16. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli 2017
SMETANŮV DŮM V LITOMYŠLI

ODBORNÝ PROGRAM

Pátek, 12. května 2017 – Smetanův dům

12.00–12.10 Zahájení: MUDr. Jiří Novák, prof. Martin Hrubiško, prof. Jan Janda, doc. Milan Teřl, MUDr. Bronislava Novotná, prof. Jan Krejsek.

I. BLOK – BRONCHIÁLNÍ HYPERREAKTIVITA A OBSTRUKCE
12.10–12.30 hod.
Alergenová imunoterapie, bronchiální hyperreaktivita a astma.
Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD. Alergologie a klinická imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha.
12.30–12.45 Diskuze. *Moderuje prof. MUDr. Martin Hrubiško, PhD. OKIA a OUSA, Bratislava.*

12.45–13.05
Zátěží indukovaná bronchokonstrikce.
MUDr. Jiří Novák. Ambulance pro alergologii a klinickou imunologii, Praha 6.
13.05–13.20 Diskuze. *Moderuje doc. MUDr. Vladimír Koblížek, PhD.*
Pneumologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové.

13.20–13.40
Dusící se dítě – primum non nocere aneb méně je někdy více…
Doc. MUDr. Ivan Novák, CSc. Soukromá pediatrická praxe Kostelec u Křížků; Pediatrická klinika 1. LF, Thomayerova nemocnice, Praha.
13.40–13.55 Diskuze. *Moderuje prof. MUDr. Jan Janda, CSc. Pediatrická klinika 2. LF, Praha – Motol.*

13.55–14.25 Přestávka

II. BLOK: LÉČBA A PREVENCE ALERGIE – BESEDA, ÚVODNÍ MOTIVY
Tři úvodní vystoupení moderuje prof. MUDr. Petr Panzner, CSc. ÚKIA, Fakultní nemocnice Plzeň.

14.30–14.45
Placebo jako opomíjená součást léčby.
MUDr. Radkin Honzák, CSc. Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; IKEM Praha; Psychiatrická léčebna Praha – Bohnice.

14.45–14.55
Léčba alergických onemocnění u dospělých – motivy k besedě z pohledu alergologa.
Prof. MUDr. Peter Pružinec, CSc. Ústav klinickej imunológie a alergológie, LF UK Bratislava.

14.55–15.05
Možnosti prevence rozvoje alergie a astmatu – motivy k besedě z pohledu PLDD.
MUDr. Jarmila Seifertová. Dětská ordinace, Kladno.

15.05–16.15

BESEDA ZA KULATÝM STOLEM I V SÁLE: Léčba a prevence alergických onemocnění.
Možná témata: Antihistaminika, kromony, psychofarmaka, lékové interakce, kortikosteroidy, adrenalin, farmakoterapie v graviditě a u kojících, vazokonstrikční látky, alergenová imunoterapie, placeba, technika aplikací, výplachy, diety, kojenecká strava, HA mléka, neléková opatření ...
J. Novák, P. Pružinec, K. Ettler, P. Panzner, J. Suchopár, M. Hrubiško, R. Honzák.

Sobota, 13. května – ranní workshopy

7.15–8.00 hod.

1. **Spolupráce praktický lékařů i PLDD s alergologem a klinickým imunologem.**
   Prof. MUDr. Martin Hrubiško, PhD. OKIA a OUSA, Bratislava – k dospělým pacientům.
   Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha – k dětskému věku.
   Hotel Zlatá Hvězda

2. **Spolupráce pneumologa s praktickými lékaři a alergology.**
   Doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc. Pneumologie, nemocnice Mělník.
   Hotel Dalibor

3. **Infekce močových cest – fakta k diskuzi/otázkám.**
   Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. Pediatrická klinika 2. LF, Praha – Motol.
   Smetanův dům – zasedací místnost v podkroví (vchod ze strany Smetanova domu vpravo)

Přihlášky na workshopy na registraci. Realizace jen v případě dostatečného počtu zájemců.
Informace na vývěsní tabuli v přízemí Smetanova domu.

Sobota, 13. května – Smetanův dům

I. BLOK: POHYBOVÝ APARÁT A ASTMA
8.30–8.50 hod.
Myokiny, imunitní odezva na svalovou zátěž.
Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové.
8.50–9.00 Diskuze. *Moderuje prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. Odd. klinické endokrinologie a osteocentrum, ÚVN Praha. 1. Lékařská fakulta UK Praha.*

9.00–9.10
Deset slavnostních minut.

9.10–9.25
Dechový diskomfort a biomechanika dýchání.
Doc. PaedDr. Libuše Smolíková, PhD. Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství.
2. LF UK a FN Praha 5 – Motol.
9.25–9.35 Diskuze. *Moderuje doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Pneumologická klinika, FN Plzeň.*

9.35–9.45
Vyšetření dýchacích svalů – důležitá součást komplexního zhodnocení poruch dýchání.
Mgr. Kateřina Neumannová, PhD. Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého, Olomouc.
Moderuje doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc. Pneumologie, nemocnice Mělník.

9,45 – 9,55
Průduškové astma a trénink dýchacích svalů.
MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika, FN Brno.
Bc. Hana Mikešová, Mgr. Petra Žůrková, Ph.D, ambulance respirační fyzioterapie, as. MUDr. Zdeněk Merta, CSc, ambulance pro funkční vyšetřování plic: Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno;
doc. RNDr. Jiří Jarkovský, PhD, Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno.
9.55–10.05 *Diskuze k přednáškám mgr. Neumannové a MUDr. Novotné.*
Moderuje doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc. Pneumologie, nemocnice Mělník.

10,05–10,35 přestávka

II. BLOK: ASTMA A CHOPN – FARMAKA A DIAGNÓZA. BESEDA – ÚVODNÍ MOTIVY
Moderuje: Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, PhD. Pneumologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové.

10.35–10.45
Farmaka u zátěží indukované bronchokonstrikce – motivy k besedě.
MUDr. Jiří Novák. Ambulance pro alergologii a klinickou imunologii, Praha 6.

10.45 –10.55
Diagnostika a léčba průduškového astmatu – motivy k besedě.
Prof. MUDr. Martin Hrubiško, PhD. OKIA a OUSA, Bratislava.

10.55–11.05
Problémy s diagnostikou CHOPN … nebo s odborníky ? – motivy k besedě.
MUDr. Jan Chlumský, PhD. Pneumologická klinika I. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha.
První plicní ambulance – klinika Vysočany, Praha.

11.10–11.30
Některé lékové interference u pacientů s astmatem nebo CHOPN.
PharmDr. Josef Suchopár. DrugAgency, a.s., Praha.

11.30–13.00
BESEDA ZA KULATÝM STOLEM I V SÁLE. Diagnostika a léčba průduškového astmatu a CHOPN.
V. Koblížek, M. Teřl, J. Chlumský, J. Bystroň, J. Radvanský, B. Novotná, J. Suchopár, J. Novák.

13.00 Zakončení.

Časová koordinace v průběhu jednání: prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Změna programu vyhrazena.

SPOLEČENSKÝ PROGRAM 16. SETKÁNÍ LÉKAŘŮ ČR A SR V LITOMYŠLI

Pátek, 13. května 2017

Smetanův dům – 18.15 hod.
Jiří Suchý, Jitka Molavcová a Orchestr divadla Semafor pod vedením Jiřího Svobody.
Nezapomenutelné písně na které se zapomnělo.

Zámek – 20.15–24.00 hod.
Společenský večer na zámku.
Raut – kongresové centrum, 2. a 3. nádvoří.
Sklepní prostory. Výstavní depozitář soch Olbrama Zoubka. Vinotéka – ochutnávka vín.

Expozice firem
Pátek 12. 5.: 11.00–17.00
Sobota 13. 5.: 8.00–12.00

OBSAH

Alergenová imunoterapie, bronchiální hyperreaktivita a astma 7
Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD. Praha

Zátěží indukovaná bronchokonstrikce 11
MUDr. Jiří Novák. Praha

Dusící se dítě – primum non nocere aneb méně je někdy více 31
Doc. MUDr. Ivan Novák, CSc. Praha

Placebo jako opomíjená součást léčby 41
MUDr. Radkin Honzák, CSc. Praha

Možnosti prevence rozvoje alergie a astmatu z pohledu praktického dětského lékaře 59
MUDr. Jarmila Seifertová. Kladno

Myokiny, imunitní odezva na svalovou zátěž 63
Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Hradec Králové

Dechový diskomfort a biomechanika dýchání 67
Doc. PaedDr. Libuše Smolíková, PhD. Praha

Vyšetření dýchacích svalů – důležitá součást komplexního zhodnocení poruch dýchání 71
Mgr. Kateřina Neumannová, PhD. Olomouc.

Průduškové astma a trénink dýchacích svalů 75
MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D. a spol. Brno

Farmaka u zátěží indukované bronchokonstrikce – motivy k besedě 83
MUDr. Jiří Novák. Praha

Problémy s diagnostikou CHOPN … nebo s odborníky? 99
MUDr. Jan Chlumský, PhD. Praha

Některé lékové interakce u pacientů s astmatem nebo CHOPN 103
PharmDr. Josef Suchopár. Praha

Spolupráce PLDD s alergologem a klinickým imunologem – Workshop 111
Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Praha

Infekce močových cest – fakta k diskuzi/otázkám – Workshop 115
Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. Praha

Vlastní poznámky k ostatním vystoupením 122

Alergenová munoterapie, bronchiální hyperreaktivita a astma

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD,
Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Alergenová imunoterapie, bronchiální hyperreaktivita a astma

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD
Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Alergenová imunoterapie (AIT) se v praxi provádí řadu desetiletí. Její mechanizmus účinku není zcela objasněn, důležitá je však aktivace Treg (T regulačních lymfocytů) navozujících toleranci k příslušnému alergenu, dále stimulace protizánětlivého IL-10 a tvorba blokujících protilátek izotypu IgG4. Vše vede k zpětnovazebné blokaci specifických IgE protilátek a inhibici Th2 odpovědi jako takové. Zkušenosti s AIT jsou v ČR velmi bohaté u dětí i dospělých, s pyly i roztoči, a to u jedinců nemocných alergickou rýmou i průduškovým astmatem (AB).
Je pozoruhodné, že v poslední době jsou k dispozici nové studie o evidentně příznivém vlivu AIT i na AB. Dle databáze Cochrane AIT significantně redukovala alergen-specifickou bronchiální hyperreaktivitu (BHR) a rovněž tak s určitou redukcí i nespecifickou. SCIT (subkutánní imunoterapie) je schopna snížit nejen časnou, ale i pozdní astmatickou odpověď po alergen specifické bronchiální provokaci a signifikantně redukuje BHR (alergen specifickou), která byla u většiny studií hodnocena po jednom roce léčby. BHR je v. s. důsledek vnitřních abnormalit ve funkci hladké svaloviny průdušek společně se změnami geometrie bronchiální stěny a interakce mezi mastocyty a hladkými svaly.
BHR se zlepší s léčbou, ale nemizí zcela, proto odstranění BHR zůstává cílem terapie astmatu.
Z recentních studií o vlivu AIT na AB je pozoruhodná studie Virchowa (2016), zkoumající SLIT (roztočové sublinguální tablety) u nemocných s alergickým AB, jež nebylo zcela pod kontrolou. Studie trvala 18 měsíců, s 834 pacienty s alergickým AB způsobeným roztoči, ne zcela dobře kontrolovaným inhalačními kortikosteroidy (IKS). Primárním cílem studie bylo zkoumat čas do první exacerbace astmatu a porovnat výsledky v jednotlivých zaléčených ramenech a srovnat s placebem. Dosažený čas do první exacerbace byl ve skupině s nižší dávkou vakcíny s roztoči 170 dní respektive 180 dní u skupiny s vyšší dávkou. V porovnání s placebem, kdy průměrný čas do první exacerbace byl 100 dní, je jasně patrná redukce rizika astmatické exacerbace, jež se promítla do oddálení tohoto času u jedinců léčených roztočovou SLIT. V této studii se přesvědčivě ukazuje klinická účinnost tohoto druhu terapeutické intervence. Studie Mösbecha (2014) testovala SLIT u nemocných s alergickým AB a srovnávala odlišnou intenzitu téže léčby a placeba. Studie s 604 pacienty s alergickým AB způsobeným roztoči, kontrolovaným IKS (100-800ug budesonidu/ den), trvala 1 rok. Primárním cílem studie bylo dosáhnout signifikantní redukce dávky IKS po roce léčby právě díky SLIT terapii. Průměrné snížení denní dávky IKS z výchozích hodnot bylo 42 % ve srovnání s pouze 15 % redukcí v placebo skupině. Na této studii je velmi pozoruhodný zvláště příznivý účinek souběžné terapie roztočové alergie jedinců s dokonce závažnější formou astmatu.
V souvislosti s vývojem na poli AIT se celosvětově prosazují nové galenické formy, především sublinguální tablety, které příznivě ovlivňují adherenci k léčbě, a to nejen u dětí.
Stejně jako antihistaminika snižují BHR, tak i AIT prokazatelně snižuje BHR jako neodmyslitelnou součást AB.
Je pravdou, že existuje celý seznam nenaplněných potřeb u AIT, na druhou stranu organizace GINA (globální inciativa pro astma) ve své poslední verzi doporučuje SLIT u astmatu jako přídatnou terapii volby u některých pacientů za předpokladu zachování FEV1 na úrovni 70 % náležitých hodnot.
Na poli vývoje nových alergenových vakcín se jeví jako velmi slibný směr konjugace alergenu s agonistou některých toll-like receptorů (TLR), což funguje jako adjuvans. Na rozdíl od klasických adjuvancií mají vyšší imunogenicitu a navodí přiměřeně dlouhotrvající adaptivní imunitní

odpověď při nižším výskytu nežádoucích účinků. Agonisté TLR snižují Th2 odpověď a příznivě ovlivňují BHR.

Zátěží indukovaná bronchokonstrikce (EIB)

MUDr. J. Novák,
Ambulance pro alergologii a klinickou imunologie,
Praha 6

Zátěží indukovaná brochokonstrikce (EIB)

MUDr. J. Novák, Ambulance pro alergologii a klinickou imunologie, Praha 6

Zkratky – instutuce:

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
ACAAI – American Collidge of Allergy, Asthma & Immunology
ATS – American Thoracic Society – Americká hrudní společnost
FDA – Food and Drug Administration – Americká agentura pro potraviny a léky
GINA – Globální iniciativa pro astma
JCAAI – Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology
JTFPP – Joint Task Force on Practice Parameters

Klinické pojmy:

ADRβ_2 – β_2 adrenální receptory ($\beta_2$adrenoceptory)
BHR – Bronchiální hyperreaktivita
BKT – Bronchokonstrikční test
EIAna – Exercise-Induced Anaphylaxis – Zátěží indukovaná anafylaxe
EER – Extraesofageální reflux
EIB – Exercise-Induced Bronchoconstriction – Zátěží indukovaná bronchokonstrikce
EILD – Exercise-induced laryngeal dysfunction – Zátěží indukovaná laryngeální dysfunkce
EIVCD – Exercise- Iduced Vocal Cord dysfunction – Zátěží indukovaná dysfunkce hlasivek
EVH – Eucapnic-Voluntary Hyperpnea – Volní eukapnická hyperpnoe
FDEIAna – Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis – Zátěží indukovaná anafylaxe vázaná na jídlo
GER – Gastroesofageální reflux
HR – Heart Rate – pulsová frekvence
ICSs – Inhaled Corticosteroids – Inhalační kortikosteroidy
LABAs – Long Acting β2 Agonists- β2 agonisté s dlouhodobým účinkem
LTRAs – Leucotrien Receptor Antagonists – Antileukotrieny
MCSAs – Mast Cell Stabilizers Agents – Kromony
SABAs – Short Acting β2 Agonists – β2 agonisté s krátkodobým účinkem
SAMAs – Short acting muscarin antagonists – Anticholinergika

Dnes aktuální přehled informací o zátěží indukovaná bronchokonstrikci (EIB) je obsažen zejména v posledních guidelines a praktických doporučení American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI), Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (JCAAI) a American Thoracic Society (ATS). Vyloučení konfliktů zájmů a komerčních záměrů z dokumentů přísně zabezpečoval The Joint Task Force for Practical Parameters JTFPP. Ke vzniku posledního dokumentu z října 2016 (1) bylo zpracováno 4543 referencí. Tento společný americký dokument o EIB je kompatibilní s materiály Americké hrudní společnosti (ATS) z let 2013 (2) a prosince 2014 (3). Evropská doporučení se tak stala obsolentními, zatímco výše uvedené dokumenty byly představeny i jako aktualizace evropských materiálů. Stejně tak dokument GINA 2017 se ve svém odstavci o zátěží indukované bronchokonstrikci odkazuje na guidelines ATS 2013. K nosným informacím z uvedených, odborně nejvýznamnějších zdrojů jsou v předloženém sdělení přidány i některé novější informace z impaktovaných periodik a komentáře, zvláště jsou pak označeny osobní zkušenosti autora.

ÚVOD

Tělesnou zátěží indukovaná bronchokonstrikce (EIB – Exercise Induced Bronchoconstriction) je porucha vyskytující se nejen u většiny astmatiků, ale nejméně tak často i u lidí bez astmatu. Přestože běžně ovlivňuje kvalitu života, zůstává EIB někdy nerozpoznána a tím i neléčena. EIB může také vést k obstrukcím těžkého i velmi těžkého stupně, existují i vzácné případy úmrtí.

A. DEFINICE

Zátěží indukovaná bronchokonstrikce je akutní zúžení průdušek v důsledku tělesné zátěže. Typicky následuje po zmírnění zátěže vysoké intensity a trvá přibližně 30–90 minut (3).

B. TERMINOLOGIE

Termín zátěží indukované astma se nedoporučuje používat, je nahrazen pojmem zátěží indukovaná bronchokonstrikce (EIB). Zdůvodnění: 1. Průduškové astma nevzniká ze zátěže, ale z jiných příčin. 2. Pojem EIB má širší vymezení, zahrnuje i neastmatické bronchokonstrikce vzniklé zátěží (1, 2, 3).

C. VÝSKYT

Odhady prevalence EIB závisí především na vyšetřovací metodě a skupině zkoumané populace, oba fakory mohou způsobit velké nepřesnosti ve výsledcích. Průzkumy založené na anamnéze jsou problematické pro chyby vycházející z falešně pozitivních i falešně negativitních výpovědí. Také jednotlivé druhy bronchoprovokačních testů mají rozdílné výpovědní schopnosti.

Astmatici. Na základě různých studií lze uvést, že EIB se může objevovat až u 90 % jedinců s průduškovým astmatem.

Dospělí bez astmatu. Běžně udávaný výskyt EIB je do 20 %. Vyšetřením eukapnické volní hyperventilace (EVH) byla v souboru 212 dospělých bez astmatu zjištěna prevalence EIB 19,4% vyšetřených (1). Stejnou metodou bylo v jiné sestavě vyšetřeno 136 rekreačně tělesně aktivních dospělých bez astmatu. Výskyt EIB byl zde zjištěn ve 13%. Jejich pokles FEV_1 se nacházel v rozmezí 12 – 50 % (4).

V dětské populaci. EIB je zde také běžná porucha se zjišťovanou prevalencí 10 – 20% (5).

Věk do 5 let života. Výskyt EIB je zde z různých věkových skupin zřejmě nejčastější, jedno sledování udává frekvenci výskytu dokonce 45 % dětí z neselektované populace. Jistě také záleží na stupni poruchy, vyšetřovací metodě a zejména vlivu na kvalitu života.

Zvýšená dispozice k EIB. Je patrná u jedinců bez astmatu, ale s pozitivní rodinnou anamnézou na astma, atopickým ekzémem, alergickou rýmou a po virových infekcích respiračního traktu i při jiných respiračních onemocněních.

C1. VÝSKYT U ŠPIČKOVÝCH SPORTOVCŮ

U špičkových sportovců se prevalence EIB počítá na desítky procent, v nejvíce rizikových sportech se blíží a dle některých zpráv dokonce i převyšuje 50 %. Je zde zvýšený výskyt *EIB bez astmatu,* který zřejmě narůstá s délkou, intenzitou a celkovou dobou hyperventilací za určité období. Další závislost výskytu EIB odpovídá druhu sportu a tím zejména škodlivinám a prostředí, v kterém sportování probíhá (vizD1 – vznik EIB u vysoce aktivních sportovců).

Velmi rizikové je špičkové plavání. Přerušení tréninků či omezení jejich frekvence zde vede ke snížení výskytu EIB. Vrcholové bruslení vede k EIB u 20 – 35 % sportovců. U olympioniků v běhu na lyžích stoupá prevalence EIB podle různých sledování na 30 – 50 – 78%, u cyklokrosařů na 45%. Olympionici v běhu na dlouhé tratě měli dle jedné studie prevalenci EIB 17%, zatímco sprinteři 8% a skokani do výšky 0 %. Údaje však nejsou dobře srovnatelné. Vychází z různých typů bronchokonstrikčních testů a v některých případech pouze z anamnéz.

