

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU [KAP. 2.1]

Sekce pro bronchiální obstrukce ČPFS

Autoři: doc. MUDr. Milan Teř, Ph.D., doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D., MUDr. Renata Dvořáková, MUDr. Viktor Kašák, MUDr. Tomáš Kočí, MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D., doc. MUDr. Petr Panzner, CSc., MUDr. Ester Seberová, MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D., MUDr. Vladimír Zindr

2.1 OBECNÉ POSTUPY DIAGNOSTIKY A LÉČBY ASTMATU

Milan Teřl, Petr Čáp, Renata Dvořáková, Viktor Kašák, Tomáš Kočí, Bronislava Novotná, Petr Panzner, Ester Seberová, Vratislav Sedlák, Vladimír Zindr

Vyšlo též jako samostatná publikace:

Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM; 2015.

ÚVOD

Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu je společným dokumentem České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) a České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS). Klade si za cíl předložit lékařům uvedených odborností jednoznačná doporučení pro běžnou klinickou praxi v podmínkách naší republiky. Vychází z předpokladu, že diagnostiku a léčbu astmatu může vést jak specialista alergo-imunolog, tak pneumolog, event. oba ve vzájemné spolupráci. Doporučení se týká dospělých nemocných a dětí od 12 let a nezabývá se problematikou obtížně léčitelného astmatu a exacerbací – touto problematikou se zabývají dokumenty „*Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu*“ a připravovaný dokument „*Akutní těžké astma*“. Text přihlíží k recentnímu doporučení Globální iniciativy pro astma (GINA) a snaží se jej respektovat v kontextu podmínek České republiky.

DEFINICE

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek, spojenými s jejich hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní, obstrukcí. Projevuje se opakovanými stavy hvízdavého dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi.

Ústřední problematikou diagnostiky i léčby astmatu je postižení základních charakteristik nemoci – zánětu, bronchiální hyperreakivity (BHR) a remodelace průdušek. **Velká část vyšetřovacích metod užívaných k diagnóze a monitorování léčby astmatu v běžné klinické praxi však nedetekuje tyto atributy přímo, ale posuzuje jejich klinické důsledky, jako jsou dušnost, pískoty, variabilita a reverzibilita bronchiální obstrukce atp.**

Doporučujeme proto k celému diagnosticko-terapeutickému procesu přistupovat s vědomím limitů většiny vyšetření a v případech nejasností zvažovat použití exaktnějších metod (přímé vyšetřování zánětu a BHR).

2.1.1 Diagnostika

DIAGNOSTICKÝ PROCES ASTMATU MÁ ZA CÍL:

- I. **Průkaz vlastní nemoci** vyšetřením přítomnosti variabilní a reverzibilní bronchiální obstrukce, resp. bronchiální hyperreakivity. K potvrzení diagnózy může přispět průkaz eozinofilního typu zánětu průduškové stěny, ačkoliv existují i případy non-eozinofilního astmatu.
- II. **Průkaz příčin nemoci** (tj. induktorů zánětu a spouštěčů bronchokonstrikce), spolu s určením event. komplikujících onemocnění a okolností.
- III. **Stanovení bližších charakteristik (klasifikace) nemoci** – tj. *tíže* astmatu, úrovně jeho *kontroly* a snaha o bližší *fenotypizaci*.

Vlastní diagnostický proces používá vyšetřovací metody, z nichž každá svým způsobem přispívá k průkazu výše uvedených atributů nemoci. Spočívá ve třech návazných krocích, jejichž

posloupnost je racionální zachovat – anamnéze, fyzikálním vyšetření a cílených vyšetřeních, kde rozhodující význam má vyšetření funkce plic.

Anamnéza má navzdory pokrokům ve vyšetřovacích metodách stále zásadní význam. *Je-li anamnéza důsledně a cíleně odebrána, pak v případě astmatu s vysokou pravděpodobností zjistí jak vlastní nemoc, tak její pravděpodobné příčiny, komplikující faktory i úroveň kontroly.*

Fyzikální vyšetření směřuje především k detekci příznaků bronchiální obstrukce, přináší však i důležité informace o event. přítomnosti komplikujících nemocí.

Cílená vyšetření exaktně objektivizují přítomnost:

- variabilní a reverzibilní bronchiální obstrukce, resp. bronchiální hyperreaktivity
- eozinofilního zánětu průdušek
- alergie
- komplikujících nemocí a stavů
- remodelace průdušek

a slouží k potvrzení a upřesnění konečné diagnózy (klasifikaci astmatu).

Přímé, tj. mikromorfologické vyšetřování remodelace průdušek (subepiteliální fibróza a ztlustění bazální membrány, hypertrofie a hyperplazie pohárkových buněk a hladké svaloviny, angiogeneze) [4] pomocí endobronchiálních (EBB) a transbronchiálních (TBB) biopsií je prováděno především v případech těžkého, resp. obtížně léčitelného astmatu [149]. Nepřímo o přítomnosti remodelace a jejím typu vypovídají bronchiální hyperreaktivita a ireverzibilita bronchiální obstrukce.

ZÁKLADNÍ BODY DIAGNOSTICKÉHO PROCESU

- **Diagnóza** astmatu bývá **doživotní**; nedůslednost ve vyšetřovacích metodách je nežádoucí.
- **Klíčovým nástrojem** diagnostiky astmatu je **anamnéza**.
- Subjektivní **projevy bronchiální obstrukce** (dušnost, svírání na hrudi aj.) mohou být interpretovány zavádějícím způsobem – a to jak nemocným, tak lékařem.
- **Pískoty a vrzoty** jsou typickými příznaky astmatu, ale:
 - ~ mohou se objevovat i u jiných nemocí
 - ~ jejich nepřítomnost diagnózu astmatu nevylučuje
- Na **bronchiální obstrukci** se podílí složka: **a) konstriční**, reagující na bronchodilatancia, **b) zánětlivá**, reagující na protizánětlivou léčbu a **c) remodelační**.
- Základní diagnostickou metodou objektivizující astma je řádně provedená **spirometrie a bronchodilatační test** (s rychle a krátkodobě účinkujícím beta₂-agonistou), event. kortikosteroidní test.
- **Bronchodilatační test (BDT) je žádoucí provést i v případě normálních (náležitých) hodnot FEV₁.**
- Normální výsledek spirometrického vyšetření a negativita bronchodilatačního testu nevylučují přítomnost astmatu. Při trvající klinické nejistotě je vhodné provedení **bronchokonstričního testu**.
- K potvrzení přítomnosti eozinofilního typu zánětu má významný praktický přínos **vyšetření koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu (FENO)**, zvláště tehdy, je-li provedeno před nasazením preventivní léčby.
- Nedílnou součástí diagnostického procesu je nejen určení přítomnosti nemoci, ale i snaha o zjištění **příčinných a komplikujících faktorů a komorbidit**.
- **Alergoimunologické vyšetření** by mělo být provedeno u každého astmatika ve dvou základních situacích: **1) při stanovení diagnózy nemoci, 2) pokud došlo z nejasných příčin ke ztrátě kontroly**.
- **Nepřítomnost alergie diagnózu astmatu nevylučuje**, naopak může signalizovat přítomnost těžké formy nemoci.
- U každého astmatu vzniklého nebo zhoršeného v dospělosti je třeba pamatovat na možnou **profesní příčinu**.
- V konkrétních případech je vhodné provést **doplňující vyšetření**, především:
 - ~ ORL vyšetření
 - ~ **skiagram hrudníku** (vždy v rámci komplexního pneumologického vyšetření)
 - ~ **podrobnější vyšetření funkce plic** tam, kde příznaky jsou závažnější a/nebo jejich tíže nekoresponduje s dosavadními nálezy, resp. diagnóza astmatu je nejistá
 - ~ event. další vyšetření dle klinické situace (diagnostika refluxní choroby jícnu, spánkové monitorování, (HR)CT hrudníku aj.)
- Bližší **klasifikace astmatu** není samoučelnou koncepcí, ale **nástrojem cílené a komplexní léčby**.

2.1.1.1 ANAMNÉZA

Subjektivní obtíže nemocných astmatem, které jsou důsledkem variabilní bronchiální obstrukce, resp. hyperreaktivity, mohou být interpretovány zavádějícím způsobem (opakované „zápaly plic a průdušek“, nemožnost „dodechnout“, únavnost atp.). Je proto vhodné cíleně se dotazovat nejen na námahovou a ponámahovou nebo záchvatovitou i noční dušnost a kašel, ale také na event. výskyt pískotů a vrzotů a pocit sevření hrudníku či tlaku na hrudi. Je třeba se snažit o odlišení inspirační dušnosti (při plicním městnání, obezitě aj.), dušnosti při nízké kondici, dušnosti z hyperventilace (při anemii, úzkostných stavech) nebo při ztížené nosní průchodnosti.

Doporučujeme cílené dotazy na:

- **přítomnost atopického ekzému, potravinové alergie a alergické rinokonjunktivitidy a to i v minulosti a v rodinné anamnéze [162]**
- **vznik nebo zhoršení dechových potíží ve vazbě na:**
 - ~ **přítomnost zvířat, pylovou sezonu [124, 126], zvýšenou expozici roztočům a plísním [162] (vazba na konkrétní místo, činnost či roční dobu)**
 - ~ **pracovní prostředí – z hlediska event. odškodnění je vhodné rozlišovat mezi skutečným profesním astmatem (OA, occupational asthma – pracovní prostředí je příčinou vzniku astmatu) a astmatem v práci zhoršovaným (WEA, work-exacerbated asthma – pracovní prostředí přispívá ke zhoršování astmatu) [130]; v obou případech se hovoří o tzv. astmatu v souvislosti s prací (WRA, work-related asthma) [12, 72]**
 - ~ **koníčky a zájmovou činnost (např. modelářství, chov ptactva či zvířat atp.)**
 - ~ **fyzickou námahu – námahou indukovaná bronchokonstrikce se dostavuje většinou cca 5 minut po námaze [163] – odlišit od námahové dušnosti**
 - ~ **virózy, „nachlazení“ – astmatickým potížím často předchází postižení horních dýchacích cest**
 - ~ **užívané léky:**
 - » **betablokátory (i ve formě očních kapek)**
 - » **ACE inhibitory, vzácně sartany**
 - » **kyselinu acetylsalicylovou a jiné NSAID (tzv. aspirinová senzitivita bývá přítomna častěji u těžkých nealergických forem astmatu) [102, 189]**
- **přítomnost chronické rinosinuitidy (RS), event. nosní polypózy (ve spojitosti s výše uvedenou intolerancí NSAID tzv. Samterova trias = astma + nosní polypóza + intolerance NSAID) [102, 167, 189]**
- **příznaky syndromu zadní rýmy (PNDS – post nasal drip syndrom, nověji pak UACS – upper airway cough syndrom) [138, 148]**
- **příznaky refluxní choroby jícnu – RCHJ (pozor na možnou absenci klasických jícnových příznaků a přítomnost pouze projevů extraezofageálních, např. pouze noční kašel, resp. kašel po ulehnutí) [182]**
- **suchý kašel jako tzv. astmatický ekvivalent (také cough variant asthma); někteří nemocní vůbec neudávají/neakcentují dušnost; kašel se objevuje i při smíchu atp. [45]**

2.1.1.2 FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Typickým fyzikálním nálezem u astmatu jsou pískoty a vrzoty, nemusí však být přítomny při každém vyšetření.

Generalizované zúžení průdušek je měnlivé, vznik a intenzita zvukových fenoménů závisí i na dalších okolnostech (vedle stupně zúžení ještě na jeho nehomogenitě), dále na event. přítomnosti hlenu, intenzitě proudění vzduchu a event. i na přítomnosti hyperinflace [167]. Je vhodné mít na zřeteli, že:

- **přítomnost pískotů není pro astma patognomonická – nacházeny jsou i u jiných diagnóz (CHOPN, cystická fibróza, bronchiektazie, bronchiolitida, event. i srdeční nedostatečnost) a je třeba je posuzovat v kontextu s anamézou a výsledky vyšetření funkce plic**
- **intenzita pískotů a vrzotů nemusí souviset se stupněm ventilační poruchy, resp. bronchiální obstrukce**
- **pískoty mohou chybět: při mírné obstrukci, při homogenní, ač někdy současně i těžké obstrukci (pískoty vznikají především v místech nehomogenní obstrukce, kde vzniká turbulence), při přítomnosti hyperinflace či emfyzému (oslabení přenosu zvuku), u vyčerpaných nemocných („tichá plíce“, kdy proudění vzduchu je již tak pomalé, že nevyvolá turbulenci – přetrvává však prodloužené exspirium)**

- přítomnost lokalizovaných (jednostranných) pískotů budí podezření na jinou diagnózu (tumor, cizí těleso, vývojové anomálie)
- zdroj pískotů může vycházet pouze z oblasti velkých průdušek a trachey, event. horních dýchacích cest (tracheobronchiální dyskineze a malacie, stenóza trachey, dysfunkce hlasových vazů) [61]

Doporučujeme poslech pacienta nejen při klidném dýchání ale i během manévru usilovného výdechu – zvláště tehdy, pokud nejsou pískoty a vrzoty přítomny při normálním klidném dýchání. Pískoty bývají lépe slyšitelné také u pacienta ležícího na zádech.

Méně častým nálezem, zvláště u těžších forem astmatu nebo při závažnější exacerbaci, bývají známky hyperinflace imitující emfyzém (změna tvaru hrudníku, oslabené dýchání, menší nádechové-výdechové difference obvodu hrudníku). Hyperinflace bývá provázena zapojením pomocných dýchacích svalů a vpadáváním mezižebří, pacienti udávají nemožnost se plně nadechnout.

2.1.1.3 CÍLENÁ VYŠETŘENÍ

A. FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ – PRŮKAZ VARIABILITY A REVERZIBILITY BRONCHIÁLNÍ OBSTRUKCE, EVENT. BRONCHIÁLNÍ HYPERREAKTIVITY

Objektivizace přítomnosti obstrukční ventilační poruchy, její tíže, reverzibility a variability, resp. průkaz bronchiální hyperreaktivity, představují základní pilíř pro stanovení diagnózy astmatu a příslušné nálezy by měly být u každého pacienta vždy řádně zdokumentovány.

Bronchiální obstrukce má složku *konstrikční*, reagující na bronchodilatancia, složku *zánětlivou*, reagující na protizánětlivou léčbu, a složku *remodelační*, která přetrvává i po bronchodilatační a protizánětlivé léčbě. S narůstající tíží astmatu většinou stoupá podíl a význam posledních dvou složek.

1. Spirometrické vyšetření metodou křivky průtok/objem a bronchodilatační test (BDT)

Ve většině klinických situací je dostačující spirometrické vyšetření metodou křivky průtok/objem, spolu s provedením bronchodilatačního testu (BDT). Toto vyšetření stanoví přítomnost, tíži i stupeň reverzibility obstrukční ventilační poruchy.

Základními sledovanými parametry jsou FEV_1 a poměr FEV_1/VC_{max} (Tiffeneauův index). Podrobnosti viz národní doporučený postup [80].

V případě podezření na astma doporučujeme provedení BDT vždy, tj. i v případech, kdy výchozí hodnota FEV_1 je tabulkově normální – to se týká zvláště sportujících pacientů, jejichž ventilační parametry často vysoce přesahují náležité (tabulkové, populační) hodnoty. BDT je vhodné provést při podezření na astma i tehdy, dominuje-li snížení VC – zde se může jednat o tzv. hyperinflační pseudorestrikci [123] – při uzavěru malých dýchacích cest dochází ke snížení VC v důsledku hyperinflace, viz dále. Přibližně 70 % bronchodilatační odpovědi je dosaženo již během prvních čtyř minut po podání SABA [6] a plný efekt nastane ve většině případů do 30 minut.

