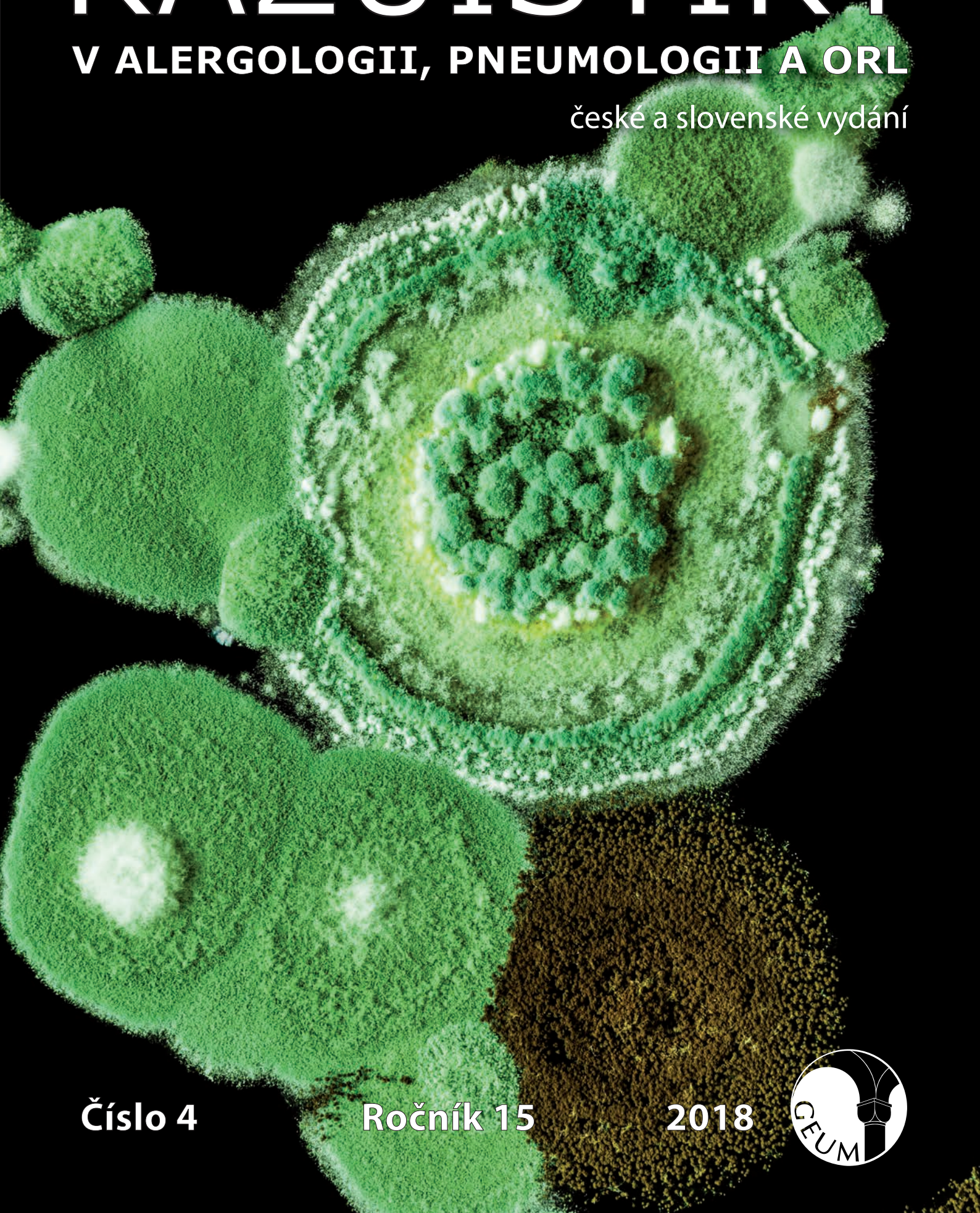


KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání



Číslo 4

Ročník 15

2018



Problémy k řešení

Existují problémy řešitelné i neřešitelné. Hranice mezi nimi je poněkud nejasná, protože velmi často je dána nikoli samotným problémem, ale situací, ve které se nacházíme. Tuberkulóza v našich zemích byla problémem zásadním ještě v době, která neupadla do zapomnění, tedy v čase dětství mé matky. Dnes pokládáme za samozřejmé, že nemocní s tuberkulózou neplní ambulance pneumologů a při aktuální incidenci 4,77 osob na 100 000 obyvatel rozhodně tuberkulóza nepatří mezi častá onemocnění. Navíc nemalou část těchto osob nalezneme v rizikových skupinách, v ghetech a mezi cizinci. Ve většinové populaci tak bude reálná incidence ještě nižší. Potěšitelné je, že multirezistence na léky je u nás nízká, v roce 2007 byla zjištěna v 8 případech a činí tak 2,3 %. Nestalo se tak jaksi samo od sebe, ale je za tím usilovná práce několika generací lékařů, dobrá ekonomická a sociální situace v naší zemi a celospolečenský konsensus na důležitosti takového úsilí.



Rozhodně tomu tak není všude. Informace WHO hovoří o tom, že třetina světové populace je infikovaná *M. tuberculosis* a 10 % z infikovaných vyvine aktivní infekci. Podle WHO onemocnělo v roce 2017 cca 10 milionů osob a na tuberkulózu umře ročně 1,3 milionu nemocných. Více než polovina pacientů s TBC pochází z osmi zemí světa: Čína, Indie, Indonésie, Filipíny, Bangladéš, Pákistán, Jihoafrická republika, Niger. Zvláště v subsaharské Africe je navíc významným problémem masivní koincidence HIV a TBC. A jen v roce 2017 bylo celosvětově zaznamenáno 558 000 nových multi-drug rezistentních pacientů.

Zdá se tedy, že v mnoha ohledech dokáže nebo dokázala naše společnost řešit problémy efektivně a účinně. Takovým příkladem je i tuberkulóza. Navzdory tomu dost často mívám pocit, že naše současná společnost (myslím tím ČR a potažmo západní Evropu) není ochotna, a tím i schopna existující problémy ani pojmenovat, natož pracovat na jejich skutečném řešení. Brání nám falešná korektnost, nedostatek jasné vize na tom, co je dobré pro celou společnost a jaké by měly být její hodnoty. Na pozadí těchto nedostatků často stojí hamižnost, kterou mají maskovat.

Drobný, ale ilustrativní příklad stojí na okraji problematiky tuberkulózy. Česká republika má vysokou zaměstnanost. Pracuje v podstatě každý, kdo má obě nohy a pracovat chce. Kvalita služeb klesá, a i ve slušném hotelu vás číšník klidně pošle do háje (pokud chcete něco, co se jemu nechce), protože se nebojí, že ho za to jeho šéf z práce vyhodí. V sousedním hotelu by ho totiž na rukou nosili... Na každém třetím obchodě visí cedulka, že přijmou prodavače, výrobní firmy se zoufale přetahují o zaměstnance a svázejí je z celé republiky a stát organizuje dovoz nekvalifikovaných pracovníků ze zahraničí – a s nimi pochopitelně i dovoz tuberkulózy. Vyčíslit, kolik stojí léčba jednoho MDR-TB nepojištěného pacienta, kterého právě agentura dovezla na práci do ČR, by nebylo pro ekonoma nijak těžké. Pro účely tohoto úvodníku nám postačí, že je to opravdu hodně.

A pak je tu druhá strana mince. Masivní podpora státu pro zakládání průmyslových zón, vytváření montoven a distribučních skladů, ve kterých ale už nemá kdo pracovat. Ale které někomu přinesou zisk a někomu politické body. Jako všechny státní dotace onen zisk přinesou na úkor těch, kdo se na ně v podobě svých daní skládají, a na úkor systému, který jejich důsledky ponese např. i v podobě zvýšené incidence tuberkulózy a nákladů na její léčbu.

Existují problémy řešitelné i neřešitelné. Hranice mezi nimi je poněkud nejasná, protože velmi často je dána nikoli samotným problémem, ale situací, ve které se nacházíme. Nebo třeba tím, zda je řešit opravdu chceme.

S přáním klidné zimy
Karel Vízner

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Časopis pro alergology, pneumology, lékaře
ORL, praktické lékaře a pediatry

Ročník 15.
Číslo 4
ISSN 1802-0518
registrační číslo MK E 15473

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:
prof. MUDr. Petr Brhel, CSc.
prim. MUDr. Jarmila Fišerová
doc. MUDr. Vladislav Hytych, Ph.D.
MUDr. Pavel Jansa
prim. MUDr. Viktor Kašák
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
MUDr. Jindřich Pohl
doc. MUDr. František Salajka, CSc.
doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, Ph.D.
prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.
doc. MUDr. Robert Vyšehradský, Ph.D.

Šéfredaktorka:
Klára Krupicková
e-mail: krupickova@geum.org

Redakce:
Mgr. Karel Vizner
e-mail: geum@geum.org
Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org
Bc. Tereza Bělková
e-mail: overovani@geum.org

Vydavatel – poštovní kontakt:
(autorské příspěvky a předplatné)
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
e-mail: geum@geum.org
tel.: +420 721 639 079

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
slukova@geum.org

Redakční zpracování, ilustrační fotografie:
GEUM – Karel Vizner
e-mail: geum@geum.org

Tisk:
Tiskárna Glos Semily, s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Fotografie na obálce
Shutterstock
(makrofotografie žluto-zelených
houbových kolonií)

Editorial 1

Iva Strnadová, Petr Kučera

Alfa-gal syndrom, opomenutá příčina anafylaxe u dítěte 6

Aktualita z klinických studií

Výsledky studie ACTIVATE 10

Samuel Genzor, Vladimíra Lošťáková, Vítězslav Kolek

Pátrání po diagnóze u pacienta s eozinofilií a migrujícími plicními infiltráty 12

Aktualita z klinických studií

Klinická studie TRINITY 16

Vendula Látalová, František Kopřiva, Tomáš Malý,

Kamila Michálková

Neobvyklý projev alergie na bílkovinu kravského mléka u kojence 18

Studie z reálné klinické praxe

Výsledky studie PASS. 21

Petr Jakubec

Dva bratři – každý jiný? 23

Studie z reálné klinické praxe

Výsledky studie OTIVACTO 27

Monika Macháčková

Golem – zdravotně bezpečnostní rizika dlouhodobé domácí oxygenoterapie 28

Obsah

Aktualita z klinických studií

Dymistin a nazální hyperreaktivita	30
---	-----------

Martina Šterclová

Idiopatická plicní fibróza – aplikace IPFchecker	33
---	-----------

Michal Hájek, Jarmila Tichavská, Miloslav Klugar, Radek Pudil, Dittmar Chmelař

VI. ostravské dny hyperbarické medicíny	39
--	-----------

Kapitoly z historie

Josef Švejnoha

Rudolf Richard Eiselt	44
------------------------------------	-----------

Alfa-gal syndrom, opomenutá příčina anafylaxe u dítěte

Iva Strnadová¹, Petr Kučera^{1,2}

¹Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Královské Vinohrady, Praha

²Ústav imunologie, 3. LF UK Praha

Souhrn

Alfa-gal syndrom, nazývaný též „syndrom pozdní anafylaxe na červené maso“, nese rysy potravinové a lékové alergie, s charakteristickými odlišnostmi od klasických IgE mediovaných alergií v klinickém průběhu i patofyziologickém mechanismu. Pro nízký výskyt v populaci, zejména pak v dětském věku, může být tato příčina anafylaxe přehlédnuta. Bez cíleného vyšetření nelze syndrom alfa-gal diagnostikovat a nemohou být přijata účinná preventivní opatření. Prezentovaná kazuistika poukazuje na příběh dosud zdravého osmiletého chlapce, který prodělal anafylaxi po neznámé příčině. Na syndrom alfa-gal nebylo zprvu pomýšeno, proto k odhalení kauzální souvislosti s konzumací vepřových ledvinek došlo až se značným zpožděním.

Summary

Alpha-gal syndrome, omitted cause of anaphylaxis in a child

Alpha-gal syndrome, so called “syndrome of delayed anaphylaxis to red meat”, is clinically defined by facets of food and drug allergy, with characteristic difference from IgE-mediated food allergy in its clinical course and pathophysiological mechanism. Due to low incidence, especially in childhood, this anaphylaxis cause may be overlooked. Alpha-gal syndrome cannot be determined without specific examination, thus effective prevention measures cannot be taken. The story of an eight-year-old boy, who experienced anaphylaxis of unknown cause, is described in this case report. Alpha-gal syndrome was not considered at first, which is why pork kidney ingestion was identified as the cause of anaphylaxis with a significant delay.

Strnadová, I., Kučera, P. Alfa-gal syndrom, opomenutá příčina anafylaxe u dítěte. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 4: 6–9, 2018.

Klíčová slova

- alfa-gal
- pozdní anafylaxe
- alergie na červené maso
- ledvinky
- klíště

Keywords

- alpha-gal
- delayed anaphylaxis
- red meat allergy
- kidneys
- tick

Úvod

Alfa-gal syndrom je v současné době dobře prozkoumanou a popsanou klinickou jednotkou. Za poznáním patofyziologických mechanismů a klinických souvislostí stojí na počátku 21. století imunolog Thomas Platts-Mills a jeho spolupracovníci z University of Virginia ve Spojených státech amerických. K objevu vedl zvýšený výskyt časných anafylaktických reakcí v jihovýchodní části USA po podání chimerické monoklonální protilátky cetuximab. Ukázalo se, že tyto alergické reakce jsou spojeny s tvorbou specifických IgE protilátek proti cukerným determinantům myšího původu galaktóza-alfa-1,3-galaktóza (zkráceně alfa-gal). Současně byly tyto IgE protilátky identifikovány u pacientů s nejasnou anafylaxi uprostřed noci po předchozí konzumaci většího množství červeného masa. Regionální prevalence (JV část Spojených států) a screening senzibilizace pomocí stanovení alfa-gal-sIgE vedly ke zjištění, že se jedná o jednu klinickou jednotku, nazvanou syndromem alfa-gal. Původcem primární senzibilizace člověka bylo identifikováno klíště *Amblyomma americanum* (se zvýšeným výskytem v jihovýchodní části USA), později *Ixodes ricinus* (v Evropě) a *Ixodes holocyclus* (v Austrálii). U klíšťat byly ve slinách prokázány

epitopy alfa-gal, které se přenášejí přísátím klíštěte na člověka a u vnímavých jedinců způsobují senzibilizaci. U pacientů s alfa-gal anafylaxi je typickým údajem v anamnéze přetrvávající kožní reakce a dlouhodobé svědění v místě přísátí klíštěte.¹

Syndrom alfa-gal je též nazýván pozdní anafylaxi na savčí maso a vykazuje značnou klinickou variabilitu (intraindividuální i interindividuální). Je provázen tvorbou specifických IgE protilátek proti disacharidu alfa-gal, součásti glykoproteinů a glykolipidů. U přecitlivělých osob dochází v přítomnosti alfa-gal v cirkulaci k vazbě specifických IgE protilátek, tím k aktivaci žírných buněk a bazofilních leukocytů a jejich degranulaci, s projevy anafylaxe v důsledku mediátorové reakce. Terčem specifické imunitní odpovědi není tedy protein, nýbrž cukerný postranní řetězec (CCD). Přirozeně je alfa-gal obsažen v mase a vnitřnostech savců vyjma primátů (hovězí, vepřové, skopové, zvěřina, dále u hlodavců, koček, psů a jiných nepřimátních savců). V menší míře se může vyskytovat např. v bovinní želatině, některých vakcínách a léčivech. Tyto zdroje však vyvolávají alergickou reakci zcela výjimečně. Syntéza v živém organismu probíhá díky posttranslační modifikaci vedoucí ke glykosylaci proteinů pomocí enzymu alfa-galaktosyl-transferázy. Gen pro tento enzym je u opic i člověka evolučně inaktivován, proto se

v lidských ani opičích buňkách alfa-gal přirozeně nevyskytuje.² Velké úsilí bylo věnováno studiu imunogenicity těchto glykanů tvořících CCD. Přítomnost IgE specifických protilátek proti CCD s absencí klinického významu již byla popsána u jiných alergenů, a vysvětlována nízkou afinitou a vysokou mírou zkřížené reaktivity. V případě alfa-gal syndromu jsou zřejmě nacházeny IgE molekuly s afinitou vysokou, které jsou pravděpodobně tvořeny tzv. nepřímým izotypovým přesmykem, z IgM přes IgG. Další odlišností u tohoto syndromu je nestejná úroveň glykosylace u různých alergenů, v případě tvorby monovalentních glykanů, které jsou rozpoznány IgE, nemusí tyto nezbytně být schopny aktivovat žírné buňky „překřížením“ sousedních receptorů.

Alfa-gal syndrom nese rysy potravinové a současně lékové alergie. V případě parenterální aplikace léku s obsahem alfa-gal (např. chimerická monoklonální protilátka cetuximab nebo koloidní roztoky s želatinou) půjde o časnou anafylaktickou reakci. Obchází se enterální cesta podání. V případě konzumace potravin s alfa-gal (savčí maso či vnitřnosti, v ojedinělých případech i želatina) je typický pozdní nástup symptomů systémové alergické reakce s charakteristickou latencí 2–6 hodin. Jde o tzv. pozdní anafylaxi. Toto zpoždění od požití odlišuje alfa-gal syndrom od „klasických IgE mediovaných“ potravinových alergií. Zpoždění závisí na rychlosti, s jakou se alfa-gal objevuje v cirkulaci, většinou vázané na partikulích LDL či VLDL. Do cirkulace se s využitím chylomikronů dostává cestou *ductus thoracicus*. Teprve pak dojde k navázání alfa-gal-sIgE a k aktivaci mastocytů a bazofilních leukocytů. Právě latence několika hodin může vést k maskování této příčiny anafylaxe. Pro alfa-gal syndrom je příznačná závislost reakce na dávce alergenu. Savčí vnitřnosti, zejména vepřové ledvinky, mají vyšší obsah oligosacharidu alfa-gal než maso. Úlohu při spuštění anafylaktické reakce může mít kofaktor fyzické námahy nebo konzumace alkoholu.^{1,2}

Ve světě byly vysledovány endemické oblasti s výskytem klíšťat, u kterých byl identifikován alfa-gal oligosacharid. Oblasti odpovídají vyšší incidenci alfa-gal syndromu. Za rizikové osoby jsou považováni zejména lesníci, myslivci a osoby se zvýšeným pobytem v přírodě. Samotná senzibilizace k alfa-gal však nemusí být klinicky manifestní, dokladem je skutečnost, že většina osob s anamnézou více přísátých klíšťat ročně a s prokázanou alfa-gal senzibilizací žádnou anafylaktickou reakci po červeném mase ani vnitřnostech neprodělá.³

Kazuistika

Osmiletý chlapec byl převezzen rychlou záchrannou službou do nemocnice pro náhle vzniklé, rychle progredující symptomy anafylaxe neznámé příčiny. Při přijetí byl při vědomí, schvácený, bylo uvedeno zvracení na počátku reakce, při pokusu o spolknutí antihistaminika. Na kůži měl generalizovanou kopřivku, která zahrnovala oblast krku, větší část trupu a končetin. Z oběhových symptomů byla zjištěna tachykardie a hypotenze. Chlapec byl afebrilní, eupnoický, bez známek infekce, hladina glykemie byla v normě. Šlo o dosud zdravého chlapce, neatopika, z vícečetné fyziologické gravidity. Narodil se císařským řezem

pro kolizní postavení dvojčat, porod byl v termínu, porodní hmotnost 2 470 g. Časná poporodní adaptace byla bez poruchy, též další psychomotorický vývoj byl fyziologický. Neužíval žádnou chronickou medikaci, také rodinná anamnéza byla bez pozoruhodností. Šlo o první vážnou alergickou reakci v životě. První symptomy anafylaxe se objevily po osmé hodině večerní, kdy se chlapec vrátil ze zahrady domů. Venku hráli s bratrem kopanou, běhali, není si vědom bodnutí hmyzem ani jiné neobvyklé události. Z potravin, které konzumoval jako poslední, byla uvedena müsli tyčinka se sušeným ovocem, ořechy a sezamem (přibližně 30–60 minut před reakcí). Asi 2,5 hodiny před reakcí měla celá rodina k večeři dušené vepřové ledvinky na cibuli s rýží. Po večeři byl chlapec v pořádku, také nikdo z dalších členů potíže neměl.

Akutní stav při anafylaxi byl v nemocnici úspěšně zvládnut. Byl podán třikrát intramuskulárně adrenalin, infúze s krystaloidy, antihistaminikum a kortikosteroidy. Stav se rychle upravil, následující den byl chlapec propuštěn do domácí péče v celkově dobrém stavu. Bylo doporučeno alergologické vyšetření a eliminace potenciálních alergenů (ořechy, koření, ryby, čokoláda). Rodiče byli vybaveni adrenalinovým autoinjektorem a poučení o jeho použití. S odstupem šesti týdnů od anafylaxe absolvovali s chlapcem alergologické vyšetření v místě bydliště. Příčina však nebyla objasněna. Bylo vyšetřeno široké spektrum specifických IgE vůči potravinám a hmyzím jedům (sezam, ořechy, pomeranč, jahoda, jablko, kiwi, banán, celer, včela, vosa, komár a jiné), vše se zcela negativními nálezy.

Rodiče měli nadále obavy o zdraví syna, měli strach, že se anafylaxe bude opakovat a chtěli vědět, jakým způsobem tomu předejít. Takto se dostali na naše pracoviště. Od život ohrožující události již uplynulo šest měsíců. Naštěstí další anafylaktickou reakci neprodělal, během této doby konzumoval bez potíží v běžných porcích červené maso, ledvinky ani jiné savčí vnitřnosti od události nejedl. Při vyšetření jsme se zaměřili právě na konzumaci vepřových ledvinek, s vysokým obsahem alfa-gal, jako na nejpravděpodobnější příčinu pozdní anafylaxe. Toto podezření bylo následně také potvrzeno. V anamnéze jsme doplnili údaj o několika přísátých klíšťatech ročně, ovšem bez nápadné dlouhotrvající lokální reakce. Pomocí kožních prick testů jsme zjišťovali případnou kosenzibilizaci k základním inhalačním alergenům (roztoče, pyl, plísň, kočka, pes). Kožní testy byly kompletně negativní. V laboratorním vyšetření jsme hodnotili krevní obraz, kde byl nález eozinofilie (12,9 % a $1,01 \times 10^9/l$), jinak byl bez pozoruhodností. Hladina celkového IgE byla lehce zvýšena (203 IU/ml), imunoglobuliny IgG, IgA a IgM byly v normě. Nízká byla hodnota bazální tryptázy (1,12 $\mu g/l$) a negativní screening antinukleárních protilátek. Vyšetření specifického IgE metodou CAP-Phadia: alfa-gal-sIgE bylo pozitivní (17,3 kU/l), senzibilizace nízkých hodnot byla nalezena na vepřové maso (1,22 kU/l) a hovězí maso (1,56 kU/l). V rámci diferenciální diagnózy byly vyšetřeny, s negativním výsledkem, specifické IgE na sezam, ořechy, arašidy, pšeničnou mouku a komponentu omega-5-gliadin. Vyloučili jsme wheat-dependent-exercise induced anaphylaxis (WDEIA) a jinou pravděpodobnou potravinovou alergii. Na základě anamnézy, typického klinického průběhu a výsledků uvedených vyšetření

Tab. 1: Diferenciální diagnóza alfa-gal syndromu

1. Anafylaxe jiných příčin (hmyzí jedy, léky, potraviny vč. WDEIA – wheat dependent exercise induced anaphylaxis), idiopatická anafylaxe
2. Kožní choroby (urtikárie, angioedémy)
3. Respirační choroby (akutní laryngotracheitis, obstrukce dýchacích cest (např. cizí těleso), akutní exacerbace astmatu)
4. Kardiovaskulární choroby (synkopa, infarkt myokardu, plicní embolie, arytmie, kardiogenní šok)
5. Farmakologické a toxické reakce (alkohol, drogy, histamin z potravy)
6. Neuropsychiatrické choroby (hyperventilační syndrom, panické úzkostné stavy, epilepsie, cerebrovaskulární příhody)
7. Endokrinní choroby (stavy spojené s hypoglykemií, tyreotoxická krize, syndrom karcinoidu, feochromocytom)

Obr. 1 a 2: Urtikárie v počátku anafylaktické reakce



Zdroj obrázku: archiv autorů



Zdroj obrázku: archiv autorů

byla stanovena diagnóza pozdní anafylaxe související s konzumací vepřových ledvinek, tedy tzv. alfa-gal syndrom. Použití expozičního testu k ověření klinické reaktivity u tohoto syndromu není považováno za vhodné vzhledem k závažnosti reakce a pozdnímu průběhu.

