

# Novinky v léčbě astma bronchiale u dospělých

**MUDr. Lucie Heribanová**

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Článek informuje o nových možnostech v léčbě těžkého refrakterního astma bronchiale, včetně možnosti použití tiotropia, makrolidů a biologické léčby u astmatiků.

**Klíčová slova:** astma bronchiale, biologická léčba, azitromycin, tiotropium.

## News in the treatment of bronchial asthma in adults

This article informs about new possibilities in the treatment of severe refractory asthma, including the possibility of using tiotropium, macrolides and biological treatment for asthma.

**Key words:** asthma bronchiale, biological therapy, azithromycin, tiotropium.

## Úvod

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek, spojené s jejich hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní, obstrukcí, které se projevuje proměnlivými příznaky ve smyslu dušnosti, kašle a pískotů. Astma zahrnuje různé klinické fenotypy a endotypy, které souvisejí s odlišnými patofyziologickými a patogenetickými mechanismy. V současné době je astma zpravidla dobře léčitelným onemocněním. Díky léčebným možnostem, které máme k dispozici, je plné kontroly možné dosáhnout u 95 % pacientů. Problémem nedosažení dostatečné kontroly nad astmatem bohužel často není jen sama povaha onemocnění, ale špatná spolupráce pacienta (nezvládnutí inhalační techniky, nepravidelné užívání léčby, neochota odstranit expozici alergenům) nebo limitace navýšení léčby pro její nežádoucí účinky. Vývoj farmakoterapie astmatu se proto nesoustředí jen na pacienty s těžkým refrakterním astma bronchiale, ale i na zjednodušení léčby ve smyslu vývoje lehce zvládnutelných a vysoce účinných inhalačních systémů nebo léků s možností aplikace v jedné denní dávce. Samozřejmě je i snaha

o minimalizaci nežádoucích účinků – především u inhalačních kortikosteroidů (1–4).

## Novinky v léčbě astmatu

Základním preventivním antiastmatikem zůstávají inhalační kortikosteroidy – IKS (beclometason, budesonid, flutikason, ciclesonid), které jsou stále častěji již i v nízkých dávkách kombinovány s dlouhodobě působícími beta-2-mimetiky – LABA (např. formoterol, salmeterol, vilanterol) ve fixní kombinaci. U lehčích forem astmatu, kde jsou užívány nízké a středně vysoké dávky, jsou jednotlivé inhalační kortikosteroidy vzájemně zaměnitelné, pokud jsou respektovány ekvivalentní dávky (5). U vyšších dávek je však třeba respektovat rozdíly v jejich farmakokinetice a farmakodynamice, související pak s jejich biologickou dostupností, a tím i výskytem nežádoucích účinků (3). Velký vliv na terapeutický efekt související s plicní depozicí i výskyt lokálních a systémových nežádoucích účinků u inhalačně podávaných léků má inhalační technika a inhalační systém, zvolený ideálně podle možností a schopností pacienta. V posledních letech máme pro astmatiky k dispozici poměrně hodně nových inhalačních systémů,

především u fixních kombinací IKS/LABA, jak určených k inhalaci práškových forem, tak aerosolových dávkovačů. Nové aerosolové dávkovače, které využívají jako hnací plyn hydrofluoroalkany (HFA) a technologie Modulite, dosahují vysokého podílu stabilních částic o velikosti 2–5 µm (respirabilní frakce), a tím i vysoké dostupnosti v malých dýchacích cestách. Nevýhodou aerosolových dávkovačů je větší chybovost v inhalační technice v důsledku problémů s koordinací nádechu a stisknutí aplikátoru. To je ale možné řešit spacery (inhalačními nástavci). Inhalátory pro práškovou formu léku (DPI) mají zpravidla výhodu ve snadnějším použití, a tím i nižším výskytu chyb při aplikaci (3, 4, 6).