Zásadní náležitosti a doporučení:

- vyšetření provádět (pokud možno) po vynechání bronchodilatační medikace (SABA a SAMA 6 hodin, LABA 12 hodin, U-LABA a U-LAMA 24 hodin, retardované teofyliny 24 hodin), vsedě
- podněcovat vyšetřovaného k maximálnímu úsilí, zvláště při manévru FEV_1 ; PEF by měl být dosažen v prvních 120 ms, výdech by měl trvat minimálně 6 s (u mladších pacientů s normální funkcí plic může být výdech celé VC kratší)
- vždy provést měření VC i během klidového manévru (SVC – slow vital capacity); VC měřená během pomalého výdechu je i u zdravých osob mírně vyšší a zvláště u nemocných s tendencí k uzavěru

malých dýchacích cest bývá významně vyšší než VC měřená při manévru usilovného výdechu (FVC) [152]

- rozdíl VC mezi dvěma nejlepšími měřeními by neměl přesahovat 150 ml
- k posouzení přítomnosti obstrukční ventilační poruchy (OVP) používat poměr FEV_1 k VC_{max} – tj. vyšší z obou způsobů měření VC (FVC a SVC), což bývá SVC [58, 80]
- k aplikaci bronchodilancia (nejčastěji salbutamol 400 µg) používat inhalační nástavce, jednotlivé dávky 100 µg podávat jednu po druhé, odděleně
- měření bronchodilatační odezvy je doporučováno za třicet minut, lze jej však provést již po 20 minutách; v případě hraničního výsledku doporučujeme opakovat měření za dalších 15–20 minut
- výsledky uvádět nejen v procentech náležitých hodnot, ale i v absolutních hodnotách – umožňuje srovnání mezi různými laboratořemi a je ilustrativnější pro posouzení vývoje v čase. Zcela nedostatečná jsou pouhá slovní vyjádření ve smyslu „normální“ nebo „abnormální“ ventilace, resp. „obstrukční ventilační porucha“ atp.
- k určení hranice mezi normálním a abnormálním poměrem FEV_1/VC_{max} je nově doporučováno přihlížet k tzv. dolnímu limitu normy (lower limit of normality, LLN) [75, 159], definovanému Evropskou respirační společností [80]. Ukazatel $FEV_1/VC_{max} \leq LLN$ lépe odráží přirozený vývoj jednotlivých parametrů (LLN je přísnější u mladých jedinců a méně striktní u osob ve věku nad 40 let). Používání fixního indexu 0,7, resp. 0,8 jako kritérium přítomnosti OVP je obsoletní
- těhotenství má jen malý vliv na hodnoty VC a FEV_1 – za fyziologických okolností zůstávají téměř neměnné [21, 60, 145]
- při podezření na profesní astma jsou doporučována sériová měření po dobu čtyř týdnů (z toho vždy dva týdny s pracovní expozicí a dva týdny bez expozice) [123]

Pro potvrzení diagnózy astmatu (resp. reverzibilní OVP) je všeobecně přijímáno kritérium zlepšení FEV_1 o 12 % a více a zároveň o nejméně 200 ml, vztaženo k výchozí, tj. prebronchodilatační hodnotě. Zlepšení FEV_1 o 400 ml, resp. 15 % je považováno za vysoce signifikantní [30, 77, 131].

Mnozí nemocní astmatem však uvedená kritéria reverzibility bronchiální obstrukce při jednotlivém vyšetření nesplňují, přestože je u nich reverzibilita ve skutečnosti přítomna (a event. indikace bronchokonstrikčního testu není nutná).

Nejčastějšími důvody této situace jsou (pomineme-li nedůsledně provedené manévry usilovného výdechu):

- variabilita bronchiální obstrukce (maximum poruchy bývá brzy ráno), takže v době měření není porucha přítomna nebo je malá, viz dále
- malý stupeň bronchiální obstrukce (nelze pak dosáhnout kritérií zlepšení +12 %, resp. 200 ml, přestože se funkce plic plně normalizuje...)
- těžký stupeň bronchiální obstrukce, kdy:
 - ~ při uzavěru malých dýchacích cest může docházet k redukci VC, tzv. pseudorestrikci, často podmíněně (dynamickou) hyperinflací – viz SAD, small airway disease – a po bronchodilataci se upraví spíše VC než FEV_1 [15, 123, 152]
 - ~ jako důvod zúžení průsvitu dýchacích cest dominují zánětlivé změny nad konstrikcí svaloviny (viz dále význam kortikosteroidního testu)
- užívání (U)-LABA, které může vést k redukci bronchodilatační odpovědi na SABA („paradoxně“ způsobeno předchozím bronchodilatačním efektem a obsazením beta₂-receptorů) [6]
- užívání betablokátorů

Vzhledem k uvedeným možnostem doporučujeme:

- opakované provádění bronchodilatačních testů při dalších návštěvách

- posuzovat nejen naměřené číselné hodnoty, ale jako pomocný ukazatel i tvar smyčky (vypovídá o kvalitě manévru, resp. úsilí pacienta; někdy je přítomen obstrukční tvar smyčky i při ještě normálních hodnotách) [58, 90, 99, 131]
- u hraničních odpovědí je možné použití vyšších dávek bronchodilancia, event. vyšetření opakovat s jiným bronchodilanciem [80]
- při opakovaně normálních nálezech (normální ventilace s negativním BDT) a trvajícím klinickým podezření na astma indikovat provedení bronchokonstrikčního testu (viz dále)
- při trvání „ireverzibilní“ obstrukční ventilační poruchy provést tzv. kortikosteroidní test, tj. opakovat měření po 10 (7–14) denním podávání systémové kortikoterapie (nejčastěji ekvivalent 40 mg prednisonu/den, méně účinnou alternativou jsou 4–8 týdnů středně vysoké až vysoké dávky IKS – preferováno u starších osob a některých komorbidit) [6, 16, 30, 123, 131]
- kortikosteroidní test s následnou maximální bronchodilatací zároveň slouží ke stanovení tzv. osobní nejlepší hodnoty (ONH) VC a FEV₁ tím, že minimalizuje zánětlivou složku bronchiální obstrukce a restauruje bronchodilatační odpověď na beta₂-agonisty

Frekvence provádění funkčního vyšetření plic

Vyšetření funkce plic představuje – vedle ústřední role v rámci diagnostiky – i nezbytnou součást monitorování průběhu astmatu (včetně odpovědi na zavedenou léčbu). Ve většině klinických situací postačuje jednou za 3 měsíce, u nemocných pod dlouhodobou plnou kontrolou jednou za 6 měsíců.

V případě, že astma není pod kontrolou a za zvláštních situací (těhotenství) lze frekvenci zvýšit.

Bližší viz doporučený postup „Frekvence základních vyšetření plicních funkcí“ na www.pneumologie.cz/guidelines/ [82].

2. Bronchokonstrikční test

Bronchokonstrikční test (BKT) bývá v praxi neprávem opomíjen. Doporučujeme jej během diagnostického procesu provádět především tehdy, pokud se nám ostatními vyšetřovacími metodami nepodařilo prokázat obstrukční ventilační poruchu a přitom podezření na astma (tj. přítomnost BHR) trvá – diagnóza astmatu bývá doživotní a nedůslednost v diagnostice je nežádoucí.

Test je dnes prováděn nejčastěji s metacholinem (přímý stimul), nebo s manitolem, event. jako pozátěžový (nepřímé stimulační) [47] – metodické aspekty viz „Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí“ [80]. Na stránkách www.pneumologie.cz/guidelines/ lze najít i vzor informovaného souhlasu před BKT.

Test přímou stimulací s metacholinem je vysoce senzitivní – u pacientů dosud neléčených preventivními léky negativní výsledek v naprosté většině případů vylučuje astma [10, 36, 62]. Test s metacholinem má však zároveň omezenou specifitu; BHR menšího stupně se vyskytuje i u pacientů s alergickou rýmou, CHOPN, cystickou fibrózou, ciliární dyskinezií a u nemocných po bronchopulmonální dysplazii.

Specifičtější je nepřímá stimulační s manitolem, který však u nás není t.č. dostupný. Přínosný může být zátěžový test během s průkazem pozátěžové bronchokonstrikce.

3. Ostatní metody funkčního vyšetření plic

Bodypletysmografie, impulzní oscilometrie, plicní difuze (transfer faktor)

V případě astmatu je spirometrické vyšetření nejen základním, ale ve většině klinických situací i postačujícím vyšetřením funkce plic [30, 123].

Podrobnější vyšetření pomocí výše uvedených (event. dalších) metod doporučujeme provádět zvláště v následujících případech:

- při diferenciálně-diagnostických nejasnostech (CHOPN [98], intersticiální procesy, kardiální onemocnění aj.), resp. při koincidenci s těmito onemocněními [131]
- u těžších forem astmatu a/nebo při potížích s dosažením kontroly (posouzení hyperinflace a/nebo postižení malých dýchacích cest) [15, 38, 48, 123, 179, 191] – minimálně jednou za rok
- při špatné spolupráci během spirometrie [43, 123, 131]
- při důrazu na objektivitu výsledků (forenzní důvody – profesní astma, dýchodové řízení)

Měření PEF (vrcholového výdechového průtoku)

Ačkoliv je často uváděna možnost sériových měření PEF k posouzení variability bronchiální obstrukce [62], pro diagnostiku astmatu doporučujeme měření PEF pouze jako pomocnou metodu. Vlastní diagnóza astmatu by se neměla opírat o pouhá měření PEF [6, 30]. Toto měření však může být přínosné při detekci profesních vlivů a při monitorování onemocnění (zvláště u rizikových osob s OLA, především tzv. near fatal asthma – téměř fatálním astmatem) [149], resp. při sledování odpovědi na léčbu [62].

B. PRŮKAZ EOZINOFILNÍHO ZÁNĚTU DÝCHACÍCH CEST

Průkaz přítomnosti eozinofilního typu zánětu dýchacích cest významně napomáhá ke stanovení diagnózy astmatu – zvláště tehdy, je-li prováděn před nasazením kontrolující (preventivní) léčby. Snaha o posouzení přítomnosti eozinofilie by měla být vyvinuta při diagnostickém procesu u každého astmatika, přičemž při nejasnostech o tíži astmatu doporučujeme použití na dýchací cesty cílenější, přímé metody (tab. 2.1).

U lehkých forem astmatu nemusí být mimoprůduškové („systémové“) známky eozinofilie (dif. rozpočet KO, ECP) přítomny [169] a v klinické praxi se opíráme o vyšetření FENO [20], event. nepřímých známek eozinofilního zánětu (tab. 2.1).

Přítomnost eozinofilního typu zánětu predikuje dobrou léčebnou odpověď na kortikosteroidy [27, 155]. Některé formy těžkého astmatu mají přítomnu eozinofilii pouze v distálních průduškách [187]. Má-li zánět jiný než eozinofilní charakter (neutrofilní, paucigranulární aj.), jsou diagnóza astmatu i odpovídavost na kortikosteroidní léčbu méně pravděpodobné [66, 78, 113, 188].

Vyšetřování frakční koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FENO, Fractional of Exhaled Nitric Oxide)

Představuje neinvazivní a přítom na dýchací cesty cílenou metodu průkazu eozinofilního zánětu [47]. Ačkoliv průkaz eozinofilního zánětu průdušek není ke stanovení diagnózy astmatu zcela nezbytný, doporučujeme provést vyšetření FENO všude tam, kde existuje diagnostická nejasnost – pokud možno vždy před nasazením kontrolující (preventivní) léčby. Za tohoto předpokladu pro většinu klinických situací u nekuřáků a steroid-naivních (tj. dosud neléčených kortikosteroidy) pacientů platí, že hodnoty do 25 ppb jsou normální a hodnoty nad 50 ppb jsou průkazem přítomnosti eozinofilního zánětu průdušek. Hodnoty mezi 25 a 35 ppb představují šedou zónu, mezi 35 a 50 ppb pravděpodobnou přítomnost eozinofilního zánětu [54].

I když nelze klást rovnítko mezi výpovědní hodnotou FENO a BKT [28, 65, 67, 141], měření FENO může asistovat v diagnóze astmatu. Největší význam FENO spočívá v jeho negativní prediktivní hodnotě – negativní výsledek bronchokonstrikčního testu a současně hodnota FENO pod 25 ppb u nezléčeného pacienta téměř vylučují astma.

Naopak v konkrétních situacích, pokud jsou anamnestická data a příznaky pro astma typické a výsledek FENO u steroid-naivního pacienta je jednoznačně pozitivní (nad 80 ppb) [46, 71], lze od vyšetření BKT upustit (a zavést protizánětlivou léčbu), přestože výsledky funkčního vyšetření nedosáhly arbitrárních hodnot obstrukční ventilační poruchy a její reverzibility [30].

V případech, kdy FENO bylo měřeno u nemocného již užívajícího protizánětlivou léčbu, je vhodné tuto skutečnost dokumentovat a zohlednit při diagnostických úvahách. K detekci eozinofilního zánětu v distálních oblastech plic (viz SAD – small airway disease) je doporučováno vyšetřování FENO při větších výdechových rychlostech [16, 178, 187].

FENO může být zvýšeno i v případech, kdy se nejedná o eozinofilní astma. Vedle vzácnější možnosti příměsi vzduchu z oblasti nosu a vedlejších dutin nosních (zvláště při insuficienci uzávěru měkkého patra) tomu bývá u tzv. eozinofilní bronchitidy, která na rozdíl od astmatu není provázena zvýšením BHR [10, 28, 65]. Zvýšení FENO může být přítomno i u alergické rýmy a atopie [125], naopak kouření hodnoty FENO snižuje, někdy až o desítky ppb [46].

C. PRŮKAZ ALERGIE

Alergoimunologické vyšetření doporučujeme provést u každého nemocného astmatem [6, 123], a to ve dvou základních situacích:

- 1) vždy při prvním stanovení diagnózy (včetně osob ve vysokém věku)
- 2) pokud nad astmatem z nejasných příčin ztrácíme kontrolu

Doporučujeme, aby pneumolog na alergologovi požadoval nejen vyjádření o průkazu alergie (resp. senzibilizace), ale především posouzení významu zjištěné alergie v klinickém obrazu astmatu u každého pacienta. Doporučujeme rovněž kritický přístup k obecným výsledkům typu, že „alergie není přítomna“. Je vhodné požadovat informaci, které konkrétní alergeny byly k testování použity a při hodnocení klinické situace vzít v úvahu, že citlivost alergologických vyšetření, včetně laboratorních, je omezená a/nebo pacient může být alergický na méně obvyklou noxu, která nebyla vyšetřena [167].

Pro praxi upozorňujeme a doporučujeme:

- koncentrace celkového IgE (norma většinou do 100 IU/l) má omezenou informační hodnotu, protože:
 - ~ normální hodnota nevylučuje přítomnost klinicky významné alergie (!)
 - ~ naopak ani vysoké hodnoty nemusí znamenat přítomnost alergie
- samotný průkaz senzibilizace (kožními testy, vyšetřením specifických IgE) nemusí znamenat průkaz klinicky významné alergie, zvláště tehdy, jsou-li výsledky v pásmu slabší positivity
- skutečný význam zjištěné alergie je třeba vždy posoudit s ohledem na klinický průběh astmatu (viz např. průkaz pouze pylové alergie při celoročních astmatických obtížích)
- negativní výsledek alergologického vyšetření alergií nevylučuje (omezená citlivost používaných testů, senzibilizace na méně obvyklé, tj. vedlejší a vzácné alergeny – mj. profesní)
- některé noxy (cedrové dřevo, izokyanáty) mohou indukovat astma alergickým i nealergickým (resp. non-IgE) mechanismem [167]
- alergie hraje podstatnou roli asi u poloviny astmatiků v dospělosti [4] a alergické astma může propuknout i ve vysokém věku [8, 31]
- průkaz alergie na plísně, především rodu *Alternaria* a *Aspergillus*, poukazuje na riziko rozvoje těžké formy nemoci [3, 40, 144, 172]; cílené vyšetření senzibilizace na plísně rodu *Alternaria* a *Aspergillus* by mělo vždy být součástí alergologického vyšetření u těžkých/nekontrolovaných forem astmatu

- v případě těžších forem astmatu může alergolog, resp. imunolog významným způsobem napomoci v diferenciálně diagnostickém procesu (průkaz senzibilizace na plísně, průkaz autoimunitních onemocnění – zvláště vaskulitid a endokrinopatií, imunodeficitů)

D. PRŮKAZ KOMPLIKUJÍCÍCH NEMOCÍ A STAVŮ

Existuje řada nemocí a stavů, které v různé míře ovlivňují tíži a průběh astmatu. Nejvýznamnější z hlediska četnosti i závažnosti svých dopadů jsou uvedeny v tabulce 2.2, která uvádí i základní vyšetřovací možnosti, resp. klinické konsekvence.

Nejčastěji je astma komplikováno rinosinuitidou [24, 126], obezitou a refluxní chorobou jícnu [62].

Pouze některá národní doporučení [123] považují za smysluplné provést sumační skiagram hrudníku při prvním stanovení diagnózy u každého astmatika. V našich podmínkách je skiagram hrudníku součástí komplexního pneumologického vyšetření.

ZÁVĚREM K DIAGNOSTICKÝM METODÁM

Základní vyšetření by měla být provedena ošetřujícím pneumologem nebo alergologem ve spolupráci s ostatními odborníky. K posouzení správnosti diagnózy astmatu, vyloučení vzácnějších komorbidit a komplikujících nemocí a stavů doporučujeme v případě nejasností, resp. nedostupnosti některých metod kontaktovat některé ze sítě pracovišť Národního centra pro těžké astma (NCTA). Na stránkách www.tezke-astma.cz lze nalézt adresy a kontakty na jednotlivá Centra pro těžké astma (CTA). Hlavním posláním těchto pracovišť je péče o nemocné s těžkým refrakterním astmatem (TRA) – blíže viz odd. Tíže astmatu.

