



KAZUISTIKY
v alergologii
pneumologii a ORL

4 | **20**
22
ROČNÍK 19





Editorial

Karel Vízner

Mámivý přítel a nesnadný nepřítel

An alluring friend and a difficult enemy 1

Výstava / Exhibition

V kroužcích dýmu 8

Kazuistika / Case report

**Pavel Brož, Karel Černý, Lenka Brožová,
Rudolf Brož**

Křivka průtok-objem v diagnostice dušnosti – postačuje to?

**The flow-volume curve in the diagnosis
of dyspnoea – is it enough? 9**

Anotace / Annotation

**Adam Zdeněk et al. – Vzácné choroby provázené
hypergamaglobulinemií
a zánětlivými projevy 14**

Upoutávka / Invitation

XXVIII. Dny RAPPL 14

Kazuistika / Case report

Beáta Hutýrová, Mojmír Račanský

Terapie dupilumabem u těžkého alergického eozinofilního astmatu s četnými komorbiditami

**Dupilumab therapy of severe allergic eosinophilic
asthma with multiple comorbidities 15**

Článek / Article

**Anna Šmejkalová, Rastislav Maďar, Michala Lustigová, Pavlína Krollová,
Barbora Pelechová, Veronika Vejtasová, Lída Brunerová, Jana Urbanová,
Alexandra Romanová, Jan Brož**

**Optimální doba očkování proti chřipce nejen u pacientů
s diabetes mellitus**

Optimal time for influenza vaccination not only in diabetes patients 20

Anotace / Annotation

Lahoda Brodská et al. – Laboratorní vyšetření v klinické praxi 23

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Mepolizumab v terapii EGPA

Výsledky studie MIRRA

Mepolizumab in EGPA therapy

Results of the MIRRA study 24

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale u dětí

Další novinky z klinických studií – 2. díl

Dupilumab in the treatment of bronchial asthma in children

More news from clinical studies – part 2 26

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Sublinguální alergenová imunoterapie

Actair ve světle randomizovaných klinických studií

Sublingual allergen immunotherapy

Actair in the light of randomized clinical trials 28

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

**Fixní kombinace olopatadin/mometason furoát a příznaky alergické rinitidy u dětí
Výsledky klinické studie 301-305**

**Fixed combination of olopatadine/mometasone furoate and the symptoms
of allergic rhinitis in children**

Results of the clinical study 301-305 31

Kapitoly z historie / Chapters from history

Peter Vyšehradský

Hippokrates 460 – 370 pr. n. l. 33

POMOCNÍK

ALERGOLOGA A PNEUMOLOGA

2023

- aktuální a ověřené informace
- léky a technika dostupné v daném roce
- adresáře a kontaktní údaje



objednávejte na **www.geum.org**

Mámivý přítel a nesnadný nepřítel

Editorial

Kouření tabáku je v Americe doloženo už z doby 1000 let před naším letopočtem. Dlouho byl ale tabák spíše medicínou a rituálním prostředkem než běžnou poživatinou. Traduje se, že prvním Evropanem, který pravidelně kouřil tabák, byl Rodrigo de Jerez, jeden z Kolumbových námořníků. Údajně si po návratu do Španělska neopatrně zapálil na veřejnosti a díky inkvizici si za to odseděl tři roky natvrdo.

Za prvního českého kuřáka tabáku je považován Mikuláš Dačický z Heslova, který jej kouřil v dýmce. Josef II. dal základ modernímu státu (tedy takovému, který o nás ví vše, nic nás nenechá ve skutečnosti svobodně rozhodnout a vše nám masťně zdaní), takže v jeho době má původ nejen evidence komínů a povinná příjmení, ale také státní tabákový monopol (1783), aby nám kuřácká vášeň pěkně sypala do státní pokladny.

Od roku 1950 máme vědecky doloženo (a publikováno New England Journal of Medicine), že mezi kouřením a rakovinou plic existuje spojitost. Dnes už víme, že kouření tabáku je rizikovým faktorem téměř pro každou chorobu od CHOPN po impotenci. Konec konců, kdo chtěl vidět, viděl i před onou zlomovou a svým způsobem proslavenou statí v NEJM – článek o škodlivosti kouření tabáku najdete v Lancetu publikován už v roce 1858.

Ostatně i v tomto čísle našeho časopisu najdete referát o zajímavé čínské klinické studii, která na více než 120 000 dospělých mapuje souvislosti kouření, diabetu a kardiovaskulárních příhod. Podle některých údajů umírají ve světě v důsledku kouření ročně až 4 miliony lidí.

Mimochodem víte, že v ČR kouří 38–45 % mužů a 18–23 % žen? Je to hodně nebo málo? Je to méně než dříve, ale navzdory velmi agresivní státní protikuřácké kampani (zákazy kouření i propagace cigaret, vysoké daně a antireklama) i intenzivní lékařské osvětě je to stále mnoho. Osobně doufám, že v generaci našich dětí a vnuků to v budoucnu bude ještě významně méně.

19. a především 20. století by se směle dalo označit za století kouření. Kouření tabáku, ať již v podobě cigaret, doutníků či dýmky, mělo svůj hvězdný obraz ve filmu, literatuře, výtvarném umění, designu i módě. Velmi často za podpory skrytého sponzoringu tabákových firem. Svého času bylo kouření také projevem svobody, kreativity a odhození konvencí (kubističtí malíři, existencialističtí básníci) nebo emancipace. Této stránce kouření se dotýká reflexe výstavy v Národní galerii *V kroužcích dýmu*, kterou jsem si dovolil připravit také pro toto číslo Kazuistik.

Kouření tabáku je velmi demokratické a spojuje chudé i bohaté. Zasahuje nejen naši fyzickou podstatu ovlivněním receptorů v mozku, ale také naše emoce a city v podobě psychosociální závislosti. Tedy těžký kalibr a nesnadný nepřítel.

Krásný nový rok 2023
(pokud možno bez dýmu)



Karel Vízner
šéfredaktor

V kroužcích dýmu



Veletržní palác, kam Národní galerie umisťuje řadu svých výstav výtvarného umění, mi vždy přišel vizuálně nevlídný (korektně řečeno). Funkcionalistická budova (NG ji na svých stránkách označuje jako klenot) na nevzhledné ulici k návštěvě právě nevybízí. I uvnitř to koneckonců v některých zákoutích vypadá jako ve vyšetřovnách gestapa během protektorátu.

Ale vyplatí se zatnout zuby a občas vstoupit (placení nemalého vstupného připomínat nemusím, oni si vás zkásnou).

Kouření tabáku k nám do Evropy dorazilo počátkem 16. století. Po opatrných počátečních krůčcích zažilo obrovský rozmach v 19. a především 20. století. Za sebou nechalo miliony mrtvých. Zlovyk (či záliba – podle gusta) ustupuje z výsluní jen zvolna a pod velkým tlakem státní moci a veřejné osvěty, ale stále si vybírá svou daň.



Svého času však bylo kouření (dýmky, cigaret i doutníků) také výrazem modernity, odporu proti konvencím a zpodobněním tvůrčího ducha a požitku. Svou výraznou stopu tak zanechalo i ve výtvarném umění. A právě po této stopě vede výstava V kroužcích dýmu insta-lovaná ve Veletržním paláci Národní galerie v Praze. Josef Váchal, Josef Čapek, Emil Filla s cigaretou, Bohumil Kubišta, dýmky Pabla Picassa, Edouard Manet, Edvard Munch...

Karel Kubišta

Křivka průtok-objem v diagnostice dušnosti – postačuje to?

Pavel Brož, Karel Černý, Lenka Brožová, Rudolf Brož
Alergologie a imunologie s.r.o. Šumperk

Souhrn

Shrnujeme několik případů pacientů vyšetřovaných pro dušnost, kdy základní vyšetření bylo nutno doplnit o vyšetření bronchomotorických testů a měření ústních tlaků, a to z pohledu lékaře alergologa i spolupracujícího fyzioterapeuta.

Summary

The flow-volume curve in the diagnosis of dyspnoea – is it enough?

We observed several cases of patients with dyspnoea. In these cases, basic examination including spirometry had to be supplemented with bronchial provocation tests and oral pressures measurement, from the point of view of an allergologist as well as a physiotherapist.

Klíčová slova

- asthma bronchiale
- dušnost
- ústní tlaky
- fyzioterapie

Keywords

- bronchial asthma
- dyspnoea
- oral pressures
- physiotherapy

Úvod

Není nic objektivního na zjištění, že důkladná anamnéza, kvalitní fyzikální vyšetření a precizně provedená spirometrie jsou pro diagnózu i léčbu bronchiálního astmatu nepostradatelné. Nejsou ale vždy postačující.

Co dělat s pacientem, který své potíže neumí popsat, u kterého je omezená percepce obstrukce, parere, se kterým byl odeslán, je chudé na důležité údaje, fyzikální vyšetření je prakticky v danou chvíli normální a spirometrická křivka necharakteristická?

Někdy může pomoci bronchoprovokační test, ať už například metacholinem, který nám krom jiných informací dává vhled do pacientova vnímání obstrukce, nebo test fyzickou zátěží, kdy odlišíme námahou indukované astma od jiné dušnosti. Test metacholinem provádíme na systému Jaeger MasterScope s provokační jednotkou APS. Provokační test fyzickou zátěží provádíme dle standardního protokolu osmiminutovým během nebo zátěží na bicyklovém ergometru.

Asi od roku 2011 jsme naše portfolio vyšetření obohatili o vyšetření ústních tlaků. Zavést tuto metodu nás přiměly situace, kdy jsme vyšetřovali pacienta pro dušnost, a dostupné metody nedaly odpověď. Bývalo tomu například u pacientů s průduškovým astmatem, které bylo objektivně dobře kontrolováno, ale pacient byl dušný (a byly vyloučeny i jiné příčiny dušnosti). Bylo to ale také v situacích, kdy průduškové astma nebylo přítomno a lékaři různých odborností dávali od problému ruce pryč (naše to není!). Vyšetření ústních tlaků v těchto případech často přineslo vysvětlení problému.

Obrazně řečeno, při pátrání „Proč neteče voda zahradní hadici?“ jsme se posunuli od zjištění „Na hadici nikdo nestojí“ k otázce „Co je s pumpou?“

Vyšetření ústních tlaků má široké uplatnění nejen při vyšetřování pacientů s bronchiálním astmatem. Je na místě jej zvažovat také při dlouhodobé kortikoterapii nebo při svalových či neurologických onemocněních provázených dušností. Zde je dobře využitelné ke stanovení prognózy. Znalost hodnoty ústních tlaků je nezbytná ke správnému vedení fyzioterapie, zejména pokud jsou používány respirační pomůcky (Threshold IMT, Threshold PEP a další). K měření používáme modul systému MasterScope od firmy Jaeger.

Numerickou hodnotu ústních tlaků je nezbytné hodnotit spolu se sledováním charakteru dýchání, držení těla, souhybu ramen, hlavy a pohybu břišní stěny a žeber při dýchání. Jako další objektivní parametr měříme rozvíjení hrudníku ve třech rovinách obyčejným krejčovským metrem.

Práce s ústními tlaky nás přivedla k přesvědčení o nutnosti těsné spolupráce s fyzioterapeutem, který toho ovšem musí vyšetřit podstatně více a který zjistí souvislosti, jež nám do té doby unikaly.

Pro naše pacienty využíváme nejčastěji parametry maximální inspirační tlak (PI Max) a maximální expirační tlak (PE max).¹

Vyšetření ústních tlaků začíná klidovým dýcháním pacienta přes pneumotachograf s připojeným modulem pro ústní tlaky až do vyrovnání dechového vzoru.

Maximální inspirační tlak (PI max): Pacient je v klidovém dýchání vyzván k provedení maximálního výdechu. Aktivuje

se clona (shutter), přes ni se pacient snaží o maximální usilovný nádech po dobu minimálně tří sekund. Pak pokračuje v klidovém dýchání. Měření provádíme opakovaně s minutovými pauzami až dosáhneme 3–5 konzistentních hodnot.

Maximální expirační tlak (PE max): Vyšetření probíhá opět po zklidněním dýchání, pacienta vyzveme k maximálnímu klidnému nádechu. Aktivuje se opět clona, proti které pacient s maximálním úsilím vydechuje po dobu tří sekund. Měříme opakovaně jako při měření PI max.

Hodnoty ústních tlaků jsou udávány v absolutní hodnotě v kPa nebo v centimetrech vodního sloupce i v procentech náležitých hodnot. Při poklesu pod 80 % náležitých hodnot při opakovaném měření se tlaky považují za snížené.

Role sestry provádějící vyšetření je klíčová. Nezbytná je správná edukace pacienta před vyšetřením a motivování k maximálnímu úsilí v inspiriu a expiriu. Stejně jako při spirometrii je důležitý vzpřímený sed. Důležitou informaci poskytuje i opakované měření, které může zachytit vyšší unavitelnost svalů i průběh křivky (pacient „sprinter“, pacient „maratonec“).

Vzhledem k tomu, že aktivní fázi dýchání je zejména nádech, koreluje pokles PI max hlavně s predikcí negativního vývoje respiračních onemocnění. PE max odráží mimo jiné efektivitu expirace.

Měření ústních tlaků pacienta zatěžuje jen minimálně. Vyžaduje však klid na provedení a dobrou spolupráci pacienta i vyšetřujícího. Mnohdy je nutno měření opakovat s odstupem času než se dostaneme ke konzistentním výsledkům. Opakované měření umožní posoudit vývoj onemocnění a má význam i před zahájením respirační fyzioterapie, během ní a po jejím skončení k posouzení jejího efektu.

Několik situací, kdy bylo nutno sáhnout po některé z těchto vyšetřovacích metod, jsme zpracovali formou kazuistik.

Kazuistiky (Long story short)

Pacient I. – Není všechno astma, co přijde na alergologii

První pacient je muž, 43 let. Kouřil šest cigaret denně po dobu 12 let, nyní 12 let nekuřák. Je obézní, léčí se pro hypertenzi, diabetes mellitus 2. typu, gastroezofageální reflux a syndrom spánkové apnoe.

Pro dušnost při námaze byl vyšetřen na kardiologii včetně spiroergometrie, která byla přerušena pro slabost bez poklesu FEV₁ a pacient byl odeslán na alergologii k vyloučení astmatu. Objektívni vyšetření kromě obezity a zvýšeného krevního tlaku nevykazovalo žádné abnormality. Vyšetření plicní funkce standardní křivkou průtok-objem vykazovalo jen lehké snížení expiračních rychlostí, bronchodilatační test salbutamolem (Ventolin) byl negativní.

Vzhledem k žádosti odesílajícího lékaře jsme provedli i provokační test metacholinem. I tento test byl negativní, nebyla prokázána bronchiální hyperreaktivita.

Vzhledem k charakteru potíží jsme provedli vyšetření ústních tlaků, kdy byl zaznamenán signifikantní pokles – PI max 7,01 kPa, to jest 57 % n.h.; PE max 6,82 kPa, to jest 37 %

n.h. Při vyšetření pacient tlak neudržel, během opakování manévru hodnoty ústních tlaků klesaly.

Neprokázali jsme tedy bronchiální astma. Na potíží se krom komorbidit podílelo výrazné snížení ústních tlaků a snížená odolnost dýchacích svalů vůči zátěži. Pacienta jsme odeslali k fyzioterapeutovi. Doporučili jsme (s nadějí, že se tím někdo bude řídit) pátrat po další příčině svalové slabosti (endokrinopatie, metabolické onemocnění, myopatie, nedostatek vitamínu D).

Fyzioterapeut viděl problém z poněkud jiného úhlu. Škála onemocnění ukazovala na závažné nedostatky v pohybových aktivitách a životosprávě obecně, které mohly souviset s poklesem ústních tlaků. Obstrukční spánková apnoe, gastroezofageální reflux a diabetes velmi úzce souvisí s obezitou, při které se roztahuje břišní stěna a narušuje se tím zásadně mechanika dýchání, které se stává neefektivní. Tento pacient mohl své obtíže zmírnit přinejmenším redukcí tělesné hmotnosti, úpravou dechového vzoru a zlepšením fyzické kondice, zejména zařazením aerobní pohybové aktivity. Až poté by měl přijít silový trénink a nasazení odporových dechových trenažérů. Vhodnější je častější opakování cvičení s menší zátěží. V případě nadměrné silové zátěže se může stát trénink nejen neefektivním, ale i vyloženě kontraproduktivním.

Pacient II. – Dušnosti po covid-19 (?), plná čekárna podobných

Druhou pacientkou je žena, 65 let, nekuřačka.

Od dětství trpěla na opakované bronchitidy, v roce 2020 při gastroskopii zachycena bulbitida deformovaného bulbu duodena, léčí se s depresí.

V říjnu 2020 prodělala respirační infekci, PCR test na covid-19 byl negativní, za dva týdny si povšimla zhoršené tolerance námahy. Při vyšetření ve spádové TRN ambulanci mimo lehkého omezení periferních rychlostí při spirometrii byla veškerá provedená vyšetření s fyziologickým výsledkem. Byla zavedena léčba fixní kombinací flutikasonu a vilanterolu (Relvar Ellipta 184 µg/22 µg), pacientka ale žádný efekt nepozorovala. Prodělala i rozsáhlé vyšetření na kardiologii a provedená vyšetření včetně zátěžové perfuzní scintigrafie myokardu (SPECT) nevykázala žádnou abnormalitu. Posléze potíže ustoupily i bez léčby. V únoru 2022 prodělala covid-19 s bolestmi na hrudi. Opět nastoupily námahové dušnosti. Provedená vyšetření včetně CT angiografie plic byla normální. Při vyšetření u nás byl fyzikální nález úměrný věku, kromě zduřelé nosní sliznice, zvýšeného napětí a citlivosti paravertebálních svalů a kývačů.

Při vyšetření funkce plic spirometrií jen lehká redukce výdechových rychlostí, bronchodilatační test salbutamolem (Ventolin) byl negativní. Provedli jsme námahový test osmiminutovým během a nebyl prokázán pozátěžový bronchospasmus.

Při vyšetření ústních tlaků opět zachyceno snížení – PI max 4,77 kPa, to jest 68 % n.h.; PE max 6,29 kPa, to jest 47 % n.h.

Neprokázali jsme bronchiální astma jako příčinu dušnosti. Stejně jako v prvním případě jsme doporučili fyzioterapii.