D. PATOFYZIOLOGIE

Znalost mechanismů vzniku EIB má rozhodující vliv na racionální prevenci a léčbu.

Tělesná zátěž sama o sobě není pro navození zátěžové bronchokonstrikce nezbytná. Vlastní vyvolávající příčinou je hyperventilace zátěž provázející. Svědčí o tom EIB vyvolaná testem eukapnické volní hyperpnoe (EVH), který se provádí bez zátěže.

Osmotická hypotéza se považuje za nejlepší vysvětlení EIB a lze ji ověřit i experimentálně (6), (obr. 1). Hyperpnoe vede k odpařování tenounké vrstvičky tekutiny na povrchu dýchacích cest, která je důležitým předpokladem jejich správné funkce. **Vysoušená tekutina** je současně doplňována kondenzací z inhalovaného vzduchu. Nejsou-li tyto procesy v rovnováze, může docházet k deficitu periciliární tekutiny, který vede k její hyperosmolaritě. Na tu reagují osmoticky citlivé epitelie přesunem vody z nitra buněk na jejich povrch při současném doplňování ztracené tekutiny také ze submukosy. Tyto kompenzace periciliární dehydratace a minerální dysbalance však narušují rovnováhu vnitřního prostředí epiteliálních buněk a vedou k následné tvorbě a uvolnění vzorů vnitřního poškození (DAMP). Takto se přenáší informace na subepiteliální struktury, které se podílí na vzniku zánětlivé infiltrace sliznic buněčnými elementy a jejich aktivaci (6). Z nich jsou produkcí mediátorů vedoucích k EIB nejvýznamnější mastocyty a eosinofilní leukocyty. Zejména rychle uvolňovaný obsah mastocytárních granul se považuje za hlavní bronchokonstrikční stimul. Nejdůležitější jsou zde uvolňované eikosanoidy – cysteinové leukotrieny, obzvl**.** LTD4 a také LTE4, LTC4 i prostaglandin PGD4 (6). Svůj význam mají tryptáza, tromboxan a histamin. Množství bronchoprotektivního PGE4 u EIB naopak klesá. Zvýšená hustota intraepiteliálních mastocytů je důležitým rysem EIB (7). Eikosanoidy z mastocytů a eosinofilů mají rozhodující vliv nejen na konstrikci bronchiálních hladkých svalů, ale také na aktivaci *senzorických nervů* a zvýšení mikrovaskulární permeability vedoucí k edému stěny bronchů v rámci EIB.

Epitelie dýchacích cest mají klíčovou úlohu nejen v příjmu a přenosu informací o pohybu objemu a složení povrchové a intraepiteliální tekutiny. K jejich poškození a tím i k vzniku a výdeji informací dochází také působením *mechanických traumat* a stressu *chemického a tepelného* (7).

Ochlazení povrchu dýchacích cest vede také k chladem vzniklé konstrikci bronchiálních cév s následnou vasodilatací, překrvením a edémem stěny dýchacích cest. Uvedený mechanismus hraje však pouze doplňující úlohu v patofysiologii bronchokonstrikce navozené tělesnou zátěží (1), i když výjimky jsou z prostého klinického pozorování zřejmé.

Kontaminace hyperventilovaného vzduchu je další možnou příčinou traumatu epitelií dýchacích cest a tím i dalším mechanismem přispívajícím k zátěžové bronchokonstrikci. Může jít o splodiny benzinových motorů, průmyslový smog, chemikálie, nejrůznější iritancia a pod.

Vliv vegetativní inervace na EIB může spočívat ve zvýšené aktivaci muskarinových *receptorů* v dýchacích cestách při nepřiměřeném tonu nebo stimulaci bloudivého nervu.

Bohatá *sensorická inervace* dýchacích cest s jemnými nervovými vlákénky zanořenými až mezi epitelie reaguje na změny v osmolaritě okolní tekutiny nebo na mediátory v ní obsažené. Eikosanoidy, zejména cysteinové leukotrieny, mohou sensorické nervy aktivovat přímo a/nebo snižovat práh pro jejich reaktivitu. Centripetální nervová vlákna působí nejen přes zpracování informací v CNS, ale také retrográdní axonovou transmisí směřující k bronchokonstrikci vlivem sekrece neurokininů, vážících se na své receptory hladké svaloviny. Tyto účinky byly také nepřímo prokázány použitím antagonistů neurokininových receptorů 1 a 2.

Zvýšená buněčná infiltrace stěny dýchacích cest a její produkty byla u jedinců s tendencí k EIB opakovaně prokázána. V indukovaném sputu a kondenzátu vydechovaného vzduchu byly nejvíce nalézány zánětlivé lipidové mediátory, z eikosanoidů obzvláště cysteinové leukotrieny.

Kombinace uvedených mechanizmů může být často příčinou finální bronchokonstrikce. Důkazy početných a rozličně působících patogenetických faktorů podílejících se na vzniku EIB ukazují

na praxí ověřenou skutečnost, že *léková monoterapie bez režimových opatření nemá velkou naději na stoprocentní úspěch v prevenci EIB.* Při předcházení EIB je třeba *kombinovat farmakoterapii s nelékovými opatřeními.*
Refrakterní fáze po zátěži. Přibližně 1 – 3 (– 4) hodiny od původní zátěže přetrvává refrakterní fáze pro EIB, během které jsou průdušky odolnější vůči dalším bronchokonstrikčním podnětům. Tento jev je dobře využitelný pro prevenci EIB „předehřátím" před vlastním sportovním výkonem. Protektivní účinek určité fyzické zátěže vůči zátěži následující se sčítá s případným protektivním účinkem medikace. Vznik této refrakterní fáze se vysvětloval spotřebováním uvolněných mediátorů ev. vznikem tolerance vůči nim, v současnosti se však jeví jako rozhodující zejména produkce protektivních prostaglandinů. Bylo totiž zjištěno, že inhibitory cyklooxygenázy oslabují periodu rezistence vůči provokaci tělesnou zátěží i leukotrienem D4.

D1. VZNIK EIB U VYSOCE AKTIVNÍCH SPORTOVCŮ

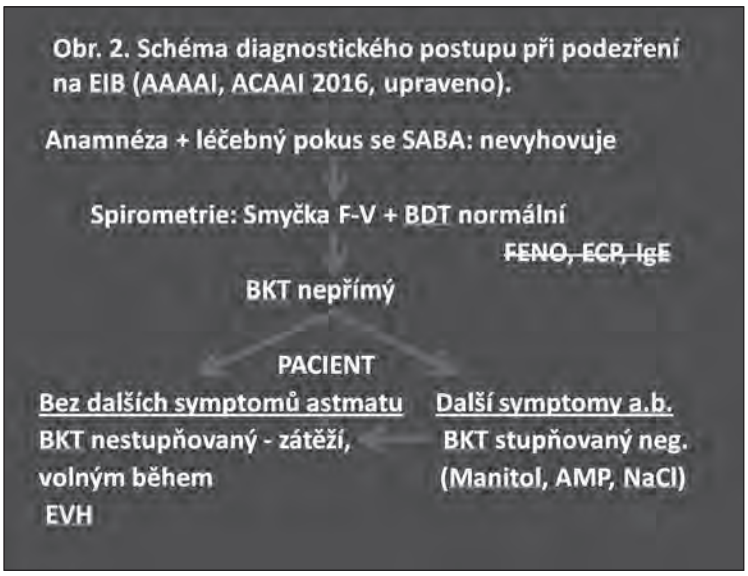
U závodních plavců dochází ke zvýšenému poškozování výstelky dýchacích cest s následnou EIB z vysoké koncentrace trichloraminu ve vrstvičce vzduchu nad vodní hladinou (8). Bruslaři mají vysoký výskyt EIB zřejmě v důsledku vdechování vzduchu kontaminovaného emisemi z úprav ledu. U běžců na lyžích nastává trauma epitelu hyperventilací studeného a suchého vzduchu.
Velmi častá hyperventilace s chronickou traumatizací epitelií dýchacích cest násobí dopad vlivů vnějších škodlivin u závodních sportovců. Velký význam zde mají i vnitřní faktory disponující k EIB, např. u sportovců častá chronická rhinitis či respirační infekty. Geneze EIB u intenzivně sportujících má menší podíl dědičných faktorů a může být odlišná od astmatu, o které u mnoha případů nejde. K poškozování epitelií zde dochází v různé míře osmotickými, mechanickými, chemickými i tepelnými vlivy.

E. KLINICKÉ PROJEVY A ANAMNÉZA

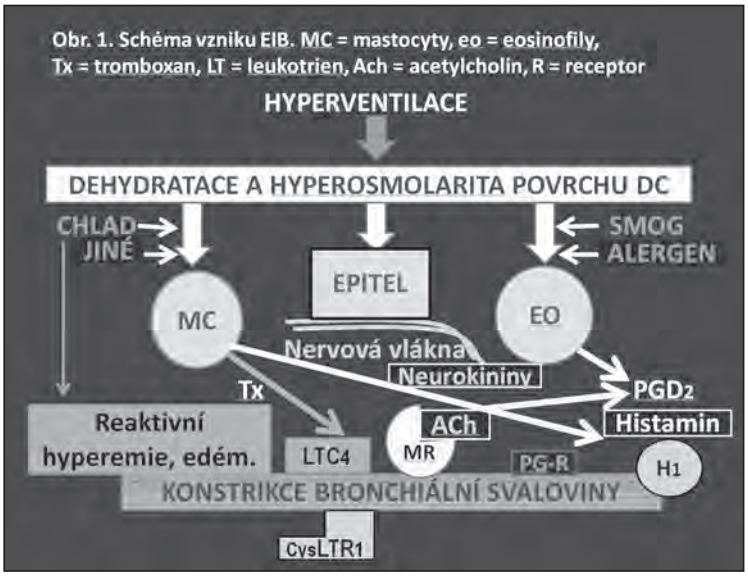
Svými projevy odpovídá EIB příznakům astmatu, které přichází po několika minutách zátěže nebo až po ní a jejichž maximum nastává až po jejím zmírnění či ukončení. Tyto projevy trvají do (30) – 60 – 90 minut. Jde zejména o pocit tíže, sevření či tísně na hrudi s vjemem krátkého dechu či ztíženého dýchání, někdy s pískoty a dráždivý kašel. Tyto pocity mohou mít své individuální a věkové varianty a často se vyskytují jenom izolovaně nebo velmi lehce či ani nejsou při bronchokonstrikci přítomny. Např. sportovec může jenom cítit, že „nemá formu". Pokud tedy není anamnéza k EIB speciálně cílena, může vyznít falešně negativně. Část pacientů se na zátěžové obtíže trvale adaptuje a někdy jim i podvědomě přizpůsobuje svůj životní styl. Menší děti mohou při zátěži upozorňovat např. spíše na bolest na hrudi, bolesti DK a pod. Jindy své potíže nekomentují, ale během chůze do kopce či intenzivnější hře si lehají na zem či tělesnou aktivitu jednoduše odmítají. Je však třeba uvést, že tyto projevy jsou z hlediska diagnostiky velmi ošidné a jejich řešení prostým léčebným pokusem antiastmatiky může být ošemetné a někdy vést i k hrubé chybě.

F. VYŠETŘENÍ

K diagnóze EIB nestačí pouze *anamnéza a terapeutický test salbutamolem*. Symptomy, které často při zátěži vznikají (viz výše), nejsou pro stanovení diagnózy EIB nikterak specifické ani sensitivní. Jindy zase probíhá zátěžová bronchokonstrikce asymptomaticky, a nebo příčinou pozátěžových respiračních potíží jsou jiné stavy než EIB. Terapeutický test salbutamolem bez spirometrie vede snadno k falešně pozitivnímu výsledku pro placebový účinek léku, navíc umocněného jeho inhalační formou.



Algorytmus vyšetření EIB (obr. 2). Spirometrické vyšetření je při podezření na EIB nepostradatelné a začíná vyšetřením základních spirometrických parameterů s důrazem na *smyčku průtok – objem a bronchodilatační test*. Základní podmínky, provedení a kontraindikace spirometrie jsou uvedeny Sekcí patofyziologie dýchání ČPFS (9). Pokud není u pacienta diagnostikováno průduškové astma (a někdy i při jeho průkazu), považují se za rozhodující změny ve funkci plic po bronchokonstrikčním testu (BKT). *Přímý BKT* (např. metacholinem) zde není obecně indikován pro nízkou sensitivitu k EIB (níže). K diagnostice EIB jsou všeobecně doporučeny bronchokonstrikční testy nepřímé. Z *nepřímých BKT* jeví menší vyšetřovací riziko *testy stupňované* a) osmotickým činidlem – manitolem či roztokem 4,5% NaCl nebo b) adenosin-monofosfátem (AMP). Považují se za šetrnější než nestupňované a měly by se upřednostňovat v případech, kdy jsou kromě EIB patrny ještě další příznaky průduškového astmatu. U nás je jejich využití velmi limitované. Pokud je jejich výsledek negativní nebo nemá li pacient další známky astmatu při normálním nebo téměř normálním předchozím vyšetřením funkce plic, jsou indikovány *nepřímé nestupňované bronchokonstrikční testy.* Teoreticky připadají v úvahu zátěžové testy v laboratoři na bicyklovém ergometru či pásovém běhátku. V praxi však vyžadují přísnou standardizaci, která je v našich podmínkách sotva kde proveditelná. Potom zůstává jako jediný validní *zátěžový bronchokonstrikční test volným během* mimo uzavřené budovy (obr. 1, tab.1).
T. zv. „biomarkery astmatu" (FENO, ECP, IgE) jsou i pro vyšetřování EIB bezcenné



Tab. 1. Bronchokonstrikční testy

1. Přímé bronchokonstrikční testy metacholinem či histaminem
2. Bronchokonstrikční testy nepřímé
   a) Stupňované – I.) Osmotické α) manitolem β) roztokem NaCl
      II.) Adenosin-monofosfátem
   b) Nestupňované
      I.) Volným během
      II.) V laboratoři: α) Bicyklovým ergometrem
         β) Pásovým běhátkem
         γ) Volní eukapnická hyperpnoe (EVH)

1. Přímý bronchokonstrikční test metacholinem.
U tohoto testu byla zjištěna pouze 36 % sensitivita na EIB. (Srovnáno s pacienty s pozitivním testem EVH). Příčinou je zřejmě jeho podstata, že je jím, oproti nepřímým provokačním testům, ověřován vliv pouze jednoho aplikovaného mediátoru (1). Pro patofyziologii vzniku EIB je naproti tomu příznačná skutečnost, že je důsledkem aktivity většího počtu mediátorů rozličných skupin (6). V praxi se přímý BKT hodí spíše k vyloučení obecné bronchiální hyperreaktivity, a tím i pro vyloučení dg. průduškové astma. Jeho pozitivita nemá pro EIB ani dostatečnou specificitu, a to při časté falešné negativitě (1, 3). Výjimkou z uvedeného mohou být některé skupiny vrcholových sportovců s vyšší sensitivitou na přímé BKT než na nepřímé.

2. Nepřímé bronchokonstrikční testy
Pozátěžové funkční změny u EIB nejlépe zobrazují nepřímé bronchokonstrikční testy stupňovanými nebo nestupňovanými podněty. Jsou sensitivnější. Nepůsobí na hladkou svalovinu bronchu přímo, ale zprostředkovaně, cestou stimulace sekrece mediátorů. Mají také větší specificitu pro BHR způsobenou zánětem dýchacích cest a považují se tedy za vhodnější i k průkazu souběžně probíhajícího astmatu, případně i k dotažení rozvahy o potřebě léčby inhalačními kortikosteroidy.

a.) Nepřímé stupňované bronchokonstrikční testy (tab. 1).
Připadají v ČR v úvahu spíše ve výzkumu. Jejich provedení v běžné praxi naráží na nedostupnost látek k provokačním podnětům a/nebo potíže s hodnocením. Autor sdělení má s těmito testy nulovou zkušenost a u indikovaných pacientů přistupuje při zvýšené opatrnosti přímo k bronchokonstričnímu testu během.

b) Nepřímé nestupňované bronchokonstrikční testy (tab. 1).

<u>I. Zátěžový bronchokonstrikční test volným během</u>
Provádí se mimo uzavřené prostory, venku. Tento test se oproti laboratorním testům na bicyklovém ergometru či pásovém běhátku v mnohém nestandardizuje a ani to není možné. Konkrétně při něm nelze měřit minutovou ventilaci a zajistit standardní vlhkost a teplotu prostředí, nepoužívá se zde ani nosní klip. Přesto (nebo snad právě proto?) je v našich podmínkách optimálním, nejlépe korelujícím vyšetřením s EIB jakéhokoli původu. Vypovídá nezprostředkovaně, přímo o podstatě poruchy samé. Tedy o reakci na intenzivní tělesnou zátěž v běžném, neupraveném životním prostředí. Má dostatečnou výpovědní hodnotu, tedy pro praxi vyhovující sensitivitu i specificitu. Nesplňuje však podmínky pro exaktnost a reprodukovatelnost

vyšetření. Jeho využití pro výzkumné účely, např. longitudinální sledování výsledků léčby, je proto obtížnější.

Návod k provedení bronchokonstrikčního testu volným během.
Test volným během se doporučuje pouze v případech, kde se neočekává těžká bronchokonstrikční odezva a FEV_1 je vyšší než 70 – 80 % n.h. Spočívá v rychlém navození požadovaného stupně hyperventilace, který je ve stejné míře udržovaný až do ukončení zátěže.
Pulsová frekvence a časové parametry běhu. Měření ventilace se při BKT během nahrazuje sledováním pulsové frekvence (HR), přestože je její nedostatečná korelace s minutovou ventilací známa. HR při zátěži závisí také na individuální zdatnosti a konstituci, trénovanosti, tonisaci vegetativního systému a pod., přesto toto kritérium v běžné praxi vyhovuje. Při bronchokonstrikčním zátěžovém testu má pulsová frekvence za dvě (až tři) minuty od zahájení dosáhnout 85 % maximálních predikovaných (vypočtených) hodnot (1), podle ATS 80 – 90 % HR_{max}. (2). U dětí, adolescentů a sportovců je doporučeno dokonce 95 % HR_{max}., otázkou zde však zůstává vhodnost pro běžnou praxi (níže). Dosažená pulsová frekvence má být u dospělých udržována ještě 5 – 6 minut po dosažení požadované hodnoty, takže celková doba zátěže nemá přesáhnout 8 minut. U dětí by měl test trvat *celkem* 6 minut, 8 minut u větších, zdatných či trénovaných. S klesající pulsovou frekvencí při běhu prudce klesá i sensitivita vyšetření, která je výrazně nejvyšší právě u 95 % maximální srdeční frekvence. Maximální pulsová frekvence se v závislosti na věku vypočte podle vzorce HR_{max} = 220 – věk v letech. Nověji publikovaný, údajně přesnější vzorec: HR_{max} = 208 – 0,7 x věk není očividně použitelný v dětském věku (obr. 3).

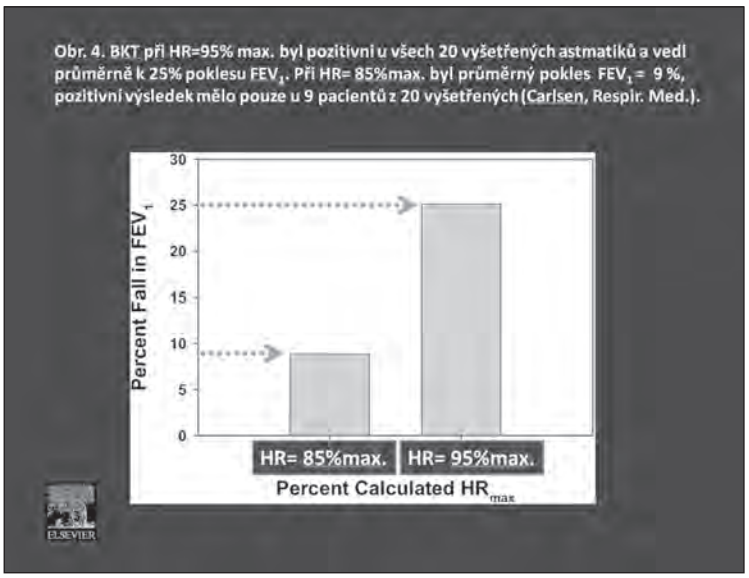
Obr. 3. a) Vzorce pro orientační výpočty maximální dosažitelné pulsové frekvence.
b) Výpočet poklesu FEV_1 při BKT zátěži

a)
HR_{max} = 220 - věk v letech
(HR_{max} = 208 - 0,7 x věk v letech)

b)
Změna FEV_1 po zátěži se vyjadřuje v procentech hodnoty před zátěží:

$$x\,(\%) = \frac{FEV_1 \text{ prae} - FEV_1 \text{ post}}{FEV_1 \text{ prae}}$$

Na bazální význam hodnoty dosažené pulsové frekvence poukázali Carlsen a spol. (10). Ve studii vyšetřili 20 astmatiků ve věku 7 – 19 let a všichni měli pozitivní výsledek zátěžového bronchokonstrikčního testu na běhátku s průměrným 25 % poklesem FEV_1 při HR = 95 % dosažitelného maxima. Při HR = 85 % maxima mělo positivní výsledek jen 9 pacientů (to je 45 % z pozitivních při HR = 95 %max. !) s průměrným poklesem FEV_1 8,8 % (obr. 4).