2.1.1.4 DIAGNÓZA A KLASIFIKACE

Nedílnou součástí diagnózy astmatu je jeho bližší klinická klasifikace, která je předpokladem adekvátní léčby.

Snahy o bližší klasifikaci astmatu procházejí řadou změn. V roce 1995 byla zavedena klasifikace astmatu podle tíže nemoci, posuzované podle *intenzity projevů* před léčbou. Novější přístupy klasifikují tíži astmatu retrospektivně podle *intenzity léčby*, zabezpečující kontrolu nad aktuálními příznaky a exacerbacemi.

Protože důsledná kontrola astmatu by měla zahrnovat nejen dosavadní projevy nemoci, ale i její další vývoj, dostalo se v roce 2006 do popředí hodnocení astmatu podle úrovně kontroly, posuzující rovněž rizika nepříznivého vývoje v budoucnosti [23, 62, 165].

S narůstajícími terapeutickými možnostmi cílené léčby se množí snahy o fenotypizaci astmatu, zahrnující nejrůznější pohledy od molekulárně-biologické úrovně až po vnější klinické charakteristiky, často na základě klastrových analýz atp. Množství těchto klasifikací je k dnešku nepřehledné [13, 14, 68, 115, 184, 187, 188, studie BIOPRED, TENOR, SARP]; z hlediska praktického používání nebylo dosud jednotné, obecně uznávané schéma a fenotypizace přijato.

A. TÍŽE ASTMATU

Určení tíže astmatu se odvíjí od intenzity léčby, potřebné k dosažení a udržení plné kontroly [49, 89].

Intenzita léčby je představována především „paušální“ protizánětlivou léčbou, jejímž základem jsou bioekvivalentní dávky inhalačních kortikosteroidů, viz dále tab. 2.6 a schéma stupňovité léčby astmatu.

Původní čtyřstupňová klasifikace astmatu z roku 1995 (intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující astma) je nově nahrazena klasifikací třístupňovou (lehké, středně těžké a těžké astma)[62].

Obě klasifikace přitom vycházejí z pětistupňové úrovně farmakoterapie a nepřímo tak přiznávají i pět stupňů tíže astmatu, které doporučujeme rozeznávat:

1. intermitentní astma
2. lehké astma
3. středně těžké astma
4. těžké astma
5. těžké refrakterní astma

Intermitentní astma jediné nevyžaduje paušální protizánětlivou léčbu IKS, naopak u těžkého refrakterního astmatu ani léčba maximálními dávkami IKS v kombinaci s ostatními léky ke kontrole nad nemocí nestačí a jsou doporučovány další možnosti (tzv. přídatné, add-on therapies) [62].

Pro nejkomplicovanější případy pacientů s astmatem je nově zaváděn termín problematické těžké astma (PTA), které v sobě zahrnuje dvě formy: OLA – obtížně léčitelné astma a TRA – těžké refrakterní astma [149].

Pojem obtížně léčitelné astma (OLA) dnes představuje pouze takovou situaci, kdy důvodem nedostatečné kontroly astmatu jsou nepoznané, resp. nedostatečně ovlivněné komorbidity a komplikující situace, nízká adherence k léčbě, trvalí expozice alergenům a/nebo profesním noxám, kouření atp.

Naproti tomu pojem těžké refrakterní astma (TRA) představuje situace, kdy důvodem nedosažitelné kontroly astmatu je tíže choroby samotné – pacient optimálně spolupracuje, jsou řešeny a léčeny všechny komplikující faktory a komorbidity, a přesto i nejlepší dostupná léčba selhává [13, 173].

B. KONTROLA ASTMATU

Kontrola nad astmatem musí být cílena na jeho podstatu, tj. na důsledné ovlivnění zánětu, remodelace a s nimi spjatou BHR, a nikoli na pouhou kontrolu nad zjevnými projevy nemoci (které představují pouze pověstný „vrchol ledovce“). Pacient očekává především kontrolu nad aktuálními symptomy, zodpovědností lékaře je zabránění nepříznivému vývoji z dlouhodobého hlediska, souvisejícího s tzv. reziduální aktivitou nemoci [23, 62, 141, 153].

V klinické praxi je astma pod plnou kontrolou charakterizováno:

- v posledním měsíci:
 - ~ žádnými nebo jen minimálními denními potížemi a potřebou úlevových léků (obojí ne více než 2× týdně)
 - ~ neomezenou fyzickou aktivitou
 - ~ trvalou nepřítomností nočních obtíží
- z dlouhodobého hlediska pak:
 - ~ trvale normální funkcí plic
 - ~ nepřítomností exacerbací
 - ~ nežádoucích účinků léčby

Astma pod částečnou kontrolou nespĺňuje 1–2 anamnestické znaky astmatu pod plnou kontrolou, astma pod nedostatečnou kontrolou nespĺňuje více než 2 anamnestické znaky (tab. 2.3).

Exacerbace je definována jako akutní či subakutní zhoršení příznaků a/nebo funkce plic nad rámec běžného kolísání, trvalí minimálně dva dny a vyžadující změnu léčby; nutnost podání nebo navýšení léčby systémovými kortikosteroidy na dobu tří a více dnů znamená těžkou exacerbaci [84].

K posouzení aktuální kontroly slouží především anamnestická data (příznaky, četnost užívání úlevových léků) a měření funkce plic. V případě floridního onemocnění, resp. nedostatečné

kontroly bývají relativně dobře zjistitelné příznaky BHR, event. i eozinofilního zánětu. Zdůrazňujeme, že pro řádné monitorování je žádoucí vyšetřování funkce plic a porovnání výsledků nejen s náležitou, ale i osobní nejlepší hodnotou (ONH) pacienta a to jak bez předchozího podání bronchodilatancí (včetně fixních kombinací), tak po jejich podání.

K posouzení budoucích rizik, úzce spojených s tzv. reziduální aktivitou nemoci, jsou zapotřebí spolehlivé metody přímého průkazu aktivity zánětu, event. remodelace (eozinofilie sputa [67], BAL, bronchiální biopsie) a/ nebo měření bronchiální hyper-reaktivity [141, 156] – jednoznačná doporučení k jejich používání v běžné klinické praxi však dosud neexistují [135]. Pro většinu klinických situací doporučujeme sledovat anamnesticko-klinická data svědčící pro nepříznivý vývoj, jimiž jsou především: nestabilita a rychlý pokles funkce plic, časté exacerbace, potřeba, resp. podávání vysokých dávek léků a výskyt nežádoucích účinků protiastmatických léků. V uvedených případech je vhodné odeslat nemocné na specializované pracoviště NCTA [89, 90, 149, 172].

C. FENOTYP ASTMATU

Určení fenotypu je důležitým vodítkem pro individualizaci léčby astmatu. Aby byla fenotypická klasifikace dobře použitelná pro běžnou klinickou praxi, musí být přijatelným kompromisem mezi akademickými možnostmi a běžnou realitou. Jako jednoduché východisko *doporučujeme pohled na astma posuzující přítomnost eozinofilie a alergie* (tab. 2.4).

V klinické praxi doporučujeme používat „komplexní pohled“ na každého astmatika za pomoci v zásadě jednoduché multifunkční klinické klasifikace (obr. 2.1) [90]. Základním cílem je dosažení kontroly. Avšak pouhé označení „astma pod plnou kontrolou“ nebo „astma pod nedostatečnou kontrolou“ vypovídá jen velmi málo o tom, o jak závažné onemocnění se ve skutečnosti jedná. Za astmatem pod kontrolou se může skrývat lehká forma nemoci, k jejíž kontrole postačují nízké dávky IKS, stejně jako těžká forma s nutností kombinované léčby LABA/vysoké dávky IKS + LTRA atp. To je důvodem, proč doporučujeme posuzovat i tíži astmatu, odvozenou od minimálního stupně farmakoterapie, potřebné k dosažení plné kontroly (tab. 2.2). A protože tíže astmatu se může v čase měnit a zvláště pak s ohledem na narůstající možnosti specifické léčby, doporučujeme určovat alespoň základní fenotyp, zohledňující přítomnost eozinofilie a alergie (viz odd. 2.1.1.3 Cílená vyšetření). Tato fenotypizace napomáhá nejen k vysvětlení event. ztráty kontroly, ale je současně dobrým vodítkem při individualizaci léčby, především u těžších forem nemoci.

Příklady komplexního popisu diagnózy s možnostmi fenotypické léčby vzhledem ke změně tíže nemoci v čase

- A) Lehké astma, pod plnou kontrolou, alergického typu (izolovaná alergie na roztoče): alergenová imunoterapie
- B) Těžké astma, pod částečnou či nedostatečnou kontrolou (= těžké refrakterní astma), alergického typu:
 - ~ při dominující alergii na roztoče: anti-IgE léčba, event. bronchiální termoplastika (při kontraindikaci anti-IgE léčby)
 - ~ při dominující alergii na plísně rodu *Aspergillus*: antimykotika
- C) Těžké astma pod nedostatečnou kontrolou (= těžké refrakterní astma), eozinofilního, nealergického typu (často s netolerancí NSAID): antileukotrieny, event. bronchiální termoplastika, event. v rámci zkoušení biologická léčba (mepolizumab aj.)

D. SYNDROM PŘEKRYVU ASTMATU A CHOPN (ACOS)

Astma a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) mají některé společné znaky. Z dnešního pohledu se nejedná o uzavřené nozologické jednotky, ale o syndromy.

Fenotyp, resp. syndrom překryvu astmatu a CHOPN – ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome) je charakterizován perzistující bronchiální obstrukcí s několika znaky obvykle spojenými s astmatem a s několika znaky obvykle spojenými s CHOPN. Z těchto důvodů je ACOS identifikován sdílením znaků astmatu a CHOPN.

Prevalence ACOS v astmatické populaci se pohybuje v rozmezí 15–20 %. Na ACOS je vhodné pomýšlet především u všech kouřících nemocných astmatem a u profesí spojených s rizikovými expozicemi. Prevalence ACOS v populaci nemocných s CHOPN se pohybuje kolem 10 % a je na něj vhodné pomýšlet především u pacientů s často exacerbující CHOPN [56, 69].

V tabulce 2.5 jsou uvedeny klinicky dobře použitelné diferenciatně diagnostické znaky a jejich bližší charakteristiky, jejichž komplexní posouzení vede k rozlišení astmatu od CHOPN, resp. k diagnóze překryvu obou nemocí – ACOS.

Pro astma, CHOPN a ACOS je používán zastřešující termín chronické nemoci s bronchiální obstrukcí (CBO, resp. CHBO).

2.1.2 Léčba – obecná charakteristika

Astma je považováno za nevléčitelné onemocnění. Ačkoliv čistě kauzální léčba astmatu neexistuje, důsledná kontrola zbaví nemocného potíží a je schopna příznivě ovlivnit i dlouhodobý vývoj nemoci.
Cílem léčebné strategie je dosažení a udržení plné kontroly; kontrola nad astmatem zahrnuje nejen kontrolu nad aktuálními příznaky, ale i zabránění budoucím rizikům, tj. kontrolu nad reziduální aktivitou nemoci, vedoucí k exacerbacím a ireverzibilnímu poklesu funkce plic a zabránění nežádoucím účinkům farmakoterapie.
Preferujeme preventivní, (semi)kauzální léčebná opatření a farmakoterapii, směřující k potlačení zánětu a bronchiální hyperreakivity.
Při všech formách astmatu je žádoucí vždy zvážit režimová opatření, u alergických forem nemoci alergenovou imunoterapii, u nejtěžších forem biologickou léčbu.
Všude tam, kde je to možné, preferujeme inhalační podání léků; inhalační techniku je zapotřebí nejen řádně naučit, ale i opakovaně kontrolovat.
Léčebné výsledky významně ovlivňuje srozumitelná edukace nemocných, týkající se základních znalostí podstaty nemoci a její léčby.
Základem farmakoterapie jsou kontrolyjící/preventivní antiastmatika, v nichž dominantní roli hrají inhalační kortikosteroidy (IKS).
Včasné nasazení IKS snižuje riziko ireverzibilních změn.
Jednotlivé IKS jsou ve většině klinických situací, pokud jsou respektovány ekvivalentní dávky, vzájemně zaměnitelné; teprve při nutnosti podávání vysokých dávek IKS anebo při potřebě cíleného ovlivnění malých dýchacích cest nabývá na významu výběr molekuly a inhalačního systému.
Navyšování denní dávky IKS nad ekvivalent 800 µg budesonidu (t.j. vysoké dávky) přináší většinou již jen malý benefit a zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Někteří nemocní však mohou mít užitek i z velmi vysokých dávek IKS.
Přidání inhalačních beta ₂ -agonistů s dlouhodobým, event. ultra-dlouhodobým účinkem (LABA, U-LABA) k nízkým a středně vysokým dávkám IKS ve většině případů zlepšuje kontrolu lépe než navyšování dávek IKS (synergický účinek) – na místě je ovšem opatrnost s ohledem na dlouhodobou kontrolu.
Jako přídatnou bronchodilatační léčbu lze u dospělých pacientů nedostatečně kontrolovaných kombinací středně vysokých a vysokých dávek IKS/(U)-LABA použít i některá U-LAMA (tiotropium).
Přídatný protizánětlivý efekt vykazují vedle LABA v menší míře rovněž antileukotrieny a nízké dávky teofylinů, u ACOS i další terapeutické skupiny.
Logickým důsledkem farmakoterapie ACOS je prolnutí farmakoterapie astmatu a CHOPN, tj. vedle kombinace IKS s LABA i kombinace s LAMA, U-LAMA či roflumilastem.

Každý pacient by měl být vybaven úlevovým/záchraným lékem a zároveň dobře seznámen s omezenou rolí a riziky této léčby; jako úlevový lék jsou nejčastěji užívány inhalační beta ₂ -agonisté s rychlým nástupem účinku (RABA).
Inhalační beta ₂ -agonisté s dlouhodobým účinkem (LABA) nejsou určeny k samostatnému užívání – ani jako úlevové, ani jako tzv. symptom kontrolující léky; LABA jsou určeny výhradně ke kombinované léčbě s IKS, nejlépe ve formě fixních kombinací.
Zvláštní postavení zaujímá fixní kombinace IKS s LABA s rychlým nástupem účinku (formoterol) v tzv. režimu /S/MART = /Single Inhaler/Maintenance and Reliever Therapy. Režim SMART lze zavést pouze nemocným starším 18 let.
K zahájení léčby u dosud neléčených nemocných postačují ve většině případů nízké dávky IKS; pouze u výrazně symptomatických pacientů doporučujeme zahájení léčby středně vysokými dávkami IKS nebo kombinovanou léčbou, včetně fixních kombinací.
Doporučujeme pro každého pacienta léčbu individualizovat: vybrat nejen vhodný lék, ale i vhodný inhalační systém; při jejich výběru je nutno zohlednit nejen medicínské, ale i další charakteristiky pacienta a jeho preference (manuální, intelektuální, sociální – cena).
Průběžné monitorování kontroly nemoci spočívá nejen v posouzení aktuální kontroly, ale i event. budoucích rizik (exacerbací, poklesu funkce plic, nežádoucích účinků léčby).
Se stoupající tíží nebo nestabilitou astmatu stoupají nároky na monitorování průběhu, resp. úrovně kontroly nemoci.
Po zavedení účinné protizánětlivé léčby se u eozinofilních typů astmatu nejrychleji upravuje FENO (v řádu dní), následně ustupuje většina příznaků a normalizuje se funkce plic (v řádu týdnů až měsíců), což vede ke snížení potřeby úlevové léčby. Podstatně později (v řádu měsíců) ustupují reziduální známky zánětu, ještě později se upravuje BHR.
Po dosažení plné kontroly nad astmatem (trvajícím minimálně tři měsíce) je žádoucí pokusit se o redukci léčby.
O vysazení protizánětlivé léčby se lze pokusit u nemocných, u kterých je dosaženo kontroly nad astmatem nízkými dávkami IKS a nemají projevy bronchiální hyperreaktivity.
V případech, že se nedaří získat plnou kontrolu nad astmatem, doporučujeme před event. navýšením léčby vždy: zkontrolovat pravidelnost užívání preventivních léků a inhalační techniku pátrat po nepoznaných/nových příčinách (induktorech zánětu a spouštěčích bronchokonstrikce) a komorbiditách (alergie, profesní noxy, léky: betablokátory, ACE-I, NSAID, komorbidity)
Každý nemocný, u něhož se nedaří dosáhnout plné kontroly nad astmatem ani léčbou 4. stupně, by měl být odeslán na některé ze specializovaných pracovišť NCTA.