Kombinace nového ultra-LABA vilanterolu a IKS flutikason-furoátu v inhalačním systému pro práškovou formu Ellipta má výhodu podání jedenkrát denně. Dávka 100 µg flutikason-furoátu podaná v jedné denní dávce odpovídá flutikason-propionátu v dávce 250 µg podaného dvakrát denně. Jeho výhodou je především možnost aplikace jen jednou denně, což by mělo zvýšit compliance pacientů k léčbě. V aerosolovém dávkovači s indikátorem dávek je nyní dostupná nová kombinace LABA formoterol a IKS flutikason-pro-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lucie Heribanová, lucie.heribanova@seznam.cz

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, Praha 4

Cit. zkr: Interní Med. 2016; 18(3): 120–123

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 8. 6. 2016

pionát a již dříve používaná kombinace LABA salmeterol a IKS flutikason-propionát. Výhodou obou těchto léčiv je vysoká plicní depozice daná inhalačním systémem a možnost využití spaceru. Dále je nově dostupná kombinace salmeterol/flutikason-propionát v inhalačním systému Forspiro pro práškovou formu a formoterol/budesonid v inhalačním systému Spiromax – také prášková forma léku (7).

Rozšíření spektra dostupných inhalačních systému a kombinací IKS/LABA přináší výhodu v možnosti výběru nejlépe vyhovující léčby pro konkrétního pacienta.

Dlouhodobě působící anticholinergikum tiotropium, běžné v léčbě CHOPN, je možné použít jako přídatnou léčbu u dospělých pacientů s astmatem. Podmínkou úhrady ze zdravotního pojištění je ale současná léčba inhalačními kortikosteroidy v denní dávce odpovídající minimálně 800 µg budesonidu v kombinaci s dlouhodobě působícími beta-2-agonisty, u kterých není kontrola astmatu dostatečná a navíc došlo minimálně k jedné těžké exacerbaci. Toto se zatím týká jen tiotropia podávaného inhalačním systémem Respimat. Anticholinergika mají vedle bronchodilatačního účinku i významný protizánětlivý efekt, a to i u alergického eozinofilního astmatu, kde tlumí pozdní alergickou reakci. Studie PrimoTina-asthma 1 a PrimoTina-asthma 2 prokázala při užívání tiotropia inhalátorem Respimat mírné zlepšení plicních funkcí, ale především zlepšení kontroly astmatu včetně redukci počtu exacerbací (4, 8–10).

U určité skupiny pacientů s těžkým astma bronchiale může být přínosná dlouhodobá léčba makrolidy. Důvodem jejich příznivého efektu u části astmatiků jsou zřejmě vedle antibakteriálního působení také protizánětlivé a imunomodulační účinky (inhibice neutrofilní elastázy, snížení tvorby prozánětlivých mediátorů buňkami bronchiálního epitelu, stimulace fagocytózy apoptotických neutrofilů alveolárními makrofágy) a pravděpodobně i zvýšení gastrointestinální motility u pacientů trpících gastroezofageálním refluxem (11–13). V randomizované dvojité zalepené placebem kontrolované studii AZISAST

(Azithromycin for Prevention of Exacerbations in Severe Asthma) vedlo dlouhodobého podávání malých dávek azitromycinu (250 mg třikrát týdně po dobu šesti měsíců) k redukci počtu exacerbací u podskupiny pacientů s těžkým non-eozinofilním astmatem s častými exacerbacemi (14). Rizikem dlouhodobé léčby makrolidy je z hlediska populace vznik rezistence na tato antibiotika, z hlediska pacienta jejich proarytmogenní působení prodloužením QT intervalu, hepatotoxicita a ototoxicita (13).

Roflumilast, blokátor fosfodiesterázy 4, který by připadal v úvahu zejména v léčbě non-eozinofilního astmatu s častými exacerbacemi, je v současné době hrazen ze zdravotního pojištění pouze u pacientů s bronchitickým fenotypem CHOPN (15).