Interferenci zátěžových testů s farmaky je třeba zohlednit důkladnou anamnézou. Doporučený časový odstup od rušivých faktorů je vyznačen v tabulce 2.

Tab. 2. Doporučená doba vysazení léčby před zátěžovým bronchokonstrikčním testem. (1).	Doba
SABA	8h !
LABA, LABA + IKS	24 h
ICS	6 h !
LTA	96 h !
Fluticasone- furoate	24 h
Loratadin, Cetirizine, Fexofenadin	72 h !
Ipratropium bromid	12 h
Tiotropium, Glycopyrrhonium	≥ 72 h
Kromany	4 h
Xantiny (teofylin), kofein	24 h !
NSAIDS, inhibitory COX	Dle preparátu
Tělesná zátěž intensivní, intermittentní	> 4h !

Bezpečnost bronchokonstrikčního testu během.

Podle autora – vedle vhodnosti a dosažitelnosti doporučených hodnot navozené pulsové frekvence zůstává také také individuální otázkou její bezpečnost. Tu musí vždy posoudit případ od případu indikující lékař i z hlediska stavu pacienta a rizika daného neuzavřenou diferenciální diagnózou, pro kterou se test většinou dělá. Rychlejší ukončení testu je samozřejmě nutné při nepřiměřené odezvě nebo nedostatečné tělesné zdatnosti. S bezpečností vyšetření souvisí také volba terénu pro běh. Pokud není v nejbližší blízkosti zdravotnického zařízení vhodný prostor, je možné využít i místo s takovou dosažitelností, aby byla spirometrie proveditelná do 12 minut od ukončení výkonu. Praxí je dostatečně ověřeno, že po tuto dobu k podstatnější úpravě bronchokonstrikce ještě nedochází.

<u>II. Nestupňovaný nepřímý test na bicyklovém ergometru či pásovém běhátku.</u>

Laboratorní zátěžové testy mají stejné indikace a řídí se se *stejnými pravidly provedení i hodnocení jako zátěžový test volným během.* T. zn. stejné indikace i kontraindikace, pravidla bezpečnosti,

vyloučení interferující medikace a stejné časové intervaly u spirometrie. Zásadní rozdíl však spočívá ve skutečnosti, že je zde nutné přesně standardizovat podmínky provedení. V opačném případě, při nesplnění standardních podmínek, může docházet k výraznému snížení senzitivity vyšetření.

Standardizace zátěžových testů na bicyklovém ergometru či pásovém běhátku (tab. 3)**.**

Tab. 3. Standardizace zátěžových testů v laboratoři na pásovém běhátku nebo bicyklovém ergometru (1,3).

- **Suchý vzduch ≤ 10 mg H_2O/1l**
- **Zátěž při ventilaci minimálně 60% maximálního minutového dechového objemu (= 17,5 – 21x FEV_1)**
- **Teplota vzduchu 20 – 25 st. C**
- **Nosní klip**

1. Intenzita hyperventilace. Pacient by měl v průběhu prvních dvou až tří minut dosáhnout hyperventilaci odpovídající nejméně 60 % maximální minutové ventilace, což odpovídá minimu 21 x $FEV_{1.}$ Při snížené výkonnosti je 40 % naprosté minimum z důvodu validity výsledku (AAAAI). ATS požaduje také nejméně 60 %, u výkonných sportovců je vhodnější 80 % maximální minutové ventilace. *Definovaná úroveň hyperventilace je klíčem ke standardizaci* a využití výhod laboratorní varianty zátěžového vyšetření. Zátěž na pásovém běhátku je v rychlosti navození požadovaných parametrů účinnější než bicyklový ergometr, jehož možnost využití u ochablých či nemotivovaných jedinců je také jen iluzí. Měření minutové ventilace se někde nahrazuje hodnocením pulsové frekvence tak jako u volného běhu.
2. Vlhkost vzduchu. Další zásadním podmínkou, na které významně závisí výsledek zátěžového testu, je vlhkost inhalovaného vzduchu. ATS se drží většiny doporučovaných protokolů , které požadují suchý vzduch s koncentrací vodních par nižší než 10 mg H_2O/L (2,3). Také AAAAI+ACAAI doporučují suchý vzduch.
3. Teplota vzduchu v laboratoři může kolísat mezi 20 a 25 st. Celsia.
4. Nosní klip má zajišťovat dýchání ústy.

Běžná pokojová vlhkost vdechovaného vzduchu bývá zdrojem diskrepancí ve výsledcích laboratorních zátěžových testů a falešně negativních výsledků. Nemožnost použití suchého vzduchu by potom měla vést k provádění zátěžového testu volným během, kde vyšší sensitivita a tím i častější pozitivní výsledky mohou být odrazem komplexního působení venkovního prostředí a současně běžných podmínek při tělesné aktivitě pacienta. Vyšetření BKT zátěží na bicyklovém ergometru nepřinesla na některých našich pracovištích žádoucí výsledky a byla nahrazována BKT volným během (Zapletal A., Radvanský J., Novák J.)

III. Nestupňovaný bronchokonstrikční test volní eukapnickou hyperpnoí (EVH).
Zařízení, kterým je test EVH podmíněn je nákladné a málokde může být k dispozici. Jeho funkce spočívá ve standardní úpravě inhalovaných plynů v přesně definovanou směs O_2, CO_2, N_2, H_2O. Toto vyšetření se provádí maximální šestiminutovou hyperventilací za klidových podmínek, tedy bez zátěže. Dobře ověřené zkušenosti s tímto vyšetřením jsou více využívány ve výzkumu, v praxi pak např. v americké armádě při náboru rekrutů. Interpretace EVH v běžné klinické praxi by mohla být problematická pro arteficiální vyšetřovací podmínky výrazně odlišné od našeho životního prostředí.

Zátěžové testy u malých dětí. V zájmu správné diagnostiky a rozsáhlé diferenciální diagnózy u symptomů z respiračního systému jsou zátěžové testy často potřebné také u dětí. V závislosti na věku je někdy musíme s jistou improvizací přizpůsobit schopnostem pacienta. Přichází zde v úvahu i jiná zátěž než běh (skákání, kopaná, honička, dovádění se smíchem a pod). Hodnocení potom ovšem není možné podle žádných norem. Chybně prováděnou spirometrii v nízkých věkových skupinách je potřebné doplnit či nahradit fyzikálním vyšetřením. Zde ovšem mají diagnostický význam pouze pozitivní nálezy, které ale bývají velice cenné a někdy i nenahraditelné. Bez poslechového či spirometrického nálezu variabilní obstrukce dýchacích cest lze sotva mluvit o astmatu. Např. diagnóza „kašel jako varianta astmatu" (CVA – Caugh Variant Asthma) je sama o sobě pochybná a navíc v rozporu s definicí astmatu – a to i při pozitivní odezvě na léčbu inhalačními kortikosteroidy. Není li ovšem prokázána reversibilní obstrukční ventilační porucha.

G. MĚŘENÍ A HODNOCENÍ BKT ZÁTĚŽÍ

Vyšetření po běhu, ergometrii či pásovém běhátku se provádí opakovaně klinicky i spirometricky a vyhodnocuje se největší pokles sledovaných hodnot. Výchozí spirometrie s maximální úsilovnou výdechovou křivkou průtok – objem (MEFV) před zátěží se předpisově porovnává s výsledky po zátěži, nejčastěji s odstupem 5, 10, 15 a 30, ev. většinou již málo potřebných 45 a 60 minut. Z praxe je však zřejmé, že pokud obstrukce nenastane do 15 minut, později k ní již nedojde. Spirometrické vyšetření za 3 minuty a méně po zátěži je problematické pro únavu či excitaci po výkonu. U hrozícího těžkého bronchospazmu však nezbývá než je provést vzhledem k případné nutnosti přerušení vyšetření a nasazení léčby bronchodilatanciem.
Výsledky spirometrií se hodnotí porovnáním hodnot naměřených před a po zátěži, zejména FEV_1, u menších dětí $FEV_{0,5}$, ev. plochy pod křivkou úsilovného výdechu. Změna hodnot mezi FEV_1 (l/sec) před zátěží a nejnižší pozátěžovou hodnotou se vyjadřuje jako počet procent předzátěžové hodnoty (FEV_1 prae – FEV_1 post) : FEV_1 prae (obr. 3). Porovnání indexů FEV1/FVC či maximálních výdechových rychlostí není vhodné pro relativitu výpovědi čitatele v závislosti na měnící se FVC. *Normy* poklesu spirometrických hodnot při BKT zátěží se vzájemně liší podle instituce/pracoviště. Při jejich postulování je možné vyjít ze základní skutečnosti, že -2 SD u zdravé populace odpovídá desetiprocentní pokles FEV_1 po zátěži (nikoli pokles o 10 %!) (obr. 3). 13 % nebo 15 % pokles jeví větší specificitu pro EIB, a proto některá pracoviště doporučují až tyto hranice.
Za pozitivní výsledek se podle většiny doporučení v USA považuje minimálně desetiprocentní pokles FEV_1 z výchozí hodnoty, naměřený *ve dvou po sobě následujících spirometriích* během 30 minut po zátěži (1, 2). Při větším snížení FEV_1 (např. 20 %) jeho jedno naměření dostačuje (2). Při negativním výsledku je navíc, k průkazu absence EIB, vhodná ještě verifikace opakováním celého vyšetření v jiném termínu (2). Stejný limit, 10% pokles FEV_1 po zátěži, navrhuje GINA 2017 (11) s doplněním podmínky poklesu absolutní hodnoty FEV_1 o 200 ml proti výchozímu měření. Ve srovnáním s ATS zase GINA nepožaduje dvojí naměření poklesu. Snížení FEV_1 na 10 – 25 % znamená lehký bronchospazmus, 25 – 50 % střední intensity a > 50 % znamená těžkou BHR (1,3) (tab. 4). Při léčbě ICS je za hranici těžké BHR považováno již 30% snížení FEV_1 z výchozí

hodnoty (3). **U dětí** považuje GINA za signifikantní pokles FEV_1 > 12 %, ev. v případě PEF > 15 % (11). Jinde jsou u dětí považovány za signifikantní poklesy v hodnotách 13,2 nebo 15 % (2). Tyto laboratorní nálezy mohou být provázeny pocitem ztíženého dechu, ev. kašlem či expiračními pískoty. Přesnější a pro praxi velmi užitečná kritéria u dětí s odstupňováním míry pozitivity stanovil prof. Zapletal porovnáním ploch pod křivkou MEFV (Aex). Pokles Aex 20 – 30 % zde znamená lehký bronchospazmus, 31 – 50 % střední a > 50 % těžký (tab. 4).

Tab. 4. Hranice positivních výsledků nepřímých BKT zátěží vyjádřená procentuálním poklesem FEV_1 .

DOSPĚLÍ	ΔFEV_1 %	s ICS	DĚTI ΔFEV_1 %
ATS 2016 -2x:	> 10 %		GINA > 12% ATS > 13,2 - 15 %
Lehká BHR	10 – 25%		
Střední BHR	25 – 50%		ZAPLETAL – DĚTI: Δ Aex
Těžká BHR	> 50 %	> 30 %	Lehká BHR: Δ 20–0%
GINA 2016	> 10%		Střední BHR: Δ 30 – 50%
	> 200 ml		Těžká BHR: Δ > 50 %

G1. DIAGNOSTIKA U INTENZIVNĚ SPORTUJÍCÍCH

Intenzivně sportující v disciplínách zimních i letních sportů spojených s vysokou hyperventilací mohou mít symptomy odpovídající samotné EIB buď s negativním či pozitivním výsledkem bronchokonstrikčního testu a závěrem „primární" EIB, nebo EIB jako symptom astmatu. Míněny jsou zde zejména sporty s nejčastějším výskytem EIB jako cyklokros, bruslení, plavání, veslování, biatlon a běh na lyžích. Opakovaná reparace traumatizovaných epitelií dýchacích cest vysokými ventilovanými objemy syrového vzduchu může vést ke změně kontraktilních vlastností bronchiálního svalstva působením exudátů z krevní plazmy. Tímto se může lišit EIB z extrémní sportovní zátěže (overuse syndrom) od běžné EIB z osmotických dysbalancí periciliární tekutiny, směřující k uvolnění bronchokonstrikčních mediátorů z mastocytů a eosinofilů ve sliznicích.

Rozdíly mezi „traumatickou" a „osmotickou" EIB jsou patrny v bronchokonstrikčních testech. Např. intenzivní sportující v zimních sportech mívají paradoxně často pozitivní výsledek BKT metacholinem a současně převážně negativní nepřímé BKT testy. Oproti tomu i vrcholový trénink v letních sportech vede spíše k pozitivitě nepřímých bronchokonstrikčích testů (1).

U závodních sportovců je nutné zohlednit možnost jejich zvýšených spirometrických hodnot ve srovnání s hodnotami náležitými a klinické rozhodování řídit spíše nejvyššími osobními hodnotami. Obzvláště zde by se, i u zdánlivě normálních spirometrických výsledků odpovídajích populačním normám, nemělo zapomínat na bronchodilatační testy. Samotná rozhraní přirozeného rozptylu výsledků bronchomotorických testů a patologie jsou při vyjádření v procentech výchozího FEV_1 u vrcholných sportovců stejná jako u ostatní populace. U nadprůměrných hodnot spirometrie jsou svými objemy rovnoměrně zvýšené i standardně vyjádřené procentuální změny. Nemůže zde ovšem platit jeden objemový rozdíl v absolutní hodnotě pro různé vitální kapacity plic, např. 200 ml pro FEV_1, který jako signifikantní a jednotný mylně doporučuje pro BDT a BKT GINA.

H. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA EIB

Pokud nejde o EIB jako symptom jednoznačně prokázaného astmatu, diferenciální diagnóza EIB může být nesnadná. Je nutné odlišit nejrůznější respirační symptomy a subjektivní potíže navozené zátěží, které nejsou spojeny s bronchokonstrikcí. Tedy zejména dyspnoe, různá sípání, pískání a chrčení, kašel a diskomfort na hrudi. Vzhledem k složitosti diferenciální diagnózy EIB a nutných zkušeností z jednotlivých specializací byla podstatná část materiálu v této kapitole převzata z posledního severoamerického konsenzu o EIB (1) a v menší míře pak doplněna vlastními poznatky a komentáři.

Příčiny respiračních symptomů spojených s tělesnou zátěží jsou mnohočetné. Určitý myšlenkový stereotyp, který někde za poslední dvě desetiletí v ČR vznikl a hned za mnohými zátěžovými potížemi triviálně vidí průduškové astma je nutné zrevidovat. Z důvodů čistě systematických je možné si spekulativně rozdělit příčiny zátěžových respiračních projevů na skupinu příčin somatických – orgánových a za druhé celek, zahrnující příčiny sensorické – motorické – subjektivní – psychické – metabolické. Není třeba zdůrazňovat časté vzájemné kombinace některých kategorií s tím, že schema je ryze metodické a edukativní.

Dif. dg. EIB – příčiny somatické

- Zátěží navozená laryngeální dysfunkce (EILD)
- Zátěží navozený EER laryngofaryngeální
- Zátěží navozená hypotense
- Zátěží navozená anafylaxe
- Zátěží navozená a potravou podmíněná anafylaxe
- Obezita
- Scoliosis, pectus excavatum.

Jiná chron. onemocnění (plíce, srdce, krev, myopatie)

1. Zátěží navozená laryngeální dysfunkce – EILD.

EILD je skupina poruch funkce i struktury larynx s manifestací při fyzické zátěži, které jsou jednotlivě uvedeny v tab. 5. Tyto stavy mohou být pro konzervativně smýšlející lékaře nečekaně častou příčinou respiračních potíží při zátěži. Vnější projevy EILD někdy napodobují i EIB (12).

Tab. 5. Zátěží indukované laryngeální dysfunkce (EILD).

- Zátěží indukovaná paradoxní dysfunkce hlasivek
- Zátěží indukovaný laryngeální prolaps
- Zátěží indukovaný supraglotický kolaps s laryngomalácií
- Zátěží indukovaný arytenoidní kolaps
- GERD s laryngofaryngeálním refluxem

Subjektivně dušnost, někdy s inspiračním stridorem a pocitem sevření hrdla, přichází u pacienta s EILD během zátěže, nejspíše na jejím vrcholu a odeznívá do 5 minut od jejího ukončení.

Toto načasování potíží se liší od EIB, kde dušnost vrcholí za 5 až 20 minut po ukončení zátěže. Symptomy u EIB se nevztahují svým vznikem k nádechu, ale přesto mnozí pacienti pocit nádechové dyspnoe uvádí.

Objektivní projevy EILD jsou často obtížně zjistitelné, protože nejsou patrné jindy než při zátěži nebo bezprostředně po ní. Ale ani přítomnost typických respiračních symptomů, např. inspirační stridor, nelze při úvaze o EILD nutně očekávat. Objektivně může být pozorováno oploštění inspirační části smyčky F-V při spirometrii, ať současně se symptomy nebo bez nich. Flexibilní laryngoskopie při nebo těsně po zátěži může být rozhodující vyšetřovací metodou. EILD se objevuje u všech věkových skupin obou pohlaví, nejvíce pak *mezi mladými sportovkyněmi* (13). Může se vyskytovat izolovaně nebo často i společně v kombinaci s EIB. Selhání odpovědi zátěžových symptomů na léčbu antiastmatiky by mělo vést, kromě dalších rozvah, k podezření na EILD.

a) Zátěží indukovaná paradoxní dysfunkce hlasivek (EI-VCD).
U pacientů s EI-VCD jsou hlavními nálezy addukce hlasivek při laryngoskopii a typický nález pro laryngeální stenózu inspirační části spirometrické smyčky průtok-objem. Tyto nálezy jsou však patrny pouze při zátěži nebo bezprostředně po ní. VCD je častější mezi *sportovci mladšího, adolescentního věku* (14).
Dokládajícím nálezem může být videoklip pořízený v průběhu zátěže s inspiračním stridorem. Spirometrie a laryngoskopie se zvukovým záznamem během zátěže mohou odhalit nejrůznější aryepiglotické a hlasivkové abnormality.
VCD může být vyvolána i bronchokonstrikčním metacholinovým testem.