Fyzioterapeut upozornil na roli psychosomatiky. Ve fyzioterapeutické praxi se u depresivních, anxiózních či vystresova-

ných pacientů setkává právě se zvýšeným napětím zejména paravertebrálních a šíjových svalů spolu s kývačem či skalenovými svaly. Tato svalová dysbalance obdobně jako u prvního případu negativně ovlivňuje mechaniku dýchání. Pohybová aktivita se zde opět ukazuje jako nezastupitelná nejen jako trénink dýchacích svalů a nástroj zlepšení kondice, ale i jako součást managementu deprese působením na systém endogenních opiátů. To může sekundárně napomoci i úpravě svalových dysbalancí.

Pacient III. – Dušnost jednoho pacienta nemusí mít jednu příčinu... past na lékaře

Třetím pacientem je opět žena, 67 let, nekuřačka.

Kdysi byla léčena pro chronickou rinosinuitidu a polinózu s přecitlivělostí na pelyněk. Symptomatická léčba byla plně efektivní. V 54 letech prodělala abdominální hysterektomii bez komplikací.

K nám ji přivedla dušnost při rychlejší chůzi, odeznívající delší dobu po zklidnění, provázená pocitem stažení na hrudi, a opakující se rýma a kašel. Již před příchodem k nám absolvovala kardiologické vyšetření včetně ergometrie s fyziologickým výsledkem. Objektivní vyšetření nevybočovalo z mezí normálu.

Při vyšetření funkce plic vykazovala křivka průtok-objem výrazně ploché inspirium, provedený bronchodilatační test salbutamolem (Ventolin) byl bez významné odpovědi.

Náamahový test osmiminutovým během zachytil významný pokles FEV₁ ve 14. minutě (o 20 %) a 18. minutě (o 22 %): pacientka udávala parestázie, kašel, pocit nedodechnutí. Objektivně se objevovaly pískoty ve výdechu. Po bronchodilataci salbutamolem (Ventolin) potíže i auskultační nález normalizovány a funkce plic se vracela k normě.

Při vyšetření ústních tlaků silně redukovány inspirační tlaky (PI max 4,43 kPa, to jest 41 % n.h.), zatímco expirační tlaky sice nadnormální (PE max 9,29 kPa, to jest 142 % n.h.), ale s velmi malou výdrží a zhoršováním při opakování (tlak udržela méně než 2 s, „sprinter“).

Zavedli jsme léčbu fixní kombinací kortikoidu a LABA, po stabilizaci bude vyšetření ústních tlaků opakováno a zvažována fyzioterapie. Je podstatné si uvědomit, že k vyšetření mechaniky dýchání by měla vést už zmínka o prodělané abdominální hysterektomii, po které nenásledovala žádná fyzioterapie k obnovení funkce posturálních svalů. Přitom by každá laparotomie měla vést k úvaze o indikaci fyzioterapie... kdyby bylo dosti fyzioterapeutů.

Pacient IV. – Dušná může být i astmatička aneb alergolog fušuje do fyzioterapie

Další pacientkou je opět žena, ve věku 51 let, nekuřačka.

V anamnéze má víceetážový vertebrogenní algický syndrom, obvyklý u pracovnic ve zdravotnictví, vleklé polyartralgie po očkování proti covid-19. Léčí se pro alergickou rýmu s přecitlivělostí na roztoče, pyl břízy, lísky, olše, travin a pelynku. Od 15 let trpí středně těžkým průduškovým astmatem s omezenou percepcí obstrukce. Úspěšně léčena fixní kombinací flutikasonu a vilanterolu (Relvar Ellipta 92 µg/22 µg).



Zdroj obrázku: archiv autorů

Udávala postupné zhoršení tolerance námahy v poslední době i při léčbě: zadýchávala se i při mírné námaze, klidové dušnosti nebyly.

Objektivní vyšetření kromě nálezů odpovídajícímu vertebrogennímu potížení a zduřelé sliznice nosu nevykazovalo žádné abnormality.

Při vyšetření funkce plic jsme zaznamenali jen lehkou obstrukci a výrazně plochou inspirační část křivky. Tento nález byl ale u pacientky stacionární. Ani normální hodnota vyšetřeno FeNO (35 ppb) problém nevysvětlila.

Vyšetřili jsme ústní tlaky. Zejména expirační tlak byl výrazně snížen (PE Max 4,1 kPa, to jest 28 % n.h.). Omezení inspiračního tlaku bylo méně výrazné (PI Max 4,5 kPa to jest 56 % n.h.). Výdrž byla nápadně omezená při vyšetření inspiračních i expiračních tlaků.

Vyšetřili jsme orientačně i mechaniku dýchání: pacientka vykazovala horní hrudní dýchání (rozvíjení 1,5 cm..0 cm..0 cm) a až paradoxní pohyb břišní stěny.

Měření jsme provedli již opakovaně. Pacientku jsme odeslali k rehabilitaci, do léčby zde zaveden Threshold (inspirační i expirační), který byl ale nastaven na vysokou hodnotu. Fyzioterapie byla zprvu neefektivní. Dle výsledků měření ústních tlaků jsme doporučili snížení nastavení Thresholdu přibližně na jednu třetinu původní hodnoty. Účinnost léčby se zlepšila, částečně se zlepšilo rozvíjení (1,5 cm..1,5 cm..1,5 cm), pacientka lépe tolerovala fyzickou aktivitu. Upravená fyzioterapie byla velkým přínosem a bude opakována. Pacientka je dobře motivována, v cvičení pokračuje doma.

Pacient V. – Cože, nějaké cvičení opravdu pomáhá?

Žena, 72 let, nekuřačka.

V mládí prodělávala opakované respirační infekce, v roce 1968 myokarditidu, léčí se pro hypertenzi, prodělala opakovaně akutní cévní mozkovou příhodu (ACMP) s dobrou rezolucí. Je sledována v TRN ambulanci pro fibrózní pozánětlivé změny v plicích hrotech.

V roce 1965 prodělala apendektomii a v roce 1989 operaci vejcovodů po srůstech. Od roku 1997 trpí na astma indukované respiračními infekcemi a chronickou rinosinuitidou bez průkazu senzibilizace na inhalační alergeny. Astma je mnoho let v remisi i bez pravidelné léčby. Koncem roku 2020 prodělala covid-19, RTG plic bylo normální, od ledna 2021 dušnosti,

wheezing, efekt salbutamolu (Ventolin) sporný, výrazné snížení tolerance námahy.

Při fyzikálním vyšetření jsme zaznamenali kromě zduřelé sliznice nosu též prodloužené expirium s pískoty a vrzoty.

Spirometrie zachytila střední obstrukci, provedený bronchodilatační test salbutamolem (Ventolin) neprokázal významnou reverzibilitu.

Zavedli jsme inhalační léčbu kombinací budesonid a formoterol a krátkou kúrou prednisonu. Při terapii zmizely klidové dušnosti. Výsledky spirometrie se zlepšily na úroveň lehké obstrukce. Nicméně trvaly netypické dušnosti provázené pocitem nedodechnutí a také horší tolerance námahy.

Laboratorní vyšetření zachytilo snížení vitamínu D (38 nmol/l).

Provedli jsme vyšetření ústních tlaků. První vyšetření zachytilo snížené inspirační a zejména expirační ústní tlaky (PI MAX 3,37 kPa, to jest 52 % n.h.; PE MAX 3,01 kPa, to jest 23 % n.h.).

Uzavřeli jsme jako případ dušnosti kombinované etiologie, na které se kromě exacerbace bronchiálního astmatu podílí i porucha mechaniky dýchání a nedostatek vitamínu D.

Pokračovali jsme v zavedené inhalační léčbě, podávali jsme vitamin D, byla zavedena fyzioterapie.

Při absenci klidových dušností pacientka spontánně vysadila inhalační léčbu, přetrvávala však lehká obstrukční porucha i dušnosti ve vazbě na větší námahu. Pacientka byla důrazně upozorněna na nutnost inhalační léčby a užívání vitamínu D (i když, jak říká, jí nic není).

Při vyšetření po skončení fyzioterapie ústní tlaky normalizovány: PI MAX 5,76 kPa, to jest 90 % n.h., PE MAX 13,04 kPa, to jest 103 % n.h.

Dnes je pacientka při pravidelné léčbě zcela bez potíží.

Z pohledu fyzioterapeuta je chybou, když je pacient po laparotomii ponechán bez fyzioterapie. Narušení břišní stěny a následné hojení jizvou a její další vývoj může do budoucna vést k bolestem zad i problémům s dýcháním. Tyto problémy se mohou nenápadně rozvíjet celé roky. Bylo by zajímavé ptát se i na stav trávení pacienta a ukotvení orgánů dutiny břišní.

Pacient VI. – Když se spojí revma a kortikoidy

Muž, 61 let, nekuřák.

Dlouhodobě léčen pro revmatoidní artritidu (dlouhodobě užívá methylprednisolon a sulfasalazin s povidonem, mimo to léčen substitucí hormonů štítné žlázy pro M. Hashimoto s hypofunkcí a polytopní vertebrogenní algický syndrom. Dlouhodobě symptomaticky léčen pro alergickou rýmu se senzibilizací na pyl trav, kopřivy a na roztoče. Tato léčba byla plně postačující.

HASHIMOTO HAKARU (1881–1934) – japonský chirurg. Narodil se v lékařské rodině ve vesnici Midau. V roce 1907 byl jedním z prvních absolventů lékařské fakulty na univerzitě Kyushu ve Fukuoka. V letech 1908 až 1912 pracoval na chirurgii s profesorem Miyake. Následně strávil tři roky v Berlíně, Göttingenu a Londýně. Po začátku I. světové války se vrátil do Japonska, připojil se k rodinné praxi a stal se úspěšným chirurgem. Jeho jméno je spojeno s Hashimotovou tyroiditidou, autoimunitním onemocněním štítné žlázy, způsobujícím její sníženou funkci. (zdroj informací: archiv redakce)

jící. K nám byl odeslán pro zhoršení tolerance námahy. Větší námahu limituje dušnost, která po námaze ustupuje, bez wheezingu a bez kašle. Udává ronchopatii.

Při objektivním vyšetření kromě známek artritidy pacient vykazoval depresivní ladění, nosní sliznice mírně zduřelá, dýchání zcela normální.

Vyšetření v TRN ambulanci (včetně RTG plic) nezachytilo žádné známky revmatického poškození plic.

Při spirometrii zaznamenána zcela normální křivka průtokobjem. Námahový test osmiminutovým během neprokázal pozátěžový bronchospasmus.

Bylo provedeno vyšetření ústních tlaků. Tentokrát byly výrazně oslabeny inspirační i expirační ústní tlaky: PI MAX 2,83 kPa, to jest 27 % n.h.; PE MAX 3,10 kPa, to jest 23 % n.h.

Zaznamenali jsme velmi omezené rozvíjení hrudníku: 1,5 cm..0,5 cm..0,5 cm.

Uzavřeli jsme jako dušnost následkem zhoršené mechaniky dýchání při systémovém onemocnění, léčbě glukokortikosteroidy a vertebrogenních potížích, bez průkazu bronchiálního astmatu jako příčiny potíží. Pacient byl odeslán na fyzioterapii a objednan k vyšetření spánkové apnoe. Doporučili jsme optimalizaci léčby revmatoidní artritidy s omezením používání systémových glukokortikoidů. Je nutno mít na paměti, že jejich dlouhodobé užívání může vést ke snížení svalové síly s následky i na zdatnosti dýchacích svalů. Dlouhodobá medikace systémovými glukokortikoidy je rovněž žádoucí indikací k vyšetření ústních tlaků.

Závěr

Na předložených kazuistikách je zřejmé, že problematika dušnosti nemůže být vždy uspokojivě vysvětlena vyšetřením běžné spirometrie. Bronchomotorické testy a vyšetření ústních tlaků a mechaniky dýchání se nám jeví jako užitečné nástroje pro diagnózu i vedení léčby, včetně fyzioterapie. Bohužel v mnohých regionech je kvalitní respirační fyzioterapie nedostupná.

Vyšetření ústních tlaků momentálně rozšiřujeme o vyšetření nosních tlaků, které je výrazně jednodušší na provedení a pro naše diagnózy postačuje. Zdravotní pojišťovny bohužel toto vyšetření alergologům odmítají hradit, provádíme jej tedy z čistého zájmu o věc.

Z hlediska fyzioterapeuta je nutné zdůraznit, že pro kvalitní spolupráci je nutné správné zadání terapie lékařem (v klinické praxi bývá velké množství FT poukazů na rehabilitaci vyplněno nesprávně či nedostatečně). Je to dáno nedostatečným povědomím o možnostech fyzioterapie. Důležitá je i následná aktivita ze strany fyzioterapeuta, který by (nejen) u pacientů s indikovanou respirační fyzioterapií měl odesílajícímu lékaři poskytnout alespoň nějakou formu zpětné vazby, včetně doporučení do budoucna (co cvičit, jak často, zda poslat znovu). Na místě je i zvednout telefon, zavolat odesílajícímu lékaři a upřesnit či doplnit s ním indikace na poukazu. Často není potřeba specializovaný respirační fyzioterapeut ani drahé pomůcky. Absolvent bakalářského studia fyzioterapie v České republice by měl disponovat znalostmi potřebnými k léčbě běžných pacientů s respiračními obtížemi.

Domníváme se, že zatímco nákladná léčba a drahé vyšetřovací metody mají dobře propracovanou metodiku, snaha vést pacienta ke zlepšení životního stylu, redukci obezity, úpravě stravy a pohybového režimu je nedostatečná a pacienti mnohdy odmítaná.

Poděkování

Rádi bychom touto cestou poděkovali doc. Mgr. Kateřině Neumannové Raisové, Ph.D. z FTK Univerzity Palackého Olomouc, která nás před 12 lety přivedla k zájmu o tuto problematiku a pomáhala nám vyšetření ústních tlaků zavádět.

Literatura

1. Sniff tests. In: ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Guideline. Am J Respir Crit Care Med 166, 4: 533–534, 2002.

MUDR. PAVEL BROŽ
Alergologie a imunologie s.r.o.
Palackého 1463/3
787 01 Šumperk

anotace

Adam Zdeněk et al.

Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy



Autoři monografie se zaměřili na problematiku vysokých hodnot bílkovin. Kniha je rozdělena na dvě „základní“ části. V prvních dvou kapitolách autoři rozvedli diferenciální diagnostiku hypergamaglobulinemie a s ní spojené hyperproteinemie a zvýšené sedimentace erytrocytů. Je zde kladen důraz na klinické projevy hypergamaglobulinemie, na příčiny zvýšených koncentrací monoklonálních imunoglobulinů a také na studie, ve kterých byly analyzovány příčiny vysokých hodnot polyklonálních imunoglobulinů. Autoři zde také uvedli stručný systematický přehled chorob s polyklonální hypergamaglobulinemií. Druhá kapitola je věnována laboratorní diagnostice, kde je popsána interpretace výsledků ze základního screeningového testu, z elektroforézy bílkovin či ze stanovení koncentrace imunoglobulinů. Všechny kapitoly jsou doplněny o vzorce, obrázky, schémata, prognostické grafy a také o tabulky zobrazující referenční meze.

Druhá polovina knihy je zaměřena na choroby, které jsou provázeny zvýšenou hodnotou polyklonálních imunoglobulinů a na monoklonální imunoglobulinem asociovaná onemocnění. Castlemanova choroba (unicentrická i multicentrická), onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4, retroperitoneální fibróza a nemoc Rosai-Dorfman-Destombes jsou onemocnění asociovaná právě vysokou hodnotou polyklonálních imunoglobulinů. V této specializované části autoři stručně shrnuli etiologii onemocnění, stanovení diagnózy dle mezinárodních kritérií, průběh onemocnění a také přehled léčiv. V závěru druhé části se autoři zaměřili na monoklonální imunoglobulinem a asociovaná onemocnění. Pozornost byla upřena především na syndrom Schnitzlerové, Waldenströmovu makroglobulinemii a také na plazmocelulární malignity.

Knihu zajisté ocení medicí, alergologové, imunologové, onkologové a další obory vystupující na poli medicíny.

GRADA Publishing, Praha, 2022, 167×240, 336 stran, ISBN 978-80-271-3709-1, cena tištěné knihy 552 Kč, cena E-knihy 469 Kč.

Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

XXVIII. Dny RAPPL

12.–14. ledna 2023

Horské lázně Karlova Studánka

www.horskelazne.cz

WWW.KAZUISTIKY.CZ

Terapie dupilumabem u těžkého alergického eozinofilního astmatu s četnými komorbiditami

Beáta Hutýrová^{1,2}, Mojmír Račanský^{1,2}

¹Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

²Ústav imunologie, LF UP Olomouc

Souhrn

Alergické eozinofilní astma je často asociováno s dalšími alergickými i jinými onemocněními charakterizovanými výskytem zánětu typu 2. Toto sdělení uvádí kazuistiku 35letého muže, který od raného dětství trpí těžkým alergickým astmatem, generalizovanou formou atopické dermatitidy, alergickou rinitidou, potravinovými a lékovými alergiemi, které se v dospělosti zkomplikovaly ještě výskytem chronické rinosinusitidy s nosní polypózou.

Pro časté těžké exacerbace astmatu byl pacient indikován k biologické léčbě dupilumabem – monoklonální protilátkou proti α podjednotce receptoru pro interleukin (IL)-4, která je sdílena receptorem pro IL-4 i IL-13. Téměř dva roky trvající léčba je velmi úspěšná a vedla k výraznému zlepšení kvality života pacienta a projevů nejenom astmatu, ale i dalších přidružených onemocnění.

Summary

Dupilumab therapy of severe allergic eosinophilic asthma with multiple comorbidities

Allergic eosinophilic asthma is often associated with further allergic and other diseases characterized by the occurrence of type 2 inflammation. This article presents a case report of a 35-year-old man suffering from severe allergic asthma, generalized atopic dermatitis, allergic rhinitis and food and drug allergies since early childhood, which were complicated in adulthood by the occurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.

Due to frequent severe asthma exacerbations, the patient was indicated for biologic therapy with dupilumab, a monoclonal antibody against the interleukin (IL)-4 receptor subunit α shared by both IL-4 and IL-13 receptors. Nearly two years of treatment have been very successful and has led to a significant improvement in the patient's quality of life and symptoms of not only asthma but also other comorbidities.

