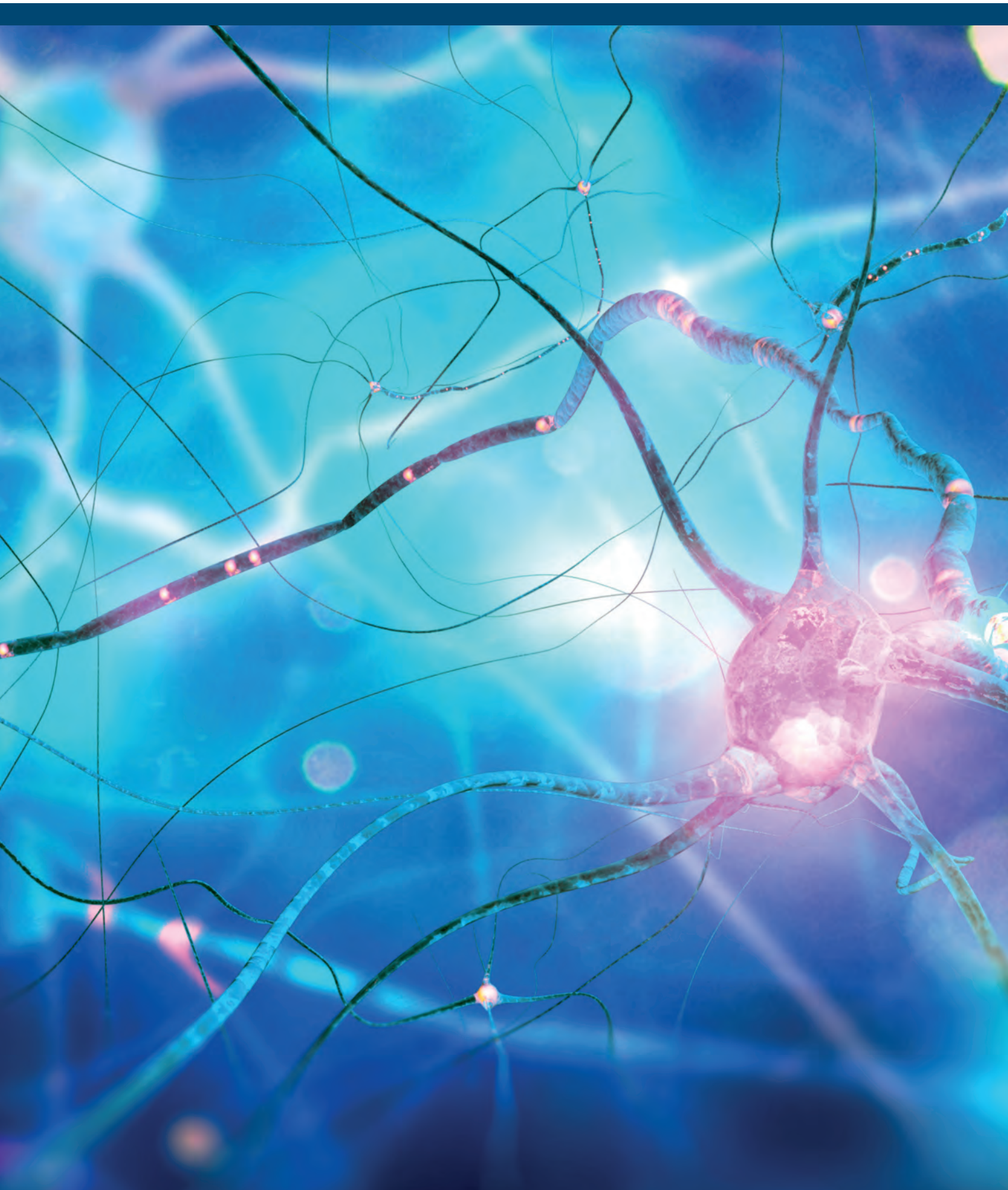




KAZUISTIKY

v alergologii
pneumologii a ORL

2 | 20
21
ROČNÍK 18



Zpátky do trenek

Jak z vypitého piva láhev se vrací
jak od jihu ptáci
jak do potoka raci
jako jaro do krajiny modrých pomněnek
jak vracejí se investice z ropy
jak Východ se vrací do Evropy
my ze slipů vracíme se zpátky do trenek

*Pavel Dobeš, folkový písničkář
Zpátky do trenek*



Náš dům má nádhernou zimní zahradu. Je umístěna v nice domu s výhledem na zahradu skutečnou a tvoří jakýsi nenásilný přechod mezi domem a zelení v jeho okolí. Jde o klidný prostor plný světla, ve kterém je místo na dvě křesla, malý stolek a pár květin.

Než jsem se pustil do tohoto úvodníku, zaregistroval jsem se k účasti na zářijovém kongresu Evropské respirační společnosti. Kongres ERS se bude letos opět konat virtuálně, takže se připravuji, že jej strávím, s šálkem kávy (dopoledne) a sklenkou koňaku (poslední přednášky dne) právě v naší zimní zahradě. Ostatně tak tomu bylo s většinou konferencí za poslední téměř rok.

Osobně se ročně účastním kolem 25 národních nebo mezinárodních lékařských konferencí v oborech mého zájmu, a tak pro mne změna v organizaci kongresů a přechod od klasické podoby k virtuální znamenala poměrně značný zásah do mého pracovního i osobního života.

Ztratil jsem možnost potkat se osobně s přáteli a kolegy, diskutovat ve foyer, poobědvat s oblíbenými autory a naslouchat i tomu, co sice není předmětem přednášek, ale rozhodně hýbe odbornou komunitou našeho oboru. Nepodíval jsem se do Barcelony ani do Luhačovic.

Na druhou stranu takový virtuální kongres je velmi pohodlná záležitost. Odpadá celodenní cesta vlakem či zevrubná prohlídka na letišti (co kdybych náhodou chtěl do letadla propašovat dvě deci kohoutkové vody) a rozhodování zda svetr nebo kravata – stačí pohodlné domácí oblečení. Káva kdykoliv v průběhu přednášek, dostatečný prostor pro můj notebook i pro nohy. V kterékoliv fázi konference mohu požádat i nejslovutnějšího profesora medicíny, aby na chvíli pozastavil svou přednášku, že potřebuji zaběhnout vyvenčit psa případně si zajít na oběd. Pokud má mentální kondice není právě ideální, poslechnu si část přednášky znovu. Potřebuji-li to, přiblížím si graf nebo citaci a v klidu se nad ním zamyslím, dohledám odpovídající zdroj, který přednášející zmiňuje, konfrontuji ho s guidelines či jinými texty..., a pak pokračuji ve sledování přednášky. Zajímavé přednášky ve stejný čas v paralelních přednáškových blocích? Žádný problém, vyslechnu si je prostě až já budu mít čas.

Nevím, jak to cítíte vy, ale vidím rozhodně výhody obou forem konference, prezenční i virtuální. Dámám mezi našimi laskavými čtenáři se omlouvám za poněkud nedecentní analogii z úst Pavla Dobeše. A musím se ptát – vrátíme se zpět k prezenční formě kongresů a konferencí?

No pravděpodobně ano. Ale rozhodně bude vše jinak, než tomu bylo dříve. Během roku jsme si vyzkoušeli, že konference mohou být i virtuální. A domnívám se, že bude velký zájem o to, aby do budoucna byly odborné konference hybridního charakteru. To jest, aby umožňovaly osobní účast, ale také možnost vzdáleného přístupu online jak pro účastníky, tak pro přednášející, a záznam. Taková forma může zajistit i pro národní konference větší počet zahraničních přednášejících a současně rozšířit celkový počet posluchačů.

Jsem rád, že ani v době vládních opatření uplynulého roku nebyly národní ani mezinárodní odborné kongresové aktivity zcela vyhubeny a podařilo se uskutečnit mnoho zajímavých virtuálních kongresů a konferencí. Řadu z nich dokonce i na jiná témata než virová pneumonie způsobená SARS-CoV-2. Přestože situace pro organizátory odborných akcí nebyla v uplynulém roce jednoduchá, našli cestu, jak zachovat odborné lékařské kongresy navzdory řadě omezení a efektivně se přizpůsobili změněné situaci. Adresuji jim tímto můj obdiv i díky. Věřím, že nám to přinese do budoucna nové možnosti a podoby odborných lékařských kongresů, těším se na ně a naplňuje mne to velkým optimismem.

Naše časopisy Kazuistiky se pochopitelně také musely přizpůsobit změněné situaci. Začali jsme s Vámi, našimi čtenáři, více komunikovat také digitálně, elektronicky. K tradiční tištěné formě našich časopisů, která dál zůstává základem naší vydavatelské činnosti, přibyla neméně důležitá virtuální (elektronická) řada. Všechny naše časopisy nově naleznete také v elektronické podobě, pod společnou doménou www.kazuistiky.cz

Ta nabízí nejen možnost prohlížet či stáhnout aktuální a historicky všechna archivní čísla našich časopisů, ale také mnohem více. Kazuistiky na internetu obsahují stále aktualizovaný přehled odborných konferencí a webinářů (a že je stále co aktualizovat!), řadu elektronicky vydávaných článků a aktualit (které tak navíc doplňují tištěné vydání časopisu) a také tematické bloky věnované širším tématům. Najdete na nich i zpravodajství z odborných akcí, sborníky, reportáže, aktuality z klinických studií a mnohé další. Ale to už zjistíte sami, pokud se podíváte na elektronickou verzi Kazuistik.

S přáním klidného a prosluněného léta

Karel Vízner
šéfredaktor



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

Ročník 18.
Číslo 2
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 Panžner, 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.

Šéfredaktor:
Mgr. Karel Vízner
e-mail: geum@geum.org

Redakce:
Klára Krupíková
e-mail: krupickova@geum.org
Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org
Bc. Tereza Mašková
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

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

Foto na obálce:
Shutterstock

Editorial

Zpátky do trenek

Back to shorts 1

**Marcela Kreslová, Veronika Schwarzová, Adéla Skalická,
Radka Bittenglová, Josef Sýkora**

**Efektivní expektorace u nemocných s cystickou fibrózou
využitím přístroje PhysioAssist (Simeox)**

**Effective expectoration in cystic fibrosis patients using
the PhysioAssist (Simeox) device 7**

Ivana Janíčková, Tomáš Puškaš, Patricie Delongová

Idiopatická pleuroparenchymální fibroelastóza

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis 13

Oznámení / Announcement

Česká ORL akademie

6. den lékové alergie 18

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

**Bilastin versus levocetirizin v léčbě chronické spontánní
urtikárie**

**Bilastine versus levocetirizine in the treatment of chronic
spontaneous urticaria 19**

**Jozef Šulhin, Jakub Mičaník, Tomáš Krejčí, Jan Štembírek,
Michaela Masárová, Petr Matoušek, Pavel Komínek**

Mozkový absces jako komplikace odontogenní sinusitidy

Brain abscess as a complication of odontogenic sinusitis ... 21

Alena Zimulová

Biologická terapie těžkého refrakterního asthma bronchiale v těhotenství Biological therapy of severe refractory bronchial asthma in pregnancy	24
---	-----------

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Azelastin s flutikason propionátem u pacientů s alergickou rinitidou a astmatem – snížení rizika exacerbací v reálné klinické praxi Azelastine with fluticasone propionate in patients with allergic rhinitis and asthma – reducing the risk of exacerbations in real clinical practice	28
--	-----------

Ivan Tudík, Hana Branná, Šárka Chýlková, Renata Konstankiewiczová

Pneumónia pri infekcii covid-19 a prebudená pneumotoxicita liekov Pneumonia in COVID-19 infection and awakened pneumotoxicity of drugs	29
---	-----------

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

SLIT tablety RAGWIZAX efektivní také v léčbě dětí s alergickou rinokonjunktivitidou a astmatem SLIT tablets RAGWIZAX also effective in the treatment of children with allergic rhinoconjunctivitis and asthma	35
--	-----------

Zpráva / Report

Everio Airmaster a Veriflo Společnost Zentiva rozšiřuje portfolio přípravků obsahujících fixní kombinaci flutikason propionát/salmeterol Everio Airmaster and Veriflo Zentiva is expanding its portfolio of products containing the fixed combination fluticasone propionate/salmeterol	36
--	-----------

Kapitoly z histórie / Chapters from history

Peter Vyšehradský

Dionýz Blaškovič 38

Rozhovor

Kazuistiky jsou online

Case reports are online 40



KAZUISTIKY
v alergologii
pneumologii a ORL

pneumologie.kazuistiky.cz

Efektivní expektorace u nemocných s cystickou fibrózou využitím přístroje PhysioAssist (Simeox)

Marcela Kreslová¹, Veronika Schwarzová¹, Adéla Skalická¹, Radka Bittenglová², Josef Sýkora¹

¹Dětská klinika, LF UK a FN Plzeň

²Klinika pneumologie a ftizeologie, LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Cystická fibróza (CF) se řadí mezi závažné, progredující, zatím nevyléčitelné nemoci. Klinicky se manifestuje zejména obrazem chronického sinopulmonálního onemocnění. Základní terapeutické principy založené na komplexní symptomatické léčbě jsou nově rozšířeny o léčbu modulátory chloridového kanálu a zintenzivnění respirační fyzioterapie využitím přístroje PhysioAssist (Simeox). Vzhledem k postupné progresi ireverzibilních plicních změn s věkem je nezbytné se zaměřit již od raného věku na techniku provádění mukociliární očisty dýchacích cest a u nemocných s dobrou compliance se snažit o rozšíření standardních metod airway clearance přístrojovou podporou s cílem zajistit efektivní expektoraci a minimalizovat tak rozvoj akutních exacerbací. Účinné odhlnění umožňuje snížit počet hospitalizací a potřebu antibiotické terapie, zpomaluje zhoršování plicních funkcí a vede ke zlepšení kvality života.

PhysioAssist zaujímá nezastupitelnou roli v péči o nemocné s CF s poruchou expektorace, jak dokládá námi prezentovaná kazuistika 18leté dívky.

Summary

Effective expectoration in cystic fibrosis patients using the PhysioAssist (Simeox) device

Cystic fibrosis (CF) is one of the serious, progressive, as yet incurable diseases. It is clinically manifested mainly by the image of chronic sinopulmonary disease. The basic therapeutic principles based on complex symptomatic treatment are extended by treatment with chloride channel modulators and intensification of respiratory physiotherapy using the PhysioAssist device (Simeox). Due to the age-related gradual progression of irreversible pulmonary changes, it is necessary to focus on the mucociliary airway clearance technique from an early age and to extend standard airway clearance methods with instrumental support in patients with good compliance to ensure effective expectoration and minimize the development of acute exacerbations. Effective attenuation leads to a reduction in the number of hospitalizations and antibiotics, to a slowdown in the deterioration of lung function, and thus to an improvement in the quality of life.

PhysioAssist plays an irreplaceable role in the care of CF patients with expectorant disorder, as evidenced by the presented case report of an 18-year-old girl.

Klíčová slova

- cystická fibróza
- bronchiektázie
- Simeox
- PhysioAssist
- respirační fyzioterapie
- tixotropie

Keywords

- cystic fibrosis
- bronchiectasis
- Simeox
- PhysioAssist
- respiratory physiotherapy
- thixotropy

Úvod

Cystická fibróza (CF) je závažné multiorgánové autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Nejčastějším klinickým projevem je produkce vazkého sekretu, který ulpívá na sliznici dýchacích cest, vede k nedostatečné mukociliární clearance a k rozvoji chronického zánětu s kolonizací a destrukcí plicní

tkáně. Incidence onemocnění je 1 : 6 330 živě narozených dětí.¹ Český národní registr eviduje 672 žijících pacientů s CF, z toho 337 nemocných je starších 18 let (50,2 %).²

CF se stále řadí k nevyléčitelným onemocněním, ale díky novým terapeutickým možnostem, zahrnujícím kauzální terapii i nefarmakologické přístrojové zefektivnění expektorace, se stává čím dál více a lépe léčbou ovlivnitelná. Vývoj CF nelze

predikovat ani při stále se zlepšujících diagnostických možnostech. Podstatou léčebného přístupu je proto snaha o individualizovanou kompenzaci základního onemocnění s cílem udržet či zlepšit kvalitu života, maximálně prodloužit jeho délku, snížit a oddálit komplikace základního onemocnění.

Současný standard léčby CF je založen na komplexní symptomatické terapii zahrnující optimalizaci nutričního stavu, kontrolu infekce a inhalační mukolytickou léčbu s následně prováděnou respirační fyzioterapií sloužící k očištění dýchacích cest od viskózního sekretu. Po stanovení diagnózy se zahajuje inhalační terapie hypertonickým roztokem 3–7% NaCl pro jeho mukolytický a baktericidní efekt. I při dobré compliance rodiny dochází postupně s věkem k progresi plicních změn a zhoršování plicních funkcí. Z tohoto důvodu klademe důraz na efektivní expektoraci využitím nejprve běžných dechových trenažérů, mezi které řadíme zejména PARI-O-PEP, Acapella, RC-Cornet, Threshold PEP, TheraPEP. U již spolupracujících dětí školního věku můžeme dále zintenzivnit fyzioterapii rozšířením o přístrojovou podporu PhysioAssist.

PhysioAssist neboli Simeox je efektivní neinvazivní metodou očištění dýchacích cest (airway clearance techniques ACT), umožňující důkladné odhlnění především z periferie dýchacích cest, a to zejména u pacientů s poruchou expektorace. Simeox byl vyvinut primárně pro pacienty s cystickou fibrózou. Indikován je i u nemocných s primární ciliární dyskinezi, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo non-CF bronchiektáziemi.^{3,4,5} Absolutní kontraindikace užití přístroje neexistují. K relativním řadíme běžné kontraindikace respirační fyzioterapie: masivní hemoptýzu, pneumotorax, kardiovaskulární dekompenzaci, stavy po úrazu, operaci hrudníku či transplantaci plic, kojení a těhotenství. Přístrojovou techniku respirační fyzioterapie nedoporučujeme ani u pacientů s nálezem plicních bul či emfyzému, obturujících nosních polypů znemožňujících aktivní nádech a též u nemocných pociťujících jakýkoli diskomfort po prvních zácvkových sezeních.

Přístroj pracuje na principu střídání krátkodobého podtlaku a atmosférického tlaku. Během celé fáze výdechu generuje opakované krátké nízkotlaké signály o konstantním objemu vzduchu při frekvenci podobné frekvenci pohybu řasinek, čímž mění reologické vlastnosti hlenu, zvláště viskoelasticitu (tixotropní efekt), a umožňuje snazší posun sekretu do centrálních dýchacích cest. Výdechy jsou pasivní, dlouhé, při normálním atmosférickém tlaku, čímž nedochází ke kolapsu dýchacích cest. Výsledkem je důkladné odhlnění a pacient začíná odkášávat většinou již během prvního sezení. Přístroj lze využívat v rámci ambulantní i hospitalizační péče o nemocné s bronchiektáziemi. Po zácvku pacienta, při dobré toleranci, se obvykle užívá 4 × 10 drenážních výdechů s postupně se zvyšující silou výkonu z nejnižších 25 % až na 100 %. Délka trvání jednoho sezení je přibližně 30 minut, po skončení každého cyklu následuje snaha o expektoraci a huffing. Efekt snazšího odkáslání přetrvává i několik dní.

Stagnace bronchiálního sekretu je jednou ze závažných komplikací CF s následným rozvojem infekce dolních dýchacích cest. Minimální expektorace je indikací k zintenzivnění inhalační terapie a ke kontrole techniky airway clearance.

Z dlouhodobého hlediska se bronchoskopická odsátí sekretu z dolních dýchacích cest nejeví efektivně, význam provádění bronchoskopických vyšetření u nemocných s CF je primárně diagnostický, a to zvláště u neexpektorujících pacientů.