Rodina byla informována o nezbytných eliminačních opatřeních (potravinových i lékových), o zohlednění kofaktoru fyzické námahy a o první pomoci při anafylaxi. Vybaveni byli pohotovostním balíčkem léčiv pro anafylaxi a průkazem alergie. Vzhledem k tomu, že nejsou dostatečné údaje o přetrvávání této reaktivity, je prognóza tohoto onemocnění a predikce perzistence či navození tolerance v budoucnosti neznámá. Chlapec nadále zůstává v našem sledování.

Diskuse

V naší kazuistice jde o plně vyjádřený alfa-gal syndrom s typickým průběhem pozdní anafylaxe, s latencí 2,5 hodin po konzumaci vepřových ledvinek. Také v propouštěcí zprávě z hospitalizace byl údaj o konzumaci ledvinek uveden, současně s konstatováním, že byl poté chlapec v pořádku, bez klinických potíží. Obvyklou zkušeností s anafylaxi po potravině, a to nejen v pediatrii, je rychlý nástup a dramatický průběh řádově v minutách po konzumaci. U alfa-gal syndromu je tomu odlišně. Údaj o konzumaci vepřových ledvinek je vždy velmi suspekt pro alfa-gal syndrom, a to právě pro vysoký obsah tohoto disacharidu. Další faktory, které následují, mohou pravou příčinu anafylaxe maskovat. Diferenciální diagnóze se věnujeme v tab. 1.

Recentní retrospektivní studie ze Spojených států amerických se věnuje identifikaci pacientů s dosud nepoznaným alfa-gal syndromem mezi pacienty s idiopatickou anafylaxi. Výsledky jsou překvapující, protože u šesti z celkového počtu sedmdesáti pacientů (9 %), byla na základě této studie odhalena příčina anafylaxe v konzumaci savčího masa nebo vnitřností, s pozitivitou alfa-gal-sIgE. Dva z těchto alfa-gal pozitivních pacientů měli současně systémovou mastocytózu. Naměřené hladiny alfa-gal-sIgE byly u obou těchto pacientů signifikantně nižší než u ostatních, ačkoli průběh prodělané reakce byl těžší a závažnější. Všichni pacienti s nově diagnostikovaným syndromem alfa-gal z této studie měli non-B krevní skupinu. Autoři uvádí, že strukturální podoba disacharidu alfa-gal s B antigenem krevní skupiny může souviset se skutečností, že většina osob s alfa-gal syndromem má jinou než B krevní skupinu.

Výstupem této studie je tvrzení, že alfa-gal syndrom může uni-
kat diagnostice a pacienti s idiopatickou anafylaxí vyžadují jeho
rutinní testování.⁴

Závěr

Alfa-gal syndrom je již dobře prozkoumanou klinickou jed-
notkou, prezentovanou na odborných sympóziích a v řadě pub-
likací a studií. Vzhledem k nízké četnosti v populaci, zejména
pak v dětském věku, však může být jako příčina anafylaxe opo-
menut. Bez podrobné anamnézy a cíleného vyšetření nelze
tento syndrom diagnostikovat a nemohou být přijata účinná
preventivní opatření. V naší kazuistice poukazujeme na tuto
vzácnou příčinu anafylaxe u osmiletého chlapce, kde byla dia-
gnóza pozdní anafylaxe v souvislosti s konzumací vepřových
ledvinek, alfa-gal syndrom, stanovena se značným zpožděním.
Bylo šťastnou náhodou, že se během této doby život ohrožující
reakce neopakovala. V rámci diferenciální diagnózy anafylaxe
nejasné příčiny je třeba na tento syndrom pomýšlet. Zohled-
ňovat bychom měli spolupůsobení kofaktorů, závislost reakce
na dávce alergenu i značnou variabilitu klinického průběhu.
Současné je třeba hledat možnou komorbiditu s mastocytárním
onemocněním (systémovou mastocytózu nebo syndrom akti-
vace mastocytů).

Literatura

1. Steinke, J. W., Platts-Mills, T. A., Commins, S. P. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 135, 3: 589–596, 2015.
2. Fischer, J., Yazdim A. S., Biedermann, T. Clinical spectrum of α -Gal syn-
drome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mam-
malian innards and meat. *Allergo J Int* 25: 55–62, 2016.
3. Fischer, J., Lupberger, E., Hebsaker, J. et al. Prevalence of type I sensitization
to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 72, 10: 1540–
1547, 2017.
4. Carter, M. C., Ruiz-Esteves, K. N., Workman, L. et al. Identification of alpha-
gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy*
73, 5: 1131–1134, 2018.
5. Wilson, J. M., Platts-Mills, T. A. E. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol*
100: 107–112, 2018.

MUDr. Iva Strnadová
Oddělení alergologie a klinické imunologie
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10

Anotace

Jan Švihovec, Jan Bultas, Pavel Anzenbacher et al.

Farmakologie

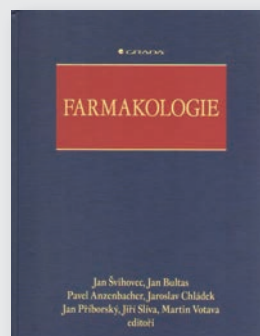
Nejnovější farmakologie vydaná nakladatelstvím Grada je úctyhodné dílo o rozsahu téměř tisíc stran.

První, obecná část, se věnuje nejen farmakodynamice a farmakokinetice, jak bychom mohli očekávat, ale má sa-
mostatné kapitoly i pro vývoj nových léčiv, farmakoeconomiku, alternativní a inovativní léčebné postupy či specifické
problémy. Zajímá vás, jaký je rozdíl mezi generikem a biosimilars, nebo jaké jsou fáze klinického hodnocení léčiv, co je to
afinita a vnitřní aktivita léčiva, jaké jsou nejdůležitější enzymy ovlivňující metabolismus léčiv? Nyní máte učebnici, kde vše
najdete pohromadě a v přehledné formě, a to s vysokou odbornou úrovní zpracování.

Druhá, speciální část, obsahuje přehled farmakologie konkrétních lékových skupin. Zpracovali ji specialisté daných
oborů a má klinické členění. Autoři se soustřeďují na vysvětlení mechanismu účinku, který pokládají za rozhodující faktor
pro výběr a nastavení farmakoterapie v konkrétní klinické situaci. Zahrnuta je skupinová charakteristika, případně specifika
jednotlivých účinných látek, informace o farmakokinetice, nežádoucích účincích i případných interakcích a pochopitelně i klinické využití. Nejsou uváděny
výsledky klinických studií ani odkazy na doporučené postupy, autoři se snaží zaměřit na informace dostatečně prověřené a jednoznačně odborně akceptované.
Tištěná monografie tak má, v čase dynamického vývoje v oblasti léčiv, naději na delší život a širší dopad než jen jako přehled posledních poznatků. Věřím,
že do obecné části i na skupinové charakteristiky léků budeme moci nahlížet i za další čas, aniž bychom ztratili užitek z tohoto listování.

Samostatnou kapitolu mají léky k terapii nemocí dýchacích cest (autoři Viktor Kašák, Martina Šterclová, Libor Fila a Petr Švihovec), léky ovlivňující
imunitní systém (autorky Marta Sobotková a Jiřina Bartůňková), protinádorová terapie (autor Pavel Klener) či léky v revmatologii (autoři Karel Pavelka
a Hana Ciferská).

Grada, Praha, 2018, ISBN 978-80-247-5558-8, 1. vydání, 965 stran, 2349 Kč
Knihu je možné zakoupit na www.grada.cz

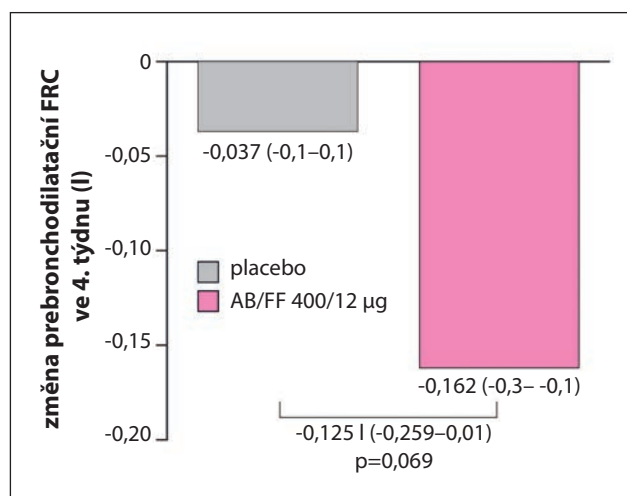


Výsledky studie ACTIVATE

Aclidinium/formoterol zvyšuje u pacientů se středně těžkou a těžkou CHOPN toleranci zátěže

ACTIVATE byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze IV, která měla za cíl vyhodnotit vliv kombinace acclidinium bromid/formoterol fumarát (AB/FF) v dávce 400/12 µg dvakrát denně na hyperinflaci plic, kapacitu fyzické zátěže a fyzickou aktivitu u pacientů se středně těžkou až těžkou CHOPN.^{1–4}

Obr. 1: Změna prebronchodilatační funkční reziduální kapacity (FRC) ve 4. týdnu studie



nebyla povolena léčba LABA, LAMA, teofylinem, ipratropiém, využít bylo možné SABA, IKS a podání kyslíku.³

Funkční reziduální kapacita (FRC) po čtyřech týdnech studie byla u větve s AB/FF zlepšena o 125 ml; $p=0,069$, nebylo však dosaženo statistické významnosti (výsledky se pohybovaly na hranici statistické významnosti a statistické významnosti bylo dosaženo až při použití neparametrických testů a vyloučení čtyř odlehlých subjektů).^{1,3} Post-dose FRC, reziduální objem, a inspirační kapacita byly ve 4. týdnu studie zvýšeny statisticky významně ($p<0,0001$).^{1–3}

Dle post hoc analýzy léčba kombinací AB/FF signifikantně snížila plicní hyperinflaci.³

AB/FF signifikantně zlepšoval také dobu tolerance zátěže (rozdíl EET proti placebo 58,9 sekund; 95% CI 14,9–103; $p=0,0089$ pro 4. týden studie) a inspirační kapacitu v průběhu zátěže proti placebo, a to jak v týdnu 4 ($p<0,01$, resp. $p<0,0001$), tak v týdnu 8 ($p<0,05$, resp. $p<0,001$).^{1–3}

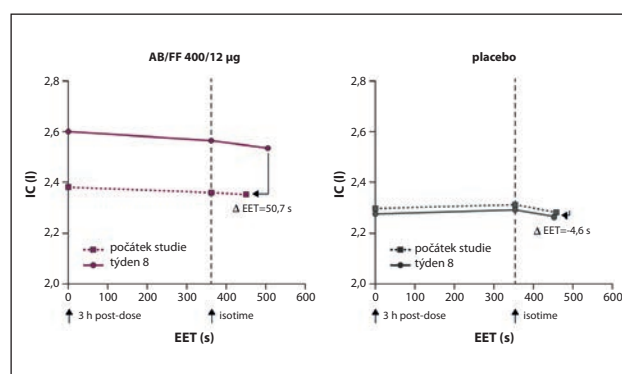
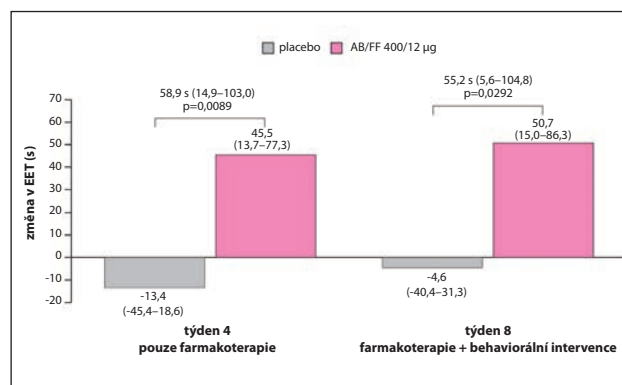
Pacienti na AB/FF zvýšili svou fyzickou aktivitu (reprezentovanou počtem kroků za den a dalšími aktivitami) a současně ji měli větší než pacienti na placebo. Tato skutečnost byla statisticky signifikantní ve 4. týdnu studie ($p<0,01$), v 8. týdnu rozdíl proti placebo již nebyl statisticky signifikantní díky zařazení behaviorální intervence do studie, nicméně si nemocní léčení AB/FF fyzickou aktivitu udrželi, resp. ji dále zvýšili.^{1–3}

Pacienti byli léčeni kombinací AB/FF (134 pacientů) nebo placebem (133 pacientů) v dávkovači Genuair/Pressair po dobu osmi týdnů. Od 5. do 8. týdne studie byla v obou ramelech přidána k léčbě behaviorální intervence k pohybu.^{1–4}

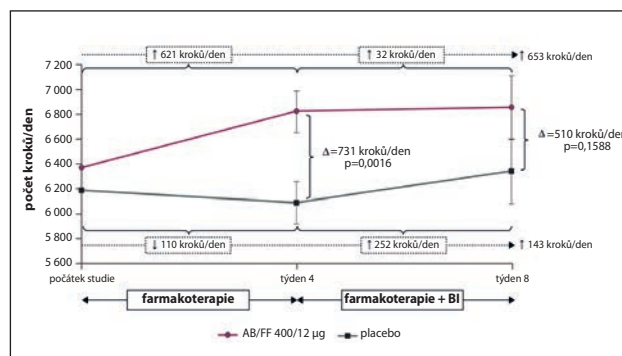
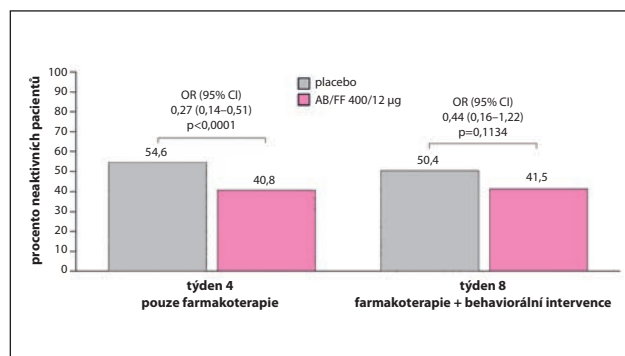
Primární cíl studie hodnotil změnu prebronchodilatační funkční reziduální kapacity (FRC) ve 4. týdnu studie. Dále byla vyhodnocena doba tolerance zátěže (EET, exercise endurance time) během bicyklové ergometrie (s konstantní frekvencí do objevu omezujících příznaků při 75 % nejvyšší zátěže) a fyzická aktivita pacientů ve 4. i 8. týdnu studie. Hodnocena byla i řada dalších sekundárních endpointů, např. podíl inaktivních pacientů (do 6 000 kroků za den), reziduální objem plic, inspirační kapacita (IC) na konci a během cvičení a další.^{1–4}

Zařazení byli pacienti se středně těžkou a těžkou CHOPN, s FEV_1 40–80 % n.h., $FRC >120$ %, $FEV_1/FVC <70$ % a mMRC (modifikovaná škála dušnosti) >2 . Během studie

Obr. 2: Změna v době tolerance zátěže (EET, exercise endurance time) a inspirační kapacitě (IC)



Obr. 3: Změna aktivity pacientů



Závěrem lze konstatovat, že léčba kombinací AB/FF v dávce 400/12 µg u pacientů se středně těžkým až těžkým CHOPN prokázala proti placebu zlepšení plicní hyperinflace, kapacity zátěže i aktivity pacientů.

Přidání behaviorální intervence k léčbě AB/FF nevedlo k dalšímu výraznému zlepšení fyzické aktivity, zdá se tedy, že krátkodobá čtyřtýdenní intervence nevede k dostatečnému efektu a její význam by bylo vhodné otestovat v delším časovém horizontu.

Literatura

1. Watz, H., Troosters, T., Beeh, K. M. et al. ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 2545–2558, 2017.
2. Watz, H., Troosters, T., Beeh, K. M. et al. Effect of acclidinium/formoterol on lung hyperinflation, exercise capacity and physical activity in patients with COPD: results from ACTIVATE, a phase IV study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195: A3593, 2017. (online: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A3593)
3. Kolek, V. Studie Activate: účinek kombinace acclidinium/formoterol na plicní hyperinflaci, kapacitu zátěže a fyzickou aktivitu u pacientů s CHOPN. Přednáška na XXVII. Moravskoslezských dnech pneumologie, Ostrava, 5.–6. 10. 2018.
4. Effect of acclidinium/formoterol on lung hyperinflation, exercise capacity and physical activity in moderate to severe COPD patients (ACTIVATE). NCT02424344. Databáze ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02424344>)
5. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (revize květen 2016). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 27. 10. 2018]

Pátrání po diagnóze u pacienta s eozinofilií a migrujícími plicními infiltráty

Samuel Genzor, Vladimíra Lošťáková, Vítězslav Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Eozinofilie je doprovodným projevem různých onemocnění, která mohou postihovat plice. Diferenciální diagnostika těchto nemocí je poměrně široká a nezřídka je nutno rozprostit široký vějíř diagnostických metod, aby byla nalezena správná diagnóza. Situace je často komplikovaná nepřítomností všech příznaků a laboratorních známek nemoci.

Předkládáme případ pacienta s eozinofilií a migrujícími plicními infiltráty, který subjektivně vnímal jen minimální potíže. U pacienta navíc při prvotním vyšetření, kromě migrujících plicních infiltrátů, nebyly přítomny další patologické nálezy. Diagnostika na našem pracovišti vedla k diagnóze eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (EGPA).

Summary

Searching for diagnosis in a patient with eosinophilia and migrating lung infiltrates

Eosinophilia may be present in a clinical picture of many different diseases with possible lung involvement. The differential diagnostics of these diseases is relatively wide and we often need many diagnostic tools in aim to find the correct diagnosis. The situation is frequently complicated by the absence of all signs, symptoms and laboratory findings typical for the disease.

We present a case report of a patient with eosinophilia and migrating lung infiltrates and with minimal subjective complaints. Moreover, at the primary examination there were no other pathological findings apart from the migrating lung infiltrates. The diagnostics at our department led us to diagnose eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Genzor, S., Lošťáková, V., Kolek, V. Pátrání po diagnóze u pacienta s eozinofilií a migrujícími plicními infiltráty. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 4: 12–15, 2018.

Klíčová slova

- eozinofilie
- migrující plicní infiltráty
- eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
- diferenciální diagnóza

Keywords

- eosinophilia
- migrating lung infiltrates
- eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
- differential diagnosis

Úvod

Eozinofilie je zvýšení počtu eozinofilů nad $0,5 \times 10^9/l$ v absolutních číslech a 5 % v relativním rozpočtu. Může být přítomna u primárně plicních nemocí anebo může být doprovodným projevem jiných onemocnění. Etiologie eozinofilie se dá rozdělit na reaktivní, klonální a idiopatickou.¹ Reaktivní eozinofilie může být přítomna u různých parazitóz, alergických projevů (včetně alergické bronchopulmonální aspergilózy), dále u některých revmatických onemocnění (lupus erythematoses, EGPA atd.) a také při chronickém užívání některých léků (NSAID, antiepileptika, alopurinol). Klonální eozinofilii můžeme najít zejména u hematologických malignit (Hodgkinův lymfom, eozinofilní leukemie, mastocytóza atd.). Idiopatická eozinofilie je definovaná chybějícím vysvětlením stavu.

Kazuistika

V naší kazuistice prezentujeme případ pacienta – 56letého muže, s chronickým kašlem, mírnou ponáhavou dušností. Jako první byly vylučovány nejčastější příčiny – gastroezofageální reflux (negativní 24hodinová pH-metrie v jícnu), nemoci

srdce (normální echokardiografie), v spádovém plicním oddělení rovněž normální spirometrie i FeNO (pacient byl v době provedení vyšetření FeNO kuřák).

Na skiagramu hrudníku v lednu 2017 byly popsány ojedinělé nodulace bilaterálně a bilaterální akcentace hilů (obr. 1).

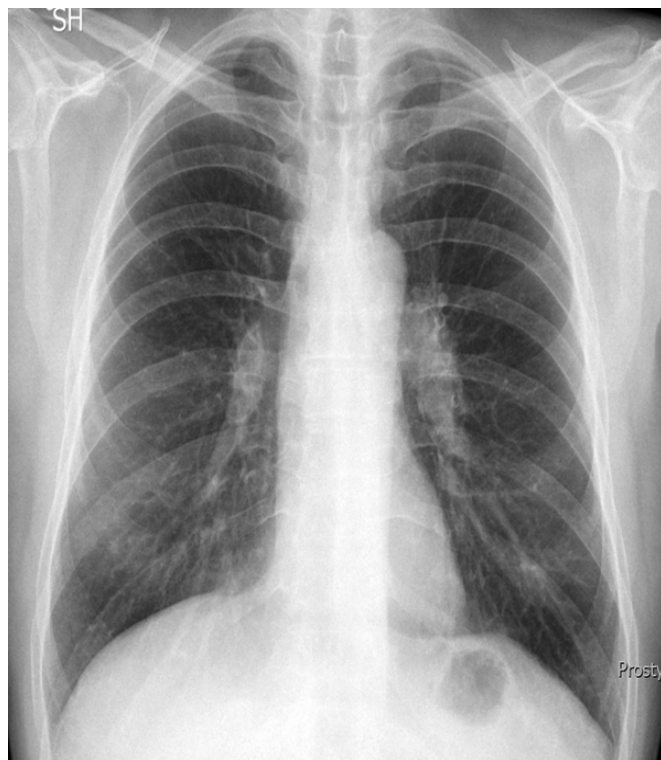
Doplněno CT hrudníku (leden 2017) – zde analogicky se skiagramem popisovány symetricky zvětšené mediastinální uzliny a bilaterálně ojedinělé nodulace (obr. 2).

Pro nález zvětšených lymfatických uzlin na krku byla provedena chirurgická biopsie – zde histologicky jen reaktivní změny, bez průkazu malignity, bez granulomů. V červnu 2017 byl proveden cestou spádového pneumologického oddělení EBUS lymfatických uzlin mediastina – cytologicky prokázány jen reaktivní změny. Laboratorní nález bez pozoruhodností – včetně onkomarkerů, biomarkerů sarkoidózy, parazitologického vyšetření, sérologicky pozitivní protilátky *Chlamydophila pneumoniae* ve třídě IgG – v.s. anamnestické, pro chybějící vysvětlení pacientových potíží přeléčen klarithromycinem – bez efektu.

Pacient byl nadále sledován – v červenci 2017 provedeno kontrolní CT hrudníku (obr. 3) – zde je patrné vymizení původně popisovaných nodulací bilaterálně a objevení se nové drobné infiltrace vlevo, lymfadenopatie přetrvává.

Obr. 1: Skiagram hrudníku z ledna 2017

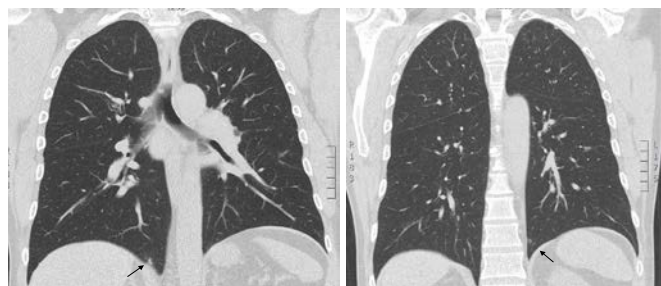
Bilaterálně ojedinělé nodulace – vlevo bazálně do 10 mm, vpravo bazálně 5 mm. Bilaterálně akcentované hily.