2.1.2.1 ZÁSADY KOMPLEXNÍ LÉČEBNÉ STRATEGIE

Astma je dnes – především díky potenciálu léčebných možností – dobře léčitelné onemocnění. Za předpokladu správné diagnózy (zahrnující určení fenotypu a tíže/kontroly), od níž se odvíjí komplexní léčebná strategie, lze při adekvátní a řádně užívané léčbě u cca 95 % případů dosáhnout kontroly [149].

Cílem terapeutického úsilí je nejen odstranění symptomů, ale i *minimalizace zánětu, bronchiální hyperreaktivity a zabránění vzniku exacerbací a ireverzibilních remodelačních změn*. Současně je potřeba trvale usilovat i o *minimalizaci nutné farmakoterapie* – dlouhodobě podávané vysoké dávky kortikosteroidů jsou zatíženy významným rizikem systémových nežádoucích účinků [108, 176].

Komplexní léčebná strategie by měla u každého nemocného zahrnovat vzájemně se prolínající:

- preventivní opatření a léčbu komorbidit
- monitorování astmatu a edukaci nemocných
- léčbu astmatu, zohledňující individualitu nemocných a event. zvláštní situace (těhotenství, stáří, exacerbace)

Základem vlastní léčby astmatu je léčba farmakologická, akcentující podávání kontrolujících (preventivních), protizánětlivě účinkujících léků. U naprosté většiny nemocných se dnes jedná o inhalační kortikosteroidy (IKS). U lehkých forem astmatu jsou doporučovanými alternativami

antileukotrieny [133], výjimečně pak kromony [6, 160], zcela výjimečně pak teofyliny s prodlouženým účinkem [62]. Tabulka 2.6 uvádí ekvivalentní dávky inhalačních kortikosteroidů [62].

Pokud se astma nedaří uvést pod kontrolu nízkými a zvláště pak středně vysokými dávkami IKS, pak místo dalšího navyšování dávek IKS (vzhledem k malému benefitu a současně riziku nežádoucích účinků) je doporučována kombinace s jinými kontrolujícími antiastmatiky – viz doporučené schéma. Při posuzování kontroly, resp. monitorování astmatu je *žádoucí nejen dosažení kontroly nad aktuálními projevy nemoci, ale i kontrola nad jejím dlouhodobým vývojem* a tab. 2.3.

Pořadí uvedených alternativ není dogmatem. Ačkoliv jsou preferovány (pro synergický účinek) LABA, nejlépe ve formě fixních kombinací, v jednotlivých klinických situacích lze upřednostnit uvedené alternativy – antileukotrieny anebo nízké dávky teofylinů či kromony.

Pokud je plná kontrola nad astmatem udržena minimálně po dobu tří měsíců, měl by být učiněn pokus o postupnou redukci léčby [30, 89, 123, 174]. Před nebo po redukci léčby doporučujeme důslednou kontrolu zaměřenou na projevy reziduální aktivity nemoci (viz odd. Tíže astmatu a tab. 2.3.).

U pacientů s čistě sezónním alergickým astmatem (např. na pyly břízovitých stromů) je možno zavést léčbu nízkou dávkou IKS při prvním objevení se sezónních obtíží a lék vysadit 4 týdny po skončení sezóny [62].

Astma, kde k dosažení plné kontroly je nutné trvalé podávání systémových kortikosteroidů (tzv. kortikodependentní astma; patří sem i nemocní s více než dvěma nárazy kortikosteroidů/rok, resp. nemocní s podáváním SKS více než šest měsíců v roce), případně ani ty k dosažení plné kontroly nestačí, je označováno jako problematické těžké astma (PTA) v širším slova smyslu, blíže viz odd. Kontrola astmatu. Ve snaze o zamezení iatrogenního poškození *doporučujeme, aby každý nemocný astmatem, jehož astma se jeví jako těžké a nedaří se u něj dosáhnout plné kontroly ani léčbou 4. stupně po dobu šesti měsíců, byl odeslán na pracoviště NCTA dříve, než je zahájena dlouhodobá systémová kortikoterapie* [149, 172].

Od ztráty kontroly nad astmatem je zapotřebí odlišovat exacerbaci, pojem, který se částečně překrývá se starší terminologií astmatický záchvat, resp. akutní astma. Exacerbace astmatu je definována v odd. Tíže astmatu. Exacerbace je většinou vyústěním déletrvajících nedostatečné kontroly nad těžšími formami astmatu (často v důsledku zanedbávání protizánětlivé léčby nemocnými), může však propuknout i pacientů s lehčími formami astmatu, které byly dlouhodobě pod plnou kontrolou (zvláště při souběhu nepříznivých okolností, např. virový infekce + alergická expozice + smogová situace).

Exacerbace vyžaduje okamžitou léčbu a je předmětem jiného doporučení [149].

Všichni nemocní astmatem by měli být poučeni, jak se zachovat při příznacích zhoršování příznaků své nemoci, tj. při ztrátě aktuální kontroly – ti s těžšími formami nemoci nejlépe formou písemného „akčního“ plánu [118], přizpůsobeného intelektu a jazyku nemocného. Doporučujeme, aby písemný plán obsahoval nejen návod k úpravě medikace, ale vždy také adresy a spojení na lékaře, resp. zařízení, kam se v případě potřeby mají obrátit.

2.1.2.2 PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ A LÉČBA KOMORBIDIT

U již diagnostikovaného astmatu mají praktický význam především sekundární, resp. terciární preventivní opatření [118] a léčba komorbidit a komplikujících stavů, konkrétně doporučujeme:

- v případě kuřáctví:
 - ~ opakované intervence ve prospěch nekuřáctví, léčba závislosti na nikotinu (vareniklin, bupropion, náhradní nikotinová terapie), event. odkaz na centra pro odvykání kouření a zdroje

- informací (<http://www.slzt.cz/>, <http://www.stop-koureni.cz/>, <http://www.odvykani-koureni.cz/>, linka pro odvykání kouření, tel. 844 600 500, www.bez cigaret.cz, aj.) [103]
- ~ snaha o redukci expozice v případě pasivního kuřáctví
 - v případě zjištění klinicky významné alergie:
 - ~ snaha o redukci expozice příčinným alergenům: domácí miláčky (vedle event. alergie na vlastní alergeny představují zvířata a ptáci významné zdroje, rezervoáry a event. roznašeče roztočů), pyly, plísňe (mj. snižování vlhkosti), roztoči [62, 74, 123], profesní alergeny
 - ~ *zvážit zavedení alergénové imunoterapie (AIT)*. Tuto léčbu doporučujeme zvážit u každého nemocného, kde je ověřena klinicky významná alergie (roztoči, pyly, kočka, pes, některé plísňe, vzácně jiné alergeny). AIT není alternativou ani konkurencí protiastmatické farmakoterapie, ale léčbou alergické přecitlivělosti. Má svá rizika, vyžaduje astma pod plnou kontrolou a podávání zkušeným specialistou-alergologem [2, 49, 97, 146]
 - ~ pacienti s těžkým alergickým astmatem, u nichž se nedaří dosáhnout a udržet astma pod kontrolou (nebo pouze za cenu systémové kortikoterapie) odeslat do NCTA ke *zvážení event. biologické léčby*
 - v případě rinosinuitidy:
 - ~ antihistaminika (neléčí astma – v případě koincidence s alergickou rýmou však mohou druhotně přinést příznivý efekt)
 - ~ intranazální KS [24, 126], event. funkční chirurgické výkony (FESS), zvl. v případě polypózní formy
 - v případě obezity (již 50–10 % úbytek hmotnosti vede ke zlepšení kontroly nad astmatem):
 - ~ největší efekt prokázán u bariatrických operací [62]
 - v případě symptomatické refluxní choroby jícnu (včetně extraezofageální formy):
 - ~ komplexní léčba RCHJ (režimová a dietní opatření, inhibitory protonové pumpy, prokinetika, antacida/algináty) [25]
 - v případě námahou indukované bronchokonstrikce:
 - ~ důsledná kontrola nad astmatem (IKS a/nebo antileukotrieny) [139]
 - ~ užití SABA, antileukotrienů nebo kromonů před zátěží (každodenní užívání SABA vede ke ztrátě jejich preventivního účinku) [127]
 - ~ pravidelný trénink, pozvolné rozcvičení/zahřátí před plánovaným výkonem
 - v případě zjištění/podezření profesní příčiny:
 - ~ důsledná eliminace expozice (mouka, izokyanáty, exotická dřeva aj.) [12, 72]
 - ~ co nejdříve (!) odeslat hlášení na příslušné pracoviště nemocí z povolání (seznam pracovišť na <http://www.pracovni-lekarstvi.cz/strediska-nemoci-z-povolani.php>) [150]
 - v případě intolerance NSAID (AERD, resp. AIA, ASA) doporučit *alternativní medikace* [62, 89]:
 - ~ *antipyretika*: paracetamol (= acetaminofen; je slabý COX-1 inhibitor, někteří nemocní s NSAID intolerancí jej také netolerují)
 - ~ *analgetika*: kombinované preparáty s obsahem paracetamolu, tramadol
 - ~ *antiflogistika*: selektivní COX-2 inhibitory – celecoxib, etoricoxib (COX-1/COX-2 inhibitory jako nimesulid, meloxicam aj. oxikamy nejsou doporučovány)
 - ~ *antiagregancia*: ticlopidin, clopidogrel
 - specifickou možností léčby intolerance NSAID je metoda desenzitizace, následovaná každodenním podáváním ACP [62] – doporučujeme pouze v NCTA
 - v případě intolerance ACE-inhibitorů v koordinaci s indikujícím lékařem:
 - ~ přechod na sartany (pozor – i sartany mohou vzácně vyvolávat kašel)
 - v případě léčby betablokátry (BB) [111, 190] v koordinaci s indikujícím lékařem úpravu terapie:

- ~ u kardiomyopatií a stavů po AIM snaha o minimalizaci dávek či změnu na kardioselektivní BB
- ~ u chronické ICHS a hypertyreózy indikovat místo BB bradiny (např. ivabradin) [9]
- ~ u hypertenze jsou kontraindikovány i kardioselektivní BB
- ~ u glaukomu v případě očních kapek buď inhibitory lidské karboanhydrázy II, např. brinzolamid (kontraindikován při přecitlivělosti na sulfonamidy) nebo analoga prostaglandinu F₂ alfa (tafluprostan, latanoprost)
- očkování proti chřipce je doporučováno u pacientů se středně těžkým [62] a těžkým astmatem [30]

2.1.3 Monitorování kontroly nad astmatem a edukace nemocných

Po zavedení účinné protizánětlivé léčby (IKS) se v případě eozinofilního zánětu nejrychleji upravuje FENO a eozinofilie sputa (v řádu dní), následně ustupuje většina příznaků a normalizuje se funkce plic (v řádu týdnů až měsíců). Podstatně později (v řádu měsíců) ustupují reziduální známky zánětu, ještě později se upravuje BHR [26, 86, 107].

K monitorování kontroly nad astmatem ve většině klinických situací postačuje „selfmonitorace“ (sebeposuzování) nemocných a vyšetřování funkce plic. Významné je posuzování funkce plic nejen podle náležitých tabulkových hodnot, ale rovněž podle osobní nejlepší hodnoty pacienta a sledování dlouhodobého vývoje v čase (fyziologický je roční pokles VC, resp. FEV₁ o 15–20 ml/rok) [100].

U nemocných s těžkými formami nemoci, včetně tzv. „poor perceivers“ (pacienti s vysokým prahem vnímání obtíží) a při redukci či vysazování léčby je vhodné používat dalších metod (detekce eozinofilního zánětu a vyšetřování BHR – viz odd. 2.1.1 Diagnostika a tab. 2.3) [57, 84].

Léčba astmatu založená na monitorování hodnot FENO není doporučována [62], avšak perzistující vysoká hodnota FENO u léčeného pacienta má několik klinických konsekvencí: svědčí buď o špatné adherenci k léčbě, event. o významné expozici alergenům nebo o kortikorezistenci [115] s rizikem remodelačních změn (rychlý a ireverzibilní pokles FEV₁) – nejčastěji u eozinofilního, ale nealergického astmatu [13, 14, 70] (typ II dle doporučené fenotypizace).

Frekvence plánovaných návštěv u ošetřujícího alergologa/pneumologa je individuální a závisí na tíži nemoci a dosaženém stupni kontroly. U nově diagnostikovaného pacienta jsou doporučovány intervaly 2–6 týdnů dokud není dosaženo kontroly, u pacientů, jejichž astma je pod plnou kontrolou, postačují ve většině případů návštěvy v intervalu 3–6 měsíců [118]. I nemocní s intermitentním a lehkým astmatem, pokud jsou v péči všeobecných praktických lékařů, by měli být – optimálně dvakrát ročně – kontrolováni specialistou pneumologem nebo alergologem.

Léčebné výsledky významně ovlivňuje srozumitelná edukace nemocných, týkající se základních znalostí o podstatě nemoci, její léčbě a monitorování jejího efektu, event. i psychologická péče [180].

Z praktických dovedností je zásadní správná inhalační technika, kterou je nutné u všech nemocných zaučit s každým novým inhalačním systémem a pravidelně ji kontrolovat.

Užitečnými pomůckami jsou edukativně zaměřené publikace pro pacienty [88, 161].

2.1.4 Léčebné možnosti astmatu

Při konkrétním rozhodování o farmakologické léčbě doporučujeme pro každého pacienta *léčbu individualizovat*: vybrat nejen vhodný lék, ale i vhodný inhalační systém [79]. Specifické situace představují adolescenti [34, 53, 168], těhotné ženy [21, 122, 145] a staří nemocní [62]. V případě překryvu astmatu s CHOPN, resp. fenotypu CHOPN s astmatem (ACOS – Asthma COPD Overlap Syndrome) [98, 110] je namístě i farmakoterapeutický překryv (inhalační bronchodilatancia s dlouhodobým nebo ultradlouhodobým účinkem, protizánětlivé léky) [11, 95, 98, 132].

Na hranici farmakoterapie se ocitá biologická léčba astmatu [22, 32, 76], nefarmakologickou léčebnou možností u nemocných ve věku nad 18 let představuje bronchiální termoplastika [33, 175] – obě metody jsou dnes vyhrazeny pro těžké formy astmatu a jejich indikace je nezbytné ponechat na specializovaných pracovištích NCTA.

V individuálních případech těžších forem astmatu a ACOS je namísto indikace respirační fyzioterapie, resp. komplexní plicní rehabilitace [120].

2.1.4.1 INHALAČNÍ SYSTÉMY

Z medicínského hlediska jsou pro většinu klinických situací jednotlivé inhalační systémy zaměnitelné a doporučujeme zohlednit především pacientovy preference a možnosti (manuální zručnost, zrak, dosavadní zkušenosti, inteligence, socioekonomická situace) [6, 30].

Teprve při používání vysokých dávek léků (zvl. IKS), resp. u nemocných s těžkými formami astmatu a/ nebo při potížích s dosažením plné kontroly vystupují do popředí specifika jednotlivých systémů a medicínské charakteristiky pacienta (vnitřní odpory práškových forem inhalátorů, rizika NÚ z deponice větších partikulí léku v orofaryngu, snížené inspirační úsilí, přetrvávající poškození malých dýchacích cest aj.) [15, 19, 38, 51, 89, 93, 104, 154].

Doporučujeme *inhalační techniku* nejen řádně demonstrovat a s pacientem nacvičit, ale i opakovaně *kontrolovat* – a to i v případě, kdy pacient ujišťuje, že ji umí.

Je vhodné, aby inhalační léky byly u jednotlivých pacientů aplikovány ve stejném nebo podobném inhalačním systému. S narůstajícím počtem inhalačních systémů narůstá pravděpodobnost výskytu chyb v inhalační technice.

Pokud je již pacient na některý z inhalátorů zaučen, je vhodné při volbě nového léku vybrat pokud možno stejný typ inhalátoru [87, 104, 170].

Je nepřijatelné, aby inhalační systém byl zaměňován v lékárně bez vědomí preskribujícího lékaře. Případná změna inhalačního systému lékařem musí mít vždy medicínský důvod, je potřeba provést nový nácvik inhalace a mít na mysli, že změna inhalačního systému (i při shodném obsahu léčiv) může být spojena s rizikem ztráty kontroly.