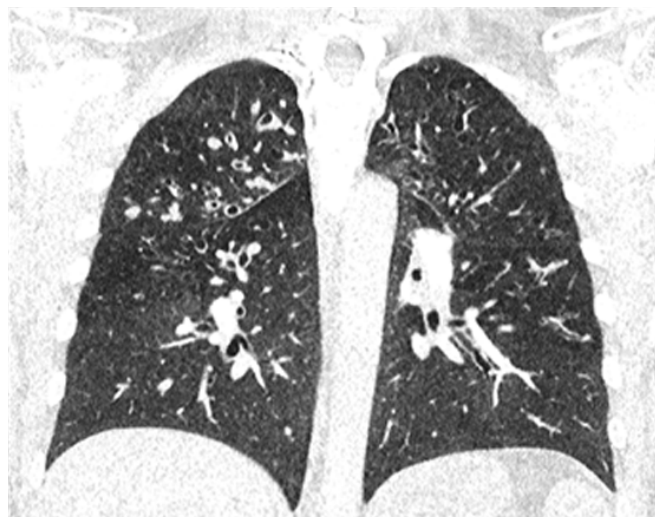
Při nesplnění věkového a genetického indikačního kritéria k podávání léčby modulatory CFTR zůstává jedinou novou léčebnou možností rozšíření symptomatické léčby o využití přístrojové podpory respirační fyzioterapie, zvláště u nemocných s neefektivní expektorací.

Autoři prezentují efekt přístrojové podpory respirační fyzioterapie na kazuistice dospívající dívky s CF s dlouhodobě neefektivní expektorací při užívání běžných dechových trenažérů.

Kazuistika

13,5letá dívka byla odeslána k pneumologickému vyšetření pro opakované respirační infekty, nosní polypy a pozitivní protilátky IgE proti *Aspergillus fumigatus* (72 kIU/l při normě do 0,35 kIU/l). Od předškolního věku byla léčena pro astma a alergickou rýmu. Opakované respirační infekty i po provedené ade-

Obr. 1: CT plic. Oboustranné chronické intersticiální změny s bronchiektáziemi



notomii s tonzilektomií byly indikací k provedení potního testu. Chloridy v potu byly vyšetřeny v předškolním i školním věku, vždy s nedostatečným množstvím sbíraného materiálu. Dívka byla ve výborném výživovém stavu, s dobrou tolerancí běžné fyzické aktivity, na kombinované antiastmatické léčbě inhalačním steroidem a antileukotrieny.

Dívce byla diagnostikována CF ve věku 13,5 let na podkladě klinických projevů: chronického kašle, dlouhodobého zahle-

Obr. 2: Endoskopický obraz – trachea



Obr. 3: Endoskopický obraz – pravý horní bronchus



Obr. 4: Endoskopický obraz – obturace pravého středního bronchu hlenem



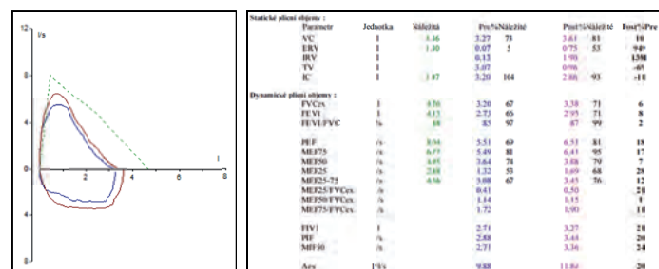
nění a nosní polypózy. Potní test byl pozitivní s hodnotou chloridů v potu 116 mmol/l (norma <30 mmol/l). Diagnóza CF byla potvrzena průkazem dvou mutací v CFTR genu: R347P a G542X.

I po zahájení symptomatické léčby inhalacemi hypertonickeho solného roztoku (5% NaCl) a při pravidelně prováděné respirační fyzioterapii a dobré compliance přetrvávala zcela minimální expektorace. Vyšetření sputa proto bylo možno provádět jen při akutních exacerbacích. Plicní funkce byly iniciálně s nálezem mírné obstrukční poruchy ventilace: vitální kapacita (VC) 77 %, lehká obstrukce periferních dýchacích cest (MEF₂₅ 57 %), bronchodilatační test salbutamolem pozitivní s úplnou reverzibilitou. Na komplexně vedené symptomatické léčbě CF došlo k normalizaci plicních funkcí. Celková plicní kapacita, rezistence dýchacích cest i difuzní kapacita kyslíku byly v normě, přetrvávala mírná hyperinflace. CT plic potvrdilo již oboustranné bronchiektázie zejména v horních plicních lalocích (obr. 1). Laboratorní známky chronické aktivace imunitního systému odpovídaly dlouhodobému zánětlivému procesu.

K verifikaci mikrobiologického nálezu při zcela minimální expektoraci jsme provedli bronchoskopické vyšetření, které potvrdilo chronický zánět dolních dýchacích cest s významnou mukostázou – stagnací vazkého bělavého sekretu již v centrálních dýchacích cestách (obr. 2, 3, 4). Kultivačně z bronchoalveolární laváže jsme potvrdili *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, bez průkazu mykotické či mykobakteriální infekce.

Klinický stav dívky se postupně s věkem zhoršoval. Zintenzivnění respirační fyzioterapie ani navýšení koncentrace inhalačního mukolytika (7% NaCl) nevedlo k adekvátní klinické odezvě. Dívka dlouhodobě užívala k odhlenění běžně dostupné dechové pomůcky: PARI-O-PEP, Acapella, RC-Cornet. Reedu-

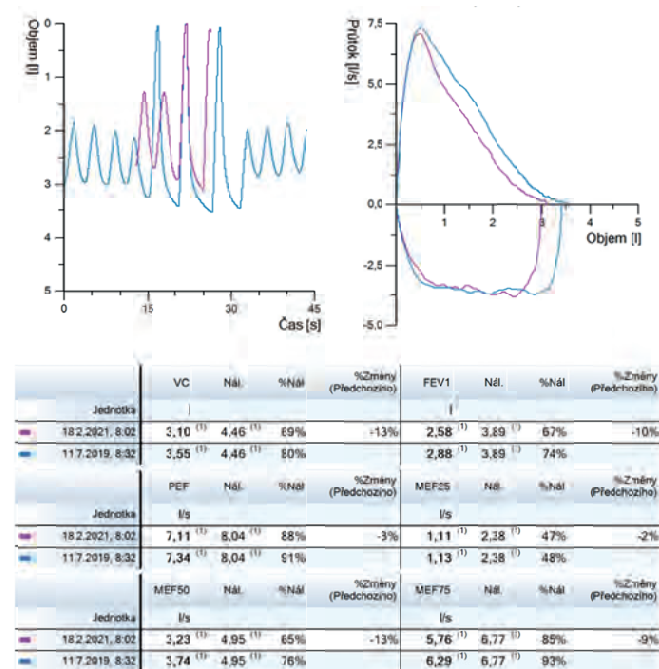
Obr. 5: Spirometrie (křivka průtok/objem). Srovnání po týdenním užívání PhysioAssist



kace fyzioterapie byla prováděna opakovaně na dvou rehabilitačních pracovištích v rámci specializované péče pro nemocné CF. Bohužel, standardně užívané dechové trenažéry nevedly k efektivní expektoraci. Od věku 17,5 let docházelo k častým, lehkým až středně těžkým akutním exacerbacím vyžadujícím antibiotické (ATB) přeléčení v monoterapii či dvojkombinaci perorálně nebo intravenózně, vždy jen s přechodným zlepšením trvajícím 2 až 3 týdny. Kontrolní bronchoskopický nálezn odpovídal trvajícím významné mukostáze, opět již i v centrálních dýchacích cestách. Přetrvávala zcela minimální expektorace. Nález na CT plic ve věku 18 let byl s progresí bronchiektázií (48,3 %), s air trappingem (70,4 %) při celkovém skóre plicního postižení 38,5 %. Postupně došlo také ke zhoršení funkčního plicního nálezu, k poklesu VC na 75 % při středně významné hyperinflaci, k vyšší rezistenci dýchacích cest, ke zhoršení průchodnosti periferních dýchacích cest na úroveň středně těžké obstrukce.

Po dovršení 18 let došlo u dívky kolonizované *Staphylococcus aureus* k dalšímu celkovému zhoršení i při dobré compliance. Časté akutní exacerpace při nemožnosti efektivní expektorace

Obr. 6: Spirometrie (křivka průtok/objem). Srovnání před léčbou a po 18měsíčním užívání PhysioAssist



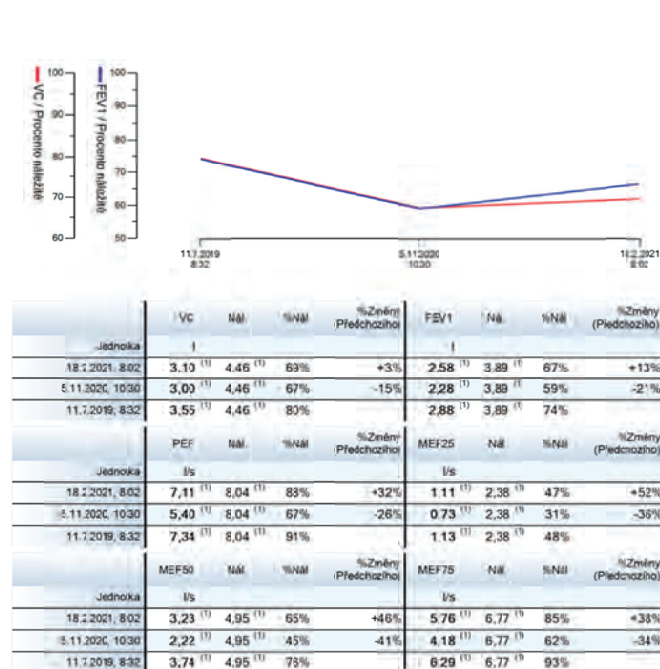
při opakovaně endoskopicky potvrzené mukostáze byly indikací k cyklicky orálně podávané ATB léčbě, bez níž docházelo v intervalech 5 až 6 týdnů k rozvoji akutních exacerbací. Naše pacientka vzhledem ke genotypu nesplňuje indikační kritéria kauzální terapie modulatory CFTR, jedinou možností zintenzivnění terapie se proto stalo rozšíření respirační fyzioterapie o přístrojovou podporu. PhysioAssist jako součást každodenní respirační fyzioterapie vedl k účinnému odhlenění, subjektivnímu zlepšení ve smyslu regrese zahlenění, expektorace vazkého intermitentně purulentního sputa a k objektivnímu zlepšení plicních funkcí již po týdnu pravidelného užívání jednou až dvakrát denně (obr. 5). Na podkladě účinného odhlehování se významně snížil počet akutních exacerbací, a tím i potřeba ATB léčby, která byla v následujícím kalendářním roce nezbytná jen čtyřikrát. Zlepšení tolerance fyzické aktivity vedlo ke zlepšení kvality života.

Postupnou progresi základního onemocnění dochází již u mladých nemocných s CF ke zhoršování plicních funkcí. U naší pacientky byly klidové plicní funkce relativně stabilní během dospívání, avšak v dospělosti i při pravidelně prováděné ACT došlo k jejich signifikantnímu zhoršení, a to objemově i z hlediska průchodnosti. Vývoj plicních funkcí při denním užívání přístroje PhysioAssist po dobu 18 měsíců je graficky znázorněn na obr. 6 a 7.

Diskuse

Neefektivní expektorace může být závažnou komplikací chronických plicních onemocnění. Stagnace bronchiálního sekretu způsobuje různě závažné akutní exacerbace. Z toho vychází snaha o časně zahájení důkladné očisty dýchacích cest.^{6,7} Mezi nefarmakologické možnosti podpory účinného

Obr. 7: Vývoj funkčních parametrů (FEV₁ a vitální kapacity) v průběhu 18měsíčního užívání PhysioAssist



odhlenění patří terapie pomocí mechanické insuflace v kombinaci s exsufací přístrojem CoughAssist u nemocných s neuromuskulárním postižením⁸ a terapie přístrojem PhysioAssist využívající tixotropní efekt u nemocných s bronchiektáziemi.⁴

Účinná očista dýchacích cest se odrazí ve zlepšení a stabilizaci plicních funkcí, v redukci akutních exacerbací se snížením počtu hospitalizací i potřeby ATB léčby a v celkovém zlepšení kvality života nemocných s CF.^{9,10} Efektivita ACT byla potvrzena již předchozími studiemi.^{11,12} Pravidelně prováděná respirační fyzioterapie má dlouhodobý pozitivní vliv, vede i ke zlepšení tolerance fyzické aktivity.^{13–17} Na rozdíl od ostatních technik airway clearance vede PhysioAssist k účinnému odhlenění z periferie dýchacích cest s minimálním úsilím pacienta. Dalšími benefity jsou prevence bronchiálního kolapsu, dobrá tolerovatelnost, bezpečnost, snadná obsluha, úspora energie pacienta (nedochází ke zvýšení únavy chronicky nemocných ani v pokročilém stadiu onemocnění), možnost použití při různých polohách pacienta k cílené neinvazivní drenáži bronchiálního sekretu. Za optimální postup považujeme pravidelné užívání přístroje v domácím prostředí po iniciálním zácvičení s instrukcemi během dvou až tří sezení s fyzioterapeutem.⁴ Širšímu uvedení do praxe částečně brání finanční dostupnost, neboť PhysioAssist není aktuálně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Standardně užívané dechové trenažéry v rámci respirační fyzioterapie nevedly u naší pacientky k efektivní expektoraci ani při dobré compliance a opakovaných kontrolách fyzioterapie. Naopak přístrojová podpora PhysioAssist měla promptní klinickou odezvu. Dívka zvládla přístrojem řešit stavy zvýšeného zahlnění, aniž by došlo k rozvoji akutní exacerbace, minimalizovala se tak potřeba ATB léčby a hospitalizací, avšak progresi plicních změn lze bez možnosti kauzální terapie jen zpomalit, nikoli zastavit (obr. 6 a 7).

Závěr

Na prezentované kazuistice dokládáme důležitost účinného odhlenování u nemocných s bronchiektáziemi, mezi něž pacienti s CF patří, a to zejména z hlediska prevence rozvoje akutních exacerbací s nutností ATB léčby a hospitalizační péče. Přístrojovou podporu respirační fyzioterapie lze doporučit k začlenění do pravidelné péče o nemocné s CF od školního věku, zejména při nemožnosti podávání kauzální terapie. Účinná ACT vede k efektivní expektoraci s řadou benefitů pro pacienty z dlouhodobého hlediska, včetně zpomalení poklesu plicních funkcí.

Literatura

1. Pohunek, P., Kofátek, P., Tuková, J. et al. Dětská pneumologie. Praha: Mladá fronta, 2018.

2. Český registr cystické fibrózy. (online: <https://cfregistr.cz/>) [cit. 10. 12. 2020]
3. Simeox. Přístroj na odhlenění dýchacích cest. MR Diagnostic. (online: <https://www.mr-diagnostic.cz/simeox>) [cit. 17. 12. 2020]
4. Kolek, V., Jakubec, P., Doleželová, J. et al. Využití přístroje SIMEOX pro usnadnění expektorace u nemocných s bronchiektáziemi. *Stud Pneumol Phthiseol* 80, 1: 27–33, 2020.
5. McShane, P. J., Naureckas, E. T., Tino, G., Strek, M. E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 188, 6: 647–656, 2013.
6. Castellani, C., Duff, A. J. A., Bell, S. C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 17, 2: 153–178, 2018.
7. McIlwaine, M. P., Lee Son, N. M., Richmond, M. L. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Curr Opin Pulm Med* 20, 6: 613–617, 2014.
8. Neumannová, K., Zatloukal, J., Vodičková, M. Usnadnění expektorace pomocí airway clearance techniques u nemocných s výrazným oslabením dýchacích svalů. *Rehabilitace a fyzikální lékařství* 20, 1: 17–21, 2013.
9. Walicka-Serzysko, K., Postek, M., Jeneralska, N. et al. The effects of the addition of a new airway clearance device to chest physiotherapy in children with cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Mother Child* 24, 3: 16–24, 2021.
10. Proffit, M., Magni, M., Desbois, G., Morin, L. The effect of Simeox airway clearance technology on resting hyperinflation in cystic fibrosis patients. *Eur J Respir* 56: 1266, 2020.
11. Thompson, C. S., Harrison, S., Ashley, J. et al. Randomised crossover study of the Flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 57, 5: 446–448, 2002.
12. Patterson, J. E., Hewitt, O., Kent, L. et al. Acapella versus „usual airway clearance“ during acute exacerbation in bronchiectasis: a randomized crossover trial. *Chron Respir Dis* 4, 2: 67–74, 2007.
13. Ong, H. K., Lee, A. L., Hill, C. J. et al. Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: A retrospective study. *Chron Respir Dis* 8, 1: 21–30, 2011.
14. Mandal, P., Sidhu, M. K., Kope, L. et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med* 106, 12: 1647–1654, 2012.
15. Giovannetti, P., Morin, L., Reynaud-Gaubert, M. Safety and efficacy of an innovative airway clearance device versus manual chest physiotherapy techniques for airway secretion clearance: a feasibility study. *Eur J Respir Med* 1, 2: 132–137, 2020.
16. McIlwaine, M., Bradley, J., Elborn, J. S., Moran, F. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *Eur Respir Rev* 26, 143: 160086, 2017.
17. Murray, M. P., Pentland, J. L., Hill, A. T. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 34, 5: 1086–1092, 2009.

MUDR. MARCELA KRESLOVÁ, PH.D.

Dětská klinika, LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: kreslovam@fnplzen.cz

Idiopatická pleuroparenchymální fibroelastóza

Ivana Janíčková¹, Tomáš Puškaš², Patricie Delongová³

¹Oddělení plicních nemocí a tuberkulózy, FN Ostrava

²Ústav radiodiagnostický, FN Ostrava

³Ústav patologie, FN Ostrava

Souhrn

Pleuroparenchymální fibroelastóza je intersticiální plicní postižení, které je charakterizováno fibrózou horních plicních laloků s ohraničenou fibrózou pleury. Jedná se o vzácné onemocnění, jsou popsány maximálně soubory kazuistik. Diagnóza vzniká syntézou klinických, radiologických a eventuálně histologických dat. Prezentujeme kazuistiku 44leté pacientky s histologicky verifikovanou idiopatickou pleuroparenchymální fibroelastózou.