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: CT hrudníku leden 2017

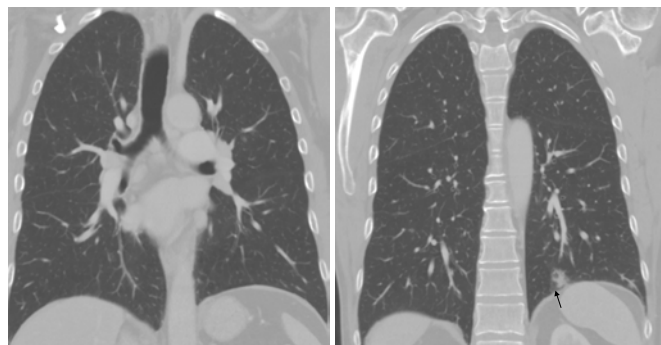
Bilaterálně zvětšené hilové uzliny – do 15 mm, dále nodulace vpravo v segmentu S8 (do 8 mm), vlevo v S10 do 6 mm (šipky).



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: CT hrudníku v červnu 2017

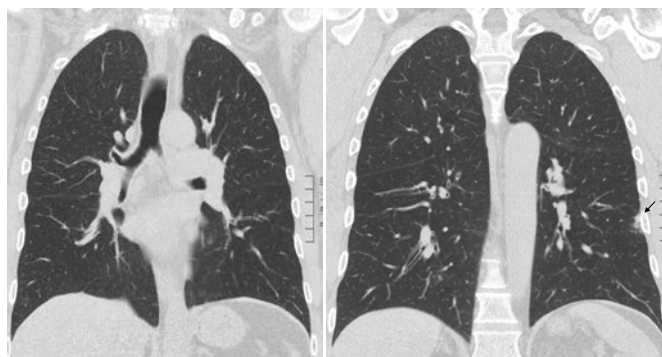
Vlevo v segmentech S8 drobná infiltrace (šipka), přetrvává mediastinální lymfadenopatie. Nodulace popisované na předchozím CT hrudníku vymizely.



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 4: Kontrolní CT hrudníku v únoru 2018

Nově dobrá infiltrace vlevo v S4 (šipka), vymizení infiltrace patrné na předchozích CT hrudníku.



Zdroj obrázku: archiv autorů

Další kontrolní CT hrudníku bylo provedeno v únoru 2018 – popisována nová drobná infiltrace vlevo v S4 (obr. 4).

Pro diagnostické rozpaky byl pacient odeslán v dubnu 2018 k vyšetření do Fakultní nemocnice v Olomouci na Kliniku plicních nemocí a tuberkulózy.

Naše vyšetření

Status somaticus: Pacient je normostenik, na kůži trupu ojedinělý makulopapulózní exantém, bez cyanózy a ikteru. Fyziologický poslechový nález na plicích, prsty a nehty normálního tvaru.

Subjektivně: Chronický, často až záchvatovitý kašel, občasné vykašlávání světlého sputa. Je bez klidové dušnosti, dušný jen při větší námaze.

Anamnéza: Exkuřák od června 2017, kouřil asi 25 let, maximálně balíček denně. Kontakt s TBC neguje, cestovatelská anamnéza nevýznamná.

Laboratorní nález: Eozinofilie v periferní krvi – 16,8 %, absolutní počet $0,97 \times 10^9/l$. Hraničně lehká hyperkalemie opakovaně, urea a kreatinin v normě.

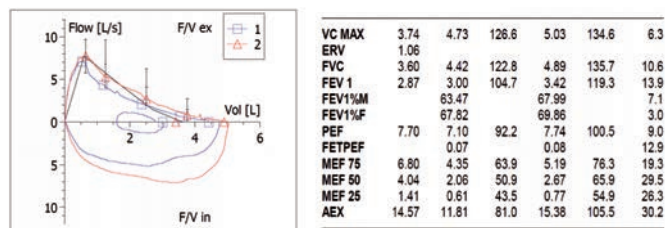
Negativní specifické IgE proti *Aspergillus fumigatus*. Negativní Mantoux II, QuantiFERON, negativní protilátky proti *Toxocara species*, negativní parazitologické vyšetření stolice. Pozitivita anamnestických protilátek proti *Toxoplasma gondii*, screening autoprotilátek včetně ANCA negativní, protilátková a buněčná imunita v normě, onkomarkery v normě, biomarkery sarkoidózy v normě.

Funkční vyšetření plic: Spirometricky na našem pracovišti prokázána lehká obstrukční ventilační porucha – dominantně postižení na periferii, výrazně pozitivní bronchodilatační test

Hodgkin Thomas (1798–1866) – britský lékař a patolog. Vystudoval na Univerzitě v Edinburghu. Působil mj. jako kurátor Lékařského muzea, pracoval jako patolog v Guy's Hospital a St. Thomas Hospital v Londýně, později měl soukromou praxi. S jeho osobou je spojován objev Hodgkinova lymfomu a řada dalších onemocnění a symptomů. Někdy je označován také za průkopníka preventivní medicíny. Znám byl také jako filantrop s širokými kulturními a politickými zájmy se zájmem o světové a evropské dění. Zemřel na úplavici v Palestině 4. dubna 1866.

(zdroj informací: archiv redakce)

**Obr. 5: Bronchodilatační test salbutamolem – částečně re-
verzibilní lehká obstrukční ventilační porucha**



(obr. 5). FeNO rovněž výrazně pozitivní – 143 ppb – svědčí pro těžký eozinofilní zánět dýchacích cest.

Na RTG paranazálních dutin nález suspektního polypu v pravém maxilárním sinu.

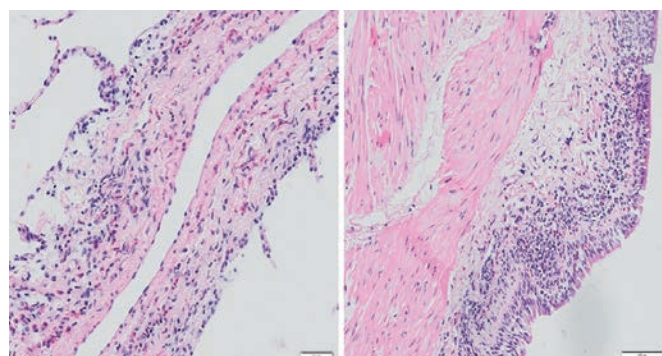
Bronchoskopie v celkové anestezii byla u nás provedena v dubnu 2018 – zde endoskopicky normální nález, cytologicky z bronchoalveolární laváže (BAL) lymfocytární (36 %) a eozinofilní alveolitida (Eo 13 %), dále vícejaderné makrofágy, shluky atypických buněk, erytrocyty.

Dále z BAL negativní PCR *Aspergillus*, *Toxoplasma* a negativní parazitologické vyšetření lavážní tekutiny. EBUS z lymfatických uzlin mediastina prokázal opět jen reaktivní lymfocyty a několik eozinofilů.

Histologicky z transbronchiální kryobiopsie (obr. 6) prokázána eozinofilní vaskulitida a infiltrace plicní tkáně eozinofily. Uzavřeno jako eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, pacient dále léčen a sledován na našem pracovišti.

Obr. 6: Transbronchiální kryobiopsie

Na snímku vlevo (zvětšení 200×) – stěna plicní cévy prostoupená hojnými eozinofily (červené buňky). V malém rozsahu jednotlivé drobné lymfocyty a plazmocyt. Endotel bez patologických změn, nekrózy nezjištěny. Vpravo (zvětšení 100×) – sliznice a část svaloviny bronchu, ve sliznici lymfoplazmocytární infiltrát s četnými eozinofily. Barvení HE. Šipka míří na jeden eozinofil prostupující respirační epitel.



Zdroj obrázku: archiv autorů

Mantoux Charles (1877–1947) – francouzský lékař. Student P. Broca na pařížské univerzitě. Ze zdravotních důvodů pracoval v tuberkulózním sanatoriu v Cannes. V roce 1908 představil (publikováno 1910) první práci o intradermálním tuberkulinovém testu, který se ukázal být senzitivnějším než doposud užívaný Pirquetův podkožní test. Většina jeho prací je věnována výzkumu tuberkulózy (radiologie, využití pneumotoraxu v léčbě aj.).

(zdroj informací: archiv redakce)

Churg Jákob (1910–2005) – americký patolog. Narodil se v Polsku v lékařské rodině. V roce 1936 získal doktorát a politické události v Evropě ho donutily emigrovat do USA. Zde se rozhodl pro dráhu patologa. V rámci svého výzkumu spolupracoval s Lotte Straussovou. Jejich jména nese syndrom Churga-Straussově. Podílel se také na výzkumu Wegenerovy granulomatózy, někdy též zvané Wegener-Churg-Klinger syndrom. V roce 1966 se stal Churg profesorem patologie. Během své kariéry uveřejnil více než 300 vědeckých prací a kromě nich vypracoval i řadu patologických učebnic.

Straussová Lotte (1913–1985) – americká patologka. Narodila se v Německu. Doktorát získala v Itálii. V roce 1938 emigrovala do USA, kde se nejdříve věnovala mikrobiologii. V roce 1941 byla přijata do Mount Sinai Hospital, kde začala působit jako patologka se specializací na děti. Straussová je považována za průkopnici v oboru dětské patologie a je zakladatelkou Společnosti pro pediatriickou patologii. Publikovala více než sto vědeckých prací a stala se učitelkou mnoha dalších patologů. Ve spolupráci s Jákobem Churgem popsala syndrom Churga-Straussově.

(zdroj informací: archiv redakce)

Diagnostika: Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (dříve také Churg-Straussově syndrom) je vzácné onemocnění (výskyt nových případů je v ČR cca 2,4 na 1 milion obyvatel), mírně častěji postihuje muže a nejčastěji je klinická manifestace ve 4. a 5. deceniu.^{2,3} Klinická stadia nemoci a jejich projevy jsou přehledně zobrazeny v tabulce 1.

V diferenciální diagnóze je nutno pomýšlet na jiné eozinofilní stavy postihující plíce – zejména parazitární infekce (Löfflerův syndrom), granulomatózu s polyangiitidou (*morbis Wegener*), alergickou bronchopulmonální aspergilózu, hypereozinofilní syndrom či chronickou eozinofilní pneumonii.¹

Léčba: Vzhledem k minimálnímu postižení plic a chybění evidence o poškození dalších orgánů byla v indukční fázi léčby zvolena dávka 0,5 mg prednisonu na kg hmotnosti pacienta (s postupnou detrakcí) v kombinaci s azathioprinem – 100 mg rozdělených do dvou dávek denně. Při této terapii došlo k regresi dušnosti a kašle u pacienta. Skiagram hrudníku je nyní stacionární, bez nových infiltrací, přetrvává akcentace hilů bilaterálně. Pacient je nadále sledován na naší klinice.

Mezi další možnosti farmakoterapie EGPA patří cyklofosfamid, leflunomid, methotrexát⁶ a jako rezervní léčba zůstává mepolizumab (anti IL-5)⁷. V případě akutního zhoršení stavu či postižení důležitých orgánů v rámci primomanifestace nemoci je indikována indukční léčba pulzy i.v. kortikoidů či cyklofosfamidů s následným přechodem na p.o. kortikosteroidy v postupné detrakci.⁸

Diskuse

Správná diagnóza je nutným předpokladem k zahájení optimální léčby. Při posuzování negativního výsledku musíme brát v potaz senzitivitu a specificitu jednotlivých vyšetření, různý klinický obraz v časovém průběhu nemoci, jakož i stavy, které mohou výsledek mitigoval. V případě našeho pacienta se zjevně jedná o kouření, které snižuje FeNO, a může tak zastřít obraz eozinofilního zánětu při tomto vyšetření.⁹ Proto zejména neinvazivní vyšetření má význam opakovat i přes negativní výsledek s časovým odstupem.

Tab. 1: Stadia EGPA a jejich typické projevy^{4,5}

stadium nemoci	typické symptomy
první – alergické	Alergické projevy – rinitis s nosními polypy a bronchiálním astmatem.
druhé – eozinofilní	Eozinofilie v krvi a ve tkáních s eozinofilními plicními infiltráty, plicní nodulace, bez tendence k rozpadu. Pleurální výpotek v 30 % případů – exsudát s vysokým počtem eozinofilů. Méně často eozinofilní gastroenteritida.
třetí – stadium systémové vaskulitidy	Celkové projevy: únavnost, horečka, ztráta hmotnosti, bolesti kloubů, svalstva a projevy poškození jednotlivých orgánů (srdce 50 %, nervový systém 50 %, ledviny 50 %, gastrointestinální trakt 30–60 %, kožní projevy 45–70 %, vzácně děloha a oči).

Některé nálezy u pacienta byly v rámci definitivní diagnózy méně obvyklé – např. přítomnost lymfadenomegalie se popisuje v případě EGPA spíše méně často.¹⁰

Pozitivita ANCA je přítomna přibližně u 50 % všech pacientů s EGPA⁴ – v případě našeho pacienta nebyly ANCA protilátky prokázány. Mezi další typické imunologické abnormality patří převaha Th2 lymfocytární imunologické odpovědi s klinickými projevy alergie.¹¹ Lokálně v tkáních se podle dostupných údajů může manifestovat i projev Th1 směřované imunity s obrazem plicní angiocentrické granulomatózy.¹² Hypereozinofilie u EGPA je dána indukci proliferace eozinofilů a supresí apoptózy indukovanou Th2 cytokiny.¹³

V případě chybějícího postižení typických orgánů (polyneuropatie, nefropatie, plíce atd.) je nutná histologická verifikace, přičemž k diagnóze přispívá již přítomnost extravaskulární eozinofilie a polyangiitida. Přítomnost granulomu diagnózu potvrzuje, jeho nepřítomnost však EGPA nevylučuje.¹⁴

Závěr

EGPA je velmi vzácné onemocnění se závažnou prognózou – před zavedením kortikosteroidů umírala polovina pacientů do tří měsíců od prvních projevů vaskulitidy a pět let přežívalo méně než 5 % pacientů.¹⁵ V současnosti pět let přežívá díky kombinované léčbě více než 75 % nemocných. Diagnostika i léčba by měla probíhat v centrech s vysokou odborností a v podmínkách multioborové spolupráce.

Löffler Wilhelm (1887–1972) – švýcarský lékař. Studoval v Ženevě, Basileji, Vídni a Štrasburku. Byl velice pokrokový. Jako první používal ve Švýcarsku rentgenové paprsky a byl mezi prvními lékaři, kteří využívali inzulin. Jako první popsal difúzní nástěnnou endokarditidu (Löfflerova endokarditida). Jeho jméno nese též Löfflerův syndrom. V roce 1955 diagnostikoval u Thomase Manna tromboflebitidu.

Wegener Friedrich (1907–1990) – německý patolog. Praxi začal na Vratislavské univerzitě, známým se stal zejména pro popis vzácné formy vaskulitidy (1936), od poloviny 20. století nazývané Wegenerovou granulomatózou (WG). Wegener byl roku 1989 Americkou společností hrudních lékařů (ACCP) vyznamenán cenou Master clinician, avšak v roce 2000 se zjistilo, že W. působil během 2. světové války v lodžském židovském ghettu a snad se podílel i na pokusech s vězni z koncentračních táborů. ACCP proto udělení ceny odvolala.

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

- Montgomery, N. D., Dunphy, C. H., Mooberry, M. et al. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 137, 2: 259–269, 2013.
- Mouthon, L., Dunogue, B., Guillevin, L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun* 48–49: 99–103, 2014.
- Martin, R. M., Wilton, L. V., Mann, R. D. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoeconomics* 19, 3: 179–189, 1999.
- Guillevin, L., Cohen, P., Gayraud, M. et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 78, 1: 26–37, 1999.
- Bečvář, R., Tesař, V., Rychlík, I. Vaskulitidy v klinické praxi: diagnostika a terapie. Praha: Medprint, 1994. (s. 90–94)
- Groh, M., Pagnoux, C., Baldini, C. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 26, 7: 545–553, 2015.
- Wechsler, M. E., Akuthota, P., Jayne, D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 376, 20: 1921–1932, 2017.
- Harper, L., Morgan, M. D., Walsh, M. et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 71, 6: 955–960, 2012.
- Bjerner, L., Alving, K., Diamant, Z. et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 108, 6: 830–841, 2014.
- Lesens, O., Hansmann, Y., Nerson, J. et al. Severe Churg-Strauss syndrome with mediastinal lymphadenopathy treated with interferon therapy. *Eur J Intern Med* 13, 7: 458, 2002.
- Tsurikisawa, N., Saito, H., Tsuburai, T. et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 122, 3: 610–616, 2008.
- Vaglio, A., Martorana, D., Maggiore, U. et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 56, 9: 3159–3166, 2007.
- Hellmich, B., Csernok, E., Gross, W. L. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1051: 121–131, 2005.
- Katzenstein, A. L. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol* 114, 5: 767–772, 2000.
- Imboden, J. B., Hellmann, D. B., Stone, J. H. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment. New York: Large Medical Books/McGraw-Hill, 2004. (s. 263–265)

MUDr. Samuel Genzor
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: samuel.genzor@fnol.cz

Klinická studie TRINITY

Nedávná minulost přinesla výsledky hned několika klinických studií, které byly věnovány trojkombinační léčbě IKS/LABA/LABA u pacientů se závažnou CHOPN. Studie korespondují s novými možnostmi terapie CHOPN, které nově zahrnují i trojkombinační léčbu v jediném aplikátoru, i doporučeními GOLD, které tuto léčbu uvádějí mezi efektivními možnostmi léčby pacientů s CHOPN skupiny III–IV/D.

V minulém díle jsme Vám představili výsledky studie TRILOGY, v tomto díle přiblížíme studii TRINITY.

Studie TRINITY si vzala za cíl srovnat u pacientů s CHOPN efektivitu fixní trojkombinační léčby (IKS/LABA/LAMA), otevřené trojkombinační léčby (IKS/LABA + LAMA) a monoterapie LAMA. Ve fixní trojkombinační terapii byl užít beklometason dipropionát, formoterol fumarát a glykopyrronium bromid (BDP/FF/GB), které na našem trhu známe v podobě léku Trimbow. Otevřená trojkombinační léčba zahrnovala beklometason dipropionát a formoterol fumarát s přidáním samostatné aplikace tiotropia. Referenčním lékem monoterapie bylo tiotropium.^{1,2,3}

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, mezinárodní (15 zemí), multicentrická (224 center), aktivně kontrolovaná studie se třemi rameny léčby trvala 52 týdnů. Zahrnula pacienty s CHOPN, kteří měli postbronchodilatační FEV₁ nižší než 50 % n.h., minimálně jednu středně těžkou nebo těžkou exacerbaci CHOPN v posledních 12 měsících, COPD Assessment Test skóre minimálně 10.¹

V úvodní dvoutýdenní run-in fázi studie inhalovali pacienti jednou denně 18 µg tiotropia, poté byli randomizováni pro 52týdenní terapeutickou část studie k léčbě tiotropiem (TIO, 1 075 pacientů), fixní trojkombinací (BDP/FF/GB, 1 078 pacientů) nebo otevřenou trojkombinací (BDP/FF+TIO, 538 pacientů).¹

Primárním cílem studie byla četnost středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN. Sekundárními cíli pak byla změna v pre-dose FEV₁ v 52. týdnu studie, dále čas do první středně těžké až těžké exacerbace, počet těchto exacerbací, změny v pre-dose FEV₁ po celou dobu studie oproti výchozímu stavu, změny v SGRQ, používání záchranné léčby a počet dní bez záchranné léčby.^{1,2}

Průměrný počet středně těžkých až těžkých exacerbací na pacienta a rok byl porovnatelný u IKS/LABA/LAMA (0,46) a IKS/LABA+LAMA (0,45) a nižší než u monoterapie LAMA (0,57). Podobné výsledky byly zjištěny i pro subanalýzu samostatně pro středně těžké i těžké exacerbace.^{1,2}

Čas do první středně těžké a těžké exacerbace byl u BDP/FF/GB signifikantně delší než při léčbě samotným tiotropiem a přitom porovnatelný s léčbou BDP/FF+TIO.²

Změna v pre-dose FEV₁ oproti výchozí hodnotě byla porovnatelná v obou ramenech s trojkombinací léků (0,082 l, resp. 0,085 l) a signifikantně nižší ve skupině léčené monoterapií tiotropiem (0,021 l).^{1,2}

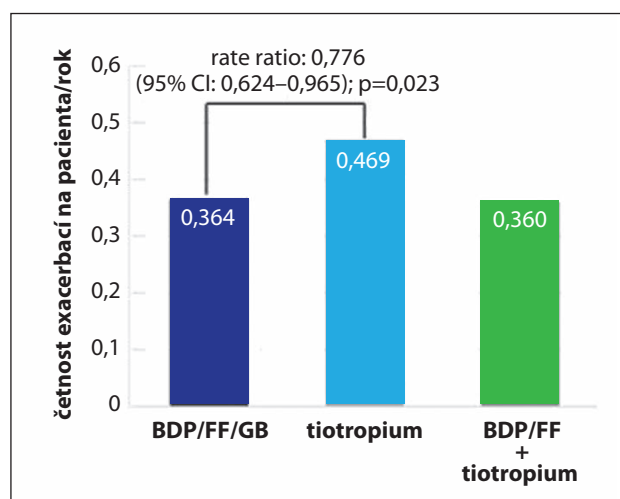
Nežádoucí účinky byly referovány u 594 (55 %) pacientů ve skupině léčené fixní trojkombinací, u 622 (58 %) pacientů léčených tiotropiem a u 309 (58 %) pacientů léčených otevřenou trojkombinací.¹

Léčba fixní trojkombinací BDP/FF/GB tak potvrdila příznivý klinický efekt v porovnání s monoterapií LAMA při léčbě CHOPN a to při redukci středně těžkých až těžkých exacerbací o 20 %, zlepšení pre-dose FEV₁ a zlepšení kvality života související se zdravím.^{1,2}

Literatura

1. Vetbo, J., Papi, A., Corradi, M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 389, 10082: 1919–1929, 2017.
2. Pobeha, P. Aj Svätopluk vedel, že triple je viac ako mono. Přednáška na II. kongresu Slovenskej pneumologickej spoločnosti. 2.–4. 5. 2018, Bardejov.
3. Trimbow 87 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů. Souhrn údajů o přípravku.

Obr. 1: Četnost exacerbací ve studii TRINITY¹



Neobvyklý projev alergie na bílkovinu kravského mléka u kojence

Vendula Látalová¹, František Kopřiva¹, Tomáš Malý²,
Kamila Michálková³

¹Dětská klinika, LF UP a FN Olomouc

²I. chirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc

³Radiologická klinika, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Alergie na bílkovinu kravského mléka je nejčastější potravinovou alergií u dětí předškolního věku. Její klinické projevy jsou velmi rozmanité, liší se dle imunologického mechanismu a postiženy mohou být různé orgánové soustavy. V oblasti gastrointestinálního traktu se s ní setkáváme nejčastěji v podobě alergické proktokolitidy, eozinofilní ezofagitidy či bílkovinami indukovaného enterokolitického syndromu, vzácněji může probíhat i pod jiným obrazem. Prezентujeme kazuistiku kojence s několika recidivami periproktálního abscesu, které vyžadovaly opakované chirurgické intervence, u něhož došlo ke úplnému zhojení zánětlivých afekcí až po eliminaci bílkoviny kravského mléka.

Summary

Unusual manifestation of cow milk protein allergy in an infant

Cow milk protein allergy is the most common food allergy in preschool children with a wide diversity of clinical symptoms, which vary by immunological mechanism. It can affect many organ systems. Focusing on gastrointestinal system, it can cause mainly allergic proctocolitis, eosinophilic esophagitis or food protein induced enterocolitis syndrome, rarely other clinical entity. We present a case of an infant with repeated periproctal abscesses, which needed surgical treatment, whose complete recovery occurred after elimination of the cow milk protein formula.

Látalová, V., Kopřiva, F., Malý, T., Michálková, K. Neobvyklý projev alergie na bílkovinu kravského mléka u kojence. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 15, 4: 18–20, 2018.