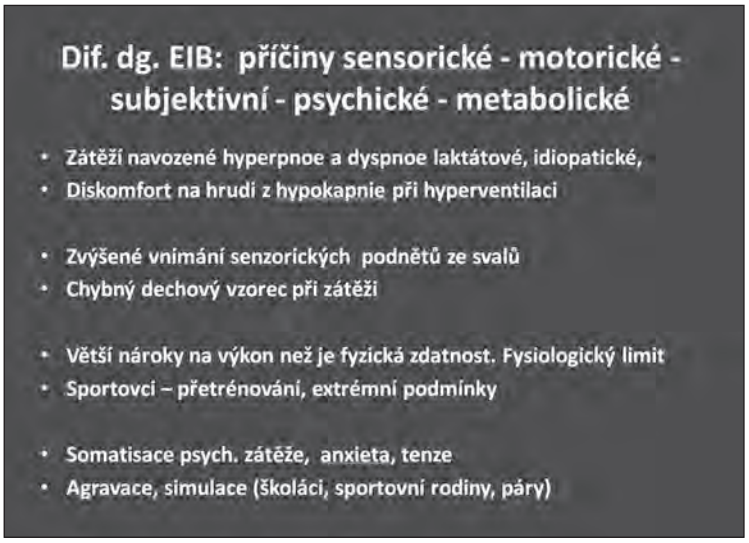
b) Zátěží indukovaný laryngeální prolaps.
Objevuje se i u jinak zdravých sportovců a může vést k částečné a dokonce i úplné obstrukci larynx. Tento stav může být důsledkem otoku sliznice oblasti aryepiglotických hrbolů, které tím zasahují do vnitřního prostoru larynx (laryngochalasia). Klidové laryngoskopické vyšetření může mít normální nález, zatímco při provokaci zátěží mohou být zjištěny různé laryngeální abnormity (1).

c) Zátěží navozená laryngomalacie.
Je spojena se sníženým laryngeálním tonusem, jehož výsledkem je supraglotický kolaps. Tato porucha je sice typická pro kojenecký věk (stridor laryngis congenitus), ale může se vyskytovat až do adolescence, i v dospělosti, s klinickou manifestací pouze při sportu. Má typické anatomické rysy – zkrácenou aryepiglotickou oblast nebo epiglotis v retroflexi. Tyto nálezy jsou patrny během nasolaryngeální endoskopie, ovšem pouze během tělesné zátěže nebo těsně po ní.

d) Zátěží indukovaný arytenoidní kolaps. Není dořešené, zda jde o samostatnou jednotku nebo variantu výše uvedených stavů.
U pacienta s EILD se laryngeální poruchy někdy kombinují 15). Dysfunkce hlasových vazů také někdy provází chronickou laryngitis, laryngomalacii, hlasivkové uzlíky či subglotickou stenózu. EILD může koexistovat s EIB. Dále se s EILD často současně objevuje extraesofageální reflux.

e) Zátěží navozený gastroesofageální a extraesofageální reflux (GER a EER).
Objektivní známky EER mohou být zjištěny laryngoskopicky u dětí i dospělých s EILD. Je však obtížné rozhodnout, kdy jde o příčinu obtíží nebo jen o náhodný nález. Změny v zadní části hrtanu spojené s EER jsou u pacientů s EIB běžné, někdy i při VCD. Empirický léčebný pokus

s inhibitory protonové pumpy je doporučen i u dětí s EILD. Rozhodnutí k déletrvající farmakoterapii je však v této věkové skupině nesnadné vzhledem k možným nežádoucím účinkům. Rozhodující léčbou by měla být nefarmakologická antirefluxová opatření. Ačkoli se předpokládá, že laryngofaryngeální postižení při EER může často přispívat k symptomům u pacientů s EILD, existuje pro to málo objektivních důkazů. Sensitivita a specificita laryngoskopie je zde zřejmě nízká a postoje kontroversní. Přes různá klinická podezření neexistuje zlatý standard ke stanovení diagnózy onemocnění EER. Celá problematika vyžaduje multidisciplinární pojetí (16) včetně foniatrie, gastroenterologie i např. psychologie.
Naproti tomu mnoho pacientů se zátěžovými respiračními symptomy mohou mít mylnou diagnózu astmatu, pokud mají GERD navozovaný zátěží. V léčbě GERD v souvislosti s EIB existují určité nejasnosti. Jedna studie ukázala, že symptomy pyrrhosy při běhu po medikaci inhibitorem protonové pumpy odezněly, ale respirační symptomy EIB přetrvávaly. Jiné studie zase v tomto směru dopadly příznivěji.



2. Zátěží navozená nepřiměřená hyperventilace. Jde o běžný stav s nejasnou prevalencí (17).
a) Hypokapnie z hyperventilace během zátěže může být vnímána jako diskomfort hrudníku či dušnost. Tento stav, ač bez bronchokonstrikce, bývá obzvláště u dětí a dospívajících běžně diagnostikován jako průduškové astma (18, 19).
b) Zátěží indukovaná laktátová acidosa může být také příčinou hyperventilace. Laktátová acidosa však není jediným stimulem hyperventilace během intenzivní zátěže.
c) Sensorické vjemy v zatěžovaných svalech mohou centrální i retrográdní cestou také vést k hyperventilaci (20, 21).
d) Idiopatická hyperventilace je málo objasněný stav, kde pacient projevuje hyperventilaci, hypokapnii a dušnost neodpovídající podnětu (22).
Všechny uvedené stavy spojené s hyperventilací bývají často mylně považovány za průduškové astma.

3. Fysiologický strop zátěže u pacientů se špatnou tělesnou kondicí je pravděpodobně nečastější příčinou zátěží navozené dušnosti u dětí i dospělých bez bronchospasmu či jiného onemocnění (23). Při povrchním posouzení je tento stav běžně považovaný za patologický.
Hypokinesa může být současně příčinou i následkem zátěžových respiračních potíží – vyvíjí se circulus vitiosus.

4. Nepoměr zvýšených požadavků svalstva na kyslík k jeho dodávce.
a) Limit v transportu kyslíku daný šíří dýchacích cest se může objevovat i u dobře trénovaných jedinců (24). Může jít nejen o snížený průsvit nitrohrudních dýchacích cest z důvodu hyperreaktivity, ale i o nadměrné dechové požadavky při normálním spirometrickém nálezu včetně smyčky průtok-objem.
b) Zátěží indukovaná arteriální hypoxemie se objevuje jako důsledek výraznějšího zvětšení alveolo-arteriální kyslíkové diference. Na tomto zvýšeném gradientu při výměně plynů se mohou částečně podílet i nitrosrdeční nebo intrapulmonární zkraty s příměsí odkysličené venosní krve během zátěže.
c) Únava dýchacího svalstva z déletrvající intensivní zátěže může vést až k vasokonstrikci cév v hrudní oblasti a tak snižovat transport kyslíku a svalový výkon.

5. Obezita.
Dušnost z vyčerpání je obzvláště příznačná pro obézní pacienty. Je spojena se zvýšenou poptávkou po kyslíku bez bronchokonstrikce u jinak zdravých, ale obézních jedinců. Samotná kapacita pro zátěž byla u obézních žen převážně zjištěna jako nezměněná, při sníženém dechovém úsilí. Dušnost z vyčerpání by se neměla u obézních pacientů zaměňovat za projev EIB nebo astmatu. Současně je však třeba vždy vzít v úvahu, že obézní pacient je pro vývoj astmatu rizikovější.

6. Ortopedické vady
Pectus excavatum může souviset s dechovými symptomy při zátěži včetně bolesti na hrudi, dušnosti a snížené výkonnosti. Restrikční ventilační porucha se u těchto pacientů objevuje i při absenci dechových symptomů. Častější je zde však i bronchiální obstrukce se snížením FEV_1 po zátěži.
Skoliosa se také může sdružovat se sníženou tolerancí zátěže. Pacienti s mírnou skoliosou, v klidu asymptomatičtí, mohou také jevit častěji po zátěži abnormálně snížený FEV_1 anebo i známky hyperkapnie a hypoxie.

7. Dysfunkce hlubokého stabilizačního systému. Chybný dechový vzorec. Snížená aktivace a hybnost bránice při dýchání s negativním vlivem na plicní funkce. Tyto stavy často napodobují EIB.

8. Zátěží navozená anafylaxe (EIAna) může být zaměněna za EIB, pokud je v popředí pro diagnózu EIAna rozhodující dušnost a symptomy z dolních dýchacích cest při méně výrazných ostatních projevech systémových příznaků. Hypotense se může projevit v lehčí formě jenom jako slabost. V popředí potom mohou být intenzivní, zátěží navozené kožní příznaky – silné svědění, horkost nebo urtika s častou generalizací po celém těle nebo jen na dlaních, ploskách či obličeji a hlavě. Také gastrointestinální příznaky se zde mohou objevovat v různém stupni.
EIAna je třeba odlišit od astmatického záchvatu, jindy od cholinergní urtiky, angioedému a srdeční arytmie, které mohou být stejně jako EIAna také vázány na zátěž. Při zátěžových testech mohou být projevy EIAna variabilní.

Zátěží indukovaná anafylaxe vázaná na jídlo (FDEIAna: food-dependent exercise-induced anaphylaxis) může a nemusí být provázaná s konkrétní potravinou. Kumulativní účinek zátěže a požité potraviny může spouštět uvolnění mediátorů a anafylaxe. Nezávislé působení těchto spouštěčů k rozvoji anafylaxe nevede. S rozvojem anafylaxe mohou souviset nejrůznější potraviny při požití až 24 hodin před zátěží, případně i po ní. FDEIAna může nastat u dospělých i dětí. V poslední době je často diskutován podíl lepku na FDEIAna.

Prevence zátěží indukované anafylaxe závisející na jídle. FDEIAna může mít časově oddálený nástup s těžko předvídatelným intervalem. Proto by rizikový pacient měl dodržovat minimálně čtyř až šestihodinový odstup zátěže od požití podezřelé potraviny. Je nutné a současně nesnadné brát v úvahu různé druhy základních potravin a zejména hotové pokrmy s obsahem kritických alergenů nebo nespecifických spouštěčů anafylaxe při zátěži (např. ovoce, zelenina, různé ořechy). Tepelná úprava a skladování hotových jídel nemusí alergenicitu jídel snižovat, je možná i opačná varianta. Před zátěží je indikováno antihistaminikum a pacient by měl mít při sobě autoinjektor s adrenalinem.

9. Psychické faktory a poruchy mohou předstírat nebo komplikovat diagnózu u pacienta s projevy intolerance zátěže. Často vzniká stav, kdy afektivní reakce na dechovou práci při dýchání převyšuje senzorickou složku. Obzvláště dospívající dívky stěžující si na dechové potíže, diskomfort na hrudi a pod., typicky při běhu ve škole, bez pískotů či stridoru, jsou v lékařské praxi běžnými pacienty. Jejich reakce na inhalační bronchodilatancia může být jakákoli a má minimální výpovědní hodnotu. Záměna psychické tenze za průduškové astma je zde běžná při „potvrzení" léčebným pokusem antiastmatiky. Psychický stres může být jen jediným spouštěčem diskomfortu na hrudníku u pacientů pseudoastmatickými symptomy a negativními výsledky bronchokonstrikčních testů. A nejde jen o uvedenou populační skupinu. Také VCD a zátěží indukovaná hyperventilace i téměř jakékoli výše uvedené stavy mohou mít své psychogenní spouštěče. Vyšetření na EIB je jistě u psychastenických a úzkostných jedinců potřebné 25). Psychologické vyšetření a péče však mohou být u EIB stejně důležité jako somatická medicína.

10. Ostatní příčiny. Je samozřejmostí, že téměř jakékoli plicní, srdeční, endokrinní i jiné onemocnění může také způsobit zátěžové respirační potíže. Při prvním kontaktu s EIB je zprvu nutné vyloučit závažné interní příčiny. Diferenciální diagnóza se zde již vymyká z rámce tohoto sdělení. Jisté je, že mylná diagnóza „zátěží indukovaného astmatu" s inadekvátní terapií může vést i k závažným komplikacím základního onemocnění.
Průduškové astma je nejen velmi častou mylnou diagnózou u respiračních potíží při zátěži, ale také jejich jednou z nejčastějších příčin. Pečlivé odlišení je zde nutné a exaktní využití možností klidové i zátěžové spirometrie nezbytné. Diagnóza pomocí léčebného pokusu je v těchto případech častým zdrojem omylů a jednou z příčin extrémního nadužívání antiastmatik v ČR.

Závěr:
1. Zátěží indukovaná bronchokonstrikce není jen častým projevem průduškového astmatu. Běžně se vyskytuje i u jedinců bez astmatu, jak u dospělých tak i u dětí a zvýšeně u intenzivně sportujících.
2. Znalost mechanismů vzniku EIB má rozhodující vliv pro racionální prevenci a léčbu.
3. K průkazu EIB je nejpřesnější bronchokonstrikční test volným během.
4. Pečlivá diferenciální diagnóza EIB by měla vést k snížení počtu mylných diagnóz astmatu

Literatura:

1. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC et al.: Exercise-induced bronchoconstriction, update 2016. J Allergy Clin Immunol 2016; 138 (5): 1292 – 1295.
2. Parsons, J.P., Hallstrand, T.S., Mastronarde et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. (IV)Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 1016–1027

3. Pasnick SD, Carlos WG, Ambalavanan A. et al. ATS clinical practice Guideline: Summary for Clinicians. Annals ATS 2014Dec.; 11: 1651- 1652.
4. Molphy J, Dickinson J, Hu J, Chester N, Whyte G. Prevalence of bronchoconstriction induced by eucapnic voluntary hyperpnoea in recreationally active individuals. J Asthma 2014; 51: 44-50. (IV).
5. Randolph C. Pediatric exercise-induced bronchoconstriction: contemporary developments in epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 662-71. (IV).
6. Hallstrand TS, Lai Y, Henderson WR Jr. et al. Epithelial regulation of eicosanoid production in asthma. Pulm Pharmacol Ther 2012; 25: 432-7. (IV).
7. Lai Y, Altemeier WA, Vandree J et al. Increased density of inraepithelial mast cells in patients with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphopoietin and IL-33. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 448-55. (IIa).
8. Romberg K, LBjermer, Tufvesson E. Exercise but not mannitol provocation increases urinary Clara cell protein (CC16) in elite swimmers. Respir Med 2011; 105: 31.e6. (IIb).
9. Chlumský J., Fišerová J, Kociánová J. et al. Doporučený postup pro interpretaci plicních funkcí. Sekce patofyziologie dýchání ČPFS. www.pneumologie.cz/odborné sekce/sekce patofyziologie dýchání/ Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí.
10. Carlsen KH, Engh G., Mork M. Exercise induced bronchoconstriction depends on exercise load. Respir Med 2000; 94: 750-5 (III).
11. GINA 2017. www.ginasthma.org.
12. Nielsen EW, Hull JH, Backer V. High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in athletes. Med Sci Sports Exerc 2013; 45: 2030-5. (III).
13. Rundell KW, Weiss P. Exercise-induced bronchoconstriction and vocal cord dysfunction: two sides of the same coin? Curr Sports Med Rep 2013; 12: 41-6.
14. Hanks CD, Parsons J, Benninger C. et al. Etiology of dyspnea in elite and recreational athletes. Phys Sportsmed 2012; 40: 28-33. (III).
15. Tilles SA, Ayars AG, Picciano JF, Altman K. Exercise-induced vocal cord dysfunction and exercise-induced laryngomalacia in children and adolescents: the same clinical syndrome? Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111: 342-6.e1. (III).
16. Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 595-605. (IV).
17. Alshati M, Cockcroft DW, Fenton ME. Exercise-induced hyperventilation: more common than appreciated. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109: 282-4. (IV).
18. Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. Pediatr Clin North Am 2009; 56: 33-48. (IV).
19. Hammo AH, Weinberger MM. Exercise-induced hyperventilation: a pseudoasthma syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 574-8. (III).
20. White KM, Quinn JM, Hagan LL, Johnson TL 2nd. Exercise-induced hyperventilation. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: 171-2. (III).
21. Meyer T, Faude O, Scharhag J, Urhausen A, Kindermann W. Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? Br J Sports Med 2004; 38: 622-5. (III).
22. Jack S, Rossiter HB, Pearson MG et al. Ventilatory responses to inhaled carbon dioxide, hypoxia, and exercise in idiopathic hyperventilation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 118-25. (IIa).
23. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 366-71. (IIb).

24. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. Chest 2008; 134: 613-22. (IV).
25. Haden JR, Khan DA. Psychiatric syndromes that mimic asthma. Adv Psychosom Med 2003; 24: 72-85. (IV).

Dusící se dítě – primum non nocere aneb méně je někdy více…

Doc. MUDr. Ivan Novák, CSc.
Pediatrická klinika 1.LF a IPVZ,
Thomayerova nemocnice, Praha
Soukromá pediatrická praxe s.r.o., Kostelec u Křížků

Dusící se dítě – primum non nocere aneb méně je někdy více…

Doc. MUDr. Ivan Novák, CSc.
Pediatrická klinika 1. LF a IPVZ, Thomayerova nemocnice, Praha
Soukromá pediatrická praxe s.r.o., Kostelec u Křížků

Souhrn:
Článek je věnován diagnose a léčbě stavů, jež vedou u dětí k dušení. Jsou uvedeny vývojové odlišnosti anatomie dýchacích cest, jež způsobují spolu s imunitní nezralostí nemoci a stavy, s nimiž se u dospělých nesetkáváme. Léčba se opírá o poznatky medicíny založené na objektivních faktech (evidence based medicine). Autor upozorňuje na nebezpečí přehnaných diagnóz (overdiagnosis) a nadměrného léčení (overtreatment) při kritických onemocněních dýchacího ústrojí a to nejen pro ekonomii zdravotnictví, ale především pro děti samé.

Klíčová slova:
Děti, dušení, primární pediatrická péče, evidence based medicine, overdiagnosis, overtreatment

Evidence based medicine
Evidence based medicine je *„vědomé, zřetelné a soudné používání nejlepších současných důkazů při rozhodování o péči o jednotlivé pacienty"*.(1). Vznik tohoto pojetí péče o nemocné umožnila především Cochran Library, založená na webu na počátku 90. let. Jde o souhrn klinických studií a prací v časopisech s vysokým impact faktorem, jež přinášejí nové postupy diagnostické a léčebné a jsou vystaveny přísnému hodnocení, co se týče přínosu pro pokrok lékařské vědy, specificitu, sensitivitu a statistický význam. Jinými slovy do jaké míry přinášejí nebo nepřinášejí nemocným prospěch.
Na počátku této dekády se objevil tlak odborných společností ve Spojených státech amerických na to, aby pacienti byli chráněni před nežádoucími postupy. Nadbytečná péče nazývaná overdiagnosis (snaha užívat další a další zbytečná vyšetření, i když nemohou podle evidence based medicine (dále EBM) přinést nemocnému žádný další prospěch) a tzv. ovetreatment (užívání postupů a léků, jež nemají žádný význam pro zlepšení stavu nemocného) je příčinou plýtvání finančními prostředky v rozsahu až 20 % finančních zdrojů pro zdravotnictví. Nejde však jen o ekonomické aspekty, ale každé zbytečné vyšetřování a podávání léků přináší nemocným nejen nepohodlí, často bolest a stres, ale mohou jim přímo škodit (zbytečné rtg ozáření, imunosuprese, antibiotická resistence). Molière, vlastním jménem Jean-Baptiste Poquelin, byl francouzský herec, spisovatel a dramatik období klasicismu a velký nepřítel doktorů – mastičkářů – cituji: „Lékař je člověk, kterého platíme, aby vyprávěl hlouposti v pokoji nemocného, než ho příroda vyléčí, nebo než ho léky zabijí." Ostatně již naši učitelé o tom věděli své. Prof. Jiří Brdlík (v roce 1963): "Nejen, že si s dětmi na klinice nikdo nehraje, ale ony se tu ani neléčí, ony se tu jen „nabírají" a prof. Josef Švejcar (v roce 1984): „Dítěti podaný lék, který dítě nepotřebuje se stává jedem…". EBM „má s dětmi potíže". Fakta podložená důkazy se těžko získávají – dětí je absolutně méně než dospělých, méně stůňou a rodiče mají záporný postoj ke klinickým studiím. Biologické problémy sledování různých stavů, monitorování životních funkcí a interpretace výsledků vyšetření jsou komplikovány anatomickými a fysiologickými změnami vyvíjejícího se organismu v jednotlivých věkových obdobích.
Na počátku tohoto decenia se v USA objevují na půdě jednotlivých odborných společností kampaně nazývané Choosing Wisely, tedy Vybírej, vol moudře (rozumí se péči a léčbu) a vyhni se postupům, jež neodpovídají nálezům EBM. (2). Doporučení co je a co není nesprávné, nadbytečné ba škodlivé jsou výsledkem konsenzu respektovaných odborníků oslovených na dané téma.

V nedávné době se objevují doporučení, jak zabránit overdiagnosis + overtreatment. Klíčovými publikacemi v této oblasti jsou články Eric R. Coona et al. v Pediatrics (3, 4).
Zkusme se z tohoto hlediska a postoje podívat na péči a léčbu u některých stavů a onemocnění u dětí.
Jako první jsem zvolil dýchací ústrojí a kritické stavy dušení. Horečnaté záněty dýchacích cest a astma patří mezi nejčastější naléhavé stavy, jež musí lékaři, nejen v primární péči řešit.

Terminologie
Dušení je stav, kdy vidíme apnoi, lapání po dechu (gasping), nepravidelné dýchání, tachypnoe. Dýchání je spojeno s námahou, nemocný zapojuje pomocné dýchací svaly; vpadávají požebří, mezižebří, jugulum. Dítě dýchá otevřenými ústy, vidíme alární souhyb.
Často i distantně slyšíme stridor při vdechu a pískoty při výdechu. Při kritické obstrukci je nad plicemi ticho.
Dušnost je subjektivní pocit, Zvláště u chronicky nemocných nemusí být klinicky zřejmé dušení spojeno s pocitem dechové tísně. Při hysterickém záchvatu bývá udáván pocit nouze o dech, ale klinické projevy dušení mohou chybět,
Dechová nedostatečnost, respirační insuficience je definovatelná až po vyšetření krevních plynů, kdy nacházíme hypoxémii a hyperkapnii.

Dýchací cesty u dětí, odlišnost od dospělých a s tím související onemocnění (3)
Základy léčby – co je u těchto onemocnění overdiagnosis a overtreatment?