Summary

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

Pleuroparenchymal fibroelastosis is an interstitial lung disease characterized by fibrosis of upper lung lobes with limited pleural fibrosis. It is a rare disease, described only in case reports. Diagnosis is based on synthesis of clinical, radiological and possibly histological data. We present a case report of a 44-year-old female patient with histologically verified idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

Klíčová slova

- pleuroparenchymální fibroelastóza
- intersticiální plicní postižení
- fibróza pleury

Keywords

- pleuroparenchymal fibroelastosis
- interstitial lung disease
- pleural fibrosis

Úvod

Pleuroparenchymální fibroelastóza (PPFE) je vzácné intersticiální plicní postižení charakterizované fibrózou viscerální pleury a přilehlého plicního parenchymu s dominantním postižením horních laloků.¹ V roce 1992 Amitani a spol. popsal na skupině 13 pacientů zvláštní plicní fibrózu neznámé etiologie, která je lokalizována bilaterálně v horních lalocích.² Další podobné případy byly prezentovány pod termínem „Amitaniho choroba“ či „pulmonary upper-lobe fibrosis“ (PULF). Současně užívaný termín pleuroparenchymální fibroelastóza se objevil v anglické literatuře v roce 2004.³ V revidované klasifikaci idiopatických intersticiálních pneumonií Americké hrudní společnosti (ATS) a Evropské respirační společnosti (ERS) z roku 2013 byla iPPFE zařazena mezi vzácné idiopatické intersticiální pneumonie (tabulka 1).⁴

Ačkoliv je PPFE považována za velmi vzácné onemocnění, tak poslední studie ukazují, že tato jednotka není až tak vzácná, jak se původně myslelo. Nakatani a spol. v roce 2015 prezentovali skupinu pacientů, kteří podstoupili chirurgickou plicní biopsii pro intersticiální plicní proces, znaky PPFE byly přítomny u 6 %.⁵

Etiologie onemocnění není zcela objasněna. Řada případů PPFE je popisována v souvislosti s transplantací plic, kostní dřeně či hematopoetických krevních buněk, dále v souvislosti s expozicí řady cytotoxických látek (alkylační látky), pracovní expozicí (hliníko-křemičitý prach) a u jedinců s častými rekurentními plicními infekcemi. PPFE vzácně může být plicním

projevem při systémovém onemocnění pojiva. V řadě případů se PPFE vyskytuje spolu s dalším fibrotizujícím intersticiálním plicním procesem, nejčastější je současný výskyt PPFE a obvyklé intersticiální pneumonie (UIP), méně často nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP). Pokud není přítomen žádný vyvolávající faktor, je PPFE považována za idiopatickou (iPPFE).³

IPPFE se nejčastěji vyskytuje v dospělosti, průměrný věk pacientů je kolem 53 let. Častěji jsou postiženi nekuřáci.³ Mezi

Tab. 1: Revidovaná klasifikace idiopatických intersticiálních pneumonií ATB a ERS, rok 2013⁴

Hlavní idiopatické intersticiální pneumonie
idiopatická plicní fibróza
idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie
respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním procesem
deskvamativní intersticiální pneumonie
kryptogenní organizující se pneumonie
akutní intersticiální pneumonie
Vzácné idiopatické intersticiální pneumonie
idiopatická lymfoidní intersticiální pneumonie
idiopatická pleuroparenchymální fibroelastóza
Neklasifikovatelné idiopatické intersticiální pneumonie

klinické projevy patří dušnost, kašel, úbytek hmotnosti a pleurální bolest.⁶ U třetiny pacientů se vyskytne unilaterální či bilaterální pneumotorax, málokdy dojde ke spontánnímu vstřebání a často je přítomen perzistující air-leak. Při fyzikálním vyšetření často nacházíme astenický habitus a plochý hrudník v zadopředním rozměru (platytorax). Auskultační nález krepitací není typický, objevuje se v případě současného výskytu jiného fibrotizujícího plicního procesu.³

Progresivní snížení plicního objemu vede u pacientů s PPFE k rozvoji restriktivní ventilační poruchy. Transfer faktor je snížen, většinou se zachovalým nebo jen lehce sníženým transfer koeficientem. U pokročilých onemocnění dochází k rozvoji respirační insuficience, parciální tlak oxidu uhličitého (pCO₂) může být v důsledku hypoventilace nebo extrapulmonální restrikce zvýšen.⁷

Z radiologického hlediska je nejvhodnější zobrazovací metodou pro diagnostiku PPFE počítačová tomografie, kde je tato nemoc definována jako denzní, nerovnoměrné pleurální zhrubění a subpleurální retikulace lokalizovány do plicních hrotů. Tento nález je často spojen s trakčními bronchiektáziemi, deformací naléhající plicní architektiky, v pozdějších fázích nemoci i s apikalizací plicních hilů s retrakcí a zmenšením celých horních plicních laloků. Typický je limitovaný patologický nález na plicních bázích i v pokročilejších stádiích nemoci, pokud u pacienta nedochází ke koincidenci typické intersticiální pneumonie v těchto oblastech. V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit nemoci, které by mohly imitovat typický radiologický obraz PPFE, mezi něž patří například různé nemoci pojivového tkániva s plicní manifestací, pokročilá sarkoidóza s fibrózními změnami či azbestóza. Důležité je odlišit relativně častý, benigní nález zhrubělé kontury pleury v plicních hrotech v rámci fibroindurativních změn, jaké jsou často popisovány například u pacientů po v minulosti vyléčené tuberkulóze. U tohoto nálezu je rozdíl proti PPFE zejména v jeho menším rozsahu a absenci vývoje v čase. Zásadní je i odlišení PPFE od hypersenzitivní pneumonitidy (HP), pro kterou je taktéž typická lokalizace do kraniálních plicních segmentů, avšak v závislosti od stadia jejího vývoje u HP dominuje nález centrilobulárních nodulací, případně okrsků zvýšené denzity charakteru mléčného skla, až mapovité struktury s pozitivním „air-trapping“ příznakem.^{3,4}

U pacientů doplňujeme revmatologické vyšetření a bronchoskopii s bronchoalveolární laváží, kde je obvykle normální rozpočet buněk. Diagnózu stanovujeme na základě klinického a radiologického obrazu, histopatologickou verifikaci zvažujeme vždy individuálně, s opatrností. Chirurgická plicní biopsie bývá často komplikována špatným rozvojem plicí a perzistujícím pneumotoraxem.⁴

Mezi klíčové histopatologické znaky PPFE patří ztlustění viscerální pleury, subpleurální elastofibróza, ztlustělá septa (septální elastóza) a kolabované alveoly s intraalveolární fibrotizací. Přidruženým nálezem je elastofibróza plicních arterií, zvýšená chronická zánětlivá celulóza v oblastech s fibroelastózou, zastižení intraalveolární fibrózy ve vzdáleném plicním parenchymu a fibroblastické fokusy v okrajích léze. K průkazu elastických vláken je využívána speciální barvicí metoda k průkazu elastického vaziva dle Verhoeffa (barvení na elastiku).

VERHOEFF FREDERICK HERMAN (1874–1968) – americký oční patolog. Byl profesorem na Harvard Medical School, ředitelem Howe Laboratory of Ophthalmology a členem řady odborných společností. Jeho jméno nese speciální barvicí metoda k průkazu elastického vaziva. (zdroj informací: archiv redakce)

V dolních plicních lalocích bývá nedominující obraz plicní fibrózy zahrnující UIP i NSIP. V pokročilém stadiu onemocnění dochází k cystické transformaci postižené tkáně (trakční bronchiektázie).⁸ Méně častým nálezem je granulomatózní proces s lymfocytární celulózou, vznikající pravděpodobně v důsledku infekčního i neinfekčního zánětu. Zánětlivá celulóza v době biopsie nebývá dominantním rysem. Zánětlivá složka v dřívějších stádiích onemocnění i jako etiologické agens však nemůže být zcela vyloučena. Hlavním patogenním činitelem je zřejmě alveolární epiteliální denudace.⁹ Subpleurální lokalizace léze nebyla zatím spolehlivě vysvětlena, ve hře je možný podíl porušeného odtoku lymfy anebo ischemie.⁸

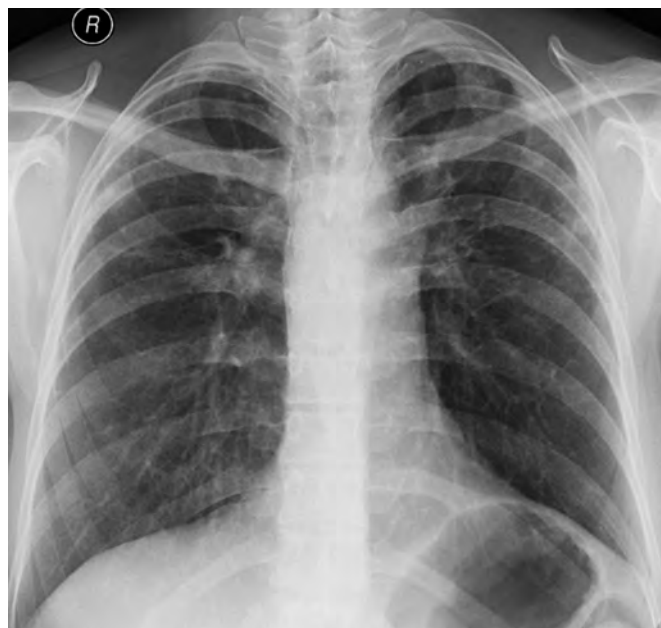
Dosud nebyla popsána účinná léčba PPFE.⁷ Léčba kortikosteroidy a imunosupresivy neprokázala efekt.² Řada kazuistik ukazuje na možný efekt pirfenidonu na pokles plicních funkcí.³ Standardní součástí léčby by měla být plicní rehabilitace, psychologická podpora, nutriční poradenství a kyslíková léčba v případě respirační insuficience. Možností pro pacienty s progredující PPFE je plicní transplantace, přestože rozsáhlá fibróza pleury může způsobit technické potíže s vyjmutím nativní plicí.⁷

Prognóza pacientů s PPFE je nejistá a velmi variabilní. Byly popsány průběhy relativně stabilní, ale ve většině případů má onemocnění progredující průběh.^{3,4} Prognóza pacientů s iPPFE s intersticiální pneumonií v dolních lalocích má horší prognózu než u pacientů bez intersticiální pneumonie.⁸

Kazuistika

44letá pacientka byla odeslána do našeho centra pro intersticiální plicní procesy ze spádové plicní ambulance. Pacientka je léčena pro celiakii a v roce 2011 prodělala flebotrombózu pravého bérce. Jedná se o celoživotní nekuřačku, bez chronické medikace, pracuje jako kuchařka. První potíže se objevily před rokem, kdy si při jízdě na kole všimla dušnosti a suchého kašle. Poté se objevil chrapot, dle ORL vyšetření byla zjištěna paréza nervus laryngeus recurrens vlevo. Při objektivním vyšetření byla pacientka astenického habitu (BMI 19,38 kg/m²), s dysfonií, saturace bez oxygenoterapie byla 99 %, byla bez dušnosti, poslechově dýchání sklípkové, symetrické, bez vedlejších fenoménů, paličkové prsty přítomny nebyly. Spirometricky byla zjištěna lehká restriktivní ventilační porucha s lehkým poklesem difuze (FVC 2,17 l – 60 % n.h., FEV₁ 2,12 l – 68 % n.h., FEV/FVC 97,9 %, TLC 75 % n.h., TLCO 71 % n.h.). Na skiagramu hrudníku byla nepravidelně zhrubělá kresba v plicních hrotech bilaterálně, známky apikalizace plicních hilů (obrázek 1). Bylo doplněno HRCT plic s nálezem zmenšených horních laloků s fibrózními změnami a trakčními bronchiektáziemi (obrázek 2). Bronchoskopicky byl endobronchiální nález v normě, z buněčného rozpočtu bylo přítomno 66 % makrofágů, 27 % lymfocytů a 7 % neutrofilů, kultivačně bez patologického ná-

Obr. 1: RTG v lednu 2019. Nepravidelná, nevýrazná akcentace plicního intersticia v plicních hrotech bilaterálně.



Zdroj obrázku: Radiologický ústav FN Ostrava

lezu, transbronchiální biopsie nebyla diagnostická. V rámci dalšího došetření bylo doplněno revmatologické vyšetření, kde systémové onemocnění pojiva shledáno nebylo. U pacientky bylo vysloveno podezření na pleuroparenchymální fibroelastózu a vzhledem k dobrým funkčním parametrům a nízkému věku byla indikována chirurgická biopsie metodou VATS. Výkon proběhl v listopadu 2018, pooperační průběh byl bez komplikací a pacientka byla po čtyřech dnech propuštěna. Po provedení biopsie u pacientky byl do patologického ústavu k histologickému vyšetření zaslán vzorek z plic o velikosti 6×2×1 cm, na řezu makroskopicky bez ložiskového nálezu. V mikroskopickém obraze dominovaly v subpleurálních oblastech okrsky fibrózy pozitivní v barvení Van Gieson i elastikou. Ložiskovitě byly zastiženy lymfocytární infiltráty a rozšířená alveolární septa. Nález byl uzavřen jako pravděpodobná idiopatická PPFE (obrázek 3).

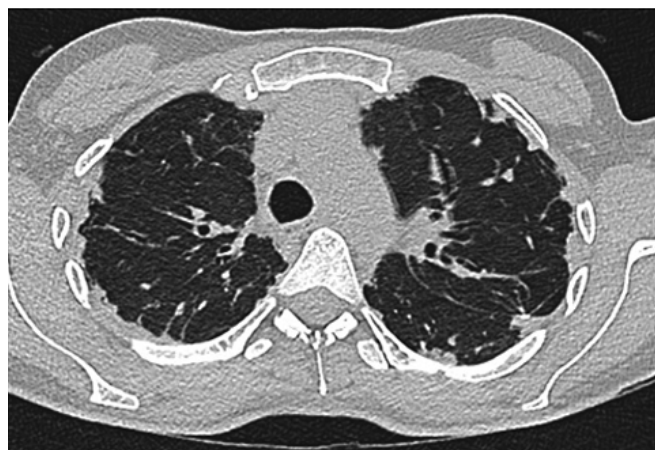
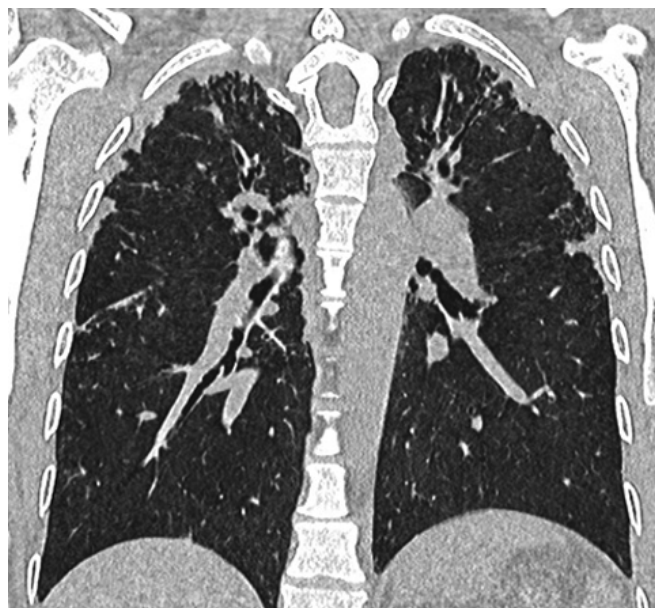
Pacientka byla projednána v rámci multidisciplinárního týmu a závěrem byla stanovena diagnóza idiopatické pleuroparenchymální fibroelastózy.

V současné době není známa žádná efektivní léčba u pacientů s pleuroparenchymální fibroelastózou, pouze v rámci kazuistických sdělení byl popsán pozitivní vliv pirfenidonu na průběh onemocnění. Na základě těchto údajů byla u pacientky na paragraf 16 schválena léčba pirfenidonem (Esbriet) a léčba byla zahájena v únoru 2019. Pacientka dále podstoupila dechovou rehabilitaci. Léčba přípravkem Esbriet nebyla pacientkou dobře tolerována, od začátku se objevily bolesti žaludku, nevolnosti a nechutenství. Po snížení dávky na 3× denně 2 tablety Esbriet 267 mg, po nasazení inhibitorů protonové pumpy (pan-

toprazol) a dietních opatřeních se podařilo potíže zmírnit do tolerovatelných mezí. V dubnu 2019 se objevila fotosenzitivní reakce, kdy došlo k výsevu svědivé vyrážky v oblasti obličeje a rukou. Byla zahájena lokální kortikosteroidní terapie (hydrocortison, Locoid krém) a léčba antihistaminiky, pacientka byla poučena o vyhýbání se slunečnímu záření a užívání dlouhých rukávů a slunečních krémů s faktorem 50. Přes veškerá opatření se kožní nález zhoršil a pacientka musela být ošetřena na pohotovostní kožní ambulanci s nasazením systémové kortikoterapie a léčba přípravkem Esbriet byla i na přání pacientky ukončena. Nadále se u pacientky pokračuje v dechové a pohybové rehabilitaci a pravidelně absolvuje lázeňskou léčbu. Pacientka v únoru 2020 podstoupila augmentaci levé hlasivky autologním tukem, což vedlo ke zlepšení chrapotu.

U pacientky probíhají pravidelné kontroly se sledováním funkčních parametrů, které jsou v čase stabilizovány (tabulka

Obr. 2: CT v listopadu 2019. Nepravidelné zhrubění pleury v oblasti plicních hrotů s retikulacemi subpleurálně, do této oblasti směřující trakční bronchiektázie, retrakce a zmenšení horních plicních laloků. Prakticky normální nález v oblasti plicních bází.



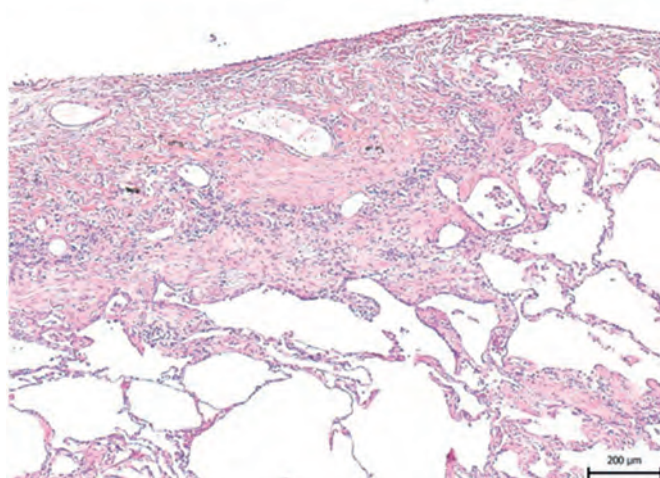
Zdroj obrázku: Radiologický ústav FN Ostrava

VAN GIESON IRA (1866–1913) – americký neurolog, psychiatr, bakteriolog a neuropatolog. V roce 1889 zavedl barvení kyselinou pikrovou (Van Giesenovo barvení). (zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 2: Vývoj funkčních parametrů v čase

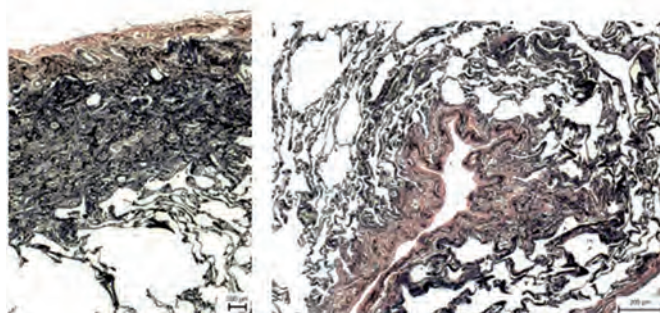
	leden 2019	červenec 2019	leden 2020	srpen 2020	březen 2021
FVC	60 % n.h.	65 % n.h.	67 % n.h.	66 % n.h.	68 % n.h.
FEV ₁	68 % n.h.	72 % n.h.	76 % n.h.	75 % n.h.	73 % n.h.
TLCO	71 % n.h.	65 % n.h.	83 % n.h.	68 % n.h.	62 % n.h.

Obr. 3a: Histologický nálezn. V řezu barveném hematoxylin-eosinem pleura a subpleurální elastofibróza s mírnou chronickou zánětlivou celulizací, směrem dolů navazující zvýšeně vzdušná plicní tkáň. Drobné černé okrsky jsou depozita antrakotického pigmentu.



Zdroj obrázku: Patologický ústav FN Ostrava

Obr. 3b: Histologický nálezn. V řezu barveném elastikou černě zbarvená elastická vlákna nakupená subpleurálně i disperzně intraseptálně, načervenalé se barví kolagenní vlákna.



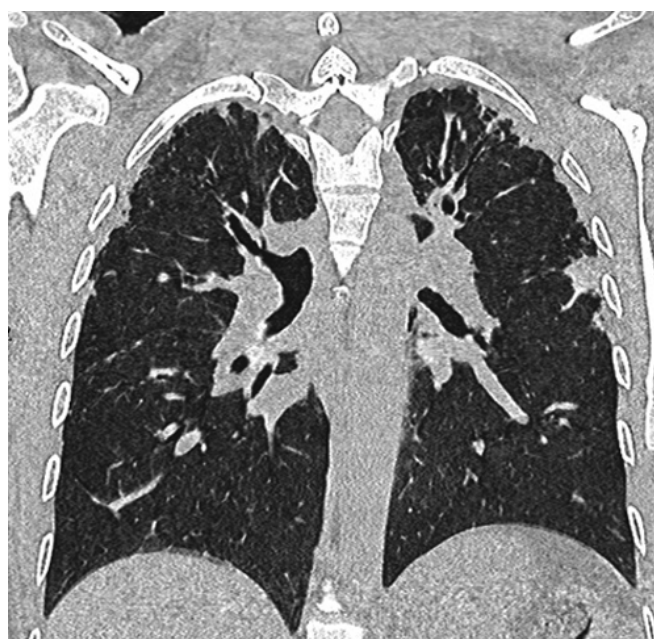
Zdroj obrázku: Patologický ústav FN Ostrava

2). Také kontrolní HRCT hrudníku je bez progresu (obrázek 4). Pleuroparenchymální fibroelastóza má u naší pacientky zatím stabilizovaný průběh. V případě progredujícího nálezu máme pacientku v plánu odeslat do transplantační ambulance.

Závěr

Idiopatická pleuroparenchymální fibroelastóza je onemocnění s charakteristickým klinickým, radiologickým a histopatologickým obrazem. Počet popsaných případů se v posledních le-

Obr. 4: CT nálezn v březnu 2021. Ve srovnání s listopadem 2019 je nálezn bez významné progresu. Stacionární obraz nepravidelného zhrubnutí pleury v plicních hrotech bilaterálně, trakčních bronchiektázií a zmenšení celých horních plicních laloků. Přetrvává i prakticky úplná absence patologického nálezu v oblasti plicních bází.