Klíčová slova

- těžké asthma bronchiale
- atopická dermatitida
- chronická rinosinusitida s nosní polypózou
- biologická léčba
- dupilumab

Keywords

- severe bronchial asthma
- atopic dermatitis
- chronic rhinosinusitis with nasal polyposis
- biological therapy
- dupilumab

Úvod

Bronchiální astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které postihuje celosvětově více než 300 milionů jedinců.^{1,2} Je to heterogenní onemocnění, u kterého jsou na základě klinických, demografických nebo patofyziologických charakteristik rozlišovány různé endotypy a fenotypy nemoci.¹ Podle přítomnosti zánětu typu 2 (eozinofilního) jsou definovány dva základní endotypy astmatu: T2 (type 2) astma a non-T2 astma.³ Fenotypických klasifikací je několik, ale v České republice je používána klasifikace rozlišující astma na tři základní fenotypy: 1. eozinofilní alergický, 2. eozinofilní nealergický, 3. non-eozinofilní.^{1,4} Zejména T2 astma bývá často asociováno s dalšími komorbiditami spojenými se zánětem typu 2 – atopickou dermatitidou, alergickou rinitidou, chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou a dalšími.^{1,5}

Přibližně 5–10 % pacientů s astmatem má těžké astma, které je definováno jako astma vyžadující léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů v kombinaci s dalším preventivním antiastmatikem (dlouhodobě působící β_2 -mimetika a anticholinergika, antileukotrieny, teofyliny) a/nebo systémovou kortikoterapií, aby se zabránilo tomu, že astma bude „nekontrolované“, nebo zůstává „nekontrolované“ i přes tuto terapii.⁶ Část jedinců s těžkým astmatem trpí nejzávažnější formou onemocnění, tj. těžkým refrakterním astmatem (TRA), u kterého i přes maximální standardní terapii není dosaženo kontroly z důvodu tíže samotného patologického procesu nemoci.⁴ Rozlišování endotypů a fenotypů astmatu nabývá na významu zejména u těchto pacientů, pro které je velkou nadějí biologická léčba. Již několik let je dostupná biologická léčba používána u alergického nebo nealergického eozinofilního T2 astmatu. Poslední monoklonální protilátkou schválenou pro léčbu těžkého re-

frakterního astmatu, která získala úhradu z veřejného zdravotního pojištění od 1. března 2022, je dupilumab.^{7,8}

Dupilumab je humánní monoklonální IgG4 protilátka proti α podjednotce receptoru pro IL-4 (IL-4Ra). IL-4Ra podjednotka je sdílena v heterodimerickém receptorovém komplexu pro cytokiny IL-4 i IL-13. Vazbou dupilumabu na IL-4Ra dochází k bloádě signalizační kaskády obou cytokinů a přerušení rozvoje zánětu typu 2.^{8,9}

V klinických studiích u pacientů s těžkým astmatem bylo zjištěno, že dupilumab snižuje počet exacerbací astmatu nezávisle na biomarkerech zánětu typu 2. Avšak u pacientů s hladinou eozinofilů ≥ 300 buněk/ μ l v periferní krvi nebo zvýšenou hodnotou FENO ≥ 25 ppb byl tento efekt výraznější. U nemocných léčených dlouhodobě perorálními kortikosteroidy byla prokázána signifikantní redukce dávky nebo úplné vysazení SKS při terapii dupilumabem.^{8,10,11} U pacientů s atopickou dermatitidou (AD) spojenou s výskytem alergického astmatu a alergické rinokonjunktivitidy byl prokázán výrazný benefit léčby dupilumabem.¹²

Kazuistika

Pacient narozený v roce 1984 byl odeslán v roce 2019 na Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Olomouc pro těžké refrakterní bronchiální astma s recidivujícími exacerbacemi. Nemocný byl nekuřák a pracoval jako zámečník. Jeho rodinná anamnéza byla pozitivní s výskytem bronchiálního astmatu u matky a atopické dermatitidy u sestry.

V rámci atopického pochodu došlo u pacienta od raného dětství k postupné manifestaci těžké generalizované formy atopické dermatitidy, potravinové alergie, bronchiálního astmatu a celoroční alergické rinokonjunktivitidy se sezonním zhoršováním v jarním a letním období. Nemocný měl časté recidivující infekty dýchacích cest, zejména sinusitidy. V dětství prodělal i anafylaktické reakce po konzumaci lískových a vlašských ořechů a po bodnutí hmyzem. Po užívání penicilinu měl kožní exantém. V dětství pacient absolvoval velmi časté hospitalizace a lázeňské pobyty pro těžké exacerbace astmatu i atopické dermatitidy s nutností nasazení systémové kortikoterapie (SKS). V dospělosti se z komorbidit přidala i chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP), pro kterou musel ve 28 letech podstoupit endoskopickou endonazální chirurgickou operaci (FESS). Dále měl lehkou epilepsii, která byla stabilizována při antiepileptické terapii. Po přechodném částečném zlepšení stavu pacienta v dospělosti došlo od 34 let k výraznému zhoršení kontroly astmatu s opakovanými těžkými exacerbacemi astmatu (2× za rok), atopické dermatitidy i CRSwNP. Pacient opakovaně užíval SKS i antibiotickou léčbu.

Při vstupním vyšetření na našem oddělení byla u nemocného laboratorně prokázána eozinofilie v periferní krvi (620 buněk/ μ l), vysoké hladiny eozinofilního kationického proteinu (90 μ g/l) a celkového imunoglobulinu E (IgE) (≥ 1 190 IU/ml), dle alergen specifických IgE polyvalentní senzibilizace na inhalační (pyly jarních stromů, travin, plevelů, roztoče, zvířecí

srst, šváby, plísně *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*), potravinové alergen, hmyzí jedy (včela, vosy) a léky (penicilin). Dále byly zjištěny známky dysbalance buněčné imunity se snížením CD8+ T lymfocytů ($0,156 \times 10^9$ /l) a NK (natural killer) buněk ($0,056 \times 10^9$ /l). Screeningový panel autoprotilátek byl negativní. Spirometrickým vyšetřením byla prokázána lehká obstrukční ventilační porucha (usilovně vydechnutý objem za první sekundu FEV₁ 74 %), vyšetření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FENO) bylo v mezích normy (9 ppb – parts per billion).

Pacient byl léčen vysokými dávkami inhalačních kortikoidů v kombinaci s dlouhodobě působícími β_2 -sympatomimetiky a anticholinergiky, dále antihistaminiky a topickými kortikosteroidy. Vzhledem k tomu, že pacient nesplňoval kritéria pro biologickou léčbu dostupnou v té době, byl zařazen do fáze III klinického hodnocení léku – perorálního antagonisty receptoru pro prostaglandin D2. I přes tuto léčbu se stav nemocného dále zhoršoval. U pacienta došlo ke vzniku pěti těžkých exacerbací astmatu s nutností nasazení SKS na dobu více než sedmi dnů za 12 měsíců. Exacerbace astmatu byly nejčastěji na podkladě infekce dýchacích cest. Pacient měl taktéž těžkou formu atopické dermatitidy vyžadující léčbu lokálními a občas i systémovými kortikoidy. Recidiva nosní polypózy nebyla prokázána, ale nemocný měl celoroční perzistující symptomy chronické rinosinusitidy s akutními infekčními exacerbacemi. V roce 2020 bylo u nemocného vzhledem k vyčerpání všech možností standardní léčby požádáno o úhradu biologické léčby dupilumabem (léčivý přípravek Dupixent, Sanofi/Regeneron) dle §16 Zákona o zdravotním pojištění. Léčba byla schválena revizním lékařem zdravotní pojišťovny.

U pacienta byla zahájena terapie léčivým přípravkem Dupixent. Byla podána úvodní dávka 600 mg s.c., dále 300 mg s.c. v intervalu ≈ 14 dnů. Při zahájení léčby byl pacient výrazně symptomatický s projevy astmatu pod nedostatečnou kontrolou, závažné formy atopické dermatitidy a chronické rýmy. Hodnoty ACT (Asthma Control Test) byly 5 bodů, EASI (Eczema Area and Severity Index) 41,2 bodů. Pro recidivující infekce dýchacích cest a poruchu buněčné imunity byla přidána ještě terapie transfer faktorem připraveným z leukocytů periferní vepřové krve.

Pacient je v současnosti léčen již 24 měsíců dupilumabem. V průběhu této doby došlo již velmi brzy k významnému zlepšení kontroly astmatu (ACT 25 bodů), téměř kompletní remisi kožních změn v rámci atopické dermatitidy a zlepšení příznaků CRSwNP. Pacient neměl žádnou exacerbaci astmatu a neuzíval systémové kortikoidy. Stran AD se jenom občas objevuje erytém v oblasti obličeje, lokální kortikoidy používá výjimečně. Průběh léčby byl zejména v prvním roce terapie dupilumabem komplikován výskytem konjunktivitidy a občasných infekcí dýchacích cest, které však měly lehký průběh a neprogredovaly do exacerbace astmatu jako v minulých letech. U nemocného v současnosti přetrvává pouze mírná zadní rýma bez obstrukce nosu a spirometricky lehká obstrukční ventilační porucha (FEV₁ 78 % n.h.).

Tab. 1: Terapie dupilumabem u astmatu a atopické dermatitidy

Diagnóza	Věk	Dávkování	Úhradová kritéria
těžké refrakterní astma	≥ 18 let	úvodní dávka 400–600 mg s.c., dále 200–300 g s.c. à 2 týdny	nekuřák hladina eozinofilů v krvi ≥ 300/μl* ≥ 4 těžké exacerbace# a/nebo terapie perorálními kortikosteroidy ≥ 6 měsíců#
těžká forma atopické dermatitidy ^s	6–17 let ≥ 18 let	podle tělesné hmotnosti úvodní dávka 600 mg s.c., dále 300 mg s.c. à 2 týdny	maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby (fototerapie nebo balneoterapie) nevedly ke kontrole onemocnění selhání, intolerance nebo kontraindikace konvenční systémové imunosupresivní terapie (mimo systémové kortikosteroidy)

*za posledních 12 měsíců před zahájením léčby dupilumabem nebo terapie perorálními kortikosteroidy

#za posledních 12 měsíců před zahájením léčby dupilumabem

^shodnoceno podle skóre EASI (Eczema Area Severity Index)

Tab. 2: Terapie dupilumabem u chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP)

Diagnóza	Věk	Dávkování	Indikační kritéria
těžká CRSwNP	≥ 18 let	úvodní dávka 300 mg s.c., dále 300 g s.c. à 2 týdny	pacienti s bilaterálními nosními polypy po endoskopické operaci, kteří splňují alespoň 3 kritéria z 5: 1. průkaz zánětu typu 2 (eozinofilie v periferní krvi ≥ 250/μl, eozinofily v tkáni nosních polypů ≥ 10/hpf, celkové IgE v séru ≥ 100 UI/ml) 2. potřeba SKS ≥ 2×/rok nebo > 3 měsíce dlouhodobé SKS 3. signifikantní snížení kvality života (SNOT-22 ≥ 40) 4. signifikantní ztráta čichu 5. bronchiální astma vyžadující pravidelnou léčbu IKS

HPF – high power field
SKS – systémová kortikoterapie

SNOT – Sino-Nasal Outcome Test
IKS – inhalační kortikosteroidy

Diskuse a závěr

Ústředním motivem a patofyziologickým základem onemocnění v případě uváděného pacienta je zánět typu 2. Za fyziologických okolností slouží zánět typu 2 k obraně organismu před mnohobuněčnými parazity. Může však být i patofyziologickým procesem, který se rozvíjí u řady nemocí.^{13,14} Nejznámější jsou alergická onemocnění vznikající po kontaktu organismu s alergenem, např. alergické bronchiální astma, alergická rinitida, potravinová alergie. U atopické dermatitidy, chronické rinosinuitidy s nosní polypózou, eozinofilní ezofagitidy nebo chronické spontánní kopřivky však také nacházíme charakteristiky zánětu typu 2 (eozinofilii a/nebo vysoké hladiny IgE), ačkoliv tato onemocnění nejsou považována za alergická. Zánět typu 2 vede ke vzniku nebo prohloubení bariérové dysfunkce epitelu, k poškození a remodelaci tkání a orgánů, v jejichž důsledku vznikají typické symptomy jednotlivých onemocnění.^{13–15}

U zánětu typu 2 dochází k produkci klíčových cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13, které vedou k aktivaci B lymfocytů, žírných buněk, bazofilních a eozinofilních granulocytů. Tyto cytokiny jsou tvořeny zejména pomocnými Th2 lymfocyty nebo přiroze-

nými lymfoidními buňkami typu 2 (ILC2). IL-4 a IL-13 mají řadu synergických účinků. Diferencované Th2 lymfocyty pod vlivem IL-4 a IL-13 podporují zrání B lymfocytů a izotypový přesmyk na tvorbu IgE a IgG4. Dále se IL-4 a IL-13 podílejí na porušení epiteliální bariéry snížením epitelové junkční integrity a zvýšením junkční permeability, aktivují endoteliální buňky a přispívají k migraci Th2 lymfocytů, ILC2 buněk a eozinofilů indukci tvorby chemokinů. IL-5 je růstovým faktorem eozinofilů, který je důležitý pro vývoj, diferenciaci, aktivaci a přežívání eozinofilů ve tkáních.^{13–15}

Dupilumab, monoklonální protilátka proti IL-4Ra blokující účinky IL-4 i IL-13, je velkým přínosem v léčbě onemocnění se zánětem typu 2.⁹ První nemocí, pro kterou byla schválena terapie dupilumabem, byla atopická dermatitida. V současnosti je dupilumab indikován k léčbě těžkého T2 astmatu (od 6 let), těžké atopické dermatitidy (od 6 let) a těžké chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (od 18 let).⁷ Pro těžké refrakterní eozinofilní astma u dospělých a atopickou dermatitidu u pacientů od 6 let jsou již stanovena úhradová kritéria léčby dupilumabem (tab. 1). Pro CRSwNP (tab. 2) a těžké refrakterní astma u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let nejsou zatím sta-

noveny podmínky úhrady léčivého přípravku z veřejného zdravotního pojištění, avšak u indikovaných pacientů je možná úhrada na základě §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.⁷

Tato kazuistika je příkladem pacienta s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem s četnými komorbiditami podmíněnými zánětem typu 2 – atopickou dermatitidou, CRSwNP a dalšími alergickými nemocemi. Terapie dupilumabem cíleně zasahuje patofyziologický proces podmiňující rozvoj těchto onemocnění. V klinické praxi vidíme jeho zcela zásadní terapeutický přínos zlepšující kvalitu života pacienta a vedoucí k významné redukci projevů až klinické remisi astmatu, atopické dermatitidy nebo CRSwNP.

Literatura

1. 2022 GINA MAIN REPORT. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for asthma, 2022. (online: <https://ginasthma.org/gina-reports/>) [cit. 25. 9. 2022]
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 5, 9: 691–706, 2017.
3. Stokes, J. R., Casale, T. B. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 117, 2: 121–125, 2016.
4. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM, 2015.
5. Paller, A. S., Spergel, J. M., Mina-Osorio, P., Irvine, A. D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol* 143, 1: 46–55, 2019.
6. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 2: 343–373, 2014.
7. Státní ústav pro kontrolu léčiv – online dokumenty. (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238483&tab=prices>) [cit. 20. 9. 2022]
8. Brusselle, G. G., Koppelman, G. H. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 386, 2: 157–171, 2022.
9. Matsunaga, K., Katoh, N., Fujieda, S. et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int* 69, 2: 187–196, 2020.
10. Wenzel, S., Ford, L., Pearlman, D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 368, 26: 2455–2466, 2013.
11. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 388: 31–44, 2016.
12. Netti, E., Patella, V., Lombardo, C. et al. Efficacy of dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. *Allergy* 75, 10: 2653–2661, 2020.
13. Gandhi, N. A., Bennett, B. L., Graham, N. H. M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 15, 1: 35–50, 2016.
14. El-Naccache, D. W., Haskó, G., Gause, W. C. Early Events Triggering the Initiation of a Type 2 Immune Response. *Trends Immunol* 42, 2: 151–164, 2021.
15. Huttyrová, B. Dupilumab – unikátní způsob léčby zánětu typu 2. *Alergie* 24, 1: 44–49, 2022.

MUDR. BEÁTA HUTYROVÁ, PH.D.
Oddělení alergologie a klinické imunologie
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: beata.hutyrova@fnol.cz

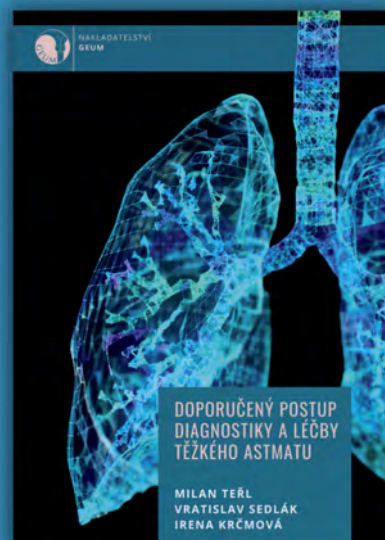
Článek vznikl za podpory společnosti sanofi-aventis, s.r.o.
MAT-CZ-2201017-1.0-09/2022

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu

Milan Teřl, Vratislav Sedlák, Irena Krčmová

nová publikace dostupná začátkem roku 2023

 www.geum.org



Optimální doba očkování proti chřipce nejen u pacientů s diabetes mellitus

Anna Šmejkalová¹, Rastislav Maďar², Michala Lustigová^{3,4}, Pavlína Krollová¹, Barbora Pelechová¹, Veronika Vejtasová⁵, Lída Brunerová⁶, Jana Urbanová⁶, Alexandra Romanová¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Lékařská fakulta OU, Ostrava

³Státní zdravotní ústav, Praha

⁴Přírodovědecká fakulta UK, Praha

⁵Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁶Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Očkování proti chřipce je doporučováno především dospělým starším 65 let, dětem ve věku 6 měsíců až 5 let, těhotným ženám, pacientům s chronickým onemocněním, zdravotnickým pracovníkům a těm, kteří přicházejí s těmito rizikovými skupinami do kontaktu. Cílem očkování je zamezit infekci a především snížit riziko závažných komplikací. Doba optimálního načasování očkování proti chřipce je ovlivněna faktory jako doba nástupu a konce chřipkových epidemií, rychlost tvorby protilátek a jejich úbytku s ohledem na individuální typy viru chřipky a rozdílné, zejména starší, věkové kategorie. Září až listopad jsou vyhovující měsíce pro očkování zdravých jedinců. Očkování osob starších 65 let by k zajištění maximální ochrany na chřipkovou sezónu kvůli pomalejší tvorbě a rychlejšímu úbytku protilátek mělo být provedeno v říjnu. V České republice by se především mělo zvyšovat povědomí o závažnosti onemocnění a významu dobře načasovaného očkování.