TLAKOVÉ AEROSOLOVÉ DÁVKOVAČE – PMDI (PRESSURIZED METERED-DOSE INHALER)

Inhalační technika: a) protřepání... b) hluboký výdech ústy... c) ústí inhalátoru obemknout rty, následuje pomalý (!) hluboký nádech + bezprostředně po jeho zahájení stlačení nádoby... d) zadržení dechu na vrcholu nádechu alespoň na 5 sekund... e) výdech... f) výplach úst vodou a vyplivnutí (při preventivní léčbě nejlépe zařazením do stereotypu před čištěním zubů).

Výhody:

- stávající systémy (s HFA propelenty nebo bez hnacích plynů) umožňují tvorbu jemné mlžiny (extra-fine částice, soft mist inhalátory – SMI), zajišťují vyšší účinnost a lepší průnik do periferie plic, žádoucí v případě tzv. SAD (small airway disease) [11, 15, 19, 38, 179]. Výhodou je i pomalejší pohyb, resp. delší přetrvávání mlžiny, usnadňující koordinaci nádechového manévru
- tzv. modulitová technologie umožňuje tvorbu částic optimální a stabilní velikosti (přidání netěkavé, neodpařující se komponenty umožňuje zachování požadované velikosti částic)

Nevýhody:

- problémy s koordinací „ruka-mozek“, tj. zmáčknutí kontejneru na samém počátku nádechu; vzhledem k tomu jsou zatíženy větší chybivostí
- nutnost tzv. primingu – u nových, event. déle nepoužívaných inhalátorů je zapotřebí prvé 2–4 dávky odstříknout do vzduchu

- absence počítadla dávek a obtíže s ověřením plnosti dávkovače u většiny p-MDI

U pacientů s problémy koordinace doporučujeme preferovat dechem aktivované inhalátory nebo (zvláště při používání vysokých dávek IKS) inhalační nástavce.

U tzv. dechem aktivovaných inhalátorů (BAI – breath-actuated inhaler), je uvolnění léku iniciováno podtlakem při zahájení nádechu. Jejich nevýhodou je vyšší cena.

Více výhod přináší užívání inhalačních nástavců (retenčních nádob, tzv. spacerů), z nichž většina je opatřena jednocestným ventilem. Lékový aerosol, který je do nich vstříkován, zde zůstává minimálně 10 sekund v aerodisperzi a pacient má dostatek času k pohodlnému nádechu. Přitom velké částičky aerosolu, které by se jinak zachytily v orofaryngu a byly následně vstřebány nebo spolknuty (a tím byly zdrojem lokálních a systémových nežádoucích účinků), jsou zachyceny na stěnách těchto nádob. Používání nástavců by mělo být vždy preferováno, je-li to možné.

Většinu umělohmotných nástavců je nutno před prvním použitím a pak 1× za měsíc vymýt vlažným roztokem s obsahem běžného kuchyňského detergentu, poté čistou vodou a nakonec nechat vyschnout – bez event. vytírání tkaninou atp. Uvedená opatření zamezují tvorbě elektrostatického náboje. Existují dražší kovové nástavce nebo umělohmotné s antistatickou úpravou – Vortex, Aerochamber M. Plastické nástavce doporučujeme po roce vyměnit. Existují i spacery pro pacienty s tracheostomií.

INHALÁTORY PRO PRÁŠKOVOU FORMU LÉKU – DPI (DRY POWDER INHALER)

Inhalační technika: a) příprava dávky... b) hluboký výdech ústy... c) rychlý a intenzivní (!) hluboký nádech... d) zadržení dechu na vrcholu nádechu... e) výdech... f) výplach úst vodou a vyplivnutí (při preventivní léčbě nejlépe zařazením do stereotypu před čištěním zubů).

Výhody:

- menší nároky na koordinaci při nádechovém manévru
- možnost kontroly spotřeby léčiv u většiny systémů

Nevýhody:

- potřeba většího nádechového úsilí (ve většině klinických situací, ani v exacerbacích to však nebývá limitujícím faktorem)
- obsah laktózy (možnost iritace orofaryngu navozující kašel)
- riziko větší depozice a tím nežádoucích účinků v HCD (nelze použít spacery)
- některé zásobníkové systémy jsou náchylné na zevní vlhkost (netýká se systémů s jednotlivými kapslemi či blistry)

2.1.4.2 ANTIASMTATIKA

KONTROLUJÍCÍ ANTIASMTATIKA

Inhalační kortikosteroidy

Inhalační kortikosteroidy jsou základem moderní antiastmatické léčby. V naprosté většině (> 95 %) postačuje jejich podávání v inhalační formě. Kortikosteroidy ovlivňují širokou paletu zánětlivých dějů a jsou proto účinné u většiny astmatiků. Jejich včasné nasazení zabraňuje rozvoji remodelačních změn, z nichž některé jsou dokonce v časných fázích reverzibilní [137].

Současné důkazy svědčí ve prospěch tvrzení, že v nízkých dávkách (viz tab. 2.6) nepředstavují z hlediska nežádoucích, zvláště systémových účinků, problém. S možností nežádoucích účinků (NÚ) – za vědomí individuální citlivosti a event. přítomnosti již existujících komorbidit – je třeba počítat od středních dávek IKS, s jistotou pak u dlouhodobého podávání dávek vysokých [70]. Tato rizika – společně s tím, že zvyšování dávek IKS nad dávky střední již nebývá spojeno s lineárním

nárůstem jejich protizánětlivých účinků, jsou důvodem strategie kombinované léčby (resp. aditivní léčby) s jinými kontrolujícími antiastmatiky [6, 30, 123].

T.č. jsou u nás dostupné (seřazeny podle tzv. systémové biologické dostupnosti): beklometason dipropionát (BDP), budesonid (BUD), flutikason propionát (FP) a flutikason furoát (FF), mometason furoát (MF) a ciclesonid (CIC). Biologická dostupnost (tj. % z podaného – inhalovaného či perorálního – množství, které se v aktivní formě může dostat do systémového krevního oběhu) úzce souvisí s rizikem systémových NÚ. Tato dostupnost, tj. riziko systémových NÚ, v uvedeném pořadí klesá – nejvyšší je u BDP, nejnižší u CIC, který má nejlepší bezpečnostní profil [6, 11, 50, 91, 118].

Upozorňujeme a doporučujeme:

- včasné nasazení IKS – vede nejen k dosažení aktuální kontroly nad astmatem včetně zlepšení kvality života, ale významně snižuje rizika exacerbací a napomáhá prevenci rozvoje ireverzibilní obstrukce (remodelace spojené s poklesem funkce plic)
- k zahájení léčby u dosud neléčených nemocných postačují ve většině případů nízké dávky IKS; pro reálnou praxi lze připustit – zvláště u více symptomatických pacientů – i zahájení léčby středně vysokými dávkami nebo kombinovanou léčbou, včetně fixních kombinací [30, 62]
- v případě nízkých dávek BUD a nízkých až středních dávek CIC, MF a FF [30, 49, 89] je možné podávání v jedné denní dávce – dávkování jednou denně zvyšuje adherenci k léčbě; u ostatních IKS je v zájmu zachování optimálního efektu doporučováno dávkování 2× denně
- pokud ke kontrole astmatu nestačí nízké anebo středně vysoké dávky IKS, pak místo dalšího zvyšování jejich dávek doporučujeme zvážit, resp. preferovat léčbu kombinovanou
- jednotlivé IKS jsou ve většině klinických situací, pokud jsou respektovány ekvivalentní dávky, vzájemně zastupitelné; teprve při nutnosti vysokých a velmi vysokých dávek IKS nabývá významu – vedle volby inhalačního systému – i výběr molekuly (viz výše biologická dostupnost)
- používání nástavců u pMDI a výplach úst po použití jak pMDI, tak DPI, významně snižují riziko lokálních i systémových NÚ
- někteří nemocní mohou profitovat z vysokých dávek IKS (> 1000 µg BDP-HFA) [6]; avšak dlouhodobé (> 3 měsíce) podávání velmi vysokých dávek IKS (> 2000 µg FP, resp. BDP-HFA) není již doporučováno – pro vysoký výskyt lokálních nežádoucích účinků, přičemž systémové účinky inhalovaného fluticasonu či jeho ekvivalentu jsou srovnatelné s dávkami p.o. prednisonu v poměru cca 1:10 (tj. 1000 µg, resp. 1 mg fluticasonu = cca 10 mg prednisonu) [70, 108, 176]
- v případě gravidity preferovat budesonid (k dnešku jediný z IKS v FDA kategorii B, všechny ostatní u nás dostupné IKS jsou v kategorii C); pokud je však již zavedena léčba jinými IKS a nemocná je stabilizována, je vhodné v ní pokračovat [6, 30]
- při podávání nebulizační léčby je t.č. jediným dostupným IKS budesonid – k aplikaci doporučujeme tryskové nebulizátory (starší ultrazvukové nebulizátory mohou způsobit alteraci BUD); problémem nebulizační léčby je standardizace dávkování
- v případě dlouhodobé léčby vysokými dávkami IKS, event. systémové kortikoterapie (3–6 měsíců) doporučujeme (zvláště u žen po menopauze) monitorování a event. léčbu osteoporózy
- v případě, že se nám nedaří uvést astma pod kontrolu léčbou na úrovni 4. stupně, *před event. nasazením dlouhodobé systémové kortikoterapie doporučujeme nemocného odeslat do centra pro těžké astma* (www.tezke-astma.cz)

Kombinace LABA/IKS

Role inhalačních beta₂-agonistů s dlouhodobým a ultradlouhodobým účinkem (LABA – salmeterol a formoterol, U-LABA – vilanterol) v aktuálních strategiích léčby astmatu se odvíjí od jejich *synergického účinku* s IKS na molekulární úrovni [5, 55, 114, 152].

V klinické praxi to znamená, že přidání LABA k IKS vede k obdobným až i lepším efektům (resp. kontrole) než zdvojnásobení dávky IKS [11, 83, 116, 118].

Základní rolí LABA v léčebné strategii astmatu je jejich „steroid-šetřící“ efekt a nejlepších výsledků je v klinické praxi dosahováno společnou aplikací obou léků v jednom inhalátoru, tj. v tzv. fixních kombinacích. Fixní kombinace zvyšují compliance [30, 89] a zároveň zaručují splnění požadavku, aby byla LABA užívána pouze v kombinaci s IKS.

Postavení LABA v protiastmatické terapii není primárně založeno na jejich dlouhodobém, v případě formoterolu i rychle nastupujícím bronchodilatačním účinku. Dlouhodobý bronchodilatační účinek vede k tomu, že tyto léky jsou někdy po relativně dlouhou dobu schopny dočasně potlačit příznaky nemoci – někde je proto pro ně používán zavádějící termín „symptom controllers“ [6].

Používání LABA v monoterapii nevede ke kontrole nad astmatem z dlouhodobého hlediska, protože tyto léky samotné nemají protizánětlivý efekt. Pozitivní vnímání účinků LABA pacienty je spojeno s vysokým rizikem vynechání protizánětlivé terapie a ve svých důsledcích je spojeno jak s rizikem exacerbací, tak kumulativních nežádoucích účinků (v případech, kdy jsou LABA s rychlým nástupem účinku užívána také jako úlevový lék namísto SABA) [11, 119, 123].

Potenciál fixní kombinace LABA s rychlým nástupem účinku (formoterolu) a jakéhokoliv IKS v jednom inhalátoru je pragmaticky rozvinut v léčebné strategii označované jako režim SMART, resp. MART (single inhaler maintenance and reliever therapy). Jeden inhalátor je zároveň užíván k pravidelné udržovací léčbě i jako úlevový lék podle potřeby. Přidatná dávka nejenže přinese okamžitou úlevu, ale nemocný si současně přidá i dávku preventivního léku a bezděčně tak přispívá k prevenci ztráty kontroly až vzniku exacerbace [6, 11, 30, 123, 181]. Uvedená strategie ve svých důsledcích snižuje celkovou nálož kortikosteroidů z dlouhodobého hlediska [62]. K režimu (S)MART jsou schváleny kombinace nízkých dávek IKS (t.č. BUD, BDP/formoterol), nelze užívat kombinace IKS s U-LABA (riziko kumulativních nežádoucích účinků U-LABA). V ČR může být tento režim používán u nemocných starších 18 let.

Varování:

- *bronchodilatační efekt LABA může v některých případech na různě dlouhou dobu zastřít známky nedostatečně intenzivní protizánětlivé léčby, manifestující se až po delší době ztrátou kontroly z dlouhodobého hlediska (vyšší četnost exacerbací, ireverzibilní pokles funkce plic) [42, 134]*
- *trvá nejednotnost v názorech na bezpečnost LABA, zvláště při vyšším dávkování, především u kardiaků; výsledky rozsáhlých bezpečnostních studií jsou očekávány v roce 2017 [89]*

Z praktického hlediska upozorňujeme, event. doporučujeme:

- *LABA podávat pouze v kombinaci s IKS, nikdy ne v monoterapii*
- *podávání LABA a IKS odděleně z různých inhalátorů je stejně účinné jako jejich podávání z jednoho inhalátoru; fixní kombinace však mají praktické výhody:
~ zvyšují compliance
~ snižují riziko vynechání preventivní medikace a zamezují monoterapii LABA (U-LABA)*
- *při redukci kombinované léčby je doporučováno snižování dávek IKS až na nízké dávky a teprve poté vnechat LABA a přejít k monoterapii IKS [92]; pro praxi doporučujeme individualizaci postupu*

Antileukotrieny (antagonisté receptorů pro cysteinyllové leukotrieny – LTRA)

Antileukotrieny (u nás t.č. pouze montelukast) ovlivňují užší spektrum zánětlivých dějů než kortikosteroidy. Nebývají proto účinné u všech astmatiků a jejich terapeutický efekt většinou nepřekoná nízké dávky IKS. Výhodou montelukastu je perorální podávání jednou denně a minimum

nežádoucích účinků. Pro praxi doporučujeme LTRA (jako monoterapii nebo častěji aditivní lék) především v případech [7, 18, 62, 105, 123, 133, 139]:

- aspirin-senzitivního astmatu (ASA), event. sdruženého s nosní polypózou (Samterova trias)
- astmatu s výraznou ponámahovou bronchokonstrikcí (EIA)
- koincidence astmatu, rýmy a atopického ekzému
- kortikofobie, neschopnosti inhalační léčby IKS, orofaryngeálních komplikací léčby IKS
- obézních a kouřících astmatiků [105, 133, 134]

Zhodnocení terapeutického efektu LTRA doporučujeme provést nejdříve za 4–6 týdnů, nejpozději po třech měsících jejich podávání.

Inhalační anticholinergika s dlouhodobým a ultradlouhodobým účinkem (LAMA, U-LAMA)

Jedná se o skupinu léků primárně určených pro dlouhodobou léčbu stabilizované CHOPN. Z léků zatím dostupných v ČR patří do skupiny U-LAMA tiotropium bromid, glykopyrronium bromid, do skupiny LAMA aclidinium bromid.

V léčbě astmatu doporučujeme zvážit jejich indikaci při léčbě *přesahu astmatu a CHOPN* (ACOS), viz dále.

Pouze tiotropium bromid v systémech produkujících jemnou mlžinu je možno podávat *i u astmatu bez přesahu s CHOPN* – jako přídatnou bronchodilatační léčbu dospělých pacientů, jejichž astma není pod kontrolou kombinací středně vysokých až vysokých dávek IKS s LABA.

LAMA a U-LAMA vykazují vedle dlouhodobého bronchodilatačního účinku i některé protizánětlivé efekty [11], podle dosavadního stavu znalostí však u nich nelze počítat se synergickým účinkem s IKS.

Kromony

Účinnost a tím i role kromonů (nedokromilu) v léčbě astmatu je limitovaná, jejich použití lze zvážit v případech:

- ponámahové bronchokonstrikce a dráždivého kašle [62, 157, 160]
- kortikofobie

Teofyliny

Teofyliny vykazují mírný protizánětlivý účinek a to v nižších dávkách, než které jsou zapotřebí k účinné bronchodilataci. Teofyliny s prodlouženým účinkem jsou proto v malých dávkách (100–250 mg/den), které bývají dobře tolerovány, doporučovány jako přídatná léčba *zvláště u kuřáků*, pro jejich schopnost zmírnit (kouřením navozenou) kortikorezistenci [11, 89, 90].

Systémové kortikosteroidy

Jen necelých 5 % astmatiků má nemoc skutečně tak těžkou, že dosažení či zlepšení kontroly nad jejich astmatem vyžaduje systémovou kortikoterapii (TRA, těžké refrakterní astma viz odd. 2.1.4.2).

Nasazení systémové kortikoterapie do trvalé léčby je vhodné jen v centru pro těžké astma, kde je znovu ověřena správnost diagnózy astmatu, vyšetřeny komorbidity, komplikující faktory a ověřena adherence pacienta k léčbě a režimovým opatřením.