U pacientů s těžkým alergickým eozinofilním astma bronchiale je možné v ambulancích pro těžké astma indikovat biologickou léčbu – omalizumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, která se selektivně váže na lidský IgE (16). IgE protilátky hrají zásadní roli v rozvoji časně fáze alergické reakce. Podávání omalizumabu vede k rychlému poklesu množství IgE v krevním oběhu, ale i k úbytku vysokoafinních receptorů pro IgE (Fc $\epsilon$ RI) na žírných buňkách, bazofilech a dendritických buňkách, což zvyšuje účinnost léčby (17). Vazbou na membránové IgE na B-lymfocytech je omalizumab pravděpodobně schopný inhibovat i tvorbu nových IgE. U pacientů s alergickým eozinofilním astmatem tak dochází k efektivnímu potlačení zánětu. Omalizumab zasahuje i do mechanismu aktivace T-lymfocytů a může se pozitivně uplatnit i u nealergického perzistujícího zánětu (16, 18). Omalizumab je určen pro léčbu pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, u nichž přetrvávají příznaky a dochází k závažným exacerbacím i přes užívání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících  $\beta_2$  agonistů, nutné je prokázání celoročního vzdušného alergenu a hladina celkových IgE 30–700 IU/ml (resp. až 1 500 IU/ml u dětí, individuálně i u dospělých). Dávkování se řídí hladinou celkových IgE a hmotností pacienta – v závislosti

na dávce se podává v intervalu 2 nebo 4 týdnů subkutánně. Z důvodu delšího biologického poločasu na buněčné receptory již navázaných IgE je možné účinnost léčby hodnotit až po 12–16 týdnech léčby (1, 19).

Výbor pro humánní léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Human Use) dal v září 2015 kladné doporučení dalšímu z biologických léků zaměřenému na terapii astmatu – mepolizumabu (20). Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti interleukinu 5 (IL-5). IL-5 je cytokin, který zásadním způsobem ovlivňuje produkci, diferenciaci, migraci, aktivaci a délku přežívání eozinofilů (21). Opakovaně byl prokázán efekt mepolizumabu především na redukci počtu exacerbací astma bronchiale a zlepšení kontroly astmatu umožňující snížení dávky perorálních kortikosteroidů zejména u pacientů s prokázanou eozinofilní složkou zánětu (eozinofilie ve sputu > 3%, frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu > 50 ppb a/nebo koncentrace eozinofilů v periferní krvi > 0,3  $\times 10^9$ /l). Výskyt nežádoucích účinků byl minimální (22, 23, 24). Cílovou skupinou pro léčbu mepolizumabem by tedy měli být řádně vyšetření a léčni pacienti s těžkým refrakterním eozinofilním astma bronchiale, kortikodependentní nebo s opakovanými těžkými exacerbacemi. Podává se subkutánně v intervalu 4 týdny (21). Úhradová kritéria tohoto léku zatím nebyla v ČR stanovena.

V klinických studiích je testována řada dalších biologických léků, zaměřených například na interleukin 4 a interleukin 13 (např. lebrikizumab, dupilumab, pascolizumab, pitrakinra a další), T-lymfocyty (např. daclizumab, oxelumab) nebo TNF-alfa. Pro klinické užívání však zatím dostupné nejsou (16, 25, 26).

## Závěr

K dosažení kontroly nad astmatem je zásadní rozlišení pacientů nevládajících inhalační techniku a nedostatečně spolupracujících od pacientů se skutečně těžkým perzistujícím astma bronchiale, pro které by měla být správně indikována fenotypově a endotypově specifická léčba.

## LITERATURA

1. Sedláč V, Chlumský J, Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu, 2011. (<http://www.pneumologie.cz/guidelines/>).
2. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804–813.

3. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. ČPFS, ČSAKI, ČSPD 2014, Dostupné na [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz).
4. Teřl M. Současné možnosti léčby těžkého astmatu v ČR. Remedia 2012; 22–24: 248–252.

5. Teřl M, Pohunek P, et al. Strategie diagnostiky, prevence a léčby astmatu. Praha: ČIPA, Jalna, 2012.
6. Kašák V. Asthma bronchiale. Praha: Jessenius/Maxdorf, 2005.
7. Databáze léků – Relvar Ellipta, Flutiform, Fullhale, Airflusan Forspiro, Duoresp Spiromax. Dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

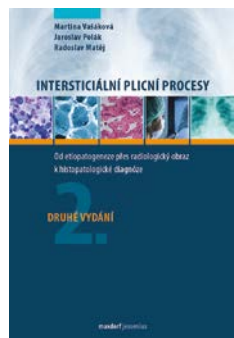
8. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 48–59.
9. SPC Spiriva Respimat 2,5mikrogramů. Dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
10. Kerstens H, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–1207.
11. Crosbie PAJ, Woodhead MA. Long term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 171–181.
12. Good JTI, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 76–84.
13. Brusselle G, Joosa G. Is there a role for macrolides in severe asthma? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 11: 13–19.
14. Brusselle G, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double blind placebo controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–329.
15. Colice GL. Emerging therapeutic options for asthma. *Am J Manag Care* 2011; 17(Suppl 3): 82–89.
16. Braunová J. Biologická léčba astmatu – historie a budoucnost nových léčebných možností. *Remedia* 2010; 20(1): 69–72.
17. Beck LA, Marcotte GV, Macglashan D, et al. Omalizumab induced reductions in mast cell Fcε receptor 1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 527–530.
18. Morjaria JB, Polosa R. Off label use of omalizumab in non-asthma conditions: new opportunities. *Expert Rev Resp Med* 2009; 3: 299–308.
19. Xolair – souhrn údajů o přípravku. Dostupné na [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf).
20. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 21–24 September 2015, dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/09/news\\_detail\\_002395.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/09/news_detail_002395.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
21. Nucala – Summary of product characteristics. dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003860/WC500198037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf).
22. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
23. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13): 1189–1197.
24. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13): 1198–1207.
25. Caruso M, Crisafulli E, Lizzio R, Polosa R. Biologic therapy for atopic asthma and beyond. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(6): 677–685.
26. Gruenberg D, Busse WW. Biologic therapies for asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2010; 16: 19–24.

## KNIŽNÍ NOVINKA

MARTINA VAŠÁKOVÁ, JAROSLAV POLÁK, RADOSLAV MATĚJ.

### INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ PROCESY

#### 2. vydání

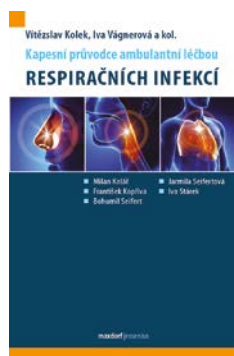


Pod pojmem intersticiální plicní procesy se skrývá velmi početná skupina nemocí, které mají společné difúzní postižení plicní tkáně, a tudíž podobný klinický, radiologický a funkční obraz. Monografie věnovaná těmto závažným onemocněním se setkala mezi lékaři s velkým ohlasem. Po rozebrání prvního vydání proto autoři připravili druhé, rozšířené a aktualizované vydání, které si však zachovává základní rys – srozumitelnost a praktičnost. Kniha je dílem spolupráce tří autorů, kteří se problematikou intersticiálních plicních procesů léta zabývají. Pojímá intersticiální plicní procesy ze tří hlavních aspektů, a to klinického, radiologického a histopatologického. Je určena především pneumologům, revmatologům a internistům, užitečná však může být i pro další odbornosti, včetně dermatologů či zainteresovaných praktických lékařů. Chce pomoci všem, kteří se v problematice těchto nemocí potřebují lépe orientovat a hledají ucelený a komplexní přehled o nemocech plicního intersticia.

Od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze, Maxdorf 2016, 420 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-488-3, Cena: 795 Kč, Formát: 154 × 230 mm, vázaná

VÍTĚZSLAV KOLEK A KOL.

### KAPESNÍ PRŮVODCE AMBULANTNÍ LÉČBOU RESPIRAČNÍCH INFEKČÍ



Infekce dýchacích cest jsou nejčastější příčinou nemoci lidské populace. Jde o skupinu onemocnění, která mají rozhodující vliv na ekonomiku zdravotních systémů na celém světě. Paradoxně však tato zdánlivě banální onemocnění nejsou léčena optimálně, lékaři zdaleka nevyužívají všech dostupných diagnostických, ale ani terapeutických možností, které dnešní stav lékařské a farmaceutické vědy nabízí. Kniha autorského kolektivu vedeného jedním z nejrespektovanějších odborníků v oblasti respirační medicíny (a to nejen z pohledu České republiky) je vynikajícím praktickým průvodcem určeným primárně pro ambulantní specialisty a rovněž pro praktické lékaře.

Maxdorf 2016, 138 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-490-6, cena: 195 Kč, formát: 112 × 174 mm, brožovaná (V2) Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz), e-mail: [info@maxdorf.cz](mailto:info@maxdorf.cz)