



OBSAH

Obtížně léčitelné astma (OLA) – úvod do problematiky 2

V. Koblížek, V. Sedlák, Z. Paráková

Plicní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Eosinofilní leukocyty v indukovaném sputu jako marker monitorování pacientů s těžkým astmatem 4

J. Chlumský

Pneumologická klinika I. LF UK a FTNsP, Praha

Přínos bronchoalveolární laváže při posuzování pacientů s těžkým astmatem 5

M. Teřl, P. Panzner

Klinika TRN a Oddělení klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN, Plzeň

Vrcholová nádechová rychlost (PIF) u pacientů s obtížně léčitelným astmatem 6

P. Matuška, L. Šišková, J. Skříčková

Klinika nemocí plicních a TBC FN, Brno-Bohunice

Dysfunkce hlasových vazů a astma 7

P. Matuška

Klinika nemocí plicních a TBC FN, Brno-Bohunice

Funkce dýchacích svalů u pacientů s těžkým astmatem 8

J. Chlumský

Pneumologická klinika I. LF UK a FTNsP, Praha

Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu 9

NCTA skupina (Národní centrum pro těžké astma)

V. Sedlák,¹ B. Král,² J. Chlumský,³ M. Teřl,⁴ V. Kašák,⁵ P. Matuška⁶

¹ Plicní klinika a ² II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové;

³ Pneumologická klinika I. LF UK a FTN, Praha; ⁴ TRN klinika LF UK a FN, Plzeň;

⁵ Lerymed, s.r.o., Praha; ⁶ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno



OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉ ASTMA (OLA) – ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Vladimír Koblížek, Vratislav Sedlák, Zdena Paráková

Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Úvod. Bronchiální astma (AB) je chronické zánětlivé onemocnění centrálních a periferních dýchacích cest, postihující 5–7 % populace Severní Ameriky a Evropy. Většina pacientů trpících AB má chorobu dobře kontrolovanou současnou moderní léčbou. Existuje však malá skupina pacientů, kteří mají své AB pod kontrolou pouze za cenu vysokých dávek antiastmatické medikace, či pacientů, jejichž AB je i přes tuto léčbu charakterizováno trvalými symptomy, přetrvávající bronchiální obstrukci a/nebo přítomností častých exacerbací. Tato malá skupina nemocných spotřebovává disproporcionálně velkou část finančních prostředků v porovnání s ostatními astmatickými pacienty.

Definice. Světová zdravotnická organizace spolu s NHLBI v rámci GINA stanovují pojem **těžkého perzistujícího astmatu** jako astmatu asociovaného s minimálně jednou z následujících charakteristik:

- a) kontinuální symptomy limitující běžné denní aktivity,
- b) velmi časté exacerbace,
- c) velmi časté noční symptomy,
- d) postižení plicních funkcí ($FEV_1 < 60 \%$ normy) a významná denní variabilita PEF ($> 30 \%$) (5).

Obtížně léčitelné astma (OLA) je však poněkud širším pojmem, v současnosti určeným všeobecně akceptovanou definicí Americké hrudní společnosti. Tato definice zahrnuje nejméně jedno ze dvou hlavních kritérií (kontinuální vysoké dávky inhalačních kortikoidů či orální kortikoidy podávané po minimálně polovinu roku), spolu se splněním dalších nejméně dvou malých kritérií. Mezi malá kritéria patří potřeba aditivní protizánětlivé medikace přidávané k inhalačním kortikosteroidům, každodenní symptomy s potřebou častého používání záchranné léčby, trvající bronchiální obstrukce ($FEV_1 < 80 \%$) a/nebo denní variabilita PEF $> 20 \%$, ročně jedno a více ošetření pro akutní astma, ročně tři a více „pulsů“ systémových kortikoidů, rychlé klinické zhoršení po 25% redukci (inhalačních či systémových) kortikoidů, anamnéza fatálního astmatu. Pro zařazení pacienta do skupiny OLA je nutné vyloučení jiné základní choroby než AB, vyřazení přítomnosti komplikujících faktorů (expozice alergenům, refluxní choroba, post nasal drip, atd.) a zajištění dostatečné adherence pacienta k terapii.

Epidemiologie. Výskyt OLA není přesně znám, zejména z důvodu jeho komplikované definice a malé znalosti detailů jeho patogeneze. Existují pouze nemnohé orientační údaje o výskytu OLA v různých geografických oblastech. Například data z Británie a Austrálie hovoří o 4,6 % astmatiků spadajících tíží svého postižení do OLA.

Patologie. Na rozdíl od jiných, incidencí srovnatelných chorob (diabetes, arteriální hypertenze), je patologie bronchiálního astmatu (a OLA zvláště) stále obestřena mnoha nejasnostmi. Je to způsobeno jednak obtížnější dostupností bronchiální a bronchiolární tkáň, jednak značnou fenotypovou heterogenitou bronchiálního astmatu. Prvním, zřejmě nejčastějším typem (50 % OLA) je OLA s výrazným zvýšením **eosinofilů** a mírným zvýšením neutrofilů ve sliznici velkých dýchacích cest (DC). Druhým je typ s převahou **neutrofilní** buněčné infiltrace v centrálních DC (20–30 % OLA) a třetím pak typ s **nevyhraněnou** buněčnou infiltrací (ve které většinou mírně dominují neutrofilové) vyskytující se cca u 20 % OLA. Není zřejmé, zda převaha neutrofilů (u druhého patologického

typu) je primární či je způsobena předchozím poklesem eosinofilů po kortikosteroidní léčbě, nebo dokonce je přítomnost neutrofilů neúspěšným pokusem organismu o pozánětlivou reparaci DC. Faktorem zůstává, že eosinofilní infiltrace (první morfologický typ OLA) má větší tendenci k fibrotickým reparačním procesům a mimo jiné vede také ke zjevnému ztluštění bazální membrány respiračních epitelů. Převaha neutrofilního zánětu (druhý typ) vede spíše k destrukci elastinu a kolagenu a šířku bazální membrány ovlivňuje jen nevýrazně. Třetí (nevyhraněný) morfologický typ OLA je možná spojen s výraznějším postižením sliznice bronchiolů (distální postižení). Kromě buněčné infiltrace a zánětlivé exsudace je sliznice DC u pacientů s OLA difúzně postižena hypertrofií a hyperplazií buněk hladké svaloviny spolu s hyperplazií pohárkových buněk a zvýšením tvorby vazkých hlenů. Míra svalové hypertrofie v bronchiolech je post mortem citlivým indikátorem OLA. Periferní změny (terminálních a respiračních bronchiolů) u OLA zůstávají velkou neznámou.

Klinika. Jak je uvedeno výše, klinický obraz a osobní anamnéza pacientů s OLA mohou být značně heterogenní. Například labilní „**eosinofilní OLA**“ je typické vysokou variabilitou PEF a postupnou progresí ventilační poruchy. Na druhé straně klinických projevů můžeme vidět „**neutrofilní OLA**“ s trvalým omezením ventilačních parametrů s kontinuální symptomatologií (včetně mohutné expektorace sputa). Tento typ není nepodobný obliterující bronchiolitidě či bronchitickému fenotypu CHOPN. „**Nevyhraněné OLA**“ je jakýmsi přechodem mezi oběma výše uvedenými typy. Další klinické symptomy mohou být dány koexistencí chorob astma komplikujících (sinusitida, gastroesofageální reflux, ABPA) či nežádoucími efekty systémové kortikoidní léčby (komplikovaná osteoporóza, arteriální hypertenze, pankreatitida, afektivní a psychotické poruchy atd.).

Diagnóza. Při úvodní diagnostice OLA je nutné vyloučit všechny možné alternativní diagnózy, a poté zjistit pacientovu adheenci k léčebnému schématu. Následně je třeba vyloučit přítomnost faktorů vedoucích k exacerbaci OLA a faktorů OLA komplikujících. Škála vyšetřovacích metod je široká, od podrobného funkčního vyšetření plic, přes laboratorní diagnostiku, flexibilní bronchoskopii, odběry indukovaného sputa, dynamickou HRCT hrudníku, pH metrii jícnu, CT vedlejších dutin, alergologické vyšetření a somnografii, až po sonografii srdce.

Terapie. Terapie OLA zůstává problematická. Všichni pacienti s OLA potřebují „pokus“ s vysokou dávkou inhalačních, event. systémových kortikoidů. Zvláště pacienti s eosinofilním typem OLA by na kortikoidy mohli příznivě reagovat. Z hlediska odpovědi na systémovou kortikoidní léčbu lze nemocné s OLA rozdělit na **kortikodependentní** pacienty (při vysoké dávce steroidů se OLA se u nich daří dostat pod kontrolu) a **kortikorezistentní** nemocné (bez pozitivní reakce FEV₁ na čtrnáctidenní perorální podávání 40 mg Prednisolonu při zachovalé pozitivitě bronchodilatačního testu).

Každý pacient s OLA by měl mít redukovány všechny faktory, jež astma exacerbují, a plně léčeny všechny komorbidity astma zhoršující.

Zejména aspirin senzitivní pacienti mohou mít příznivou odpověď na léčbu antileukotrieny. Nejen pacienti s aktivní infekcí intracelulárními bakteriemi (Chlamydia či Mykoplasmy) mohou mít benefit (antibiotický i imunomodulační) z terapie makrolidovými antibiotiky (azitromycin). U atopických pacientů nyní můžeme vyzkoušet efekt anti-IgE léčby. Dalšími diskutovanými možnostmi jsou podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) či protizánětlivá imunosuprese pomocí cyklosporinu A.

Závěr. OLA reálně existuje. Pravděpodobně postihuje 5 % astmatických nemocných. Pacienti postižení OLA mají výrazně sníženou kvalitu života a také zvýšené riziko úmrtí z důvodu základní plicní choroby. I když máme k dispozici více léčebných možností, než jen podběl obecný, sléz lesní či devětsil lékařský (které před téměř pěti stoletími doporučoval na bronchiální astma Paracelsus), je efekt léčby nemocných s OLA stále velmi nejistý a jejich prognóza výrazně horší, než u ostatních astmatiků. Léčba OLA je navíc extrémně nákladná.