Do centra pro těžké astma by měl být odeslán každý nemocný astmatem, u kterého je zvažována (nebo již probíhá) dlouhodobá systémová kortikoterapie.

- Velmi vysoké dávky IKS (ekvivalentní denní dávce 2000 µg BDP-HFA) mohou přispět ke snížení až vysazení systémové kortikoterapie [6] – i inhalační forma v těchto dávkách je však pravidelně zatížena systémovými NÚ.
- V praxi je častější tzv. sekundární kortikorezistence [11], způsobená mj. kouřením, obezitou, menstruačním cyklem, virovými infekty, poddávkováním IKS nebo předávkováním RABA či LABA; k odstranění, resp. zmírnění této rezistence doporučujeme:

- ~ krátkodobý náraz vysokých dávek systémových KS (40–50 mg prednisonu p.o. po dobu 5–7 dní) [29, 172]
- ~ dlouhodobě nízké dávky teofylinů s prodlouženým účinkem [11]

Při nutnosti systémové kortikoterapie doporučujeme:

- preferovat prednison a methylprednisolon
- podávat co nejnižší množství, v jedné ranní dávce
- při dlouhodobé medikaci preferovat pokud možno podávání obden

ÚLEVOVÁ (ZÁCHRANNÁ) ANTIASMATIKA

- Úlevovým antiastmatikem by měl být vybaven každý pacient s astmatem.
- Současně s preskripcí úlevového astmatika je třeba zdůraznit absenci jeho léčebného (protizánětlivého) efektu.
- *Častá potřeba (> 2× týdně) signalizuje nedostatečnou kontrolu nad astmatem a vyžaduje revizi léčby.*

V současné době jsou v ČR dispozici:

Inhalační beta₂-agonisté s rychlým nástupem a krátkodobým účinkem – RABA/SABA (salbutamol, fenoterol); inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem – SAMA (ipratropium); inhalační kombinace SABA/SAMA (fenoterol/ipratropium); formoterol – **pouze ve fixní kombinaci s nízkou dávkou IKS v systému SMART, resp. MART; (injekční) teofyliny s krátkodobým účinkem; perorální a injekční beta₂-agonisté s krátkodobým účinkem (salbutamol); systémové kortikosteroidy – SKS (prednison, methylprednisolon a hydrokortison). Systémové kortikosteroidy slouží jako „úlevový“ lék pouze v případě exacerbací.**

Pro většinu klinických situací doporučujeme inhalační SABA nebo kombinace SABA/SAMA, v případě starších nemocných a pacientů s některými komorbiditami (zvláště kardiovaskulárními) pak inhalační SAMA [106]. Alternativou úlevové léčby u středně těžkých a těžkých forem astmatu (resp. od stupně 3 farmakoterapie) je u nemocných starších 18 let používání formoterolu ve fixní kombinaci s nízkou dávkou IKS v systému SMART, resp. MART.

2.1.4.3 LÉČEBNÁ REHABILITACE, KLIMATICKÁ A LÁZEŇSKÁ LÉČBA

Pravidelná pohybová aktivita u pacientů s astmatem má příznivý vliv na symptomatologii, snižuje riziko vzniku exacerbací i výskyt úzkosti a deprese a vede tak ke zlepšení kvality života. U pacientů, kde se nedaří dosáhnout plné kontroly astmatu, je vhodné v rámci komplexního přístupu aktivně zavést plicní rehabilitaci. Její nedílnou součástí je nejen pohybová léčba (vytrvalostní a silový trénink), ale i respirační fyzioterapie. Techniky respirační fyzioterapie zlepšují dechový stereotyp a rozvíjení hrudníku, usnadňují expektoraci a zvyšují sílu hrudních svalů [120].

Klimatická léčba lázeňská, v jeskyních (speleoterapie) a pobyt ve vysokohorském či přímořském prostředí, pokud je dostatečně dlouhý, vedou u řady astmatiků ke zmírnění nebo dokonce i vymizení příznaků onemocnění a snížení spotřeby antiastmatik, resp. ke zlepšení kontroly [192].

2.1.4.4 SPECIÁLNÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

Speciální léčebné metody (biologická léčba a termoplastika) jsou určeny pro léčbu obtížně léčitelného, resp. těžkého, na léčbu refrakterního astmatu a jejich konečná indikace by měla být ponechána v kompetenci specializovaných pracovišť NCTA [149], viz <http://www.tezke-astma.cz>.

LÉČBA ANTI-IGE PROTILÁTKOU

Léčba anti-IgE protilátkou (omalizumab) je vyhrazena pro pacienty ve věku od 6 let s těžkým refrakterním astmatem, kde alergie na celoroční alergen(y) stále hraje významnou roli v aktuálním obraze nemoci [22, 32, 76].

Doporučujeme a upozorňujeme:

- každý nemocný s těžkým astmatem, u kterého se nám nedaří dosáhnout plné kontroly (z krátkodobého nebo dlouhodobého hlediska – jsou dokumentovány těžké exacerbace anebo je zvažována či probíhá dlouhodobá systémová kortikoterapie) a u kterého jsme prokázali nebo máme podezření na významnou celoroční alergii (typ I fenotypické klasifikace), by měl být odeslán na pracoviště NCTA ke zvážení anti-IgE léčby
- *koncentrace celkového IgE může být v mezích normy, a přesto se může jednat o adepta anti-IgE léčby*

BRONCHIÁLNÍ TERMOPLASTIKA (BT)

Jedná se o nefarmakologickou, fyzikální léčbu astmatu, schopnou ovlivnit některé remodelační změny průdušek. Ve třech sezeních v intervalu cca tři týdnů jsou (sub)segmentární bronchy ošetřeny lokalizovanými pulzy radiofrekvenční energie, vedoucí k jejich zahřátí na teplotu cca 65 °C. To vede k selektivní redukci hladké svaloviny a bronchokonstrikčního potenciálu průdušek.

Léčba je spojena s významným placebo efektem [33, 62], nejsou plně objasněny mechanismy působení a optimální indikační kritéria [84]. Výsledky dosavadních klinických studií efektu BT na příznaky a funkci plic nejsou jednoznačné [17]; je však prokázána dlouhodobá bezpečnost metody a příznivé efekty na další průběh nemoci, především snížení počtu exacerbací po dobu 2–5 (8) let [33, 175].

BT je vyhrazena pro dospělé pacienty s těžkým refrakterním astmatem a její konečná indikace probíhá v centrech pro léčbu těžkého astmatu (<http://www.tezke-astma.cz>), požadován je režim nezávislého klinického sledování [84].

U nemocného musí být prokázáno:

- těžké refrakterní astma (viz Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu na <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>)
- post-bronchodilatační hodnota FEV₁ větší nebo rovna 50 % n.h.
- trvalý výrazná bronchiální hyperreaktivita v době posledních 12 měsíců před BT (pozitivní bronchodilatační test o více než 15 % a/nebo 400 ml, nebo pozitivní bronchoprovokační test s metacholinem při současné léčbě)

Další podmínky léčby:

- věk nad 18 let
- nekouření déle než 12 měsíců a anamnéza kouření cigaret maximálně 10 balíčko-roků
- maximální dávka systémové kortikoterapie maximálně 20 mg ekvivalentu prednisonu denně
- nejsou přítomny závažné komorbidity zvyšující riziko provedení bronchoskopie v celkové anestezii (epilepsie, závažná kardiovaskulární onemocnění, těžké formy OSAS apod.) nebo BT (implantovaná elektronika, koagulopatie)

Tato léčebná intervence není zatím v ČR hrazena ze zdravotního pojištění.

2.1.5 Zvláštní situace

2.1.5.1 ASTMA V ADOLESCENCI

Období přechodu z dětství do dospělosti je provázáno velkou řadou nejen somatických, ale současně i osobnostních a sociálních změn. Snaha adolescentů po samostatnosti, pokles „dozorující“ funkce rodičů a ztráta kontinuity lékařské péče vedou často k významnému poklesu adherence k léčbě, jejíž negativní dopady bývají umocňovány kouřením cigaret, event. abúzem dalších návykových látek a profesními expozicemi [30, 168]. To ve svých důsledcích vede ke ztrátě kontroly nad astmatem, která bývá někdy dlouhodobá a spojená s riziky ireverzibilních změn.

Doporučujeme:

- zajištění kontinuity zdravotní péče (aktivní zvaní ke kontrolám, adresné předávání do péče specialistům v místě nového pobytu/školy atp.) [34]
- srozumitelná edukace, spojená s navozením rovnocenného partnerství a delegováním rozumné míry autoregulace léčby (možnost telefonických/elektronických konzultací) [53]
- konzultace týkající se výběru povolání
- přizpůsobení léčby změněnému životnímu stylu (preference monoterapie, event. fixních kombinací, dávkování jednou denně)
- opakované intervence ve prospěch nekuřáctví

2.1.5.2 ASTMA V TĚHOTENSTVÍ A LAKTACI

Jakákoliv terapeutická i diagnostická intervence v těhotenství musí mít na zřeteli nejen astmatickou matku, ale i její dítě [145]. Gravidita je výzvou k revizi a optimalizaci léčby astmatu. Nadměrná, resp. neadekvátní léčba zvyšuje riziko nežádoucích účinků u matky a zvláště pak u dítěte – především v 1. trimestru. V praxi však převažují rizika z nedostatečné léčby, což může vést nejen k ohrožení matky, ale i dítěte – zde se jedná především o následky hypoxemie [21, 62, 117, 122, 151].

V zásadě platí, že špatná kontrola nad astmatem v těhotenství představuje pro matku i dítě větší riziko než event. nežádoucí účinky obvyklé protiastmatické medikace.

Farmakoterapie se v zásadě neliší od léčby astmatu mimo těhotenství. Při konkrétní volbě je nutno respektovat bezpečnostní farmakologický profil jednotlivých léků.

Za léčbu zodpovídá ošetřující lékař, který má poskytovat péči lege artis na základě aktuálních vědeckých poznatků. V České republice jsou lékaři ze zákona vázáni informacemi uvedenými v SPC. Proces event. úpravy SPC je pomalý a informace zde uvedené nemusí zohledňovat existující mezinárodní konsenzusy a studie, které většinou hovoří ve prospěch a možnost použití léku v těhotenství a laktaci.

Vedle SPC příslušných léků doporučujeme řídit se – zvláště v případech plánovaného těhotenství – kategorizací léků FDA (Food and Drug Administration) [118], která rozděluje léky do pěti kategorií (A–D a X), zohledňujících rizikovost pro plod. Nejnižší rizikovost mají léky kategorie A, nejvyšší pak kategorie D (použitelné pouze v kritických situacích), léky kategorie X jsou v těhotenství kontraindikovány [85]. Některé, především nedlouho používané léky, FDA kategorizaci nemají. Žádné z antiastmatik není klasifikováno do kategorie D nebo X. Další cenné informace lze nalézt na www.safefetus.com, www.motherisk.org, www.infantrisk.com, www.perinatology.com.

I když většina antiastmatik je v kategorii C, kde bezpečnost v těhotenství nebyla dosud jednoznačně prokázána (nebyly provedeny kontrolované studie, resp. není dostatek dat u zvířat ani u lidí), podávání těchto antiastmatik v zájmu dosažení, resp. udržení kontroly a zabránění exacerbacím je oprávněné [62]. Jejich užívání není spojeno se zvýšenou incidencí fetálních abnormalit, a pokud je pacientka na těchto lécích v době těhotenství zavedena a astma je pod plnou kontrolou, není potřeba léčbu měnit. Do kategorie B, kterou doporučujeme preferovat při výběru léků u potenciálně těhotných žen, jsou t.č. zařazeny:

- z IKS budesonid
- z ostatních kontrolujících léků nedokromil a montelukast
- z úlevových léků ipratropium
- omalizumab

V případě alergické imunoterapie (AIT), pokud je dosaženo udržovacích dávek a léčba je dobře tolerována, je u těhotných žen doporučováno v léčbě pokračovat – snižuje se tím mj. i riziko vzniku alergie u dítěte. Nedoporučovány jsou naopak zahajování nebo navyšování dávek AIT během těhotenství (pro riziko možných nežádoucích účinků) [39, 59, 64].

Očkování proti chřipce je u těžších forem astmatu doporučováno i u těhotných [121, 145].

V případě léčby teofyliny je nutné monitorovat každý trimestr plasmatickou koncentraci – měla by se pohybovat v rozpětí 5–12 µg/ml [35].

2.1.5.3 ASTMA VE STÁŘÍ

Limitujícími faktory léčby astmatu ve stáří jsou především komorbidity a jejich farmakoterapie. Význam nabývají i obecné somaticko-psychosociální dopady stáří (poruchy zraku a jemné motoriky, zapomnětlivost, nedůvěřivost k novému, osamocenenost, nouze atp.) [62, 89]. Farmakoterapie bývá provázána častějším výskytem nežádoucích účinků [142].

Doporučujeme:

- časté kontroly pravidelného užívání antiastmatických léků včetně inhalační techniky, event. edukaci a pomoc rodinných příslušníků [104]
- zjednodušení léčby:
 - ~ preference monoterapie nebo fixních kombinací [89, 140]
 - ~ preference práškových forem a užívání spacerů
 - ~ výběr individuálně vhodného jednoho inhalačního systému
 - ~ dávkování jednou denně [140]
 - ~ event. (výjimečně) preference p.o. léčby [106, 139]
- cílené dotazy na nové nemoci či medikaci; pozor na častější užívání:
 - ~ ACP a jiných NSAID
 - ~ betablokátorů, včetně lokálních forem v oftalmologii
 - ~ ACE-I
 - ~ zvýšenou opatrnost při léčbě:
 - » anticholinergiky u mužů s hypertrofií prostaty, u pacientů s glaukomem; na druhé straně anticholinergika jsou ve stáří preferovanou skupinou (jako úlevový, event. i preventivní lék) [96, 106]
 - » beta₂-agonisty (kardiotoxicita)
 - » systémovými kortikosteroidy (kostní metabolismus, diabetes, hypertenze, ICHS)

2.1.5.4 SYNDROM PŘEKRYVU ASTMATU A CHOPN (ACOS)

Z hlediska farmakoterapie představuje ACOS prolnutí farmakoterapie astmatu a CHOPN. Při volbě inhalační bronchodilatační léčby by pacient s ACOS měl být léčen IKS v kombinaci s (U)-LABA nebo IKS v kombinaci s (U)-LAMA anebo trojkombinací IKS + (U)-LABA + (U)-LAMA, event. za využití dostupných fixních kombinací.

Další farmakologické možnosti ACOS vycházejí z tíže a bližší fenotypizace koincidující CHOPN (roflumilast, mukoaktivní léčba, ATB aj.).

Mezi nefarmakologická opatření patří eliminace škodlivin v okolním prostředí a včasná komplexní rehabilitace [62, 98, 120, 128].