Samostatnou kapitolou jsou děti s nízkou porodní hmotností a výraznou nezralostí, jež trpívají pro nedostatek surfaktantu syndromem dechové tísně (.idiopathic respiratory distress syndrome). Souvislost s následnou pediatrickou péčí vězí ve zvýšeném ohrožení těchto dětí v kojeneckém věku infekcí respiračně syncitiálním virem způsobujícím na postižené plíci (především u dětí s bronchopulmonální dysplasií) **bronchiolitidu**.
Jde o postižení plic vyžadujících často intenzívní péči. Byly zde zkoušeny různé postupy a léky kopírující léčbu větších dětí a dospělých s astmatickým stavem, ale neúspěšně. Receptory v bronchiální stěně nereagují dostatečně ani na beta 2-agonisty a ani na kortikosteroidy. Onemocnění je provázeno velkými ztrátami tekutin (tachypnoe, hyperpnoe, horečka, problémy s pitím při dušení) a infúze patří mezi plně doporučený postup, stejně jako jednoduchá podpora spontánního dýchání. Rtg hrudníku při jinak typickém klinickém obraze je považováno za jeden z klasických příkladů overdiagnosis, stejně jako trvalé nasazení pulsních oxymetrů i dětem bez kyslíkové terapie. Přehled EBM doporučených léčebných postupů, ale i postupů, jež podle mého názoru patří do kategorií overdiagnosis resp. overtreatment je na Tab 1.

Tab.1. Základní postupy a léčba dusícího se dítěte v primární péči a zbytečná dg a neúčinná léčba

Nemoc nebo stav	Hlavní příznaky	Opatření	Farmakoterapie	Poznámka	Overtreatment Overdiagnosis
Laryngitis acuta subglottica	Skóre podle Downese, inspirační stridor	Dýchání studené vlhké směsi plynů	Dexametason 0,6 mg/kg i.m	Downes sk,>3 → nemocnice	Postup dle kr. plynů, ne dle kliniky
Epiglottitis acuta	Dušení v leže, oteklá epiglottis	Nepokládat na znak!	Nic – žádné iritující výkony	Ihned transport ZS tam co umí intubovat děti	Rtg krku, opakovaná aspekce krku
Astmatický záchvat	Dušení při výdechu, pískoty, vrzoty	Uklidnění dítěte, domácí spirometrie	Inhalace beta 2 mimetik s rychlým účinkem--salbutamol, fenoterol (2-4 vdechy po 20 min)0	Nelepší-li se stav dítěte po první hodině léčby → ZS →nemocnice	Rutinní rtg plic, antibiotika, rutinně aminofylin.
Bronchiolitis	Emfyzém, dušení, někdy i cyanóza	Dýchání vlhké, teplé směsi plynů, kyslík?	Nic v prim. péči,	→ nemocnice (ZS!) očkování rizikových dětí monoklonální protilátkou proti RSV (palivizumab)	Při typické klinice rtg plic, beta 2 mimetika, kortikosteroidy, antibotika, antivirotika, zbytečné monitorování SpO2
Dušení při anafylaxi	Dušení při vdechu, I výdechu, inspirační stridor, afonie	Léčba šoku (vstup do žíly, infuze…)	Adrenalin 0,01mg/kg/i.v.	ZS → nemocnice	Antihistaminika

Bronchiolitida je onemocnění jímž trpí výhradně jen děti. Jiná onemocnění jsou průběhem i závažností ve srovnání s dospělými změněna, což je způsobeno zvláštnostmi vyvíjejícího se organizmu.

Kojenci mají relativně velkou hlavu, krátký krk a proximálně vysunuté hlasové vazy, což spolu s kornoutovitou a měkkou epiglottis může nezkušeným činit **problémy při tracheální intubaci**. Nejužším místem horních dýchacích cest není jako u dospělých hlasová štěrbina (prostor mezi hlasovými vazy), ale oblast několik milimetrů pod hlasovými vazy tzv. subglotický prostor. V tomto zúžení otoku silný 2 mm zmenšuje u dospělého průsvit trachey o 20 %, ale u batolete až o 70 %. Souvisí to i s tím, že nedokonale vytvořená sliznice má zvýšenou tendenci k rozvoji edému.

Proto se u dětí mezi 6 měsíci až 6 lety života setkáváme s viry způsobenou **laryngitis acuta subglottica** (5) s různě vyjádřenými příznaky dušení a typickým **drsným inspiračním stridorem**. Ten je způsoben vibrací turbulentně proudících plynů při usilovném vdechu proti odporu (edém). Naléhavost stavu hodnotíme pomocí skóre J. J. Downese.

Tab. 2

Body	0	1	2
Poslech	normální	pískoty, vrzoty	ticho
Stridor	není	inspirační	inspirační + exspirační
Kašel	není	suchý, drsný	štěkavý
Zatahování	není	jugulum, alární souhyb	dtto + podžebří a mezižebří
Cyanóza	není	při FiO_2 0,21	při FiO_2 0,40

Tab. 2. Skóre podle J.J.Downese (Downes JJ, Raphaely R. Pediatric intensive care. Anesthesiology. 1975;43:242-250. 10.) Anesthesiology. 1975;43:242-250. 10.)

Při > 2 body i přes opakované podání kortikosteroidů→hospitalizace – tam> 4 body→JIP-tam> 7 bodů→tracheální intubace bez relaxace, neap

Pod tabulkou je rozhodování o postupu podle skóre, tedy podle kliniky, NE podle změn v krevních plynech. Čekání s tracheální intubací na hyperkapnii a hypoxémii je chybou. Totéž platí pro péči o dítě s akutní epiglottitidou.
Naštěstí od zavedení kortikosteroidů, v současné době jednoznačně **dexametasonu**, jako prvního léčebného kroku , je osud nemocných příznivý. Ne každý kortikosteroid má ale charakter život zachraňujícího léku. Proto je chybou volit jako záchrannou léčbu prednison, který se teprve po několika hodinách přeměňuje do učinné podoby prednisolonu. Tab. 3.

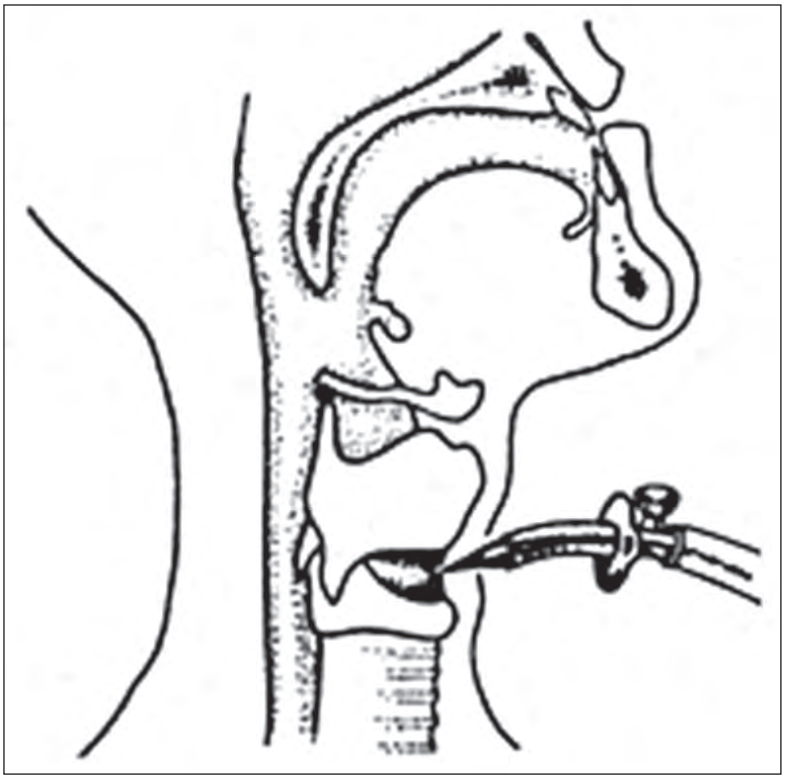
Tab. 3 Kortikosteroidy

Srovnání farmakodynamických a farmakinetických účinků jednotlivých kortikosteroidů
nástup účinku – dexametason: po i.m. podání 30 min, po orálním podání za 60 min

Kortikosteroid	Afinita k receptorům	Účinek glukokotikoidní	Účinek mineralokortikoidní	Plasmat. poločas v min	Biologický poločas v hod	Evivalentní dávka v mg
Dexametason	710	30	0	200	36-54	0,75
Prednisolon	**230**	**4**	**1**	**200**	**12-36**	**5**
Metylprednisolon	**1190**	**5**	**0**	**180**	**12-36**	**4**
Hydrokortison	**100**	**1**	**1**	**90**	**8-12**	**20**
Prednison	**5**	**3,5**	**1**	**60**	**12-36**	**5**

Kortikosteroidy při šoku...megadávky g/kg ihned...vůbec ne...ano při doložené nízké hladině - test ACTH...substituce 10mg/kg

Užitečnost kortikosteroidů ale neplatí pro **epiglottitis acuta.** (6). Je to bakteriální flegmóna hrtanové příklopky v rámci sepse způsobené u dětí téměř vždy *Haemophilus influenzae sérotyp b*. Bizarně oteklá epiglotis jako zátka působí v hlasové štěrbině kritickou obstrukci a dušení. Typický klinický nález je vyvolán bolestí v krku a obtížným polykáním. Dítě má ustrašený výraz, sedí v mírném předklonu, nápadně klidné, dýchá povrchně otevřenými ústy z nichž vytékají sliny. Urputně se brání položení na znak. Pro dítě v primární péči nemůžeme mnoho učinit. Je nezbytný okamžitý transport ZS tam, kde umí děti intubovat. Při transportu respektujeme dítětem vynucovanou polohu a šetrně, bez zápasu s dítětem, dáváme kyslík. Při kritickém dušení je jediným řešením tracheální intubace neapnoickým postupem, případně punkce ligamentum conicum – obr. 1.



Obr. 1 – Místo kde se provádí koniopunkce

Epiglottitis je klasickým případem, kdy zbytečná vyšetření (ekg, rtg hrudníku), bolestivá aplikace neúčiných léků (kortikosteroidy) pro diagnosu ani pro pomoc dítěti nic nepřiniášejí a mohou mít fatální následky. Zde EBM žehná "moudré nečinnosti…to help physicians safely do less…" (7)
Invazívní hemofilové infekce postihovaly děti do 6 let, protože v prvních 5–6 letech života je nedostatečná tvorba IgG2 nezbytných pro účinnou ochranu proti bakteriím, které mají polysacharidové pouzdro. Po zahájení plošného očkování kojenců proti hemofilu b 1. 7. 2001 nebylo od r. 2010 u dětí hlášeno žádné invazívní hemofilové onemocnění.

Mezi náhle vzniklá dušení řadíme i otok a spasmus v laryngu, trachey, ale i v průduškách způsobený **anafylaktickou reakcí**. (8)
Zde je lékem volby adrenalin okamžitě podaný i.v., není-li žíla pak i.m. Následně jsou aplikovány kortikosteroidy, které ale nemají před adrenalinem přednost. Antihistaminika, jako záchranná léčba, nemají cenu.

Aspirace cizího tělesa je příčinou akutního dušení, jestliže aspirované těleso uvízne mezi vazy hlasovými. První pomocí jsou **Gordonův a Heimlichův manévr** – obr. 2, obr. 3.

Obr. 2 – Gordonův manévr úderů mezi lopatky u batolete (vlevo) a kojence

Obr. 3 – Heimlichův manévr u většího dítěte

K řešení situace, kdy se dítě dusí vdechnutou tekutinou, je bezpodmínečně nutné, aby součástí vybavení ordinace byla odsávačka a patřičné odsávací cévky s centrálním otvorem na konci.

U některých dětí v kojeneckém nebo batolecím období může být dušení způsobeno masivním **gastroesofageálním refluxem**. Příznaky spojené s gastroesofageálním refluxem někdy imitují astma bronchiale a to především záchvaty úporného nočního kašle. U většiny dětí stačí režimová opatření – správná technika kojení, zvýšená poloha po jídle, "ztužovadla" do mléka, omezení pití před spaním. Je třeba uvážit, kdo potřebuje invazívní vyšetření (jícnové pH) a trvalou léčbu např. omeprazolem.

Děti v batolecím období a předškoláci mohu při **hypertrofii adenoidních vegetací** trpět až syndromem spánkové apnoe. U hypertrofie II.–III. stupně bývá nezbytná adenotomie.

Astma bronchiale (9) nabývá u dětí jiný charakter. Na konci minulého století byly děti s astmatem obávanými klienty jednotek intenzívní a resuscitační péče. Úsilí o udržení patřičné plynové výměny vedlo k režimům umělé plicní ventilace hrozícím barotraumatem. Dnes je umělá plicní ventilace dětského astmatika raritou. Diagnosa dětského astmatu se posouvá až do kojeneckého období, následuje komplexní alergologická péče opírající se o spektrum vynikajících farmak.
Klinický obraz je dán výdechem průduškami zúženými otokem sliznice, spasmem svalů a nadprodukcí hlenu. Jsou slyšitelné pískoty a vrzoty. Kritickou situací je ticho nad plícemi při úsilovném dýchání. Sledujeme-li krevní plyny, pak "normální hodnoty" CO_2 a O_2 při značném dechovém úsilí jsou varovným znamením (správně by měla být hypokapnie) a předzvěstí respirační insuficience. Léčbou volby v primární péči je inhalace beta 2-agonistů s rychlým nástupem účinku – nejčastěji salbutamol – v první hodině léčby každých 20 min 2–4 vdechy z aplikátoru (vhodná je inhalce z inhalačních nástavce (tzv. spacer).

Základní postupy a opatření u dusícího se dítěte v primární péči

Základní postupy a opatření u dusícího se dítěte v primární péči jsou v Tab 1.
Vybavení ordinace pro řešení naléhavých, život ohrožujících stavů včetně dušení je uvedeno v Tab. 4 (pomůcky a materiál) a Tab. 5 (léky a roztoky).

Tab. 4. Pomůcky pro řešení akutních stavů u dětí – vybavení ordinace PLDD
- tlaková nádoba s kyslíkem 10 litrů
- elektrická nebo vodní vývěva (mechanická vývěva)
- odsávací cévky pro odsávání dýchacích cest
- samorozpínací vak o objemu 1,5–2 l s chlopní pro pozitivní přetlak na konci výdechu a kyslíkovým zásobníkem
- sada masek pro všechny věkové skupiny
- vzduchovody
- souprava pro koniopunkci
- nitrožilní kanyly
- jehly a stříkačky
- dlahy pro fixaci končetin – využitelné při úrazech i při fixaci končetiny po vstupu i.v. (i.o.) obinadla, náplasti
- infúzní sety
- intraoseální jehel

Tab 5. Základní léky pro neodkladnou přednemocniční péči u dětí
- aqua pro injectione inj.
- adrenalin inj.
- aktivní uhlí
- antidota (etylalkohol, N-acetylcystein)
- atropin inj.
- alcium gluconicum 10% inj.
- dexametason
- diazepam inj. a rectales
- glukóza 10% a 40% inj.
- lahve 1/1 fyziologického 100, 250 a 500 ml

- selektivní β-mimetikum inj. a sprej (salbutamol) + souprava pro inhalaci
- tramadol inj. i tabl.

Literatura

1. Hayes R.B, Richardson W.S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312 (7023) : 71-2.
2. Quinonez R. A. et al. Choosing Wisely in Pediatric Hospital Medicine. Journal of Hospital Medicne 2013;8 (9):479-485.
3. Coon E, R, et al. Overdiagnosis: How Our Compulsion for Diagnosis May Be Harming Child Pediatrics 2014; 134(5):1013-1019.
4. Coon E. R. Overdiagnsis, Overtreatmnet Too Common in Pediatrics 2017; 137(1):1202-206.
5. Novák I. Akutní subglotická laryngitida. Postgraduální medicína 2012; 14 (příloha 2): 16–20.
6. Novák I. Epiglottitis acuta in: Horký K. et al. Lékařské repetitorium Galén, Praha 2003 :142-143.
7. Schroeder A. R. et al. Safely doing less: a missing component of patient safety dialogue. Pediatrics 2011; 128: e 1596 – e 1597.
8. Petrnášek J. Anafylaxe in: Bartůněk P. et al Vybrané kapitoly z intenzívní péče Grada Publishing Praha 2016: 566-569.
9. Votruba J. Status asthmaticus in: Bartůněk P. et al Vybrané kapitoly z intenzívní péče – Praha Grada Publishing 2016: 405-406.

Placebo jako opomíjená součást léčby

MUDr. Radkin Honzák, CSc.
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; IKEM Praha;
Psychiatrická léčebna Praha – Bohnice

Placebo jako opomíjená součást léčby

MUDr. Radkin Honzák, CSc.
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; IKEM Praha; Psychiatrická léčebna Praha – Bohnice

Lékaři i pacienti by se měli postupně naučit, že placebo je integrální a neoddělitelnou součástí lékařské praxe, že je základem jejího umění a povýšením její vědeckosti. Jay Katz[1], 1984

Na počátku bylo slovo

Historie i současné chápání placeba a placebo efektu jsou plné omylů a mýtů. Od samého počátku. Všeobecně se ví, že slovo pochází ze 116. žalmu, který kněz a věřící zpívají při udílení svátosti umírajících, dříve svátosti posledního pomazání. Je to devátý verš a je prvním, který všichni opakují po předzpěvákovi. Méně již se ví, že svatý Jeronym, patron všech překladatelů, přestože se dopustil jen malého množství chyb, tento verš: אהלך לפני יהוה בארצות החיים: do Bible přeložil nesprávně[2]. Místo odpovídajícího, „Ambulabo coram Domino in regione vivorum," (Budu kráčet před Hospodinem v krajině živých), zakotvil do Vulgaty na mnoho století text: „Placebo Domino in regione vivorum" (Bohu se zalíbím v krajině živých). Tak se dostal pojem placebo na svět a navzdory dodatečné opravě biblického textu zde už zůstal.

První význam, který pojem placebo dostal, bylo označení osob, jež se zúčastňovaly pohřbů v roli naříkajících s nadějí, že za to dostanou nějakou odměnu, v nejhorším alespoň najíst a napít. Netěšily se dobré pověsti a jeden takový nesympatický charakter zachytil též Geoffrey Chaucer v Canterburských povídkách.

Později ve špitálech si řeholníci zde sloužící všimli, že po skutečně obřadně provedeném rituálu udílení svátosti posledního pomazání, jejímiž účinky jsou uzdravení duše, posila, pokoj a odvaha nést utrpení spolu s Kristem, uzdravení těla – je-li to k prospěchu duše – a příprava na přechod do věčného života, se mnoho nemocných „zázračně" zlepšilo. A nebyli to jen ti, pro které byla svátost určena. Lidem tehdy záleželo víc, jak to mají rozdané s Bohem, než to, jak dopadne dnešní mezinárodní fotbalový zápas a po tomto obřadu se uklidnili, úroveň jejich jejich stresové reakce klesla a subjektivní i objektivní zlepšení bylo možné.

Do medicínského slovníku se dostává až v 18. století jako přípravek, který má pacienta spíše potěšit, než léčit. V současnosti je placebo nicem, které se stává něčím, nebo něčím, které se stává nicem. „Něco" mu musíme dát a tak mu dáme placebo, zatímco v placebové větvi farmakologické studie jako bychom nedávali pacientům „nic".

Přitom v placebové větvi mohou probíhat následující děje:

- Spontánní zlepšení až uzdravení;
- Kolísání klinického stavu;
- Regrese k průměru;
- Vlivy jiné léčby;
- Důsledky špatného roztřídění pacientů;
- Placebo typu MAC
- Placebo typu učení a podmiňování;
- Kombinace obou;
- Snaha zavděčit se lékaři.

---

[1] Přední americký etik, který se do USA dostal z nacistického Německa přes Prahu a dál na československý pas; to jsme se ještě k prchajícím nešťastníkům chovali slušně.

[2] Finniss DG, et al.: Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. Lancet. 2010 Feb 20;375(9715): 686-695

Definice sdělující nám, že placebo je inertní látka, která vyvolává fyziologickou odpověď v organismu je logicky zcela nesmyslná, je to contradictio in adjecto, protože inertní látka je proto inertní, že žádné reakce nevyvolává.