EOSINOFILNÍ LEUKOCYTY V INDUKOVANÉM SPUTU JAKO MARKER MONITOROVÁNÍ PACIENTŮ S TĚŽKÝM ASTMATEM

J. Chlumský

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha

Úvod. V současné době je bronchiální astma (AB) chápáno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest s typickými klinickými projevy. Klinické parametry kontroly bronchiálního astmatu však jen velmi málo, pokud vůbec, odrážejí stupeň zánětu dýchacích cest. Proto existuje snaha o nalezení pokud možno neinvazivního parametru, který by odrážel stupeň zánětu dýchacích cest a efektivitu podávané protizánětlivé terapie, zvláště u pacientů s těžkými formami onemocnění.

Cílem práce bylo porovnat standardní strategii monitorování pacientů s těžkým stupněm astmatu se strategií doplněnou o pravidelné vyšetření zastoupení eosinofilních leukocytů ve sputu.

Metodika. Celkem bylo zařazeno 55 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin a kontrolováni po dobu osmnácti měsíců v tříměsíčních intervalech. Dávka kortikosteroidů byla upravována buď podle standardů ČIPA (21 pacientů, skupina A) nebo podle zastoupení eosinofilních leukocytů ve sputu (30 pacientů, skupina B). Čtyři pacienti studii nedokončili.

Výsledky. Strategie založená na snaze snížit zastoupení eosinofilních leukocytů v indukovaném sputu vedla k signifikantnímu snížení frekvence exacerbací astmatu (0,22 oproti 0,78 exacerbace/pacienta/rok ve standardní skupině, $p = 0,013$). Rovněž bylo ve srovnání se standardní strategií dosaženo významného prodloužení času do první exacerbace (chí-kvadrát test 8,8, $p = 0,003$).

Závěr. Strategie založená na snaze snížit stupeň zánětu dýchacích cest u pacientů s těžkým astmatem vede ve srovnání se současnými standardy (ČIPA) ke snížení frekvence exacerbací.

PŘÍNOS BRONCHOALVEOLÁRNÍ LAVÁŽE PŘI POSUZOVÁNÍ PACIENTŮ S TĚŽKÝM ASTMATEM

M. Teřl, P. Panzner

Klinika TRN a Oddělení klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN, Plzeň

Cílem sledování bylo zjistit, zda u pacientů s těžkým astmatem, k jehož kontrole nepostačují vysoké dávky inhalačních léků, přetrvává eosinofilní složka zánětu, jejíž přítomnost by nás opravňovala k zavedení či zesílení systémové kortikoterapie.

Soubor pacientů a metodika. Do sledování jsme zařadili celkem 14 astmatiků, jejichž nemoc nebyla pod kontrolou při dávkách 2000 µg beclomethason dipropionátu (BDP) či jeho ekvivalentu, event. při dávkách 1000 µg BDP v kombinaci s dlouhodobě působícími beta-mimetiky (LABA).

Pouze polovina pacientů (n = 7) měla již zavedenu systémovou kortikoterapii, naopak většina pacientů (n = 14) měla přídatnou protizánětlivou nesteroidní léčbu (vedle LABA se jednalo o antileukotrieny, kromony či teofyliny). Všichni pacienti byli nekuřáci, resp. stopkuřáci po dobu více než dvou let.

Kontrolní skupinou bylo 10 nekuřáků (event. více než 2 roky stopkuřáci), kteří podstoupili bronchologické vyšetření pro drobnou druhostrannou lézi, než kde byl provedena bronchoalveolární laváž (BAL) a tato léze se později ukázala být benigní.

U pacientů i kontrol jsme provedli BAL, technikou doporučenou Evropskou respirační společností. Návratnost tekutiny se v průměru blížila 50 %. V získané bronchoalveolární lavážní tekutině (BALTe) a zároveň v periferní krvi jsme vyšetřovali:

- absolutní počet buněk v 1 ml BALTe;
- diferenciální rozpočet buněk (cytologie);
- zastoupení jednotlivých lymfocytárních (sub)populací – B a T buňky, v rámci T buněk helper/induktory a supresor/cytotoxické lymfocyty – určením povrchových znaků CD 19, CD3, CD4 a CD8 (průtokovou cytometrií);
- známky aktivace T lymfocytů – stanovením exprese povrchových znaků HLA-DR a CD69;
- obsah IL-5 a ECP.

Ke statistickému vyhodnocení jsme použili Spearmanovu pořadovou korelaci a Studentův T-test.

Výsledek. Ve sledované skupině těžkých astmatiků jsme neshledali ani neutrofilii (vyjma 1), ani eosinofilii (vyjma 1) v BALTe. Neshledali jsme rovněž signifikantní odchylky hladin IL-5 a ECP od normy ani v BALTe, ani v periferní krvi. Jediný nález, který vykazoval signifikantní odchylky od normy, bylo zvýšené zastoupení aktivovaných T lymfocytů ($p < 0,01$) a snížený poměr T4/T8 buněk ($p < 0,05$). (CD3/HLA-DR $30,5 \pm 15,3\%$ vs $16,2 \pm 5,2\%$, $p < 0,01$; CD3/CD69 $86,4 \pm 8,7\%$ vs $66,2 \pm 5,2\%$).

Závěr. Naše sledování ukazuje, že zánět (či jeho složka), perzistující u řady těžkých astmatiků, je odlišný od „klasického“ eosinofilního zánětu u mírnějších forem nemoci. U některých těžkých astmatiků perzistuje především T-lymfocytární (a možná makrofágová?) složka zánětu. Situace se tak podobá situaci u CHOPN či řady fibrotizujících procesů, kde ev. použití systémové kortikoterapie se jeví přinejmenším jako diskutabilní.

Indikace bronchoskopického vyšetření u těžkých astmatiků, u kterých se rozhodujeme pro nasazení či zesílení systémové kortikoterapie, získává tak doplněním o BAL další opodstatnění – vedle vyloučení „falešné“ kortikorezistence (dysfunkce hlasových vazů, tracheobronchiální dyskineze, refluxní ezofagitida, morfologické anomálie, cizí tělesa, aj.) je to nález neeosinofilního zánětu, jako vysvětlení či argumentace pro pravděpodobnou neefektivnost (resp. zbytečnost) systémové kortikoterapie.

VRCHOLOVÁ NÁDECHOVÁ RYCHLOST (PIF) U PACIENTŮ S OBTÍŽNĚ LÉČITELNÝM ASTMATEM

P. Matuška, L. Šišková, J. Skříčková

Klinika nemocí plicních a TBC FN, Brno-Bohunice

Úvod. Vrcholová nádechová rychlost (peak inspiratory flow – PIF) je jedním z faktorů ovlivňujících depozici účinné látky v plicích. PIF je často ovlivňována tíží onemocnění, a její omezení je přítomné u většiny pacientů s obtížně léčitelným astmatem (OLA). Jednotlivé inhalátory mají navíc odlišný vnitřní odpor, který může k omezení PIF přispívat.

Cílem práce bylo porovnat vrcholovou nádechovou rychlost u dvou skupin pacientů:

1. s lehkým a středně těžkým perzistujícím astmatem;
2. s obtížně léčitelným astmatem, a sledovat PIF u různých typů inhalátorů.

Metody. Ve specializované ambulanci pro asthma bronchiale jsme měřili PIF pomocí PIF-metru „In-Check Dial“ (Clement Clarke, UK). Nastavením odporu lze napodobit rezistenci různých typů inhalátorů. U každého pacienta jsme měřili čtyři hodnoty PIF pro různé typy inhalátorů: bez odporu – free-flow (F), Diskus™ (D), Turbuhaler™ (T) a Easyhaler™ (E). Srovnávali jsme dvě skupiny pacientů. Skupina A byli pacienti s lehkým a středně těžkým perzistujícím astmatem podle GINA. Skupinu B tvořili pacienti s obtížně léčitelným astmatem podle ATS.

Výsledky. Do větve A bylo zařazeno 284 a do větve B 18 pacientů. Obě skupiny se nelišily pohlavím ani věkem. Pacienti ve větvi B měli statisticky významně nižší ($p < 0,001$) hodnoty PIF pro všechny typy inhalátorů. Medián naměřených hodnot ve větvi B byl pro T (46,9 l/min), pro D (56,1 l/min) a pro E (63,1 l/min).

Závěr. U pacientů s obtížně léčitelným astmatem dochází ke snížení PIF, což může snižovat účinek inhalační léčby. Tento faktor je třeba zvažovat při výběru vhodného inhalátoru.



DYSFUNKCE HLASOVÝCH VAZŮ A ASTMA

Pavel Matuška

Klinika nemocí plicních a TBC FN, Brno-Bohunice

I přes značné pokroky v léčbě astmatu zůstává skupina pacientů, u nichž nelze dosáhnout klinické kontroly onemocnění ani přes maximalizovanou léčbu. Jednou z možných a málo známých příčin selhání léčby je dysfunkce hlasových vazů.

Toto onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1974. Od roku 1983 se výzkumem tohoto onemocnění zabývají v National Jewish Center v Denveru.

Dysfunkce hlasových vazů (Vocal Cord Dysfunction – VCD) je vzácné psychosomatické onemocnění, které bývá často spojeno s astmatem a někdy je jako astma chybně označováno. VCD je funkční porucha, při které dochází k uzavření hlasových vazů během inspiria. Je ponechána pouze malá apertura. Toto zúžení se projevuje náhle vzniklou dušností, někdy až inspiračním stridorem. Klinické projevy mohou být dramatické. Pacienti bývají často intubováni. Chybná diagnóza těžkého perzistujícího astmatu vede k neúčinné léčbě vysokými dávkami kortikoidů. Prevalence onemocnění není známa. Je popisován až 40% výskyt u pacientů nereagujících na agresivní antiastmatickou terapii. Bývá přítomna častá koincidence obou onemocnění, což ztěžuje diferenciální diagnostiku. Pro stanovení diagnózy je zlatým standardem laryngoskopické vyšetření.

Terapie je vzhledem k funkčnímu charakteru poruchy velmi obtížná. Využívá spolupráce odborníků – pneumologů, alergologů, psychologů, otorinolaryngologů a logopedů. Určení správné diagnózy umožní omezení neúčinných kortikoidů a omezení jejich nežádoucích účinků.

FUNKCE DÝCHACÍCH SVALŮ U PACIENTŮ S TĚŽKÝM ASTMATEM

J. Chlumský

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha

Úvod. Podávání kortikosteroidů je spojováno s vývojem myopatie periferního svalstva, jejich vliv na dýchací svaly je spíše neznámý. Nečetné studie dosud neprokázaly omezení maximální statické síly inspiračních svalů při systémové kortikosteroidní (SKS) terapii, ačkoliv známky svalové dysfunkce jsou vesměs u těchto pacientů prokazovány.

Cílem práce bylo porovnat statickou sílu inspiračních svalů a jejich funkci u pacientů s lehkým perzistujícím astmatem, léčených nízkou dávkou inhalačních kortikosteroidů (IKS), a u pacientů s těžkými formami onemocnění na SKS terapii.

Metodika. 19 pacientů se steroidně dependentním astmatem (SDA) (FEV_1 $55,7 \pm 24,3$ % normy, IKS 1413 ± 432 μ g/den, dávka methylprednisolonu $15 \pm 9,6$ mg/den), 19 pacientů s lehkým perzistujícím astmatem (non-SDA) (FEV_1 $80,4 \pm 16,8$ % normy, IKS $512,5 \pm 500,5$ μ g/den) a 13 zdravých jedinců (HS) bylo vyšetřeno v této průřezové studii. K hodnocení funkce dýchacích svalů bylo použito měření okluzních tlaků při klidném dýchání a maximálním inspiračním manévru.

Výsledky. PI byl u pacientů s SDA signifikantně nižší než u skupiny non-SDA ($p < 0,05$) a zdravých jedinců ($p < 0,01$). Neinvazivní index dechové práce ($TT_{0,1}$) byl významně vyšší u pacientů s SDA ve srovnání s pacienty s non-SDA a zdravými jedinci (pro obě srovnání $p < 0,01$). Žádné statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny mezi skupinou non-SDA a zdravými jedinci. Ve skupině SDA byla prokázána pozitivní závislost mezi PI_{max} a inspirační vitální kapacitou (IVC, $p = 0,002$) a negativní korelace mezi $TT_{0,1}$ a IVC ($p = 0,0046$).

Závěr. Výsledky této průřezové studie ukazují že SKS způsobují u pacientů s těžkým astmatem dysfunkci dýchacích svalů. Funkce dýchacích svalů by měla být u těchto nemocných pravidelně vyšetřována, zvláště při poklesu IVC.

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉHO ASTMATU

NCTA skupina (Národní centrum pro těžké astma)

V. Sedlák,¹ B. Král,² J. Chlumský,³ M. Teřl,⁴ V. Kašák,⁵ P. Matuška⁶

¹ Plicní klinika a ²II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové;

³ Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN Praha, ⁴ TRN klinika LF UK a FN, Plzeň;

⁵ Lerymed, s.r.o., Praha; ⁶ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno

Obsah

1. Úvod
2. Epidemiologie
3. Definice těžkého astmatu
4. Patofyziologie
5. Diagnostika obtížně léčitelného astmatu
 - 5.1. Potvrzení diagnózy bronchiálního astmatu a diferenciální diagnostika
 - 5.2. Vyšetření komplikujících onemocnění a faktorů zhoršujících průběh astmatu
 - 5.3. Posouzení kvality spolupráce pacienta při léčbě a režimových opatřeních
6. Management obtížně léčitelného astmatu
7. Terapie obtížně léčitelného astmatu
8. Koncepce Národního centra pro těžké astma (NCTA)
9. Literatura u autorů

1. ÚVOD

Asthma bronchiale (AB) je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které je spojeno s jejich generalizovanou, variabilní obstrukcí a hyperreaktivitou různého stupně. Existuje skupina nemocných s obtížně léčitelným astmatem (OLA), kteří i přes adekvátní léčbu trpí každodenními příznaky astmatu. Jedná se v zásadě o pacienty, kteří nevykazují dostatečnou odezvu na inhalační či systémové podání glukokortikosteroidů (GKS) (1, 2).

2. EPIDEMIOLOGIE

Prevalence OLA není přesně stanovena, protože dosud chybí precizní definice této podjednotky těžkého astmatu. Odhaduje se, že pacienti s OLA představují asi 5 % všech pacientů s bronchiálním astmatem (12), přičemž péče o tyto nemocné spotřebovává nepoměrně větší objem finančních prostředků a lidských zdrojů (12, 33). Kvalita života těchto nemocných je limitována závažnými každodenními obtížemi, včetně nočních příznaků, omezením fyzických aktivit, častějšími hospitalizacemi, a nadto jsou ohroženi předčasným úmrtím (30).

Nemocné s nedostatečnou odezvou na terapii GKS je nutné včas rozpoznat a věnovat jim zvláštní péči. Pacienti s OLA by měli být koncentrováni ve specializovaných centrech s dostupností náročnějších vyšetřovacích metod a zkušenostmi s neinvazivním i invazivním sledováním aktivity zánětu dýchacích cest. Vždy je nutné pro tyto pacienty zajistit individuální přístup a dostupnost kvalitní multidisciplinární spolupráce.

3. DEFINICE

Světová iniciativa pro astma (GINA) klasifikuje astma podle stupně bronchiální obstrukce, symptomů a náročnosti léčby nutné k jeho kontrole. Nejtěžší forma astmatu – těžké perzistující astma – je podle GINA definováno každodenními příznaky astmatu, včetně nočních, častými exacerbacemi a omezením fyzických aktivit, s FEV_1 pod 60 % náležitých hodnot a/nebo variabilitou PEF větší než 30 %.

U značné části pacientů s těžkým perzistujícím astmatem lze za cenu kombinované léčby dosáhnout minimalizace symptomů. Existuje však skupina nemocných s těžkým perzistujícím astmatem, kteří na maximální doporučenou léčbu dle GINA neodpovídají, jejich astma je obtížně kontrolovatelné. Jak ukázaly výsledky morfologických, patofyziologických a klinických výzkumů posledních let, tyto nemocní se v některých charakteristikách (typ zánětlivé buněčné infiltrace, přítomnosti remodelačních změn dýchacích cest, abnormality metabolismu kortikosteroidů apod.) liší od pacientů dobře odpovídajících na antiastmatickou léčbu. Vystala tedy potřeba přesněji vymezit tyto nemocné z kategorie těžkého perzistujícího astmatu a věnovat jim zvláštní pozornost.

Dosud nebyla stanovena obecně přijatelná definice skupiny pacientů s těžkým perzistujícím astmatem, které lze zahrnout pod pojem obtížně léčitelné astma. Přesnější definici stanovila Americká hrudní společnost (10, tab. 1), která posuzuje dva hlavní a několik vedlejších klinických ukazatelů typických pro OLA a je z klinického hlediska dobře použitelná. Zahrnuje posouzení tíže symptomů astmatu, frekvenci exacerbací, závažnost bronchiální obstrukce a náročnost léčby. Aplikace této definice u konkrétního pacienta předpokládá, že byly vyloučeny jiné patologie, které by mohly být za bronchiální astma mylně považovány, že byly došetřeny možné komplikující faktory astmatu, a že spolupráce pacienta s lékařem je kvalitní.

OLA tedy lze definovat jako nemožnost dosažení kontroly onemocnění při dodržování režimových opatření a řádné, minimálně šestiměsíční léčbě, jejíž součástí jsou vysoké dávky inhalačních GKS a/nebo systémové GKS.

Klinicky se OLA může projevit každodenními symptomy astmatu i přes adekvátní maximální léčbu s fixovanou bronchiální obstrukcí bez diurnální variability, náhlými, nepředvídatelnými epizodami fatálního zhoršení astmatu, velmi častými exacerbacemi vyžadující léčbu systémovými GKS nebo i dobře zkontrolovanými symptomy astmatu, avšak za cenu užívání vysokých dávek GKS s rizikem projevů jejich nežádoucích účinků (6, 12).

Tabulka 1

Kriteria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*

Hlavní kritéria OLA*

1. Trvalá nebo téměř trvalá (více než 6 měsíců v roce) léčba systémovými kortikoidy
2. Nutnost léčby vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (beclomethason > 1250 μ g, budesonide > 1200 μ g, fluticason > 1000 μ g)

Vedlejší kritéria OLA*

1. Nutnost další udržovací léčby kromě inhalačních kortikosteroidů (dlouhodobě působící β_2 -mimetika, teofyliny nebo antileukotrieny)
2. Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby β_2 -mimetiky
3. Trvajících obstrukce dýchacích cest (FEV_1 < 80 % normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20 %)
4. Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok
5. Více než dva nárazy systémovými kortikoidy pro exacerbaci astmatu za rok
6. Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikoidů o 25 %
7. Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze

*Pro splnění definice OLA je třeba dosáhnout **alespoň 1 hlavního a 2 vedlejších** kritérií

Z hlediska odpovědi na léčbu kortikoidy lze nemocné s OLA rozdělit na kortikorezistentní a kortikodependentní. U kortikorezistentních astmatiků nevede ani vysoká dávka systémových kortikosteroidů k normalizaci ventilačních parametrů a kontrole symptomů astmatu. Tento stav je velmi vzácný (1 : 1000–10000 astmatiků). ATS stanovila arbitrární kritéria pro kortikorezistenci jako chybějící zlepšení ukazatele FEV₁ oproti počáteční hodnotě alespoň o 15 % po čtrnáctidenní perorální léčbě prednisonem v dávce 40 mg/den při zachované variabilitě PEF a odezvě FEV₁ na podání bronchodilatancia (1). U kortikodependentních pacientů lze dosáhnout kontroly projevů astmatu a normalizace ventilačních parametrů, avšak za cenu podávání GKS ve vysokých dávkách (12), přičemž jejich snížení vede ke zhoršení kontroly astmatu.

4. PATOFYZIOLOGIE

Bronchiální astma je z patogenetického i morfologického hlediska heterogenním onemocněním. Existuje celá řada fenotypů AB, které jsou určovány přinejmenším věkem pacienta v době prvních příznaků, přítomností atopie, charakteristikami zánětu dýchacích cest a odpovědí na léčbu GKS. Klasifikace a léčba astmatu podle typu zánětlivých buněk infiltrujících dýchací cesty je moderním trendem, který umožňuje alespoň částečný náhled na patofyziologii OLA, přestože přirozený průběh onemocnění, včetně morfologických změn dýchacích cest, nebyl dosud dostatečně prozkoumán. Bylo prokázáno, že OLA může probíhat pod obrazem minimálně dvou různých typů zánětu (tab. 2), které do určité míry předurčují strukturální, fyziologické a klinické projevy, a odezvu na terapii GKS (7, 37). Rozdělení OLA do těchto jednotek a léčebnou odpověď lze poměrně snadno sledovat cytologickým vyšetřením indukovaného sputa.

Subtyp OLA s **převahou eosinofilů**, který nalézáme asi u 1/2 nemocných, je charakterizován eosinofilní infiltrací sliznice dýchacích cest, která trvá i přes vysoké dávky inhalačních a systémových GKS. Počet neutrofilů bývá rovněž zvýšen, zatímco ostatní buněčné populace (lymfocyty a monocyty) se u tohoto podtypu OLA neliší od zdravé populace. Eosinofilní typ zánětu je spojen s nálezem ztlustělé bazální membrány respiračního epitelu a dalších známek remodelace dýchacích cest. Tito nemocní mají vysokou variabilitu PEF, zvýšenou tvorbu cytokinů Th-2 buněčné odpovědi (IL-4, IL-13) a sklon k rychlejšímu poklesu ventilačních parametrů. Není jasné, zda je přes léčbu trvající

Tabulka 2

Klasifikace astmatu podle typu zánětlivých buněk infiltrujících dýchací cesty	
<p>OLA s převahou eosinofilů</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ relativně častější (40–50 %) ■ dominující eosinofilní infiltrace dýchacích cest (> 1% ve sputu) ■ zvýšeno i zastoupení neutrofilů (kolem 25%) ■ výrazně ztlustělá bazální membrána ■ výrazná variabilita PEF, rychlejší deklinace ventilačních parametrů ■ s rostoucím zastoupením eosinofilů stoupá léčebná odpověď na GKS 	<p>OLA s převahou neutrofilů</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ méně časté (20–30 %) ■ dominující neutrofilní infiltrace (> 65 % ve sputu) ■ normální počet eosinofilů (< 1 %) ■ bazální membrána méně ztlustělá ■ trvalé omezení ventilačních parametrů bez výraznější variability ■ malá léčebná odezva na GKS
<p>OLA s nevyhraněnou buněčnou odpovědí (paucigranulocytární)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ obvykle do 30 % nemocných ■ ve sputu zvýšeno relativně zastoupení neutrofilů (kolem 25 %), nepřesahuje 65 %, eosinofily do 1 % ■ zánět v periferních dýchacích cestách? ■ klinické projevy? odezva na léčbu? 	

eosinofilní infiltrace dýchacích cest způsobena trvajícím Th-2 zánětlivou buněčnou odpovědí nebo odlišnou vnímavostí k podávaným GKS. Zdá se, že tato forma OLA je typická pro nemocné se začátkem AB po dvanáctém roce věku

Subtyp OLA s **převahou neutrofilů** lze charakterizovat převládající neutrofilní buněčnou infiltrací sliznice dýchacích cest, zastoupení eosinofilů v dýchacích cestách je zde minimální. Klinicky lze u těchto nemocných pozorovat trvalé omezení ventilačních parametrů při již fixované bronchiální obstrukci s výraznými každodenními symptomy, které vidáme u pacientů s chronickou bronchitidou. Bazální membrána respiračního epitelu nebývá na rozdíl od eosinofilní formy OLA ztlustělá, protože eosinofily vykazují vyšší aktivitu fibrotizujících reparačních procesů než neutrofilové, které způsobují spíše destrukci tkání. Proteolytické enzymy neutrofilů vedou k významnější redukci ventilačních parametrů. Je přítomna hyperplazie pohárkových buněk s nadprodukcí hlenu (7, 38). Není jasné, zda neutrofilní zánět je následkem léčby GKS, které potlačily eosinofilní buněčnou složku zánětu a zpomalují apoptózu neutrofilů, nebo zda jde o primárně neutrofilní typ zánětu. Léčebná odpověď na GKS je v této skupině nemocných malá, přičemž mechanismus kortikorezistence není dosud plně vysvětlen.

Subtyp OLA **paucigranulocytární** s nevyhraněnou buněčnou populací, kde je normální počet eosinofilů a neutrofilů nedosahují 65 % buněk, není fenotypově dosud blíže určen. Odhaduje se, že tento buněčný nálezný lze nalézt asi u 1/3 nemocných a může tvořit přechodový stupeň mezi eosinofilní a neutrofilní formou OLA. Předpokládá se, že většina zánětlivých změn je u těchto nemocných v segmentu malých dýchacích cest, mimo dosah vyšetření bronchoskopem či vyšetření indukovaného sputa, které poskytují představu o velkých dýchacích cestách (37, 38).

5. DIAGNOSTIKA OBŤIŽNĚ LÉČITELNÉHO ASTMATU

Management pacientů s OLA se opírá o tři základní pilíře a níže uvedené diagnostické metody (tab. 3).

1. Potvrzení diagnózy bronchiálního astmatu a vyloučení jiných onemocnění imitujících bronchiální astma
2. Posouzení přítomnosti komplikujících onemocnění a faktorů zhoršujících průběh bronchiálního astmatu
3. Posouzení kvality spolupráce pacienta při léčbě a režimových opatřeních

5.1. Potvrzení diagnózy bronchiálního astmatu

Je důležité dodržet diagnostická kritéria pro astma dle GINA, která se opírají o kvalitní anamnézu (opakované hvízdavé záchvaty dušnosti, noční kašel, ponámahové pískoty, dušnost či kašel, sezonní průběh obtíží), fyzikální vyšetření s nálezem pískotů a vrzotů v expiriu, funkční vyšetření plic, včetně bronchodilatačních testů, variabilitu PEF, event. nespecifické bronchokonstrikční testy, alergologické vyšetření (39). U pacientů s OLA však nemusí být tyto příznaky dobře vyjádřeny, proto je nutné důsledně vyloučit jiné, astma imitující onemocnění (tab. 4).

Je nutné se pokusit o zjištění příčin(y) onemocnění kvalitním odběrem anamnézy (pracovní expozice, nežádoucí účinky léčiv, atd.), alergologickým vyšetřením (možnost provedení specifických provokačních testů zvláště v případě profesních senzitivizujících látek), vyšetřením možné intolerance NSAID.

5.1.1. Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

CHOPN se od méně závažných stadií AB zásadně odlišuje v řadě znaků, odlišení CHOPN a OLA však může být v některých případech nemožné. Navíc přibližně 10 % pacientů s bronchiální obstrukcí trpí oběma nemocemi najednou. Test s podáním systémového kortikosteroidu (30–40 mg methylprednisolonu či ekvivalentu) na 14 dnů, které obvykle prokáže u AB zlepšení FEV₁ nebo PEF o 15 %, je u CHOPN negativní. Pacienti s CHOPN také mívají opakovaně negativní bronchodila-

Tabulka 3

Přehled diagnostických metod v hodnocení OLA	
Základní metody <ul style="list-style-type: none"> ■ anamnéza + fyzikální vyšetření ■ základní laboratorní vyšetření <ul style="list-style-type: none"> – krevní obraz + diferenciální rozpočet – biochemie – mineralogram, teofyllin ■ PEF self-monitoring ■ RTG plic ■ křivka průtok–objem ■ bronchoskopie (vyloučení cizího tělesa, tumoru) ■ ORL vyšetření vč. RTG VDN 	Speciální metody <ul style="list-style-type: none"> ■ alergologické vyšetření s kožními prick testy ■ laboratorní testy <ul style="list-style-type: none"> – alfa-1-antitrypsin – celkové IgE, specifické IgE, ECP – ELFO, TSH (fT3, fT4) – specifické IgE + IgG proti Aspergilům – autoprotilátky (pANCA) – protilátky proti chlamidiím a mykoplasmatům – kortisolemie, kortisol v moči, event. Synacthenový test ■ potní test event. genetické vyšetření mutací CFTR ■ bodypletysmografie, TLCO ■ bronchomotorické a zátěžové testy ■ vyšetření funkce dýchacích svalů, plicní poddajnosti, impulsní oscilometrie ■ HRCT hrudníku ■ CT VDN, event. endoskopie VDN ■ cytologie indukovaného sputa, event. bronchoskopie + BAL, biopsie sliznice ■ FeNO, vyšetření kondenzátu vydechaného vzduchu (pH, apod.) ■ vyšetření motility cílů respir. epitelu ■ gastrokopie, pH-metrie jícnu, manometrie jícnu ■ L-ASA nasální provokační test ■ polysomnografie ■ psychologické a psychiatrické vyšetření
Přehled monitorovacích metod OLA <ul style="list-style-type: none"> ■ symptomy + spotřeba úlevové léčby ■ fyzikální vyšetření ■ PEF selfmonitoring (monitorování dynamických ventilačních parametrů) ■ křivka průtok–objem + reverzibilita obstrukce (event. další funkční vyšetření) ■ nespecifické bronchokonstrikční testy ■ cytologie indukovaného sputa ■ koncentrace NO ve vydechaném vzduchu (vyšetření kondenzátu vydechaného vzduchu – pH, apod.) ■ dotazníky kvality života (SGRQ, General Health Quality...) 	

Tabulka 4

Diferenciální diagnostika OLA	
<ul style="list-style-type: none"> ■ CHOPN ■ Městnavé srdeční selhávání ■ Bronchiektazie ■ Cystická fibróza ■ Dysfunkce hlasových vazů (VCD) ■ Alergická bronchopulmonální aspergilóza ■ Exogenní alergická alveolitida 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Syndrom Churg-Straussové ■ Obstrukce horních a velkých dýchacích cest ■ Aspirace obsahu žaludku, cizích látek ■ Obliterující bronchiolitida ■ Tracheobronchomalacie, tracheobronchiální dyskineza ■ Odynofagie – spasmus jícnu

tační test (vzestup FEV₁ o 12 % oproti výchozí hodnotě a minimálně 200 ml v absolutní hodnotě), sníženou difúzní plicní kapacitu pro CO (T_{LCO}). Důležitá je anamnéza kouření cigaret, abnormální nález na RTG či HRCT hrudníku svědčící pro plicní emfyzém. Zánětlivé a remodelační (morfologické) změny ve stěně průdušek se u CHOPN obvykle liší od AB a mohou být zjišťovány pomocí vyšetření indukovaného sputa, BAL, bronchiální biopsie či kondenzátu vydechaného vzduchu. U pacientů s OLA lze oproti CHOPN častěji nalézt vyšší počet eosinofilů ve stěně dýchacích cest či periferní krvi a vyšší zastoupení CD4+ T lymfocytů. Zesílení retikulární vrstvy bazální membrány epitelu je typickým znakem AB (33). Obtíže činí odlišení CHOPN od kortikorezistentní formy OLA, kde je malá odpověď na systémové podání GKS a neutrofilní typ zánětu dýchacích cest. U těchto pacientů však bývá zachována pozitivita bronchodilatačního testu po podání beta₂-mimetika a anamnesticky lze v počátcích symptomů bronchiální obstrukce vystopovat spíše rysy astmatu než chronické bronchitidy.

5.1.2. Měštnavé srdeční selhávání (MSS)

MSS je typické pro starší věkové skupiny. Projevuje se typicky převážně nočními epizodami dušnosti, na rozdíl od AB však obvykle jen pár hodin po ulehnutí, nykturiemi, v drtivě většině případů provázené poslechovým nálezem přízvučných chrůpků nad plicními bazemi. K odlišení od OLA přispěje abnormální nález na RTG plic, EKG vyšetření, echokardiografie či další vyšetření (ergometrie, koronarografie apod.). Nejdůležitější je však kvalitní odběr anamnézy se zjištěním typických příznaků v typickém časovém období, zjištění rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční.

5.1.3. Bronchiektazie, cystická fibróza

Bronchiektazie jsou obvykle doprovázeny kašlem s masivní expektorací sputa, jehož kvantita i kvalita závisí především na fázi onemocnění (exacerbace) a event. bakteriální kolonizaci dýchacích cest. Diagnostickou metodou volby je HRCT vyšetření plic, dále je vhodné vyšetření struktury a funkce respiračních cilií.

Kašel ve spojení s progredující dušností, malnutricí a obrazem bronchiektazií na HRCT může být obrazem cystické fibrózy. Bakteriální kolonizace dýchacích cest, zvláště gram-negativními bakteriemi, bývá bohužel téměř pravidlem. Diagnózu potvrdí vyšetření koncentrace chloridů v potním testu a genetické vyšetření.

5.1.4. Dysfunkce hlasových vazů (VCD – Vocal Cord Dysfunction)

Obstrukce horních dýchacích cest je při VCD způsobena přiblížením předních 2/3 hlasových vazů s ponecháním 4–5 mm štěrbin v posterioerní oblasti. VCD je často zaměňováno za astma a souběžně s OLA se vyskytuje až v 56 % případů. Bývá častěji pozorována u žen s možným vlivem psychické nadstavby. Typickými symptomy jsou dušnost, stridorózní dýchání, zhrubění hlasu, nedostatečný efekt bronchodilatační terapie a chybění pískotů ve spánku. Charakteristické je, že nemocný nereaguje při záchvatu na aplikaci inhalačního beta₂-mimetika, někdy dochází spíše ke zhoršení dušnosti. Podezření získáme při deformitě inspirační části křivky průtok–objem (oploštění, obraz zubů pily) při standardním spirometrickém vyšetření či nespecifickém bronchokonstrikčním testu. Zlatým standardem je direktní laryngoskopie prováděná při klidném dýchání i usilovných dechových manévrech. Léčba tohoto stavu je obtížná, opírá se o hlasovou rehabilitaci a terapii řízenou psychiatrem. Trvalým řešením je tracheostomie.

5.1.5. Alergická bronchopulmonální aspergiloza (ABPA), syndrom Churg-Straussové

ABPA, jedna z forem plicní aspergilózy, je hypersenzitivní reakce probíhající pod obrazem recidivujících horečnatých stavů s vykašláváním žlutě zbarveného sputa, dušnosti a migrujících infiltrátů

na RTG hrudníku u pacientů s anamnézou AB. AB je tudíž obvykle prvním projevem ABPA. Odhaduje se, že mezi steroidně dependentními astmatiky lze diagnostikovat ABPA až u 10 % nemocných. Onemocnění vzniká u přecitlivělých jedinců při kontaktu se sporama *Aspergillů* (*niger*, *fumigatus*), ale i kvasinek (*Candida albicans*). Pro diagnózu jsou typické vysoké hladiny celkových IgE protilátek, přechodné či trvalé infiltráty na RTG hrudi, proximální cylindrické bronchiektázie zejména v horních lalocích prokazatelné pomocí HRCT, pozitivita kožní reakce proti *Aspergillům* nejen v časně, ale i pozdní odpovědi a zvýšených titrů specifického IgE a IgG proti *Aspergillům*. ABPA vyžaduje razantní terapii systémovými kortikoidy, neléčená ABPA vede k progresi bronchiektazií a ireverzibilní plicní fibróze.

Syndrom Churg-Straussová je systémová eosinofilní vaskulitida, typická kombinací s bronchiálním astmatem, alergickou rýmou a eosinofilií v periferní krvi. Projevy astmatu a atopie obvykle předcházejí klinický rozvoj vaskulitidy o několik let. Typické je multiorgánové postižení včetně myokardu, periferní neuropatie a gastrointestinální manifestace (průjmy, bolesti břicha, krvácení), laboratorně je typická pozitivita pANCA protilátek a eosinofilie v periferní krvi. Léčba se opírá o vysoké dávky kortikosteroidů či kombinovanou imunosupresivní léčbu.

5.1.6. Obstrukce horních dýchacích cest, aspirace cizího tělesa, opakované aspirace

Astmatu podobné obtíže, zejména pískání při dýchání, mohou být způsobeny tumory, které infiltrují stěnu laryngu či trachey, stenózou trachey, nejčastěji postintubační, nebo zevním útlakem trachey zvětšenou štítnou žlázou, bronchogenním karcinomem apod. Oploštění vrcholu výdechové a/nebo nádechové části křivky průtok-objem je obvykle již pozdním znamením. Aspirace cizího tělesa či opakované aspirace mohou také imitovat AB. Definitivní diagnózu stanoví direktní laryngoskopie či bronchoskopické vyšetření, event. RTG kontrastní vyšetření polykacího aktu v případě podezření na recidivující aspirace.

5.1.7. Obliterující bronchiolitida

Obliterující bronchiolitida je onemocnění, které může být vyvoláno různými mechanismy (těžce probíhající infekce dýchacích cest, inhalace toxických plynů, poškození sliznice při opakovaných aspiracích při jícnovém refluxu, apod.). Je řazena mezi idiopatické intersticiální pneumonitidy a lze ji pozorovat jako součást systémových onemocnění pojiva (SLE, Sjögrenův syndrom) a vaskulitid, je projevem rejekce po transplantaci plic. Podstatou je pozánětlivá destrukce bronchiální stěny v oblasti malých dýchacích cest, zejména terminálních bronchiolů, jejichž stěna je infiltrována lymfocyty a epitel degenerativně změněn. RTG plic bývá normální, typický je HRCT nález, diagnostická bývá transbronchiální či torakoskopická plicní biopsie, změny v BAL nejsou specifické. Klinicky se stav může projevit námahovou dušností a nespecifickým poslechovým nálezem, nástup obtíží může být prudký nebo plíživý, funkčně je patrná nejprve periferní bronchiální obstrukce, v dalších stádiích dochází k ireverzibilním změnám kombinujícím bronchiální obstrukci i restrikcii (40).

5.2. Posouzení přítomnosti komplikujících onemocnění a faktorů zhoršujících průběh bronchiálního astmatu

Komplikující faktory astmatu (tab. 5) můžeme nalézt až u poloviny pacientů s OLA (7). Jejich rozpoznání, eliminace či alespoň zmírnění vlivu může významně zlepšit kontrolu onemocnění a kvalitu života pacienta.

5.2.1. Rhinosinusitida

Koexistence astmatu s rhinosinusitidou je častá, můžeme ji nalézt až u 1/2 pacientů s OLA. Byl prokázán vliv nedostatečně léčené sinusitidy na exacerbaci astmatu prostřednictvím rhinobronchiál-

Tabulka 5

Komplikující přidružené faktory OLA	
■ Rhinosinusitida	■ Syndrom obstrukční spánkové apnoe
■ Gastroezofageální reflux (GERD)	■ Thyreotoxikóza
■ Trvající expozice alergenům či profesním senzitivizujícím látkám	■ Respirační infekce způsobené – Chlamydia pneumoniae – Mycoplasma pneumoniae
■ Vedlejší účinky léků – beta-blokátory – ASA a NSAID – inhibitory ACE	■ Psychosociální faktory

ních reflexů, akcelerace systémové zánětlivé odpovědi dýchacích cest a přímou depozicí zánětlivých mediátorů a cytokinů z horních dýchacích cest v dolních partiích respiračního traktu. Neustálá produkce sekretů obsahujících bakterie, toxiny a zánětlivé mediátory, které zatékají do dýchacích cest (syndrom zadní rýmy), se může projevovat kašlem a zhoršovat hyperreaktivitu dýchacích cest. Přítomnost nosních polypů předznamenává špatnou prognózu pacientů s OLA, v této souvislosti je nutné myslet i na senzitivitu k aspirinu, kterou lze nalézt u 36–96 % astmatiků s nosními polypy. Důležitá je kvalitní spolupráce s ORL specialistou, kompletní vyšetření vedlejších nosních dutin i endoskopicky, v indikovaných případech pak metodou CT v koronární projekci. Léčebně se uplatňují topické kortikosteroidy, lokální vasokonstrikční látky, při infekčních exacerbacích antibiotika a v případě nosních polypů i chirurgické řešení. Razantní léčba rhinosinusitidy obvykle vede k významnému zlepšení kontroly astmatu, a proto je nutné u pacientů s astmatem vždy pátrat po symptomech rhinosinusitidy (pocit ucpaného nosu, ztráta čichu, rhinolalíe).

5.2.2. Gastroezofageální reflux (GERD)

GERD lze nalézt u 38–80 % pacientů s astmatem, u třetiny pacientů s astmatem nemusí být projev GERD vyjádřený a přesto může zhoršovat průběh astmatu. Na GERD musíme myslet v případě zhoršování symptomů astmatu v souvislosti s jídlem, ve spánku a při dyspeptických obtížích (odynofagie, pyróza, regurgitace potravy, plnost v nadbříšku). Byl prokázán vliv refluxu žaludečních šťáv na zhoršení symptomů astmatu, buď nepřímo prostřednictvím ezofago-bronchiálního reflexu nebo přímo chemickým působením obsahu mikroaspirací na sliznici dýchacích cest. Reflux může vzniknout na podkladě oslabení tonu dolního jícnového svěrače při anatomické predispozici (hiátová hernie), vlivem léčby beta₂-mimetiky a teofyliny, oploštěním bránice při air-trappingu nebo zvýšením nitrobřišního tlaku. Diagnostickou metodou volby je 24hodinová pH metrie jícnu, event. gastroscopie s odběry biopsií nad a pod Z linií. U méně závažných forem astmatu nevede léčba refluxu prokinetiky a inhibitory protonové pumpy k přesvědčivému zlepšení symptomů. U nejtěžších forem astmatu může léčba GERD zlepšit kontrolu symptomů OLA, proto je v těchto případech indikovaná ve snaze maximálně ovlivnit všechny potenciální komplikující faktory astmatu.

5.2.3. Trvající expozice alergenů, event. jiným induktorům a spouštěčům

Inhalace alergenů je významným induktorem i spouštěčem astmatu a expozice vysokým dávkám alergenů může být komplikujícím faktorem OLA. Zejména tehdy, nerespektuje-li pacient doporučení lékaře o antialergických, resp. režimových opatřeních jak v domácím prostředí, tak i na pracovišti. Je důležité postupovat dle doporučení GINA a dodržovat zásady terciární prevence (odstranění alergenů bytů a budov, eliminace venkovního znečištění, odstranění profesní expozice, vyloučení potravin a léků spouštějících astma) (39).

5.2.4. Nežádoucí účinky léků

Beta-blokátory mohou vyvolávat exacerbaci astmatu a jsou u těchto pacientů absolutně kontraindikovány. Ve výjimečných případech lze souhlasit s podáním malých dávek selektivních beta₁-blokátorů (atenolol 50 mg/den, apod.) za kontroly ventilačních parametrů, protože selektivita těchto preparátů není úplná.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) a nesteroidní antirevmatika (NSAID) mohou vyvolávat exacerbaci astmatu u predisponovaných jedinců. Senzitivita k aspirinu je obvykle spjata s pozdním začátkem astmatu bez prokázané atopie, často v kombinaci s nosní polypózou a rhinosinuitidou. U pacientů lze zjistit zvýšenou produkci cysteinyl-leukotrienů, zejména po požití ASA nebo NSAID. Senzitivitu k aspirinu lze potvrdit nasálním provokačním testem s lysin-ASA. Léčebně je vhodné použití antileukotrienů, naprostý zákaz ASA a neselektivních COX inhibitorů, jako analgetika jsou vhodné paracetamol, tramadol, coxiby.

Inhibitory ACE mohou vyvolávat kašel stejně často v populaci astmatiků jako u zdravých, u většiny pacientů nebyl prokázán jejich vliv na zhoršení astmatu. Část nemocných s astmatem však inhibitory ACE toleruje hůře. V případě OLA a terapie inhibitorem ACE je na zvážení test s přechodným vysazením této léčby, event. náhradou za inhibitor AT-1 receptoru.

5.2.5. Syndrom obstrukční spánkové hypopnoe/apnoe (OSAS)

Rhinosinuitida může vést ke zhoršení nosní průchodnosti, chrápání a vdechování suchého vzduchu a alergenů ústy. Obvykle pak nedochází ke zvlhčení vdechovaného vzduchu v horních dýchacích cestách a jeho očištění od alergenů a jiných škodlivin s následkem zvýšení bronchiální hyperreakivity a zhoršení symptomů astmatu. Je důležité pátrat po symptomech excesivní denní spavosti, intenzivního chrápání, zástav dechu ve spánku a u symptomatických pacientů indikovat polysomnografii. Nejtěžší případy je nutné řešit ve spolupráci s ORL specialistou pomocí uvulo či rhonchoplastiky nebo noční aplikací pozitivního přetlaku nosní maskou (CPAP).

5.2.6. Thyreotoxikóza

Hyperthyreóza zhoršuje průběh astmatu, každé 300. přijetí pro astma je způsobeno hyperthyreózou. Mechanismus tohoto vlivu není zcela objasněn, předpokládá se přímý stimulační vliv hormonů štítné žlázy na tvorbu kyslíkových radikálů v neutrofilech a alveolárních makrofázích. Léčba hyperfunkce štítnice vede ke zlepšení kontroly astmatu.

5.2.7. Chlamydiové, mykoplasmové a virové respirační infekce

Virové infekce dýchacích cest vedou ke zhoršení astmatu. Mykoplasmové infekce u pacientů s OLA mohou rovněž vést ke zhoršování symptomů astmatu. Zlepšení je pozorováno po léčbě makrolidovými antibiotiky. Bylo zjištěno, že opakované chlamydiové respirační infekce u dětí vedly k častějším exacerbacím astmatu, chronickou chlamydiovou infekci lze nalézt u některých kortiko-dependenčních OLA pacientů. O chronické terapii makrolidy lze uvažovat při vysokých titrech protilátek u pacientů s OLA, nezanedbatelný je imunomodulační efekt makrolidů a jejich interference s metabolismem kortikosteroidů, která může vést ke zvýšení jejich účinnosti.

5.2.8. Psychosociální faktory

Zejména u pacientů s nejtěžšími formami astmatu můžeme nalézt vyšší výskyt psychosociálních abnormalit, jako je úzkost, strach, deprese, alkoholismus, nedostatečná ochota ke spolupráci, odmítání režimových a léčebných opatření. Není jasné, zda tyto faktory primárně přispívají ke zhoršení průběhu astmatu, nebo jsou následkem těžkého průběhu nemoci. Léčba těchto pacientů je obtížnější, a proto je v případě podezření na tuto eventualitu vhodné psychologické a psychiatrické

rické vyšetření pacienta, aby bylo možné identifikovat faktory vedoucí k horší adherenci pacienta k léčbě a doporučením lékaře.

5.3. Posouzení kvality spolupráce pacienta při léčbě a režimových opatřeních

Pro dosažení kontroly onemocnění u pacientů s OLA je klíčové navázání kvalitního vztahu lékaře a pacienta založeném na individuálním přístupu a zejména posouzení ochoty spolupráce při vyšetřovacím a léčebném programu. Je důležitá opakovaná edukace pacienta o režimových a antialergických opatřeních, jak je uvedeno ve strategii GINA. Skupina nemocných s OLA ale představuje podjednotku pacientů, kde je nutné znát i sociální zázemí nemocného a opakovaně kontrolovat užívání léčby (sledování počtu aplikovaných dávek léku či předepsaných receptů, náhodné kontroly hladiny teofylinu v séru či supresibility ranní kortisolemie), podle některých údajů užívají pacienti s astmatem inhalační steroidy podle ordinace lékaře jen ve 30–70 %. Zcela zásadní je i kontrola správnosti techniky inhalace. Důležitá je i self-monitorace PEF (lépe monitorování dynamických ventilačních parametrů) se záznamem symptomů.

6. MANAGEMENT OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉHO ASTMATU

V případě, že pacient odpovídá kritériím pro OLA (viz výše), je vhodné provést následující diagnostickou rozvahu (schéma 1). Pokud je potvrzena správnost diagnózy AB, jsou vyloučeny či řešeny komplikující faktory astmatu a compliance nemocného považujeme za dostatečnou a ověřenou. Lze očekávat při maximální terapii dle platných doporučení optimální kontrolu astmatu. Jestliže k tomu ale i přes provedení těchto opatření a terapii systémovými GCS nedojde, pak jde o obtížně léčitelné astma s neadekvátní odezvou na glukokortikoidy.

7. TERAPIE OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉHO ASTMATU

Glukokortikosteroidy (GKS)

Nemocní s tímto typem astmatu jsou vždy léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikoidů a často užívají trvale i perorální kortikoidy. U části nemocných je možné zlepšit kontrolu astmatu zvýšením dávky GKS (nad 2 mg u inhalačních, na 40–60 mg prednisolonu u perorálních) nebo prováděním pulsní léčby kortikoidy (125–500 mg methylprednisolonu cca 1× měsíčně) obvykle po dobu šesti měsíců. Pacienti na trvalé perorální kortikoterapii musejí být sledováni s ohledem na časté nežádoucí účinky. Pro prevenci osteoporózy lze podávat kalcium a vitamin D, v případě již vyvinuté osteoporózy jsou indikovány bisfosfonáty. Densitometrické kontroly se obvykle provádějí v ročních intervalech. Kalium chloratum je indikováno k prevenci hypokalemie při léčbě systémovými GKS s vyšším mineralokortikoidním účinkem (Prednison, Hydrocortisone), zvláště užívá-li pacient vysoké dávky beta₂-agonistů. Blokátory protonové pumpy jsou indikovány k prevenci GERD, jeho frekvence stoupá s užíváním systémových GKS.

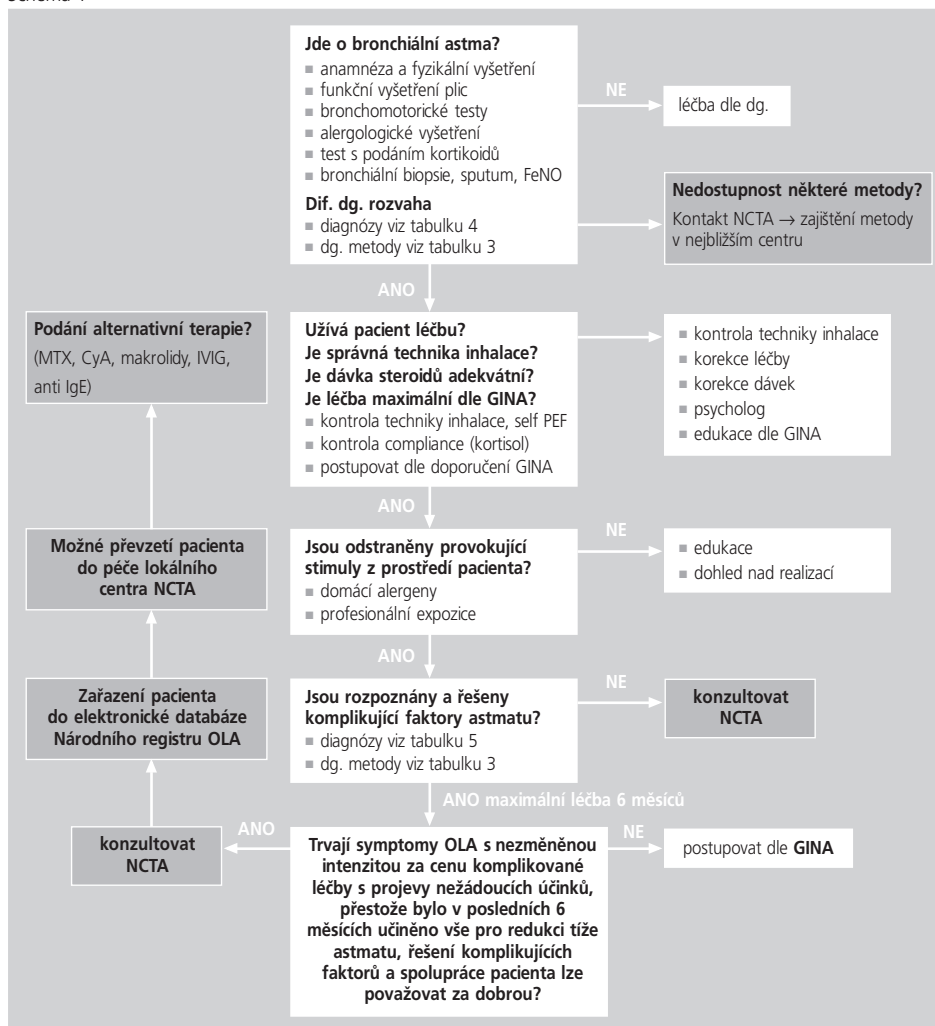
Krátkodobě a dlouhodobě působící beta₂-agonisté

Není vhodné pravidelné užívání krátkodobě působících beta₂-mimetik, vzhledem k pozorovanému snížení počtu beta₂-receptorů (down-regulace) při pravidelné léčbě, mohou zhoršovat i refluxní nemoc jícnu. Vhodné je podávání beta₂ agonistů spolu s ipratropiem inhalací z nebulizátoru. Tento způsob podání může být účinný i při zvládnání těžkých exacerbací i v domácím prostředí. Dlouhodobě působící inhalační beta₂-mimetika patří dle doporučení GINA každému pacientovi s těžkým AB.

Teofyliny

Bronchodilatační účinek je ve srovnání s beta₂ agonisty podstatně menší, přesto podávání dlouhodobě působících teofylinů však u některých nemocných s OLA, zvláště u těch s neutrofilním

Schéma 1



typem zánětu dýchacích cest, výrazně snižují jejich morbiditu. Je prokázán jejich imunomodulační vliv i v malých dávkách. Nevýhodou je možnost zhoršení refluxní nemoci jícnu, lékové interakce či riziko předávkování teofyliny při opakované parenterální aplikaci např. při akutní exacerbaci astmatu.

Antileukotrieny

Některé studie potvrdily příznivý účinek inhibitorů receptorů CysLT₁ na průběh astmatu, včetně těžkých forem. Podávání antileukotrienů umožnilo u těchto nemocných snížit dávku systémových GKS, aniž by došlo ke zhoršení kontroly onemocnění. Rovněž je prokázán jejich příznivý efekt u aspirin senzitivního astmatu. (34, 36).

Alternativní protizánětlivá a imunomodulační terapie OLA

Klinické zkušenosti s alternativní terapií astmatu nejsou povzbudivé. Podání těchto léků většinou nesplnilo očekávání lékařů ani pacientů, nevykazovalo přesvědčivé výsledky a neprokázalo jednoznačnou efektivitu u pacientů s OLA. Alternativní léčba OLA je navíc velmi často komplikována projevem závažných nežádoucích účinků u nezanedbatelné části nemocných.

Největší klinické zkušenosti jsou dosud s podáváním methotrexátu. **Methotrexát** je antimetabolit kyseliny listové, který má v nižších dávkách imunomodulační účinky, snižuje produkci některých prozánětlivých cytokinů a uvolňování histaminu z žírných buněk, zvyšuje proliferaci lymfocytů. V terapii astmatu byl používán od 80. let minulého století se střídavými úspěchy. Studie byly obvykle prováděny na malém počtu pacientů, následná metaanalýza těchto prací prokázala při souhrnném počtu 250 pacientů dosažení redukce denní dávky GKS, ale jen průměrně o 3,3 mg, což nemá klinickou relevanci. Předpokládaná lepší odezva je u pacientů s eosinofilním subtypem OLA. Nezanedbatelný je výskyt četných nežádoucích účinků, především gastrointestinálních.

Cyclosporin A je účinnou imunosupresivní látkou s širokým klinickým využitím a na dávce závislou toxicitou, především renální. Inhibuje aktivaci T-lymfocytů a eosinofilů, suprimuje produkci prozánětlivých cytokinů. Všechny kontrolované studie s cyclosporinem A byly krátkodobé, prokázaly určité zlepšení ventilačních parametrů a snížení dávky GKS, avšak bez dosažení statistické významnosti.

Azathioprin nedosáhl širšího klinického využití, práce ze 70. let minulého století neprokázaly podstatnější efekt na snížení dávky GKS.

Troleandomycin je makrolidové antibiotikum s imunomodulačními účinky, které snižuje hepatální odbourávání GKS. K dispozici jsou starší práce na menších souborech pacientů s nadějnými výsledky. Závěry největší dvojité slepé studie na 75 pacientech neprokázaly významnější redukci dávky GKS oproti placebo, naopak došlo k vystupňování nežádoucích účinků GKS. Použití makrolidů v terapii OLA však může snižovat výskyt infekčních komplikací, je popsán vliv chlamydiových infekcí na spouštění symptomatologie astmatu, vhodný je zejména azithromycin.

Deriváty zlata mohou snižovat uvolňování histaminu z mastocytů a blokovat chemotaxi neutrofilů. Tři kontrolované studie provedené se zlatem prokázaly redukci dávky steroidů až o 50 %, bez vlivu na zlepšení ventilačních parametrů. Bohužel, i při podání zlata se objevily těžké nežádoucí účinky a to až u 40 % pacientů (vyrážka, nefrotický syndrom, pancytopenie, gastrointestinální intolerance), které vedly v publikovaných studiích k častým přerušením léčby a porušování protokolu. Zlato by z tohoto důvodu nemělo být alternativním lékem astmatu první volby.

Intravenózní podávání imunoglobulinů (IVIG) bylo v indikaci OLA testováno již v 90. letech minulého století v malých otevřených studiích na malém počtu pacientů. Principem této léčby je kromě nespecifické imunomodulační funkce obnovení citlivosti buněk dýchacích cest ke GKS zvýšenou tvorbou fyziologické GKR-alfa izoformy receptoru pro GKS na úkor abnormální GKR-beta isoformy s nižší afinitou ke GKS. Byla potvrzena efektivita IVIG na snížení dávky GKS, zlepšení ventilačních parametrů a symptomů však nebylo vždy přesvědčivě prokázáno (19). Dvojité slepé placeboem kontrolované studie na malém počtu nemocných prokázaly klinicky relevantní pokles dávky GKS ve srovnání s placebovou skupinou u nemocných s vyšší dávkou GKS, ventilační parametry ale ovlivněny nebyly, pravděpodobně v důsledku již pokročilých ireverzibilních změn při OLA. Z dostupných alternativ jde o terapii s nejmenším rizikem vzniku nežádoucích účinků a nejlepší snášenlivostí, avšak s největšími náklady na léčbu.

Možnou příčinou, proč dosud provedené studie s alternativními preparáty u OLA neukázaly jednoznačně pozitivní efekt bez vedlejší toxicity podávaného léku, může spočívat v jejich designu. Tyto práce nerefletovaly odlišné patofyziologické a morfologické podklady jednotlivých subtypů OLA,

kteře byly posláze identifikovány (13). Podání uvedených alternativních léků bez ohledu na bližší poznání fenotypu OLA tedy mohlo přispívat k jejich příliš nespecifickému působení (14). Malé ovlivnění ventilačních parametrů lze pak vysvětlit mechanismem již fixované ireverzibilní obstrukce u OLA při dlouhotrvajícím zánětu.

Řešením do budoucnosti je léčba preparáty, které budou vycházet z aktuálních poznatků molekulární biologie. Perspektivní se ukazuje terapie specifickými protilátkami proti IgE, zejména u pacientů s OLA s převahou eosinofilů, kde lze pozorovat jak redukcí sérové koncentrace IgE, tak i snížení odpovědi na kontakt s inhalačními alergeny. Není však jasné, zda má tato léčba efekt u noneosinofilního OLA (38). Protilátky proti IL-5 sice vedly v klinickém použití při expozici inhalačním alergenům k redukcí eosinofilní odpovědi, ale již nebylo dosaženo klinického ovlivnění bronchospasmu. Klinické testy a další výzkum nyní probíhá s použitím solubilního receptoru proti IL-4, interferonu- γ , IL-10, IL-12, inaktivace NF- κ B, monoklonální protilátky proti adhesivním molekulám, DNA vakcíny ovlivňující rovnováhu imunitního systému ve prospěch Th1 imunity a další.

První výsledky naznačují, že ovlivnění komplikované cytokinové sítě imunopatogeneze AB z jednoho bodu nevede ke komplexnímu ovlivnění celého systému a klinickému zlepšení. Nejúčinnější léčbou AB by bylo použití takové látky, která bude blokovat více mediátorů nebo jejich účinky (29). Zda je možné takový preparát či jejich kombinaci sestavit, ukáže budoucnost.

8. KONCEPCE NÁRODNÍHO CENTRA PRO TĚŽKÉ ASTMA

Dobře vedená léčba pacientů s obtížně léčitelným astmatem vyžaduje zkušenosti, individuální přístup, dostupnost náročnějších vyšetřovacích metod a dobrou mezioborovou spolupráci. Tyto nemocné je obvykle nutné odeslat do specializovaného vyššího centra, které je schopno realizovat došetření komplikujících faktorů astmatu a posoudit další možnosti jeho léčby.

Tabulka 6

Národní centrum pro těžké astma	
Internet:	www.tezke-astma.cz
Email:	astma@centrum.cz
STÁVAJÍCÍ PRACOVIŠTĚ	
MUDr. Vratislav Sedlák	
Prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc. Plicní klinika a II. interní klinika, Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové tel./fax: 495 834 733, email: astma@centrum.cz , sedlak@fnhk.cz	
Prim. MUDr. Jan Chlumský	
Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč tel.: 261 082 372 (nebo 422), jan.chlumsky@ftn.cz	
Odb. as. MUDr. Milan Teřl, PhD.	
TRN klinika, Fakultní nemocnice, Třída Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory tel.: 377 402 716, email: terl@fnplzen.cz	
MUDr. Pavel Matuška	
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice, Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice tel.: 532 232 671, email: pmatusk@fnbrno.cz	
MUDr. Bronislava Novotná	
Klinika interní gastroenterologická, Fakultní nemocnice, Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice tel.: 532 231 111, email: bnovotna@fnbrno.cz	

Z těchto důvodů byla vytvořena struktura Národního centra pro těžké astma (NCTA). Hlavním posláním NCTA je koordinovat a zajišťovat speciální péči o pacienty s nejtěžšími formami astmatu, event. jejich koncentrace do vybraných klíčových pracovišť se zkušenostmi a dostupným vybavením pro management OLA (viz tab. 6). Spolupráce mezi odborníky NCTA v jednotlivých centrech bude probíhat formou konzultací na elektronické bázi (www.tezke-astma.cz). NCTA bude spravovat Český registr pacientů s obtížně léčitelným asthma bronchiale ve formě internetové databáze s chráněným přístupem pro pověřené osoby. Pacienti v této databázi budou figurovat pod kódy, bude zaznamenáván vývoj jejich zdravotního stavu a zjištěné komplikující faktory. Rozhodování o podání alternativní terapie OLA pak bude kolektivní díky spolupráci členů týmu NCTA. Vedení této databáze umožní zajistit pro všechny pacienty s OLA stejnou kvalitu léčby, došetření komplikujících faktorů astmatu a monitorování léčebné odpovědi pomocí moderních neinvazivních metod sledování aktivity zánětu dýchacích cest (analýza indukovaného sputa a vydechaného vzduchu). Bude možné lépe selektovat pacienty pro přístup k novým léčebným možnostem v rámci klinických zkoušek a farmakologických studií.

Struktura NCTA není v tuto chvíli považována za uzavřenou a předpokládáme rozšíření počtu center o další, která budou respektovat pravidla schváleného konsensu pro péči o pacienty s OLA a organizačního řádu NCTA.

Spádovým pneumologickým a alergologickým pracovištěm vzniká ve struktuře NCTA nový partner, který jim bude poskytovat supervizi nad léčbou a managementem OLA a ulehčí tak práci s nejkomplicovanějšími pacienty. Hlavním cílem NCTA je zlepšení kvality života pacientů s obtížně léčitelným asthma bronchiale.

SEZNAM VYŠETŘENÍ, KTERÁ JSOU PRACOVNÍŠTĚ NCTA SCHOPNA POSKYTOVAT NEBO ZABEZPEČIT

1. FN Hradec Králové

- nespecifický bronchokonstrikční test
- rhinomanometrii a nasální provokační test s lysin-ASA
- vyšetření statických ventilačních parametrů a TLCO
- spiroergometrii
- polysomnografii včetně EEG a záznamu infrakamerou
- ambulantní screening syndromu spánkové apnoe metodou SleepStrip
- bronchoskopie + BAL + imunofenotypizace BAT + el. mikroskopie klíčkové biopsie
- vyšetření buněčného rozpočtu indukovaného sputa
- vyšetření základních cytokinů v supernatantu indukovaného sputa ELISA testy
- vyšetření kondenzátu vydechaného vzduchu (malondialdehyd, nitrosothioly, pH, prostanoidy a další...)
- neinvazivní podpora ventilace
- pH metrie jícnu, gastrokopie, jícnová manometrie
- kompletní endoskopie vedlejších nosních dutin
- multislice CT, HRCT
- imunologie séra (kompletní autoimunitní markery, IgE, ECP, spec. IgE, autoprotilátky, parametry buněčné imunity)
- vyšetření cílů (a) sacharinový test, b) digitální vysokorychlostní mikroskopii (*in vivo*), c) ultrastrukturální vyšetření cílů – EM, d) potní test)

2. FTN Praha

- nespecifické bronchokonstrikční testy
- domácí monitorace dynamických ventilačních parametrů (zapůjčení AMOS 1)
- rhinomanometrie
- vyšetření statických ventilačních parametrů
- vyšetření TLCO
- vyšetření compliance, iPEEP
- vyšetření funkce dýchacích svalů
- spiroergometrie
- NEP
- neinvazivní podpora ventilace
- BRSK + imunoBAL
- vyšetření buněčného rozpočtu v indukovaném sputu
- vyšetření kondenzátu vydechaného vzduchu (pH, H₂O₂, a další)
- CT VDN
- endoskopické vyšetření VDN
- HRCT hrudi
- gastrokopie s odběrem vzorku nad a pod Z linií
- pH metrie
- imunologie séra (IgE, ECP, spec. IgE, autoprotilátky, buněčná imunita)
- vyšetření cílů v zástinu (odběr z nosní sliznice)

3. FN Plzeň

- nespecifické bronchokonstrikční testy (histamin, chlad, fyzická zátěž)
- specifické bronchokonstrikční testy (především profesní noxy, vyžaduje spolupráci s hygienou z místa bydliště pacienta a KPL), s možností provedení za hospitalizace
- kožní testaci některých nativních alergenů, event. přípravu jejich extraktů (pokud profesní, event. opět spolupráce s hygienou)
- rinomanometrie
- vyšetření statických ventilačních parametrů, vyšetření TLCO, compliance,
- BRSK + imunoBAL (CD3, 4, 8, HLA-DR a CD69, výhledově event. vyšetření ECP a některých cytokinů) + mykologie BAL
- neinvazivní a invazivní podpora ventilace, monitoraci a léčbu SAS
- CT VDN
- HRCT hrudi
- gastroscopie s odběrem vzorku nad a pod Z linií
- 24 pH metrie (ve spolupracujícím zařízení)
- imunologie séra (IgE, ECP, spec. IgE, autoprotilátky, buněčná imunita)
- mykologické vyšetření (vyšetření P', ale i Ag – BALTe, krev)

4. FN Brno-Bohunice

- nespecifické bronchokonstrikční testy
- rinomanometrie
- vyšetření statických ventilačních parametrů
- vyšetření TLCO
- vyšetření compliance
- spiroergometrie
- neinvazivní a invazivní podpora ventilace
- BRSK + imunoBAL
- vyšetření buněčného rozpočtu v indukovaném sputu
- CT VDN
- endoskopické vyšetření VDN
- HRCT hrudi
- gastroscopie s odběrem vzorku nad a pod Z linií
- pH metrie
- imunologie séra (IgE, ECP, spec. IgE, autoprotilátky, buněčná imunita)
- komplexní diagnostika a léčba ASA senzitivních astmatiků