, leukotrieny a interleukiny IL-4, IL-5, IL-13 nebo IL-33, které způsobují otok tkáně a atrahují další zánětlivé buňky. Akutní astmatická epizoda obvykle probíhá ve dvou fázích. V rané fázi (během několika minut) dochází k aktivaci žírných buněk zprostředkované IgE s okamžitým uvolněním mediátorů (histamin, leukotrieny), což způsobuje rychlý bronchospasmus. V pozdní fázi (o 4–24 hodin později) zánětlivé buňky (eozinofily a Th2 lymfocyty) migrují do dýchacích cest, což způsobuje protrahovaný zánět a otok sliznic. Při astmatickém záchvatu (exacerbaci) dochází k obstrukci proudění vzduchu v dolních dýchacích cestách. Zúžení lumen dýchacích cest nastává v důsledku: bronchokonstrikce (rychlá kontrakce hladkého svalstva dýchacích cest v reakci na spouštěče = trigger) edému sliznic dýchacích cest (otok stěn dýchacích cest v důsledku úniku tekutiny z kapilár), vzniku hlenových zátek (díky nadměrné produkci vazkého hlenu pohárkovými buňkami) a bronchiální hyperreaktivit (inadekvátní až přehnaná bronchokonstrikční reakce na normálně neškodné podněty, jakými jsou studený vzduch, cvičení nebo alergeny) (2).

U chronického nebo těžkého astmatu může protrahovaný a intenzivnější zánět vést k trvalým strukturálním změnám známým jako remodelace dýchacích cest. Dochází ke ztluštění bazální membrány sliznic dolních dýchacích cest, hypertrofii hladkého svalstva a hyperplazii pohárkových buněk, dále se uplatňuje subepiteliální fibróza a neoangiogeneze. Tyto změny mohou způsobit fixní obstrukci dýchacích cest, která již není plně reverzibilní standardní léčbou (2).

Moderní koncept managementu astmatu rozděluje astma do několika různých fenotypů či endotypů na základě přítomnosti, resp. dominance konkrétní biologické dráhy. Dle českých guidelines rozlišujeme astma eozinofilní alergické (charakterizované eozinofilním zánětem ve sliznici průdušek, většinou atopickým podkladem, asociací s jinými alergickými projevy a nástupem potíží v raném dětství), eozinofilní nealergické (charakterizované výraznou přítomností eozinofilie, spíše absencí dalších alergických projevů a nástupem ve středním věku) a nealergické non-eozinofilní (charakterizované výraznými symptomy, absencí alergických projevů a eozinofilie, nástupem v dospělosti, často dominancí neutrofilních patofyziologických drah) (5). Dokument GINA rozlišuje etiotypy tzv. „T2-high“ astma – často alergické; charakterizované vysokými hladinami IgE a eozinofilů a „T2-low“ astma (jiné než typ 2), které je obvykle asociováno s kouřením, paucigranulocytárním typem zánětem nebo obezitou a je méně citlivé na inhalační kortikosteroidy. Co se týče klinických fenotypů, dokument GINA rozlišuje astma alergické, nealergické, astma u obézních pacientů, astma s perzistentní bronchiální obstrukcí, astma s pozdním nástupem (dospělý věk) a tzv. „cough-variant astma“ charakterizované dráždivým kašlem (2).

Diagnostika astmatu se opírá o anamnestická data (symptomy) a o funkční průkaz reverzibilní bronchiální obstrukce a bronchiální hyperreaktivit. Nyní je již standardně posuzována i role biomarkerů T2 zánětu (eozinofily v periferní krvi, sérový IgE, frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu – FeNO). Samozřejmě je vyloučení alternativních příčin dušnosti (2, 4, 5). Posuzuje se též tíže astmatu (intermitentní – těžké perzistující) s možným up- či down-gradingem v průběhu času a míra kontroly nemoci (2, 4, 5).

Základem léčby astmatu jsou inhalační kortikosteroidy (IKS), a to již ne v monoterapii, nýbrž jako součást dvojkombinační léčby s dlouhodobě (či méně často s krátkodobě) působící bronchodilatační látkou z třídy β_2 -sympatomimetik – IKS/LABA (2). Léčba astmatu je stupňovitá a graduje v 5 stupních od lehkého intermitentního až po těžké perzistující stadium. V mezích léčby se uplatňují termíny „MART“ – Maintenance-And-Reliever Therapy (= léčba IKS/formoterolem podávaná pravidelně a/nebo jako úlevová medikace), „maintenance therapy“ (= pravidelná udržovací léčba), „controller“ (= léčba podávaná k zajištění kontroly symptomů a prevenci rizik), „reliever“ (= úlevová léčba) a „Anti-Inflammatory Reliever“ (AIR) (2). AIR je nyní jednoznačně preferovanou léčbou v krocích 1 a 2, jelikož zprostředkuje nejen bronchodilatační, ale i protizánětlivý účinek (2). AIR v současnosti zahrnuje fixní kombinace beklometazon/formoterol, budesonid/formoterol a (jakýkoli) IKS/salbutamol, a pouze tyto tři verze kombinační léčby jsou dle GINA určeny k používání v režimu AIR (2). Klasické úlevové preparáty s obsahem salbutamolu nebo fenoterolu by již neměly být používány v monoterapii, zejména z důvodu, že jejich používání dává pocit falešné bezpečnosti, přičemž ale bez IKS není ovlivněna samotná patofyziologie nemoci (2). I u lehkých astmatiků (intermitentní stadium na intermitentní medikamentózní léčbě) tak existuje riziko výskytu těžké exacerbace s následným úmrtím (2, 46, 47). Ve vyšších stadiích astmatu (středně těžké až těžké perzistující) je klíčová role IKS/LABA ve zvyšujících se dávkách jako udržovací léčby nemoci (2, 4, 5). V této fázi má význam i léčba antileukotrieny, parasympatolytiky, případně perorálními kortikosteroidy (2, 4, 5).

U těžkého perzistujícího a nekontrolovaného astmatu se v posledních letech etablovala role biologické léčby a je používána celá řada preparátů s anti-IL-4, IL-5, IL-13, IL-33 nebo IgE aktivitou (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab a reslizumab u T2-high „eozinofilního“ astmatu a tezepelumab u T2-low „non-eozinofilního nealergického“ astmatu) (48). Správně indikovaná biologická léčba je účinná u těžkého nekontrolovaného astmatu, kde významně snižuje nejen výskyt exacerbací, ale i používání orálních kortikosteroidů a také zlepšuje kvalitu života (48). Konkrétní indikace pro jednotlivé molekuly přesahuje rámec tohoto textu. Avšak obecně jsou biologika indikována u pacientů s těžkým refrakterním astmatem, které je nestabilní (= pacient opakovaně exacerbuje a má vysokou míru symptomů) i navzdory maximální farmakologické i nefarmakologické léčbě, mají hodnoty eozinofilů v periferní krvi více než 150 (u některých molekul i více než 400) buněk na mikrolitr krve a zvýšenou hladinu sérového IgE (2, 4, 5). V některých případech první volba biologické léčby nemá dostatečný klinický efekt, v tomto případě je možné zkusit jiný biologický preparát (tzv. switch); i pro tyto situace existují určitá pravidla (49). V současnosti je