Zdroj obrázku: Radiologický ústav FN Ostrava

tech značně navýšil. Vliv na to má zvyšující se povědomí o této diagnóze nejen mezi pneumology, ale i radiology a patology. Většinou má onemocnění progredující průběh, takže je důležité

pacienty s podezřením na iPPFE včas odhalit a směřovat do Centra pro intersticiální plicní procesy. Přes všechny pokroky v posledních letech zůstává účinná léčba pacientů s iPPFE hlavní klinickou výzvou.³

Zkratky

ATS – Americká hrudní společnost
DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie
ERS – Evropská respirační společnost
iPPFE – idiopatická pleuroparenchymální fibroelastóza
NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie
pCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého
PPFE – pleuroparenchymální fibroelastóza
UIP – obvyklá intersticiální pneumonie
VATS – video asistovaná torakoskopie

Literatura

1. Boerner, E. B., Costabel, U., Wessendorf, T. E. et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) – A case study of a rare entity. *Rev Port Pneumol* 23, 6: 352–355, 2017.
2. Watanabe, K., Ishii, H., Kiyomi, F. et al. Criteria for diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respir Investig* 57, 4: 312–320, 2019.
3. Bonifazi, M., Montero, M. A., Renzoni, E. A. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Curr Pulmonol Rep* 6, 1: 9–15, 2017.
4. Vašáková, M., Polák, J., Matěj, R. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf, 2016. (s. 194–198)
5. Cheng, S. K. H., Chuah, K. L. Pleuroparenchymal fibroelastosis of the lung: A review. *Arch Pathol Lab Med* 140, 8: 849–853, 2016.
6. Watanabe, K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 9, 4: 229–237, 2013.
7. Chua, F., Desai, S. R., Nicholson, A. G. et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis. A review of clinical, radiological, and pathological characteristics. *Ann Am Thorac Soc* 16, 11: 1351–1359, 2019.
8. Kinoshita, Y., Ishii, H., Nabeshima, K., Watanabe, K. The pathogenesis and pathology of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histol Histopathol* 14: 18289, 2020.
9. Zaizen, Y., Tachibana, Y., Kashima, Y. et al. Alveolar epithelial denudation is a major factor in the pathogenesis of pleuroparenchymal fibroelastosis. *J Clin Med* 10, 5: 895, 2021.

MUDR. IVANA JANÍČKOVÁ

FN Ostrava

Oddělení plicních nemocí a tuberkulózy

17. listopadu 1790/5

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: ivana.janickova@fno.cz

6. Den lékové alergie

2. října 2021

GASK – Galerie Středočeského kraje, Barborská ulice 51–53, Kutná Hora

Seminář proběhne jak prezenční formou, tak i on-line. Podrobné a průběžně aktualizované informace včetně programu a přihlášky k účasti jsou dostupné na www.nemocnicekolin.cz v sekci Odborná veřejnost:

www.nemocnicekolin.cz/den-lekove-alergie/d-1228/p1=1326



ČESKÁ SPOLEČNOST
OTORINOLARYNGOLOGIE
A CHIRURGIE HLAVY A KRKU



ČESKÁ
ORL
AKADEMIE



Univerzita Palackého
v Olomouci



Lékařská
fakulta

ČESKÁ ORL AKADEMIE

1.–2. 10. 2021

Velká posluchárna

Teoretických ústavů LF UPOL

Olomouc

www.orlakademie.cz

Organizuje

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku,
Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Témata České ORL akademie

- **Chirurgie nedoslýchavosti**
V. Chrobok, J. Skřivan
- **Dušnost, dušení, zajištění dýchacích cest**
P. Komínek, K. Zeleník
- **Poruchy spánku v ORL**
J. Klozar, J. Betka ml.
- **Onemocnění slinných žláz**
I. Stárek, M. Záborský

Aktivní účast bude probíhat formou e-posterů.

Všechny zaslané e-postery budou vyvěšeny na webových stránkách od **1. 9. 2021** a prezentovány v průběhu České ORL akademie.

Více informací naleznete na www.orlakademie.cz

Bilastin versus levocetirizin v léčbě chronické spontánní urtikárie

Chronická urtikárie (kopřivka) je onemocnění, které se na kůži projevuje výsevy kopřivkových pupenů a/nebo angioedémem. Za chronickou je označována, pokud se příznaky objevují denně či téměř denně po dobu nejméně šesti týdnů. Hlavním mediátorem reakce je histamin, ale může být vyvolána i jinými prozánětlivými mediátory s vlivem na cévy (leukotrieny, PAF, prostaglandiny, bradykinin, interleukiny, složky komplementu, hemokoagulační faktory aj.).^{1,2}

Rozlišujeme chronickou spontánní (dříve idiopatickou) kopřivku (ze známých nebo neznámých příčin), kterou nelze cíleně vyvolat. Dále chronickou indukovanou kopřivku, u níž lze identifikovat fyzikální či jiný spouštěcí faktor a jím opakovaně kopřivku vyprovokovat. Můžeme se setkat s fyzikální urtikárií (dermografická, pozdní tlaková, vibrační, chladová, tepelná, solární aj.), ale také s námahou indukovanou kopřivkou nebo vzácnějšími urtikariálními syndromy. Chronická spontánní kopřivka je významně častější (80 %) než kopřivka indukovaná.^{1,2}

Závažnost spontánní chronické urtikárie (nikoli však indukované) hodnotíme pomocí slovního popisu intenzity, rozsahu a průběhu kopřivky (frekvence výsevů, délka remise, reakce na léčbu, kvalita života). Pro škálu závažnosti příznaků urtikárie je často používána klasifikace UAS (Urticaria Activity Score). Hodnocena v týdenním rozsahu je označována jako UAS7 a její číselný rozsah činí 0–42 bodů. Vzhledem k prchavosti příznaků má pro hodnocení záznam příznaků samotným pacientem na denní bázi.

Tab. 1: Závažnost urtikárie dle škály UAS7^{2,3}

závažnost urtikárie	skóre UAS7
dobře zvladatelná	6 a méně
mírná	7–15
středně těžká	16–27
těžká	28–42

Cílem léčby chronické urtikárie je kompletní vymizení příznaků. Léčebná a preventivní opatření zahrnují identifikaci příčin a spouštěčů a vyhýbání se jim, dále symptomatickou farmakologickou léčbu snižující uvolňování mediátorů mastocytů nebo jejich působení na cílový orgán a případně i navození tolerance.^{1,2}

První linii symptomatické léčby zahrnují nesedativní H₁ antihistaminika 2. generace. Pokud během dvou až čtyř týdnů není dosaženo kontroly příznaků, je doporučeno zvýšit jejich dávky. Pokud ani poté není dosaženo kontroly, je doporučen omalizumab. Pokud nedosáhneme dostatečné kontroly omalizumabem po šesti měsících terapie, je možné přidat do léčby

cyklosporin. V případě závažné exacerbace lze uvažovat o krátkodobém podávání kortikosteroidů.¹

Terapeutická guidelines EAACI zmiňují mezi doporučenými antihistaminiky 2. generace bilastin, cetirizin, desloratadin, ebastin, fexofenadin, levocetirizin a rupatadin. Ne všechny jsou dostupné v ČR.^{1,4}

Bilastin (Xados) je nesedativní antagonist histaminových receptorů s dlouhotrvajícím účinkem se selektivní antagonistickou afinitou vůči periferním H₁ receptorům a bez afinity k muskarinovým receptorům. Je indikován k symptomatické léčbě alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky, a to u dospělých a dětí od 12 let (tablety) a u dětí od 6 let (tablety dispergovatelné v ústech).^{4,5}

Levocetirizin (v ČR dostupný pod řadou obchodních názvů), enantiomer cetirizinu, je účinný a selektivní antagonist periferních H₁ receptorů (dvojnásobně vyšší afinita oproti cetirizinu). Indikován je také k symptomatické léčbě alergické rinidy a urtikárie, a to u dospělých a dětí od 6 let věku.⁴

V uplynulém roce byly publikovány výsledky nové randomizované, mezinárodní, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, jejímž cílem bylo porovnat účinnost, bezpečnost a snášenlivost bilastinu a levocetirizinu v léčbě středně těžké a těžké chronické spontánní urtikárie.⁶

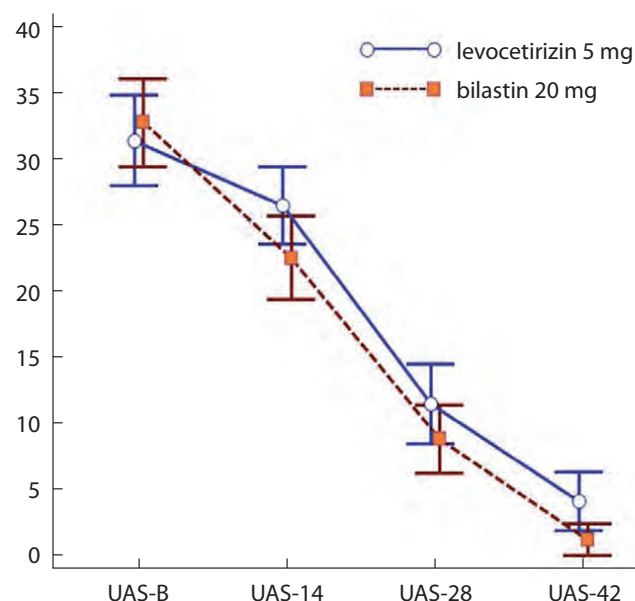
Ve studii byli zahrnuti pacienti ve věku 19–60 let (průměrný věk cca 37 let) s anamnézou středně těžké až těžké chronické spontánní urtikárie (UAS 16 a více). Vyloučeni byli nemocní s chronickou indukovanou kopřivkou, hereditárním angioedémem, potravinovou nebo lékovou alergií, kontaktní urtikárií, atopickou dermatitidou, systémovými autoimunitními poruchami a Hodgkinovým syndromem. Do studie také nebyli zařazeni pacienti, kteří užívali systémové nebo lokálně podávané kortikosteroidy (4 týdny zpět) nebo p.o. antihistaminika (72 hodin zpět) nebo měli respirační nebo gastrointestinální infekci.

Do studie bylo randomizováno 58 pacientů, kteří byli v poměru 1 : 1 zařazeni k léčbě 5 mg levocetirizinu (n=27) nebo 20 mg bilastinu (n=31). Lék užívali p.o. hodinu před večerí. Studii dokončilo 53 (91,4 %) pacientů. Obě skupiny byly z hlediska demografických a klinických parametrů srovnatelné.⁶

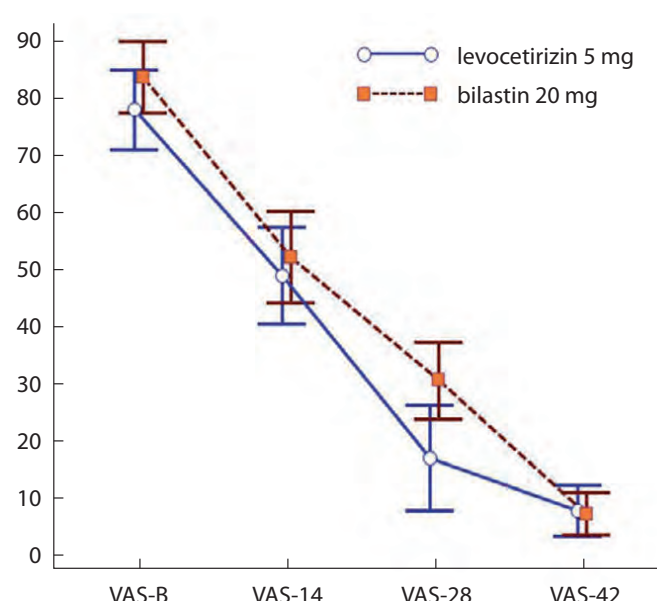
V průběhu studie bylo provedeno celkem pět týdenních kontrol, v nich bylo kromě řady laboratorních vyšetření stanoveno UAS7 skóre, VAS (visual analogue scale), Dermatology Life Quality Index (DLQI) a sledovány nežádoucí účinky léčby.⁶

Z počáteční srovnatelné hodnoty UAS byl zaznamenán při první hodnocené kontrole pokles UAS7 skóre. Bilastin redukoval UAS z výchozí hodnoty 32,9±7,6 za 42 dní studie na 1,3±2,8 (pokles o 31,6±1,5). Levocetirizin dosáhl poklesu z 31,5±7,4 bodu na 4,1±4,7 (pokles o 27,4±1,7). Obě skupiny dosáhly signifikantního zlepšení příznaků chronické spontánní urtikárie, bilastin však vykázal vyšší účinnost.⁶

Obr. 1: Efekt léčby na hodnocení UAS⁶



Obr. 2: Efekt léčby na VAS skóre⁶



Dobré kontroly (UAS 6 bodů a méně) dosáhlo 80,6 % pacientů ve skupině léčené bilastinem a 51,9 % pacientů na cetirizinu, tento rozdíl byl statisticky významný ($p=0,04$).

Z hlediska kvality života dokázal snížit bilastin DLQI skóre z výchozí hladiny $17,8 \pm 2,9$ na $5,7 \pm 3,5$ ($-12,1 \pm 0,8$) a levocetirizin z $17,9 \pm 3,1$ na $4,3 \pm 2,3$ ($-13,6 \pm 0,8$). Snížení bylo v obou skupinách statisticky signifikantní, rozdíl mezi skupinami nedosáhl statistické významnosti a výsledek byl statisticky srovnatelný pro obě skupiny. Podíl pacientů, u nichž urtikárie významně ovlivňovala kvalitu života, se snížil z 94,8 % na počátku studie na 8,6 % na konci studie (srovnatelně v obou skupinách).⁶

Diskomfort způsobený urtikárií byl u pacientů měřen pomocí vizuální analogové škály (VAS). V obou skupinách statisticky významně poklesl od počátku studie k jejímu závěru, v bilastinové skupině byl pokles diskomfortu vyšší. V případě levocetirizinu byl zaznamenán pokles VAS z $77,8 \pm 14,7$ na $7,8 \pm 9,4$ ($-70 \pm 3,4$) a ve skupině s bilastinem z $83,4 \pm 14,1$ na $7,3 \pm 8,4$ (pokles o $76,1 \pm 2,9$).⁶

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby (TEAE) v obou skupinách byla ospalost, bolest hlavy a únava. Ospalost hlásilo 63 % pacientů ve skupině s levocetirizinem a 12,9 % pacientů ve skupině s bilastinem (rozdíl byl statisticky signifikantní, $p=0,002$). Ostatní nežádoucí účinky se vyskytovaly ve srovnatelné míře. V žádné skupině nebyl zaznamenán závažný nežádoucí účinek, který by vedl k přerušení léčby.⁶

Autoři studie hodnotí výsledek tak, že obě terapeutická antihistaminika 2. generace se ukázala jako bezpečná a účinná v terapii chronické spontánní urtikárie. Dokázala účinně snížit příznaky a účinek udržet po celou dobu terapie. Na konci terapie bylo prokázáno ve skupině léčené bilastinem dosažení vyšší kontroly příznaků a současně nižší výskyt ospalosti.⁶

Literatura

1. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 73, 7: 1393–1414, 2018.
2. Benáková, N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikárie. Aktualizovaný přehled a interpretace doporučených postupů pro praxi. *Čes-slov Derm* 90, 5: 198–212, 2015.
3. Weller, K., Zuberbier, T., Maurer, M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29, Suppl. 3: 38–44, 2015.
4. Pomocník alergologa a pneumologa 2021. Semily: Nakladatelství GEUM, 2021.
5. Xados 20 mg tablety. Xados 10 mg tablety dispergovatelné v ústech. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 28. 1. 2021]
6. Podder, I., Das, A., Ghosh, S. et al. Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Dermatol Ther* 33, 6: e13946, 2020.

Mozkový absces jako komplikace odontogenní sinusitidy

Jozef Šulhin¹, Jakub Mičaník³, Tomáš Krejčí⁴, Jan Štembírek⁵, Michaela Masárová^{1,2}, Petr Matoušek^{1,2}, Pavel Komínek^{1,2}

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN Ostrava

²Katedra kraniofaciálních oborů, LF OU, Ostrava

³Radiodiagnostický ústav, FN Ostrava

⁴Neurochirurgická klinika, FN Ostrava

⁵Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, FN Ostrava

Souhrn

Záněty vedlejších nosních dutin patří mezi běžné nemoci a ve většině případů probíhají bez komplikací. Přesto je nezbytně nutné myslet na potenciálně hrozící nebezpečí, které plyne z rizika šíření zánětu do okolních oblastí. Neodhalená infekční ložiska, především odontogenního původu, mohou vést k vážným a někdy až život ohrožujícím stavům. V práci je prezentován případ pacienta s abscesem mozku, který vznikl jako následek akutní exacerbace neléčené chronické odontogenní sinusitidy.

Summary

Brain abscess as a complication of odontogenic sinusitis

Inflammation of the paranasal sinuses is a common disease and in most cases takes place without any complications. Nevertheless, it is essential to think about the potential danger that arises from the risk of inflammation spreading to surrounding areas. Undetected infectious deposits, especially of odontogenic origin, can lead to serious and sometimes even life-threatening conditions. The paper presents a case of a patient with a brain abscess, which arose as a result of acute exacerbation of untreated chronic odontogenic sinusitis.

Klíčová slova

- ložiskové infekce CNS
- mozkový absces
- odontogenní sinusitida

Keywords

- focal infections of the CNS
- brain abscess
- odontogenic sinusitis

Úvod

Neléčený nebo nesprávně léčený zánět čelistní dutiny je nebezpečný pro možnost šíření do dalších vedlejších dutin nosních (VDN).⁴ Tento stav následně vede k možnému riziku vzniku rinogenních zánětlivých komplikací, které i v dnešní době ohrožují nemocné na životě (tab. 1).^{1,2} Možným zdrojem pro vznik zánětu čelistní dutiny je neodhalené infekční ložisko, především odontogenního původu.¹⁴

V práci je prezentován případ pacienta s mozkovým abscesem, který vznikl důsledkem neléčené chronické odontogenní rinosinusitidy.

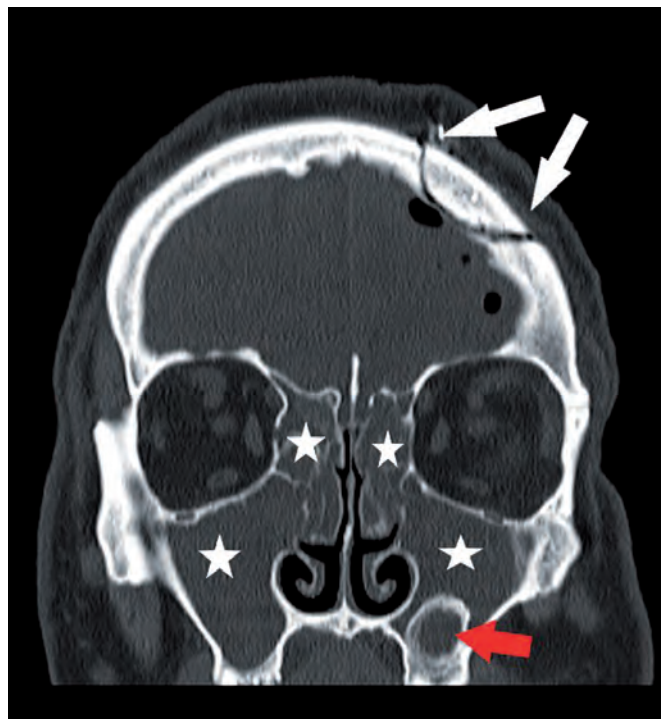
Kazuistika

Osmačtyřicetiletý pacient, účastník autonehody (řidič autobusu), byl vyšetřován pro dva dny trvající nadměrnou denní spavost, pozorovanou po autonehodě. Při neurologickém vyšetření byla zjištěna lehká expresivní afázie, byla doplněna magnetická rezonance (MR) mozku s nálezem ložiskové expanze fronto-temporálně vlevo charakteru abscesu a komplet-

Tab. 1: Komplikace rinosinusitid (volně dle Schalka)¹⁴

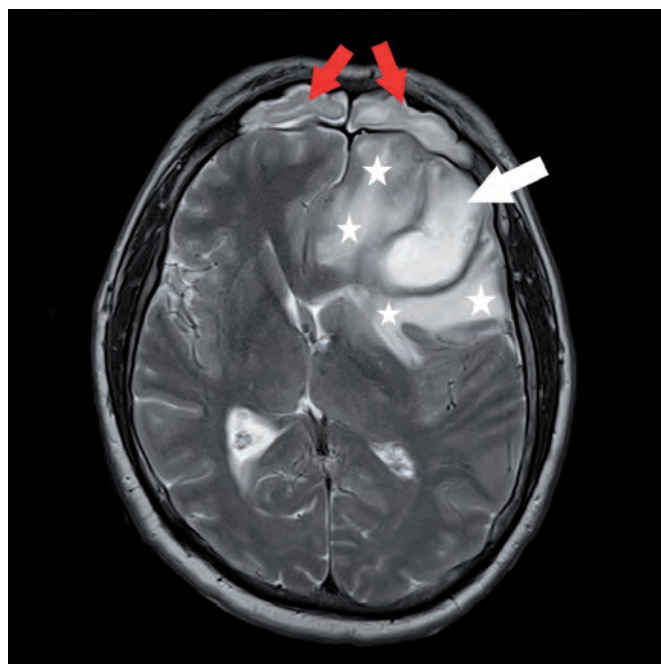
Komplikace rinosinusitid	
orbitální	periorbitální celulitida (preseptální edém)
	orbitální celulitida
	subperiostální absces
	absces, flegmóna očnice
nitrolební	externí pachymeningitida
	epidurální absces
	subdurální absces
	meningitida
	encefalitida a absces mozku
	trombóza kavernózního splavu
kostní	periostitida
	subperiostální absces
	ostitida
	osteomyelitida

Obr. 1: Stav po kraniotomii frontálně vlevo (bílé šipky), pooperační pneumocefalus. Kompletní zastření čelistních dutin a čichových sklípků oboustranně (hvězdičky), radiikulární cysta čelistní dutiny vlevo (červená šipka). CT vyšetření, koronární rovina.



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 2: Mozkový absces frontálně vlevo (bílá šipka), s rozsáhlým perifokálním edémem frontálně a insulárně vlevo (hvězdičky), s útlakem levé postranní komory a přesunem středočárových struktur doprava. Zastření čelních dutin oboustranně (červené šipky). MR vyšetření, T2 vážení, axiální rovina.



Zdroj obrázku: archiv autora

ního zastření čelních a čelistních dutin a čichových sklípků (obr. 1, 2).

Pacient byl přijat na neurochirurgickou kliniku, kde byla v celkové anestezii provedena evakuace a drenáž abscesu frontálního a temporálního laloku z frontální kraniotomie. Vzhledem k zastření VDN bylo pooperačně doplněno ORL vyšetření, při kterém byly prokázány edematózní a zarudlé sliznice dutiny nosní oboustranně. Endoskopicky nebyla zřejmá žádná hnisavá sekrece ze středních průduchů či sfenoetmoidálních recesů.

V celkové anestezii byla provedena pět dní po operaci mozkového abscesu oboustranná endoskopická operace VDN (supraturbinální antrostomie, frontální sinotomie, etmoidektomie a sfenoidotomie). Při operaci byla v souladu s počítačovou tomografií (CT) a MR nalezena zánětlivě změněná sliznice a hnis v čelistních a čelních dutinách a čichových sklípcích oboustranně. Při pooperačním CT hlavy, 10 dní od operace VDN, byla prokázána recidiva mozkového abscesu s nutností reoperace. Pro podezření na odontogenní původ onemocnění bylo doplněno stomatologické vyšetření s následnou exstirpací radikulárních cyst horní čelisti oboustranně, které byly primární příčinou vzniklé pansinusitidy a následného mozkového abscesu. Pět měsíců od operace je pacient bez potíží, endoskopický nález nosu je klidný.

Diskuse

Odontogenní původ má 10–40 % zánětů vedlejších nosních dutin.⁵ Odontogenní sinusitidy jsou považovány za jednu z nejrizikovějších pro vznik intrakraniálních ložiskových komplikací, vzhledem k anaerobním původcům infekce, a mohou mít až fulminantní průběh.^{6,12} Nejčastějšími bakteriemi způsobujícími zánět jsou druhy *Streptococcus*, *Staphylococcus* a *Proteus* a v posledních letech také druhy *Bacteroides* (zejména *B. fragilis*) a *Fusobacterium*.^{10,11}

Vzácnou a velmi nebezpečnou komplikací odontogenních rinosinusitid jsou mozkové abscesy. Abscesy vznikají šířením per continuitatem (např. poranění po endonazální chirurgii nebo vrozenými dehiscencemi podél cév) nebo hematogenně.^{2,9} Za predisponující faktory pro jejich vznik jsou považovány arteriovenózní zkrat, plicní onemocnění nebo prodělaná neurochirurgická operace.¹⁷ V prezentovaném případě došlo nejspíše k hematogennímu přestupu infekce podél cévních spojek, přímá komunikace mezi abscesem mozku a primárním ložiskem nebyla nalezena.

Klinické příznaky nemocných s mozkovým abscesem jsou značně nespecifické. Mohou být přítomny kvalitativní či kvantitativní poruchy vědomí různého stupně, nauzea, zvracení a meningeální dráždění, a ložiskové příznaky mohou vyplývat z lokalizace abscesu (iritační ve formě epileptických záchvatů nebo zániková s rozvojem například hemiparéz).^{6,8} Klasickou triádu příznaků (horečka, bolest hlavy, ložiskový neurologický nález) má v dnešní době jen menšina nemocných.⁸

V prezentovaném případě měl pacient jen lehké klinické projevy – lehká expresivní porucha řeči, nadměrná spavost a mikrospánek, které byly zcela nespecifické. Spekulativně lze i usuzovat, že mohly být příčinou vzniku dopravní nehody.

Zásadní roli v diagnostice hrají zobrazovací metody – CT a MR vyšetření. Při nekontrastním CT vyšetření se absces zobrazuje jako hypodenzní ložisko s expanzivním chováním a vyšší denzitou na jeho okraji.^{1,15} CT vyšetření možno využít k hodnocení úspěšnosti terapie a lze ho také kombinovat s provedením stereotaktické aspirace abscesového ložiska. Senzitivnější metodou při zobrazení abscesu je MR, která umožňuje odhalit zánět mozku již na počátku nebo šíření zánětu do okolí.^{7,13} V poslední době se v hodnocení abscesů a úspěšnosti jejich léčby používá zejména MR spektroskopie, pomocí které jsou zaznamenány informace o struktuře, dynamice, reakčním stavu a chemickém prostředí molekul ve tkáních (obr. 3).

Načasování a pořadí operací závisí na klinickém stavu pacienta. Zpravidla je preferována nejprve evakuace abscesu mozku a následná sanace primárního ložiska infekce.¹⁹ Součástí léčby je dlouhodobá (4–6 týdnů) vysokodávkovaná antibiotická terapie.¹⁶

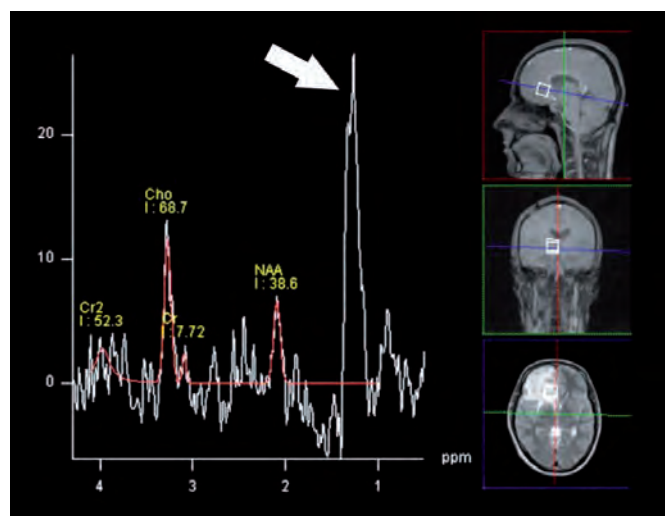
Závěr

Rinogenní absces mozku je i v dnešní době velmi závažné onemocnění. Pro jeho vznik jsou z ORL hlediska nejrizikovější neléčené odontogenní sinusitidy. Na diagnózu mozkového abscesu musíme myslet v rámci diferenciální diagnostiky a včas indikovat zobrazovací vyšetření.

Literatura

1. Bayonne, E., Kania, R., Tran, P. et al. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management. *Rhinology* 47, 1: 59–65, 2009.
2. Betz, Ch. S., Issing, W., Matschke, J. et al. Complications of acute frontal sinusitis: retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265, 1: 63–72, 2008.
3. DelGaudio, J. M., Evans, S. H., Sobol, S. E., Parikh, S. L. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol* 31, 1: 25–28, 2010.
4. Dolan, R. W., Chowdhury, K. Diagnosis and treatment of intracranial complications of paranasal sinus infections. *J Oral Maxillofac Surg* 53, 9: 1080–1087, 1995.
5. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 58, Supl. S29: 1–464, 2020.
6. Fountas, K. N., Duwayri, Y., Kapsalaki, E. et al. Epidural intracranial abscess as a complication of frontal sinusitis: case report and review of the literature. *South Med J* 97, 3: 279–282, 2004.
7. Chang, S. Ch., Lai, P. H., Chen, W. L. et al. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. *Clin Imaging* 26, 4: 227–236, 2002.
8. Chuang, M. J., Chang, W. N., Chang, H. W. et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81, 8: 913–917, 2010.
9. Muzumdar, D., Sukhdeep, J., Goel, A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg* 9, 2: 136–144, 2011.

Obr. 3: Na MR spektroskopii lze odlišit nádorový proces od abscesového ložiska s vysokým peakem laktátu v abscesu (bílá šipka). MR spektroskopie, ilustrační obrázek.



10. Nicolli, T. K., Oinas, M., Niemela, M. et al. Intracranial superlative complications of sinusitis. *Scand J Surg* 105, 4: 254–262, 2016.
11. Niehaus, M. T., Krape, K. N., Quinn, S. M., Kane, B. G. Frontal sinusitis complicated by a brain abscess and subdural empyema. *Radiol Case Rep* 13, 2: 456–459, 2018.
12. Pícha, D., Honegr, K., Habanec, T. et al. Infekce nervového systému. *Infekční lékařství* 1, 1: 509–523, 2009.
13. Ryška, P., Kračmarová, R., Šercl, M. et al. Mozkové abscesy. *Praktická radiologie* 8, 2: 6–9, 2003.
14. Schalek, P. Komplikace rinosinuitid. *Med Praxi* 7, 3: 133–134, 2010.
15. Smíšková, D. Ložiskové nitrolební procesy infekční etiologie. *Neurol praxi* 7, 3: 134–137, 2006.
16. Szyfter, W., Kruk-Zagajewska, A., Bartochowska, A., Borucki, Ł. Intracranial complications from sinusitis. *Otolaryngol Pol* 69, 3: 6–14, 2015.
17. Tandon, S., Bealsey, N., Swift, A. C. Changing trends in intracranial abscesses secondary to ear and sinus disease. *J Laryngol Otol* 123, 3: 283–288, 2009.
18. Večeřa, Z., Krejčí, O., Krejčí, T. et al. Brain abscess and pyocephalus: our experience with treatment. *Neurol Neurochir Pol* 53, 2: 162–168, 2019.
19. Večeřa, Z., Krejčí, T., Krajča, J. et al. Effect of antibiotic therapy on proton MR spectroscopy findings in human pyogenic brain abscesses. *J Neurosurg Sci*, 2019.

MUDR. JOZEF ŠULHIN

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava

e-mail: jozef.sulhin@fno.cz

Biologická terapie těžkého refrakterního asthma bronchiale v těhotenství

Alena Zimulová

Ambulance alergologicko-imunologická, Plicní oddělení, KN T. Bati a.s., Zlín

Souhrn

Dobrá kontrola těžkého refrakterního astmatu během těhotenství je velmi důležitá jak pro matku, tak i pro dítě. S terapií anti-IL-5 v graviditě není zatím mnoho zkušeností. Následující sdělení popisuje kazuistiku ženy s těžkým refrakterním kortikodependentním asthma bronchiale, která byla během těhotenství léčena mepolizumabem.

Summary

Biological therapy of severe refractory bronchial asthma in pregnancy

Good control of severe refractory asthma during pregnancy is very important for both the mother and the child. We don't have much experience with anti-IL5 therapy in pregnancy so far. The following article describes the case report of a woman with severe refractory cortico-dependent bronchial asthma who was treated with mepolizumab during her pregnancy.

Klíčová slova

- těžké refrakterní kortikodependentní asthma bronchiale
- mepolizumab
- HELLP syndrom

Keywords

- severe refractory cortico-dependent bronchial asthma
- mepolizumab
- HELLP syndrome

Úvod

Exacerbace a nedostatečná kontrola astmatu jsou v těhotenství běžné, obzvláště v druhém trimestru. V praxi převažují rizika z nedostatečné léčby při snížení či přerušení terapie asthma bronchiale. Exacerbace či špatná kontrola astmatu (především

v důsledku hypoxemie) má nepříznivý vliv jak na dítě (předčasný porod, nízká porodní hmotnost, perinatální úmrtí), tak na matku (preeklampsie).

U pacientů s těžkým refrakterním astmatem dnes využíváme možnosti biologické terapie anti-IgE (omalizumab) či anti-IL-5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab).

Tab. 1: Kategorie dle US Food Drug Administration (FDA)¹¹

FDA category	summary
[A]	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.
[B]	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women OR animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).
[C]	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women OR studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
[D]	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
[X]	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.
[--]	Not assigned

Tab. 2: Kategorie dle Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)¹¹

TGA category	summary
(A)	Drugs taken by a large number of pregnant women without increase in the frequency of fetal malformations or harmful effects.
(B1)	Drugs taken by a limited number of pregnant women, without an increase in the frequency of fetal malformation or harmful effects. Studies in animals have not shown evidence of increased fetal damage.
(B2)	Drugs taken by a limited number of pregnant women, without an increase in the frequency of fetal malformation or harmful effects. Studies in animals are inadequate or may be lacking.
(B3)	Drugs taken by a limited number of pregnant women, without an increase in the frequency of fetal malformation or harmful effects. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
(C)	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.
(D)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.
(X)	Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

V současné době pouze omalizumab (Xolair) byl koncem roku 2016 zařazen ve vztahu k těhotenství do kategorie bezpečnosti B dle FDA (Food and Drug Administration) – viz tab. 1, 2. Dle prospektivní observační studie těhotných žen vystavených alespoň jedné dávce omalizumabu během osmi týdnů před početím nebo kdykoli během těhotenství (těhotenský registr EXPECT) nebyly zjištěny rozdíly při srovnání s těžkými astmatičkami neléčenými. Autoři studie² sledovali počet živě narozených dětí, volitelných ukončení těhotenství, mrtvě narozených dětí a vrozených anomálií až do 18 měsíců po porodu a dospěli k závěru, že výsledky z registru jsou obdobné jako vý-

sledky z jiných studií a že neexistuje žádný zjevný nárůst prevalence velkých anomálií.²

Data o používání anti-IL-5 biologické terapie během těhotenství jsou zatím nedostatečná (méně než 300 případů těhotenství). Studie na zvířecích modelech prokazují, že anti-IL-5 terapie (benralizumab, mepolizumab) nemá nepříznivé účinky na růst plodu nebo novorozence a není teratogenní – viz tab. 3.

Kazuistika popisuje vlastní zkušenosti s terapií mepolizumabem u ženy s těžkým refrakterním kortikodependentním asthma bronchiale během těhotenství.

Tab. 3: Bezpečnost monoklonálních protilátek z pohledu FDA a TGA¹¹

Monoclonal Antibodies					
	Pre/T1	T2/T3	labour	breastfeeding	observations / considerations
omalizumab (B1) [--]	probably safe		possibly safe		Monoclonal antibodies cross the placenta with transport increasing as pregnancy progresses, so any potential fetal effects are likely to be greater during T2 & T3. In animal reproduction studies, no evidence of embryo-fetal adverse effects. Case reports and study of the Xolair Pregnancy Registry (EXPECT), suggest that the outcome of pregnancies exposed to omalizumab in T1 does not differ from other pregnant women with moderate-severe asthma. No data published on use of the other monoclonals during human pregnancy. Antibody excretion into breastmilk unknown, but likely minimal effect as gut absorption small except in the first few days of life or in preterm infants. As experience during pregnancy / lactation is limited, monoclonals should only be used if conventional therapies insufficient.
benralizumab (B1) [--]	possibly safe				
dupilumab (B1) [--]					
mepolizumab (B1) [--]					
reslizumab (not in AUST) [--]					

Probably safe: In general, there is limited trial experience during human pregnancy (or during breastfeeding), but the characteristics of the drug and/or drugs in the same class, suggest low risk.

Possibly safe: This drug is considered for second line use, if better-tested treatment options fail. Direct maternal benefit is thought likely to outweigh potential risk during pregnancy and/or breastfeeding, though exact risks are unknown.

Pre = Preconception; T1, T2 and T3 refer to the first second and third trimester.

Kazuistika

Prezentována je 40letá žena, nekuřačka, vdaná, bezdětná, od svých 25 let se léčí pro asthma bronchiale. Posledních 14 let na systémových kortikosteroidech methylprednisolon (Medrol) 16–8 mg/den. V období od listopadu 2008 do června 2010 byla léčena omalizumabem, bez efektu, proto byla terapie ukončena. Dlouhodobá kortikoterapie u pacientky byla provázána mnohočetnými komplikacemi (drobné eroze v gastroezofageální junkci, refluxní ezofagitida, gastroezofageální reflux, osteoporóza, katarakta, pacientka cushingoidního habitu).

Poprvé pacientka otěhotněla v roce 2008, ve svých 28 letech, bohužel těhotenství skončilo abortem. Během dalších tří let pacientka 7× potratila, z toho 2× byla provedena kyretáž pro missed abort, 1× gravidita extrauterina s nutností levostranné salpingektomie. Ve svých 32 letech pacientka otěhotněla podeváté při terapii Medrol 12 mg/den. Asthma bronchiale bylo u pacientky pod nedostatečnou kontrolou, od 16. do 23. týdne těhotenství došlo 4× k exacerbacím s nutností navýšení systémových kortikosteroidů, infuzní bronchodilatační terapie ambulantně, pacientka musela být 2× hospitalizována.

Ve 23.+4 týdnů těhotenství bylo nutno indikovat akutní sectio caesarea pro HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), byl porozen mrtvý plod. Poté pacientka měla problémy otěhotnět, byla léčena pro sterilitu, 4× podstoupila in vitro fertilizaci (IVF), bohužel neúspěšně. Pacientku jsme odeslali ke konzultaci do ambulance reprodukční imunologie v Plzni, kde vzhledem ke všem uvedeným skutečnostem, riziku recidivy HELLP syndromu, nebylo již další těhotenství doporučováno, doporučena náhradní matka. Pacientka se snažila situaci řešit, bohužel dvě náhradní matky nakonec slíbenou pomoc odřekly, rodina zvažovala adopci dítěte.

Po celou dobu bylo asthma bronchiale pacientky pod kontrolou pouze při terapii systémovými kortikosteroidy, zřejmě z tohoto důvodu nebyla po dlouhou dobu zaznamenána eozinofilie v periferní krvi. Až v dubnu 2019 splnila pacientka indikační kritéria anti-IL-5 biologické terapie (460 eozinofilů/ μ l periferní krve, 4× exacerbace v posledním roce, z toho 2× hospitalizace pro exacerbaci astmatu, trvale na systémových kortikosteroidech při stabilizovaném stavu minimálně 8 mg Medrol/den, po 3–4 týdnech musí navýšovat na 16 mg/den). Zahájili jsme terapii mepolizumabem (Nucala) 100 mg s.c. à 1 měsíc.

Již po 2. aplikaci Nucala se pacientka cítila dobře při terapii Medrol 8 mg/den bez nutnosti navýšení kortikosteroidů. Vzhledem ke svému věku se rozhodla pro poslední kryoembryo-transfer z předchozích IVF a ke svému velkému překvapení ve svých 39 letech otěhotněla (10. těhotenství).

Další aplikaci Nucaly již nechtěla, proto jsme biologickou terapii ukončili. Dva měsíce byl stav pacientky stabilizován. Poté však došlo opět k exacerbaci astmatu s nutností infuzní terapie, navýšení systémových kortikosteroidů, proto jsme se souhlasem pacientky pokračovali v aplikaci mepolizumabu.

Po opětovném zavedení biologické terapie se stav pacientky rychle stabilizoval, bylo možno snížit kortikoterapii na původní

dávku Medrol 8 mg/den. Dle gynekologických kontrol bylo dítě zcela v pořádku. V těhotenství 25+3 týdnů dle ultrazvuku se u pacientky opět rozvinula těžká preeklampsie s HELLP syndromem, diagnostikovány patologické průtoky krve placentou. Přes maximální snahu gynekologů bylo nutno těhotenství ukončit císařským řezem. Byl porozen živý zcela nezralý plod 480 g, který žil pouze 22 dnů.

Pacientka je ve svých 40 letech po 12 letech snažení stále bezdětná.

Optimistické ale je, že terapie mepolizumabem je u pacientky efektivní, nadále v ní pokračuje. Po 14 letech bylo možno teprve při terapii přípravkem Nucala dávky systémových kortikosteroidů snížit na polovinu, významně se snížil počet exacerbací a pacientka již nemusela být pro exacerbaci astmatu hospitalizována.

Diskuse

Systémové kortikosteroidy snižují eozinofilii v periferní krvi, proto je nutné, obzvláště u kortikodependentních pacientů, eozinofily vyšetřovat opakovaně. Také u naší pacientky jsme museli toto vyšetření provádět opakovaně, aby byla splněna kritéria anti-IL-5 terapie, z které nyní pacientka výborně profituje.

Existuje lineární vztah mezi úrovní transportu monoklonálních protilátek jako je benralizumab či mepolizumab přes placentu a pokročilostí těhotenství, a proto je pravděpodobné, že potenciální expozice plodu je vyšší ve druhém a třetím trimestru těhotenství. U mláďat opic, kterým byl podáván benralizumab v průběhu březosti, došlo k poklesu počtu eozinofilů.

HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) je velmi vážná komplikace těhotenství s výraznou mortalitou a morbiditou (až 40 %). Příčina a vznik nejsou přesně známy, patrně se jedná o důsledek poškození cévní stěny s mnohočetným postižením orgánů (hlavně jater) a aktivaci krevního srážení. Jedinou kauzální léčbou je ukončení těhotenství, a to zejména při známkách rozvíjejícího se obrazu disseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), abrupci placenty, eklampsii a hypoxii plodu.

Průběh posledního, desátého těhotenství byl při terapii mepolizumabem ve srovnání s předchozími výrazně lepší, pacientka měla asthma bronchiale pod kontrolou, bylo možno snížit dávky systémových kortikosteroidů. Předčasné ukončení těhotenství nesouviselo s nedostatečnou kontrolou asthma bronchiale. Pokud dojde k HELLP syndromu během těhotenství, je velká pravděpodobnost, že se tato komplikace vyskytne i u těhotenství dalšího. Zřejmě jedinou možností mít děti u této ženy je náhradní matka či adopce, jak již bylo původně zhodnoceno na pracovišti reprodukční imunologie.

Závěr

V současné době byl pouze omalizumab zařazen do kategorie bezpečnosti B dle FDA, takže pokud žena otěhotní během léčby tímto lékem a přínosy převažují nad riziky, nemusí být léčba přerušena.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky léčby mepolizumabem či benralizumabem.

V současné době probíhají prospektivní observační studie expozice mepolizumabem a benralizumabem, jejichž hlavním cílem je sledování velkých vrozených vad u živě narozených dětí. Očekává se, že studie s mepolizumabem by měla být ukončena v červenci 2023, studie s benralizumabem v roce 2026.

Literatura

1. Pocket guide for asthma management and prevention. Global Initiative for asthma, 2020. (online: <http://ginasthma.org/documents/1/Pocket-Guide--for-Asthma-Management-and-Prevention>)
2. Namazy, J., Cabana, M. D., Scheuerle, A. E. et al. The Xolair pregnancy registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 135, 2: 407–412, 2015.
3. The Mepolizumab Pregnancy Exposure Study (Study 200870)
4. Haram, K., Svendsen, E., Abildgaard, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 9: 8, 2009.
5. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf)
6. Růžičková Kirchnerová, O., Teřl, M. Diagnostika a léčba plicních nemocí v těhotenství. Semily: GEUM, 2013.
7. Prescribing Information for Nucala (mepolizumab), GlaxoSmithKline. (online: www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF)
8. The Mepolizumab pregnancy exposure study: a VAMPSS post marketing surveillance study of Mepolizumab safety in pregnancy. GSK Study Register. (online: www.gsk-studyregister.com/en/trialdetails/?id=200870)
9. Pfaller-Eiwegger, B. Safety of biologicals in atopic disease during pregnancy. Přednáška na EAACI Congress 2019, 1.–5. června 2019, Lisabon.
10. Backer, V. Methods of managing airway diseases in pregnancy. ERS International Congress 2020 Virtual.
11. Middleton, P. G., Gade, E. J., Aguilera, C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01208-2019>).

MUDR. ALENA ZIMULOVÁ
Ambulance alergologicko-imunologická, Plicní oddělení
Krajská nemocnice T. Bati
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: zimulova@bnzlin.cz

...nyní online

Azelastin s flutikason propionátem u pacientů s alergickou rinitidou a astmatem – snížení rizika exacerbací v reálné klinické praxi

Alergická rýma a průduškové astma jsou považovány za součást alergického syndromu jednotných dýchacích cest. Alergická rýma spolu s atopickou dermatitidou jsou někdy označovány za preastmatické stavy. Prevalence astmatu je více než šestkrát vyšší u pacientů s alergickou rýmou než u pacientů bez ní.^{6,8,9} 15–40 % pacientů s alergickou rýmou má současně asthma bronchiale.¹ Alergická rýma je nejen významným rizikovým faktorem pro rozvoj astmatu, ale může průběh astmatu negativně ovlivňovat.^{2,4} Léčba alergické rinitidy (AR) může zlepšit příznaky AR i astmatu a snížit potřebu užití antiastmatické medikace.^{3,7}

Bylo prokázáno, že pacienti s astmatem a alergickou rinitidou mají častější exacerbace astmatu, užívají více antiastmatik a častěji vyhledávají lékaře (s astmatem) než pacienti bez alergické rýmy.^{10,11}

Léčba alergické rýmy by tak měla vést k lepší kontrole alergického astmatu u pacientů s oběma komorbiditami. Mezi doporučenou léčbu středně těžké a těžké alergické rinitidy je v odborných guidelines zařazena terapie kombinací azelastinu (antihistaminikum) a flutikason propionátu (kortikosteroid) v jednom dávkovači (MPAze/Flu).^{1,2}

V roce 2020 byla publikována studie z reálné klinické praxe ve Velké Británii, která si vzala za cíl posoudit, jak léčba MPAze/Flu u pacientů s alergickou rinitidou a současně astmatem ovlivní riziko exacerbací astmatu a dalších respiračních komplikací.⁶

Dvouletá studie hodnotila data z Optimum Patient Care Research Database (OPCRD). Tato databáze obsahuje záznamy více než 7 milionů pacientů z více než 700 ordinací praktických lékařů ve Velké Británii. Studie sledovala data astmatiků (starších 12 let) s alergickou rinitidou rok předtím a rok poté, co u nich byla započata léčba pomocí MPAze/Flu. Do studie byly zařazeny záznamy o 1 188 pacientech.⁶

Za primární cíl byla stanovena změna počtu akutních respiračních příhod. Ty zahrnují hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti v souvislosti s astmatem, podání perorálních kortikosteroidů, podávání antibiotik pro respirační infekci. Za sekundární cíl byl stanovena změna v četnosti exacerbací astmatu (exacerbace dle definice ATS/ERS¹²). Dále byly hodnoceny úroveň kontroly astmatu, dávka úlevových antiastmatik, průměrná dávka inhalačních kortikosteroidů ad.⁶

V průběhu užívání MPAze/Flu měli pacienti s alergickou rinitidou a astmatem signifikantně snížen počet akutních respiračních příhod. Při srovnání váhy zhoršení a zlepšení (podíl pacientů, kteří se zlepšili a zhoršili a váha této změny) činil rozdíl ve prospěch snížení příhod 5,8 %. Pacienti měli lepší kontrolu astmatu dle RDAC (Risk Domain Asthma Control) (4,4 %, $p=0,0045$), OAC (Overall Asthma Control) (4,1 %, $p=0,0037$) a GINA Control Status (1,6 %, NS). Přestože snížení četnosti exacerbací astmatu nebylo statisticky signifikantní, bylo prokázáno, že o 2,4 % bylo více pacientů, kterým se počet exacerbací snížil oproti těm, kterým se zvýšil ($p=0,3545$). A to za situace, kdy léčba byla zachována na stávající úrovni, nebo snížena – dle kroku GINA (91,4 %), stejně tak výše dávky krátkě působících beta agonistů (o 11,2 % pokles průměrné denní dávky) a inhalačních kortikosteroidů (pokles průměrné denní dávky o 4,8 %).⁶

Autoři studie hodnotí výsledky jako další potvrzení příznivého účinku MPAzeFlu (Dymista, v ČR Dymistin) na kontrolu astmatu u pacientů se současným výskytem alergické rinitidy a astmatu.⁶

Literatura

1. Brožek, J. L., Bousquet, J., Agache, I. et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 140, 4: 950–958, 2017.
2. Bachert, C., Fokkens, W. J., Haahtela, T. et al. (Seberová, E.) ARIA 2019: Doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou v České republice. *Alergie* 22, Suppl. 1: 5–18, 2020.
3. Crystal-Peters, J., Neslusan, Ch., Crown, W. H., Torres, A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 109, 1: 57–62, 2002.
4. Turzíkova, J. Novinky v přístupu k dětskému pacientovi s alergickou rýmou a asthma bronchiale. *Pediatr praxi* 13, 2: 88–94, 2012.
5. Price, D., Klimek, L., Gálffy, G. et al. Allergic rhinitis and asthma symptoms in a real-life study of MP-AzeFlu to treat multimorbid allergic rhinitis and asthma. *Clin Mol Allergy* 18: 15, 2020.
6. De Jong, H. J., Voorham, J., Scadding, G. K. et al. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organ J* 13, 12: 100490, 2020.
7. Azelastin s flutikason propionátem u pacientů s alergickou rinitidou a astmatem. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 18, 1, 2021.
8. Krčmová, I., Novosad, J. Alergická rýma a alergické bronchiální astma, astmatický ekvivalent. *Med praxi* 10, 8–9: 286–290, 2013.
9. Leynaert, B., Neukirch, C., Kony, S. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 113, 1: 86–93, 2004.
10. Ohta, K., Tanaka, H., Tohda, Y. et al. Asthma exacerbations in patients with asthma and rhinitis: Factors associated with asthma exacerbation and its effect on QOL in patients with asthma and rhinitis. *Allergol Int* 68, 4: 470–477, 2019.
11. Magnan, A., Meunier, J. P., Saugnac, C. et al. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy* 63, 3: 292–298, 2008.
12. Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 180, 1: 59–99, 2009.

Pneumónia pri infekcii covid-19 a prebudená pneumotoxicita liekov

Ivan Tudík, Hana Branná, Šárka Chýlková, Renata Konstankiewiczová

Sanatorium Jablunkov, a.s.

Súhrn

Na rozsiahlom rádiologickom náleze sprevádzajúcom pneumóniu pri infekcii covid-19 sa môže podieľať aj pneumotoxicita niektorých liekov na komorbiditu pacienta ako jeden z dôsledkov zložitej interakcie medzi vírusom a hostiteľom. Na pneumotoxicitu musíme myslieť hlavne u niektorých antireumatík (DMARDs – metotrexát, sulfasalazín, mesalazín), antibiotík (dlhodobo podávaný nitrofurantoin), antiarytmík (amiodarón) a u niektorých skupín liekov (inhibítory EGFR). Upozorňujeme na možnosť tvorby antifosfolipidových protilátok u pacientov s infekciou covid-19, čo kompromituje podávanie nových perorálnych antikoagulancií (NOAC). Na pneumotoxicitu myslíme hlavne v prípadoch, ak nedochádza k regresii v rádiologickom náleze v dlhšom časovom horizonte, nález nemá typický charakter alebo dochádza k jeho progresii a zároveň máme zvládnutú sekundárnu superinfekciu. Lieky s malým stupňom pneumotoxicity (napríklad statiny, ACEi) ponechávame v liečbe, ale v individuálnych prípadoch musíme zvážiť prerušenie podávanej terapie. K pôvodnej liečbe je možné sa vrátiť po ukončení infekcie, ale za starostlivejšieho sledovania pacienta.

Summary

Pneumonia in COVID-19 infection and awakened pneumotoxicity of drugs

The pneumotoxicity of some of the patient's comorbidity drugs may also contribute to the extensive radiological findings accompanying pneumonia in COVID-19 infection. Pneumotoxicity, which may be a consequence of the complex interaction between the virus and the host, must be considered mainly for some anti-rheumatic drugs (DMARDs – methotrexate, sulfasalazine, mesalazine), antibiotics (long-term use of nitrofurantoin), antiarrhythmics (amiodarone) and some groups of drugs (EGFR inhibitors). We draw attention to the possibility of the formation of antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 infection, which compromises the administration of new oral anticoagulants (NOAC). We think of pneumotoxicity mainly in cases with no radiological regression in a longer time horizon, where the finding is not typical or its progression occurs, and at the same time we have managed secondary superinfection. Drugs with a low degree of pneumotoxicity (e.g. statins, ACEi) are left in treatment, but discontinuation of therapy should be considered in individual cases. It is possible to return to the original treatment after the end of the infection, but under more careful monitoring of the patient.

Kľúčové slová

- pneumónia
- pneumotoxicita liekov
- covid-19

Keywords

- pneumonia
- pneumotoxicity of drugs
- COVID-19

Úvod

Pneumónia je najzávažnejším prejavom infekcie covid-19 a je dôsledkom interakcie vírusu SARS-CoV-2 s pľúcnyimi tkanivami, krvou, cievami a imunitným systémom pacienta, pričom jeho premrštená a chaotická reakcia (cytokínová búrka, nadmerná akumulácia makrofágov a zápalových buniek), prejavy autoimunity spolu s hyperkoagulačným stavom môžu byť niekedy nebezpečnejšie ako samotná infekcia. Rádiologicky je charakterizovaná obojstranným postihnutím pľúcneho paren-

chýmu, latero-bazálnou distribúciou lézií na skiagrame hrudníka. Časté je dlhé pretrvávajúce reziduálne rádiologické nálezy. Na HRCT pľúc sú typické opacity mliečného skla (GGO) s multifokálnou, periférnou a dorzálnou distribúciou, niekedy obraz „crazy paving“ so zvýraznenými interlobulárnymi a intralobulárnymi líniami, vaskulárnymi dilatáciami, pri dlhšom vývoji sú viditeľné retikulárne, fibrózne zmeny a trakčné bronchiektázie, zriedkavejšie sú aj iné nálezy.³ Infekciou sú ohrození zvlášť pacienti vyššieho veku, ktorí majú často komorbiditu a užívajú celý rad liekov, z ktorých niektoré majú

známy pneumotoxický potenciál.¹¹ CT nález pri postihnutí pľúcneho parenchýmu pri pneumotoxicite nie je špecifický, bývajú zastúpené rôzne vzory, ale relatívne časté sú opacity charakteru mliečneho skla podobne ako pri infekcii covid-19. Tieto lieky sú zverejnené na stránkach www.pneumotox.com, kde sú uvedené jednotlivé pľúcne klinické a rádiologické prejavy pneumotoxicity a tiež častot ich výskytu, od stupňa 1 (veľmi zriedkavé) až po 5 (relatívne časté).² Nad možnosťou, že na rádiologickom obraze participuje okrem pneumónie aj pneumotoxicita niektorého z podávaných liekov, sa musíme zamýšľať hlavne u nálezu, keď:

1. nedochádza k jeho RTG regresii v dlhšom časovom horizonte,
2. nemá typický charakter,
3. dochádza k jeho progresii a zároveň nepredpokladáme alebo máme zvládnutú sekundárnu superinfekciu.

Lieky, u ktorých je pneumotoxicita relatívne častá, je vhodné vysadiť okamžite, u ďalších nie sú jasné odporúčania a preto sa musíme rozhodovať podľa vlastného uváženia. Medzi lieky, u ktorých je pneumotoxicita častá (stupeň 5) a bežne sa s nimi stretávame v praxi, patria niektoré antireumatiká (DMARDs), antiarytmiká a antibiotiká, napríklad metotrexát, amiodarón, nitrofurantoin. Menší stupeň pneumotoxicity vykazujú tiež sulfasalazín a mesalazín. S pneumotoxicitou stupňa 5 sa stretávame tiež u niektorých skupín biologických preparátov ako sú inhibítory TNF alfa a inhibítory EGFR. Zvláštnou skupinou sú statíny a ACE inhibítory, ktoré majú stredne vysoký stupeň pneumotoxicity, ale všeobecne sa odporúča v ich podávaní pokračovať, ak ich mal pacient v liečbe pred infekciou. V prípade prerušenia podávania lieku je možný návrat k pôvodnej medikácii po ústupe infekcie covid-19, ale za starostlivejších kontrol.

Článok je venovaný skráteným kazuistikám pacientov s pneumóniou pri infekcii covid-19, u ktorých sme predpokladali, že na rádiologickom náleze participovala aj pneumotoxicita niektorých liekov a až po ich vysadení došlo k regresii a klinickej úprave. Po každej kazuistike je aj krátka diskusia, aj keď v literatúre a v PubMed je údajov k uvedenej problematike relatívne málo.

Kazuistika 1: metotrexát a sulfasalazín

77-ročný pacient dlhodobo liečený pre reumatoidnú séropozitívnu artritídu (RA) so suspektným postihnutím pľúc, chronickú ICHS, diabetes mellitus (DM) 2. typu a ďalšiu polymorbiditu, prijatý 15. novembra 2020 do spádovej nemocnice pre obojstrannú pneumóniu pri infekcii covid-19 s PCR pozitivitou zo steru. Liečba zahŕňala remdesivír, ATB, kortikoidy, LMWH a pacient bol prepustený do ambulantnej starostlivosti. Pre dýchavicu 4. stupňa musel byť o niekoľko dní rehospitalizovaný, na CT hrudníka boli prítomné opacity charakteru GGO s typickou distribúciou, postihujúce 40 % pľúcneho parenchýmu (obr. 4). Pacient pritom dlhodobo užíval metotrexát a sulfasalazín pre RA, ktoré mu boli ponechané aj v priebehu liečby infekcie covid-19, bral aj prednizón v dávke 10 mg. Pre pretrvávajúcu dýchavicu pri reči a slabosť bol pacient odoslaný na

Obr. 1: Kazuistika 1 – skiagram hrudníka po príchode. Ukončené podávanie metotrexátu a sulfasalazín ponechaný v liečbe



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 2: Kazuistika 1 – progresia nálezu pri ponechaní sulfasalazínu v liečbe



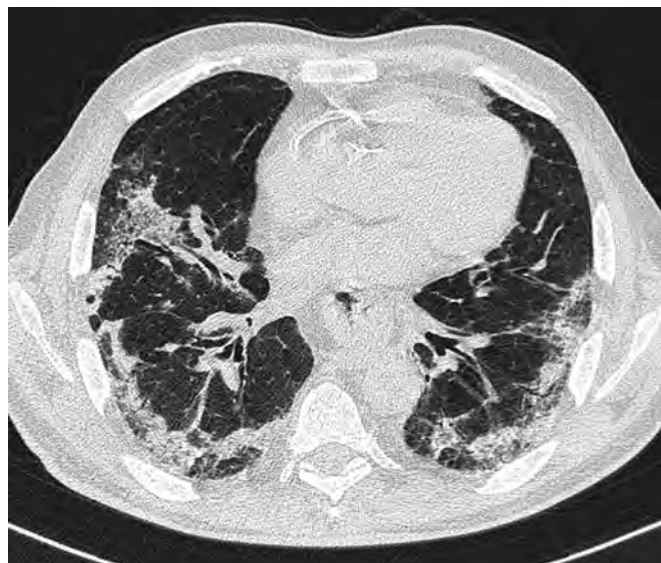
Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 3: Kazuistika 1 – kontrola po 6 týždňoch od ukončenia liečby sulfasalazínom, výrazná regresia



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 4: Kazuistika 1 – CT hrudníka. Opacity mliečneho skla (GGO) v pľúcnom parenchýme, laterálna a dorzálna distribúcia



Zdroj obrázku: archiv autora

ďalšiu liečbu k nám. Na príchodovom skiagrame hrudníka (obr. 1) je nález s charakteristickou distribúciou, stredne rozsiahly. Laboratórne prítomná anémia (Hb 107 g/l), ľahká alterácia hepatálnych transamináz. Okamžite sme ukončili podávanie metotrexátu, zvýšili dávky kortikoidov (metylprednizolón 16 mg), sulfasalazín bol ponechaný v liečbe pre artralgie pri RA. Pri kontrole po mesiaci sme ale zistili progresiu na skiagrame hrudníka (obr. 2), preto sme ukončili aj liečbu sulfasalazínom a mierne zvýšili kortikoterapiu (metylprednizolón 24 mg). Po tejto úprave liečby došlo k výraznému zlepšeniu mobility, ústupu dýchavice a dokonca aj artralgií. Po šiestich týždňoch sme dokumentovali výraznú parciálnu regresiu nálezu, aj keď niektoré ťažkosti pacienta pretrvávali.

Diskusia

Metotrexátová pneumotoxická u RA je relatívne častá, postihuje 0,3 až 12,6 % pacientov, častejšie sa vyskytuje u chorých s preexistujúcou pľúcnou chorobou, starších ako 60 rokov, mužského pohlavia a pacientov s diabetes mellitus.⁸ Všeobecne sa odporúča prerušiť podávanie metotrexátu pri infekcii covid-19. Jeho podávanie v kombinácii a vo vyšších dávkach, u kriticky chorých na elimináciu autoimunity a cytokínovej búrky, je možné považovať za experimentálny postup.¹² U ostatných antireumatík (DMARDs) nie je stanovisko jednoznačné. Niektorí autori odporúčajú ponechať kortikoidy, hydroxychloróchin aj sulfasalazín,⁶ ale iní zase prerušiť podávanie liekov ako sú sulfasalazín, metotrexát, leflunomid, imunosupresívne lieky a biologických preparátov iných ako IL-6 receptor inhibítory a JAK inhibítory.¹⁰ Na druhej strane sa skúmal liečivý efekt niektorých antireumatík, ktoré boli používané priamo na liečbu infekcie covid-19 (hydroxychloróchin a tocilizumab). Naša kazuistika a skúsenosti svedčia pre prerušenie podávania metotrexátu aj sulfasalazínu pri terapii infekcie covid-19.

Kazuistika 2: statíny (rosuvastatín)

Pacient, muž, 63 rokov, ktorý prekonal rozsiahlu obojstrannú pneumóniu pri infekcii covid-19 s PCR pozitivitou zo steru zo dňa 5. novembra 2020. Bol prijatý a izolovaný na spádovom internom oddelení, liečba štandardná (LMWH, kortikoidy, ATB – klaritromycín, cefotaxím, oxygenoterapia), ďalej užíval rosuvastatín 10 mg, fenofibrát, allopurinol a po čiastočnom klinickom zlepšení, ale s pretrvávajúcim RTG nálezom, bol pacient odoslaný do ambulantnej starostlivosti. Naďalej užíval prednizón 5 mg. Klinicky pretrvával kašeľ, mierna dýchavica a pridružili sa hemoptýzy, preto po mesiaci od vzniku choroby bol pacient odoslaný spádovým pneumológom k nám s akútnym

Obr. 5: Kazuistika 2 – pretrvávajúce rozsiahle nálezy po pneumónii pri covid-19 infekcii (deň 31), menej typická distribúcia (postihnutie viac horných a stredných pľúcnych polí)



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 6: Kazuistika 2 – parciálna regresia nálezu týždeň po vynechaní statínu (deň 37)



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 7: Kazuistika 2 – kontrola po dvoch mesiacoch od prerušenia podávania statínu



Zdroj obrázku: archív autora

post-covid syndrómom. Na skiagrame hrudníka pretrvával rozsiahly obojstranný nález (obr. 5, deň 31), ktorý nebol úplne typický pre infekciu covid-19, CRP bolo 5 mg/l. V deň prijmu bolo ukončené podávanie rosuvastatínu, ľahko navýšené dávky kortikoidov (metylprednizolón 8 mg) a pridané hemostyptiká. Po týždni liečby hemoptýzy vymizli a na skiagrame hrudníka sme konštatovali jednoznačnú regresiu nálezů (obr. 6, deň 37). Fiberbronchoskopicky boli voľné bronchy, bez známk malignity, nápadná však bola difúzne zmnožená a dilatovaná kapilárna sieť v priedušnici a v bronchiálnom strome obojstranne. Pre podozrenie na vaskulitídu boli odobrané autoprotilátky (ANA, ENA, a-dsDNA, ANCA), ktoré však boli negatívne. Ďalší priebeh bol priaznivý a po dvoch mesiacoch došlo k výraznej rádiologickej regresii s minimálnym reziduálnym nálezom, podávanie kortikoidov bolo ukončené. Pre pneumotoxicitu rosuvastatínu svedčila veľmi rýchla regresia nálezů a ústup hemoptýz po jeho vynechaní.

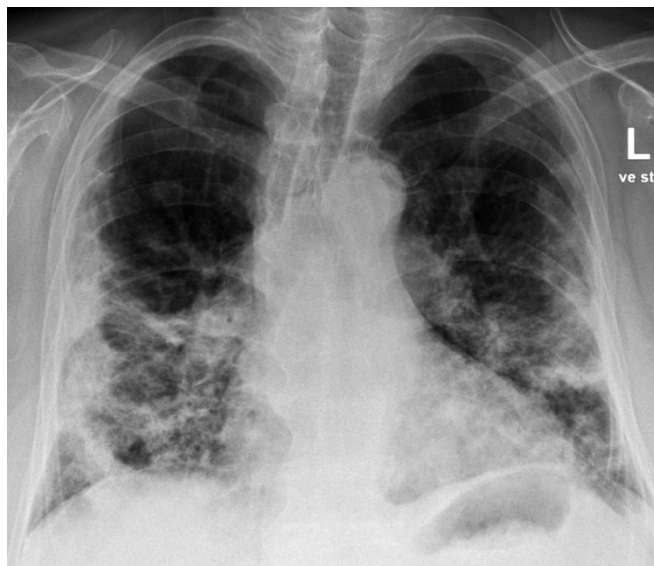
Diskusia

Statíny sa radia medzi lieky so stredným stupňom pneumotoxicity (stupeň 3), samotný rosuvastatín má stupeň 1. Všeobecne sa odporúča pokračovať v ich užívaní u pacientov, ktorí boli na liečbe pred infekciou covid-19. Výsledky štúdií, ktoré sledovali uvedenú problematiku, nie sú jednoznačné. Francúzska štúdia ukázala horšie výsledky liečby u pacientov s covid-19 a diabetes mellitus 2. typu užívajúcich statíny ako u pacientov, ktorí ich neužívali (28-dňová mortalita: 23,9 % vs. 18,2 %; $p < 0,001$).⁴ Naopak dve čínske štúdie poukázali na nižšiu 28-dňovú mortalitu u pacientov s infekciou covid-19, ktorí statíny užívali oproti tým, ktorí ich nebrali (5,2 % vs. 9,4 a 2,4 % vs. 3,7 %).^{7,14} Záver metaanalýzy 13 štúdií je neutrálny, štúdia nezaznamenala rozdiely vo výsledkoch medzi pacientmi užívajúcimi alebo neužívajúcimi statíny.¹³ Uvedená kazuistika a tiež tri iné naše prípady svedčia pre možnosť, že pneumotoxická statínov sa môže podieľať na rádiologickom náleze pri infekcii covid-19.

Kazuistika 3: nové perorálne antikoagulancia (NOAC) a antifosfolipidové protilátky (AFP)

Pacient, 60-ročný muž, s pozitívnou rodinnou anamnézou (otec zomrel na pľúcnu embóliu), s hypertenzívnou chorobou, prekonanou pľúcnou embolizáciou pred dvomi rokmi, vedený ako trombofilný stav s nutnosťou doživotného užívania NOAC. Bol prijatý na spádové interné oddelenie pre infekciu covid-19 s rozsiahlou obojstrannou pneumóniou s pozitívou PCR zo steru zo dňa 22. decembra 2020. V úvode hospitalizácie mal vysoké CRP (312 mg/l), prekonal paroxysmálnu fibriláciu

Obr. 8: Kazuistika 3 – nález rozsiahlej obojstrannej pneumónie pri infekcii covid-19 (deň 12). Typická distribúcia



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 9: Kazuistika 3 – výrazná parciálna regresia nálezů (deň 54)



Zdroj obrázku: archív autora

predsení, liečený naďalej NOAC (rivaroxaban), antibiotikami, rekonvalescentnou plazmou, inozínom pranobex (Isoprinosine), oxygenoterapiou. K nám bol odoslaný v 11. deň od PCR pozitIVITY, pre pretrvávajúce dýchavice po minimálnej námahe a dráždivého kašľa. Na príchodovom skiagrame hrudníka (obr. 8) je naďalej rozsiahly nález s typickou distribúciou. U pacienta sme vykonali vyšetrenie AFP, z ktorých vyšiel anti- β 2-glykoprotein IgM mierne pozitívny – 7 U/ml (norma je do 5 U/ml), ostatné AFP boli negatívne. Vzhľadom na závažnosť stavu sme ukončili liečbu NOAC, nasadili LMWH (nadroparín) v terapeutických dávkach, podávali sme kortikoidy – Dexamed 8 mg i.v., neskôr metylprednizolón 8 mg p.o., pre výraznú sínusovú bradykardiu bolo ukončené podávanie beta-blokátoru. Klinický stav sa postupne zlepšoval, avšak ešte mesiac po vzniku infekcie pretrvával intenzívny dráždivý kašeľ, preto bola menená hypotenzívna liečba s vynechaním ACEi (perindopril). Pacient bol postupne mobilnejší, rehabilitoval, zvyšoval záťaž a kašeľ ustúpil. Pred prepustením sme dokumentovali výraznú parciálnu regresiu nálezu (obr. 9), podľa funkčného vyšetrenia pľúc pretrvávala ľahká porucha difúznej kapacity pľúc, laboratórne boli AFP už negatívne, vrátili sme sa preto k podávaniu rivaroxabanu.

Diskusia

Infekciu covid-19 môže sprevádzať pozitivita AFP.^{5,9,15} NOAC sa bežne podávajú na prevenciu a liečbu koagulopatie pri infekcii covid-19, ale neodporúča sa používať ich u pacientov s antifosfolipidovým syndrómom.¹ Zo štúdie skúmajúcej výskyt AFP u 56 pacientov s infekciou covid-19 bol prítomný lupus anticoagulant (LAC) u 45 % pacientov, anticardiolipín (aCL) and anti- β 2-glykoprotein I (a β 2GPI) u 10 % pacientov.⁹ Klinický význam zvýšených AFP u infekcie covid-19 nie je úplne jasný, môže sa jednať o falošnú pozitivitu, napriek tomu sa nedá úplne vylúčiť, že participujú na hyperkoagulačnom stave, a preto je vhodnejšie v indikovaných prípadoch podávať LMWH miesto NOAC. U pacienta sme supponovali aj dráždivý kašeľ pri ACEi, preto sme nahradili preparát inou kombináciou liekov.

Literatúra

1. Databáze liekú. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010. (online: www.sukl.cz)
2. Pneumotorax. (online: www.pneumotox.com)
3. Awulachew, E., Diriba, K., Anja, A. et al. Computed tomography (CT) imaging features of patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Radiol Res Pract* 2020; 1023506, 2020.
4. Cariou, B., Goronflot, T., Rimbert, A. et al.; CORONADO investigators. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab* 47, 2: 101202, 2021.
5. Connell, N. T., Battinelli, E. M., Connors, J. M. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*, 2020.
6. Dumusc, A., Dan, D. Rheumatology and COVID-19. *Rev Med Suisse* 16, 691–692: 831–834, 2020.
7. Fan, Y., Guo, T., Yan, F. et al. Association of statin use with the in-hospital outcomes of 2019 – coronavirus disease patients: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 7: 584870, 2020.
8. Fragoulis, G. E., Nikiphorou, E., Larsen, J. et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)* 6: 238, 2019.
9. Harzallah, I., Debliquis, A., Drénou, B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 18, 8: 2064–2065, 2020.
10. Kow, C. S., Hasan, S. S. Pharmacotherapeutic considerations for systemic rheumatic diseases amid the COVID-19 pandemic: more questions than answers. *Drugs Ther Perspect* 1–5, 2020.
11. Koleč, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf, 2017.
12. Safavi, F., Nath, A. Silencing of immune activation with methotrexate in patients with COVID-19. *J Neurol Sci* 415: 116942, 2020.
13. Scheen, A. J. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes Metab* 47, 6: 101220, 2020.
14. Zhang, X. J., Qin, J. J., Cheng, X. et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab* 32, 2: 176–187, 2020.
15. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382, 17: e38, 2020.

PRIM. MUDR. IVAN TUDÍK
Sanatorium Jablunkov, a.s.
Jablunkov 442
739 91 Jablunkov

SLIT tablety RAGWIZAX efektivní také v léčbě dětí s alergickou rinokonjunktivitidou a astmatem

RAGWIZAX je SLIT terapie indikovaná k léčbě alergické rinitidy vyvolané pylem ambrosie (s nebo bez konjunktivitidy), bez ohledu na užívání symptomatické terapie. Je určena pro léčbu dospělých pacientů a dětí od 5 let. Terapie by měla být zahájena nejméně 12 týdnů před očekávaným začátkem pylové sezóny a pokračovat po celou sezónu. Mezinárodní doporučení uvádějí tříleté období léčby k dosažení modifikace onemocnění. Perorální lyofilizát se podává jednou denně pod jazyk.⁵

V klinických studiích fáze III prokázal RAGWIZAX efektivitu v léčbě ambrosií vyvolané alergické rinitidy a konjunktivitidy při dobré toleranci léčby. Schéma programu klinických studií jsme představili v minulém čísle našeho časopisu⁴, aktuálně prezentujeme výsledky klinického zkoušení u dětských pacientů, kterému se věnovala studie s kódovým označením P008.

Tato mezinárodní, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotila bezpečnost a efektivitu léčby pomocí SLIT tablet RAGWIZAX u dětí s alergickou rinokonjunktivitidou indukovanou pylem ambrosie.¹⁻³

Zařazeno bylo 1 025 dětí ve věku 5–17 let s alergickou rinitidou a konjunktivitidou indukovanou pylem ambrosie. 77,7 % bylo senzitivováno na více alergenů. Byli zařazeni pacienti s astmatem (42,7 %) i bez něj, s FEV₁ 80 % n.h. a vyšší. Randomizováni byli 1 : 1 k léčbě pomocí 12 SQ-Amb SLIT tablet nebo placebo a léčeni po 28 týdnů. Symptomatická léčba k úlevě od příznaků byla povolena v obou ramenech studie.¹⁻³

Primárním cílem studie bylo kombinované skóre příznaků (TCS, total combined score), jež bylo složeno z každodenního skóre symptomů (DSS, daily symptom score) a každodenního skóre medikace (DMS, daily medication score) průměrovaného pro období vrcholu sezóny pylu ambrosie.¹⁻³

Ve vztahu k astmatu byl hodnocen počet inhalací krátce působících beta₂-agonistů (SABA) za den a četnost nočního buzení pro astma symptomy, jež si vyžádalo podání SABA (týdně) během celé a taky vrcholící pylové sezóny.¹⁻³

Relativní zlepšení TCS v rameni užívajícím SLIT tablety (oproti placebové větvi) činilo 38,3 % (95% CI 46–29,7, $p < 0,001$) během vrcholu sezóny a 32,4 % (95% CI 40,7–23,3, $p < 0,001$) během celé pylové sezóny. Obdobné výsledky ukázalo také samostatné hodnocení DSS a DMS (-35,4 %, resp. -47,7 % pro vrchol sezóny).^{1,2}

Při sledování četnosti užití SABA a četnosti nočního buzení prokázal RAGWIZAX schopnost snížit potřebu užití SABA (oproti rameni s placebem) o 68,1 % (95% CI 87,6–39, $p = 0,002$) a četnost nočního buzení o 75,1 % (95% CI 99,3–35,2, $p = 0,017$).^{1,2} Denní skóre symptomů astmatu bylo sníženo v intervenované skupině o 30,7 % ($p < 0,02$).³

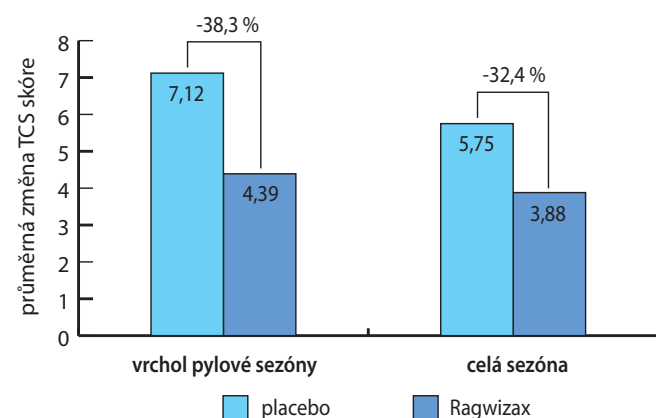
Nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s astmatem, nebo anafylaxe.¹⁻³

Studie ukázala, že RAGWIZAX i u dětí je schopen signifikantně zlepšit symptomy alergické rinokonjunktivitidy, zlepšuje kontrolu astmatu a snižuje nutnost užívání úlevové medikace na alergickou rinokonjunktivitidu a astma.

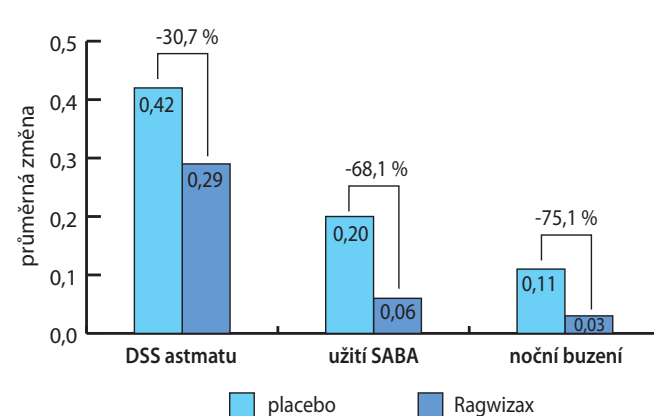
Literatura

- Bernstein, D. I., Nolte, H., Nelson, H. S. et al. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tablet from a large trial in children with allergic rhinoconjunctivitis. Abstract of European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress, 6.–8. 6. 2020. Allergy 75, S109: 77, 2020.
- Efficacy and safety study of RAGWITEK (MK-3641) in children with ragweed-induced rhinoconjunctivitis with or without asthma (MK-3641-008). NCT02478398. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 19. 5. 2021]
- Nolte, H., Bernstein, D. I., Nelson, H. S. et al. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tablet in children with allergic rhinoconjunctivitis in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract 8, 7: 2322–2331, 2020.
- Účinná terapie alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané alergenem ambrosie. Výsledky klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost léčby. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 1: 33–34, 2021.
- RAGWIZAX 12 SQ-Amb perorální lyofilizát. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 19. 5. 2021]

Obr. 1: Ovlivnění TCS skóre^{1,3}



Obr. 2: Výsledky sekundárních cílů studie^{1,3}



Everio Airmaster a Veriflo

Společnost Zentiva rozšiřuje portfolio přípravků obsahujících fixní kombinaci salmeterol/flutikason propionát

Cílem léčebné strategie astmatu je dle aktuálních klinických doporučení dosažení a udržení plné kontroly příznaků, zabránění budoucím rizikům, tj. kontrolu nad reziduální aktivitou nemoci, a zabránění nežádoucím účinkům farmakoterapie.⁶

Základem farmakoterapie jsou kontrolující/preventivní antiastmatika, v nichž dominantní roli hrají inhalační kortikosteroidy. Aktuální stav poznatků ukazuje, že přidání inhalačních beta₂-agonistů s dlouhodobým účinkem (LABA, U-LABA) k nízkým a středně vysokým dávkám IKS ve většině případů zlepšuje kontrolu lépe než navyšování dávek IKS.⁶

Studie GOAL byla první klinickou studií, která hodnotila kontrolu astmatu jako primární cíl za použití společného kompozitu sledování PEF, užití záchranné medikace, symptomů, nočního buzení, exacerbací, četnosti návštěv pohotovosti a s léčbou spojenými nežádoucími účinky. Přinesla tak komplexní pohled na to, co obnáší kontrola astmatu a v konečném důsledku její výsledky přinesly také změnu doporučených postupů pro terapii astmatu. Úroveň kontroly odpovídající tehdejšímu kritériu GINA byla označena za dobrou kontrolu, testována byla i možnost dosažení kontroly úplné/totální (totally controlled asthma).⁵

Studie GOAL byla jednoletá, randomizovaná a dvojitě zaslepená studie, srovnávající účinnost a bezpečnost stupňovitých dávek fixní kombinace salmeterolu/flutikason propionátu ve srovnání se samotným flutikasonem na dosažení předem definovaných kritérií kontroly astmatu, které byly definovány jako nekontrolované astma, dobře kontrolované astma a astma pod totální kontrolou. Závěry ukázaly, že u většiny nemocných s nedostatečně kontrolovaným astmatem je možno při aktivním vedení léčby monitorované podle více parametrů dosáhnout

kontroly dobré nebo úplné. Kontroly nemoci bylo dosaženo významně častěji a také rychleji ve skupině užívající kombinaci salmeterolu s flutikason propionátem oproti léčbě samotným IKS.⁵

Ve všech terapeutických skupinách (bez ohledu na předchozí terapii) dosáhlo po roce dobré kontroly astmatu 71 % pacientů léčených fixní kombinací a 59 % na flutikasonu, totální kontroly pak 41 % na fixní kombinaci a 28 % na samotném salmeterolu.^{1,5}

Kritéria pro hodnocení kontroly astmatu doznala od roku 2004 změn. Po rekalkulaci na nová kritéria GINA by byly výsledky studie GOAL následující. U pacientů dosud neléčených IKS bylo dosaženo plné nebo částečné kontroly u 91 % vs. 85 % (kombinace vs. samotný flutikason, $p=0,003$), u pacientů dosud na nízké dávce IKS šlo o 86 % vs. 82 % ($p=0,07$) a u pacientů dosud léčených středními dávkami IKS pak 76 % vs. 66 % ($p<0,001$). Pokud bychom samostatně hodnotili pouze dosažení totální kontroly, jednalo by se u pacientů dosud neléčených IKS o 64 % vs. 56 % ($p=0,005$), u pacientů dosud na nízké dávce IKS o 59 % vs. 41 % ($p<0,001$) a u pacientů dosud na středních dávkách IKS pak o 40 % vs. 22 % ($p<0,001$).³

Dnešní terminologii klasifikace astmatu podle úrovně kontroly vycházející z mezinárodních doporučení GINA, jež se pochopitelně odráží i do českých guidelines léčby astmatu, ukazuje tabulka 1.

Lékaři v České republice mají k dispozici pro léčbu astmatu hned několik fixních kombinací IKS + LABA nebo LAMA. Fixní kombinace flutikason propionátu a salmeterolu patří ke kombinacím, které jsou indikovány jak v léčbě astmatu, tak v určitých silách také k léčbě CHOPN.⁸

Tab. 1: Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly⁶

Posouzení aktuální klinické kontroly (za čtyři poslední týdny)					
úroveň kontroly	anamnestická data				funkce plic
	denní příznaky	omezení aktivity	noční příznaky, event. buzení	potřeba úlevových léků	spirometrie – FEV ₁
astma pod plnou kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2x týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2x týdně)	normální
astma pod částečnou kontrolou	nesplnění 1–2 znaků plné kontroly				<80 % náležité hodnoty nebo osobní nejlepší hodnoty
astma pod nedostatečnou kontrolou	nesplnění více než 2 znaků plné kontroly				

Tab. 2: Dostupnost fixní kombinace salmeterol + flutikason propionát v přípravcích Zentiva

název	síla	forma podání	indikace
Veriflo	25 µg/50 µg	inh sus pss	asthma bronchiale
Veriflo	25 µg/125 µg	inh sus pss	asthma bronchiale
Veriflo	25 µg/250 µg	inh sus pss	asthma bronchiale
Everio Airmaster	50 µg/100 µg	inh plv dos	asthma bronchiale
Everio Airmaster	50 µg/250 µg	inh plv dos	asthma bronchiale
Everio Airmaster	50 µg/500 µg	inh plv dos	asthma bronchiale/CHOPN

Na jaře letošního roku představila společnost Zentiva přípravek Everio Airmaster. O jeho dostupnosti jsme informovali v minulém čísle našeho časopisu.⁷ Jedná se o fixní kombinaci salmeterolu + flutikason propionátu v práškovém inhalátoru. K dispozici je v kombinaci 50/100 µg, 50/250 µg a 50/500 µg. Indikován je k pravidelné léčbě astmatu i CHOPN. V případě astmatu je určen pacientům s nedostatečnou kontrolou astmatu, kteří jsou dosud léčeni IKS a krátce působícím beta₂-mimetikem dle potřeby, nebo pacientům s již adekvátně kontrolovaným astmatem, kteří již užívají IKS + LABA. V případě CHOPN se jedná o indikaci k symptomatické léčbě pacientů s CHOPN s prebronchodilatační FEV₁ pod 60 % n.h a s anamnézou opakujících se exacerbací. Určen je dospělým a dětem od 12 let.^{2,8}

Aktuálně připravuje společnost Zentiva doplnit portfolio této kombinace účinných látek o přípravek Veriflo. Veriflo obsahuje také salmeterol + flutikason propionát, je však dostupný v podobě suspenze v tlakovém obalu a k dispozici bude v silách 25/50 µg, 25/125 µg a 25/250 µg. Půjde tak o nejširší škálu sil této fixní kombinace od jednoho výrobce. Veriflo by mělo být dostupné v plné úhradě, bez doplatku pacienta.

Veriflo je určen výlučně k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu (tedy vzhledem k obsahu účinné látky nikoliv CHOPN), kdy je v souladu s klinickými doporučeními vyžadována terapie kombinací dlouhodobě působícím beta₂-agonistou a inhalačním kortikoidem. Jde tedy o pacienty dosud léčené IKS + SABA, jejichž astma není dostatečně touto léčbou kontrolováno, nebo o pacienty s již adekvátně kontrolovaným astmatem při léčbě IKS + LABA.¹

Dávka přípravku by měla být titrována na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky pod kontrolou. Standardní doporučená dávka pro dospělé a děti od 12 let je dvě inhalace 25/125 µg nebo 25/250 µg denně.¹

Veriflo 25/50 µg je k dispozici také pro léčbu dětí od 4 let věku. Doporučená dávka Veriflo u dětí od 4 let jsou dvě inhalace 25/50 µg dvakrát denně, maximální povolená dávka flutikason

propionátu u této věkové skupiny při podání Veriflo je 100 mikrogramů dvakrát denně.¹

Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla tohoto kombinovaného přípravku podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu. Alternativně pacientům potřebujícím dlouhodobě působícím beta₂-agonisty může být přípravek Veriflo titrován na dávku podávanou jednou denně, která by odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků by měla být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne by dávka měla být podána ráno.¹

Literatura

1. Veriflo 25 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu. Souhrn údajů o přípravku. (online www.sukl.cz) (cit. 20. 5. 2021)
2. Everio Airmaster 50 mikrogramů/100 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci. Everio Airmaster 50 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci. Everio Airmaster 50 mikrogramů/500 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku. (online www.sukl.cz) (cit. 20. 5. 2021)
3. Bateman, E. D., Busse, W., Pedersen, S. E. et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 123, 1: 57–63, 2019.
4. Bateman, E. D., Bousquet, J., Keech, M. L. et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 29: 56–62, 2007.
5. Bateman, E. D., Boushey, H. A., Bousquet, J. et al., GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 836–844, 2004.
6. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily, GEUM, 2015.
7. Nový práškový inhalátor Everio Airmaster pro léčbu astmatu a CHOPN. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 1: 12, 2021.
8. Pomocník alergologa a pneumologa 2021. Semily: GEUM, 2021.
9. Kasl, M., Pohunek, P. Je možné dosáhnout úplné kontroly astmatu? Gaining Optimal Asthma Control Study (GOAL). *Remedia* 15, 1: 93–101, 2005.

Dionýz Blaškovič

2. 8. 1919 – 17. 11. 1998

Kapitoly z histórie

Dionýz Blaškovič bol priekopníkom slovenskej virológie, bakteriológie, ale mimo iné aj pedagóg, publicista a presvedčený antifašista. Zameriaval sa na problémy patogenézy, biochemických vlastností baktérií, diagnostiku vírusových nákaz, ekológiu vírusu chrípky a klieštovej encefalitídy.¹ Bol tiež priekopníkom interdisciplinárneho výskumu v rámci slovenskej biológie.²

Dionýz Blaškovič sa narodil 2. augusta 1913 v Jablonici, v Senickom okrese.⁴ Vyrastal v rodine učiteľa, v historickom prostredí Banskej Štiavnice, kde aj navštevoval strednú školu.² Za vysokoškolské štúdium si zvolil medicínu na Univerzite Karlovej v Prahe.¹ Už počas tohto štúdia začal pracovať v Bakteriologicko-sérologickom ústave medicínskej fakulty Karlovej univerzity, kde stretol doktora F. Patočku a docenta I. Málka, ktorí ho inšpirovali k jeho neskoršej kariére. Mladého Dionýza najviac priťahovala práve bakteriológia, pretože v danej dobe boli práve infekčné choroby hlavnou príčinou úmrtnosti. V medicíne sa vtedy len postupne uplatňovali nové biochemické a bakteriologické metódy.² Štúdium medicíny v Prahe ukončil Dionýz Blaškovič v roku 1937.⁴

Po promócii plánoval Blaškovič svoju ďalšiu budúcnosť na Bakteriologicko-sérologickom ústave Univerzity Karlovej v Prahe. Musel však nastúpiť na základnú vojenskú službu na rodnom Slovensku. Počas nej sa mu naďalej darilo udržiavať si kontakt s lekárskou fakultou a nejaký čas pôsobil v bakteriologickom laboratóriu v Bratislave.² V roku 1939, doktor Ivan Stodola (1888–1976), rodák z Liptovského Mikuláša a popredný organizátor zdravotníctva na Slovensku, vybudoval Štátny zdravotný ústav, ako organizačnú základňu pre rozvoj preventívnej zdravotníckej práce na území vtedajšieho Slovenského štátu. V tomto ústave zriadil samostatné oddelenia pre výrobu sér a očkovacích látok, farmakológie, mikrobiológie, sociálnej hygieny a epidemiológie, balneológie, výskumu potravín i parazitológie. Vedúci jednotlivých oddelení zohrali neskôr rozhodujúcu úlohu pri formovaní a uplatňovaní vymenovaných preventívnych odborov v Slovenskom národnom povstaní, aj po oslobodení. Medzi nimi bol, ako neskorší vedúci ústavu mikrobiológie, aj doktor Dionýz Blaškovič.³

Do novej funkcie, v bakteriologickom ústave v Bratislave, nastúpil 1. júna 1939, v pozícii asistenta profesora Muchu. Počas pôsobenia v ústave pomohol zriadiť Štátnu bakteriologicko-diagnostickú stanicu. Z nej neskôr vznikol Štátny zdravotno-sociálny ústav, pobočka Banská Bystrica. Počas SNP pôsobil vo funkcii hygienika povstaleckej armády. V tomto období sa Blaškovičovi podarilo úspešne bojovať proti epidémii dyzentérie, ktorá vypukla v Blatnickej doline, za čo mu boli udelené prvé vyznamenania.² Po skončení vojny, v roku 1945, sa stal Dionýz

Blaškovič docentom mikrobiológie.⁴ Rozhodol sa však získať nové vedomosti a praktické skúsenosti v zahraničí a požiadal o štipendium v rámci Rockefellerovej nadácie v USA. Na rok nastúpil na Michiganskú univerzitu, k profesorovi Francisovi, kde sa cielene začal zaujímať o virológiu. Po návrate z USA, v roku 1948, vybudoval virologické pracovisko v rámci Štátneho zdravotno-sociálneho ústavu.² V tom istom roku sa Dionýz Blaškovič stal aj profesorom mikrobiológie na lekárskej fakulte v Bratislave. V roku 1953 bol zriadený samostatný Virologický ústav ČSAV a práve Blaškovič bol, ako kompetentný odborník, menovaný za jeho riaditeľa.⁴ Tento ústav si veľmi rýchlo získal uznanie doma i v zahraničí.²

Pod vedením Dionýza Blaškoviča sa v ústave virológie rozpracovala zaujímavá koncepcia prírodných ohniskových nákaz a s nimi spojených ekologických problémov vírusov a vírusových ochorení. Nasledoval objav prenosu vírusu klieštovej encefalitídy kozím mliekom, v tzv. Rožňavskej epidémii. Vedecký tím okolo profesora Blaškoviča získal významné poznatky o štruktúre, antigénnych vlastnostiach, imunológii a mechanizme prenosu klieštovej encefalitídy. Blaškovič aj významne prispel k štúdiu premenlivosti vírusu chrípky. Venoval sa dopodrobna aj herpetickým vírusom, ich patogenéze, perzistencii či latencii. Objavil herpetický vírus hlodavcov. V ústave podporoval štúdium rastlinných vírusov, rickettsií, chlamýdií, štúdium antivírusových látok a nešpecifickej protívirusovej imunity, ale aj štúdium genetiky a molekulárnej biológie vírusov. V neskoršom veku sa zaujímal hlavne o evolučnú a komparatívnu virológiu.² Stal sa autorom a spoluautorom vyše 250 vedeckých prác a okolo 300 populárno-vedeckých článkov.¹ Niektoré zdroje dokonca uvádzajú až okolo 500 populárnych článkov (biography.hiu.cas.cz). Medzi najvýznamnejšie vedecké práce Dionýza Blaškoviča patria *Laboratórne metódy vo virológii*, vydané v roku 1954 a *Kolobeh vírusov*, vydaný v roku 1963, ktoré boli vysoko hodnotené aj v zahraničí.⁴

Dionýz Blaškovič získal za svojho života mnoho významných ocenení a členstiev v prestížnych inštitúciách, vrátane ČSAV i zahraničných vedeckých organizácií. V roku 1951 získal štátnu cenu a v roku 1953 socialistický Řád práce.⁴ Okrem najvyšších československých vyznamenaní získal v roku 1956 aj medailu Maxa Plancka a Pasteurovu pamätnú medailu.¹ Bol členom početných vedeckých spoločností vrátane zahraničného členstva akadémie vied v New Yorku, expertom WHO pre oblasť vírusových nákaz a jedno volebné obdobie dokonca vykonával funkciu generálneho sekretára Medzinárodnej rady vedeckých zväzov (ICSU).² Pôsobil aj ako publicista, redaktor časopisu *Acta Virologica*.¹ Časopis, ktorý vychádzal v anglickom a ruskom jazyku, založil v roku 1957 s ruským akademi-

kom A. A. Smorodintsevom. Po roku 1968 bol tento časopis takmer jedinou možnosťou publikovania pre pracovníkov Virologického ústavu ČSAV. Od roku 1990 vychádza už len v anglickom jazyku.²

Nepretržitá bola aj Blaškovičova práca v oblasti pedagogiky a výchovy nových vedeckých pracovníkov. V roku 1968 založil prvú katedru všeobecnej a aplikovanej virológie na Prírodovedeckej fakulte UK, pri Virologickom ústave, na ktorej ako profesor sám prednášal. Pripravil pre študentov aj prvé slovenské skriptá a učebnicu virológie. Vo svojom ústave organizoval aj postgraduálne kurzy Medzinárodnej organizácie pre výskum bunky (ICRO), na ktorých sa školili mladí virológovia z celého sveta.² Vo funkcii riaditeľa Virologického ústavu ČSAV pôsobil do roku 1978.⁵

Dionýz Blaškovič zomrel 17. novembra 1998 v Bratislave.¹ Bol jedným z najvýznamnejších slovenských virológov a jeho práca si získala obrovský ohlas po celom vedeckom svete. Posunul virológiu vo vtedajšom Československu na špičkovú, svetovú úroveň a na Slovensku sa zaslúžil na tejto úrovni aj o jej univerzitnú výučbu. Svojimi objavmi v oblasti vírusových epidémií chrípky a bakteriálnych infekcií encefalitídy, týfusu či rickettsií alebo chlamýdií významne prispel aj do rozvoja ochrany verejného zdravia na našom území.

Literatúra

1. Blaškovič. (online: <https://www.trnava-vuc.sk/sk/dionyz-blaskovic/>) [cit. 26. 01. 2021]
2. Dionýz Blaškovič. Regionálny úrad verejného zdravotníctva Banská Bystrica. (online: https://www.vzbb.sk/sk/historia/blaskovic_dionyz_zivotopis.pdf) [cit. 26. 01. 2021]
3. Junas, J., Bokesová-Uherová, M. Dejiny medicíny a zdravotníctva. Martin: Osveta, 1985.
4. Junas, J. Průkopníci medicíny. Praha: Avicenum, 1977.
5. Kučera, M. Blaškovič Dionýz. (online: http://biography.hiu.cas.cz/Personal/index.php/BLA%C5%A0KOVI%C4%8C_Dion%C3%BDz_2.8.1913-17.11.1998) [cit. 26. 01. 2021]

MUDR. PETER VYŠEHRADSKÝ

Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
Malá Hora 11149/4B
036 01 Martin
e-mail: vysehradsky3@jfmed.uniba.sk

...nyní online

Kazuistiky jsou online

Ráda bych navázala na editorial šéfredaktora a podrobněji našim čtenářům představila nový projekt Nakladatelství GEUM. Kazuistiky mají nově i svou online podobu, kterou naleznete na adrese www.kazuistiky.cz. Zeptala jsem se Kláry Novákové ze sekce nových médií našeho nakladatelství, na co by chtěli nalákat čtenáře stávajícího tištěného časopisu. Kláro, nabízí nová platforma časopisu stejný obsah jako tištěná verze, nebo zde najdeme i něco navíc?

Elektronická verze nám pochopitelně přináší nové možnosti rozšíření obsahu časopisu. Oproti tištěným číslům můžeme být aktuální v čase a pružně reagovat na vývoj situace v oboru. Náš tým zkušených redaktorů aktivně pracuje na monitoringu novinek v oblasti klinických studií, informujeme o nových léčebných formách či schválených indikacích...

V neposlední řadě sledujeme odborné akce (v současnosti pořádané především online formou, která umožňuje pořadatelům spoustu nenadálých změn) a v aktuálním režimu přinášíme informace o formě, místě a termínech konání.

Naší snahou je zachytit a zpracovat co možná nejvíce relevantních odborných informací aktuálních v danou dobu.

Předpokládám, že čtenáři rozšíření obsahu a jeho aktuálnost ocení. Co bylo ale důvodem vzniku nové platformy časopisu? A mohou se i čtenáři podílet na obsahu a podobě eKazuistik?

Důvodem vzniku nové platformy byla samozřejmě změna situace. SARS-CoV-2 prostě změnil vše, na co jsme doposud byli zvyklí. Ačkoliv se jedná převážně o negativní změny, v mnohém nás tato situace ale posunula, donutila nás rozhlédnout se a zamyslet. Je tohle vše, co umíme? Můžeme nabídnout sobě i ostatním něco nového? A bylo to tu, žijeme online, publikujeme online. A když online, tak se vším všudy.



Pokud chcete číst ještě více článků a informací z oboru, navštivte naše stránky. Věřím, že se stanou přínosným rozšířením vašeho oblíbeného časopisu.

Klára Nováková

Na tvou druhou část otázky odpovídám ano. V redakci eKazuistik velmi oceníme podněty čtenářů, co by chtěli na stránkách nalézt. Jsme otevření autorské spolupráci a věříme, že lékaři mají co sdělit a nabídnout svým kolegům. A proto stejně jako v tištěných číslech, i zde mohou publikovat své kazuistiky a odborná sdělení z praxe, zprávy z konferencí, kterých se zúčastnili, nebo doporučení odborné publikace, o které se domnívají, že by mohla být přínosná i pro ostatní kolegy.

Děkuji za rozhovor, přeji novému projektu mnoho spokojených a aktivních čtenářů a těším se na další spolupráci.

Klára Víznerová



NAKLADATELSTVÍ GEUM

KAZUISTIKY



WWW.KAZUISTIKY.CZ