Summary

Optimal time for influenza vaccination not only in diabetes patients

Influenza vaccination is recommended for adults over the age of 65, children aged 6 months to 5 years, pregnant women, patients with chronic illnesses, healthcare professionals and those who come into contact with these high-risk groups. The aim of vaccination is to prevent infection and mainly to reduce the risk of serious complications. The optimal timing of the influenza vaccination is determined by factors such as the time of onset and end of influenza outbreaks, the rate of antibody production and their waning with regard to specific types of the influenza virus as well as different, especially older, age groups. September to November are optimal months for vaccinating healthy individuals. In order to ensure maximum protection for the influenza season, vaccination of people over 65 years of age should be carried out in October due to slower production and a faster decrease of antibodies. In the Czech Republic there should primarily be an increase in awareness of the severity of the disease and the importance of well-timed vaccination.

Klíčová slova

- chřipka
- očkování
- diabetes
- vyšší věkové kategorie
- těhotné ženy
- chronická onemocnění

Keywords

- influenza
- vaccination
- diabetes
- older age groups
- pregnant women
- chronic illnesses

Úvod

V České republice zemřelo v souvislosti s chřipkou v typických chřipkových epidemiích v předcovidovém období ročně přibližně 1 500 osob.¹

WHO doporučuje každoroční očkování proti chřipce prioritně dospělým starším 65 let, dětem ve věku 6 měsíců až 5 let,

těhotným ženám ve kterékoli fázi těhotenství, pacientům s chronickým onemocněním (asthma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, endokrinní, ledvinná, jaterní, kardiovaskulární, neurologická, metabolická onemocnění včetně diabetes mellitus a imunodeficience) a zdravotnickým pracovníkům.² Dále je očkování doporučováno těm, kteří přicházejí s těmito rizikovými skupinami do kontaktu.³

Cílem očkování je zamezit infekci, a především snížit riziko závažných, život ohrožujících komplikací (pneumonie, akutní syndrom dechové tísně (ARDS), Guillain-Barre syndrom, pochřipková encefalitida nebo encefalopatie, myokarditida, rhabdomyolýza, tromboembolická nemoc, sepse) a závažné dekompenzace preexistujícího základního onemocnění).⁴

Proočkovanost v roce 2013 byla v české populaci nad 45 let věku 12,4 %⁵, v rámci celkové populace se pohybuje pod 10 %.

Epidemie covid-19 a pravděpodobně s ní související epidemiologická opatření vedla k významnému snížení incidence chřipkového onemocnění v sezóně 2020/2021 v USA i globálně. V USA byl podíl prokázaného chřipkového viru v materiálu od nemocných s respiračním onemocněním 0,2 %, zatímco v předchozích třech sezónách se pohyboval mezi 26,2 a 30,3 %.⁶ Aktuální metaanalýza studií věnovaných koinfekci covid-19 s chřipkou neprokázala zvýšenou letalitu a mortalitu u těchto pacientů, ale autoři poukázali na variabilitu tohoto vztahu v různých regionech a doporučili se závěry vyčkat na výsledky dalších studií. Komplexní popis vztahu mezi onemocněním covid-19 a chřipkou přesahuje rámec tohoto článku, proto se mu detailněji nevěnujeme.⁷

Článek je věnován optimální době pro očkování proti chřipce, za kterou je rámcově dlouhodobě považováno období září až listopad, nicméně existují specifika pro různé subpopulace. Faktory, které optimální dobu ovlivňují, jsou zejména období chřipkových epidemií, výkonnost imunitního systému očkováného a tím pádem kvantita a rychlost tvorby protilátek.

Období chřipkových epidemií

Chřipkové epidemie na severní polokouli většinou probíhají v měsících listopad až duben. Nejvyšší chřipková aktivita trvá obvykle 5–13 týdnů s vrcholem nejčastěji v měsících leden a únor. Poslední sezóny chřipkové epidemie (2016–2020) v Evropě začínaly mezi 45. a 49. týdnem roku a skončily do 19. týdne roku následujícího s epidemickou chřipkovou aktivitou od poloviny prosince do konce března (schematicky na obr. 1). Během těchto let se doba trvání epidemie postupně zkracovala z 27 na 20 týdnů (2016/17: 27 týdnů; 2019/20: 20 týdnů). Doba nejvyšší aktivity oscilovala mezi 5 a 12 týdny (2016/17: 5 týdnů; 2017/18: 12 týdnů; 2018/19: 11 týdnů; 2019/20: 10 týdnů). Sezóna 2019/20 ještě nebyla výrazně ovlivněna epidemií covid-19, protože protiepidemická opatření se v ČR objevila až v polovině března. Sezóna 2020/21 již zřejmě v souvislosti s epidemií covid-19 byla velmi neobvyklá. Během ní byla registrovaná chřipková aktivita na stejné nebo pod úrovni intersezónní incidence. V EU nebyly nahlášeny žádné hospitalizace ani úmrtí na chřipku. Pravděpodobně tak tomu bylo kvůli epidemiolo-

Obr. 1: Vizualizace průběhu chřipkových sezón 2016/17–2019/20 v Evropě (sestaveno podle: www.ecdc.europa.eu)⁸

průběh sezóny

celkový stav jedince, jeho věk, komorbidity, zejména imunosuprese, vakcinační anamnéza a předchozí infekce virem chřipky.¹⁰

Systematické review v časopise *Journal of Infectious Diseases* z roku 2018 hodnotilo účinnost vakcíny v sezónách 2009–2016 a prokázalo odpovídající klinický dopad poklesu protilátek. Účinnost vakcíny se výrazně snižuje během 180 dní po očkování. Časové období po očkování bylo rozděleno na dva intervaly: 15–90 dní a 91–180 dní. Byl hodnocen rozdíl v poklesu účinnosti vakcíny mezi těmito intervaly. Výrazný pokles v efektivitě v druhém sledovaném období byl pozorován pro virus subtypu A/H3 (rozdíl VE, –33; 95% CI: –57 až –12) a typu B (rozdíl VE, –19; 95% CI: –33 až –6). Pokles byl také pozorován u subtypu A/H1, ale nebyl statisticky významný (rozdíl VE –8; 95% CI: –27 až 21). Snižující se účinnost vakcíny během chřipkové epidemie by mohla souviset i s objevem nových mutací, které nebyly známy během vývoje vakcíny.¹¹

V dalších studiích byly porovnávány geometrické průměry titrů (GMT) a séroprotektive titry hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI titry) v závislosti na věku očkováných. Sledovaly se hodnoty protilátek před očkováním a 1, 6 a 12 měsíců po očkování. Ukázalo se, že krátce po očkování se u jedinců všech věkových skupin vytvořilo dostatečné množství protilátek dle kritérií European Medicines Evaluation Agency (HI titry > 1 : 40) proti všem subtypům viru, což zajišťuje dostatečnou ochranu proti onemocnění. Ovšem u dospělých starších 50 let se během šesti měsíců množství protilátek rychle snížilo a jen hraničně dosahovalo ochranné úrovně.^{12,13}

Testovalo se i opakované očkování v průběhu jedné sezóny.^{14–17} Druhá dávka očkování v jedné sezóně byla testována ve studiích u různě vymezených skupin osob, u pacientů s HIV, u osob s imunodeficiencí, u starších osob ve věku 61–102 let a u pacientů s chronickým renálním onemocněním. Druhá dávka zvýšila ochranu proti onemocnění pouze u starších osob ve věku 61–102 let. HI titry proti subtypům A (H1N1) u osob ve věku 61–75 let a subtypům A (H3N2) a typu B u osob ve věku 61–102 se nesnížily po dobu 22 týdnů od druhé dávky očkování.¹⁶ U zbylých skupin se druhá dávka neprokázala jako účinnější a není doporučována.

Optimální období pro očkování

Pokud nedojde k výraznějším změnám v čase nástupu epidemie chřipky, mohou očkovací kampaně pokračovat ve stejných měsících jako doposud, tedy září, říjen a listopad. Dokončeny by měly být ideálně do konce prosince, kdy se incidence chřipky začíná zvyšovat a pravděpodobnost nákazy roste. U osob starších 65 let by měl být kladen důraz na včasné očkování, ideálně během října, nejpozději v první polovině listopadu tak, aby byl dostatečný čas na tvorbu protilátek a ty zároveň vydržely v organismu po celou dobu chřipkové epidemie.

Pro osoby mladší platí, že pokud nemohou být očkováni v optimálním časovém úseku, tedy v říjnu, tak se zdá být efektivnější, aby očkování proběhlo spíše dříve, protože u této skupiny nedochází k tak rychlému „vyvanutí“ protilátek a ty tak pokryjí celé chřipkové období.

Závěr

Optimální načasování očkování závisí na několika faktorech: délce jednotlivých epidemií, vrcholech aktivity chřipkových virů, účinnosti vakcíny, tvorbě protilátek a na jejich úbytku v čase. Délka a vrcholy chřipkové sezóny se na našem území za poslední roky významně nezměnily, a proto by z tohoto hlediska nemuselo ani v letech příštích dojít k velkým změnám v době vhodné pro očkování. Očkování osob starších 65 let by mělo směřovat do měsíce října, aby byly protilátky vytvořeny do počátku chřipkové epidemie, ale rovněž z důvodu jejich rychlejšího úbytku k zajištění maximální ochrany na celou chřipkovou sezónu. Zdraví jedinci by mohli být očkováni stejně jako doposud od září do konce listopadu. V České republice by se především mělo zvyšovat povědomí o závažnosti onemocnění a významu včasného očkování. Informace o přednostech očkování je nutno dostat nejen k ohroženým skupinám, ale i k široké veřejnosti. V tomto směru by měly působit dobře načasované vakcinační kampaně.

Literatura

1. Kynčl, J. Chřipka v kontextu aktuálních opatření u koronaviru. Státní zdravotní ústav, 2020. (online: <http://www.szu.cz/tema/prevence/je-koronavirus-jako-chripka>) [cit. 15.2.2022]
2. Influenza (Seasonal). World Health Organization, 2018. (online: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))) [cit. 10.3.2021]
3. Kynčl, J., Havlíčková, M. Význam očkování proti chřipce a jeho optimální načasování. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie* 28, 9: 360–362, 2019.
4. Novotný, P., Hedlová, D. Influenza and its complications. *Med Praxi* 17, 1: 13–17, 2020.
5. Brož, J., Novak, L., Urbanová, J. et al. Celoživotní a jednoletá prevalence očkování proti chřipce v populaci České republiky nad 45 let věku s ohledem na pacienty s diabetes mellitus na pozadí jednoleté prevalence ve vybraných zemích Evropské unie téže věkové skupiny. *DMEV* 24, Suppl. 1: 29, 2021.
6. 2020–21 Flu Season Summary. Centers for Disease Control and Prevention, USA. (online: https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm#anchor_1627000307956) [cit. 15.1.2022]
7. Guan, Z., Chen, C., Li, Y. et al. Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* 9: 773130, 2021.
8. Influenza season summaries. European Centre for Disease Prevention and Control. (online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/seasonal-overviews>) [cit. 6.5.2021]
9. Caini, S., Schellevis, F., El-Guerche Séblain, C., Paget, J. Important changes in the timing of influenza epidemics in the WHO European Region over the past 20 years: virological surveillance 1996 to 2016. *Eurosurveillance* 23, 1: 17, 2018.
10. Ferdinands, J. M., Fry, A. M., Reynolds, S. et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011–12 through 2014–2015. *Clinical Infectious Diseases* 64, 5: 544–550, 2017.
11. Young, B., Sadarangani, S., Jiang, L. et al. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *The Journal of Infectious Diseases* 217, 5: 731–741, 2018.
12. Song, J. Y., Cheong, H. J., Hwang, I. S. et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine* 28, 23: 3929–3935, 2010.
13. Young, B., Zhao, X., Cook, A. R. et al. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 35, 2: 212–221, 2017.

14. Liao, Z., Xu, X., Liang, Y. et al. Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: A systematic literature review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 12, 11: 2909–2915, 2016.
15. Caldera, F., Mercer, M., Samson, S. I. et al. Influenza vaccination in immunocompromised populations: Strategies to improve immunogenicity. *Vaccine* 39: A15–A23, 2021.
16. Matsushita, M., Takeuchi, S., Kumagai, N. et al. Booster influenza vaccination confers additional immune responses in an elderly, rural community-dwelling population. *American Journal of Infection Control* 46, 4: 462–463, 2018.
17. Cooper, C., Thorne, A., Klein, M. et al. Immunogenicity Is Not Improved by Increased Antigen Dose or Booster Dosing of Seasonal Influenza Vaccine

in a Randomized Trial of HIV Infected Adults. *PLoS ONE* 6, 3: e17758, 2011.

Korespondující autor

As. MUDr. Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

V Úvalu 84

150 00 Praha

e-mail: zorb@seznam.cz

anotace

Helena Brodská Lahoda et al.

Laboratorní vyšetření v klinické praxi



Laboratorní vyšetření je základním pilířem ke stanovení správné diagnózy. Jak napovídá název, tak monografie se zabývá právě touto problematikou. První část knihy je věnována především preanalytické fázi, která zahrnuje odběr vzorku, soupis faktorů, jež mohou ovlivnit kvalitu vzorku a v neposlední řadě také standardy k uchování a transportu biologického materiálu. Druhá část knihy je zaměřena na indikaci markerů. Autoři věnovali pozornost nejen vyšetřením, která mohou dovézt lékaře ke správné diagnóze, ale také vyšetřením, která mohou ve spojení s medikací zkreslovat výsledky. V této specializované části je kniha doplněna o velké množství obrázků, tabulek s referenčními jednotkami, skórovacích systémů, schémat a v neposlední řadě o komentované kazuistiky. Mimo jiné, autoři také vytvořili „desatero“ ve kterém jsou zahrnuta kritéria pro správnou kompenzaci pacientů.

Publikace je určena pro širokou, především klinickou lékařskou obec, napříč odbornostmi. Je přínosem pro pregraduální i postgraduální studium i mediky.

GRADA Publishing, Praha, 2022, 167 × 240 mm, 400 stran, ISBN 978-80-271-3243-0, cena 599 Kč.

Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

Biologická léčba CRS s polypy

informační modul naleznete na

www.kazuistiky.cz

Mepolizumab v terapii EGPA

Výsledky studie MIRRA

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA) je vzácné multisystémové onemocnění charakterizované výskytem astmatu, hypereozinofilie v periferní krvi, neuropatickým postižením, plicními infiltráty, abnormitami paranazálních dutin a histopatologickým obrazem nekrotizující vaskulitidy, extravaskulárních granulomů a tkáňové eozinofilie. Dříve pro něj byl užíván název syndrom Churg-Straussové (byl jím popsán v roce 1951) nebo také alergická granulomatóza s angiitidou.⁶

Jde o vzácné multisystémové onemocnění (incidence 0,5–6,8/milion obyvatel, prevalence 10,7–13/milion obyvatel), které postihuje převážně dospělé (nejčastěji se vyskytuje mezi 40–50 lety věku). Přesná patogenese není známa. Ve 40–60 % nacházíme v séru pozitivní protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA). Další imunologické abnormality zahrnují převahu T2 zánětlivé odpovědi s klinickými projevy alergie. U pacientů s aktivním onemocněním bývá snížený počet CD4+, CD25+ Th buněk, u pacientů v remisi bývá zvýšen. Hypereozinofilní stav je dán indukci proliferace eozinofilů a jejich nižším sklonem k apoptóze indukovaným Th2 cytokiny. Nověji je někdy onemocnění členěno do dvou syndromů dle přítomnosti či nepřítomnosti ANCA protilátek.^{6,10}

V první fázi onemocnění se setkáváme nejčastěji s alergickými projevy, jako je alergická rinitida s nosními polypy a bronchiální astma. Následuje nárůst počtu eozinofilů v krvi a ve tkáni jsou přítomny eozinofilní infiltráty (mohou vymizet spontánně nebo po léčbě kortikosteroidy), někdy s plicními nodulacemi s tendencí k rozpadu. Až ve třetině případů nacházíme pleurální výpotek obsahující zvýšený počet eozinofilů. V zažívacím traktu může být projevem onemocnění eozinofilní gastroenteritida. V další fázi onemocnění pozorujeme rozvoj systémové vaskulitidy, projevující se únavou, horečkou, ztrátou hmotnosti, bolestmi kloubů a svalů a poškozením jednotlivých orgánů (srdce, nervového systému, ledvin, GIT, kůže, očí, dělohy). Postižení srdce představuje hlavní příčiny morbidit pacientů s EGPA.^{6–11}

Terapie ANCA pozitivních vaskulitid se dle většiny aktuálních guidelines člení na léčbu indukční (navození remise onemocnění) a udržovací (udržení remise a prevence relapsů) se samostatnými doporučeními pro léčbu relapsů.

Management léčby je veden dle aktivity onemocnění. K hodnocení aktivity se užívají dva hlavní skórovací systémy (Five Factors Score – FFS a Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS). Za závažnou formu EGPA je považován výskyt alveolární hemoragie, postižení CNS, srdce, ledvin nebo ischemické vaskulické projevy (což vede k ohrožení života nebo selhání orgánů), za nezávažnou pak projevy astmatu, sinusitidy, nezávažných kožních projevů a mírných systémových projevů bez ohrožení života nebo selhání orgánů. Základem léčby jsou kortikosteroidy, vždy v kombinaci s dalšími léky.