Praktické použití placeba pro zhodnocení léčby

Kontrola léčebných výsledků není nic nového. První vědecký postup s použitím kontrolní léčby je připisován britskému lékaři Jamesu Lindovi, který v roce 1753 publikoval (James Lind: A Treatise of the Scurvy, 1753), jak několikerým způsobem léčil kurděje u dvanácti postižených námořníků a došel k závěru, že neúčinnější jsou citrusové a pomerančové plody[3]. Na konci 18. století nechal Ludvík XVI. posoudit odborné komisí složené z lékařů Královské akademie a uznávaných specialistů z ostatních oborů Mesmerovu léčebnou metodu. V komisi tehdy zasedli mimo jiné též Antoine Lavoisier, Joseph Guillotin, jehož vynález ukončil Lavoisierův život (bez placebové kontroly), senior Akademie astronom Jean Bailly a americký vyslanec v Paříži Benjamin Franklin. Po měsíční práci komise dospěla k závěru, že Mesmer neobjevil žádné skutečné fluidum, že lidské tělo neobsahuje žádné dříve neznámé vstupy či výstupy a že účinky jeho léčby vycházejí výhradně z „představivosti" jeho pacientů. Mesmer netušil, že objevil (nebo spíš znovu našel, otevřel a zprovoznil) hypnoticko-sugestivní oblast a komise netušila, že tehdy ještě nepojmenovaný „placebo-like efekt[4]" má mnohem širší zázemí, než pouze představivost.

Neslavně dopadl v Londýně také americký lékař Elisha Perkins se svámi „tahači" (Perkins Tractors), což byly dva krátké kovové pruty ve tvaru kapky, údajně ze speciální slitiny, které měly z pacientova těla vytáhnout nemoci, především záněty a revmatismus. Byly k mání v malém krámku na Leicester Square za pět guinejí a mezi pacienty jejich vynálezce patřil i prezident Washington (a ten má dnes v USA město!). Konkurent a šťoura, doktor John Haygarth, vyrobil nápodoby ze dřeva a „uzdravil" jimi čtyři z pěti pacientů trpících chronickým revmatismem.

Daleko dříve však tyto postupy používala církev. Je citován případ, jak v roce 1565 si povolal Karel IX. ženu, kterou posedl protestantský démon. Ten byl testován svěcenou vodou nalitou do červeného vína a řádil jak smyslů zbavený. Nevšiml si přitom, že při druhém pokusu mu nalili do vína obyčejnou vodu, řádil úplně stejně a tím na sebe prozradil, že neexistuje. Důkazy neexistence ďábla byly v tehdejší době velmi významné, protože šlo nejen o víru, ale často o skutečně velké majetky.

Tyto zkušenosti převzala medicína dvacátého století a ve snaze oddělit zrno od plev zavedla randomizované, kontrolované a dvojslepé studie (RCTs = randomized controlled trials) a statistiku[5]. Placebo je použito jako neexistující lék, přitom je na něm zajímavé, že léčí. Běžný čtenář pozná, že lék je účinnější, jestliže vyléčil 60 % pacientů, zatímco placebo jen 40 %, protože ale medicínu často volí jedinci, jimž ve škole nešla matematika, málokdo si uvědomí, že úřinnost léku není 60%, ale jen 36%. Placebo-reaktoři zafungovali jinými mechanismy. A není jich jen 35 %, jak se dlouho mylně traduje na základě Beecherovy studie z padesátých let[6], ale za příznivých okolností mohou na placebo reagovat všichni účastníci studie[7]. To je potom rána! Někdy je jako placeba použito

---

[3] http://schematyc.stat.ucla.edu/unit_04/scurvy.pdf (naposled dohledáno 19.9.2016)

[4] „Placebo efekt se liší od placebu podobného efektu tím, že ten první se objevuje po podání placeba, zatímco druhý ani administraci placeba nepotřebuje. Nicméně v obou případech hraje klíčovou roli psychosociální kontext." Benedetti F: Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:33-60

[5] Meldrum ML: A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. Hematol Oncol Clin North Am. 2000 Aug;14(4):745-760

[6] Beecher HK: The powerful placebo. JAMA, 1955;159(17):1602-1606

[7] Moerman DE: Cultural variations in the placebo effect. Ulcers, anxiety and blood pressure. Med Anthropol Quart, 2000;14(1):1-22

i aktivních přípravků, nejčastěji v situaci, kdy pacienti naléhají na předpis nějaké farmakoterapie; ne zcela šťatstné je pak předepsání antibiotika při viróze[8].
Nicméně v situaci, kdy medicína přestala léčit nemocné a začala léčit nemoci, kdy zájem o pacienty se přesunul v zájem o **chorobné stavy**, více či méně jasně definované patofyziologické entity prokázané příslušnými objektivními příznaky a fungující v konstruktu „evidence based medicine" na příslušnou léčbu a nakonec jen laboratorní nálezy („zvýšený cholesterol") se snadno takováto maličkost ztratí.
On to ve své době konstatoval už renesanční polyhistor, umělec a myslitel Francisco Petrarca[9], když napsal roku 1346 v dopise příteli jak si konkrétně představuje porovnání různých postupů: *„Slavnostně prohlašuji a věřím, že kdyby stovka nebo tisíc mužů téhož věku a téhož temperamentu a zvyků, dohromady v tomtéž prostředí onemocnělo v tentýž čas touž nemocí a kdyby polovina byla léčena podle doporučení těch doktorů, kteří ten den praktikují a druhá polovina by nedostala žádné léky a byla ponechána jen instinktům Přírody, nemám pochyb o tom, která z obou by unikla (smrti)."*

Placebo – odpověď není reakcí na nějakou látku, ale složitým psychobiologickým a kulturním fenoménem, který se vědecké medicíně nechce řešit.
Placebo reakce ať na podanou inertní látku imitující lék, či „sham" neboli neuskutečněný postup, který je jako léčivý očekáván, není „pouhou sugescí", ale je vyvoláván několika různými mechanismy a vypovídá mimo jiné o samoúzdravných schopnostech organismu v určitém mezilidském a kulturním kontextu. Vědecké medicíně tyto skutečnosti překážejí pro jejich složitost a neuchopitelnost v redukcionistickém a pozitivisticky laděném přístupu, provokační charakter vynořujících se souvislostí neodpovídá úspěšně na kladené otázky, spíše další klade a otvírá a to je v komercionalizovaném prostředí nepohodlné.
Máme tu cosi, co se nazývá Hawthorne efekt, odvozený od názvu firmy zaměřené na prodej elektrické energie a věcí s ní souvisejících, sídlící poblíž Chicaga v městečku Cicero. Zde v 30. letech minulého století prokázali vědci, že kombinace péče a zájmu vede k aktivitě, která přináší lepší výkonnost a vyšší výsledky. Tato skutečnost byla opakovaně ověřena v klinické praxi[10]. To je naprosto nespecifický faktor, s nímž se v klinických studiích nepočítá.
Když jsme na konci 70. let se Skálou a Pirkem v kontrolované farmakologické studii s amitriptylinem[11] sledovali rychlost pasáže trávícím traktem, zjišťovali jsme mezi pacienty výrazné rozdíly: od nálezu barya v ampule rekta po 90 minutách, po zcela opačně pomalý průběh. Další zajímavostí bylo, že u dvou z deseti sledovaných se po podání amitriptylinu klinický stav výrazně upravil, průjmy ustaly, přičemž pasáž se významně zrychlila.
Z této studie vyplynul další klinický poznatek. Zřejmě díky zájmu mnoha zdravotníků se projevil významný nespecifický placebo efekt. Ze skupiny třiceti nemocných se jich 27 signifikantně zlepšilo. Asi po čtyřech letech provedli analogickou studii s benzodiazepinovým anxiolytikem clobazamem kolegové v Plzni a místo placeba použili jako referenční lék amitriptylin. Ten vedl ke zlepšení jen v 60 %, což v té době odpovídalo i jeho účinnosti ve standardních podmínkách mojí ambulantní léčby. Zato clobazam měl 90% terapeutický úspěch. Od těch dob beru s velkou rezervou zprávy o tom, jak účinné jsou léky. Ale také vím, jak účinkuje Hawthorne efekt.

---

[8] Kermen R, Hickner J, Brody H, et al. Family physicians believe the placebo effect is therapeutic but often use real drugs as placebos. Fam Med 2010;42:636–42

[9] Bothwell LE, Podolsky SH: The Emergence of the Randomized, Controlled Trial. N Engl J Med 2016; 375:501-504

[10] McCarney R, et al.: The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. BMC Med Res Methodol. 2007; 7: 30. doi: 10.1186/1471-2288-7-30

[11] Honzák R, Skála I, Pirk F: Therapeutic use of amitriptyline in irritable colon. Cesk Gastroenterol Vyz. 1978 Sep;32(6):379-85

Co se týká placeba, můžeme totiž mít placebo-odpověď, která je založena na očekávání a pak je v případě analgezie zrušitelná podáním naloxonu, můžeme mít placebo odpověď, která naloxonem zrušitelná není, protože je založena na klasickém podmiňování[12] a můžeme mít kombinaci obou[13],[14]. V obou případech se aktivují stejné centrální nervové struktury: laterální prefrontální kůra (LPFC) střední cinglulární kůra a mediální prefrontální kůra[15]. To, že bolest ustoupila po placebu v žádném případě neznamená, že nebyla „skutečná".

V prvním uvedeném případě činí rozdíl mezi účinkem dvou placebových infúzí NaCl všeho všudy osm slov. Benedetti a Amanzio podali jako analgetikum na laserem vyvolanou bolest na předloktí infúzi fyziologického roztoku. V jednom případě bez jakéhokoliv upřesnění, ve druhém s ujištěním, že se jedná o účinné analgetikum. Ve druhém případě bolest ustoupila předpokládaným působením na opioidní a cholecysokininové receptory. Po podání naloxonu se ale zase vrátila[16]. Tyto skutečnosti týkající se naloxonu už byly ale metodicky méně přesně ověřovány od 70. let minulého století[17]

Bolest je vždy subjektivní, jak ji definuje závazně WHO a podobně se můžem dívat na pocit subjektivní pohody či nepohody u definované somatické nemoci, který se může významně lišit při zcela stejných objektivních nálezech[18]. Studie provedená Kaptchukovým týmem a publikovaná v NEJM v roce 2011 u 39 nemocných s astmatem je hodnocena jako jedna z nejpřísněji metodicky vedených studií[19]. Albuterol podávaný ve spreji zlepšil objektivně FEV_1 (Forced Expiratory Volume – time) o 20 %, kdežto oba placebové postupy spočívající v shamové akupunktuře a placeba ve spreji jen o 7 %. Přitom ale se subjektivní zlepšení ve třech uvedených postupech významně nelišilo (albuterol 50%, shamová akupunktura 46% a placebo inhalátor 45%), zato bylo signifikantně lepší než neposkytnutí žádné léčby, kdy činilo jen 21 %.

Čerstvější zobrazovací studie naznačují, že na anticipační analgezii se kromě opioidního systému podílejí také další mechanismy, které vycházejí z orbitofrontální a ventrolaterální prefronrální kůry[20],[21]. Byla potvrzena také účast systému odměn a dopaminu[22]. Přesto účinek placeba na zlepšení pohyblivosti u pacientů s Parkinsonovou chorobou není doposud plauzibilně vysvětlen[23], přesto jej lze objektivně prokázat a také úspěšně terapeuticky využít navzdory malým počtům pacientů v publikovaných studiích, stejně jako dobré výsledky akupunktury[24].

---

[12] Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. Pain, 1997;72:107–13

[13] Guo J-Y, Wang J-Y, F Luo: Dissection of placebo analgesia in mice: The conditions for activation of opioid and non--opioid systems. J Psychpharmacol, 2009; 24(10):1561-1567

[14] Amanzio M, Benedetti F: Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. J Neurosci. 1999;19(1):484-94

[15] Watson A, et al.: Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. Pain 2009;145:24–30

[16] Benedetti F, Amanzio M: The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. Prog Neurobiol. 1997;52(2):109-25

[17] Levine JD et al.: The mechanism of placebo analgesia.Lancet, 1978;2:654-657

[18] Kihlstrom JF: Placebo: Feeling Better, Getting Better, and the Problems of Mind and Body. McGill J Med, 2008;11(2): 212-214

[19] Wechsler ME, et al.: Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma. N Engl J Med. 2011; 365(2): 119–126

[20] Petrovic P, et al.: A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. Pain. 2010 Jul;150(1):59-65

[21] Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ. Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. J Neurosci 2006;26:11501–9.

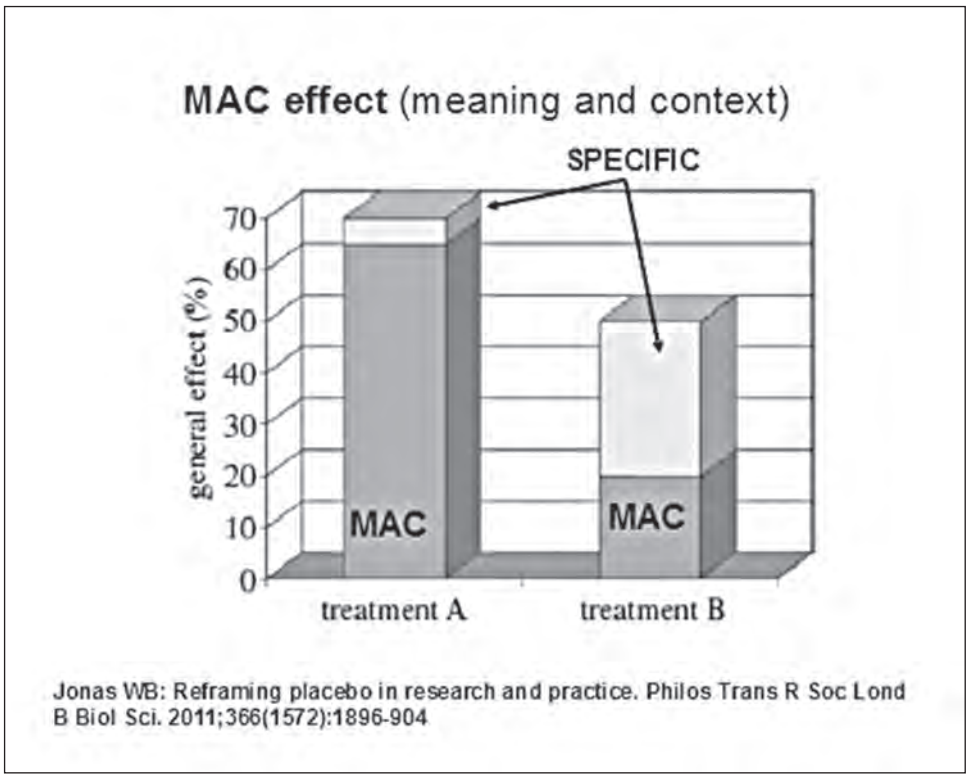
[22] Lee IS, et al.: A new animal model of placebo analgesia: involvement of the dopaminergic system in reward learning. Sci Rep, 2015;5:17140

[23] Espay A, et al.: Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: A randomized double-blind study. Neurology, 2015;84(8):794-802

[24] Zeng BY, Zhao K: Effect of Acupuncture on the Motor and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease-A Review of Clinical Studies. CNS Neurosci Ther. 2016 May;22(5):333-41

MAC efekt léku a (jeho) placeba

Byl by hluboký omyl domnívat se, že samotná molekula léku je odpovědná za celý jeho účinek. Za jistých okolností dokonce vůbec molekula aktivní látky účinkovat nemusí, jak prokázala Collona s Benedettim ve studii z roku 2005[25]. Aplikace analgetika působícího na cholecystokininový systém byla bez analgetického účinku, pokud pacienti nevěděli, že dostávají lék proti bolesti a látka byla aplikována bez vysvětlení. Táž autorská dvojice později rozšířila mechanismy analgetického působení placeba o cestu sociálního učení[26]. Do tohoto souboru skutečností zapadá poněkud neorganicky zjištění, že placebo je účinné i tehdy, když pacienti nejsou uváděni v omyl a vědí, že dostávají neaktivní látku, jak prokázal Kaptchuk se spolupracovníky v případě léčení nemocných trpících dráždivým tračníkem[27]. Jeho tým prokázal, že dokonce jasně označené placebo ve druhé části studie mělo větší analgetický efekt než kontinuálně podávané analgetikum[28]. Kromě již uvedených faktorů je třeba vzít v úvahu mnoho dalších více i méně specifických a sociálně a kulturně podmíněných vlivů, označovaných jako MAC effect[29],[30],[31]: meaning and context. Proto se může pohodlně stát, že mnohem účinnější lék vykáže ve svém klinickém výsledku menší efektivitu, než jiný, mnohem méně účinný, obsahující ale větší MAC.



[25] Colloca L, Benedetti F: Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Nat Rev Neurosci, 2005 Jul;6(7):545-52

[26] Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. Pain 2009;144:28–34.

[27] Kaptchuk TJ, et al.: Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. PLoS One. 2010; 5(12): e15591

[28] Carvalho C, et al.: Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. PAIN, 2016; 1 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000700

[29] Moerman DE, Jonas WB: Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response. Ann Intern Med. 2002;136:471-476

[30] Miller FG, Kaptchuk TJ: The power of context: reconceptualizing the placebo effect. J R Soc Med 2008;101:222-225

[31] Jonas WB: Reframing placebo in research and practice. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011;366(1572):1896-904

MAC efekt je tvořen veškerou informací, která se kolem daného přípravku šíří, počínaje haló-efektem, přes způsob aplikace – injekční je účinnější než perorální[32],[33],[34] – a vzhled tablety[35] až po zprávu o objektivních výsledcích při klinickém použití. Svůj význam hraje firemní značka, jak prokázali Branthwaite a Cooper[36] již v roce 1981. Placebo opatřené prvotřídním firemním logem mělo velice dobré analgetické účinky a jako slabší proti aktivním látkám se projevilo až u posledního nejvyššího kvartilu pacientů (velmi významné zlepšení). Nezavrhujme myšlenku, že stejný přínos představuje „dobré jméno zdravotnického zařízení", nebo konkrétní osoby. Verbální sugesce[37] značně účinky posílí. Sama o sobě má ale podle zjištění autorů jen malý efekt. V období uctívání konzumu (pravděpodobně ale vždy) se zajímavým způsobem – přímo úměrně – na účinku placeba podílí jeho deklarovaná cena[38]; „drahá" injekce (desetkrát dražší) údajného antiparkinsonika zlepšovala pohyblivost pacientů více, než „levná". Ovšem jen tehdy, byla-li použita dříve než levná. V opačném pořadí tento model nefungoval. Dle převládajících názorů jak autorů, tak mnoha komentátorů to bylo možná proto, že i „levná" injekce za 100 dolarů se zdála pacientům velmi drahá a další stupňování úšinku spojené s nárůstem ceny se nekonalo.
S barvou placeba mám vlastní zkušenost[39]. V září 1968, kdy nás po krátkém pobytu opouštěli zástupci západních farmceutických firem, ke kterým jsme chodili během Pražského jara pro rozumy, literaturu a také na koňak, zanechali mi několik krabic tehdy naprosto nových a do té doby v běžné praxi neznámých dvojbarevných kapslí (léky byly zásadně jenom v tabletách, magistraliter rozpisované prášky a jejich směsi se ukládaly „ad neb" – do nebulí vylisovaných z jedlého papíru). Paní magistra nám ve svém volném čase naplnila stovky až tisíce těchto obalů mléčným cukrem a my jsme rozjeli výzkum týkající se modifikace placebo efektu barvou léku. Pomáhala nám při vymýšlení jejich názvů a s její asistencí jsme nejhnusnější placebo (temně cementově šedivá plus terrakota), po němž se několik pacientů pozvracelo, zkolabovalo a dvě ženy dostaly kopřivku, pokřtili na počest StB jako Estebin®. Jinak mohu potvrdit, souhlasně s literárními údaji[40], že zelená barva „uklidňovala" spasmy, zatímco žlutá a červená měla nejvíc sympatikotonních vedlejších účinků.
Uklidňující modř na placebo annxiolyticích a hypnoticích funguje snad po celém světě s výjimkou italských mužů. Jejich kulturní zázemí ruší univerzální symboliku. Pro ně je modrá stimulující, neboť jejich národní fotbalový tým, který je neuspává, se nazývá Forza Azzurri[41]!
A pak tu máme hezký příběh pro ty, kteří si myslí, že veškerá lidská mysl se nachází mezi ušima

---

[32] http://harvardmagazine.com/2013/01/the-placebo-phenomenon (dohledáno naposled 18.9.2016)

[33] Evans, F. J The placebo response in pain reduction. In J. J. Bonica (Ed.), Advances in Neurology. New York: Raven. 1974; 289-296

[34] de Craen AJ, et al.: Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. J Neurol. 2000 Mar;247(3):183-8

[35] Blackwell B, et al.: Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. Lancet, 1972;1(7763):1279-1282

[36] Branthwaite A, Cooper P: Analgesic effect of branding in treatment of headaches. BMJ (Clin Res Ed), 1981;282(6276):1576-1578

[37] Darragh M, et al.: Tle placebo effect in inflammatory skin reaction. Tle influence of verbal suggestion on itch and weal size. J Psychosom Res. 2015 May;78(5):489-94