Klíčová slova

- alergie na bílkovinu kravského mléka
- alergická proktokolitida
- kojeneček
- absces

Keywords

- cow milk protein formula
- allergic proctocolitis
- infant
- abscess

Úvod

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je nejčastější potravinovou alergií u kojenců a batolat. Její prevalence se v této věkové skupině pohybuje do 5 % a u naprosté většiny dětí se první příznaky objeví již v kojeneckém věku. Základním patogenetickým mechanismem je specifická imunitní reakce namířená proti potravinovému antigenu. Může se jednat o IgE-mediovanou reakci s příznaky krátce po expozici alergenů, velmi často se však setkáváme s non-IgE mechanismy, jejichž projevy bývají znatelné s odstupem několika hodin až dnů. ABKM se může manifestovat v různých orgánových systémech, nicméně gastrointestinální projevy jsou nejčastější, zvláště u non-IgE reakcí. Alergickým zánětem může být postižen kterýkoliv úsek zažívacího traktu, nejčastěji se však u kojenců setkáváme s projevy alergické proktokolitidy (food protein-induced allergic proctocolitis – FPIAP). Hlavním znakem této klinické jednotky je přítomnost krve ve stolici, děti mohou trpět meteorismem nebo bolestmi při defekaci, bývají však v dobrém celkovém stavu bez elevace parametrů zánětu či pozitivního kultivačního nálezu ze stolice. Stanovení diagnózy je postaveno na anamnestických údajích, fyzikálním vyšetření, výsledcích laboratorních

vyšetření a/nebo kožních testů. Terapie spočívá v eliminaci bílkoviny kravského mléka, u nekojených dětí obvykle postačí náhrada mléčné formule za extenzivní hydrolyzát. V případě dobrého efektu nastavené terapie by měl následovat expoziční test s příčinnou potravinou k potvrzení správnosti diagnózy. Prognóza FPIAP je dobrá, většina dětí začne potravinu tolerovat v prvních letech života, je však třeba počítat se zvýšeným rizikem rozvoje dalších alergických onemocnění.

Kazuistika

Čtyřměsíční kojeneček byl v horizontu dvou týdnů 3× ošetřen ve spádové chirurgické ambulanci pro perianální absces (incize, drenáž). O týden později se opět objevil infiltrát perianálně a hnisavá sekrece z anu, chlapec byl zprvu léčen konzervativně, po pár dnech došlo ke zhoršení lokálního nálezu a hoch byl odeslán k hospitalizaci.

Jedná se o chlapce z 2. fyziologické gravidity (1× zamlklé těhotenství), s nekomplikovanou perinatální anamnézou, kojen byl pouze tři týdny. Chlapec byl řádně vakcinovaný, neměl žádné chronické onemocnění, do doby výše zmíněných obtíží nestonal a měl dobré socioekonomické zázemí. Matka dítěte je

zdráva, otec má *morbus Gilbert*, rodiče a sestra otce jsou léčeni pro ulcerózní kolitidu, matka otce trpí roztroušenou sklerózou.

Při přijetí neměl systémové známky infekce ani gastrointestinální projevy, byl eutrofický a kromě zarudlé rezistence perianálně (obrázek 1) byl klinický nález v normě. Základní laboratorní výsledky byly v pořádku (krevní obraz a diferenciální rozpočet, CRP, koagulace), ultrazvukovým vyšetřením byl potvrzen perianální absces velikosti 9×6 mm bez jednoznačné komunikace se střevem nebo konečníkem (obrázek 2). V celkové anestezii proběhla v antibiotické profylaxi incize, drenáž a transsfinkterická ligatura anorektální fistuly (obrázek 3), kulturačním vyšetřením stěru z perianální oblasti byla prokázána *Escherichia coli* a *Enterococcus faecalis*. Během hospitalizace proběhly ještě dvě operační revize se zavedením nového drénu a dotažením ligatury. Po 14 dnech kombinované antibiotické léčby (potencovaný aminopenicilin + aminoglykosid) byl chlapec propuštěn domů.

Za tři týdny (tj. v 6 měsících věku) byl však přijat s další recidivou perianálního abscesu, která si opět vyžádala chirurgickou intervenci, na kterou navazovalo rozsáhlejší laboratorní vyšetření (tabulka 1). Laboratorní nález byl uzavřen jako suspekt ní transientní hypogamaglobulinemie v dětství a chlapec byl zařazen do dispenzární péče alergologicko-imunologické ambulance. I po chirurgických intervencích se intermitentně objevovala mukopurulentní sekrece z místa po incizi.

V 8 měsících věku začal chlapec opakovaně zvracet krátce po podání mléčné formule. Byla vyloučena infekční i organická příčina a pro suspekt ní ABKM bylo dítě převedeno na extenzivní hydrolyzát, po čemž ustalo zvracení a vymizela i sekrece z perianální oblasti. Dítěti byla ponechána zavedená formule, postupně byly nabízeny bezmléčné příkrmy s dobrou tolerancí. Perianální oblast se zcela zhojila, objevily se lehké ekzematické projevy v oblíčeji a na stehnech.

Tab. 1: Vyšetření laboratorních vyšetření v 6 měsících věku

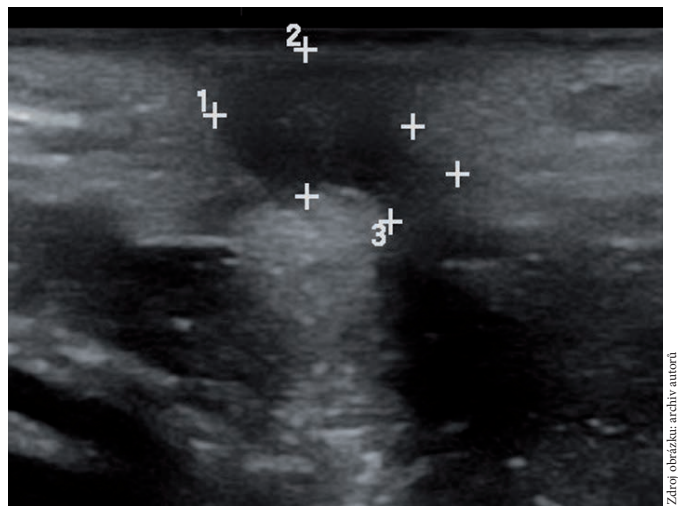
FW	6/16
CRP	<0,6 mg/l
krevní obraz	leukocyty $14,77 \times 10^9/l$ hemoglobin 124 g/l MCV 74,7 fl trombocyty $294 \times 10^9/l$
diferenciální rozpočet	lymfocyty $11,23 \times 10^9/l$ (76 %) monocyty $1,13 \times 10^9/l$ (7,7 %) neutrofilý $2,21 \times 10^9/l$ (15 %) eozinofily $0,18 \times 10^9/l$ (1,2 %) bazofily $0,02 \times 10^9/l$ (0,1 %)
humorální imunita	IgM 0,27 g/l (norma 0,40–1,40 g/l) IgA <0,26 g/l (norma 0,30–1,20 g/l) IgG 2,2 g/l (norma 3,5–10,0 g/l)
buněčná imunita	CD3: $3,864 \times 10^9/l$ (70 %) CD4: $2,484 \times 10^9/l$ (45 %) CD8: $1,214 \times 10^9/l$ (22 %) CD 16+56: $0,221 \times 10^9/l$ (4 %) CD 19: $1,270 \times 10^9/l$ (23 %) IRI 2,045
autoprotilátky	EMA IgA: negativní anti tTG IgA a IgG: negativní ANCA, ASCA: negativní

Obr. 1: Lokální nález před chirurgickou intervencí – zarudnutí a rezistence perianálně vpravo s hnisavou sekrecí



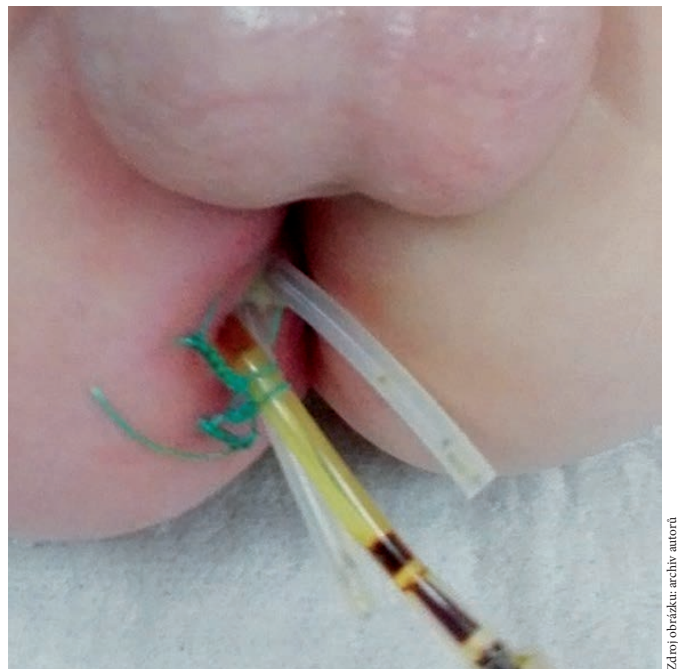
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Perianální absces při vyšetření ultrazvukem



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Stav po incizi a drenáži abscesu, zavedeny drény k proplachům



Zdroj obrázku: archiv autorů

Chlapec byl dále bez obtíží, pouze po náhodném požití křupky se sýrem (v 10 měsících věku) se druhý den objevily četnější řídké stolice. Kontrolní laboratorní výsledky v roce věku byly příznivé (tabulka 2), došlo k mírnému nárůstu hodnot celkových imunoglobulinů, hodnoty protilátek proti vakcínalním antigenům byly v normě, nebylo prokázáno specifické IgE proti antigenům bílkoviny kravského mléka. Ve dvou letech věku přetrvávají gastrointestinální symptomy po požití mléčných výrobků včetně pečeného mléka. K další recidivě perianálního abscesu dosud nedošlo.

Tab. 2: Výsledky laboratorních vyšetření v 1 roce věku

humorální imunita	IgM: 0,33 g/l IgA: <0,25 g/l IgG: 2,7 g/l IgG1 2,15 g/l (norma 2,50–8,50 g/l), IgG2 0,43 g/l (norma 0,38–2,40), IgG3 0,15 g/l, IgG4 <0,07 g/l IgE <18,2 kU/l
protilátky proti vakcínalním antigenům (tetanický toxoid, difterie, PCP)	v normě
sIgE – mléko, vejce, arašidy, treska, sója, pšenice	kompletně negativní
opsonofagocytární index	v normě

Diskuse

S problematikou perianálních abscesů se v dětském věku setkáváme především ve dvou věkových skupinách. Jednou z nich jsou kojenci, u kterých může dojít vlivem hormonální dysbalance k abnormálnímu vývoji Morgagniho krypt, u nichž poté dochází snáze k obturaci vývodu a následné formaci abscesu. Anorektální fistula poté vzniká jako následek chronického purulentního procesu v této oblasti. Druhou skupinu dětí s častým perianálním postižením představují děti s nespecifickým střevním zánětem (především *morbus Crohn*).

Na ABKM jsme u tohoto pacienta vzhledem k absenci typických příznaků a k negativním anamnestickým údajům zprvu nepomýšleli. Chlapec neměl nikdy příměs krve ve stolici, změnu charakteru stolice či známky gastrointestinálního dyskomfortu, vodítkem pro nás byly až symptomy z horní části zažívacího ústrojí. Ekzematické projevy se objevily až s odstupem několika měsíců po prvních obtížích. Pravděpodobně se však jednalo o subklinicky probíhající alergickou proktitidu, která se manifestovala perianálním postižením. K definitivnímu stanovení diagnózy FPIAP by měl být proveden expoziční test s příčinnou potravinou. Vzhledem k charakteru obtíží a k riziku nutnosti další chirurgické intervence jsme u tohoto pacienta expoziční test neindikovali.

Transientní hypogamaglobulinémie v dětství se často projevuje opakovanými infekty, především v oblasti respiračního ústrojí, často však bývá asociována i s alergickými chorobami, zvláště s potravinovou alergií či atopickým ekzémem. Její spojitost s recidivujícími perianálními abscesy nebyla popsána a pravděpodobně se tedy jedná o koincidence. Substituční te-

Crohn Burrill Bernard (1884–1983) – americký gastroenterolog. Novou chorobu, která dnes nese jeho jméno (Crohnova choroba) popsal na 14 kazuistikách se svými kolegy Dr. Leonem Ginzburgem a Dr. Gordonem Oppenheimerem. Většinu svého profesního života spolupracoval s Mount Sinai Hospital v New Yorku.

Gilbert Nicolas Augustin (1858–1927) – francouzský lékař. Medicínu absolvoval v r. 1880 na univerzitě v Paříži, později pracoval v Hôtel-Dieu v Paříži (1905 profesorem). S neurologem Villaretem zkoumal portální hypertenzi, věnoval se tuberkulóze u ptáků a zvířat, onemocněními krve i řadou dalších oblastí. Je autorem řady článků a několika přehledových učebnic. Popsal dědičnou příčinu zvýšeného bilirubinu v krvi (Gilbertův syndrom, morbus Gilbert, též Gilbertův-Meulengrachtův syndrom).

Morgagni Giovanni Batista (1682–1771) – italský anatom, je považován za zakladatele anatomické patologie. Jeho nejvýznamnějším dílem je *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis* (Sídla a příčiny nemocí prozkoumané anatomii). Tato publikace poukázala na symptomy jako na projevy poruch orgánů. S Morgagniho jménem je svázáno množství eponym – např. M. krypty, M. katarakta, M. syndrom a další.

(zdroj informací: archiv redakce)

rapii imunoglobuliny jsme z důvodu pouze lokalizovaného zánětlivého procesu nezahajovali.

Rekurentní abscesy kůže a podkoží mohou souviset i s poruchou fagocytózy, základní laboratorní nálezy u našeho pacienta však pro tento typ imunopatologie nesvědčily. Vyšetření fagocytárních funkcí jsme vzhledem k výbornému efektu nastavené terapie zatím neprovedli, nicméně chlapec zůstává nadále v dispenzární péči.

Závěr

Perianální absces je velmi nepříjemná klinická jednotka, která vyžaduje chirurgické řešení, často s nutností celkové anestezie. Odstranění zánětlivého ložiska v kombinaci s antibiotickou léčbou a správnou hygienou vede často k úplnému zhojení. V případě rekurentních obtíží je nutné zvažovat i jiné příčiny, zvláště s přihlédnutím k rozmanitosti projevů alergických onemocnění v dětském věku.

Literatura

- Connors, L., O'Keefe, A., Rosenfield, L., Kim, H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, Suppl 2: 56, 2018.
- Fuchs, M. et al. Potravinová alergie a intolerance. Praha: Mladá fronta, 2016.
- Juth Karlsson, A., Salö, M., Stenström, P. Outcomes of various interventions for first-time perianal abscesses in children. *Biomed Res Int* 2016: 9712854, 2016.

MUDr. Vendula Látalová
Dětská klinika
FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc

studie z reálné klinické praxe

Výsledky studie PASS

Flutiform (flutikason + formoterol ve fixní kombinaci) potvrdil bezpečnost i efektivitu léčby středně těžkého a těžkého astmatu v podmínkách reálné klinické praxe

Provedení randomizovaných klinických studií je dnes již samozřejmou podmínkou registrační procedury léků před vstupem na trh. Výhodou klinických studií je vysoká úroveň důkazu a dobrá reprodukovatelnost výsledků za přesně definovaných podmínek studie. O ně se pak opírají tvrzení, která nacházíme v souhrnu údajů o přípravku.

Reálná klinická praxe je však v mnoha ohledech daleko pestřejší a barvitější než ta, kterou reprezentují přesně vymezené podmínky a selektovaná populace klinických studií. To je také zdrojem potřeby testovat již registrované léky v podmínkách reálné klinické praxe. Observační studie z reálné klinické praxe mohou zahrnout značné množství pacientů a reflektovat užití léku v běžných podmínkách a u pacientů, kteří nebyli programově sledováni v klinických studiích. Velké množství dat a různorodost sledovaného vzorku pacientů musí být vyvážena exaktním využitím statistických metod, což je možné jen díky prudkému rozvoji IT v posledních desetiletích. V některých případech výsledky studií z reálné klinické praxe potvrzují závěry klinických studií, v řadě případů však ukazují omezenou platnost klinických výsledků v reálné praxi, nebo naopak pomáhají selektovat skupiny pacientů, u kterých mohou testované léky přinést dodatečný či zvýšený benefit. I proto se s tímto typem studií setkáváme stále častěji.

Mezi takové studie patřily i neintervenční postautorizační bezpečnostní studie PASS a AFFIRM, které sledovaly bezpečnost a efektivitu kombinace flutikason propionát a formoterol u astmatiků v reálné klinické praxi.

Cílem léčebné strategie astmatu je dosažení kontroly nad astmatem (která zahrnuje jak kontrolu nad příznaky, tak i zabránění exacerbacím a poklesu funkce plic). Ve farmakoterapii je preferována inhalační léčba a základem farmakoterapie jsou kontrolyjící/preventivní antiastmatika, mezi kterými dominují inhalační kortikosteroidy (IKS). Přidání inhalačních beta-agonistů s dlouhodobým nebo ultra dlouhodobým účinkem (LABA, U-LABA) k nízkým a středně vysokým dávkám IKS je ve většině případů efektivnější pro zlepšení kontroly nad astmatem než navyšování dávek IKS.⁵

Fixní kombinace flutikason propionátu a formoterolu se pro léčbu středně těžkého až těžkého astmatu používá od roku 2012. Efektivita a bezpečnost byla potvrzena v klinických studiích a zahrnuje superioritu proti placebo nebo monoterapii IKS nebo LABA a srovnatelný účinek s jinými fixními kombinacemi IKS+LABA.²⁻⁴

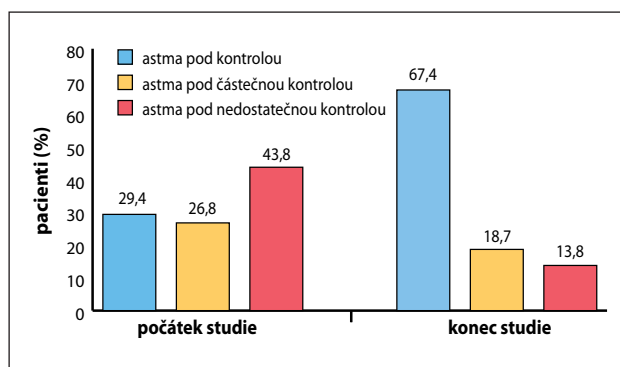
Observační studie PASS zahrnuje ambulantně léčené pacienty (od 12 let věku) se středně těžkým až těžkým astmatem, kteří neměli astma dostatečně kontrolováno na léčbě IKS a SABA (podávanými podle potřeby) nebo jinou kombinací IKS+LABA (fixní nebo v samostatných aplikacích) a kteří byli převedeni na léčbu flutikason propionát a formoterol ve fixní kombinaci s formoterol fumarátem (Flu/For). Účastníci byli sledováni a léčeni ambulantními lékaři první linie nebo specialisty z celkem osmi evropských zemí včetně České republiky v souladu s lokálními guidelines a místními zvyklostmi. Doba sledování pacientů byla 12 měsíců od nasazení léčby Flu/For.¹

Primárním cílem studie bylo ověřit bezpečnost preparátu v reálné klinické praxi a získat data o frekvenci nežádoucích účinků spojených s léčbou. Za sekundární cíle bylo zvoleno sledování efektivity přípravku pro kontrolu astmatu v reálné praxi. Součástí vyhodnocení byla i spokojenost lékařů a pacientů s léčbou.¹

Při úvodní návštěvě lékaře po převodu na Flu/For byly zaznamenány základní demografické údaje, podrobnosti o předchozí léčbě astmatu, statut v Asthma Control Testu, počet závažných exacerbací v posledním roce a spokojenost s předchozí léčbou. Dále byla léčba vedena dle lokálních guidelines pro léčbu astmatu. Vyhodnocena byla data za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců od nasazení léčby, průběžně byla získávána data o nežádoucích účincích léčby, a to jak ze spontánních hlášení, tak cíleným zjišťováním lékaři.¹

Kontrola astmatu byla hodnocena pomocí skóre ACTTM (zahrnující také omezení denních aktivit, poruchy spánku, nutnost použití záchranné medikace ad.). Jako astma pod kontrolou bylo označeno ACTTM skóre 20 a více bodů, pod částečnou kontrolou 16–19 a nedostatečně kontrolované 15 a níže bodů. Funkce plic byly sledovány pomocí FEV₁, FVC a FEV₁/FVC a PEF. Závažné exacerbace byly zaznamenávány jako nežádoucí účinek a byly definovány jako zhoršení astmatu, které vyžadovalo užití systémových kortikosteroidů nebo neplánované návštěvy lékaře (pohotovost, hospitalizace), které vedly k podání systémových kortikosteroidů.¹

Obr. 1: PASS: Zlepšení podílu pacientů s úplnou kontrolou astmatu



Shromažďována byla i data o kvalitě života pomocí dotazníků AQLQ (Asthma Quality Life Questionnaire) a data o spokojenosti pacientů s léčbou a údaje lékařů o adherenci pacientů k léčbě.¹

Sledování po celou dobu studie mohlo být vyhodnoceno u 1 964 pacientů. Průměrný věk účastníků činil $47,7 \pm 17,5$ let, 94,3 % pacientů bylo starších 18 let. Téměř dvě třetiny (63,4 %) populace byly ženy, téměř všichni běloši (97,8 %). Ačkoliv 1 350 pacientů (60,7 %) mělo na počátku léčby FEV₁ nad 80 %, mělo 43,8 % astma nedostatečně kontrolováno (dle ACTTM skóre). Průměrná doba trvání astmatu činila 8,8 roku (0–74,9 let), nejčastěji se jednalo o alergické astma (64,5 %), nealergické astma (35,3 %) a astma indukované zátěží (13,2 %). Mezi pacienty bylo 10,8 % kuřáků a 16,1 % exkuřáků. 86,6 % pacientů na vstupu do studie mělo nějakou komorbiditu, např. 2,6 % CHOPN, 12,8 % infekci respiračního traktu, 12,8 % obezitu a 31,6 % alergickou rinitidu.¹

60,6 % pacientů bylo na léčbu fixní kombinací Flu/For převedeno z jiné kombinace IKS+LABA, nejčastěji pro nedostatečnou účinnost (45,3 %), dále pro nespokojenost s léčbou (12,6 %) a vedlejší účinky (5,4 %). Průměrná doba užívání Flu/For během studie byla 344,3 dní, dávkování bylo stabilní u 83,3 % pacientů. Dávky Flu/For 50/5 µg 2× denně užívalo 4,8 %, dávky 125/5 µg 2× denně 48 % a dávky 250/10 µg 2× denně pak 30,6 % pacientů. U 6,5 % pacientů byla dávka během studie zvýšena, u 4,5 % snížena. Téměř polovina pacientů obdržela během studie další antiastmatikum (např. leukotrieny nebo systémové kortikoidy) a 72,7 % muselo užít záchrannou medikaci (nejčastěji SABA).¹

Nežádoucí účinky léčby

U 1 523 pacientů (60 %) byly zaznamenány nežádoucí účinky, 10,2 % pacientů mělo nežádoucí účinky pravděpodobně spojené s léčbou. Většina nežádoucích účinků byla mírná nebo středně těžká. Celkově byly hlášeny nežádoucí účinky hodnocené jako těžké (severe) u 12,6 % pacientů (319 osob), u 29 pacientů (1,1 %) byly spojeny s léčbou Flu/For. Během studie zemřeli čtyři pacienti, žádné úmrtí nebylo spojeno s léčbou Flu/For.¹

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla exacerbace astmatu (17,1 %), dále nasofaryngitida (5,9 %), infekce dolních dýchacích cest (3,7 %), z nežádoucích účinků hodnocených jako těžké pak exacerbace astmatu (9,8 %), infekce DCD (0,4 %) a bronchitida (0,3 %). Množství nežádoucích účinků spojovaných s léčbou Flu/For bylo nízké, s četností nad 1 % to byla pouze exacerbace astmatu (2 % pacientů), dysfonie (1,8 %) a kašel (1,1 %).¹

Účinnost léčby

Oproti výchozímu stavu se kontrola astmatu na léčbě Flu/For zlepšila. Průměrné ACTTM skóre na počátku studie činilo $16,3 \pm 4,8$, po měsíci vzrostlo na $19,2 \pm 4,2$ a toto zlepšení se udrželo až do konce sledovaného období ($20,4 \pm 4,3$). Podíl pacientů, kteří měli astma pod úplnou kontrolou (20 a více bodů), se zvýšil z 29,4 % na 67,4 % na konci studie.¹

V období 12 měsíců před zařazením do studie 64,2 % sledovaných pacientů nemělo žádnou těžkou exacerbaci astmatu, 35,8 % mělo těžkou exacerbaci astmatu (1–12 exacerbací na pacienta, u 3,5 % osob šest a více exacerbací, u 18,2 % pouze jedna exacerbace). Během léčby Flu/For u 90,2 % pacientů nebyla hlášena žádná těžká exacerbace astmatu. Během studie bylo hlášeno celkem 370 těžkých exacerbací při kumulativní expozici Flu/For v délce 2442,1 roku, což odpovídá roční frekvenci 0,15.¹

Kvalita života hodnocená pomocí AQLQ skóre se zvýšila z hodnoty $4,7 \pm 1,2$ na $5,6 \pm 1,1$.¹

Všechny měřené parametry plicních funkcí se v průběhu studie zlepšily, např. FEV₁ vzrostla z $2,58 \pm 0,86$ l na $2,72 \pm 0,93$ l a FVC z $3,32 \pm 1,9$ l na $3,43 \pm 1,12$ l.¹

V souladu s výše uvedenými parametry bylo i hodnocení účinnosti a snášenlivosti lékaři i samotnými pacienty a snížení poměru dnů s omezením denních aktivit vlivem astmatu vůči dnům bez omezení.¹

Flutikason propionát ve fixní kombinaci s formoterolem prokázal v podmínkách reálné klinické praxe na široké populaci pacientů zahrnující i četné komorbididy dobrou toleranci a vysokou efektivitu léčby, reprezentovanou zlepšením kontroly astmatu, snížením četnosti exacerbací, zlepšením plicních funkcí i kvality života pacientů a jejich spokojenosti s léčbou oproti předchozí terapii. Potvrdil tak pro reálnou praxi v evropských podmínkách závěry o účinnosti a bezpečnosti této léčby z klinických studií.