LITERATURA

1. Abdullah AK, Khan S. Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma. *J Asthma*. 2007;44(1):1–12.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD001186.
3. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(5):403–13.
4. Akdis M. The pathogenesis of asthma. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI; 2013. p. 28–30.
5. Aksoy MO, Mardini IA, Yang Y et al. Glucocorticoid effects on the beta-adrenergic receptor-adenylyl cyclase system of human airway epithelium. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):491–7.
6. AMH. *Asthma Management Handbook*. National Asthma Council Australia. (<http://www.nationalasthma.org.au/handbook>) [cit. 2014]
7. Amlani S, Nadarajah T, Mclvor RA. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):2119–28.
8. Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Late onset asthma clinical and immunological data: importance of allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;1:35–41.
9. Babu KS, Gadzik F, Holgate ST. Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):96–101.
10. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183–92.
11. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):48–59.
12. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012;39(3): 529–45.
13. Bel EH, Sousa A, Fleming L et al.; Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66(10):910–7.
14. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):44–50.
15. Berge M, Hacken NH, Cohen J et al. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest*. 2011;139(2): 412–23.
16. Berry M, Hargadon B, Morgan A et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J*. 2005;25(6):986–91.
17. Bezzi M, Solidoro P, Patella V et al. Bronchial thermoplasty in severe asthma: food for thoughts. *Minerva Med*. 2014;105(3 Suppl 2):7–13.
18. Bjermer L, Diamant Z. Complementary therapy in asthma: inhaled corticosteroids and what? *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1): 46–51.
19. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(1):23–30.
20. Boot JD, Panzner P, Diamant Z. A critical appraisal of methods used in early clinical development of novel drugs for the treatment of asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(3):201–19.
21. Bourjeily G, Montella KR. *Pulmonary Problems in Pregnancy*. New York: Humana Press; 2009.
22. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma

- exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302–8.
23. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38.
 24. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B et al.; World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049–62.
 25. Brandtl P, Lukáš K, Turzík J, et al. Etraezofageální refluxní choroba – mezioborový konsenzus. *Čas Lék Čes*. 2011;150(9): 513–8.
 26. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD. Monitoring asthma therapy using indirect bronchial provocation tests. *Clin Respir J*. 2007;1(1):3–15.
 27. Brightling CE, Monteiro W, Ward R et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9240):1480–5.
 28. Brightling CE. Eosinophils, bronchitis and asthma: pathogenesis of cough and airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(3):324–7.
 29. Brinke ten A, Zwinderman AH, Sterk PJ et al. „Refractory“ eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):601–5.
 30. BTS. British Guideline on the Management of Asthma. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); British Thoracic Society, 2012. (Online: <http://www.brit-thoracic.org.uk>) [cit. 2014]
 31. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):247–52.
 32. Bystroň J. Moderní léčba průduškového astmatu. *Interní medicína pro praxi*. 2009;11(3):106–10.
 33. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al.; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2):116–24.
 34. Clark NM, Dodge JA, Thomas LJ et al. Asthma in 10- to 13-year-olds: challenges at a time of transition. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(10):931–7.
 35. Clifton VL, Davies M, Moore V et al. Developmental perturbation induced by maternal asthma during pregnancy: the short- and long-term impacts on offspring. *J Pregnancy*. 2012;741613.
 36. Cockcroft DW, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):363–9.
 37. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):18S–24S.
 38. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010;65(2):141–51.
 39. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1–55.
 40. Craig TJ. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):96–102.
 41. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309–29.
 42. Czarnecka K, Chapman KR. The clinical impact of single inhaler therapy in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(7):1006–13.
 43. Čáp P, Bičíková K, Paul T. Impulzní oscilometrie, nová metoda vyšetření plicních funkcí. *Alergie*. 2000;24:293–7.
 44. Čáp P, Brezina M. Současný význam vydechovaného oxidu dusnatého u astmatu. *Stud Pneumol Phtiseol*. 2007;67(2):63–7.
 45. Čáp P, Vondra V. Akutní a chronický kašel – Teorie a praxe. Praha: Mladá fronta; 2013.
 46. Čáp P. Několik poznámek k interpretaci a významu FENO. *Alergie*. 2014;16(2):137–43.
 47. Čáp P. Některé diagnostické aspekty astmatu dospělých. *Postgraduální medicína*. 2012;14(2):137–41.
 48. Čáp P. Role malých dýchacích cest u astmatu. *Alergie*. 2013;15(4):255–62.
 49. ČIPA (Česká iniciativa pro astma): Strategie diagnostiky, prevence a léčby astmatu. Uvedení globální strategie

- do praxe v ČR. Praha: Jalna; 2012.
50. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292–300.
 51. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335–71.
 52. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull*. 2000;56(4):1054–70.
 53. Dritz MC, Britto MT. Update on asthma management: making sense of the guidelines for adolescents with asthma and integrating them into clinical practice. *Adolesc Med State Art Rev*. 2010;21(1):1–20.
 54. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–15.
 55. Eickelberg O, Roth M, Lörx R et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1999;274(2):1005–10.
 56. Fattahi F, ten Hacken NH, Löfdahl CG et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Respir Res*. 2013;14:10.
 57. Fingleton J, Beasley R. Asthma monitoring. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI, 2013. p. 79–81.
 58. Fišerová J, Chlumský J, Satinská J et al. *Funkční vyšetření plic*. 2nd ed. Praha: GEUM; 2004.
 59. Flicker S, Marth K, Kofler H, Valenta R. Placental transfer of allergen-specific IgG but not IgE from a specific immunotherapy-treated mother. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1358–60.
 60. Gilroy RJ, Mangura BT, Laviates MH. Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(3):668–72.
 61. Gimenez LM, Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(4):267–74.
 62. GINA (Global Initiative for Asthma). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2014. (<http://www.ginasthma.org>) [cit. 2014]
 63. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Updated 2014. (Online: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf) [cit. 2014]
 64. Glovsky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye I IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy*. 1991;67(1):21–4.
 65. Gonem S, Raj V, Wardlaw AJ et al. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(12):1664–83.
 66. Green RH, Brightling CE, Woltmann G et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875–9.
 67. Grönke L, Kannies F, Holz O et al. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):57–63.
 68. Haldar P, Pavord ID, Shaw DA et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218–24.
 69. Hardin M, Silverman EK, Barr RG et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
 70. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):693–705.
 71. Heffler E, Guida G, Marsico P et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med*. 2006;100(11):1981–7.
 72. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368–78.
 73. Holguin F, Comhair SA, Hazen SL et al. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):153–9.
 74. Hulin M, Simoni M, Viegi G et al. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1033–45.

75. Hüls A, Krämer U, Gappa M et al. New spirometric reference values for children and adolescents in Germany considering height and non-linear age effects: the LUNOKID-study. *Pneumologie*. 2013;67(3):141–9.
76. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–16.
77. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G et al. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest*. 2002;121(4):1051–7.
78. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1337–48.
79. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev*. 2005;14(96):117–22.
80. Chlumský J, Fišerová J, Kociánová J et al.; Sekce patofyziologie dýchání. Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí, aktualizace 2013. (<http://www.pneumologie.cz/guidelines/>) [cit. 2014]
81. Chlumský J, Stříž I, Teř M, Vondráček J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res*. 2006;34(2):129–39.
82. Chlumský J; Sekce patofyziologie dýchání. Doporučení Sekce patofyziologie dýchání pro frekvenci provádění základních vyšetření plicních funkcí, 2012. (<http://www.pneumologie.cz>) [cit. 2014]
83. Chung KF, Caramori G, Adcock IM. Inhaled corticosteroids as combination therapy with beta-adrenergic agonists in airways disease: present and future. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(9):853–71.
84. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014;43(4):1216.
85. Jirsová E. Jak posuzovat riziko farmakoterapie v těhotenství. *Zdravotnické noviny 56, Lékařské listy*. 2007;21:5–6.
86. Jongste de JC. Impact of treatment on bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7(9)Suppl:18–24.
87. Kašák V, Feketeová E. Vliv nesprávné inhalační techniky na úroveň kontroly nad astmatem. *Alergie*. 2010;12(4):244–57.
88. Kašák V, Pohunek P. *Překonejte své astma*. 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2003.
89. Kašák V. *Asthma bronchiale*. 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2013.
90. Kašák V. *Asthma bronchiale*. In: Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf; 2014. p. 157–183.
91. Kašák V. Ciclesonid. *Farmakoterapie*. 2006;2(1):21–8.
92. Kašák V. Jak a kdy ukončit dlouhodobou léčbu astmatu dospělých. *Alergie*. 2012;14(2):102–6.
93. Kašák V. Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia*. 2014;24(4):315–20.
94. Kašák V. Respimat SMI – inhalační systém pro léčbu chronických nemocí s bronchiální obstrukcí. *Farmakoterapie*. 2014;10(4):454–61.
95. Kašák V. Syndrom přesahu astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci – ACOS. *Stud Pneumol Phtiseol*. 2014;74(4):124–8.
96. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198–207.
97. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J*. 2009;18(7):508–37.
98. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. (<http://www.pneumologie.cz/guidelines/>) [cit. 2014]
99. Kociánová J. Vyšetřování plicních funkcí. In: Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf; 2011. p. 87–100.
100. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3–10.
101. Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf; 2011.
102. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and Ga2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66(7):818–29.
103. Králíková E, Kozák JT. *Jak přestat kouřit*. Praha: Maxdorf; 2007.

104. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–31.
105. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ et al.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–90.
106. Ledford DK. Asthma in the elderly. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI, 2013. p. 60–64.
107. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR et al. Markers of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur Respir J*. 2001;18(3):444–50.
108. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):941–55.
109. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM et al.; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19(2):127–64.
110. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):197–219.
111. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al.; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of cardiology (ESC). *Eur Hearth J*. 2007;28(12):1462–536.
112. McCallister JW. Asthma in pregnancy: management strategies. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):13–7.
113. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA et al.; Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(6):612–9.
114. Mercado N, To Y, Kobayashi Y et al. p38 mitogen-activated protein kinase- γ inhibition by long-acting β 2 adrenergic agonists reversed steroid insensitivity in severe asthma. *Mol Pharmacol*. 2011;80(6):1128–35.
115. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D et al.; National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institutes Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405–13.
116. Nagai H. Recent research and developmental strategy of anti-asthma drugs. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):70–8
117. Namazy JA, Chatz M. Asthma in pregnancy. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI, 2013. p. 68–70.
118. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94–138.
119. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al.; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15–26.
120. Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Doporučený postup plicní rehabilitace. (Online: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>) [cit. 2014]
121. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet*. 1998;351(9099):326–31.
122. Novotná B, Novák J. *Alergie a astma v těhotenství, prevence v dětství*. Praha: Grada; 2012.
123. NVL. *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. 2. Auflage. 2009+2012.* (<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>) [cit. 2014]
124. Panzner P, Čáp P, Burney P, et al. Globální evropská síť pro léčbu alergií a astmatu (Ga2len) se zabývá epidemií alergií a astmatu. *Čas Lék Čes*. 2010;149(1):32–7.
125. Panzner P, Malkusová I, Vachová M et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(1):3–9.
126. Panzner P, Špičák V, Seberová E et al. ARIA – alergická rýma a její vztah k astmatu. *Alergie*. 2012;14(1):47–50.

127. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG et al.; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016–27.
128. Pauk N. Fenotyp překryvu CHOPN s astmatem (ACOS). *Farmakoterapie.* 2014;10(1):54–8.
129. Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S150–60.
130. Pelclová D, Klusáčková P. Profesionální astma bronchiale a úskalí jeho diagnostiky. *Interní Med.* 2009;11(11):491–3.
131. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J.* 2005;26(5):948–68.
132. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1715–26.
133. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1841–54.
134. Peters-Golden M, Swem A, Bird SS et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27(3):495–503.
135. Petsky HL, Cates CJ, Laserson TJ et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67(3):199–208.
136. Pohunek P, Warner JO, Turžíková J et al. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):43–51.
137. Pohunek P. Can we treat airway remodeling? *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(Suppl 1):S108–109.
138. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):63S–71S.
139. Price D, Musgrave SD, Shepstone L et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1695–707.
140. Price D, Robertson A, Bullen K et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:1.
141. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99.
142. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):681–7.
143. Růžičková Kirchnerová O, Teř M, Malkusová I et al. Nasal mucosa biopsy in severe asthma patients as a tool for the prediction of the inflammatory changes in lower airways, ERS 2010, Supplementum ERJ. (<http://www.ers-education.org/events/international-congress/barcelona-2010.aspx?idParent=80718>) [cit. 2014]
144. Růžičková Kirchnerová O, Teř M, Mírka H et al. Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) a možnosti její léčby – kazuistika. *Stud Pneumol Phthiseol.* 2010;70(4):149–54.
145. Růžičková Kirchnerová O, Teř M. Diagnostika a léčba plicních nemocí v těhotenství. *Semily: GEUM;* 2013.
146. Rybníček O, Seberová E, Brož P et al. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT). 2nd ed. Praha: Tigis; 2009.
147. Salajka F, Kašák V, Konšťacký SI. Asthma bronchiale. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; 2013.
148. Sanu A, Eccles R. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology.* 2008;46(2):86–91.
149. Sedlák V, Chlumský J, Teř M et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu, 2011. (<http://www.pneumologie.cz/guidelines/>) [cit. 2014]
150. Seznam středisek nemocí z povolání, která uznávají nemoci z povolání. Příloha k vyhlášce č. 342/1997 Sb., kterou se stanoví postup při uznávání nemocí a vydává seznam zdravotnických zařízení, která tyto nemoci uznávají.
151. Schatz M, Zeiger R et al. Asthma and Allergic Diseases during Pregnancy. In: Adkinson NF, Busse WW, Bruce SB et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 8th ed. Mosby Elsevier; 2014. p. 941–969.
152. Schmidt M, Michel MC. How can 1 + 1 = 3? β 2-adrenergic and glucocorticoid receptor agonist synergism in obstructive airway diseases, *Mol Pharmacol.* 2011;80(6):955–8.
153. Sims EJ, Price D, Haughney J et al. Current control and future risk in asthma management. *Allergy Asthma*

- Immunol Res. 2011;3(4):217–25.
154. Sims MW. Aerosol therapy for obstructive lung diseases: device selection and practice management issues. *Chest*. 2011;140(3):781–8.
 155. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):453–9.
 156. Sont JK, Willems LN, Bel EH et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159, 4 Pt 1:1043–51.
 157. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002307;2003.
 158. Stanescu D. Obstructive ventilatory defect with normal forced expiratory volume in one second/vital capacity ratio. *Eur Respir J*. 2006;27(5):1069–70.
 159. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046–51.
 160. Szefer SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4) Pt 2: S23–35.
 161. Špičák V, Kašák V, Pohunek P. Co máte Vy a Vaše rodina vědět o astmatu. Praha: ČIPA; 2001.
 162. Špičák V, Panzner P. *Alergologie*. Praha: Galén; 2004.
 163. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(3):226–35.
 164. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet*. 2004;13(13):1353–9.
 165. Taylor DR, Bateman SD, Boulet LP et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545–54.
 166. Taylor DR. Biomarkers of inflammation in asthma: a clinical perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(6):620–9.
 167. Teř M, Rybníček O. *Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech*. 2nd ed. Semily: GEUM; 2008.
 168. Teř M. Astma adolescentů. *Postgraduální medicína*. 2014;16(2):194–8.
 169. Teř M. Diagnostický přístup k astmatu prizmatem eozinofilie a alergie. *Stud Pneumol Phthiseol*. 2009;69(4):130–9.
 170. Teř M. Léčba astmatu – chyby a omyly každodenní praxe. *Medicína pro praxi*. 2013;10(3):97–103.
 171. Teř M. Pohled na astma prizmatem eozinofilie a alergie. *Alergie*. 2009;11(4):247–55.
 172. Teř M. Současné možnosti léčby těžkého astmatu v ČR. *Remedia*. 2012;22(4):248–52.
 173. Teř M. Těžké astma. *Interní medicína pro praxi*. 2006;8(3):123–7.
 174. Thomas A, Lemanske RF Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):915–24.
 175. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM et al.; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011;11:8.
 176. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5) Pt 1:688–700.
 177. Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(6):383–92.
 178. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol*. 1998;85(2):653–66.
 179. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):55–67.
 180. Van Lieshout RJ, Macqueen G. Psychological factors in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008;4(1):12–28.
 181. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819–28.
 182. Vydrová J, Zeleník K, Brandtl P et al. Extraezofageální refluxní choroba – mezioborový konsenzus. *Otorinolaryng Foniát*. 2011;60(2):63–70.

183. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví, kterou se stanoví postup při uznávání nemocí z povolání a vydává seznam zdravotnických zařízení, která tyto nemoci uznávají. Vyhl. č. 342/1997 Sb.
184. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R et al. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(10):1254–62.
185. Weiss ST, Tantisira K. Pharmacogenetics of asthma. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI, 2013. p. 25–27.
186. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe*. 2013;9(4):301–6.
187. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804–13.
188. Wenzel SE. Phenotypes and endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI, 2013. p. 34–35.
189. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitisation. *Semin Resp Crit Care Med*. 2012;33(6):588–94.
190. Widimský J jr. et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *CorVasa*. 2008;50(1):K1–K22.
191. Wiel van der E, Postma DS, Molen van der T et al. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*. 2014;69(12):1681–8.
192. Chládková J. Podpůrná léčba. In: Petrů V et al. *Dětská alergologie*. Praha: Mladá fronta; 2012. p. 156–164.

TABULKY A OBRÁZKY

■ Tabulka 2.1 Základní možnosti průkazu přítomnosti eozinofilního typu zánětu u astmatu

Parametr	Pozitivní hodnoty
eozinofily v dif. rozpočtu KO*	≥ 4 %, resp. ≥ 400/mm ³
ECP v krvi*	≥ 20 µg
FENO**	≥ 50 ppb
Přítomnost eozinofilie nepřímo podporují: <ul style="list-style-type: none">• průkaz <i>výrazné bronchiální hyperreakivity</i> [67], resp. reverzibility BO***;• <i>dobrá odpověď na (I)KS</i> [187]• průkaz <i>klinicky relevantní alergie</i> (u mírnějších alergií nebývá eozinofilie, zvláště v krvi, detekovatelná);• <i>přítomnost nosních polypů</i> [143] a aspirinová senzitivita (ASA)	

* ECP: Omezený význam; pozitivní hodnoty mohou být způsobeny jinými onemocněními (atopický ekzém, helmintózy aj.).