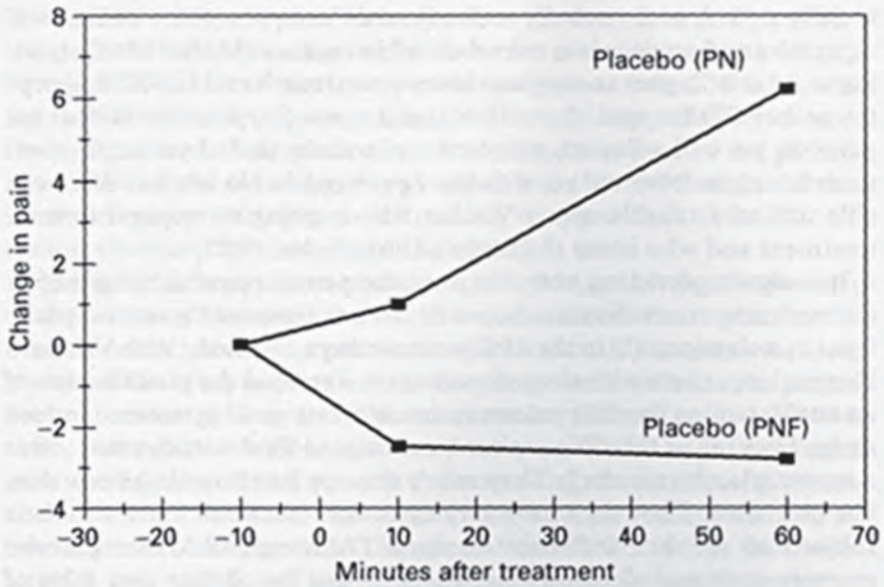
[38] LeWitt PA, et al.: The pharmacodynamics of placebo: Expectation effects of price as a proxy for efficacy. Neurology, 2015;84(8):766-767

[39] Honzák R, et al.: Our experience with the effect of placebo in some functional and psychosomatic disorders. Activ Nerv Super (Prague), 1971;13:190-191

[40] De Craen AJM, et al. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. BMJ1996;313:1624–6

[41] http://www.iftf.org/future-now/article-detail/take-the-blue-pill-unless-you-love-italian-soccer/ (naposled dostupné 18.9.2016)

a dál ne. Ta studie proběhla před třiceti roky na jedné zubní poliklinice v Německu, tehdy západním a kapitalistickém[42]. Badatelé se rozhodli, že budou testovat účinky analgetika fentanylu, placeba a naloxonu po vytržení zubu moudrosti a že v přísně zaslepeném uspořádání (opravdu nikdo neví, co v které tabletě je) dostanou pacienti jeden ze tří možných preparátů: fentanyl, placebo, nebo naloxon, přičemž budou seznámeni jen s tím, že dostali buď placebo, které může, ale také nemusí jejich bolest zmírnit, nebo naloxon, který může, ale nemusí jejich bolest zhoršit a po zákroku vyplní dotazník se škálou, jak jim přípravek zabral a ovlivnil bolest.
Fentanyl je velmi silné analgetikum a tehdy byl považován za krále všech. Je z rodiny opioidů a tam nastal zádrhel. Před vypuknutím studie přišel za lékaři její koordinátor a smutně jim sdělil, že fentanyl ve studii být zařazen nemůže, kvůli omezení, jež platí pro opiáty, že tam tedy zůstanou jen dva zbývající prášky. Tak se studie rozběhla bez fentanylu.
Po několika týdnech přišel koordinátor tentokrát s dobrou zprávou, že se podařilo fentanyl do studie zařadit a ode dneška tedy je mezi podávanými léky. Do informace pro pacienty tato skutečnost nepronikla, přesto však výsledky analgetické léčby začaly být mnohem příznivější. Konečně je to možné konstatovat na přiloženém grafu ze studie. V první části studie znázorněné horní křivkou (PN), se bolest po zákroku zvyšovala, zatímco ve druhé části (PNF) byl patrný silný analgetický účinek. Jediný rozdíl mezi oběma skupinami byl v tom, že u té druhé lékaři věděli, že mezi podávanými léky je král analgetik – sám velký fentanyl. Pacientům to ovšem nesdělili.
Miluji studie sestavené systémem „podraz" a tahle mezi ně patří. V obou částech totiž pacienti nedostali nic jiného, než placebo, tedy dle definice látku inertní, která žádné reakce v organismu nevyvolává. Studie se jmenuje: Očekávání klinických lékařů ovlivňuje placebovou analgezii a byla otištěna v časopisu Lancet. Dosud nebyla spolehlivě zodpovězena otázka, kudy a jakým způsobem pronikla do pacientské skupiny informace o tom, co si lékaři slibují od podaného léku. Praktická aplikace této vědecké pravdy pak spočívá v tom, že pokud někomu podávám lék, kterému sám věřím, přidávám (kolik asi procent?) na jeho klinickém účinku.



4.1 Effects of physician knowledge on patient response to inert medication (*Source*: Gracely *et al.* 1985)

[42] Gracely RH,et al.: Clinicians' expectations influence placebo analgesia. Lancet. 1985, Jan 5;1(8419):43

Jedna farmaceutická firma měla kdysi jako heslo omlouvající dyskomfort při farmakoterapii slogan: Když to nemá nežádoucí účinky, tak to není lék. V tomto ohledu si placebo vede velmi dobře, jak ukazuje studie otištěná 2006 v BMJ[43]. Do plně placebové (nepravá akupunktura versus tablety) studie bylo zařazeno dvakrát 133 nemocných trpících bolestivou artrózou ramenního kloubu. Kromě ústupu obtíží byly sledovány také nežádoucí příznaky. Nebylo jich málo. Ve skupině, v níž byly podávány tablety se vyskytla u 20 % pacientů ospalost, u 19 % xerostomie, v 7 % neklid a v 5 % závratě. Úzkost, nauzea a noční můry se objevily u 3 % nemocných. Jehla, která nebyla nikdy vpíchnuta, protože zajela zpátky do pouzdra po přiložení na příslušný bod, vyvolala bolest v 15 %, bolest po jejím „vytažení" v 10 %, a zarudnutí nebo otok ve 3 %.
Jsou-li konzervativní léčebné postupy dobrou inspirací posilující placebo efektivitu, o co silněji musí působit postupy chirurgické, vzpomeneme-li na větší účinnost placeba podaného parenterálně ve srovnání s podáním perorálním; narušení tělesné integrity má nesporně větší dramatický dopad. A také že skutečně působí; od prvních experimentů s podvazem a. mammaria konaných v dobré víře, že „to tak opravdu funguje", kdy u nemocných se stabilní anginou pectoris nastávalo zlepšení v 30 – 80 % a u pacientů se srdečním selháním ve čtvrtině případů[44].
Nedávná metaanalýza prací věnovaných chirurgickým zákrokům provedená Jonasovou skupinou[45] nepotvrzuje efektivitu chirurgického řešení u řady chronických bolestivých afekcí, efektivitu bariatrické chirurgie při řešení obezity hodnotí jako hraniční, jedinou diagnostickou skupinou indikovanou k chirurgickému řešení jsou podle ní pacienti trpící gastroezofageální refluxní chorobou (GERD). Pro srovnání graf shrnující jejich údaje:

Placebo efekt na základě podmiňování

Kdyby na všech případech klinických úspěchů placeba mohli jeho odpůrci argumentovat „sugescí", u zvířat jim to těžko projde. Jedním z prokázaných případů placebového účinku vznik-

[43] Kaptchuk TJ, et al.: Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. BMJ. 2006 Feb 18;332(7538):391-7

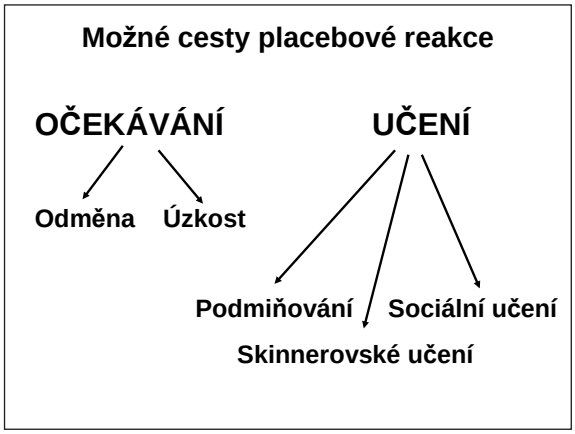
[44] Bienenfeld L , Frishman W, Glasser SP: The placebo effect in cardiovascular disease. Am Heart J,1996;132:1207–21

[45] Jonas WB et al.: To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. BMJ Open, 2015;5:e009655

lého klasickým podmiňováním je už dnes legendární práce zakladatelů oboru zvaného neuropsychoimunologie, Roberta Adera a Nicholase Cohena[46],[47], kteří u myší se systémovým lupusem jako podmíněného podnětu použili chuťově výrazného sacharinu, jehož podání párovali, nebo v kontrolní skupině nepárovali, s podáním účinného cyklosporinu. Přežívání zvířat „léčených" sacharinem po přerušení podávání cyklosporinu bylo významně delší u těch, u nichž byly oba podněty párovány, tedy tam, kde byla navozena klasická podmíněná odpověď.

Poobně lze u lidí navodit podmíněnou analgzii jinou cestou, než cestou opioidních receptorů, jak to ve své studii prokázala Amanzio s Benedettim[48], když jako analgetikum podávali nonopioidní ketorolac tromethamine a tak prokázali, že na placebové analgezii se mohou podílet jak faktory očekávání, tak faktory klasického podmiňování nabuzené opakovaným podáním účinného analgetika a že lze navodit analgezii blokovatelnou naloxonem úplně, částečně, nebo vůči této blokádě vzdornou. Tudy vede cesta k analgezii přes různé relaxační, koncentrační a meditační techniky[49].

Souhrnně lze říci, že placebo efekt je v zásadě efekt vyrůstající z psychosociálního kontextu a dostupná data ukazují, že různé sociální podněty, jakými jsou slova, rituály nebo terapeutické akty, mohou měnit jak chenické tak neurofyziologické pochody v mozku. Mechanismy aktivované placebem jsou tytéž, které jsou aktivovány léky (ev. drogou), což naznačuje, že konečný účinek léku je také výsledkem kognitivní/afektivní interference. současně však platí, že když jsou významně narušeny prefrontální funkce, je placebo odpověď redukovaná, nebo zcela chybí, jak se děje u demence Alzheimerova typu[50].



Za velice zajímavou lze považovat nedávnou zprávu kanadských autorů, kteří podrobili metaaalýze poslední studie věnované lékům na tlumení neuropatické bolesti z USA[51] a zjistili, že prodloužení intervalu sledování mělo za následek, že rozdíly mezi aktivními léky a placebem se zmenšovaly, až na hranici signifikance. Přitom neklesaly ani uváděné výchozí intenzity bolesti zařazených pacientů, neklesala účinnost podávaných analgetik, ale zvyšovala se „účinnost" placeba. Komentáře utorů i dalších odborníků se shodují na tom, že není vyloučeno, že pokud by

[46] Ader R, Cohen N: Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med, 1975;37(4):333-340

[47] Ader R, Cohen N: Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. Science. 1982;215(4539):1534-6

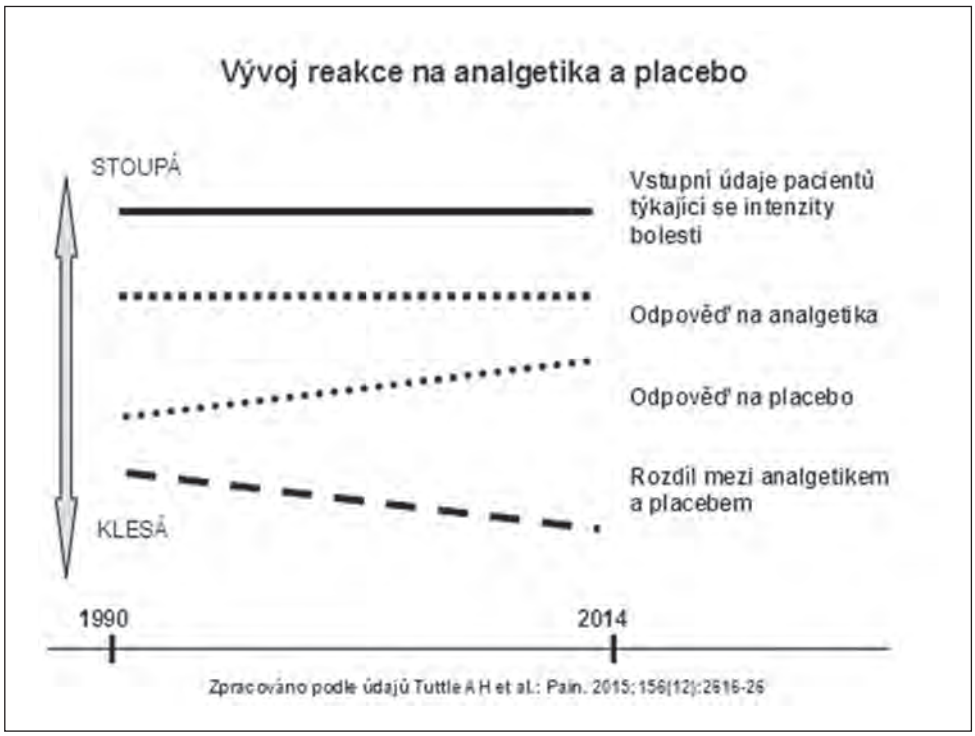
[48] Amanzio M, Benedetti F: Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. J Neurosci, 1999;19(1): 484-494

[49] Zeidan F, et al.: Mindfulness-Meditation-Based Pain Relief Is Not Mediated by Endogenous Opioids. J Neurosci,2016;36(11): 3391-3397

[50] Benedetti F: How Placebos Change the Patient's Brain Neuropsychopharmacol Rev, 2011;36(1):339–354

[51] Tuttle AH, et al.: Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain. Pain. 2015 Dec;156(12):2616-26

byly studie v minulých letech prováděn ve stejně dlouhém období, že by nebyla prokázána tak významná účinnost nejen řady analgetik, ale také mnoha v té době na trh uvedených psychofarmak.



Mezi mnoha dalšími otázkmi, které se týkají probírané problematicky nelze obejít jednu důležitou: jak dalece je použití placeba etické v době, kdy je kladen důraz na autonomii pacienta, na jeho souhlas s léčbou a plnou informovanost. Poslední revize Helsinské deklarace z roku 2013[52] říká, že v terapeutických studiích může být placebo použito, pokud není k dispozici terapie, nebo pokud to vyžadují výzkumné cíle. Je celkem shoda v tom, že by mělo být co nejméně používáno u psychiatrických pacientů, kde hrozí relaps[53]. Co se týká použití při terapii, shodují se etici na názoru, že navzdory shora uvedeným požadavkům, není placebo v rozporu s etikou tam, kde je lékař přesvědčen, že představuje dobro pro pacienta[54]. Ale také průzkumy mezi pacienty ukazují, že většina je nakloněna použití placeba[55] v indikovaných případech.

Několik praktických rad:
Předepisuj častější denní dávkování
Léčbu aplikuj v terapeutickém settingu
Věnuj pozornost aplikační cestě (s.c. > p.o.)
Registruj účinky aplikovaného postupu
Atmosféra při aplikaci má být vřelá a pečující
Při aplikci z tebe musí vyzařovat jistota
Rozpoznej, čemu pacient věří

---

[52] http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf

[53] Ćurković M, et al: Ethical Overview of Placebo Control in Psychiatric Research – Concepts and Challenges. Psychiatr Danub. 2015 Jun;27(2):118-25

[54] Gold A, Lichtenberg P: The moral case for the clinical placebo. J Med Ethics. 2014 Apr;40(4):219-24

[55] Ortiz R, et al.: Patient attitudes about the clinical use of placebo: qualitative perspectives from a telephone survey. BMJ Open. 2016 Apr 4;6(4):e011012

Ujisti se, že pacient věří tvé léčbě
Srovnej svou víru s pacientovou vírou i kulturou
Přidej bezpečný, a zřetelný podmíněný stimul (jehla, dotyk, vůně)
Zdůrazni, že léčba je nová a prominentní
Používej známé a osvědčené značky firem
Jestliže je to pro pacienta významné, neváhej způsobit – s dodržením všech kautel – mikrotrauma (jehla, skarifikace)
Informuj pacienta, co může očekávat
Používej světlo, laser, elektronické přístroje, které „dopravují" lék pacientovi do těla
Zařaď do svého verbálního projevu opakovaná ujištění s nádechem sugesce
Používej metody snižující úzkost pacienta
Vytvoř rituál při aplikaci jakékoliv terapie
Ceny doporučené terapie: nesmějí být ani příliš nízké, ani přehnaně vysoké
Dotýkej se pacienta!

Stručené dějiny placeba

Geoffrey Chaucer – muž nazývaný Placebo – najatý truchlič
1785 – New Medical Dictionary: „běžně užívaný postup v medicíně".
1807 – Thomas Jefferson: pia fraus
1811 – Quincey´s Lexicon Medicum: „označení, které přísluší každému léku připravenému více pro potěšení než pro prospěch pacienta,"
1903 – Richard Cabot (Harvard): „předpokládá, že každý lékař užívá placebo v podobě chlebových pilulek, H_2O podkožně a další podobné způsoby."
Začátek 20. století – převažuje úvaha, že účinek palceba je tím větší, čím nižší je IQ.
1801 – první placebem kontrolovaná studie – John Haygarth. Tehdejší léčba kovovými tyčemi, které měly působit elektromagneticky. Haygarth použil dřevěné s výsledkem stejného 4:1 efektu u týchž pacientů. Konstatoval *„úžasný a silný vliv vášně (passion – ve smyslu emocí) mysli na stav těla a stav choroby, což je většinou při léčbě nemocí přehlíženo."* Uplatnění renesanční myšlenky, že představivost je hlavním mediátorem mezi tělem a myslí.
1863 – Austin Flint použil placebo u nemocných s kloubním revmatismem (naředěná tct. Quassia) se závěrem, že *„onemocnění skončilo self-limitací"* a že používání placeba je podvod.
1918 – německý lékař Adolf Bingel použil jako placeba proti difterickému antitoxinu obyčejné koňské serum se stejným efektem 50:50 u celkem 937 pacientů s difterií[56].
30. léta 20. stol. – placebo jako kontrola léků podávaných pacientům s anginou pectoris (theobromin, aminophyllin). Léky oproti placebu nevykázaly žádný specifický účinek. Placebo efekt byl tenkrát považován za *„důvěru vyvolanou léčením…, povzbuzení z nového přípravku…změnu lékařského poradce."*
1938 – poprvé jako kontrola účinku vakcíny proti nachlazení. U placebové skupiny byl pozorován velký pokles výskytu nachlazení srovnatelný se skupinou očkovaných.
Až do 50. let minulého století bylo placebo považováno za „humble humbug", který může pomoci a nemůže škodit.
1955 – Henry Beecher[57]: Přehled 15 placebových studií a efektivita placeba u 35,2 % pacientů. Značná kritika, že nerozlišoval placebo od neléčených.

---

[56] Tröhler U: Adolf Bingel's blinded, controlled comparison of different anti-diphtheritic sera in 1918. J R Soc Med. 2011 Jul; 104(7): 302–305

[57] Beecher H: The Powerful Placebo. JAMA, 1955;159:1602-1606

50. léta 20. stol. – chirurgické placebo. Podvaz a. mammaria u pac. s ICHS s představou lepšího zásobení myokardu, k tomu placebo operace (jednou u poloviny a jednou u 1/3 vzorku) se stejným efektem = 37 %, tedy podobvné jako u Beechera.
V té době hledání „***respondérů a non-respondérů***", které nemohlo dojít k žádným výsledkům, protože to brali za špatný konec.
60. léta 20. stol. – pokusy o definici placeba a placebo-efektu. *„Jakýkoliv léčebný postup, který má vliv na pacienta, symptom, sndrom, nebo průběh nemoci, ale který je bez jakékoliv specifické aktivity ve vztahu ke stavu, který je léčen"*. Brody[58] definuje placebo-efekt jako *„změnu v průběhu pacientova stonání (illness), kterou lze připsat symbolickému vstupu do léčení spíše než specifickému farmakologickému nebo fyziologickému ovlivnění."* Zde si zaslouží pozornosti přesun od „inertní pilulky" k „postupu".
2001 – Popírání účinků placeba[59], Tato metaaanalýza byla provedena celkem u 8000 pacientů se 40 různými chorobami. Autoři nezjistili – kromě malých analgetických – žádné podstatné účinky; kritika: velká různorodost (míchání jablek s hruškami) a skutečnost, že „no treatment" byla zařazena do placeba.