V indukční léčbě **závažné EGPA** jsou užívány pulzy p.o. ev. i.v. kortikosteroidů v kombinaci s rituximabem (případně cy-

klofosfamidem). Udržovací terapie závažné EGPA v remisi pak zahrnuje kombinaci snížených (oproti indukční léčbě) dávek p.o. glukokortikoidů v kombinaci s methotrexátem nebo azathioprinem či mykofenolát mofetilem. V případě relapsu je znovu doporučena kombinace kortikosteroidů s rituximabem.⁹

V indukční a udržovací léčbě **nezávažné EGPA** jakou také užívány kombinované terapeutické režimy glukokortikoidu (vyšší a nižší dávka dle fáze onemocnění) s dalším přípravkem. K dispozici do kombinace je v první řadě mepolizumab, dále methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil ev. rituximab. V případě relapsů je obvykle doporučena kombinace glukokortikoidu a mepolizumabu.⁹

Zařazení mepolizumabu do terapie **nezávažné EGPA** je novinkou v aktuálních doporučeních terapie této nemoci. Aktualizace byla umožněna schválením indikace mepolizumabu také pro terapii eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (EGPA). Nucala (mepolizumab) je indikována jako přídavná léčba pro pacienty od 6 let s relabující-remitentní nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou. Dávkování u dospělých a dospívajících od 12 let činí 300 mg podaných subkutánně jednou za 4 týdny, u dětí ve věku 6–11 let pak v závislosti na tělesné hmotnosti – nad 40 kg 200 mg s.c. a do 40 kg pak 100 mg s.c. (jednou za 4 týdny).⁷

Výsledky studie MIRRA

Účinnost a bezpečnost užití mepolizumabu byla sledována ve studii fáze III klinického zkoušení s akronymem MIRRA.^{1,2}

MIRRA byla mezinárodní a multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Trvala 52 týdnů a zahrnula 136 dospělých pacientů s EGPA s anamnézou relabujícího nebo refrakterního onemocnění, kteří byli na léčbě p.o. kortikosteroidy (≥ 7 a ≤ 50 mg prednisolonu/prednisonu denně) se stabilní dávkou imunosupresivní medikace nebo bez ní.

EGPA byla dle diagnostických kritérií určena přítomností astmatu, úrovní eozinofilie nad 10 % (nebo 1 000 buněk na mm³ v absolutním vyjádření) a přítomností dvou nebo více z následujících symptomů: histopatologický důkaz eozinofilní vaskulitidy, perivaskulární infiltrace eozinofilů, eozinofilní granulomatózní zánět, neuropatie, plicní infiltráty, sinonazální abnormity, kardiomyopatie, glomerulonefritida, alveolární hemoragie, palpovatelná purpura, ANCA pozitivita. Vyloučení byli pacienti s život ohrožující ev. orgány ohrožující formou EGPA (závažná forma).¹

Po screeningu byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k přidání mepolizumabu v dávce 300 mg s.c. jednou za 4 týdny nebo placeba ke stávající standardní léčbě EGPA zahrnující terapii glukokortikoidy se současnou imunosupresivní léčbou (nebo bez ní). Studie byla designována na 52 týdnů a 8týdenní

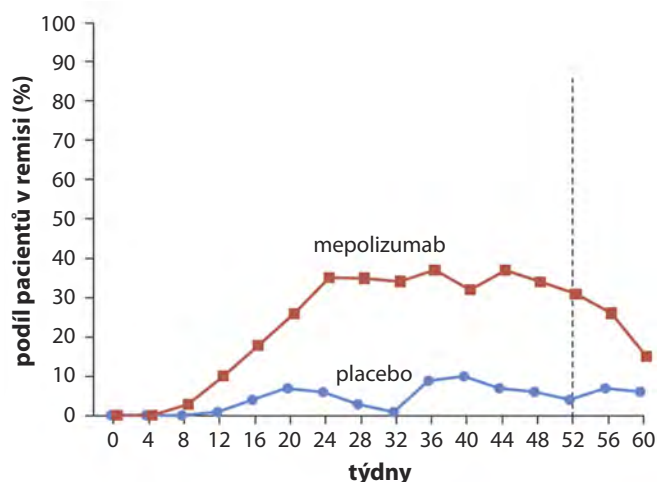
follow-up. 53 % pacientů (72 osob) užívalo ve studii současně s kortikosteroidy i stabilní imunosupresivní léčbu. Dávka p.o. kortikosteroidů byla v průběhu studie snižována dle úvahy ošetřujícího lékaře.

Souběžnými primárními cíli byla souhrnná doba trvání remise (hodnota BVAS 0 při dávce prednisolonu/prednisonu do 4 mg/den) a podíl pacientů v remisi po 36 a 48 týdnech léčby.^{1,7}

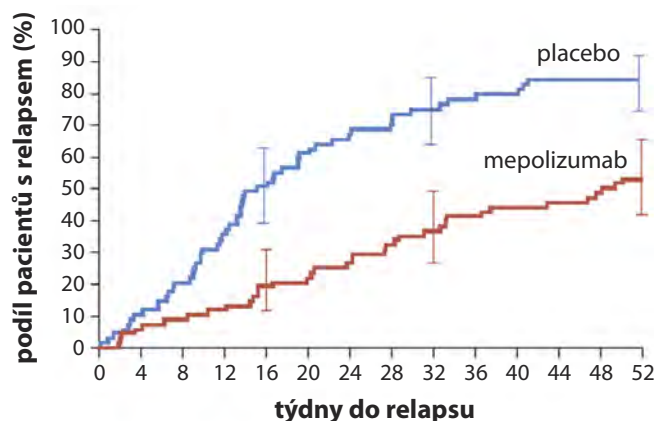
Ve srovnání s placebem dosáhli pacienti na mepolizumabu významně delší čas v remisi a ve 36. a 48. týdnu byl jejich podíl vyšší oproti placebu. Výsledek byl dosažen bez ohledu na to, zda užívali ke kostikosteroidům také imunosupresivní léčbu či nikoliv.

Za 52 týdnů studie bylo v remisi alespoň 24 týdnů jen 3 % pacientů na placebu, ale 28 % pacientů na mepolizumabu (OR 5,91, 95% CI 2,68–13,03, $p < 0,001$). Žádné remise dle kritérií studie (tj. BVAS 0 na dávce KS do 4 mg/den) nedosáhlo 81 % pacientů na placebu a 47 % pacientů na mepolizumabu. Ve 36. i 48. týdnu studie dosáhlo remise 32 % pacientů na mepolizumabu a pouze 3 % na placebu.¹

Obr. 1: Podíl pacientů v remisi onemocnění v průběhu studie MIRRA¹



Obr. 2: Podíl pacientů s relapsem onemocnění v průběhu studie MIRRA¹



Ve srovnání s placebem byla doba do prvního relapsu na mepolizumabu delší. Pacienti, kteří dostávali mepolizumab, měli nižší roční míru výskytu relapsů o 50 % (1,14 vs. 2,27, RR 0,50, 95% CI 0,36–0,7, $p < 0,001$).¹

Pacienti, kteří užívali mepolizumab, dosáhli nižší průměrné dávky p.o. kortikosteroidů. Během 48.–52. týdne studie dosáhlo průměrné denní dávky p.o. kortikosteroidů pod 4 mg 44 % pacientů na mepolizumabu a 7 % na placebu. Zcela vysadit p.o. kortikosteroidy bylo možné u 18 % pacientů na mepolizumabu a u 3 % na placebu. Za celou studii byla průměrná dávka prednisonu/prednisolonu 13,5 mg denně v placebové skupině a 9,2 mg ve skupině léčené mepolizumabem.¹

Nejčastějšími nežádoucími účinky byla bolest hlavy, nazofaryngitida, artralgie, sinusitida, podíl závažných nežádoucích účinků byl nízký (40 %) a nebyly hlášeny žádné nové bezpečnostní signály.

Přidání mepolizumabu do standardní léčby nezávažné eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou vedlo ke zvýšení doby v remisi, oddálení času do relapsu onemocnění a současně k možnosti snížit užívané dávky perorálních kortikosteroidů. Prokázáno bylo také zlepšení kvality života nemocných.

Literatura

- Wechsler, M. E., Akuthota, P., Jayne, D. et al.; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 376, 20: 1921–1932, 2017.
- A study to investigate mepolizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. NCT02020889. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02020889?term=NCT02020889&draw=2&rank=1>) [cit. 11. 10. 2022]
- Novosad, J. Anti-IL-5 léčba za hranicemi astmatu. Přednáška. XXXIX. sjezd ČSAKI, Praha, 4.–7. 10. 2022.
- Steinfeld, J., Bradford, E. S., Brown, J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 143, 6: 2170–2177, 2018.
- Bettiol, A., Urban, M. L., Dagna, L. et al.; European EGPA Study Group. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A European multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol* 74, 2: 295–306, 2022.
- Žurková, M., Šterclová, M., Vašáková, M., Lošťáková, V. Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. Doporučený postup ČPFS, aktualizace 2021. (online: www.pneumologie.cz) [cit. 11. 10. 2022]
- Nucala 100 mg injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 11. 10. 2022]
- Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R. et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 81, 3: 309–314, 2022.
- Chung, S. A., Langford, C. A., Maz, M. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 73, 8: 1366–1383, 2021.
- Doubková, M. Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. ProLékaře.cz, edukační kurz pro lékaře 5. 8. 2022. (online: www.prolekare.cz) [cit. 11. 10. 2022]
- Žurková, M. Nové možnosti léčby eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou. Přednáška. 29. Moravskoslezské pneumologické dny, Ostrava, 1.–2. 10. 2021.

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale u dětí

Další novinky z klinických studií – 2. díl

Přípravek Dupixent (dupilumab) je indikován mj. k léčbě asthma bronchiale u dospělých, dospívajících (12+) a dětí od 6 let. V případě dětí ve věku 6–11 let je určen jako přídatná udržovací léčba u těžkého astmatu se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšenou hladinou eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechovaného oxidu dusnatého (FENO), pokud jejich astma není dostatečně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy ve středních až vysokých dávkách a zároveň dalším přípravkem k udržovací léčbě astmatu.¹

V krátkém seriálu^{2,3}, ve kterém mapujeme výsledky a závěry významnějších klinických studií s dupilumabem v terapii asthma bronchiale, pokračujeme přiblížením studie VOYAGE.^{4,5}

Endotyp astmatu T2 (resp. T2-high) se vyznačuje přítomností zánětu typu 2. Jde o typ zánětlivé reakce, kterou jsme si evolučně vyvinuli za účelem obrany před mnohobuněčnými parazity. Nicméně krom této původní funkce je typ 2 zánětu spojen s rozvojem některých alergických i nealergických onemocnění, např. s některými formami atopických dermatitid, chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou a asthma bronchiale. Endotyp T2 astmatu je charakterizován eozinofilií v periferní krvi obvykle nad 150 buněk/ μ l, zvýšeným počtem eozinofilů také ve tkáních, zvýšením hladiny celkového sérového IgE, FENO nad 20 ppb, citlivostí na kortikosteroidy a přítomností některých komorbidit typických pro zánět typu 2. U dětí tento endotyp astmatu převládá.^{4,6}

Klinická studie VOYAGE

Studie VOYAGER sledovala dětské pacienty ve věku 6–11 let se středně těžkým až těžkým bronchiálním astmatem. Jednalo se o mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii III. fáze klinického zkoušení, která hodnotila efektivitu a bezpečnost užití dupilumabu u této skupiny pacientů.

Do studie bylo zařazeno 408 pacientů. Nejméně tři měsíce před vstupem do studie museli být léčeni alespoň středním dávkou inhalačních kortikosteroidů (IKS) + dalším antiastmatikem a dávka musela být stabilní nejméně měsíc. Jednalo se o děti, které prodělaly nejméně jednu těžkou exacerbaci astmatu během posledního roku a měly FEV₁ menší než 95 % n.h. Podíl

Tab. 1: Demografické údaje pacientů při vstupu do studie VOYAGE⁴

	pacienti s typem 2 zánětu		pacienti s eo nad 300 b/ μ l	
	placebo	dupilumab	placebo	dupilumab
Počet pacientů	114	236	84	175
Věk	9 $\pm$ 1,6	8,9 $\pm$ 1,6	9 $\pm$ 1,5	8,9 $\pm$ 1,5
Chlapci	68,4 %	64,4 %	69 %	66,3 %
Bílé rasy	89,5 %	88,1 %	89,3 %	86,3 %
Hmotnost (kg)	37,1 $\pm$ 11,6	35,6 $\pm$ 10	37 $\pm$ 11,7	35,4 $\pm$ 10
Užívalo vysokou dávku IKS (%)	43,9	43,2	48,8	42,3
Těžkých exacerbací v posl. roce				
1	41,2 %	36 %	38,1 %	36,6 %
2	28,1 %	31,8 %	23,8 %	30,3 %
3	18,4 %	12,3 %	22,6 %	9,7 %
4 a více	12,3 %	19,9 %	15,5 %	23,4 %
Prebr. FEV ₁ (% n.h.)	78,4 $\pm$ 14,5	77,7 $\pm$ 14,4	77,9 $\pm$ 15,2	76,4 $\pm$ 14,6
ACQ-7 skóre	2,1 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,7
Eozinofilů v krvi, průměr (b/ μ l)	520 $\pm$ 360	600 $\pm$ 390	640 $\pm$ 350	740 $\pm$ 360
Podíl pacientů s eo nad 150 b/ μ l	94,7 %	94,5 %	100 %	100 %
FENO, průměr (ppb)	28,4 $\pm$ 23,4	31,8 $\pm$ 24,9	31,3 $\pm$ 23,5	34,5 $\pm$ 25,8

pacientů s hodnotou eozinofilů do 150 buněk/μl nesměl činit více než 20 % účastníků studie. Pro vyhodnocení efektivity byla rozlišena populace pacientů s typem 2 zánětu (eozinofily v krvi nad 150 buněk/μl a FENO nad 20 ppb) a skupina s eozinofily nad 300 buněk/μl.

Pacienti byli randomizováni k léčbě dupilumabem každé dva týdny (QW) nebo placebem přidané k stávající terapii astmatu. Dávka byla stanovena na základě hmotnosti, u dětí do 30 kg byla užitá dávka 100 mg dupilumabu QW, u dětí nad 30 kg tělesné hmotnosti pak 200 mg dupilumabu QW. 273 dětí bylo léčeno dupilumabem, 135 dostávalo placebo. Bližší charakteristiku pacientů ukazuje tabulka 1.

Primárním cílem studie bylo vyhodnocení roční míry těžkých exacerbací astmatu během 52 týdnů studie. Těžká exacerbace byla definována jako ztráta kontroly nad astmatem vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy (SKS) nejméně po dobu tří dnů, hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti vedoucí k užití SKS. Mezi sekundárními endpointy byla zařazena změna prebronchodilatační FEV₁ po 12 týdnech studie, změna v ACQ-7 po 24 týdnech studie (0–6 bodů stupnice, za klinicky relevantní byla pokládána změna o 0,5 bodu) a změna FENO po 12 týdnech studie.

V hodnocené části studijní populace s typem 2 zánětu byla dosažena adjustovaná roční míra těžkých exacerbací astmatu 0,31 (95% CI 0,22–0,42) ve skupině léčené dupilumabem a 0,75 (95% CI 0,54–1,03) ve skupině na placebo. Bylo tak dosaženo relativní redukce rizika exacerbací o 59,3 % ($p < 0,001$).

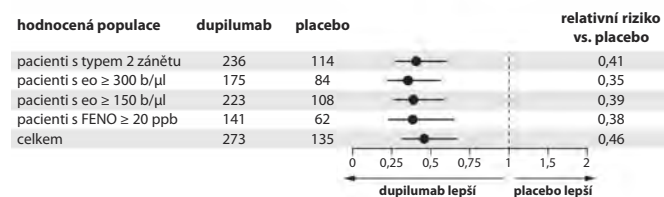
V případě pacientů s hladinou eozinofilů nad 300 buněk/μl byla roční míra exacerbací při léčbě dupilumabem 0,24 (95% CI 0,16–0,35) a na placebo 0,67 (95% CI 0,47–0,95). U této skupiny bylo dosaženo relativní redukce rizika těžkých exacerbací o 64,7 % ($p < 0,001$).

Podíl pacientů, kteří během 52 týdnů studie neměli žádnou exacerbaci, dosáhl ve skupině s dupilumabem 77,1 % a na placebo 59,6 % (hodnoceno pro pacienty s typem 2 zánětu).

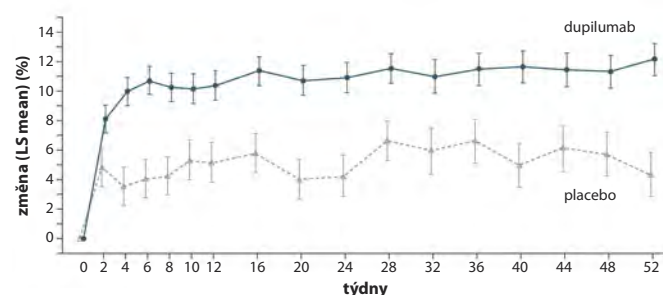
Změna predikované prebronchodilatační FEV₁ se také statisticky významně lišila mezi oběma terapeutickými rameny studie. U pacientů s typem 2 zánětu činil za 12 týdnů studie rozdíl $10,5 \pm 1,01$ % (least-squares mean) při léčbě dupilumabem a $5,3 \pm 1,4$ % na placebo ($p < 0,001$).

Průměrná hodnota skóre ACQ-7 testu klesla za 24 týdnů studie u pacientů léčených dupilumabem o $1,33 \pm 0,05$ bodu a o $1,0 \pm 0,007$ u pacientů na placebo (při hodnocení populace s typem 2 zánětu). Při samostatném hodnocení ve skupině s hladinou eozinofilů nad 300 buněk/μl se jednalo o pokles o $1,34 \pm 0,06$ bodu vs. $0,88 \pm 0,009$ bodu (dupilumab vs. placebo) ($p < 0,001$).

Obr. 1: Roční míra exacerbací ve studii VOYAGE – relativní riziko dupilumab vs. placebo⁴

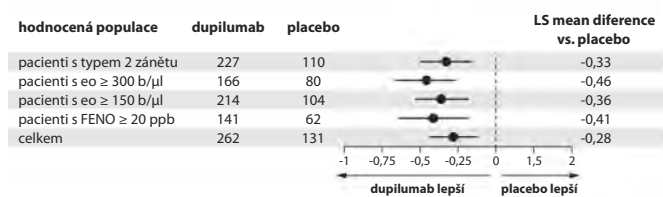


Obr. 2: Změna ppFEV₁ ve studii VOYAGE (u pacientů s typem 2 zánětu)⁴



Frekvence nežádoucích účinků byla v obou ramenech studie podobná (83 % dupilumab, 79,9 % placebo). Nejčastěji se jednalo o virové infekce horních cest dýchacích. Eozinofilie byla zaznamenána u 5,9 % resp. 0,7 % pacientů (dupilumab resp. placebo), většina epizod byla jen dočasným laboratorním nálezem bez klinických symptomů.

Obr. 3: Změna ve skóre ACQ-7 testu ve studii VOYAGE – relativní rozdíl dupilumab vs. placebo⁴



Studie VOYAGE prokázala u dětí ve věku 6–11 let se středně těžkým a těžkým astmatem (a typem 2 zánětu) pod nedostačnou kontrolou, že přidání dupilumabu do terapie vedlo ke klinicky významnému snížení rizika závažných exacerbací astmatu (a tím i nižší nutnosti užití systémových kortikosteroidů), zlepšení plicních funkcí (FEV₁) a kontroly astmatu. Nástup účinku dupilumabu na plicní funkce byl pozorován rychle a přetrval po celou sledovanou 52týdenní léčbu, a to při dobrém bezpečnostním profilu terapie.

Literatura

1. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 30. 6. 2022]
2. Dupilumab v léčbě asthma bronchiale. Výsledky a závěry studií DRI12544 a LIBERTY ASTHMA QUEST. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 1: 27–31, 2021.
3. Dupilumab v léčbě asthma bronchiale. Další novinky z klinických studií. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 19, 3: 34–35, 2022.
4. Bacharier, L. B., Maspero, J. F., Katelaris, C. H. et al., Liverty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. N Engl J Med 385, 24: 2230–2240, 2021.
5. Evaluation of dupilumab in children with uncontrolled asthma (VOYAGE). NCT02948959. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948959?term=NCT02948959&draw=2&rank=1>) [cit. 29. 6. 2022]
6. Hutýřová, B. Dupilumab – unikátní způsob léčby zánětu typu 2. Alergie 24, 1: 45–50, 2022.

Sublinguální alergenová imunoterapie Actair ve světle randomizovaných klinických studií

Mezinárodní guidelines péče o pacienty s alergickou rinitidou (ARIA 2019)¹ implementovaný i pro Českou republiku odbornými společnostmi², stejně jako doporučení diagnostiky a léčby astmatu (GINA 2022)⁴ věnují významné místo v terapii alergické rinitidy a bronchiálního astmatu alergického fenotypu také subkutánní a sublinguální alergenové imunoterapii.

Alergenová imunoterapie je praktikována už více než 100 let. V současné době je v souladu se zásadami medicíny založené na důkazech užívána při léčbě alergické rinokonjunktivitidy, průduškového astmatu alergického fenotypu a závažných celkových reakcí na jed blanokřídlého hmyzu. Obecné podmínky k indikaci této terapie dobře formulují české doporučené postupy (viz tab. 1 a 2).³

Alergie na roztoče je uváděna jako významná příčina rozvoje alergické rýmy a astmatu. Pravděpodobně 1–2 % světové populace jsou senzibilizováni na alergen roztočů. Přestože roztoči jsou širokou taxonomickou skupinou, jsou z alergologického hlediska významné především dva druhy – *Dermatophagoides pteronyssinus* a *D. farinae*, jež nacházíme v bytovém prachu (house dust mites, HDM). Jedná se o celoroční alergen, optimální teplota pro přežívání a množení činí 25–30 stupňů C a optimální vlhkost 65–75 %.

V nedávné době byla i v Evropě a České republice registrována k užití nová SLIT (sublinguální alergenová imunoterapie) určená k léčbě středně těžké až těžké alergické rinitidy a rinokonjunktivitidy způsobené roztoči domácího prachu. Přípravek s názvem Actair je indikován k terapii dospívajících (od 12 let) a dospělých.¹⁰

Nová SLIT tableta má optimalizovanou biologickou dostupnost (rozpustnost do 2–3 minut), ekvivalentní podíl standardizovaných extraktů *D. pteronyssinus* a *D. farinae*.¹¹ Dávkovací schéma je jednoduché, první dávka – 1 tableta SLIT 100 IR je užitá pod dohledem lékaře, druhý den je dávka zvýšena na 2 tablety 100 IR podané současně (již v domácím prostředí) a od třetího dne je užívána 1 tableta 300 IR denně. Lékař má poskytnout pacientovi informace a poučení o možných nežádoucích účincích.¹⁰

Toto poučení může významně snížit případy přerušení léčby pro nežádoucí účinky, které jsou obvykle dočasné a v průběhu léčby ustupují.

Účinnost a bezpečnost přípravku Actair ve výše uvedené indikaci byla testována ve dvou významných randomizovaných klinických studiích.

Tab. 1: Obecné indikace AIT³

Pro indikaci AIT je nutné splnění těchto podmínek:

- 1) Přítomnost alergického onemocnění ve stadiu bez komplikací a ireverzibilních změn.
- 2) Na rozvoji klinických potíží se v rozhodující míře podílí jeden nebo několik málo kauzálních alergenů.
- 3) Vyšetřením je prokázána přecitlivělost 1. typu na tento alergen/alergeny.
- 4) Alergen/y není možné účinně eliminovat z prostředí pacienta.
- 5) Příznaky onemocnění nedostatečně reagují na běžnou farmakoterapii nebo pacient odmítá farmakoterapii a preferuje léčbu s potenciálem ovlivnit dlouhodobě průběh onemocnění.
- 6) Je k dispozici standardizovaný terapeutický alergen s prokázanou účinností.
- 7) Pacient nemá kontraindikace AIT.
- 8) Pacient je seznámen s podstatou léčby, cílem, průběhem, riziky a náklady terapie a lze předpokládat jeho adherenci k léčbě.
- 9) Léčbu vede specialista (alergolog), v případě SCIT je podávána na pracovišti vybaveném ke zvládnutí anafylaktické reakce.

Tab. 2: Obecné indikace AIT u pacientů s roztočovou alergií³

AIT roztočovým alergenem je indikována u pacientů s respiračními projevy alergie: alergickou rýmou a/nebo astmatem alergického fenotypu. Měly by být splněny tyto podmínky:

- 1) Pacient trpí alergickým respiračním onemocněním, které je prokazatelně v příčinné souvislosti s expozicí roztočům.
- 2) Je prokázána přecitlivělost časného (IgE) typu na alergen roztočů.
- 3) Pacient je řádně poučen a souhlasí s dlouhodobou terapií.
- 4) Je dostupný terapeutický alergen s prokázanou účinností.
- 5) Důraz je kladen na preference a možnosti pacienta při výběru formy a schématu léčby.
- 6) Pacient nemá kontraindikace AIT.
- 7) Léčbu vede specialista (alergolog), v případě injekční léčby na pracovišti vybaveném ke zvládnutí anafylaktické reakce.

Studie fáze II/III (NCT00674700)

Studie fáze II/III (NCT00674700), někdy také označovaná jako VO57.07, byla mezinárodní a multicentrická (7 zemí, 48 center), randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zahrnula celkem 509 pacientů (celý rok léčby ukončilo 427 účastníků). Jednalo se o pacienty s potvrzenou alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu (HDM AR), 30 % pacientů mělo také astma a 52 % bylo polysenzibilizovaných.^{7,8,10}

Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k terapii 300 IR HDM SLIT (170 osob), resp. 500 IR HDM SLIT (169 osob), resp. placebem (170 osob) denně. Tuto terapii užívali po dobu jednoho roku, následně byli sledováni rok bez léčby.^{7,8,10}

Primárním sledovaným cílem studie bylo průměrné upravené skóre příznaků (Average Adjusted Symptom Score, AAdSS) za primární období (tj. poslední tři měsíce prvního roku). V rámci tohoto skóre byly sledovány čtyři klíčové symptomy RTSS (kýchání, rinorea, svědění nosní sliznice, nosní kongesce), každý ve škále od 0 (mírné), po 3 (těžké), takže celkové skóre mohlo dosáhnout 12 bodů a počítalo se jako průměr denních skóre za uvedené období.^{7,8,10}

Za sekundární cíle byly určeny následující: průměrné skóre příznaků rinitidy (Average Rhinitis Total Symptom Score, ARTSS, 0–12), průměrné skóre záchranné léčby (Average Rescue Medication Score, ARMS, 0–3), průměrné skóre příznaků rinokonjunktivitidy (Average Rhinoconjunctivitis Score, ARSS, 0–3) a hodnocení účinnosti léčby pacientem. V Rescue Medical Score byl užití antihistaminik přiřazen 1 bod, užití nazálních kortikosteroidů 2 body a užití p.o. kortikosteroidů 3 body.^{7,8,10}

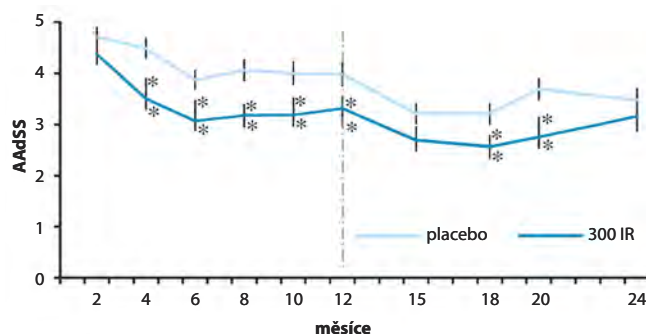
Terapie 300 IR a 500 IR HDM SLIT významně snížila průměrné upravené skóre příznaků (AAdSS) ve srovnání s placebem. Relativní rozdíl vůči placebu činil pro 500 IR HDM SLIT -20,2 % ($p = 0,0066$) a pro 300 IR HDM SLIT -17,9 % ($p = 0,0150$). Signifikantní zlepšení bylo patrné již ve 4. měsíci léčby. Průměrné skóre příznaků rinitidy (Average Rhinitis Total Symptom Score, ARTSS) bylo zcela konzistentní s výsledky primárního kombinovaného cíle. Zlepšení bylo dosaženo u všech sledovaných symptomů, statisticky signifikantní redukce ARSS proti placebu byla dosažena v symptomech kýchání, svědění nosní sliznice, nosní kongesce a svědění očí.^{7,8,10}

Globální hodnocení úspěšnosti léčby účastníky bylo významně vyšší ve skupinách 500 IR a 300 IR ve srovnání s placebem. 36,9 % pacientů na 300 IR HDM SLIT (oproti 18 % na placebu) uvedlo „významné zlepšení“.^{7,8,10}

V roce následujícím po vysazení léčby bylo ve skupině původně léčené 300 IR HDM SLIT dosaženo snížení AAdSS skóre o 17 % vůči placebu ($p < 0,05$) (mezi aktivně léčenými skupinami nebyl signifikantní rozdíl, dnes je k terapii registrován 300 IR HDM SLIT).^{7,8,10}

Nežádoucí účinky byly hlášeny především v místě aplikace (významné je pacienta předem poučit, aby nedocházelo k předčasnému přerušování léčby), nebyly hlášeny žádné anafylaktické reakce.

Obr. 1: Výsledky AAdSS skóre v průběhu studie NCT00674700⁸



Terapie 300 IR i 500 IR HDM SLIT v této studii prokázala srovnatelnou efektivitu (signifikantně vyšší než placebo) na ovlivnění příznaků alergické rinokonjunktivitidy spojené s alergií na roztoče domácího prachu, ovlivněny byly klíčové symptomy jako kýchání, svědění nosní sliznice, nosní kongesce a svědění očí. Signifikantní zlepšení bylo patrné již ve 4. měsíci léčby.

Studie fáze III (NCT02443805)

Studie fáze III (NCT02443805), někdy také označovaná jako STAGR320 či SL75.14, byla mezinárodní a multicentrická (231 center ve 13 zemích včetně ČR a SR), dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie, ve které bylo sledováno 1 607 pacientů se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu.^{5,6}

Účastníky studie byli adolescenti (od 12 let věku) a dospělí s výše uvedenou diagnózou, 37,6 % pacientů mělo současně mírné kontrolované astma, 46 % bylo polysenzibilizovaných.^{5,6}

Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k terapii 300 IR HDM SLIT (tableta denně) resp. placebem po dobu 12 měsíců.^{5,6}

Primárním cílem studie bylo průměrné celkové kombinované skóre (Average Total Combined Score, aTCS, škála 0–15 bodů) během 4 týdnů na konci léčebného období. Toto aTCS bylo složeno ze součtu denních hodnot RTSS (Rhinitis Total Symptom Score) a denních hodnot RMS (Rescue/Relief Medication Score). RTSS se skládal z hodnocení těchto projevů: svědění nosu, kýchání, rinorea, nosní kongesce (0 – žádné symptomy, 3 – závažné symptomy), RMS pak měl hodnotu 0 bez užití medikace, hodnotu 1 při užití antihistaminik, 2 body za intranazální kortikosteroidy a 3 body za p.o. kortikosteroidy. Průměrné aTCS na vstupu do studie bylo $7,84 \pm 2,067$ (300 IR skupina) resp. $7,71 \pm 1,962$ (placebo) bodu.

Sekundární cíle měly potvrdit účinnost terapie v jednotlivých symptomech (a užití záchranné medikace), a to v průběhu celé studie, a vliv na kvalitu života. Za tímto účelem byla vyhodnocována celá řada různých skórovacích systémů. Jednalo se o: průměrné skóre příznaků rinitidy (Average Rhinitis Total Symptom Score, ARTSS, 0–12), průměrné skóre záchranné medikace (Average Rescue Medication Score, ARMS, 0–3), průměrné skóre příznaků rinokonjunktivitidy (Average Rhinocon-

junctivitis Total Symptom Score, ARCTSS, 0–18), průměrné kombinované symptomové a medikační skóre (Average Combined Symptom and Medication Score, ACSMS, 0–6), průměrné skóre očních symptomů (Average Total Ocular Symptom Score, ATOSS), průměrné skóre symptomů rinokonjunktivitidy (Average Rhinoconjunctivitis Symptom Score, ARSS, 0–3), podíl dnů bez symptomů (Proportion of Symptom-Controlled Days, PSCD), dotazník kvality života při rinokonjunktivitidě (Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ, 0–6) a globální skóre účinnosti léčby (Global Rating Change of Score, GRCS).^{5,6}

Terapie 300 IR HDM SLIT vedla v průběhu sledovaného období k signifikantnímu relativnímu poklesu aTCS o 16,9 % proti placebo (3,62 vs. 4,35 bodů, $p < 0,0001$). Signifikanční zlepšení bylo patrné již ve 3. měsíci léčby.^{5,6}

Také všechny sledované sekundární cíle byly signifikantně zlepšeny v aktivně léčené skupině vůči placebo. Za hodnocené období došlo k relativnímu poklesu např. o 16,8 % v ARTSS vůči placebo, o 16,1 % v ARCTSS vůči placebo a o 18,3 % v hodnocení nosní kongescce vůči placebo ($p < 0,0001$).^{5,6}

Došlo k signifikantní redukci pravděpodobnosti exacerbace rinitidy. Signifikantně vyšší podíl pacientů bez projevů exacerbace rinitidy byl zaznamenán při užívání 300 IR HDM SLIT (72,2 % vs. 61,4 % na placebo, $p < 0,0001$).^{5,6}

Potřeba symptomatické medikace (ARMS) byla v aktivně léčené skupině oproti placebo snížena o 29,7 % ($p = 0,0004$).^{5,6}

Kvalita života pacientů v hodnocení pomocí RQLQ byla zlepšena o 12 % v celkovém skóre a statisticky významně i ve všech jednotlivých doménách.

SLIT tableta byla obecně dobře snášena (převažovaly mírné nebo středně těžké lokální reakce, 51 % pacientů na 300 IR HDM SLIT vs. 14,9 % pacientů na placebo). Nejčastěji udávané nežádoucí účinky léčby byly očekávané lokální reakce v místě aplikace, obecně mírné nebo střední intenzity. Většinou se objevily během prvních dnů léčby a snižovaly se během tří následujících měsíců.

Nebylo dokumentováno úmrtí, anafylaktický šok ani těžká alergická reakce u žádného pacienta. Nebyla dokumentována těžká laryngofaryngeální reakce, eozinofilní ezofagitida ani autoimunitní choroba u žádného dítěte.^{5,6}

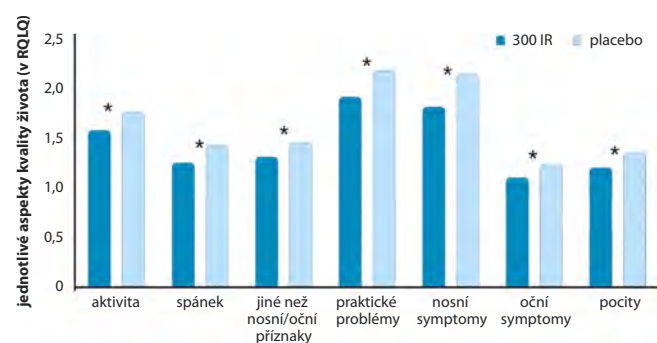
Užití SLIT AIT přípravkem Actair při léčbě alergické rinokonjunktivitidy vyvolané alergií na roztoče domácího prachu bylo v této studii spojeno s redukcí symptomů alergické rinitidy, snížením rizika exacerbace rinitidy, redukcí potřeby úlevové medikace a zlepšením kvality života.

Terapie 300 IR HDM SLIT (Actair) je účinná na hlavní symptomy alergické rinitidy vyvolané alergií na roztoče, ovlivňuje nosní kongesci, poruchy spánku, projevy konjunktivitidy. Snižuje potřebu úlevové medikace a zlepšuje kvalitu života spojenou se zdravím. Je bezpečná a má mírné nežádoucí účinky reprezentované především reakcí v místě aplikace (s tendencí k odeznění v průběhu léčby). Uživatelsky se jedná o přívětivou formu sublinguální tablety.

Literatura

1. Bousquet, J., Pfaar, O., Togias, A. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 74, 11: 2087–2102, 2019.
2. Bachert, C., Fokkens, W. J., Haahtela, T. et al. ARIA 2019: Doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou v České republice (ed. Seberová, E.) Stanoviska a doporučení ČSAKI. (online: www.csaki.cz) [cit. 12. 10. 2022]
3. Rybníček, O., Seberová, E. Průvodce alergenovou imunoterapií. Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP, 2021. Stanoviska a doporučení ČSAKI. (online: www.csaki.cz) [cit. 12. 10. 2022]
4. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. (online: www.ginasthma.org) [cit. 12. 10. 2022]
5. Demoly, P., Corren, J., Creticos, P. et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 147, 3: 1020–1030, 2021.
6. Efficacy and safety of STG320 sublingual tablets of HDM allergen extracts in adults and adolescents with HDM-associated AR. NCT02443805. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443805?term=NCT02443805&draw=2&rank=1>) [cit. 12. 10. 2022]
7. Safety and efficacy study of sublingual immunotherapy (SLIT) to treat house dust mite allergic rhinitis. NCT00674700. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00674700?term=HDM+SLIT&recrs=e&rslt=With&draw=2&rank=2>) [cit. 12. 10. 2022]
8. Bergmann, K.-C., Demoly, P., Worm, M. et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 133, 6: 1608–1614, 2014.
9. Baron-Bodo, V., Batard, T., Nguyen, H. et al. Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 42, 10: 1510–1518, 2012.
10. ACTAIR 100 IR sublinguální tablety + ACTAIR 300 IR sublinguální tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 12. 10. 2022]
11. Šrotová, A. Nové horizonty v léčbě alergie na roztoče. Přednáška. Symposium Stallergerenes Greer. XXXIX. sjezd ČSAKI, Praha, 5.–8. 10. 2022.