** FENO: Může být pozitivní i u alergické rýmy bez astmatu. Úzký vztah eozinofilie a FENO neplatí u kuřáků [44, 54].

*** Významný déletrvající eozinofilní zánět však současně může vést k ireverzibilní remodelaci [187].

■ Tabulka 2.2 Nejvýznamnější nemoci a stavy, komplikující astma**

Nemoc, event. komplikující stav	Vyšetřovací možnosti, event. komentář
Rýma, resp. rinosinusitida (alergická i nealergická; nejzávažnější je chronická polypózní forma)	Cílená anamnéza i v případech, kdy pacient příznaky rýmy spontánně neuvádí; ORL vyšetření přímou rinoendoskopií, RTG vedlejších dutin nosních, lépe CT. Výskyt stoupá s tíží eozinofilního astmatu.
Obezita (BMI, obvod pasu)	Výskyt stoupá s tíží astmatu a s věkem, častěji u non-eozinofilního typu a u žen.
Gastroezofageální a extraezofageální refluxní choroba jícnu	Ezofagogastroduodenoskopie (EGDF), 24hodinová pH-metrie, multikanálová jícnová impedance, ORL vyšetření. Symptomatologie (včetně extraezofageální) může být chudá.
Obstrukční spánková apnoe	Vyšetření ve spánkové laboratoři (www.sleep-society.cz). Častá je spojitost s obezitou.
Dysfunkce hlasových vazů (VCD, vocal cord dysfunction)	ORL vyšetření – direktní laryngoskopie, event. fotostroboskopie, event. bronchoskopie, lépe nosem.
Deprese a úzkostné stavy	U astmatiků jsou častější; zhoršují symptomatologii a adherenci.
Nikotinizmus	Vyšetření CO ve vydechaném vzduchu, kotininu v moči, karboxylhemoglobinu v krvi.
CHOPN*	Podrobné funkční vyšetření plic, event. HRCT hrudníku (viz odd. Syndrom překryvu astmatu a CHOPN).
Ischemická choroba srdeční, hypertenze	Možný významný podíl na dušnosti; důležité farmakoterapeutické vztahy, viz odd. Preventivní opatření a léčba komorbidit.
Autoimunitní vaskulitida (syndrom Churga–Straussové)	Imunologické vyšetření při nejasných systémových příznacích a výrazné eozinofilii – častá pozitivita autoprotilátek, zvláště p-ANCA. Odeslání na pracoviště NCTA.
Kolonizace dýchacích cest plísněmi ^{i***}	Velmi vysoké hodnoty celkového a specifických IgE, výrazná eozinofilie. Odeslání na pracoviště NCTA.
Tyreopatie	Endokrinní vyšetření, autoprotilátky.
Mentální onemocnění	Psychologické/psychiatrické vyšetření.

■ **Tabulka 2.2** Nejvýznamnější nemoci a stavy, komplikující astma** – pokračování

Nemoc, event. komplikující stav	Vyšetřovací možnosti, event. komentář
Intolerance acetylsalicylové kyseliny aj. NSAID (tzv. AERD – synonyma AIA, ASA)****	Cílená anamnéza (častá spojitost s polypózní rinosinusitidou – tzv. Samterova trias; projevy zhoršení astmatu za minuty až 2 hodiny po požití NSAID), event. provokační testy s aspirinem (NCTA).
Námahou indukovaná bronchokonstrikce (EIB, také EIA, námahou indukované astma)	Objevuje se/narůstá typicky po ukončení námahy. Odlišit od námažové dušnosti spojené s netrénovaností, obezitou, event. VCD.
Profesní astma	Spolupráce s pracovištěm nemocí z povolání. Nejméně 1/10 astmat vzniklých v dospělosti je profesní etiologie.
Vysoký věk	Symptomy jsou často přičítány věku, nadváze a kardiovaskulárním nemocem.
Těhotenství	Nelze provádět bronchokonstrikční testy a kožní testaci.

* Viz překryvný fenotyp CHOPN s bronchiálním astmatem [98], resp. Asthma-COPD Overlap Syndrom (ACOS) [62, 63, 95, 110]

** Komorbidity mohou „falešně“ zvyšovat úroveň příznaků, které ale nejsou způsobeny astmatem (a posunout jeho tíži o úroveň výše a/nebo bránit vysazování antiastmatické léčby).

*** Tzv. SAFS (severe asthma with fungal sensitization, resp. allergic bronchopulmonary aspergillosis – SAFS, ABPA) [3].

**** NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky, AERD – aspirinem exacerbovaná respirační nemoc, AIA – aspirinem indukované astma, ASA – aspirin-senzitivní astma

■ **Tabulka 2.3** Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly [62, 166]

A. POSOUZENÍ AKTUÁLNÍ KLINICKÉ KONTROLY (ZA ČTYŘI POSLEDNÍ TÝDNY)					
Úroveň kontroly	Anamnestická data*				Funkce plic
	denní příznaky	omezení aktivity	noční příznaky, event. buzení	potřeba úlevových léků	spirometrie – FEV ₁ ***
astma pod plnou kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2× týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2× týdně)	normální
astma pod částečnou kontrolou	nesplnění 1–2 znaků plné kontroly				< 80 % náležité hodnoty nebo osobní nejlepší hodnoty
astma pod nedostatečnou kontrolou	nesplnění více než 2 znaků plné kontroly				
B. POSOUZENÍ BUDOUCÍCH RIZIK NEPŘÍZNIVÉHO VÝVOJE: exacerbace, remodelace s ireverzibilní obstrukcí, nežádoucí účinky léčby					
Přímý průkaz reziduální aktivity nemoci:	Rizika nepříznivého vývoje signalizují⁺⁺:				
<ul style="list-style-type: none"> • detekce bronchiální hyperreaktivity (test s metacholinem) [80]; t.č. lze doporučit pouze pro specializovaná centra (NCTA) [109, 141, 166] • detekce (eozinofilního) zánětu průduškové stěny (především eozinofilie sputa****) [62, 81, 186] • detekce remodelace průduškové stěny [136] 	<ul style="list-style-type: none"> • nedostatečná kontrola nad astmatem včetně častých exacerbací v posledních 12 měsících** • více než 1 těžká exacerbace v posledních 12 měsících • abúzus SABA (více než 1× 200dávkový kanistr/měsíc) • neadekvátní léčba IKS (žádná léčba IKS, nesprávná inhalační technika, nedostatečná adherence) • ošetření na JIP či ARO pro astma kdykoliv v minulosti; • nízké FEV₁ (zvláště pod 60 % NH či ONH) • expozice škodlivinám (zvláště cigaretovému kouři a v pracovním prostředí) a alergenům u senzibilizovaných osob • vyšší dávky kortikosteroidů – dlouhodobá (nad 6 měsíců) anebo častá (více než 2× ročně) systémová kortikoterapie, vysoké dávky IKS • dlouhodobé užívání inhibitorů cytochromu P450⁺⁺ • výskyt komorbidit: obezita, rinosinusitida (zvl. polypózní), potravinová alergie • výrazná eozinofilie v dýchacích cestách****, event. systémová eozinofilie • významné psychosociální problémy 				

* Možnost využití četných dotazníků, v ČR je době zavedený TKA (test kontroly astmatu).

** Každá exacerbace vyžaduje revizi udržovací léčby k posouzení, zda je adekvátní a řádně užívána.

*** Bez podání bronchodilatancia (!).

**** Na rozdíl od vyšetřování eozinofilie sputa [30, 62, 109], event. vyšetřování FENO není k monitorování kontroly (efektu léčby) doporučováno; je však dobrým ukazatelem adherence k léčbě IKS, event. trvajícím expozice alergenům [54].

+ V mnohém překryv se znaky OLA, viz odd. Tíže astmatu.

++ Např. inhibitory protonové pumpy.

■ **Tabulka 2.4** Fenotypická klasifikace astmatu prizmatem přítomnosti eozinofilie a alergie [169, 171]

<p>I. Eozinofilní, alergické astma</p>	<p><i>Dominujícím znakem je přítomnost klinicky významné alergie.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eozinofilie* v průduškách rychle ustupuje po zavedení preventivní léčby. • Začíná často již v dětství, bývají přítomna a často jej předcházejí jiná alergická onemocnění (tzv. atopický pochod). • Nejzávažnější bývá senzibilizace na plísň (viz SAFS, ABPA)**.
<p>II. Eozinofilní, nealergické astma</p>	<p><i>Dominujícím znakem je přítomnost výrazné eozinofilie.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Začíná ve středním věku, alergologické vyšetření je obvykle negativní; pokud je ev. alergie zjištěna, nemá větší klinický význam. • Nejzávažnější formy bývají při intoleranci NSAID a výskytu autoimunit***.
<p>III. Non-eozinofilní, nealergické astma</p>	<p><i>Chybí jak přítomnost eozinofilie, tak klinicky významné alergie, jsou však přítomny BHR a typické příznaky astmatu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Začíná spíše v dospělosti, ev. alergie nemá větší klinický význam. • Závažnost bývá spojena s nadváhou, jinými komorbiditami a ženským pohlavím.

Analogie doporučených tří základní typů astmatu jsou uváděny v pracích Wenzelové, Bousqueta, Hashimota a Chunga [24, 70, 84, 187, 188]. Pro oba eozinofilní typy astmatu (alergický i nealergický) je charakteristický Th2 typ zánětlivého procesu, pro non-eozinofilní astma naopak non-Th2 typ [73, 188].

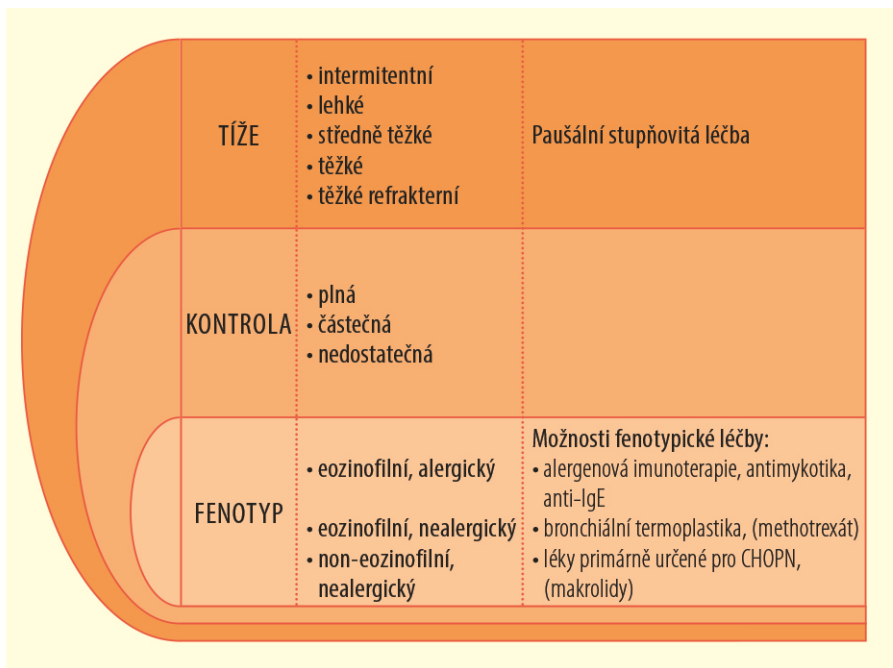
* Eozinofilie (v průduškové stěně) je rovněž přítomna, ale v řadě případů bývá obtížněji detekovatelná, zvláště po zavedení léčby IKS (→ při jasné diagnóze astmatu a klinicky relevantní alergii není průkaz eozinofilie pro určení tohoto fenotypu potřebný).

** SAFS (severe asthma with fungal sensitization), ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis)

*** Syndrom Churga-Straussové

■ **Tabulka 2.5** Diferenciálně–diagnostická kritéria astmatu a CHOPN, použitelná k diagnóze ACOS [sloučeno podle 10, 62, 95, 98]

POSOUZENÍ PŘÍTOMNOSTI JEDNOTLIVÝCH ZNAKŮ TYPICKÝCH PRO ASTMA A CHOPN		
posuzované příznaky	astma	CHOPN
<i>propuknutí nemoci</i>	• většinou před 20. rokem	• většinou po 40. roku
<i>symptomy</i>	• variabilita, často i v řádu hodin, resp. minut • zhoršování v noci a časně ráno • spouštěče: vedle námahy i emoce, včetně smíchu, expozice prachu a alergenům (vazba na sezonu, kontakt se zvířaty atp.)	• perzistence bez ohledu na léčbu • špatné vs dobré dny, ale obvykle každodenní příznaky a námahová dušnost • chronický kašel a expektorace předcházejí stavy dušnosti, bez vztahu ke spouštěčům
<i>variabilita funkce plic (spojitost s hypertrofií hladké svaloviny a přítomností mastocytů)</i>	• průkaz variabilní, resp. reverzibilní obstrukce, event. BHR = (výrazně) pozitivní BD, event. pozitivita BKT	• perzistující obstrukce = postBD FEV ₁ /FVC < 0,7
<i>funkce plic v bezpříznakovém období</i>	• normální	• abnormální
<i>eozinofilie (predikce odpovědávosti na kortikosteroidy)</i>	• ↑ FENO (≥ 50 ppb) ↑ eozinofily ve sputu (≥ 3 %)	• nízké/normální FENO • bez eozinofilie sputa
<i>skiagram hrudníku</i>	• normální	• známky hyperinflace
<i>osobní + rodinná anamnéza</i>	• předchozí lékařem stanovená diagnóza astmatu • projevy atopie v dětství, rodinná zátěž alergií a/nebo astmatu	• předchozí lékařem stanovená diagnóza CHOPN, chronické bronchitidy nebo emfyzému • závažná expozice rizikovým faktorům (kouření, spalování biomasy, pracovní zátěž)
<i>vývoj v čase</i>	• nebývá progres v čase, sezónní nebo roční variabilita příznaků • spontánní zlepšení nebo bezprostřední zlepšení po bronchodilatacích, event. zlepšení po IKS během týdnů	• pozvolná progres v čase • po terapii RABA pouze limitovaná klinická odpověď • bez zlepšení po IKS
STANOVENÍ (PRAVDĚPODOBNÉ) DIAGNÓZY		
znaky typické pro astma		znaky typické pro CHOPN
<p>astma pravděpodobně astma ACOS pravděpodobně CHOPN CHOPN</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Bližší charakteristika, resp. počet uvedených znaků odlišuje astma a CHOPN. • Pozitivita více typických znaků (3 a více) astmatu nebo CHOPN svědčí pro danou diagnózu. • Podobný počet znaků pro astma a CHOPN svědčí pro ACOS. 		



Obr. 2.1 Multifunkční klasifikace astmatu dle Kašáka a Teřla s uvedením možností fenotypické léčby

Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem



stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 5
intermitentní astma	lehké astma	středně těžké astma	těžké astma	těžké refrakterní astma
Inhalační úlevová antiastmatika: vždy jen podle potřeby 1. volba: RABA alternativy: SAMA, kombinace RABA/SAMA, event. od stupně 3 nízká dávka IKS (BUD, BDP)/formoterol				
Kontrolující antiastmatika				
	<i>vyber jedno</i>	<i>vyber jednu variantu</i>	<i>léčba na stupni 3 + vyber jedno nebo více</i>	<i>léčba na stupni 4 + další modality</i>
<i>bez nutnosti kontrolujícího antiastmatika (event. nízká dávka IKS)</i>	IKS – nízká dávka	IKS – nízká dávka plus (U)-LABA**	IKS – střední až vysoká dávka plus (U)-LABA	perorální kortikosteroid (nejnižší dávka)
	antileukotrien	IKS – střední až vysoká dávka	IKS – střední až vysoká dávka plus (U)-LABA plus U-LAMA*	anti-IgE (v případě alergického fenotypu)
	(kromon)	IKS – nízká dávka plus antileukotrien	antileukotrien	/antimykotika/ (v případě SAFS, resp. ABPA)
	(teofylin s prodlouženým účinkem)	IKS – nízká dávka plus teofyliny s prodlouženým účinkem	teofyliny s prodlouženým účinkem	[bronchiální termoplastika]
zvážení alergenové imunoterapie (AIT)				
léčení/odstranění komorbidit a komplikujících stavů				
režimová opatření				

RABA – inhalační beta₂-agonisté s rychlým nástupem účinku, IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační beta₂-agonisté s dlouhodobým účinkem, SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem

Léčebné možnosti uvedené v kulatých závorkách () jsou většinou opouštěny a mají dnes jen výjimečné indikace, léčby uvedené v hranatých závorkách [] se teprve dostávají do klinické praxe

Obr. 2.2 Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem