Aktuální trendy v prevenci a léčbě alergie a astmatu

MUDr. Eva Vernerová

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Alergiemi rozumíme reakce, zprostředkované imunologickými mechanismy, nejčastěji prostřednictvím protilátek třídy IgE. Klinicky se obvykle manifestují astmatem, alergickou rýmou (celoroční či sezónní), atopickým ekzémem či anafylaktickou reakcí. Nejde o klasické choroby, ale o syndromy se spoustou možných fenotypů týkajících se prognózy, klinického obrazu i odpovědi na léčbu. V prevenci alergie je dnes doporučována především klasická zdravá životospráva. Léčba závisí na přesnější charakterizaci každého nemocného a vyžaduje úzkou spolupráci specialistů, praktických lékařů i samotných nemocných. Do praxe jsou zaváděny technicky zdokonalené inhalační systémy, nové molekuly inhalačních kortikosteroidů a léky užívané dříve jen k léčbě chronické obstrukční choroby bronchopulmonální. U těžkých forem astmatu je používána léčba biologická.

Klíčová slova: astma, alergie, prevence, biologická léčba.

Contemporary trends in prevention and therapy of asthma bronchiale

Allergy comprehends the reaction mediated with immunological mechanisms more often via antibodies IgE. They are usually manifested with asthma bronchiale, allergic rhinitis (perennial or seasonal), atopic eczema or anaphylaxis. They don't mean classical illnesses, but the syndromes with a lot of possible phenotypes regarding prognosis, clinical picture and response to therapy. In prevention of allergy is today recommended mainly healthy lifestyle. The therapy depends on precise identification of each patient and requires narrow collaboration of clinical specialists, general practitioners and also the patients. Contemporary were introduced to the therapy technically advanced inhalation systems, new molecules of inhaled corticosteroids and drugs used for the treatment of COPD. Severe asthma is currently treated with the biological treatment.

Key words: metabolic asthma bronchiale, allergy, biologics.

Úvod

Ve většině států celého světa dochází v posledních desetiletích k nárůstu prevalence i incidence alergie a astmatu. V současnosti je tento trend výraznější ve státech rozvojových, zatímco ve vyspělých státech došlo již k nástupu určitého plateau a k stagnaci dalšího nárůstu (1). Druhou vlnou epidemie alergií bývá nazývána alergie potravinová, jejíž strmý vzestup se objevil i ve vyspělých státech až v posledních letech.

Alergická onemocnění jsou obvykle u postižených jedinců charakterizována zvýšenou tvorbou imunoglobulinů třídy IgE, tzv. atopií. Vztah mezi produkcí imunoglobulinů třídy IgE

a klinickou manifestací choroby však není dodnes zcela objasněn. Zatímco někteří pacienti s vysokými hladinami IgE trpí těžkými projevy alergie, jiní žijí zcela normální život a alergii nemají vůbec. Mluvíme o senzibilizovaných jedincích, u kterých je v budoucnu riziko alergie vyšší, ale k manifestaci dojít nemusí. Dalším nejasným problémem je průběh alergického onemocnění v čase. Zatímco někteří nemocní procházejí typickým alergickým pochodem (2, 3) a prodělají atopický ekzém, alergické astma a rinitidu, jiní trpí současně více formami alergického onemocnění, nebo u nich dojde k remisi a další forma alergie se již neobjeví.

Astma bylo známo již v dobách antiky a pravděpodobně i dříve, ale zmínky o senné rýmě se objevují v Severní Americe a Evropě až ve druhé polovině 19. století (4). Tehdy začalo ubývat infekčních epidemií a začaly se významně zlepšovat životní podmínky. Z této skutečnosti vychází tzv. hygienická hypotéza, vysvětlující důvody vzrůstající prevalence alergických chorob jakýmsi „přesměrováním“ imunitní odpovědi na kontakt s alergenem (5).

Dnes je jasné, že se na výskytu i průběhu alergických chorob velmi silně podílejí genetické vlivy, které zatím neumíme ovlivnit. Dědičnost je polygenní a u velké většiny genů závisí na inte-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Vernerová, eva.vernerova@fnmotol.cz

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(2): 88–92

Článek přijat redakcí: 28. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2018

Obr. 1. Vztah mezi alergií a atopií

rakci s geny dalšími, i s faktory zevními, ovlivnitelnými. Ty označujeme jako faktory epigenetické (6). Epigenetika vyjadřuje skutečnost, že výsledná forma organismu není dopředu dána, ale je vytvářena postupně. Epigenetické faktory ovlivňují expresi genetické informace, ale primárně ji nemění (nezasahují do sekvence jednotlivých nukleotidů). Jejich účinek je patrný např. na studiích sledujících manifestaci alergie u monozygotních dvojčat. Současná manifestace astmatu u nich není 100 %, ale 87 % (7). Primární je tudíž genetická informace, ale epigenetické vlivy mohou její manifestaci ovlivnit, a právě proto je jim v současnosti věnována velká pozornost. Každý atopik nemusí být současně alergikem a naopak. Tato fakta znázorňuje obrázek 1.

Preventivní opatření

V současnosti se prevence alergických onemocnění a astmatu stává prioritou výzkumu i terapie.

Rozeznáváme prevenci primární, sekundární a terciární. Primární prevence je cílena na zdravou nesenzibilizovanou populaci. Je to důsledek současného nárůstu prevalence alergických onemocnění, která se objevují i v rodinách bez jakékoli atopické anamnézy. Primární prevenci dělíme na prenatální a postnatální a v zásadě v ní doporučujeme pouze opatření týkající se zdravé životosprávy.

Prenatálně je u matek doporučována zdravá racionální strava bez jakéhokoliv omezování potravinových alergenů. Neosvědčila se žádná

restriktivní dieta vylučující potenciálně alergizující potraviny. Je doporučováno omezení kontaktu s haptenty, mezi které patří různé čisticí a detergentní prostředky, konzervační látky, některé léky a kosmetické produkty. Jako riziko je zvažováno zaměstnání těhotných žen jako kadeřnic, nehtových designerek či pracovnic v chemickém průmyslu (8). Jednoznačně doporučujeme omezení expozice aktivnímu i pasivnímu kouření, exhalacím spalovacích motorů a stresu.

Postnatálně je za optimální stravu pokládáno vylučné kojení 4–6 měsíců a pokud není možné, jsou doporučovány standardní přípravy kojenecké výživy. Kojící matka ze stravy nevylučuje žádné alergeny. Eliminace je doporučována pouze při onemocnění dítěte souvisejícím s některou složkou matčina jídelníčku (7). Rovněž je doporučován vitamin D v dávce 600–1 000 IU/den. Postnatálně je důležitá i prevence obezity a pokud možno i eliminace zbytné farmakoterapie.

Cílem sekundární prevence je zamezit přechodu senzibilizace v alergické onemocnění nebo zamezit progresi již existující lehké alergické choroby v její závažnější formu. K tomu využíváme kromě primární prevence specifickou alergenovou imunoterapii (SAIT) a symptomatickou léčbu probíhajících alergických stavů.

Terciární prevence se týká manifestních alergických chorob a jejím cílem je zabránění progresivního vývoje těchto případů. Místem naší intervence je zánětlivý proces sliznic či kůže a prostředkem je farmakoterapie, biologická léčba a SAIT.

Astma bronchiální

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek spojeným s jejich hyperreaktivitou a variabilitou, často reverzibilní, obstrukcí. Projevuje se opakovanými stavy hvězdavého dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi (9).

Tato definice není jediná, je velmi výstižná, ale není v ní uvedeno, že reverzibilita bronchiální obstrukce se netýká jen bronchokonstrikce, nýbrž i zánětu, což je důvodem ohromného významu včas zahájené léčby (10).

Bronchiální astma může být důsledkem alergických, i ryze nealergických, pochodů. V etiologii se mohou uplatnit noxy profesního původu, znečištění ovzduší, infekce, fyzická zátěž a zřejmě i zátěž emoční. Je to vždy onemocnění zánětlivé, ale ne vždy alergické (11). Nejtypičtějším rysem zánětu je podstatné zvýšení bronchiální reaktivity.

V ČR trpí astmatem 5–10 % dětí a 2–5 % dospělých. Astma tak v naší republice postihuje asi 800 000 pacientů (12). Tato čísla se opírají o četné epidemiologické studie, přesto však existují nemocní s onemocněním nerozpoznaným, či „s nálepkou“ astmatu, u nichž se o astma nejedná. Příčinou je variabilita nemoci a obtížnost objektivního zachycení všech jejích projevů.

Astma může vzniknout v kterémkoli věku a máme-li na něj u některého nemocného podezření, doporučíme vyšetření u pneumologa nebo alergologa. Specialista určí pomocí dostupných specializovaných vyšetření, zda jde skutečně o astma, jaký je jeho fenotyp, tíže a vhodná terapie. S doporučenou léčbou a zprávou z odborného vyšetření by měl být tento pacient sledován svým praktickým lékařem či praktickým lékařem pro děti a dorost. Na kontroly ke specialistovi bude docházet podle tíže svého onemocnění 1x za 3–6 měsíců. Cílem naší léčby je mít astma bronchiální pod plnou kontrolou. Tím rozumíme, že nemocný nemá žádné nebo zcela minimální příznaky onemocnění, včetně projevů nočních, prakticky nepotřebuje úlevovou léčbu a nemá žádné potíže, které by vyžadovaly urgentní lékařský zásah (10).

Alergická rýma

Tato klinická jednotka je definována jako zánět sliznice, vystylající nosní dutinu a projevující se jedním nebo více z následujících příznaků: kýchání, svědění, zvýšená nosní sekrece a nosní obstrukce, podmíněná edémem sliznice nosu.

Tab. 1. Antihistaminika k systémovému podání (17)

Generace antihistaminik	Účinná látka	Obchodní název
1. generace	bisulepin	Dithiaden
	dimetinden	Fenistil
	cypheptadin	Peritol
	hydroxyzin	Atarax
	promethazin	Prothazin
	ketotifen	Ketof, Zaditen
2. generace	cetirizin	Zyrtec, Zodac, Alerid neo, Analergin, Cerex, Apocetirizin
	loratadin	Claritine, Flonidan, Loratadin
	fexofenadin	Ewofex, Fexigra
	levocetirizin	Xyzal, Analergin, Cezero, Contrahist, Volnostin, Zenaro
	desloratadin	Aerius, Azomyr, Desloratadin, Jovesto
	rupatadin	Tamalis
	bilastin	Xados

Tab. 2. Denní dávky inhalačních kortikoidů dle GINA u dospělých a adolescentů nad 12 let (v µg/d) (18)

	Nízké dávky	Střední dávky	Vysoké dávky	Absolutní systémová biologická dostupnost po inhalačním podání (%)
Beklometazon dipropionát MDI	200–500	500–1 000	> 1 000	62
Budesonid	200–400	400–800	> 800	39
Ciclesonid (des-CIC)	80–160	160–320	> 320	63
Flutikason furoát	100	-	200	15
Flutikason propionát	100–250	250–500	> 500	16
Mometason furoát	110–220	220–440	> 440	11

Rýma je velmi často spojena s hyposmií a s alergickými projevy postihujícími oči, uši a hrdlo (13). Prevalence se v ČR pohybuje kolem 30 % a častěji se vyskytuje ve městech než na vesnicích.

Významně snižuje kvalitu života a každopádně je stavem preastmatickým. Neléčena přechází v astma v 10–40 % případů (14). V léčbě je velmi často metodou volby SALT. Symptomaticky používáme antihistaminika a topické přípravky, jejichž volba závisí na tíži onemocnění.

Atopický ekzém (atopická dermatitida, AE)

AE je definován jako silně svědivé chronické neinfekční zánětlivé onemocnění kůže, spojené s její hyperreaktivitou a variabilitou morfologie i průběhu. Pro tuto klinickou jednotku je typický pruritus, xeróza a dermatitida. Patofyziologicky se jedná o poruchu kožní bariéry s následnou senzibilizací vůči alergenům potravin a zevního prostředí (15). Prevalence je v ČR asi 20 % populace. Obvykle začíná v dětském věku, nejčastěji v prvních třech letech života. V 70 % dojde ke spontánní remisi v dětství, 30 % přetrvává do dospělosti. Léčba závisí na věku pacienta, rozsahu a charakteru kožního postižení. Její vedení patří do rukou dermatologa a cílem je obnova kožní bariérové funkce, zmírnění projevů zánětu a prevence působení spouštěčů.

Anafylaxe

Je souborem náhle vzniklých až život ohrožujících symptomů, vyskytujících se většinou na více orgánech současně (kůže, dýchací a zažívací trakt, kardiovaskulární a urogenitální systém) (16). Může být vyvolána alergií (na léky, potraviny, hmyzí bodnutí či jiné alergenů), ale vzácněji i fyzickou námahou, chladem a někdy zcela neznámými faktory (idiopatická anafylaxe). Léčbu zde zahajuje lékař, který se s nemocným dostane do kontaktu první a její okamžitá realizace může ovlivnit přežití. Metodou volby je okamžitá i.m. aplikace adrenalinu v dávce 0,1–0,5 ml, u dětí v dávce 0,01 ml/kg váhy. Podle reakce pacienta je možné i.m. podání adrenalinu opakovat po 5 minutách.

Další postup záleží na klinickém stavu nemocného, ale vyžaduje zajištění žilního přístupu a podání tekutin formou kapací infuze, uvolnění dýchacích cest a v případě možnosti inhalaci zvlhčeného kyslíku. Vždy doporučujeme též i.v. podání antihistaminika a systémového glukokortikoidu. V případě bronchospasmu je nutná inhalace krátkodobě působícího β₂-sympatomimetika.

Nemocní, kteří anafylaktickou reakci prodělali, jsou ohroženi jejím možným opakováním a měli by být pro tento případ do budoucna vybaveni tzv. protišokovým balíčkem. Jeho nej-

důležitější součástí je adrenalinový autoinjektor EpiPen. Pro dospělé obsahuje 0,3 ml adrenalinu, pro děti do 30 kg váhy 0,1 ml adrenalinu. Jeho použití je velmi snadné a nutné je pouze pacienta, a případně jeho blízké, o způsobu použití poučit. Dalšími součástmi pohotovostního balíčku by mělo být antihistaminikum, optimálně ve formě sublinguální tablety, glukokortikoidní přípravek (např. 2 tbl Prednisonu forte) a β₂-sympatomimetikum ve formě aerosolu.

Základy terapie astmatu a alergických onemocnění

Léčba alergických stavů musí být vždy komplexní a zahrnovat prevenci, farmakoterapii, případně specifickou alergenovou imunoterapii a režimová opatření. U těžkých forem astmatu a atopického ekzému začíná nacházet své místo i biologická léčba.

Základem farmakoterapie alergických stavů jsou především antihistaminika (AH) (tabulka 1), inhalační a případně i systémové kortikosteroidy (KS), dlouhodobě působící beta-agonisté (LABA), antagonisté leukotrienových receptorů a specifická alergenová imunoterapie.

AH první generace jsou používána již od poloviny 20. století, ale své uplatnění mívají u některých stavů dosud. Jsou vhodná hlavně v léčbě kopřivky, angioedému, ekzémů a dalších stavů vyžadujících i zklidnění pacienta. Mimo antihistaminového účinku mají i sedativní a antimuskarinový efekt (nauzea, sucho v ústech). U dětí mohou výjimečně vyvolat excitaci, projevující se neklidem, nespavostí, případně halucinacemi. Působí 6–8 hodin. AH druhé generace mají výhodné farmakokinetické vlastnosti, mohou být podávána 1x denně, sedativní účinek je méně intenzivní, antimuskarinové účinky chybí.

Nejmocnějšími léky užívanými v léčbě alergických stavů jsou kortikosteroidy. Kvůli jejich nežádoucím účinkům jsou v systémové formě indikovány pouze ke zvládnutí akutních stavů a vždy se snažíme omezit jejich podávání na minimum.

Inhalační kortikoidy jsou v ČR registrovány od 80. let minulého století a představují revoluční krok v léčbě astmatu. Od jejich zavedení došlo k dramatickému poklesu jak morbidity, tak mortality bronchiálního astmatu. Jejich podávání má být kontinuální a dlouhodobé. Potlačují v průduškách zánět i remodelaci, snižují produkci hlenu, propustnost kapilár a zvyšují expresi beta-2-receptorů v hladkých svalech.

Působí tím synergicky se současně podávanými dlouhodobě působícími beta-2-agonisty (LABA). V současnosti používáme velmi často IKS a LABA v jednom inhalátoru společně. Zvyšuje se tím účinek IKS (které lze podávat v nižší dávce) a současně i adherence k léčbě, neboť nemocní pociťují bezprostředně po použití jejich efekt. Z IKS máme v současnosti k dispozici 6 molekul (tabulka 2), lišících se biologickou dostupností, velikostí inhalovaných částic i použitými inhalačními systémy (18). Při užívání nízkých a středně vysokých dávek jsou jednotlivé preparáty vzájemně zastupitelné. Při nutnosti použít vysoké dávky pak nabývají na významu farmakokinetické a biologické účinky jednotlivých molekul. Lokální nežádoucí účinky (chrapt, soor) mohou být ovlivněny technikou inhalace a u vlhkých forem použitím inhalačních nástavců.

Beta-2-agonisté (LABA) mají výhodu v kombinaci s IKS. Nikdy by neměly být užívány jako samostatná léčiva. Nástup účinku formoterolu je okamžitý, u salmeterolu nastupuje asi po 20 minutách a u obou přetrvává 12 hodin. Dnes jsou u nás registrovány též ultra dlouho působící beta-2-mimetika (U-LABA), indakaterol (určený k léčbě CHOPN) a vilanterol (používaný v kombinaci s flutikason furoátem k léčbě astmatu). Jejich efekt přetrvává 24 hodin.

Beta-2-agonisté s krátkodobým účinkem (SABA, RABA) mají nejsilnější bronchodilatační

efekt a jsou užívány jako lék volby v případě zhoršení kontroly nad astmatem, či při anafylaktickém šoku.

Antagonisté leukotrienových receptorů jsou nejnovějšími zástupci farmakoterapie alergií a jsou vhodné zejména v terapii pozátěžového astmatu, aspirinového astmatu provázeného nosní polypózou a astmatu vyvolaného virovou infekcí. U dětí a některých forem astmatu dospělých jsou používány jako steroid šetřící léky.

Z anticholinergik, která působí jako kompetitivní antagonisté acetylcholinu na muskarinových receptorech, a která mají i bronchodilatační účinek, se dostal do popředí zájmu preparát tiotropium. Jde o dlouhodobě působící anticholinergikum (LAMA). Původně byl určen pouze k léčbě CHOPN. Dnes se jeho indikace rozšířila i o astma, které není pod kontrolou ani při užívání středních až vysokých dávek IKS + LABA u pacientů, kteří prodělali v posledním roce alespoň jednu exacerbaci, vyžadující léčbu systémovými kortikoidy. Tento preparát je k dispozici v inhalačním systému Respimat, který dosahuje nejlepších parametrů v přetřívání respirabilních částic ve formě mlžiny a umožňuje tak použití i u obtížně léčitelných forem astmatu.

Specifická alergenová imunoterapie (SIT) je hlavním nástrojem alergologa a současně jediným kauzálním prostředkem, který zasahuje

do základních mechanismů alergie. Ve formě subkutánních injekcí či sublinguálních kapek a tablet je používána v léčbě alergie na inhalací a hmyzí alergen. Sublinguální formy jsou oblíbeny u dětí i dospělých a v současnosti se stávají velmi často léčbou volby. Tyto preparáty by měly být podávány 20 minut před jídlem a jejich kontraindikací je současně probíhající horečnaté onemocnění.

Biologická léčba je u alergických stavů určena pouze k léčbě obtížně léčitelného astmatu a probíhá pouze ve specializovaných centrech. K dispozici jsou monoklonální humanizované protilátky anti-IgE (omalizumab) a anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), antireceptorová protilátka proti receptoru pro IL-5 (benralizumab). Studie k léčbě těžkého atopického ekzému probíhají s dupilumabem (anti-IL-4, anti-IL-13).

Závěr

Alergická onemocnění tvoří svou heterogenní etiopatogenezou rozsáhlou skupinu syndromů s mnohými společnými rysy. Jejich léčba je velmi aktuální a rozvíjející se oblast medicíny. Astma ani alergie zatím neumíme vyléčit, ale pokud je začneme léčit včas a komplexně, jsme schopni zajistit nemocnému kvalitní život s minimem klinických příznaků. Péče o alergiky by měla být rozhodně interdisciplinární a ve většině případů celoživotní.

LITERATURA

1. Matius E. Epidemiology of allergic diseases. In *Pediatric Allergy principles and practice*. Saunders Elsevier 2010: 1–8.
2. Petrů V. Dětská alergologie. *Mladá fronta* 2012: 201–202.
3. Liu AH, Martinez FD, Taussig LM. Natural history of allergic diseases and asthma. In *Pediatric Allergy principles and practice*. Elsevier Saunders 2nd edition 2010: 9–21.
4. Emanuel MB. Hay fever a post industrial revolution epidemic, a history of its growth during the 19th century. *Clin Allergy* 1988; 18: 295–304.
5. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 105: 399–408.
6. Špičák V. Dětská alergologie. *Mladá fronta*: 37–39.
7. Kopelentová E. Moderní medicína, prevence nebo léčba.

Axonite CZ 2017: 108–109.

8. Novák J. Dětská alergologie. *Mladá fronta* 2012: 165–179.
9. Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. *Geum* 2015.
10. Špičák V, Kašák V, Pohunek P. Kapesní průvodce diagnostikou, prevencí a léčbou astmatu v ČR. *Praha, Jalna* 32, 1999.
11. Teřl M. Současné možnosti léčby těžkého astmatu v ČR. *Remedia* 2012; 4. Dostupné z www.remmedia.cz/clanky/farmakoterapie
12. Kratěnová J. Současný pohled na výskyt alergií a astmatu, epidemiologická data včetně monitoringu SZÚ. *Milovy* 2012.
13. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice para-

meter. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1–84.

14. Rybníček O. Alergická rýma. In *Dětská alergologie*. *Mladá fronta* 2012: 254–284.
15. Čapková Š, Špičák V, Vosmík F. Atopický ekzém. *Galén*, 2005: 11–70.
16. Petrů V. Anafylaxe. In *Dětská alergologie*. *Mladá fronta* 2012: 340–359.
17. Tomčalová Ž. Alergie, současné terapeutické možnosti. *Prakt. Lékařství* 2014; 10(2): 61–67.
18. Vaněček V. Inhalační kortikosteroidy a riziko adrenokortikální suprese-pohled na dávky, terapeutický index a monitorování systémových nežádoucích účinků. *Alergie* 2017; 4: 279–283.