Obr. 2: Ovlivnění kvality života ve studii NCT02443805⁵



Fixní kombinace olopatadin/mometason furoát a příznaky alergické rinitidy u dětí

Výsledky klinické studie 301-305

Na základě mezinárodních guidelines péče o pacienty s alergickou rýmou už má terapie fixní kombinací antihistaminika a nazálního kortikosteroidu své jasné místo ve farmakoterapii alergické rinitidy.¹⁰⁻¹² Na stránkách našeho časopisu jsme představili v minulosti jak samotná doporučení iniciativy ARIA, tak postupně zprostředkováváme výsledky významných mezinárodních klinických studií s dostupnými farmaky. Postupně jsme představili klinické studie s fixní kombinací azelastin/flutikason propionát a v letošním roce přinášíme studie s fixní kombinací olopatadin/mometason furoát.

Fixní kombinace olopatadin/mometason furoát je v České republice k dispozici pod názvem Ryaltris. Přípravek je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let věku k léčbě středně závažných až závažných nosních symptomů spojených s alergickou rýmou. Obvyklá dávka je dva vstříky do každé nosní díry dvakrát denně.⁹

Klinické studie fáze III klinického zkoušení známé pod zkratkou 301-301 a 301-304 testovaly v krátkodobém užití (14 dní) u pacientů se sezónní alergickou rýmou účinnost na symptomy alergické rinitidy. Oproti placebo prokázal olopatadin/mometason klinicky významné a signifikantní snížení Celkového skóre nosních příznaků (rTNSS), což byl hlavní cíl obou studií, dále pozitivní ovlivnění všech jednotlivých sledovaných nosních symptomů (překrvení nosu, výtok z nosu, svědění nosu, kýchání), ovlivnění očních příznaků (svědění/pálení, slzení, zčervenání) i zlepšení kvality života. Nástup účinku byl pozorován během 15 minut, což přispělo k dobré compliance pacientů s léčbou. Vyšší efektivita byla prokázána nejen ve srovnání s placebem, ale i při porovnání účinnosti s jednotlivými složkami přípravku.^{1-5,13}

Dlouhodobému hodnocení bezpečnosti a účinnosti fixní kombinace olopatadin/mometason se věnovala studie označená zkratkou 301-303. Jejím primárním cílem bylo vyhodnocení bezpečnosti léčby při podávání po dobu 52 týdnů. V této studii byla doložena dobrá tolerance přípravku a incidence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem. Současně byla potvrzena dobrá efektivita na potlačení nosních a očních příznaků také při dlouhodobém podání.^{6-8,14}

V nedávné době byla publikována další z řady studií fáze III klinického zkoušení s touto fixní kombinací, a to studie s kódovým označením 301-305.^{15,16}

Tato dvojitě zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie měla za cíl ověřit účinnost a bezpečnost užití fixní kombinace olopatadinu a mometason furoátu (GSP301) u dětí ve věku 6–12 let se sezónní alergickou rýmou během pylové sezóny.

Do studie bylo zařazeno celkem 446 dětí ve věku 6–12 let s diagnózou sezónní alergické rinitidy s trváním nejméně dva roky a exacerbacemi během jarní nebo podzimní alergické sezóny. Zařazení pacienti museli mít pozitivní prick test na příslušný alergen a vstupní rTNSS skóre při ranním měření nejméně 6 bodů. Předpokládána byla expozice příslušným alergenům v době sledování ve studii. Mezi vylučující kritéria patřily

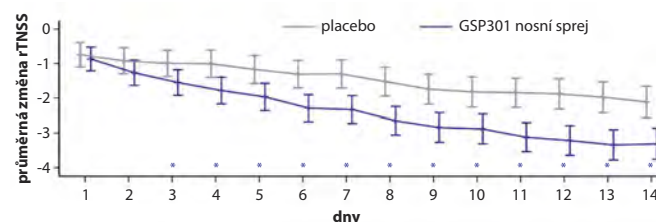
nosní polypy a malformace dýchacích cest, akutní rýma či infekce dýchacích cest.^{15,16}

Průměrný věk pacientů činil 8,7 resp. 8,6 roku, 75 % bylo bělochů. Průměrné vstupní Celkové skóre nosních příznaků (rTNSS) činilo 8,83 (GSP301) resp. 8,84 bodu (placebo). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k 14dennímu podávání GSP301 (olopatadin 665 µg/mometason furoát 25 µg, jeden vstřík do každé nosní díry dvakrát denně) nebo placebo.¹⁶

Primárním endpointem byla stanovena změna průměrné dopolední a odpolední hodnoty (0–12, resp. 12–24 h) Celkového skóre nosních příznaků (rTNSS, reflective Total Nasal Symptom Score) během 14 dnů sledování. Dále bylo vyhodnoceno také Okamžité celkové skóre nosních příznaků (iTNSS, instantaneous Total Nasal Symptom Score), Lékaři stanovené skóre nosních příznaků (PNSS, Physician-assessed Nasal Symptom Score) a specifický dotazník kvality života (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, PRQLQ). Oční příznaky byly sledovány pomocí Celkového skóre očních příznaků (rTOSS, reflective Total Ocular Symptom Score) a Okamžitého celkového skóre očních příznaků (iTOSS, instantaneous Total Ocular Symptom Score).¹⁶

GSP301 ukázal ve srovnání s placebem klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení průměrného celkového skóre nosních symptomů rTNSS vůči placebo (–0,6 bodu, 95% CI –0,9 až –0,2, $p = 0,001$), okamžitého skóre nosních symptomů (iTNSS) a statisticky signifikantní zlepšení bylo prokázáno také v případě všech jednotlivých symptomů skládajících rTNSS (viz tab. 1).¹⁶

Obr. 1: Průměrná změna rTNSS ve studii 301-305¹⁶



Tab. 1: Změna celkového průměrného skóre příznaků pro jednotlivé symptomy (srovnání s placebem)¹⁶

	GSP301 vs. placebo (body)	P
Nosní kongesce	-0,1	0,48
Výtok z nosu	-0,1	0,02
Svědění nosu	-0,2	0,02
Kýchání	-0,2	< 0,001

Tab. 2: Rozdíl v ovlivnění kvality života dětí spojené s rino-konjunktivitidou¹⁶

	Rozdíl vůči placebu	p
PRQLQ (celkově)	-0,3	< 0,001
Omezení aktivit	-0,2	0,04
Praktické problémy	-0,3	0,006
Nosní symptomy	-0,6	< 0,001
Oční symptomy	-0,1	0,2
Ostatní symptomy	-0,2	0,03

Oční symptomy byly zlepšeny po 14 dnech numericky, ale statistické signifikance bylo dosaženo pouze u slzení.¹⁶

Statisticky signifikantní zlepšení ve srovnání s placebem bylo dosaženo také v hodnocení nosních příznaků lékaři (PNSS, Physician-assessed Nasal Symptom Score, $p = 0,01$).¹⁶

Dotazník kvality života dětí spojené s rinokonjunktivitidou (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, PRQLQ) vykázal také statisticky signifikantně vyšší ovlivnění ve prospěch GSP301 (viz tab. 2).¹⁶

Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou skupinách, mírně častější ve skupině užívající GSP301 (12 % pacientů na GSP301 resp. 10,4 % pacientů na placebo). Nejčastěji se jednalo o dysgeuzii, bolest hlavy, epistaxi nebo abnormální výsledek ORL vyšetření. Většina nežádoucích účinků nebyla považována za související s léčbou. Přípravek GSP301 byl dobře tolerován a ukázal vynikající bezpečnostní profil.¹⁶

Autoři studie hodnotí její výsledek tak, že fixní terapie mometason furoát/olopatadin vykázala u dětí ve věku 6–12 let s alergickou rinitidou v pylové sezóně dobrý efekt na potlačení nosních symptomů alergické rýmy, při dobré toleranci léčby a vynikajícím bezpečnostním profilem terapie. Došlo ke zlepšení kvality života pacientů.

Literatura

1. Efficacy and safety of fixed dose combination GSP 301 nasal spray (NS) in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR) (GSP 301-301). NCT02631551. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631551?term=NCT02631551&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
2. Hampel, C. F., Pedinoff, J. A., Jacobs, L. R. et al. Efficacy and safety of olopatadine/mometasone combination nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 141, Supl. 2: s173, 2018.
3. Hampel, C. F., Pedinoff, J. A., Jacobs, L. R. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 40, 4: 261–272, 2019.
4. Efficacy and safety of GSP 301 nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR) (GSP 301-304). NCT02870205. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02870205?term=NCT02870205&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
5. Gross, N. G., Berman, G., Amar, J. N. et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 122, 6: 630–638, 2019.
6. Segall, N., Lumry, W., Prenner, B. et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine/mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. Prezentováno na: American College of Allergy, Asthma, and Immunology Annual Meeting, 15.–19. 11. 2018.
7. Long term safety and efficacy of fixed dose combination GSP 301 nasal spray (NS) in the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR) (GSP 301-303). NCT02709538. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709538?term=NCT02709538&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
8. Segall, N., Prenner, B., Lumry, W. et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 40, 5: 301–310, 2019.
9. Ryaltris 25 mikrogramů/600 mikrogramů/dávka nosní sprej. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 23. 11. 2022]
10. Bousquet, J., Schünemann, H. J., Togias, A. et al.; ARIA study group. Next-generation Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 9: 44, 2019.
11. Seberová, E. ARIA – alergická rýma a její vliv na astma. *Alergie* 4, Supl. 2: s6–s8, 2002.
12. Vizner, K. ARIA 2019. Jaké změny ve farmakoterapii alergické rýmy přináší nová aktualizace ARIA? *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 17, 1: 25–27, 2020.
13. Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu sezónní alergické rinitidy. Závěry klinických studií s krátkodobým podáváním. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 19, 1: 57–58, 2022.
14. Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu celoroční alergické rinitidy. Závěry klinické studie s dlouhodobým podáváním. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 19, 2: 29–30, 2022.
15. Efficacy and safety of GSP 301 nasal spray in children (aged 6 to under 12 years) with seasonal allergic rhinitis (SAR) (GSP 301-305). NCT03463031. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03463031&cntry=&state=&city=&dist=>) [cit. 23. 11. 2022]
16. Prenner, B. M., Amar, N. J., Hampel, F. C. et al. Efficacy and safety of GSP301 nasal spray in children aged 6 to 11 years with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 129, 5: 618–626, 2022.

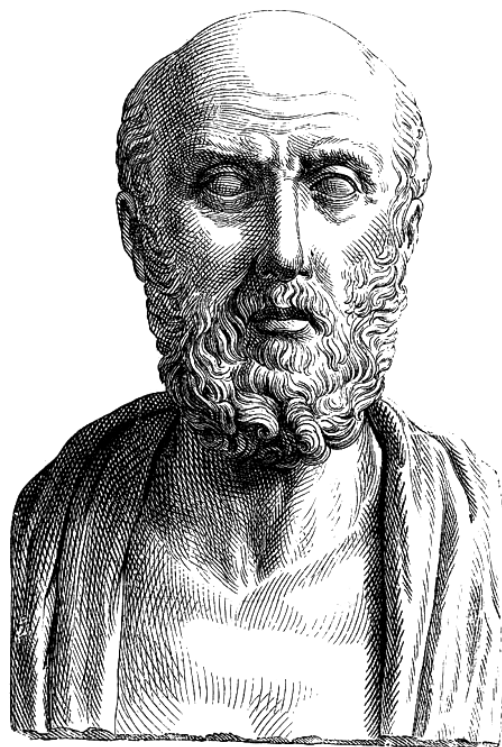
Hippokrates

(460 – 370 pr. n. l.)

Kapitoly z histórie

Hippokrates je častou témou medicínsko-historických publikácií. Základné fakty z jeho života a dochované dôkazy jeho pracovných zásluh sú známe asi všetkým lekárom. V našej práci sme sa však pokúsili tohto antického veľikána predstaviť v trochu širších historických súvislostiach, ktoré formovali v danom čase spoločnosť, vedu, či kultúru. Bez týchto faktorov by pravdepodobne ani tá najvýraznejšia osobnosť nedosiahla na vrcholy súdobého poznania.

Piate storočie pred našim letopočtom bolo turbulentným, no zároveň jedným z kultúrne najúspešnejších období známej histórie ľudskej civilizácie, predovšetkým na území antického Grécka. Už desať rokov pred jeho začiatkom, 510 pr. n. l. vznikla v Aténach prvá oficiálna forma demokratickej vlády. Úsvit tohto storočia sprevádzal vojenský konflikt s Peržanmi, ktoré vyvrcholili bitkami pri Marathóne, Thermopylách, Artemisiu, Salámíne, Platajách a Mykalé. Obsadenie maloázijskej časti Grécka s metropolami ako Efesos, či Milétos a zriadenie perzskej provincie, tzv. satrapie, v lýdskych Sardách však so sebou neprinieslo len negatívne dôsledky, ale aj intenzívnu kultúrnu a obchodnú výmenu s Blízkym východom, ktorá bola jedným z dôležitých impulzov pre vznik tzv. klasického obdobia, vrcholnej epochy antického grécka.⁶ Piate storočie pr. n. l., po skončení grécko-perzských vojen, pokračovalo vyostrením vzťahov medzi hlavnými socio-politickými centrami pevninského Grécka, Aténami a Spartou, čo v roku 431 pr. n. l. vyústilo do Peloponézskej vojny. Jej devastačný dôsledok, najmä pre Atény, ešte zvýraznila pandémia aténskeho moru. Nebolo to však len obdobie vojen. V 5. storočí pr. n. l. svoje veľkolepé sochárske diela antickému svetu predstavili takí fenomenálni umelci ako Polykleitos, Feidias, či Myrón. Pod vedením stratéga Perikla bol vypracovaný projekt obnovy aténskej akropoly zničenej v grécko-perzských vojnách, ktorá je možno najsignifikantnejším komplexom budov celej antiky. Komplexné plány, rovnako tak ako tvorbu sochárskych dekorácií organizoval a vykonával spomínaný Feidias, spolupracujúci s ďalšími architektami a umelcami ako napríklad Mnesikles, autor konceptu vstupnej brány akropoly, Propylají. V oblasti nástennej maľby vynikali zase Polygnotos a neskôr Zeuxis alebo Parrhasios, žiaľ diela týchto majstrov, ani ich kópie, sa nám nedochovali do súčasnosti. Aischylos v podstate vynášiel modernú drámu, bez ktorej by neexistoval moderný film či divadlo, keď do starogréckych divadelných predstavení prvýkrát zaradil dialóg. Jeho nasledovníci Sofokles a Euripides vytvorili množstvo divadelných hier, ktoré sa v celistvosti či vo fragmentoch zachovali až do dnešnej doby. Na druhej strane Aristofanes pretvoril vážnu grécku dramatikú do komédie, novej formy, ktorou sa nebál parodovať vtedajšie politické dianie. Nemožno opomenúť ani filozofický



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

odkaz sofistov ako Prótgorás, či Gorgias alebo atomistov, predovšetkým Demokrita a samozrejme trojice najvýznamnejších klasických gréckych filozofov Sokrata, Platóna a Aristotela, z ktorých posledný menovaný pôsobil až v nasledujúcom hellenistickom období.⁵

Práve do víru týchto známych a pre formovanie západnej civilizácie nesmierne dôležitých udalostí, sa narodil Hippokrates, ktorého dnes často označujeme „otec medicíny“. Stalo sa tak na egejskom ostrove Kos, avšak presnosť tohto dátumu, okolo 460 pr. n. l. je otázná.⁷ Behom 6. storočia pr. n. l. popularita atletiky zvýšene podnecovala záujem o ľudské telo, čo malo za následok vznik rôznych lekárskej škôl, menovite vo veľkogrécskom Krotóne alebo na egejských ostrovoch Rhodos, Knidos, či práve v Hippokratovom rodisku Kos.⁵ Hippokrates bol synom Heraklida, taktiež lekára, ktorý odvodzoval genealógiu svojich predkov až od samotného boha medicíny, Asklépia. Lekárska tradícia bola teda v Hippokratovej rodine mimoriadne silná.¹¹ Jeho matka sa volala Fainarette. Je ale nutné dodať, že informácie o Hippokratovej rodine pramenia skôr z dobových povestí, než doložených historických faktov.¹⁰ Osoba tohto slávneho lekára sa totiž krátko potom, ako zožal slávu a všeobecné uznanie, stala predmetom historických legiend, podobne ako v prípade Pythagora, či Sokrata.⁵

O jeho živote sa v dobových zdrojoch dozvedáme najmä z prác jeho prvého životopisca, rovnako gréckeho vedca a lekára, Sorana z Efezu.² Hippokrates mal dvoch synov, Thessala a Drakona I., ktorí sa tiež stali jeho nasledovníkmi v lekárskej profesii. Vedenie lekárskej školy však po ňom nakoniec prevzal jeho zať Polybios.⁷ Soranos uvádza, že Hippokrates sa medicínsky vzdelával v Asklepieione na Kos, pričom jeho učiteľom bol thrácky vedec menom Herodicus zo Selymbrie. Jeden z naj-

väčších odborníkov 20. storočia na svet antiky, britský profesor Michael Grant, však uvádza, že Hippokrates sa nemohol vzdelávať v miestnom Asklepieione, pretože chrámová medicína na tomto ostrove sa datuje až od polovice 4. storočia pr. n. l.⁵ Hippokrates praktizoval a učil medicínu celý život, absolvoval cesty do Trácie, Tesálie a ďalších oblastí okolo stredozemného mora.¹¹ Stal sa cestujúcim lekárom, tzv. periodeutom. Počas svojich ciest sa údajne dostal až do severnej Afriky.⁷ Údajne precestoval celé Grécko, Malú Áziu, aj Severnú Afriku.⁸ Počas svojej dlhej medicínskej kariéry úspešne vyliečil viaceré dôležité osobnosti antického Grécka, medzi inými macedónskeho regenta Perdika II. alebo jedného z hlavných predstaviteľov filozofickej školy atomistov, Demokrita.⁸ Posledné desaťročie prežil v Larisse, v Thesálii, kde založil lekársku školu a nakoniec tam i okolo roku 377 zomrel.⁷ Miesto jeho posmrtného odpočinku, dekorované pamätným náhrobným kameňom, sa nachádza na ceste z Larissy do Gortynu.⁹

Historici ako Michael Grant upozorňujú na fakt, že nedokonalosť dochovaných písomných prameňov nám neumožňuje presne rekonštruovať myšlienky a učenie samotného Hippokrata.⁵ Mnohé z jemu pripisovaných diel mohli spísať jeho žiaci, súčasníci, či nasledovníci. Hippokrates je však považovaný za historicky prvého lekára, ktorý neprikladal príčiny vzniku chorôb nadprirodzeným silám alebo bohom, ale veril, že za nimi stoja celkom prirodzené procesy a faktory, ako životný štýl, spôsob stravovania, či životné prostredie. Oddelil medicínu od náboženstva a ani jedno ochorenie v dochovaných záznamoch neprisudzuje nadprirodzeným príčinám. Na druhej strane však súčasťou Hippokratových medicínskych teórií boli niektoré dobové vedecké omyly v anatómii, či fyziológii ľudského tela, napríklad ako Humorizmus, náuka o štyroch základných tekutinách riadiacich chod ľudského tela. Od nej odvodzoval ďalšie štyri faktory – vlhkosť, sucho, chladno a teplo, ktoré spolu so štyrmi tekutinami svojim pomerom a pôsobením riadia chod celého tela. Celý tento systém bol odvodený od Pytagorejskej filozofickej školy, ktorá uznávala štyri základné elementy (ohreň, vzduch, voda, zem) ako základné kamene stavby všetkého materiálneho bytia.¹¹ Učenie o štyroch základných elementoch prenikalo do gréckej filozofie už od čias prvých filozofov milétskej školy, ktorí sa však sústredili väčšinou len na jeden z nich ako na tzv. „arché“, čiže pralátku, prapodstatu všetkého. Náuka o živloch však ku milétanom, či pytagorejcom sa zrejme preniesla z blízkovýchodných mystických učení vďaka vyššie spomínanej kultúrnej výmene s Perzskou ríšou.

Hippokrates zaviedol do medicíny množstvo nových kategórií a pojmov, ktoré používame dodnes, napríklad sepsa, trauma, diagnóza, či symptóm. Mnohé ním zavedené názvy medicínskych ochorení a stavov (gastritída, enteritída, artritída, diabetes, paralýza, mánia, hystéria či kóma alebo epilepsia) sú dodnes používané pojmy.¹¹ Tiež ako prvý popísal dnes známy medicínsky fakt, že po prekonaní niektorých ochorení nasleduje imunita na danú chorobu. Vo svojom spise Epidémie popisuje nákazu infekčnej parotitídy (mumpsu) na ostrove Thasos, ktorú nazýva gréckym slovom „anosia“.⁴

Hippokrates žil v ére veľkých epidémií. Existujú historické zmienky o tom, že bol pozvaný aj vládcami cudzích krajín, kon-

krétne do Perzie a Ilýrie, aby pricestoval a zaslúžil sa o vyliečenie miestnych nákaz. On však odmietol, pretože sa rozhodol pomôcť s epidémiou v Tessálii. Nákaza, ktorá postihla miestny región, bola rovnaká ako aténsky „mor“, ktorý znížil populáciu klasických Atén zhruba o štvrtinu a predznamenal koniec rozkvetu tohto silného mestského štátu. Išlo pravdepodobne o infekciu baktériou *Salmonella typhi*, pretože v archeologických vykopávkach z inkriminovanej doby sa našli stopy genómu tejto baktérie. Stopy genómu *Salmonella typhi* navyše ukazujú, že v antických dobách táto baktéria mohla disponovať nezvyčajne silnou virulenciou, a preto bola epidémia natoľko masívna. Zaujímavým faktom je, že Hippokrates symptómy tejto choroby už predtým pomenoval a nazval ju „Typho“. Niektoré zdroje umiestňujú Hippokrata aj do obdobia aténskeho „moru“, kde sa mal snažiť vyčistiť vzduch pomocou veľkých ohňov, čo opäť poukazuje na rozvoj ranných znalostí hygieny a dezinfekcie, avšak historici túto udalosť označujú skôr za romantickú predstavu, pretože Hippokrates bol v tej dobe naozaj ešte veľmi mladý. Navyše očitý svedok moru, historik Thukydides, ho vo svojich textoch o tejto historickej udalosti nikde nezmieňuje.¹¹

Najsilnejšou stránkou hippokratovskej medicíny bolo určovanie prognózy pacienta na základe podobne sa vyvíjajúcich prípadov z minulosti. Terapeutický prístup fungoval v tej dobe naozaj v zatiaľ len veľmi jednoduchej forme. V antickom Grécku nebolo veľmi zvykom hľadať účinné látky proti jednotlivým ochoreniam. Pokiaľ predsa len boli podávané nejaké liečivá, väčšinou šlo o substancie, ktoré mali spôsobiť detoxikáciu, alebo emetiká, ktoré by zbavili telo nečistôt prípadne zodpovedných za ochorenie.¹¹

Keď lekár zaznamenal pacientove symptómy nezostávalo mu v antických časoch nič iné, ako porovnávať prípad s predtým zaznamenanými podobnými prípadmi.¹

Hippokrates vo svojich spisoch kladie veľký dôraz na prepojenie príčin ochorenia s psychikou pacienta. V diele „*De morbis popularibus*“ píše: „Umenie sa skladá z troch zložiek – choroby, pacient a lekár. Lekár je sluhom umenia, pacient však musí bojovať proti chorobe spolu s lekárom.“¹¹ Hippokrates prízvuchoval absolútnu dôležitosť fyzického kontaktu s pacientom. Vyvinul mnoho základných aspektov fyzikálneho vyšetrenia, napríklad aj používanie palpácie.³ Podrobne a pravidelne zaznamenával fyziologické funkcie pacienta – tep, teplota, príjem a výdaj tekutín aj potravu a stav jeho pohybového aparátu. Kládol dôraz aj na odoberanie a detailné pozorovanie telesných výlučkov či sekrétov ako spútum, moč alebo stolica. O všetkom viedol podrobnú dokumentáciu, ktorá musela byť zaznamenaná zrozumiteľne a stručne, aby mohla byť použitá ďalšími lekármi v praxi.³ Anamnéza, inšpekcia a pozorovanie pacienta dodnes fungujú práve na Hippokratom postavených základoch.

Hippokrates ako prvý popísal mnoho medicínskych stavov a ochorení. Napríklad tzv. paličkovité prsty, charakteristický symptóm pri chronických ochoreniach pľúc, rakovine pľúc a cyanotických srdcových vadách. Preto ich niekedy nazývame aj „Hippokratovské prsty“, podobne ako Facies Hippocratica, spomenutá prvýkrát v diele „*Prognózy*“.³ V spise „*Prognózy*“ stavia autor v rámci medicíny prognózu nad diagnózu, čo je typický princíp Hippokratovej domovskej lekárskej školy z os-

trova Kos. Avšak historici autorstvo tejto práce nepripisujú samotnému Hippokratovi, ale skôr lekárom, ktorí ho buď osobne poznali, alebo boli výrazne ovplyvnení jeho učením.⁵ Hippokrates kategorizoval choroby do štyroch skupín – akútne, chronické, endemické a epidemické. Zaviedol používanie termínov ako exacerbácia, relaps alebo paroxyzmus. Je prvým dokumentovaným hrudníkovým chirurgom, špecializoval sa na terapiu a prognostiku empyému pohrudnice a hoci používal primitívne techniky ako drenáž pomocou olovených trubiiek, niektoré jeho poznatky o hrudníkovej chirurgii sú relevantné a použiteľné do dnešnej doby. Taktiež ho môžeme považovať za priekopníka endoskopie, keďže v jeho diele „Corpus“ sa popisuje použité zrkadielok pri proktoskopii. Pri liečbe hemoroidov zaviedol techniky ako ligácia, vypalovanie a excízia, ktoré sú v modernej forme používané dodnes. Pre terapiu ochorení ako diabetes, odporúčal zmenu stravovacích návykov a životného štýlu. Známy výrok „*Nech je jedlo vašim liekom a liek vašim jedlom.*“, však pravdepodobne nepochádza od samotného Hippokrata, hoci vystihuje filozofiu jeho terapeutického prístupu. V spise „Aforizmy“ tiež spomína nadváhu a obezitu ako možné faktory predčasného úmrtia. Ľuďom s nadváhou odporúča fyzickú aktivitu, vykonávanú s prázdny žalúdkom.³

Hippokrates položil aj základy moderného chápania neurologie. Mozog označil za hlavný orgán zodpovedný za analýzu podnetov vonkajšieho prostredia a na základe pitiev zvierat zistil, že je rozdelený na dve polovice a chránený meningami – dura a pia mater. Definoval infekčnú, aj traumatickú meningitídu. Objavil zákonitosť, podľa ktorej sa zranenia pravej časti mozgu prejavujú na ľavej polovici tela a naopak, čiže predpokladal kríženie nervových dráh po výstupe z mozgu. Vyslovil tvrdenie, že epilepsia je funkčnou poruchou mozgu a nemá nadprirodzenú podstatu, ako sa v starovekom svete všeobecne predpokladalo.² Epilepsii sa Hippokrates venuje v eseji s titulom „O svätej nemoci“. Dokazuje tu, že epilepsia nie je o nič svätejšia, či nadprirodzenejšia, než ktorákoľvek iná choroba, čím útočí na rôznych démonológov, šarlatánov alebo podvodníkov, ktorí sa snažili liečiť ľudské neduhy. Rozhodne ho však na základe týchto tvrdení nemôžeme považovať za ateistu – v eseji pripúšťa, že všetko živé je božského pôvodu.⁵ Ako prvý použil pre mŕtvicu termín apoplexia a relatívne presne popísal jej príznaky aj následky (ako napr. hemiparéza), rovnako tak u tranzitórneho ischemického ataku. Mimo iné v rámci neurologie zaznamenal príznaky hydrocefalu, poznal fyziologické zakrivenia chrbtice a veril, že nesprávne postavenie chrbtice môže byť príčinou mnohých chorôb.²

Vo svojom spise „Srdce“ sa venuje aj anatómii a fyziológii kardiovaskulárneho systému. Popisuje tu väzivový obal srdca, perikard, či dutiny v jeho vnútri, teda predsieň a komory a uvedomuje si, že srdce je obzvlášť silným svalovým orgánom pre prečerpávanie krvi. Nerozoznáva však ešte rozdiel medzi artériami a vénami.³

Corpus Hippocratici, zbierka medicínskych vedomostí Hippokrata a jeho učencov je najznámejším dochovaným dielom prisudzovaným Hippokratovi, avšak u tohto rozsiahleho súboru spísaných poznatkov je autorstvo jednej osoby vylúčené a diskutuje sa až o 18 rôznych možných spoluautoroch tohto

diela. Texty obsahujú časovo odlišné verzie gréckeho jazyka a takisto rozkoly v názoroch a teóriách, čo jednoznačne nasvedčuje plurálnemu autorstvu spisov.¹¹ Michael Grant uvádza, že Corpus sa skladá zo 73 kníh, pričom reálne nie je možné vystopovať autorstvo ani jednej z nich až k samotnému Hippokratovi. Zhrnutie týchto spisov do jedného celku prebehlo pravdepodobne v 3. až 2. storočí pr. n. l. v Alexandrii, ktorá bola preslávená svojou knižnicou. Na základe jazykového a stylistického rozboru je možné niektoré z častí diela zaradiť do historickej periódy Hippokratovho života.⁵ Corpus zahŕňa popisy chorôb a ich symptómov, prognózy, či terapie, neusporiadané podľa žiadneho poriadku, niekedy adresované laikom, inokedy profesionálnym lekárom, často si navzájom protirečiacich. Dielo obsahuje záznamy medicínskych prípadov, lekárske teórie ohľadne vzniku rôznych ochorení, filozofické úvahy, etické a morálne normy pre lekárov a špeciálne sa zaoberá urológiou, etiopatogenezou a liečbou obličkových kameňov. Širokej verejnosti je zrejme známejšie jeho ďalšie slávne dielo, ktoré dnes poznáme pod názvom *Hippokratova prísaha*. Jej text dodnes tvorí základ lekárskeho slubu, ktorý skladajú absolventi medicínskych univerzít po celom svete. Definuje etické a morálne princípy, nezávislé na akejkoľvek historickej dobe, ktorými by sa mal lekár pri svojej práci riadiť. Nové poznatky ukazujú, že dokument bol pravdepodobne spísaný, podobne ako mnohé časti Corpus, až po Hippokratovej smrti. Oficiálne sa však autorstvo stále prisudzuje Hippokratovi, pretože za svojho života stanovil spomínané etické a morálne normy v rámci prísahy určite minimálne ústnou formou.¹¹ Hippokratova prísaha bola možno pôvode určená len úzkemu okruhu lekárov, ktorí boli členmi Bratstva Pytagorejcov. Svedčili by o tom niektoré rysy, charakteristické pre pytagorejské učenie, ako napríklad odsúdenie samovraždy či potratu, podobne ako zákaz vykonávať chirurgickú prax lekármí, ktorá bola považovaná za samostatný odbor.⁵

Celkovo vo svojich spisoch Hippokrates kladie veľký dôraz na lekársku etiku, ale aj etiketu. Hlavnou zásadou ošetrovania chorého podľa neho bolo: „*Pomáhať, ale predovšetkým viac neškodiť!*“. Lekárov vzhľad, jednanie a vystupovanie bolo presne predpísané:

„*Lekár musí mať dôstojný zovňajšok. Má vyzerat' zdravo a byť podľa svojej konštitúcie dobre živý. Široké vrstvy sú totiž toho názoru, že ľudia, ktorí sami nie sú telesne v poriadku, sa nemôžu dobre postarať ani o iných. Ďalej má (lekár) dbať na čistotu svojej osoby, musí byť slušne odený a používať príjemne voňajúce masť.*“

„*Lekár musí dbať o vyrovnaný duševný život; nielen mlčanlivosť, ale usporiadanosť, pretože to má pre jeho dobrú povest' najväčší význam. Jeho charakter má byť charakterom šľachtica a preto sa má voči všetkým správať čestne a priateľsky...*“

„*Lekár sa musí správať do istej miery priateľsky, lebo nevlúdna osoba je nedotklivá, ako voči zdravým, tak aj ku chorým. Musí na seba čo najviac dbať a nesmie príliš odhaľovať svoje telo, ani nadmieru diskutovať s laikmi, postačí len o tom najnutnejšom; inak to pôsobí ako popudzovanie k tomu, aby si vyžiadali ošetrovanie. Lekár nech preto nečiní nič zbytočného, ani nápadného...*“⁸

Z Hippokratových ďalších diel sa dodnes dochovali „*Kniha Prognóza*“, „*Aforizmy*“ alebo „*O vzduchu, vodách a miestach*“.⁷ Celkovo je Hippokratovi prisudzované autorstvo až 70 lekárskeho spisov, otázka je, koľko z nich skutočne napísal sám vlastnou rukou.³ Práve spomenutý spis „*O vzduchu vodách a miestach*“, prvé dielo o bioklimatológii a lekárskom zemepise, poskytovalo lekárom návod, podľa ktorého na základe podnebia, či pôdy určitého kraja bolo možné stanoviť, ktoré choroby sa tam bežne vyskytujú a určiť diagnostický záver.⁸ Dnes je toto dielo často nazývané aj „*O životnom prostredí*“. Jeho prvá časť pojednáva o vplyve faktorov okolia na ľudský organizmus a druhá zaznamenáva rozličné protikladné geografické, klimatické a demografické podmienky, ktoré panujú v Európe, či Ázii.⁵

Hippokrates, často titulovaný ako otec modernej medicíny, prispel do rozvoja lekárskej vedy nielen teoretickými a klinickými vedomosťami, ale pomohol vytvoriť aj moderný náhľad na životný štýl či stravovanie, ako aspekty primárnej dôležitosti čo sa týka starostlivosti o zdravie. Takisto položil základ neskorších epidemiologických teórií, keďže v podstate ako prvý hľadal príčiny chorôb v prirodzených, nie super-naturálnych procesoch. Jeho osoba stále pre nedostatok relevantných historických zdrojov zostáva zahalená rúskom tajomstva. Položil však nielen základy vedeckej medicíny, ale hlavne predznamenal určitý postoj voči pacientom, ktorý neskôr stál pri zrode modernej lekárskej praxe.⁵

Literatúra

1. Boylan, M. Hippocrates (c. 450–c. 380 B.C.E.). *Internet Encyclopedia of Philosophy*. (online: <https://iep.utm.edu/hippocra/>) [cit. 4. 5. 2022].
2. Breitenfeld, T., Jurasic, M. J., Breitenfeld, D. Hippocrates: the forefather of neurology. *Neurol Sci* 35, 9: 1349–1352, 2014.
3. Cheng, T. O. Hippocrates and cardiology. *Am Heart J* 141, 2: 173–183, 2001.
4. Duntas, L., Geroulanos, S., Laurberg, P. From Hippocrates of Kos to Hashimoto and thyroid autoimmunity: a long road of discovery. *Hormones (Athens)* 12, 1: 9–11, 2013.
5. Grant, M. *Klasické Řecko*. Praha: BB art, 2010.
6. Habaj, M. *Od Tróje k Thermopylám*. Trnava: Perfekt, 2019.
7. Junas, J. *Průkopníci medicíny*. Praha: Avicenum, 1977.
8. Pollak, K. *Medicína dávných civilizací*. Praha: Orbis, 1973.
9. Schott, H. et al. *Kronika Medicíny*. Bratislava: Fortuna Print, 1994.
10. Vinař, J. *Zachránci lidstva – Podobizny slavných lékařů*. Praha: Čin, 1942.
11. Yapijakis, C. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. *Review. In Vivo* 23, 4: 507–514, 2009.

MUDR. PETER VYŠEHRADSKÝ
Ústav veřejného zdravotnictví,
Jesseniova lékařská fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave
Malá Hora 11149/4B
036 01 Martin

Trojkombinační léčba CHOPN

informační modul naleznete na

www.kazuistiky.cz