Literatura

1. Backer, V., Ellery, A., Borzova, S. et al. Non-interventional study of the safety and effectiveness of fluticasone propionate/formoterol fumarate in real-world asthma management. *Ther Adv Respir Dis* 12: 1753466618796987, 2018.
2. Bodzenta-Lukaszyk, A., Buhl, R., Balint, B. et al. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a randomized, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma* 49, 10: 1060–1070, 2012.
3. Aalbers, R., Brusselle, G., McIver, T. et al. Onset of bronchodilation with fluticasone/formoterol combination versus fluticasone/salmeterol in an open-label, randomized study. *Adv Ther* 29, 11: 958–969, 2012.
4. Nathan, R. A., D'Urzo, A., Blazhko, V. et al. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 12: 67, 2012.
5. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Doporučení ČPFS a ČSAKI. Semily: Nakladatelství GEUM, 2015. (online: www.pneumologie.cz)

Dva bratři – každý jiný?

Petr Jakubec

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

Souhrn

Cystická fibróza je nejčastější letální autozomálně recesivní choroba v indoevropské populaci. Nejzávažnější patologické změny jsou lokalizovány v dýchacích cestách, plicích a pankreatu, ale tato nemoc postihuje i ostatní části gastrointestinálního systému, pohlavní žlázy, kůži a vzácně i srdce.

Klinický obraz je velmi variabilní. Při mírnějším nebo atypickém průběhu může být choroba diagnostikována až v pozdní dospělosti. I stejné mutace CFTR genu se mohou projevovat odlišnými klinickými příznaky, což dokazuje případ našich bratrů. Příčinou mohou být tzv. „modifikující geny“ či vlivy zevního prostředí.

Summary

Two brothers – each different?

Cystic fibrosis is the most lethal autosomal recessive disease in Caucasians. The most serious pathological changes are situated in airways, lungs and pancreas, but cystic fibrosis also afflicts other parts of the digestive tract, genital system and skin. Rarely, the heart is involved as well.

The clinical picture of this disease is very variable. In a case of more mild or atypical course, the disease may not be diagnosed until late adulthood. Even the same CFTR gene mutation may be manifested by different clinical symptoms, as evidenced by the case of our brothers. The cause may be "modifying genes", epigenetics, or environmental impacts.

Jakubec, P. Dva bratři – každý jiný? Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 4: 23–26, 2018.

Klíčová slova

- cystická fibróza
- mutace CFTR genu
- klinické potíže

Keywords

- cystic fibrosis
- mutation of CFTR gene
- clinical symptoms

Úvod

Cystická fibróza (CF) (dříve byl užíván i termín mukoviscidóza) je autozomálně recesivní genetické onemocnění, které postihuje hlavně dýchací cesty, plíce, pankreas, ale i některé další orgány. Je nejčastější smrtelnou geneticky podmíněnou chorobou indoevropského obyvatelstva, kde se vyskytuje u jednoho z 2 500–4 500 narozených dětí. Množství nosičů mutované genové alely se odhaduje na 3–4 % celé populace. Naopak u asijských a afrických národů je CF vzácná s incidencí 1/100 000 narozených dětí. Nemoc je stále nevyléčitelná, ale léčitelná a s rozvojem a zlepšováním léčebných postupů se prodlužuje délka a zlepšuje kvalita života nemocných. Dle registru americké CF Foundation vzrostl v letech 2000 až 2015 medián predikovaného přežití nemocných z 33,3 na 41,7 roku a podíl dospělých pacientů z 38,7 na 51,6 %.¹ Podstatou choroby je mutace cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genu (CFTR gene), který kóduje stejnojmenný protein cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR. Tento protein je cAMP regulovaný chloridový kanál v buněčné membráně, jehož postižení vede k alteraci transportů solí buněčnou membránou. Potní žlázy neabsorbují adekvátně NaCl („slaný pot“), v dalších orgánech dochází kvůli postižení žláz se zevní sekrecí k tvorbě abnormálně vazkého hlenu. Klinický obraz je různorodý s postižením

řady orgánů (tab. 1). Projevy nemoci u různých nemocných jsou velmi variabilní. Klasická forma CF má těžký průběh a obvykle je diagnostikována v útlém dětství, atypická forma probíhá mírněji, oligosymptomaticky a je zjišťována většinou u dospívajících nebo dospělých osob.² S přibývajícím věkem se ale u těchto forem nedá vyloučit přechod do klasické formy s těžším průběhem nemoci. Diagnostická kritéria CF jsou uvedena v tabulce 2. V kazuistice popisujeme případ dvou bratrů s odlišnými klinickými potížemi, u kterých byla až v pozdní dospělosti diagnostikována cystická fibróza a překvapivě shodné mutace CFTR genu.

Kazuistika

Prvním pacientem byl 48letý muž, který k nám byl odeslán v říjnu 2017 ze spádové pneumologické ambulance pro opakovaný kultivační nález meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve sputu a nález oboustranných bronchiektázií s maximem v horních plicních lalocích. Těž byla provedena bronchoskopie s nálezem difúzního zahlnění tracheobronchiálního stromu. Pacient trpí mentální retardací, léčí se na epilepsii, asi 10 let i na asthma bronchiale, je po operaci hemoroidů. V roce 2007 prodělal akutní kalkulózní pankreatitidu, poté mu byla provedena cholecystektomie. V dětství prodělal jen běžné

Tab. 1: Klinické příznaky CF

1. Chronické sinobronchiální onemocnění
a) recidivující pneumonie a infekty dolních cest dýchacích (DCD) b) perzistující kolonizace nebo infekce DCD patogeny typickými pro CF (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>) c) sinusitidy, nosní polypóza d) chronický produktivní kašel, pískoty, hyperinflace, paličkovité prsty e) typické radiologické změny na skiagramu hrudníku a/nebo HRCT plic f) přítomnost obstrukční ventilační poruchy jinak nevysvětlitelné
2. Gastrointestinální onemocnění
a) postižení pankreatu: zevní insuficience pankreatu recidivující pankreatitidy sekundární diabetes mellitus b) postižení střeva: mekoniový ileus syndrom distální střevní obstrukce prolaps rekta c) chronické hepatobiliární onemocnění cholecystolitida fibróza až cirhóza jater d) gastroezofageální reflux, gastritidy
3. Malnutrice
a) hubnutí, porucha růstu, steatorea b) avitaminóza vitaminů rozpustných v tucích, osteopenie, osteoporóza c) hypoproteinemické otoky
4. Obstrukční azoospermie
Porucha fertility u žen
5. Syndrom ztráty solí
a) akutní ztráta solí s hypovolemickým šokem b) chronická metabolická alkalóza

dětské nemoci, neměl častější respirační infekty či jiné respirační potíže. Častější respirační infekty se objevily až po operacích. Užívá antiepileptika a antipsychotika (fenytoin – Epilan D Gerot, valproát – Depakine, fenobarbital – Phenaemal, sulpirid – Prosulpin), inhalační anticholinergikum (ipratropiumbromid – Atrovent N) a inhalační kortikoid (beklometason – Ecobec). Alergický je na med a pyly, lékovou alergii negoval, nekouří. Je v invalidním důchodu, bydlí s rodiči v rodinném domě, kde chovají psa. Má bratra, který trpí recidivujícími pankreatitidami, jinak je rodinná anamnéza bezvýznamná. Při ambulantním vyšetření udával prakticky každodenní kašel, někdy suchý, někdy s expektorací bílých hlenů, nejvíce k ránu, dále udával časté průjmy – mastné, zápachající. Negoval dušnost, bolesti na hrudi, známky postižení horních cest dýchacích, teploty, zimnici, třesavku, pocení, pyrézu, nauzeu, zvracení, bolesti břicha, jiné dyspepsie, dysurie, otoky, chuť k jídlu měl dobrou, hmotnost stabilní. V objektivním nálezu měl normální hodnotu body mass indexu (BMI = 22,9 kg/m²), saturace bez oxygenoterapie byla 99 %, oběhově byl stabilní (puls 77/min, TK 130/75 mmHg), byl bez dušnosti či tachypnoe, poslechové bylo dýchání sklípkové, symetrické, čisté s hraniční délkou exspira, jinak byl fyzikální nálezu v normě. Spirometricky: bylo zjištěno lehké snížení vitální kapacity a hraniční hodnota totální plicní kapacity, ostatní hodnoty byly v normě (VC 2,93 l – 66 % n.h., FEV₁

Tab. 2: Diagnostická kritéria CF

• klinický(é) příznak(y) kompatibilní s diagnózou CF a/nebo • pozitivní rodinná anamnéza a/nebo • pozitivní novorozenecký screening
+
průkaz dysfunkce CFTR proteinu • opakovaně pozitivní potní test (chloridy >60 mmol/l) a/nebo • molekulárně genetický průkaz mutací obou alel CFTR genu a/nebo • pozitivní výsledek transepiteliálního rozdílu potenciálů nosní sliznice

2,85 l – 81 % n.h., FEV₁/VC 97 %, MEF₂₅ 83 % n.h., TLC 81 % n.h., RV 143 % n.h.), ale toto vyšetření bylo kvůli mentálnímu postižení pacienta obtížně hodnotitelné. Na skiagramu hrudníku byly jemné pruhovité a prstenčité stínky nakupené zejména vlevo v horním poli a pak subhilózně, méně také vpravo ve středním poli a parakardiálně, jinak byl nálezu v normě (obr. 1 – autor Radiologická klinika FN Olomouc). Pro podezření na možnou cystickou fibrózu byl proveden opakovaně potní test. První výsledek byl hraniční (hladina chloridů 48 mmol/l), druhý test již byl pozitivní (hladina chloridů 63 mmol/l). Byla vyšetřena elastáza-1 ve stolici, jejíž hladina byla extrémně nízká (<15 µg/g), což svědčilo pro exokrinní insuficienci pankreatu. Biochemicky byla zjištěna nízká hodnota pankreatických enzymů – pankreatické amylázy (0,08 µkat/l) a lipázy (0,10 µkat/l) a také hladiny metabolitů vitamínu D (25-hydroxyvitamin 39,4 nmol/l, 1,25-dihydroxyvitamin D 11,1 pmol/l), ostatní biochemická vyšetření, krevní obraz, koagulační a kompletní imunologické vyšetření byly v normě. Orální glukózový toleranční test byl taktéž v normě. Ve sputu byl kultivačně opět nalezen MRSA. Denzitometricky byla zjištěna osteoporóza femuru a bederní páteře. Na sonografii břicha byl popsán stav po cholecystektomii s lehce širším *ductus choledochus*, jinak byl nálezu v normě. Echokardiograficky byl nálezu v normě s ejekční frakcí levé komory 55–60 %, bez známek plicní hypertenze či postižení pravého srdce. Molekulárně geneticky byly vyšetřeny mutace CFTR genu s výsledkem: složený heterozygot mutací CFTR genu F508del/D1152H. Definitivní diagnóza tedy zněla: cystická fibróza, geneticky složený heterozygot F508del/D1152H, pankreaticky insuficientní. Byla zahájena léčba cystické fibrózy se substitucí pankreatických enzymů (pankreatin – Kreon 25 000 cps 1 kapsle ke každému jídlu, titrace dávky dle efektu

Burkholder Walter H. (1891–1983) – americký fytopatolog, člen Americké mikrobiologické společnosti. Vzdělání ukončil na Cornellově univerzitě, kde poté působil jako profesor. V letech 1947 a 1948 identifikoval bakterii, způsobující onemocnění pěstitelů zeleniny a 1950 ji popsal pod názvem *Pseudomonas cepacia* podle latinského názvu cibule. V roce 1992 byl tento druh označen jako nový rod – *Burkholderia spp.* odpovědný za hnilobu cibule a kolonizující nejbližší okolí mnoha rostlinných druhů. Bakterie komplexu *B. cepacia* (Bcc) jsou oportunními patogeny pro nemocné CF.

(zdroj informací: archiv redakce)

na stolici), dále substituce vitaminů rozpustných v tucích: Vitamin A tbl 1-0-0 obden, Vitamin E 400 µg tbl 1-0-0. Pacient a rodina byli edukováni a byla zahájena inhalační terapie CF (alfa dornáza – Pulmozyme 0-0-1, hypertonický roztok soli – NaCl 5,85%), respirační fyzioterapie u CF včetně respirační pomůcky PARI-O-PEP a specifická dieta u CF. Ve spolupráci s osteologem byla zahájena terapie osteoporózy (Caltrate tbl 1-0-0, kalcitriol – Rocaltrol 0,25 µg tbl 1-0-0, denosumab – Prolia 60 mg inj. 1× za 6 měsíců). Při této léčbě došlo ke zmírnění kašle i expektorace, odeznění průjmů a stabilizaci stavu.

Vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze a recidivujícím pankreatitidám jsme se rozhodli vyšetřit i mladšího bratra prvního pacienta. Jde o 44letého muže, který je mimo opakované ataky akutní pankreatitidy dosud zcela zdrav. Užívá pouze inhibitor protonové pumpy (pantoprazol – Nolpaza), není alergický, kouří několik cigaret denně, pracuje jako stavební inženýr, bydlí v bytě s přítelkyní, zvířata nechová, mimo výše uvedeného staršího bratra s CF je rodinná anamnéza bezvýznamná.

Ambulantně byl u nás vyšetřen poprvé v prosinci 2017, kdy udával pouze pyrózu po některých jídlech, ostatní obtíže nebral. Při fyzikálním vyšetření měl vyšší BMI (27 kg/m²), saturace bez oxygenoterapie byla 97 %, oběhově byl stabilní (puls 54/min, TK 125/70 mmHg), ostatní fyzikální nálezy byly v normě. Spirometricky byla ventilace v normě (VC 4,96 l – 104 % n.h., FEV₁ 4,43 l – 118 % n.h., FEV₁/VC 89 %, MEF₂₅ 155 % n.h., TLC 101 % n.h., RV 96 % n.h.). Na skiagramu hrudníku byl normální nálezy (obr. 2 – autor Radiologická klinika FN Olomouc). Byl mu opakovaně proveden potní test. První výsledek byl v normě (hladina chloridů 28 mmol/l), druhý test byl hraniční (hladina chloridů 33 mmol/l). Byla vyšetřena elastáza-1 ve stolici, jejíž hladina byla v normě (326 µg/g). V biochemickém vyšetření bylo nalezeno lehké zvýšení pankreatických enzymů – pankreatické amylázy (2,18 µkat/l) a lipázy (1,50 µkat/l), ostatní biochemická vyšetření, krevní obraz, koagulační a kompletní imunologické vyšetření byla v normě. Orální glukózový toleranční test byl také v normě. Ve výtěru z krku na kultivaci byl nalezen ojediněle *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus agalactiae*. Dále byl proveden spermioqram s nálezem azoospermie. Také u něho byly molekulárně geneticky vyšetřeny mutace CFTR genu s překvapivě stejným výsledkem jako u staršího bratra: složený heterozygot mutací CFTR genu F508del/D1152H. Definitivní diagnóza tedy zněla: cystická fibróza, geneticky složený heterozygot F508del/D1152H, pankreaticky suficientní, recidivující ataky akutní pankreatitidy, azoospermie, respiračně bez klinických projevů, ventilace i spirometrie v normě. Vzhledem ke zjištěným projevům nemoci nebyla indikována žádná specifická léčba CF.

Diskuse

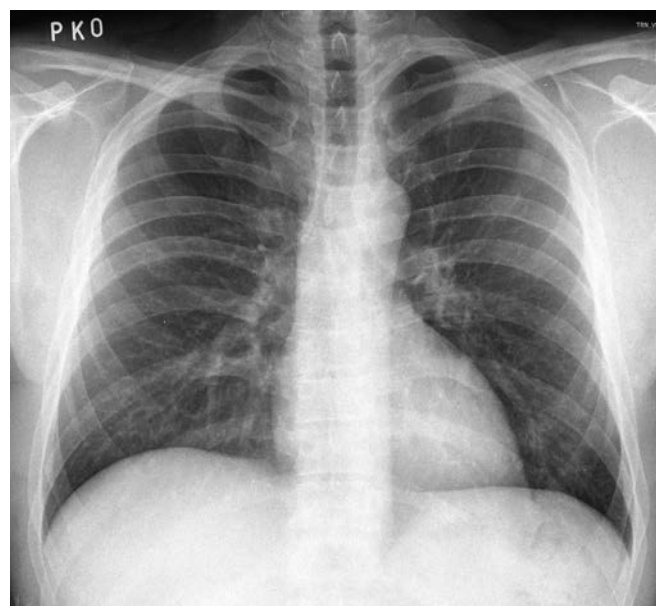
Dosud bylo popsáno přes 2 000 mutací CFTR genu (z toho více než 1 600 patogenních). Tyto mutace jsou děleny podle mechanismu poškození struktury, resp. funkce CFTR proteinu do pěti tříd – viz tabulka 3.³ Mutace I.–III. třídy jsou spojeny s pankreatickou insuficiencí a časnější mortalitou, zatímco mutace

třídy mají zachovanou určitou reziduální funkci CFTR proteinu, vyskytují se častěji u atypických, monosymptomatických forem CF a mají různorodější klinický průběh.^{4,5} Vztah mezi genotypem a závažností plicního postižení není na rozdíl od postižení pankreatu příliš těsný a rozsah poškození plic je ovlivněn dalšími, tzv. „modifikujícími“ geny, které regulují lokální plicní obranné mechanismy a procesy zánětlivé odpovědi. Z těchto genů se uvažuje hlavně o genu pro manózu vázající

Obr. 1: RTG hrudníku staršího bratra



Obr. 2: RTG hrudníku mladšího bratra



Tab. 3: Třídy mutací genu CFTR

třída mutace	typ poruchy
I	chybějící syntéza (tzv. „nonsense“ mutace)
II	porucha nitrobuňčného transportu a zpracování
III	porucha aktivace
IV	snížená vodivost
V	snížená syntéza
VI	zvýšený obrát se sníženým poločasem života

lektin (MBL), α_1 -antitrypsin, tumor nekrotizující faktor α , glutathion-S-transferázy a jiné.⁶ U heterozygotů, tedy nositelů dvou rozdílných mutací CFTR genu bývá klinický obraz CF určován „mírnější“ mutací. Oba naši bratři jsou složení heterozygoti mutací CFTR genu F508del/D1152H.

Mutace F508del je tzv. „protoevropská mutace“, která je stará asi 52 000 let, kdy se objevila pravděpodobně někde v severní Evropě. Je to jednoznačně nejčastější mutace CFTR genu, včetně České republiky, kde je detekována u 67,4 % nemocných. Patří do II. třídy mutací a dochází u ní ke ztrátě jednoho kodonu nukleové kyseliny pro tvorbu fenylalaninu. Takto abnormální CFTR protein pak není uvolněn z endoplazmatického retikula k dalšímu zpracování. Pro tuto mutaci je typický těžký klinický průběh.

Mutace D1152H tvoří 5–6 % mutací zjištěných při genetickém screeningu, ale klinické projevy jsou vyjádřeny jen u části osob.⁷ Náleží do IV. třídy mutací, vede jen k částečné aktivaci CFTR proteinu, ale s určitou reziduální aktivitou proteinu.⁸ Osoby s touto mutací mají velmi variabilní klinický obraz, který se pohybuje od asymptomatické formy až po těžký průběh choroby. Většinou jsou pankreaticky suficientní, s dobrým stavem nutrice, někdy může být zachována fertilita. Hladina chloridů v potu je variabilní, většinou jsou hodnoty v normě nebo hraniční (30–60 mmol/l). V některých případech tato mutace způsobuje pouze pankreatitidu, ale nikoliv samotnou CF.⁹ Klinický průběh CF závisí u těchto osob i na druhé mutaci CFTR genu.¹⁰ Homozygoti D1152H a heterozygoti s druhou mutací CFTR genu patřící do IV.–VI. třídy mají mírný klinický průběh, naopak heterozygoti s druhou mutací patřící do I.–III. třídy mají vážnější klinické potíže.

U obou bratrů byla CF diagnostikována až v pozdní dospělosti a míra postižení není ani u staršího bratra tak výrazná jako v případě klasické formy CF, u mladšího bratra probíhá nemoc dokonce oligosymptomaticky, což je známkou, že za klinické symptomy nemoci pacientů odpovídá z velké části „mírnější“ mutace D1152H. Přesto je průběh nemoci u obou pacientů natolik odlišný, že se na jejich rozdílném klinickém obraze musí uplatňovat i další faktory, jako jsou tzv. „modifikující geny“ či vlivy zevního prostředí, tak jak uvádí literatura.^{11,12}

Závěr

Cystická fibróza je klinicky velmi variabilní onemocnění. Důkazem je případ našich dvou bratrů, kdy při stejném genotypu byl přítomen zcela odlišný fenotyp nemoci. Příčinou mohou být tzv. „modifikující geny“ či vlivy zevního prostředí. Dalším poučením je, že je nutno na možnost CF myslet i u pacientů v pozdní dospělosti.

Literatura

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015 Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2016. (online: www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report)
2. Fila, L., Grandcourtová, A., Valentová Bartáková, L. et al. Diagnostika cystické fibrózy u dospělých. Vnitř Lék 62, 5: 360–364, 2016.
3. McKone, E. F., Emerson, S. S., Edwards, K. L., Aitken, M. L. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 361, 9370: 1671–1676, 2003.
4. Bonadia, L. C., de Lima Marson, F. A., Ribeiro, J. D. et al. CFTR genotype and clinical outcomes of adult patients carried as cystic fibrosis disease. Gene 540, 2: 183–190, 2014.
5. Kreindler, J. L. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. Pharmacol Ther 125, 2: 219–229, 2010.
6. Sliker, M. G., Sanders, E. A., Rijkers, G. T. et al. Disease modifying genes in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 4, Supl. 2: 7–13, 2005.
7. Mussaffi, H., Prais, D., Mei-Zahav, M., Blau, H. Cystic fibrosis mutations with widely variable phenotype: the D1152H example. Pediatr Pulmonol 41, 3: 250–254, 2006.
8. Burgel, P. R., Fajac, I., Hubert, D. et al. Non-classic cystic fibrosis associated with D1152H CFTR mutation. Clin Genet 77, 4: 355–364, 2010.
9. LaRusch, J., Jung, J., General, I. J. et al.; North American Pancreatitis Study Group. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. PLoS Genet 10, 7: e1004376, 2014.
10. Terlizzi, V., Carnovale, V., Castaldo, G. et al. Clinical expression of patients with the D1152H CFTR mutation. J Cyst Fibros 14, 4: 447–452, 2015.
11. O'Sullivan, B. P., Freedman, S. D. Cystic fibrosis. Lancet 3073, 9678: 1891–1904, 2009.
12. Salvatore, F., Scudiero, O., Castaldo, G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. Am J Med Genet 111, 1: 88–95, 2002.

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
FN a LF UP Olomouc
I.P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: jakubecp@fnol.cz

studie z reálné klinické praxe

Výsledky studie OTIVACTO

Spiolto Respimat v reálné klinické praxi prokázal zlepšení tolerance fyzické zátěže i celkového stavu pacientů se stabilní CHOPN

Doporučený postup diagnostiky a léčby stabilní CHOPN řadí fyzickou aktivitu, spolu s plicní rehabilitací, edukací a tréninkem inhalačních technik mezi významné nefarmakologické postupy paušální léčby CHOPN. Současně je fyzická aktivita, nejčastěji chůze, jednoduchým prediktorem prognózy nemocných.¹

Jestliže pokles plicních funkcí je nejrychlejší od druhého stadia nemoci, už od prvního stadia můžeme pozorovat postupné snižování pohybové aktivity nemocných s CHOPN a snížení kvality jejich života.² Pohybová aktivita je tak spojitou nádobou, kde na jedné straně nacházíme ztížené možnosti pohybové aktivity dané onemocněním, na druhé pak význam pohybu pro léčbu nemoci.

Vlivu léčby fixní kombinace tiotropia a olodaterolu na toleranci fyzické aktivity u pacientů se stabilní CHOPN se věnovala studie OTIVACTO, která byla prezentována na posledním výročním kongresu Evropské respirační společnosti.¹ Jednalo se o observační studii.

Samotná studie OTIVACTO byla multicentrická, mezinárodní observační studie, která v devíti zemích střední a východní Evropy (a Izraele) sledovala 7 433 pacientů se stabilní CHOPN. V České republice na studii spolupracovalo 102 center a zahrnuto bylo 1 373 pacientů. Studie probíhala v letech 2016–2017. Sestávala ze dvou návštěv pacientů. Při první, zařazovací, byli pacienti vyhodnoceni lékařem z hlediska celkového stavu (PGE, 8bodový Physician's Global Evaluation scale), vyplnili dotazník modifikované škály dušnosti mMRC (modified Medical Research Council) a upravený dotazník k vyhodnocení pohybových aktivit a fyzických funkcí (PF-10). Do léčby byla přidána fixní kombinace tiotropia a olodaterolu (Spiolto Respimat). Po šesti týdnech byl na druhé návštěvě opět vyhodnocen fyzický stav pacienta lékařem, pacienti vyplnili dotazník PF-10 a navíc dotazník spokojenosti s léčbou.^{1,2}

Z celkem 7 433 pacientů vstupujících do studie bylo vyhodnoceno 7 218 pacientů. Jednalo se o pacienty se stabilní CHOPN, ve věku nad 40 let. Populace pacientů byla zatížena řadou komorbidit, např. 42 % mělo kardiální komorbidity, 29 % vaskulární, 24 % metabolické/endokrinní ad.^{1,2}

Klinické studie ukázaly schopnost fixní kombinace tiotropia a olodaterolu zvyšovat u pacientů se stabilní CHOPN toleranci fyzické zátěže. Cílem této observační studie bylo ověřit tento benefit i v podmínkách reálné klinické praxe.^{1,2}

Výstupem studie byla absolutní změna v PF-10 skóre mezi vstupem a 6. týdnem studie (n=7 218). Průměrná změna v PF skóre byla 16,6 bodu (narostlo z 52,2 na 67,7).^{1,2}

Za terapeutický úspěch byla hodnocena u pacienta změna o alespoň 10 bodů. Celkově byla dosažena u 67,8 % pacientů (95% CI 66,7–68,8), největšího úspěchu bylo dosaženo u pacientů s frekventními exacerbacemi (2 a více) (76,1 %; 95% CI 74,3–77,9) a v podskupinách GOLD D a GOLD B. (70,9 % a 79,7 %).^{1,2}

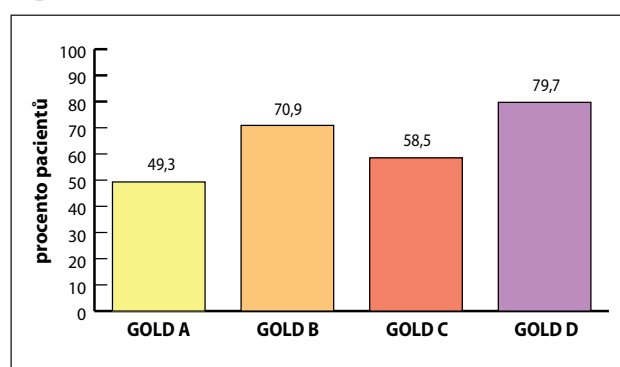
Pacienti udávali vysokou míru spokojenosti s léčbou. 81 % pacientů bylo spokojeno/velmi spokojeno s léčbou tiotropium/olodaterol, 85 % s inhalátorem Respimat.^{1,2}

Závěrem autoři studie mohli konstatovat, že fixní kombinace tiotropia a olodaterolu (Spiolto Respimat) i v podmínkách reálné klinické praxe potvrdila schopnost zlepšit celkový stav nemocných se stabilní CHOPN a jejich toleranci k fyzické aktivitě. Zlepšení dosáhli pacienti ve všech stádiích nemoci (GOLD), nejvýznamnější však bylo pro pacienty v B a D skupině.

Literatura

1. Valipour A., Tamm, M., Kociánová, J. et al. Improvement of self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. Poster PQ912. ERS International Congress, Paříž, 15.–19. 9. 2018.
2. Kociánová, J. CHOPN nemusí znamenat omezení aktivity pacientů –

Obr. 1: Studie OTIVACTO: procento pacientů, kteří dosáhli zlepšení skóre PF-10 alespoň 10 bodů (terapeutický úspěch) v závislosti na stadiu nemoci dle GOLD



výsledky studie OTIVACTO. Přednáška na XXVII. Moravskoslezských dnech pneumologie, Ostrava, 5.–6. 10. 2018.

3. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (revize květen 2016). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 27. 10. 2018]

Golem – zdravotně bezpečnostní rizika dlouhodobé domácí oxygenoterapie

Monika Macháčková

Oddělení respiračních nemocí, Lerymed spol. s r.o., Praha

Souhrn

V kazuistice je popsáno raritní akutní zdravotní poškození (popáleniny v obličeji) pacienta s CHOPN při aplikaci dlouhodobé domácí oxygenoterapie. Příčinou zranění byla nevhodná a nebezpečná pracovní činnost s elektrickým nástrojem.

Summary

Golem – health safety risks of long-term household oxygen therapy

The case report describes a rare acute health injury (burns in the face) of a patient with COPD during application of long-term household oxygen therapy. The reason of the injury was an inappropriate and dangerous work with electrical instrument.

Macháčková, M. Golem – zdravotně bezpečnostní rizika dlouhodobé domácí oxygenoterapie. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 4: 28–29, 2018.

Klíčová slova

- dlouhodobá domácí oxygenoterapie
- DDOT
- bezpečnostní rizika DDOT

Keywords

- long-term household oxygen therapy
- LTOT
- safety risks of LTOT

Úvod

Dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT) je indikována u nemocných s chronickou respirační insuficiencí vzniklou na podkladě plicních onemocnění, plicních vaskulárních onemocnění, některých onemocněních hrudní stěny (těžká kyfoskolióza hrudní páteře), neurologických poruch (myopatie, neuropatie), dále u nemocných s chronickou respirační insuficiencí při těžké obezitě v případech, když přes léčbu neinvazivní podporou ventilace (NIPV) nedojde k dostatečnému zlepšení alveolární ventilace (a tudíž sekundárně zlepšení parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi – PaO_2).¹ DDOT je indikována u pacientů ve stabilizovaném stavu základního onemocnění a po vyčerpání všech jiných dostupných léčebných prostředků. Léčba je zdravotní pojišťovnou hrazena pouze na základě indikace pneumoftizeologem a podléhá schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny.^{1–3}

K DDOT jsou v současné době v ČR využívány v zásadě tři systémy dodávající kyslík – stlačený plyný kyslík, kapalný kyslík a koncentrátor kyslíku. Tlakové láhve se stlačeným kyslíkem byly vyvinuty již v roce 1888. Jsou dostupné v řadě variant a velikostí, mají nejrozličnější objemy. Poskytují vždy 100% kyslík bez limitace průtoku. Manipulace s tlakovými láhvemi je riziková a vyžaduje dodržování řady bezpečnostních zásad, proto se k DDOT nepoužívají.

Prvním systémem určeným pro DDOT je *tlaková láhev LIV (Linde integrovaný ventil)*, která je na trhu v ČR od roku 2008. Láhev je vyrobena z odlehčené hliníkové slitiny a je opatřena pevně zabudovaným redukčním ventilem s průtokoměrem. Poskytuje 100% medicínální kyslík. Obsluha láhve je jednoduchá a bezpečná. Systém je bezhlučný, nezávislý na elektrické energii. Láhev LIV je možné pořídit pouze formou pronájmu a musí ji předepsat lékař specialista (pneumolog, kardiolog, internista, neurolog). Láhev pro domácí použití je dostupná ve velikostech 2 litry a 10 litrů, průtok lze nastavit od 0,5 l/min do 15 l/min.

Pro pohyb mimo domov slouží přenosný batůžek, do kterého pacient pohodlně zasune 2 l láhev, batoh si umístí na záda a obě ruce má volné pro výkon dalších činností. Náplň dvoulitrové láhve při průtoku 2 l/min vydrží 3,5 hodiny. Pacient má možnost si zvolit denní nebo roční pronájem. Tlaková láhev LIV není hrazena žádnou zdravotní pojišťovnou.

Další systém vhodný pro DDOT je *kapalný kyslík*, který je znám od roku 1890 a pro DDOT se začal využívat v 60. a 70. letech minulého století. Výhodou tohoto systému je umístění obrovského objemu kyslíku v malém prostoru (1 l kapalného kyslíku = 853 l plyného kyslíku). Nevýhodou je vysoká cena samotného systému včetně přenosného kontejneru. Domácí kontejner je třeba plnit každých 14 dní. Kyslík je rozvážen speciálními nákladními auty s cisternami. Systém poskytuje 100% kyslík, je bezhlučný, nezávislý na elektrické energii. Homelox-mobil má kryogenní zásobník, který udržuje velmi nízkou teplotu zkapalněného kyslíku (-183°C). Kapalný kyslík se přirozeně odpařuje na plyný kyslík, který je systémem ohřívacích trubek a ventilů přiváděn k pacientovi. Přístroj je určen speciálně pro DDOT. Stacionární zásobník (41/46 litrů) umožňuje průtok standardně do 6 l/min, se zvláštním typem regulátoru až 10 l/min. Zařízení dodává pacientovi kyslík při kontinuálním nebo pulzním režimu. Při pulzním neboli šetřícím režimu přístroj reaguje na pacientovo úsilí a kyslík je dodáván pouze během nádechu. Přenosný zásobník si plní sám pacient ze stacionárního zásobníku. Plný přenosný zásobník váží 4 kg a umožňuje pacientovi pohyb mimo domov až 8 hodin při průtoku 2 l/min. Náklady na léčbu pomocí zařízení Homelox-mobil jsou po schválení revizním lékařem hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Přístroj si lze pronajmout, nelze jej koupit.

Posledním, ale nejrozšířenějším systémem dodávajícím kyslík je *koncentrátor kyslíku*, který byl sestaven v roce 1974 a je určen pro lékařské použití, speciálně pro DDOT. Přístroj koncentruje kyslík z okolního vzduchu, který je nasáván kompresorem přes prachový a bakteriologický filtr, převáděn na spe-

ciální filtr ze syntetického zeolitu, který funguje jako molekulární síto (zachycuje velké molekuly dusíku a propouští kyslík). Pro zajištění plynulé dodávky kyslíku se v činnosti střídají dva filtry. Kyslík se shromažďuje v zásobníku a přes nastavitelný regulátor průtoku je veden k pacientovi. *Stacionární koncentrátor kyslíku* je napájen elektrickou energií a umožňuje provoz až 24 hodin denně. Koncentrátor kyslíku poskytuje koncentraci kyslíku 90–95 % při průtoku 2 l/min, u *vysokoprůtokového koncentrátoru* je možný průtok až do 10 l/min. Přístroj je jednoduchý na obsluhu, mírně hlučný, neumožňuje pacientovi mobilitu mimo domov. V současné době je koncentrátor kyslíku nejjednodušším a nejlacinějším systémem, který je po schválení revizním lékařem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Na trhu v České republice jsou dostupné i *přenosné koncentrátor kyslíku*, které jsou určeny jako mobilní zdroj kyslíku a slouží jako doplněk stacionárních koncentrátorů. Všechny typy pracují v pulzním režimu a umožňují pobyt pacienta mimo domov. Od 1. března 2015 jsou přenosné koncentrátor kyslíku na základě schválení revizním lékařem hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Přístroj je možné si pronajmout nebo zakoupit.

Kyslík je aplikován obvykle pomocí kyslíkových brýlí. Minimální doba, po kterou má být kyslík při chronické respirační insuficienci inhalován, je 16 hodin denně, přičemž jednotlivé pauzy bez kyslíku by neměly být delší než 2 hodiny.

DDOT nelze indikovat kuřákům a nespolupracujícím pacientům. Kouření představuje přímé bezpečnostní riziko exploze a požáru. Možných rizik vzniku požáru u DDOT je celá řada. Velkým rizikem je vaření na otevřeném ohni na plynovém sporáku, grilování či flambování. Nebezpečí hrozí při topení uhlím, plynem nebo olejem. Opatrnosti je třeba u narozeninových dortů s hořícími svíčkami, při práci se vznětlivými materiály, jako jsou čisticí prostředky, alkohol, aceton, také při používání přístrojů, které vytvářejí elektrické jiskření – například vysavač, fén, holicí strojek a další.

Kazuistika

Kazuistika prezentuje pacienta, který je v péči našeho terénního pneumologického oddělení od roku 2002. Jedná se o 69letého muže, bývalého kuřáka, starobního důchodce, žijícího v bytě s manželkou. Od roku 2004 je v invalidním důchodu pro chronickou obstrukční plicní nemoc velmi těžkého stupně (CHOPN 4/D) s chronickou hypoxemickou respirační insuficiencí a četnými komorbiditami. Od roku 2005 nekouří, proto jeho ošetřující pneumolog požádal revizního lékaře zdravotní pojišťovny o schválení plného hrazení koncentrátoru kyslíku, který mu byl schválen a nainstalován v roce 2006. Pacient je v současné době již více než 12 let na DDOT, kterou používá minimálně 16 hodin denně při průtoku 2 l/min. Profesi byl klempíř/pokrývač a svému povolání se věnoval, dokud mu to jeho zdravotní stav dovolil. Ani v invalidním důchodu nepřestal být aktivní a rád tráví čas v dílně na své chalupě.

Do dílny si s sebou vždy bere koncentrátor kyslíku, aby mohl při práci inhalovat kyslík přes kyslíkové brýle. A protože každý správný chalupář musí mít ostrou sekeru, rozhodl se si ji na-

brousit. Před broušením si zvýšil průtok kyslíku, aby se mu při práci dobře dýchalo. Sekeru brousil tzv. „rozbruskou“ a vše bylo v pořádku, dokud jiskry létaly směrem dolů k podlaze. Drama začalo, když začal brousit sekeru z druhé strany ostří a jiskry mu létaly směrem k obličeji. Došlo ke vzplanutí kyslíku a z nosu mu začaly šlehat plameny. V panice se snažil strhnout kyslíkové brýle z nosu a upustil na zem „rozbrusku“, která při „tanci“ na podlaze přerázla svůj přívodní kabel a tím vyhodila elektrické pojistky v domě. V důsledku toho i koncentrátor kyslíku naštěstí přestal pracovat a produkovat kyslík. Pacient se ocitl ve tmě s těžko popsatelnou bolestí v nose, z kterého mu tekla krev. Když se vzpamatoval, zjistil, že plastové kyslíkové brýle celé shořely a jejich zbytky měl připečené v nose a na pár místech na obličeji. Protože neměl žádné jiné zranění, nevyhledal ani lékařskou pomoc a léčil si popálený nos a drobné spáleniny v obličeji sám. Nejhorší a nejbolestnější byly první tři dny, kdy se snažil si štětíčkami do uší čistit nosní dírky od připečeného plastu z kyslíkových brýlí a zaschlé krve. Nos musel stále udržovat průchodný, aby mohl inhalovat pro něj životně důležitý kyslík. V dalších dnech se stav nosu zlepšoval a incident neza- nechal na pacientově obličeji žádné viditelné stopy. Uvědomil si, že vše mohlo dopadnout tragicky, že měl velké štěstí. S nad- sázkou dodal, že vypadal jako Golem s plameny u nosu.

Po tomto dramatickém zážitku si uvědomil, že i další činnost, kterou dělá s kyslíkem, je přinejmenším riziková. Rád vaří své manželce, která je dosud zaměstnaná, na plynovém sporáku, tedy u otevřeného ohně. V současné době již přemýšlí o tom, které činnosti může dělat s kyslíkem a které nikoliv, proto při vaření kyslík vždy odkládá.

Závěr

Cílem DDOT je zlepšení kvality života našich pacientů, proto je nutná opakovaná medicínská i bezpečnostní edukace. Pacienti bychom měli aktivně upozorňovat na rizika spojená s DDOT. Prezentovaná kazuistika ukazuje, že přestože pacient byl na DDOT řadu let, neuvědomoval si, jak rizikové jsou některé činnosti, které vykonával s kyslíkem. Ukazuje i na velké rezervy v edukaci ze strany zdravotníků i na tomto poli „domácí bezpečnosti práce“.

Literatura

1. Chlumský, J. Doporučení pro indikaci a provádění dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT), 2016. (online: www.pneumologie.cz)
2. Kolek, V. Respirační insuficience. In: Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2017. (s. 437–439)
3. Bartoš, V., Koblížek, V. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie. In: Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2017. (s. 478–483)

Monika Macháčková
LERYMED spol. s r.o.
Mašovická 17/479
142 00 Praha 4
e-mail: machackova.mona@seznam.cz

Dymistin a nazální hyperreaktivita

Alergická rinitida je projevem alergie, zprostředkované IgE protilátkami a spojené s buněčnou zánětlivou infiltrací nosní sliznice. Ve sliznici se rozvíjí zánět, který se podílí jak na vzniku nazálních příznaků, tak na vývoji nespecifické nazální hyperreaktivitu.

Zánětlivá odpověď horních i dolních dýchacích cest má shodný patofyziologický základ. V případě nosu je ovlivnění průchodnosti dáno především změnami vaskulárního tonu (převaha vazodilatace a naplnění kapacitních cév), v případě průdušek má větší význam kontrakce hladkých svalů. Kýčání a svědění vyvolává stimulace senzorických nervů. Sekrece z nosu je výsledkem stimulace žláz a zvýšené vaskulární permeability.²

Vlivu přípravku MP29-02 (azelastin + flutikason propionát, u nás dostupný jako Dymistin) na nazální hyperreaktivitu u pacientů s alergickou rinitidou (ale i další aspekty) sledovala randomizovaná, klinická, dvojitě zaslepená studie autorů z belgické Lovaně (Leuven).¹

Čtyřtýdenní klinická studie zahrnuje 28 pacientů s alergií na domácí prach a alergickou rinitidou. Přítomnost hyperreaktivitu byla verifikována měřením redukce nosního průtoku při expozici suchému studenému vzduchu. Pro bližší poznání patofyziologie účinku azelastinu s flutikason propionátem na epitelální bariéru a mediátory zánětu byla studována tato kombinace také na myších.

Výsledky ukázaly, že azelastin/flutikason propionát (Aze/F) redukuje nazální hyperreaktivitu u pacientů s alergií na domácí prach a alergickou rinitidou statisticky signifikantně vůči pacientům na placebo ($p < 0,0001$ vs. $p = 0,632$). Výsledky u lidských probandů pak byly doplněny zjištěními na myších – bylo prokázáno snížení mediátorů zánětu, vliv na snížení degranulace mastocytů a pozitivní vliv na integritu nosní epitelální bariéry.

Nazální hyperreaktivita se vyskytuje až u dvou třetin (63,4 %) pacientů s alergickou rinitidou a může být zodpovědná za významné příznaky rinitidy. Je tak možné ji identifikovat jako další z možných cílů léčby alergické rinitidy.⁵

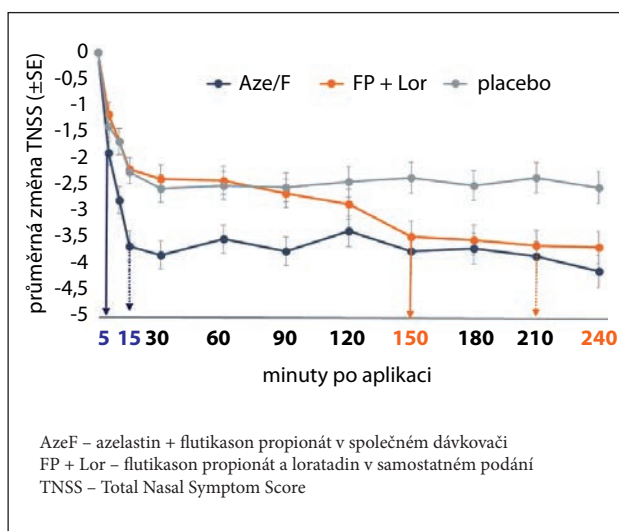
Synergické působení azelastinu a flutikason propionátu vychází ze spojení různých mechanismů účinku obou látek. Flutikason propionát vykazuje vysokou afinitu ke glukokortikoidnímu receptoru a má silný protizánětlivý účinek, azelastin má selektivní H_1 antagonistické účinky, stabilizuje žírné buňky, inhibuje syntézu nebo uvolnění chemických mediátorů účinných v časně a pozdní fázi alergických reakcí jako např. leukotrieny, histamin, PAF (faktor aktivující destičky) a serotonin.³

Dymistin je unikátní velmi rychlým nástupem účinku, dosahuje pětiminutového akčního prahu a je schopen poskytnout úlevu od symptomů alergické rýmy do 15 minut od podání.⁶ To je aspekt působení, který zvyšuje compliance pacientů a tím zpětně snižuje míru neúspěšnosti léčby, kterou může být zatížena léčba s pomalejším nástupem účinku.

Literatura

1. Kortekaas Krohn, I., Callebaut, I., Alpizar, Y. A. et al. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy* 73, 5: 1084–1093, 2018.
2. Novotná, B., Brhel, P. Profesionální rýma. *Zdravotnictví a medicína* 20. 12. 2000.
3. Dymistin 137 mikrogramů/50 mikrogramů nosní sprej. Souhrn údajů o přípravku.
4. Segboer, C. L., Holland, C. T., Reinartz, S. M. et al. Nasal hyper-

Obr. Efekt Aze/F na kontrolu nosních symptomů⁶



reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 68, 11: 1427–1434, 2013.

5. Bachert, C., Bousquet, J., Hellings, P. Rapid onset action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy* 8: 25, 2018.
6. Bousquet, J., Meltzer, E., Couroux, P. et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6, 5: 1726–1732, 2018.

Idiopatická plicní fibróza – aplikace IPFchecker

Martina Šterclová

Pneumologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

IPFchecker je internetová aplikace, jejímž smyslem je zjednodušit a urychlit cestu pacienta s podezřením na idiopatickou plicní fibrózu (IPF) od terénního pneumologa do Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů (IPP). Může přispět jak k časně diagnostice IPF, tak k edukaci zejména pneumologů a radiologů, kteří s pacienty s IPP pracují a zajišťují vyšetřovací proces. Časná diagnostika nemocnému přináší jak benefit komplexní péče, tak ve vybraných případech možnost antifibrotické léčby, jejímž smyslem je zpomalit pokles plicních funkcí nemocných s IPF a prodloužit jejich přežití. Jelikož část pacientů s IPF navštíví poprvé Centrum až v terminálním stavu svého onemocnění, trvá nadále potřeba odbornou veřejnost vést k vysoké míře suspekce na IPF.

Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis – IPFchecker application

IPFchecker is the internet application designed for simplifying and accelerating a journey of patients with a suspected idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) from a local pulmonologist to the Centre for Diagnostics and Treatment of Interstitial Pulmonary Processes (IPP). It may contribute not only to the early diagnosis of IPF, but it also serves as an education tool for pulmonologist and radiologists who see IPP patients and provide the investigation procedure. Patients benefit from the early diagnosis as it provides them not only a complex treatment, but in selected cases there may be the option of receiving the antifibrotic treatment, which is intended to slow down the impairment of lung functioning in IPF patients and prolong their survival. As many IPF patients visit the Centre in the terminal stage of their disease for the first time, there is still a need to educate the specialists to be highly suspicious for IPF.

Šterclová, M. Idiopatická plicní fibróza – aplikace IPFchecker. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 4: 33–34, 36, 2018.

Klíčová slova

- IPFchecker
- idiopatická plicní fibróza
- diagnóza
- léčba

Keywords

- IPFchecker
- idiopathic pulmonary fibrosis
- diagnosis
- therapy

Úvod

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je velice vážné nevyléčitelné onemocnění, které svému nositeli může nejen zkrátit dobu života, ale také výrazně zhoršit jeho kvalitu. Nemocní s IPF se v důsledku progresivní fibrotické přestavby plicní tkáně potýkají s dušností, kašlem a únavou a v průběhu onemocnění se postupně stávají imobilními a závislími na péči okolí. V ČR jsou pro definovanou skupinu nemocných s IPF dostupná a plně hrazená antifibrotika nintedanib a pirfenidon a cílem léčby těmito preparáty je průběh onemocnění zpomalit (tabulka 1). Kromě antifibrotik můžeme opět vybraným nemocným s IPF nabídnout paliativní léčbu kyslíkem (dlouhodobou domácí oxygenoterapii, DDOT), případně opět paliativně (což si řada pacientů a bohužel i lékařů neuvědomuje) plicní transplantaci.

Obecně oblíbené omyly v léčbě

Jak jsem zmínila, pacienti a někdy bohužel i jejich lékaři mají často pocit, že není nic jednoduššího než nefunkční plíce vyměnit. Podle údajů z registru EMPIRE je k plicní transplantaci vhodných cca 7 % pacientů s IPF a odtransplantována jsou reálně 3 % nemocných.³ Průměrné přežívání pacientů po plicní transplantaci je 5,8 let a IPF pacienti mají ze skupiny všech transplantovaných jedny z nejhorších výsledků.⁴

Dalším obecně rozšířeným omylem v péči o IPF nemocné je názor, že asymptomatický nebo oligosymptomatický pacient s IPF léčbu nepotřebuje. Tato představa patrně pramení z dob, kdy bylo možné nemocným nabídnout toliko systémové kortikosteroidy, azathioprin a N-acetylcystein, což u řady z nich situaci spíše zhoršilo, než zlepšilo. Práce zabývající se dlouhodobým účinkem pirfenidonu a nintedanibu na přežití a pokles plicních funkcí u nemocných s IPF ukazují, že terapeutický nihilismus a vyčkávací strategie nejsou u většiny nemocných na místě.

Léčba je možná pouze v návaznosti na diagnózu!

Obě antifibrotika signifikantně zpomalují pokles plicních funkcí, pirfenidon prokazatelně prodlužuje dobu přežití nemocných s IPF, průměrně o 2 roky.⁵ Časně zahájení léčby může tedy nejen oddálit rozvoj příznaků, ale také redukovat mortalitu z důvodu IPF.⁶

Paradigmatem v této oblasti zůstává „není diagnóza, není léčba“. K tomu je třeba dodat, že pokud je diagnóza stanovena pozdě, u pacienta s pokročilým plicním postižením a výrazně redukovanými plicními funkcemi léčba buď také není možná (nesplňuje-li nemocný podmínky její úhrady) nebo může pozbyvat pro pacienta smyslu. Studie ukazují, že pacienti s pokročilou IPF léčení antifibrotiky mají též pomalejší pokles plicních funkcí a z léčby v tomto ohledu profitují, je ale třeba si uvědomit, že zůstávají po celou dobu výrazně symptomatictí.⁷

Základním pilířem péče o nemocné s IPF by tedy měla být časně stanovená diagnóza.

Diagnostika IPF

Diagnostika IPF nepochybně patří do rukou lékařů Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů (IPP), musí být stanovena na základě komplexního vyšetření nemocného a konzultována multidisciplinárním týmem, jehož součástí musí být radiolog, který posuzuje fenotyp IPP. Pacienti s nejednoznačnými nálezy bývají kandidáty plicní biopsie a součástí týmu by pak měl být i patolog. Tabulka 2 shrnuje doporučená diagnostická kritéria pro IPF z roku 2018.⁸

Pilíř časně diagnózy však nevisí ve vzduchoprázdnu, jeho kořeny tvoří vysoká míra suspekce jak v primární péči, tak u terénních pneumologů. Máme-li před sebou pacienta staršího 40 let, který přichází pro námahovou dušnost a/nebo chronický kašel a má poslechový nález krepitu, je nepochybně indikováno vyšetření hrudníku počítačovou tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Prokázaný intersticiální plicní proces dle HRCT hrudníku by měl sám o sobě vést ke konzultaci v centru pro IPP. Pokud radiolog detekuje IPP s fenotypem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP), je konzultace v Centru nezbytná.

Tab. 2: Diagnóza idiopatické plicní fibrózy, radiologické a histopatologické vzory – podle doporučených postupů pro klinickou praxi ATS/ERS/JRS/ALAT 2018⁸

suspekce na IPF*		histopatologický vzorec			
		UIP	možná UIP	neurčitá fibróza	jiná diagnóza
HRCT vzorec	UIP	IPF	IPF	IPF	nejedná se o IPF
	možná UIP	IPF	IPF	pravděpod. IPF**	nejedná se o IPF
	neurčitý	IPF	pravděpod. IPF**	neurčitá fibróza***	nejedná se o IPF
	jiná diagnóza	pravděpod. IPF**/není IPF	nejedná se o IPF	nejedná se o IPF	nejedná se o IPF

*klinická suspekce na IPF – asymptomatický či symptomatický pacient s nevysvětlitelným nálezem fibrózních změn bilaterálně na skiagramu hrudníku nebo skenech počítačové tomografie, oboustranně bazální krepitus, věk nad 60 let (může se týkat i osob středního věku mezi 40–60 lety, obzvláště pokud mají riziko familiární plicní fibrózy – pak mohou být příznaky stejné jako u osob nad 60 let věku)

**IPF je pravděpodobnou diagnózou, pokud jsou přítomné další znaky:

- středně těžké až těžké postižení trakčními bronchiektáziemi/bronchioloektáziemi (mírné trakční bronchiektázie/bronchioloektázie ve čtyřech a více lalocích včetně linguly nebo středně těžké až těžké trakční bronchiektázie ve dvou a více lalocích) u muže na 50 let věku nebo u ženy nad 60 let věku
- rozsáhlé (>30 %) retikulace a věk nad 70 let
- zvýšené procentuální zastoupení neutrofilů a/nebo absence lymfocytů v tekutině získané bronchoalveolární laváží
- multidisciplinární tým se shodne na diagnóze IPF

***neurčitá fibróza

- bez adekvátní biopsie se pravděpodobně nejedná o IPF
- s adekvátní biopsií lze po konzultaci v rámci multidisciplinárního týmu reklasifikovat ke konkrétní diagnóze

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností; IPF – idiopatická plicní fibróza; UIP – obvyklá intersticiální pneumonie

Aplikace IPFchecker

Webová aplikace IPFchecker slouží k usnadnění realizace tohoto algoritmu v klinické praxi. Aniž by lékaře zatěžovala duplicitním vyplňováním údajů pacienta, nabízí možnost přípravy žádanky na HRCT vyšetření včetně informací pro pacienta a „checkeru“ pro radiologa, jehož smyslem je upozornit právě na skupinu nemocných s radiologickým fenoménem UIP (obrázek 1). Radiolog i pneumolog mají možnost konzultace HRCT nálezů s radiologem specializovaným na tuto problematiku. Radiolog primárně popisující HRCT nález má takto možnost získat zpětnou vazbu, pneumolog získává strukturovaný definovaný popis a jednoznačný závěr.

Tab. 1: Podmínky úhrady antifibrotické léčby (nintedanib, pirfenidon)^{1,2}

účinná látka	podmínky úhrady léčby ze zdravotního pojištění
pirfenidon	Léčba pirfenidonom je hrazena u dospělých pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF), u kterých je uslovná vitální kapacita plic (FVC) v rozmezí 50–90 %, mají transfer faktor (TL _{CO}) větší nebo rovný 30 % a kteří dodržují zákaz kouření. Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocena po 6, 12 a 18 měsících léčby (a dále také každých 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci (dušnost, FVC, TL _{CO} , akutní exacerbace, hospitalizace pro respirační potíže). Léčba bude ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění definované jako pokles FVC o 10 % a více absolutních hodnot a pokles TL _{CO} o 15 % a více absolutních hodnot oproti hodnotám FVC a TL _{CO} naměřeným na předchozí kontrole.
nintedanib	Léčba nintedanibem je hrazena u dospělých pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza idiopatické plicní fibrózy (IPF), u kterých je uslovná vitální kapacita plic (FVC) v rozmezí 50–90 %, mají transfer faktor (TL _{CO}) větší nebo rovný 30 % a kteří dodržují zákaz kouření. Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocena po 6, 12 a 18 měsících léčby (a dále také každých 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci (dušnost, FVC, TL _{CO} , akutní exacerbace, hospitalizace pro respirační potíže). Léčba bude ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění definované jako pokles FVC o 10 % a více absolutních hodnot a pokles TL _{CO} o 15 % a více absolutních hodnot oproti hodnotám FVC a TL _{CO} naměřeným na předchozí kontrole.

Obr. 1: Radiologický „checker“

HRCT checklist	
Maximum změn subpleurálně a bazálně	ano – ne
Retikulace	ano – ne
Voština s nebo bez bronchiektázií	ano – ne
Maximum změn ve středních a horních plicních polích	ano – ne
Převaha změn peribronchovaskulárně	ano – ne
Rozsáhlé opacity mléčného skla (převažující nad retikulárními)	ano – ne
Rozsáhlé mikronodulace (bilaterálně s převahou v horních plicních polích)	ano – ne
Diskrétní cysty (mnohočetné, bilaterální, mimo oblast voštiny)	ano – ne
Difúzní obraz mozaikovitě perfuze a air-trapping (bilaterálně, ve třech nebo více lalocích)	ano – ne
Konsolidace v bronchopulmonálních segmentech (lalocích)	ano – ne
Závěrečný komentář	

Aplikace dále umožňuje nasměrovat pacienta do Centra pro IPP a upozornit lékaře Centra na to, o jaký problém se jedná. Lékařům odesílajícím pacienta k vyšetření do Centra doporučujeme následující postup:

1. Cestou aplikace upozornit lékaře Centra pro IPP, že přijde pacient k vyšetření pro IPP – upozornění neobsahuje osobní ani zdravotní údaje nemocného.
2. Pacientovi vytisknout zprávu z vašeho vyšetření + popis HRCT hrudníku včetně checkeru vyplněného radiologem. Checker definuje pacienty s UIP, kteří v Centru vyšetření být musí a upozorňuje lékaře Centra, že u nemocného je podezření na vážné plicní onemocnění.
3. Pacientovi doporučit, aby dokumentaci do Centra předal – na základě zhodnocení lékařem by měl být nemocnému přidělen termín vyšetření.

Protože aplikací IPF checker nejsou a nemohou být do Centra pro IPP odesílány osobní ani zdravotní údaje pacienta (s ohledem na GDPR), je nutné poučit pacienta, že svou dokumentaci musí do centra předat sám.

Důležitým aspektem je i získání zpětné vazby – lékař, který pacienta prostřednictvím IPFcheckeru do Centra odeslal, má stejnou cestou možnost dozvědět se, zda pacient skutečně do Centra dorazil a zda mu byla diagnostikována IPF.

Závěr

V řadě medicínských oborů platí, že časná diagnostika a léčba onemocnění mění dramaticky osud pacienta. Nejinak je tomu u IPF, kdy časné zahájení léčby může oddálit manifestaci re-

spirační insuficience a respiračního selhání. IPFchecker je nástroj, sloužící ke zvýšení míry suspekce na IPF a k posunutí diagnostiky do časnějších fází onemocnění. Kromě usnadnění práce terénním pneumologům je přínosem této aplikace i její edukační potenciál – a to jak v řadách pneumologů, tak radiologů. Termín IPF do radiologického popisu nepatří, i když se s ním opakovaně setkáváme – diagnózu IPF stanoví pneumolog a jejím charakteristickým radiologickým a histologickým obrazem je UIP, který by měl být vyhrazen radiologům a patolo-
gům. Věříme, že webová aplikace IPFchecker bude přínosem jak pro pacienty, tak pro jejich ošetřující lékaře.

Literatura

1. Esbriet. Informace o základní úhradě. (online: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168249&tab=prices>) [cit. 28. 10. 2018]
2. Ofev. Informace o základní úhradě (online: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210303&tab=prices>) [cit. 28. 10. 2018]
3. Vašáková, M., Šterclová, M., Mogulkoc, N. et al. Real world idiopathic pulmonary fibrosis in the EMPIRE registry. Poster na ERS International Congress 2018, 15.–19. 9. 2018, Paříž.
4. Thabut, G., Mal, H. Outcomes after lung transplantation. J Thorac Dis 9, 8: 2684–2691, 2017.
5. Fisher, M., Nathan, S. D., Hill, C. et al. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. J Manag Care Spec Pharm 23, Supl. 3-b: S17–S24, 2017.
6. Aiello, M., Bertorelli, G., Bocchino, M. et al. The earlier, the better: Impact of early diagnosis on clinical outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Pulm Pharmacol Ther 44: 7–15, 2017.
7. Tzouvelekis, A., Ntoliou, P., Karampitsakos, T. et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe idiopathic pulmonary fibrosis: A real-world observational study. Pulm Pharmacol Ther 46: 48–53, 2017.
8. Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L. et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 198, 5: e44–e68, 2018.

Projekt je finančně podporován firmami Boehringer Ingelheim a Roche. Odborní garanti projektu: MUDr. E. Kočová, MUDr. M. Šterclová. Podpořeno Českou pneumofyziofyzikologickou společností.

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.
Pneumologická klinika 1. LF UK a TN
Thomayerova nemocnice
Videňská 800
140 00 Praha 4

VI. ostravské dny hyperbarické medicíny

Michal Hájek, Jarmila Tichavská, Miloslav Klugar, Radek Pudil, Dittmar Chmelař

Ve dnech 14.–15. června 2018 se v BEST WESTERN Hotelu Vista v Ostravě uskutečnila tradiční odborná konference, kterou organizoval kolektiv Centra hyperbarické medicíny Městské nemocnice Ostrava ve spolupráci s Českou společností hyperbarické a letecké medicíny ČLS JEP, Lékařskou fakultou Ostravské univerzity, Lékařskou fakultou Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Lékařskou fakultou Univerzity Karlovy v Plzni.

Jednalo se již o 6. setkání zdravotníků této odbornosti, organizované v Moravskoslezském kraji kolektivem ostravského hyperbarického centra. Celkově bylo zaregistrováno 100 účastníků. Na konferenci vystoupilo více než dvacet řečníků ze čtyř různých evropských zemí (Švýcarsko, Německo, Slovensko, ČR). Diskutovala se stěžejní témata zahrnující problematiku hyperbarické, potápěčské, letecké medicíny a medicíny založené na důkazech.

Jednacími jazyky konference byly čeština, slovenština a angličtina. Součástí konference byl odborný workshop týkající se tzv. experimentální hyperbarické medicíny, prezentována byla témata spojená s výzkumem efektu hyperbarické oxygenoterapie u mikrobiálních patogenů, buněčných kultur a na různých modelech experimentálních zvířat. V rámci tohoto workshopu vystoupili odborníci z univerzitních pracovišť v Kolíně nad Rýnem, Praze, Plzni, Bratislavě a Ostravě.

Úvodnímu přednáškovému bloku, týkajícímu se klinické hyperbarické medicíny, předsedali PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D. a MUDr. Michal Hájek, Ph.D. Obsahem zahajovací vyzvané přednášky kolegy Petera Knessla, odborníka na problematiku anesteziologie a potápěčské medicíny ze švýcarského Kilchbergu (kanton Curych), bylo shrnutí problematiky fyziky a fyziologie baromedicíny, tj. pobytu jak v hyperbarickém, tak hypobarickém prostředí.

V následné přednášce seznámil kolega Miloslav Klugar z LF Masarykovy univerzity v Brně posluchače s aktuálními vědeckými důkazy účinnosti hyperbarické oxygenoterapie u vybraných chronických indikací. Cílem tohoto systematického přehledu bylo zjistit, jaké existují vědecké důkazy zabývající se účinností hyperbarické oxygenoterapie (HBO, HBOT) u vybraných/dostupných chronických indikací. Systematickou vy-

hledávací strategií bylo prostřednictvím systému Epistemonikos prohledáno 10 databází a identifikováno celkem 13 prací, které byly relevantní k zahrnujícím kritériím. Bylo zjištěno, že HBOT má statisticky významný efekt při léčbě pacientů s ulcerací diabetické nohy v krátkodobém časovém úseku do šesti týdnů, statisticky významný efekt však není prokázán u časového úseku delšího než 1 rok. HBOT je léčba, která má význam a uplatnění u pacientů s poradiačním poškozením tkání, a to zejména kostí a měkkých tkání v oblasti hlavy a krku. Nebyly nalezeny žádné vědecké důkazy odpovídající na důležité klinické otázky, zabývající se problematikou účinku HBOT na centrální nebo periferní neurologické tkáně s poradiačním poškozením. HBOT u poradiačního poškození tkání je relativně bezpečná léčba se slibnými výsledky, avšak je nutné v této oblasti vytvořit další a kvalitnější vědecké důkazy. Preventivní použití HBOT v této oblasti může snížit riziko selhání implantace zubu u ozařovaných pacientů. Nicméně, existuje celá řada faktorů, pro které nebyly nalezeny žádné vědecké důkazy, týkající se různých aspektů terapeutických postupů (typ implantátu, časový úsek mezi radioterapií a implantací, velikost radiace atd.). HBOT má klinický i statisticky významný příznivý účinek pro léčbu pacientů s nektrózou femorální hlavičky. Použití HBOT u těchto pacientů je velmi silně doporučeno. HBOT nemá žádný prokazatelný efekt u pacientů s autismem. HBOT je statisticky významně účinná při snížení bolesti u animálních modelů, nicméně k prokázání efektu HBOT jako bezpečné a efektivní léčby u chronické bolesti na lidských pacientech jsou potřebné další kvalitní studie.

Následovalo sdělení Miroslava Černického z Trenčínské univerzity Alexandra Dubčeka na téma efektivity HBOT u pacientů s cévní mozkovou příhodou (CMP). V práci byly představeny kazuistiky pacientů s pravostannou hemiparézou středně těžkého až těžkého stupně po překonání ischemické CMP. V kazuistikách byla pozornost zaměřena na podporu mobility, redukci spasticity a podporu samostatnosti pacienta s CMP

Obr. 1: Zahájení konference – prof. Radek Pudil (vpravo), dr. Miloslav Klugar (uprostřed) a dr. Michal Hájek



Zdroj obrázku: archiv autora

v časovém odstupu 0,5 až 1,5 roku od příhody, u kterých už v daném čase nebyl pozorován progres. Základním aspektem byla fyzioterapie v podmínkách HBOT. Je nutné však poznamenat, že HBOT a inhalace kyslíku je závislá mj. na dechové frekvenci pacienta, kterou je možné ovlivnit lokalizovanou dechovou gymnastikou. Je třeba si uvědomit, že když bude dýchání plytké a povrchní, tak parciální tlak kyslíku ve tkáních bude snížený, a tím i efektivnost léčby. Ve studii se potvrdilo při porovnání vstupních a výstupních vyšetření, že HBOT a oblast fyzioterapie by měly být navzájem propojené, protože navzájem působí synergicky. Další efekt, který byl vyzorován při subjektivním vyšetření, bylo snížení bolesti. Pacienti během HBOT nedostávali léky na tlumení bolesti, ani jim nebyla poskytnuta fyzikální terapie, která by mohla snížit bolest, proto je možné předpokládat, že tento symptom byl redukován účinkem HBOT. Závěrem je možné konstatovat pozitivní vliv aplikace hyperbarického kyslíku, jehož důsledkem bylo pozorování ústupu spasticity, které nepřímě ovlivnilo i samotnou bolestivost pacienta po proběhlé CMP. Navíc, podle klasifikace samostatnosti M. Gordonové došlo u pacientů ke zlepšení samostatnosti vzhledem k postupnému zlepšování stavu hybnosti. Je však nutno zdůraznit, že na procesu znovunabytí soběstačnosti pacienta by se měla významným způsobem podílet jeho rodina, aby při jeho návratu do domácího prostředí věděla, jak postupovat, aby se rehabilitace nezanedbávala apod.

V dalším sdělení kolegyně Petry Psotové z Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN Ostrava zazněly zkušenosti s HBOT u onemocnění čelistních kostí. I přes technický pokrok a snahu o šetření zdravých tkání při radioterapii nádorů v oblasti hlavy a krku stále dochází ke vzniku osteoradionekróz čelistí (ORNJ). Na využití hyperbaroxie při jejich terapii jsou však stále kontroverzní názory, přesto je i dle odborné literatury možnou variantou léčby, jak v kombinaci s chirurgickou terapií, tak samostatně. Při využití HBOT jako součásti terapie osteoradionekróz došlo u našich pacientů ke zmírnění až vymizení potíží, lepšímu hojení ran, až ke kompletnímu zhojení. U osteomyelitidy je situace komplikovanější a naše výsledky nejsou zdaleka tak jednoznačné jako u ORNJ, přesto u pacientů dochází ke snížení bolestí, prodloužení období remise, subjektivnímu lepšímu hodnocení obtíží. Výše uvedené odpovídá i výsledkům v literatuře, kde stále osteomyelitida čelistí není brána jako plně vyléčitelné onemocnění.

Obr. 2: Firuze Fulya Hatay



Zdroj obrázku: archiv autorů

prodloužení období remise, subjektivnímu lepšímu hodnocení obtíží. Výše uvedené odpovídá i výsledkům v literatuře, kde stále osteomyelitida čelistí není brána jako plně vyléčitelné onemocnění.

Kazuistiky těžkých úrazů a jejich multidisciplinární léčbu včetně hyperbaroxie ve svém sdělení představil kolega Roman Madeja z Trauma-centra FN Ostrava. Péče o pacienty se závažnými traumaty je komplexní, multidisciplinární a jejím cílem je minimalizovat následky těchto závaž-

ných poranění. Jedněmi z nejzávažnějších poranění jsou drtivá poranění končetin, semi-amputace a amputace končetin. Tato poranění vznikají působením velké síly na tkáň, důsledkem čehož jsou tříštivé zlomeniny skeletu, poranění cév, nervů a těžké zhmoždění měkkých tkání včetně svalů. Většinou jsou spojena s poraněním dalších orgánů, šokovým stavem pacientů, kde radikální řešení, jakým je amputace, je mnohdy život zachraňující výkon. Již řadu let je využívána HBOT u těchto závažných stavů jako léčba lokální tkáňové

ischemie u těžkých a zejména otevřených poranění, dále pak zlepšení celkového stavu u polytraumatizovaného pacienta. Kazuistiky byly zaměřeny na komplexnost péče o tyto těžké a život ohrožující stavy. U všech byla použita HBOT k minimalizaci sekundárních nekrotů a zlepšení hojení pahýlu. Tato léčba přispěla k urychlení hojení, snížila počty reoperací a reamputací u těchto těžkých poranění. V kombinaci s časně zahájenou antibiotickou léčbou snížila počet závažných infekcí.

Dále vystoupil kolega Jaroslav Gaj z Kardiochirurgické kliniky LF Ostrava s přednáškou, ve které nás seznámil s léčbou hlubokých infekcí sterny po kardiochirurgickém výkonu pomocí léčby řízeným podtlakem (NPWT). Hluboké infekce sterny po sternotomii (poststernotomická mediastinitida a osteomyelitida sterny) jsou relativně málo frekventní, ale vždy závažnou komplikací kardiochirurgických výkonů. Jsou příčinou zvýšené mortality a morbidit, prodlužují dobu hospitalizace a ekonomicky zatěžují náš zdravotní systém. Kombinaci podtlakové terapie NPWT a cílené antibiotické léčby doplněnou o následnou resuturu sterny titanovými dlahami považují autoři sdělení v souladu se zahraničními zkušenostmi za ideální metodu volby v řešení poststernotomické mediastinitidy. NPWT se používá v mnoha chirurgických oborech k léčbě nehojících se ran a defektů. Příznivý efekt hojení spočívá v řízeném odsávání exsudátu, snížení otoku tkání zlepšuje perfuzi a podporuje tvorbu granulací. V případě poststernotomické mediastinitidy je neméně významným přínosem NPWT stabilizace hrudníku (podtlakem 125 mmHg) umožňující odpojit nemocného od umělé plicní ventilace (UPV) a skutečnost, že NPWT představuje uzavřený systém, čímž snižuje riziko kontaminace rány nemocného a snižuje riziko rozšíření infektu na další nemocné. Mezi závažné komplikace NPWT v kardiochirurgii se řadí především masivní krvácení. Příčinou je většinou ostrá hrana vnitřní části kosti hrudní, která může poškodit (nejčastěji při kašli) struktury pod sternem. Často je poškozena přední stěna pravé komory srdeční nebo žilní či tepenný aortokoronární bypass probíhající touto oblastí. Příčinou krvácení do NPWT systému mohou být také tkáň po rozsáhlé nekrektomii při antikoagulační terapii nemocného. Cílem autorů bylo

Obr. 3: Karina Neumann



Zdroj obrázku: archiv autorů

podělit se o zkušenosti v použití této terapie ve dvou zajímavých kazuistikách. Obě prezentované kazuistiky prokázaly, jak závažným onemocněním mohou být hluboké infekce sterna po kardiochirurgickém výkonu. Díky NPWT a technice osteosyntézy sterna titanovými dlahami mají i tito závažně nemocní šanci na plné uzdravení.

Dalšímu přednáškovému bloku předsedali kolega Miroslav Rozložník z LF OU v Ostravě a Jiří Růžička z LF UK v Plzni. Předmětem bloku byla témata experimentální hyperbarické medicíny. Zahajovací vyzvané přednášky se ujala kolegyně Karina Neumann z Institutu neurofyzologie Univerzity v Kolíně nad Rýnem na téma efektivity HBOT na zotavení po kraniotraumatu (TBI) u krys. Kromě známých remyelinizačních procesů vyvolaných opakovanou dlouhodobou terapií HBOT po TBI bylo zaznamenáno snížení morfologických známek traumatu. Celková ztráta kortikální tkáně byla významně omezena u zvířat léčených HBOT. Další vyšetřování prokázalo, že opakující se HBOT snížila míru jak reaktivní astroglie, tak aktivaci makrofágů (mikroglie) uvnitř a v těsné blízkosti traumatického místa. Tato zjištění podporují neuroprotektivní účinky HBOT a její možný potenciál jako optimalizujícího prostředku pro invazivní mozkové procedury, při kterých musí být překonány nežádoucí účinky mozkového mikroprostředí.

Následovalo sdělení kolegyně Firuze Fulya Hatay ze stejného pracoviště. Tématem sdělení byl efekt HBOT na optimalizaci transplantace kmenových buněk do hlodavčího (krysího) mozku, způsobenou zlepšením jeho mikroprostředí v časně i pozdní fázi po implantaci. Byla navržena nová metodika sestávající z kombinace transplantace kmenových buněk s podporou HBOT, která představuje potenciál pro zlepšení přežití implantovaného buněčného štěpu dodáním vyššího parciálního tlaku kyslíku v počáteční fázi a omezením nepříznivých účinků okolního prostředí mozku, jako je například aktivace makrofágů a astroglie v pozdní fázi po implantaci.

Dalšího sdělení se ujal Miroslav Rozložník z LF OU v Ostravě na téma hyperoxické bradykardie při hyperbarické expozici u krys prenatálně vystavených hypoxii. Tato studie prokázala proveditelnost telemetrického měření srdeční frekvence a variability srdečního rytmu až do absolutního tlaku 3 ATA. Údaje naznačují, že snímání kyslíku hraje důležitou úlohu v regulaci kardiovaskulárního systému v reakci na hyperbarickou expozici, jsou však zapotřebí další experimenty, aby bylo možné plně porozumět základním mechanismům.

Kolega Jiří Růžička z LF UK v Plzni představil posluchačům pilotní studii o vlivu HBOT v hojení diabetického defektu u potkana. Vliv HBOT na léčbu diabetických defektů je extenzivně zkoumán delší dobu. Provedené klinické studie dokazují efekt u hlubokých defektů spojených s osteomyelitidou, abscesem, příp. gangrénou, zatímco vliv na povrchové defekty není zcela prokázán. Stejně tak nejednoznačný je vliv na prevenci vysokých amputací. Patofyziologický vliv HBOT na defekty studují animální studie, které shodně reportují dosud nedostatečně prozkoumaný vliv HBOT na hojení. Téměř všechny studie přitom využívají animální model streptozocinem indukovaného diabetu u potkana. Cílem prezentované práce bylo zavést a zkoumat model diabetického defektu u potkana geneticky

Obr. 4: Profesor František Novomeský (vpravo) a profesor Radek Pudil



Zdroj obrázku: archiv autorů

predisponovaného pro diabetes 2. typu. Chronická rána v klinice je charakterizována sníženou schopností hojení po dobu alespoň šesti týdnů a žádnou zjevnou reakcí na adekvátní léčbu. V chronické ráně se kombinuje řada negativních faktorů, které zahrnují zvýšenou incidenci infekce, potlačení přirozených obranných mechanismů, nerovnováhu v biosyntetických a proteolytických procesech a poruchu obnovy porušené dermis a epidermis. Mezi chronické rány spadají i rány diabetické, u kterých je neschopnost hojení zapříčiněna změnami na buněčné a molekulární úrovni. Jednalo se o pilotní studii, kdy bylo cílem kromě výzkumu vlivu HBOT na léčbu diabetického defektu také vyvinout samotný model tohoto defektu. Dosud na pracovišti s tímto modelem pracováno nebylo. Statistickým hodnocením makroskopického hodnocení uzavírání ran nebyl prokázán vliv HBOT na hojení chronické rány diabetického potkana, zatímco z výsledků celkového hodnocení na závěr pokusu je efekt patrný. Tento rozpor je vysvětlitelný malým počtem respondentů ve statistickém hodnocení, ve studii bude pokračováno. Dalším možným úskalím studie je samotný model defektu, který je bez navozené ischemie i infekce. Bude vhodné rozšířit protokol dalšího zkoumání i o tyto vlivy, čímž se model přiblíží klinickému stavu.

Následovalo sdělení Michala Hájka z Městské nemocnice Ostrava a LF OU v Ostravě na téma vlivu hyperbarického vzduchu na tvorbu endotoxinu různých kmenů bakterie *Bacteroides fragilis* (BAFR). Cílem projektu bylo stanovení jakéhokoli vlivu hyperbarického vzduchu na kmeny *Bacteroides fragilis* kultivované za hyperbarických podmínek. Dříve se předpokládalo, že existuje korelace mezi přítomností bakterií *Bacteroides* u pacientů preferujících masitou stravu a rakovinou tenkého a zejména tlustého střeva a konečníku. Vzhledem k tomu, že skupina BAFR je důležitým producentem endotoxinů, měření a statistické vyhodnocení produkce endotoxinu jednotlivými kmeny bylo použito k porovnání bakterií izolovaných z různých klinických vzorků pacientů s rakovinou tlustého střeva ve srovnání s kmeny izolovanými od jiných nerakovinných diagnóz. Produkce endotoxinu byla prokázána kvantitativní detekcí pomocí testu LAL (Limulus Amoebocyte Lysate test) v meziná-

rodních jednotkách EU/ml. Produkce endotoxinů v těchto bakteriích kultivovaných za hyperbarických podmínek vzduchu byla vyšší než u kmenů kultivovaných za normobarických anaerobních podmínek. Tyto rozdíly v endotoxinu však nebyly statisticky významné. Byl však zjištěn výrazně vyšší a statisticky významný rozdíl mezi produkcí endotoxinu kmenů BAFR izolovaných u pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu ve srovnání s kmeny BAFR izolovanými u pacientů s nenádorovým onemocněním.

Jako další vystoupil Luděk Šefc z LF UK Praha a představil nové možnosti v anatomických a molekulárních *in vivo* zobrazovacích metodách pro hyperbarický výzkum malých zvířat v Centru pro pokročilé preklinické zobrazování (CAPI), což je pracoviště, jehož zřizovatelem je Univerzita Karlova v Praze.

Posledního sdělení tohoto bloku se ujal kolega Jakub Tlapák a seznámil auditorium se současným výzkumem s užitím HBOT u zvířecího modelu v Ústavu leteckého zdravotnictví Praha, s legislativními normami, podmínkami zřízení a provozu vivária.

Poslednímu bloku konference, jehož obsahem byla problematika potápěčské medicíny, předsedali pan profesor František Novomeský z Jesseniovy lékařské fakulty v Martině a pan profesor Radek Pudil z LF UK a FN v Hradci Králové. Tento blok zahájil František Novomeský zajímavou přednáškou o využití potápěčských počítačů při forenzní expertize potápěčských nehod. Jako obvykle byla přednáška excelentním sdělením doprovázeným velkým množstvím fotodokumentace z forenzní problematiky těchto závažných nehod s fatálním koncem souvisejících s potápěčskou činností profesionální i sportovní.

Následovalo sdělení Radka Pudila na téma poranění plic vzniklých v souvislosti s potápěním na nádech. Potápění na nádech je hezkým sportem, který každoročně přiláká mnoho nových adeptů, kteří se této aktivitě věnují. Bezpečné provozování této aktivity vyžaduje fyzické i mentální předpoklady (dobrá úroveň tělesné kondice i duševní vytrvalosti), jejich postupný rozvoj během cíleného tréninku, bezpečnostní zajištění během tréninku i soutěží (buddy systém, záchranné systémy a podobně). I přes veškerou opatrnost došlo v posledních letech k několika vážným příhodám, které byly vyvolány poškozením plicní tkáně během ponoru (lung squeeze), z nichž některé byly bohužel fatální. Proto se obrací pozornost na studium této patologické jednotky pro prevenci jejího vzniku, její včasné odhalení a terapii.

Paní kolegyně Zdenka Krajčovičová z Trenčínské univerzity Alexandra Dubčeka představila problematiku Centra pro hyperbarickou oxygenoterapii v trenčínské fakultní nemocnici z pohledu udržitelnosti projektů ESF. Vybudování vědecko-výzkumného pracoviště Centra pro hyperbarickou oxygenoterapii, které Fakulta zdravotnictví Trenčínské univerzity Alexandra Dubčeka v Trenčíně provozuje od roku 2012, přineslo cenné zkušenosti z oblasti přípravy, realizace a zabezpečení udržitelnosti projektu takového rozsahu. V této práci byl uveden přehled jednotlivých monitorovacích období z aspektu realizace exaktních definovaných měřitelných ukazatelů, jakožto i přínosu pracoviště pro rozvoj vědecko-výzkumné báze univerzity i nemocnice.

Následovalo sdělení kolegy Vladimíra Meluše o efektivitě selekčních kritérií ve výběru pacientů ve výzkumu v oblasti problematiky HBOT. HBOT je časově i materiálně-technicky náročná metoda, v důsledku čehož je v případě její realizace k dispozici jen omezené množství dat v důsledku kapacitní limitace zařízení jakož i incidence sledovaného onemocnění. Předběžné výsledky ukazují, že při vhodném nastavení selekčních kritérií se parametry vyšetřovaného souboru ve smyslu opakovaného ověření prospěšnosti terapie při zvyšování počtu pacientů nemění. Zvyšuje se však rozsah mezi minimálními a maximálními hodnotami zjištěnými v souboru a mírně vzrůstají ukazovatele středu – mediány a aritmetické průměry. Během postupného narůstání početnosti souboru dochází k jeho vnitřní homogenizaci, která se projevuje sníženým variačním koeficientem. Z uvedených výsledků zpracovaných dat vyplývá argument pro časté požadavky zvýšení počtu jedinců v klinických a biomedicínských studiích. Při malém počtu jedinců je možno rozeznat především míru závažnosti vlivu sledovaného faktoru (v našem případě expozice HBOT) na zlepšení zdravotního stavu. Jinými slovy, už při relativně malém počtu statistických jednotek je možno určit, zda je vliv sledovaného faktoru dostatečně závažný.

Tento blok zakončil svým zajímavým sdělením kolega Petr Došel z Ústavu leteckého zdravotnictví (ÚLZ) v Praze. Seznámil obecenstvo s demonstrací hypobarické hypoxie v praxi ÚLZ Praha. Hypoxie představuje, kromě rychlé dekomprese a účinků chladu, jedno z největších zdravotních rizik létání. Je definována jako nedostatečné zásobení krve, buněk a tkání kyslíkem, což má za následek poruchy či omezení jejich funkcí. Narušuje funkci především centrálního nervového systému a může vést k bezvědomí a smrti. Bezpečnost v letectví prošla od počátků létání dlouhým a náročným vývojem. V dnešní době je na velmi vysoké úrovni, přesto je v této oblasti stále na čem pracovat. Bezpečnost člověka má, stejně jako v jiných oborech, nejvyšší prioritu. Jenže právě lidský faktor (ze 73 % procent nejčastější příčina leteckých nehod) zůstává nejslabším článkem řetězce. Proto je na základě výzkumu, zkušeností a poznatků z leteckých nehod potřeba konstruovat systémy, tvořit postupy, školit a cvičit personál za účelem eliminace veškerých rizikových faktorů, které by mohly mít fatální následky. Demonstrace hypobarické hypoxie přináší nenahraditelnou osobní zkušenost se závažným rizikovým faktorem létání. Dobrá znalost vlastních individuálních příznaků zejména v počátečních fázích vývoje hypobarické hypoxie představuje jeden z nejvýznamnějších vkladů v oblasti bezpečnosti létání a měl by být rutinně zařazen do výcvikových algoritmů pilotů.

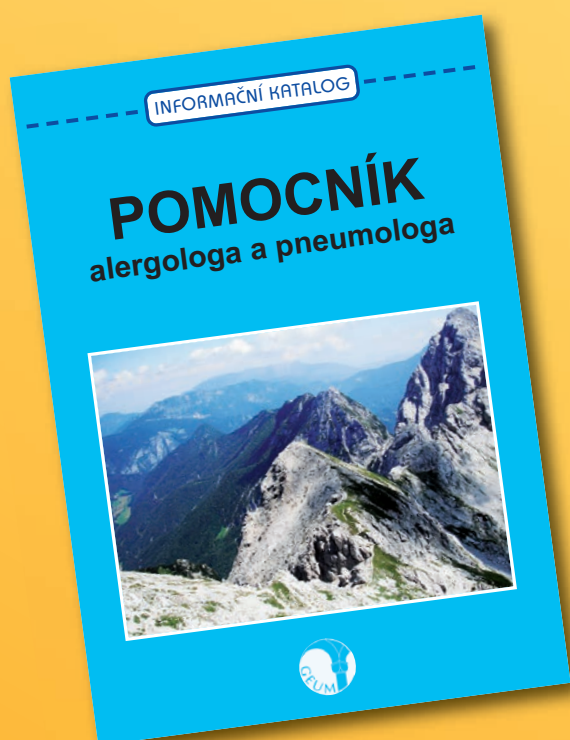
prim. MUDr. Michal Hájek, Ph.D.
Městská nemocnice Ostrava
Nemocniční 20
728 80 Ostrava
e-mail: michalhajek@email.cz

POMOCNÍK

ALERGOLOGA A PNEUMOLOGA 2019

vyjde 28. 2. – 15. 3. 2019

POMOCNÍK ALERGOLOGA A PNEUMOLOGA je informační publikace pro lékaře oboru alergie a pneumologie. Přináší pro daný rok všechny relevantní kontaktní a systematické odborné údaje z oboru tak, aby lékař (zdravotník) nemusel vyhledávat data z různých zdrojů (breviře, seznamy, internet...) a ověřovat jejich aktuálnost a platnost. Údaje jsou důsledně ověřovány a aktualizovány, tam kde je to možné vždy přímo u zdroje. Na přípravě spolupracujeme s předními odborníky oboru, kteří konzultují zařazení přípravků a připravují úvodní komentáře.



Obsah:

- 1. část:** Instituce, úřady, lázně, spolky a odborné společnosti oboru
- 2. část:** Produkty oboru: farmaceutika (antihistaminika, antiastmatika a léky na CHOPN, nazální a oční antialergika, SIT, dermatologika, imunologika, biologická léčba), inhalátory ad.
- 3. část:** Kontaktní informace: přehled časopisových článků oboru za poslední dva roky, přehled literatury, časopisy, knihovny, přehled kongresů a seminářů v ČR i zahraničí, adresář výrobců a distributorů.

Distribuce:

Pomocník alergologa a klinického imunologa je distribuován výlučně v ČR. Lékaři, kteří splňují podmínky edukačního grantu, jej mohou obdržet na základě objednávky (registrace) **zdarma**. Ostatní zájemci (instituce, firmy, knihovny, lékárníci, lékaři mimo praxi ad.) jej mohou zakoupit v našem e-shopu. Distribuce probíhá jednou v roce – vždy bezprostředně po vydání. Objednávky je možné zadávat pouze do data vydání (obvykle přelom února a března). Okamžikem vydání je v našem e-shopu umístěna již objednávka/registrace pro vydání následující a od té chvíle je tedy možné již objednat pouze BUDOUCÍ vydání.

Objednat možno na www.geum.org nejpozději do 20. 2. 2019

Rudolf Richard Eiselt

28. 3. 1881 – 27. 10. 1950

Český lékař prof. MUDr. Rudolf Richard Eiselt se zapsal do historie naší medicíny především jako přední odborník v oboru vnitřního lékařství.

Narodil se v Praze a pocházel ze staré lékařské rodiny. Již jeho dědeček **Jan Nepomuk Eiselt** byl znamenitý lékař. Jeho otcem byl další slavný lékař, profesor a dvorní rada **Bohumil Jan Eiselt** (1831–1908), první přednosta 1. interní kliniky na pražské univerzitě. V Praze také získal Rudolf Eiselt své středoškolské vzdělání na reálném gymnáziu v Křemencově ulici, kde úspěšně maturoval 8. července 1899. Poté studoval medicínu na pražské lékařské fakultě Univerzity Karlovy a na lékařské fakultě univerzity ve Vídni, kde byl také 23. března 1905 promován.

Po promoci začal pracovat jako externista ve Všeobecné nemocnici v Praze. V letech 1905–1907 a 1909–1915 působil jako asistent 1. lékařské kliniky v Praze. V roce 1912 byl habilitován na docenta z patologie a terapie nemocí vnitřních a v témže roce byl pověřen vybudováním plicního sanatoria na Pleši u Dobříše. Za první světové války působil jako šéf vojenské karanténní stanice v Pardubicích a poté jako náčelník vojenského lazaretu v Praze-Karlíně.

Od roku 1916 po otevření sanatoria na Pleši zde působil následující čtyři roky jako jeho ředitel. V roce 1920 byl jmenován mimořádným profesorem speciální patologie a terapie nemocí vnitřních. O rok později se stal vedoucím klinické laboratoře a ambulance pro TBC při interním oddělení profesora **Ladislava Syllaby** (1868–1930) a pracoval zde následujících 13 let.

V roce 1925 byl pověřen vybudováním interního oddělení pro nemoci stárí, za další rok již byl jmenován přednostou ústavu pro nemoci stárí (později opět oddělení), který sídlil nejprve v chorobinci na Karlově a později v Krči. V roce 1929 bylo toto pracoviště dočasně přeměněno na kliniku. V letech 1933–1936 působil jako přednosta Ústavu dějin lékařství při Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze.

Připomeňme ještě, že získával zkušenosti na zahraničních studijních pobytech, které uskutečnil na klinikách ve Švýcarsku, Německu a Francii. Během druhé světové války klinika pro nemoci stárí přestala fungovat a po válce již nebyla obnovena. Profesor Rudolf Eiselt pak pracoval na 4. interní klinice v Praze. Zemřel v Praze v roce 1950 ve věku 69 let. Dodejme, že jeho dva synové – **Evžen Eiselt** a **Bohumil Eiselt ml.** se rovněž stali lékaři.

Ve dvoudílné publikaci kolektivu autorů *Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939* se uvádí, že profesor Rudolf Eiselt je zakladatelem československé klinické gerontologie. V prvním období svého vědeckého působení se věnoval ftizeologii, biochemii a interním nemocem. Z prací o TBC vynikají studie o chemických a fermentativních vlastnostech sputa a o druhotných ložiscích v mezilalokových brázdách.

Mimo hranice vlasti se proslavil zejména učebnicí pro latinskoamerické země – *Terapéutica general de la tuberculosis*, která byla vydána ve španělské Barceloně v roce 1926. Později se zaměřil na gerontologii a sociální zdravotnictví. Jeho hlavní zásluhou je osamostatnění dosud přehlíženého oboru, vybudování kliniky a řada článků z dané problematiky – např. stať *Problémy stárí*, zveřejněná v roce 1929 v časopisu *Bratislavské lékařské listy*, aj.

Profesor Rudolf Eiselt aktivně pracoval v řadě různých lékařských organizací – mj. byl členem Ligy proti tuberkulóze a Českého zemského spolku proti TBC a místopředsdou Vědeckého spolku proti TBC. Jeho práce byla oceňována i v zahraničí, o čemž svědčí nejen jeho členství v Mezinárodní protituberkulózní unii, ale i skutečnost, že byl vyznamenán jugoslávským Řádem sv. Sávy III. třídy.

O profesoru Rudolfu Eiseltovi píše také známý český psychiatr a polyhistor **prof. MUDr. Vladimír Vondráček, DrSc.** (1895–1978) ve druhém dílu své trilogie nazvaném *Lékař dále vzpomíná (1920–1938)*:

„Rudolf Eiselt byl docentem a zabýval se hlavně tuberkulosou, později se věnoval gerontologii a stal se primářem gerontologického oddělení, tehdy se mu říkalo oddělení pro choroby stárí, v Masarykových domovech v Krči.

Byl menší postavy, červený v obličeji. Jeden čas nosil malé vousky pod nosem, později chodil hladce oholen. Byl to člověk velice hodný, přívětivý, k medikům a mladším kolegům laskavý. Měli jsme jako mladí lékaři dojem, že se mu nedostává té pozornosti, kterou by byl pro svou vědeckou činnost zasluhoval. Pilně navštěvoval schůze a měl velmi dobrou chuť k jídlu. Pod lavicí měl vždy nějaké housky nebo chléb, které při schůzi pojídal. Tlustý však nikdy nebyl. Byl mi sympatický, ale v životě jsem se s ním poměrně málo setkával“.

Mgr. Josef Švejnoha