Nocebo
Kde je světlo, jsou i stíny. Placere je potěšit, nocere škodit. Nocebo je v jistém smyslu také placbo-efektem, pouze s opačným znaménkem co do účinku na zdravotní stav. Termín zavedl v roce 1961 do medicíny Walter Kennedy, aby odlišil nežádoucí účinky léku od reakce, která je „specifická pro pacienta." Lehkým perem se o něm zmiňuje příspěvek na vzdělávacích stránkách OSEL: *Medicína zná případy, kdy lékař omylem diagnostikoval smrtící chorobu, pacient v příslušném termínu poslušně zemřel a následná pitva ukázala, že byl zcela zdravý. Pokud vyloučíme omyly a černou magii, tak jde o zajímavý nocebo efekt, který je opakem placeba. Podle všeho jde o běžnou záležitost*.[60] Neřekl bych, že je to tak běžné, jak autor naznačuje, zejména ne v této intenzitě, ale je to jev, který existuje a kterému by bylo lepší se vyhnout, než ho spouštět.
Takže se na začátek sluší přidat něco málo informací o voodoo smrti, o které otiskl v roce 1942 WB Cannon článek[61] v němž citoval a komentoval příhody vesměs kompetentních referujících osob o náhlé smrti způsobené „kouzlem" ať ve smyslu odsouzení šamanem, duchem, nebo následnou hrůzou z nechtěného překročení tabu. Společné pro tyto smrti bylo, že oběti věřily, že nějaká vnější síla (kouzelník, duch, tabu) je může zničit a ony samy že nemají žádnou možnost se tomu ubránit. V jednom popsaném případě z Austrálie, kdy mocnější osoby donutily šamana, aby své kouzlo odvolal, bylo patrné přímo zázračné okamžité přeladění doslova umírající oběti do stavu plného zdraví. Naopak po ztrátě jakékoliv kontroly uvažoval Cannon o „přetrvávajícím intenzivním účinku sympatoadrenálního systému", jak vyplývalo z aktivace kardiovaskulárního systému obětí[62].
Později byla tato hypotéza upravena ve smyslu třetí fáze stresu – chaotického přetahování sympatického a parasympatického řídícího systému s tím, že v experimentu na zvířatech byly zachycovány různé výsledky podle měřených funkcí a fází stresu.

---

[58] Brody H: The Lie That Heals: The Ethics of Giving Placebos. Ann Intern Med, 1982;97:112-118

[59] Hrobjartsson A., Gotzsche P. C.: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment, NEJM, 2001;344:1594–1602

[60] http://www.osel.cz/4622-dalsich-13-veci-ktere-nedavaji-smysl.html?typ=odpoved&id_prispevku=106246 dohledáno 15.10.2016

[61] „Voodoo" death. Am Anthropol, 1942;44:169-181

[62] Co já si vzpomínám – leč pochybuju, že se mi povede to ještě dohledat – pokud byly oběti takovéto smrti pitvány, byla tam zástava srdce v diastole, nikoliv v systole, jak by se dalo čekat při hyperadrenergní aktivaci.

V roce 1971 publikoval Engel[63] článek týkající se tehdy současné společnosti, v němž shrnul 160 případů náhlých úmrti v souvislosti s psychosociálním stresem, o nichž referovala media. Zjistil, že události, které bezprostředně předcházely smrti, lze rozdělit do osmi kategorií:

1) Bezprostřední vliv smrti nebo kolapsu blízké osoby;
2) Během akutního truchlení;
3) V době ohrožení ztrátou blízké osoby;
4) Během truchlení a ve výročních dnech;
5) Při ztrátě statusu nebo odsuzujícím sebehodnocení;
6) V čase osobního ohrožení nebo zranění;
7) Poté, co takové ohrožení odeznělo;
8) Při znovusjednocení vztahu, při pocitu triumfu nebo šťastného konce.

Společné všem okolnostem je, že oběť je nemohla ignorovat a že v odpovědi na ně docházelo k přehnané excitaci, vzdání se, nebo obojímu.

Selye[64] popsal „electrolyte-steroid cardiopathy with necroses = ESCN), kterou urychlují některé steroidy, hormony, elektrolyty, glykosidy, psychické nebo nervové stimuly. Kardiálním lézím brání atropin nebo reserpin, ne ale adrenalektomie, což ukazuje na přímou neuro-kardiální cestu. Jde o léze subendokardiální při intaktním koronárním řečišti.

Sem ještě patří vesměs neletální katecholaminová (takotsubo – pojmenovaná tak podle nádoby na lovení chobotnic, jíž se postižené srdce podobá) kardiomyopatie rovněž bez předchozích projevů a příznaků ICHS[65] postihující hlavně ženy po klimakteriu. Citovaný přehled uvádí její popis z roku 1990, je však o ní zmínka již deset let předtím v souvislosti s životním ohrožením. Většinou jde o důsledek emočního stresu doprovázeného vzestupem katecholaminů, vyvolaného většinou skutečně tragickou událostí, někdy ale úplnou banalitou. Synonymem je „syndrom zlomeného srdce“[66]. Autoři uvádějí podstatně větší seznam možných stresorů s upozorněním, že zdaleka nejde o konečný výčet. Příčinou rozvoje syndromu zlomeného srdce může být:

– náhlý pokles TK;
– závažné onemocnění, operace, náročné vyšetření;
– intenzivní bolest;
– domácí násilí;
– astmatický záchvat;
– špatné zpráva (závažná diagnóza);
– autohavárie;
– nečekaná ztráta, např. úmrtí přítele, domácího mazlíčka;
– finanční ztráta;
– intenzivní strach;
– nutnost vystoupit veřejně;
– překvapení na party, a další.

Samuels[67] nachází spojitost mezi postižením některých částí mozku a následnými lézemi na myokardu vzniklými nejspíš ne základě místní – nikoliv celkové – hyperadrenergie. V tomtéž duchu

---

[63] Engel G: Sudden and rapid death during psychosocial stress. Ann Intern Med, 1971;74:771-782

[64] Selye H: The chemical prevention of cardiac necrosis. New York, NY, Ronald Press, 1958

[65] http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-stress-takotsubo-cardiomyopathy dohledáno 16.10.2016

[66] http://www.health.harvard.edu/heart-health/takotsubo-cardiomyopathy-broken-heart-syndrome dohledáno 16.10.2016

[67] Samuels MA: The brain-hearth connections. Circulation, 2007;116:77-84

vyznívá i příspěvek dalšího kardiologa[68]. To, že je takotsubo kardiomyopatie více diagnostikovaná v posledních letech[69], je patrně zásluhou lepších znalostí lékařů, než jejím častějším výskytem. Zcela recentní studie autorů z Dominikánské republiky[70] zdůrazňuje význam echokardiologického vyšetření a dále skutečnost, že většina pacientek umírá do roka po této příhodě, vesměs ale není kardiální selhání příčinou smrti.

Na pomezí placeba a noceba je úkaz pozorovaný v čínské populaci žen: posunutí dne úmrtí. Sedmý lunární měsíc je měsícem duchů. Během prvních dvou týdnů neklidní duchové vycházejí ze záhrobí obtěžovat a sužovat lidi. Aby to jejich duše po smrti nečinily, jsou čínské ženy schopny posunout v tomto měsíci svoji smrt do druhé poloviny. Tak to alespoň vychází v epidemiologické studii prováděné v letech 1995–2000 v Hong Kongu[71].

Podobný nález, tedy posunutí data úmrtí za termín vlastních narozenin našli američtí autoři[72] na velkém souboru více než 2,7 milionů úmrtních listů, kde konstatovali, že muži umírají významně častěji před svými narozeninami, zatímco ženy až po nich. Jediným vysvětlením je pro ně rozdíl, jak vnímají tohle datum ženy a jak je vnímají muži. Ženy se touží dožít významného jubilea, zatímco muži je vnímají jako „deadline".

Za poněkud drastický, byť zdaleka ne životu nebezpečný, lze považovat Durandův experiment z konce 19. století, který měl za cíl prokázat vliv mentálních procesů na tělesné funkce. Ošetřující lékař na stolůžkovém oddělení jedné nemocnice v Paříži podal ráno všem pacientům několik mililitrů oslazené vody, krátce na to v předstíraném poplachu pobíhal po oddělení a volal, že omylem použil silné emetikum (= přípravek vyvolávající zvracení). Osmdesát nemocných se pozvracelo. Vědecký cíl byl splněn a nepochybně medicínu obohatil o významný poznatek, i když je, nebo vlastně není otázkou, zda pokus byl v souladu s etikou.

Co je horší, že oproti tomuto jednorázovému projevu, se nauzea a zvracení objevují jako nežádoucí účinek (NÚ) řady léků, především při léčbě nádorů a že jejich výskyt se zacykluje jako anticipační projevy a jako podmíněný reflex[73], přičemž jako podmíněný podnět může sloužit cokoliv ve zdravotnickém zařízení, od zápachu čistících prostředků, přes chuť stravy, až po osobnost sestry či lékaře. Působit může i psychická infekce, a to nejen v těchto případech, ale také v širším kontextu. Londýnská neuroložka O´Sullivanová[74] popisuje epidemii údajné infekce kvasinkou Candida albicans, která se projevovala svěděním uší a doslova přihnala stovky lidí hledajících pomoc do lékařských ordinací.

Životní zkušenost a z ní vyplývající očekávání zachytila již zde citovaná Kaptchukova studie (citace 43) která zachytila zajímavý soubor nežádoucích účinků aplikovaného placeba. Tato pozorování nejsou ojedinělá. Německá studie autorů ze tří renomovaných pracovišť z roku 2012[75] jednak mapuje vzestup počtu publikovaných prací, které se tomuto tématu v posledních letech věnují, jednak uvádí dropout z placebové větve osmi klinických studií pro nesnsitelné NÚ a také konkrétní výroky, které nechtěně tyto situace navozují.

Všechny tyto faktory mohou působit jak mechanismem klasického podmiňování, tak očekává-

---

[68] Jeremy R: Neurogenic heart disease: from Voodoo to Tako-tsubo. Heart Lung Circ. 2010 Feb;19(2):61-2

[69] Otten AM, et al.: Diagnosis of takotsubo cardiomyopathy is increasing over time in patients presenting as ST-elevation myocardial infarction. Neth Heart J. 2016 Sep; 24(9): 520–529

[70] Goico A, Chandrasekaran M, Herrera CJ: Novel developments in stress cardiomyopathy: From pathophysiology to prognosis. Int J Cardiol. 2016 Aug 14;223:1053-1058

[71] Panesar NS, Graham CA: Does the death rate of Hong Kong Chinese change during the lunar ghost month? Emerg Med J, 2012;29(4):319-321

[72] Phillips DP, et al.: The Birthday: Lifeline or Deadline? Psychosom Med. 1992;54(5):532-542

[73] Roscoe JA, et al.: Anticipatory nausea and vomiting. Support Care Cancer. 2011 Oct;19(10):1533-1538

[74] O´Sullivan S: It´s all in your head. Chatto & Windus, London, 2015

[75] Häuser W, et al.: Nocebo phenomena in medicine. Dtsch Arztebl Int, 2012; 109(26):459–65

ním, které je spuštěno vebálním signálem personálu, nebo přímo sugestivně. Jsou to věty, které mohou:
– Navodit nejistotu: tyhle léky by mohly pomoci, zkuste je brát pravidelně;
– Žargon: teď vás zadrátujem (=připojení snímacích elektrod);
– Dvojznačnost: Teď to tady s vámi skončíme (=předáme na jiné oddělení);
– Zdůraznění negativních aspektů: Jste rizikový pacient, máte velmi úzký páteřní kanál;
– Zaměření pozornosti: Nechce se vám zvracet?
– Neefektivní zlehčení problému: No tak to trochu krvácí...
Všechny uvedené příklady jsou ale jen slabým odvarem proti hutné sbírce Felixe Irmiše, z níž jako vnadidlo k okamžité koupi stačí jediný povzbudivý výrok lékaře: *Pane, vy máte ty voči vykoukaný a jestli se vám to nezlepší, tak vám vemou řidičák*[76].
Standardním nocebo faktorem jsou příbalové letáky a sdělení uváděná v textech informovaného souhlasu. Již v roce 1987 si všmnul Myers[77] a jeho spolupracovníci, že pokud byly v předloženém protokolu informovaného souhlasu ve studii sledující účinky aspirinu a sulfinpyrazonu na obtíže nemocných při nestabilní angině pectoris uváděny možné gastrointestinální NÚ, objevily se u nemocných šestkrát častěji, než když tam upozornění na ně nebylo. Podobný, ačkoliv ne tak dramatický, byl u mužů výskyt erektilních dysfunkcí (15,3% bez informace versus 43,6% po informaci o jejich riziku) v Mondainiho studii s finasteridem[78] při benigní hyperplazii prostaty.
Na evokování bolesti cestou anticipační úzkosti, která může být navozena neobratnou slovní informací upozorňuje řada studií[79],[80],[81]. Mechanismus algického účinku je zprostředkován cholecystokininem a jeho blokováním může být odstraněn, přičemž tuto úlevu neovlivní negativně následně aplikovaný naloxon[82]. Autorky souhrnné kapitoly v publikaci věnované etickým důsledkům různých medicínských postupů, Luana Colloca a Yvonne Nestoriuc[83] vztahují tento problém také ke spolupráci nemocných a jejich adherenci k doporučeným postupům. Citují několik seriózních publikací poukazujících na to, že i jemné nuance v dikci, uvedení pozitivních nebo negativních výsledků a další „drobnosti", jimž zdravotníci a výrobci informačních materiálů často ani nevěnují pozornost, mají význam pro vývoj postojů takto informovaných pacientů.
Účinnost placeeba i noceba je v souladu s mojí představou modelu psychosomatiky zdůrazňující význam **informace**, v tomto případě komplexní, která může mít různý charakter (fyzikální, chemický, slovní, kulturní[84] a proč ne spirituální), přesto působí na bio-psycho-socio-spirituální systém tak, že v něm vyvolá změnu. Všechno by to mohlo fungovat, závěrem však je nutné

[76] Irmiš F: Stres mezi lékařem, pacientem a zdravou osobou. Galén, Praha 2014

[77] Myers MG, et al.: The consent form as a possible couse of side effects. Clin Pharmacol Ther, 1987;42(3):250-253

[78] Mondaini N, et al.: Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to nocebo phenomenon? J Sex med, 2007;4(6):1708-1712

[79] Benedetti F, et al.: When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. Neuroscience, 2007;147(2):260-71

[80] Colloca L, et al.: The role of learning in nocebo and placebo effects. Pain, 2008;136(1-2):211-218

[81] Albu S, Meagher MW: Expectation of nocebo hyperalgesia affects EEG alpha-activity. Int J Psychophysiol. 2016 Aug 22. pii: S0167-8760(16)30684-5

[82] Benedetti F, et al.: Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. Pain, 1997;71(2):135-140

[83] Colloca L, Nestoriuc Y: Nocebo and the doctor-patient communication. In: G Boniolo & V Sanchini (eds.): Ethical counseling and medical decision making in the era of the personalized medicine: A guide. Springer Press, 2016, pp. 29-38

[84] Adler SR: Sleep Paralysis: Night-mares, Nocebos, and the Mind-Body Connection (Studies in Medical Anthropology). Rutgers University Press, New Brunswick, NJ, 2011

dodat, že podle současných právních úprav není použití placeba možné, kromě kontrolovaných studií, kde pacienti s jeho možnou aplikací předem souhlasí[85].

Údajně bylo nalezeno místo ve středním frontálním gyru odpovědné za analgetický účinek placeba.
Tétreault P, et al.: Brain Connectivity Predicts Placebo Response across Chronic Pain Clinical Trials. PLOS Biology, 2016; 14 (10): e1002570 DOI: 10.1371/journal.pbio.1002570

[85] Telec J: Zdravotní služby a placebo: porozumění nebo zamlžení problému? Psychosom, 2016;14(4):247-257

Možnosti prevence rozvoje alergie a astmatu z pohledu praktického dětského lékaře

MUDr. Jarmila Seifertová, dětská ordinace, Kladno

Možnosti prevence rozvoje alergie a astmatu z pohledu praktického dětského lékaře

MUDr. Jarmila Seifertová, dětská ordinace, Kladno

Praktický lékař pro děti a dorost (PLDD) se setkává se svým pacientem obvykle do 72 hodin po propuštění z porodnice. Toto setkání je klíčové v navázání dobrého kontaktu s rodinou. Kromě vyšetření novorozence a základních doporučení matce se důsledně vyptávám na rodinnou anamnézu. Cíleně se ptám na alergická onemocnění. Nejsou-li alergická onemocnění rodiči pojmenována, zeptám se na možné projevy a nezřídka se dozvídám o možné alergii nepřímo („ rýmu tu já mám pořád", „ jezdila jsem do ozdravovny pořád jsem kašlala, ale to už je pryč", „měl jsem sennou rýmu, ale v pubertě mě to přešlo".). Již v tomto okamžiku mohu zmínit, co asi můžeme čekat. Při prvním výsevu tzv. toxoalergického exantemu u kojence podotknu, že má citlivou kůži a že musíme hlídat, aby podráždění kůže nepřešlo v ekzém.

První atopické projevy vidím již u kojence; výše zmíněný exantem, výraznější seborhoea, drsná kůže na tvářích a před ušima, na hrudníku, krku i bércích. Rodiče často hledají vysvětlení: slinták, potničky po zapaření, usnutí v autosedačce, nový prací prostředek či aviváž, apod. Opět upozorňuji, že to již může být první signál přecitlivělosti čili alergie.

Kojence v prvním roce života vidím při preventivních prohlídkách 9x, plus návštěvy při očkování. U starších kojenců mohou být tyto intervaly dvouměsíční. Žádám rodiče, aby se při změnách na kůži chodili radit se mnou a ne s příbuznými, kamarádkami a v lékárně. Mám dobrou zkušenost se správným pojmenováním projevů. Nehovořím o nemoci kůže, ale o signálu alergie- přecitlivělosti. Pojmenujeme li projevy správně, mohu následně rozebrat styl života rodiny. Ptám se na kouření, zvířata, praní prádla, zvyklosti v péči o lůžko a víkendové pobyty rodiny.

Opakovaně vysvětluji správnou péči o kůži a doporučuji mít doma antihistaminika v kapkách vhodných pro kojence. Připomínám, že alergie si „svůj ventil" najde později v dýchacích cestách; tedy projeví se rýmou nebo kašlem. Setkávám se již u malých kojenců s projevy alergické rýmy, nejčastěji v jarním pylovém období. Cestou do ordinace již v únoru sleduji jívy, břízy, lísky a často jsem první, kdo upozorní na kvetení "kočiček" a varuji před domácí dekorací těmito větvičkami.

Mám zkušenost, že rodiče s kojencem na konzultaci přijdou při projevech nachlazení dříve. Se starším batoletem již mohou s návštěvou lékaře chvíli vyčkávat, pokud dítě nemá teploty či jiné alarmující signály nemoci. U predisponovaných dětí rodiče žádám, aby přišli na konzultaci, i když dítě nemá teplotu. Opatrně je varuji před návštěvou pohotovosti. Snadněji jim sloužící lékař předepíše antibiotika a tím rodiče přesvědčí, že dítě má infekci a ne projev alergie. Má-li matka též projevy alergie a kašle ve stejnou dobu, je přesvědčena, že infekci „chytil jeden od druhého".

Při projevech postižení dolních dýchacích cest, obstrukčních bronchitidách, předepisuji dětem inhalační bronchodilatancia a na poukaz Optichamber (nejbližší lékárna je má skladem). První aplikaci předvedeme se sestrou v ordinaci a zkontrolujeme, zda se rodiče aplikace nebojí a zda techniku pochopili. Z mé 25leté zkušenosti v primární péči mohu říci, že pro rodiče dětí s opakovanými obstrukčními bronchitidami je tato léková aplikační forma signálem, že může jít o astma a do budoucna lépe spolupracují. Sirupové lékové formy bronchodilatancií rodiče občas zamění za antibiotika. Nikdy nezapomínám na důsledné poučení, co jsou známky infekce nebo zhoršení respiračního postižení (dušnost) a co v takovém případě rodiče mají dělat. Také mám dobrou zkušenost se spoluprácí se „svým" ORL lékařem, který při postižení v ORL oblasti umí zhodnotit projevy alergie a správně postupovat a nepředepíše na protrahovanou rýmu antibiotika.

U starších dětí jsem vždy připravena rodiče i děti edukovat, že nemusí ležet v posteli, jen se přizpůsobit svým obtížím. Rodičům píši potvrzení k návštěvě mateřské školy, že děti při pokašlávání v sezoně nejsou infekční a do kolektivu mohou. Předejdu tak hroucení matek opakovaně chybějících v práci a vyhledávání dalších specialistů a alternativních léčitelů.
Důležitá je spolupráce s alergologem. Rodičům vysvětlím, proč je tam posílám, co od toho očekávám a co se očekává od nich. Rodiče žádám o včasnou informaci od alergologa a ukázku léků a techniky používání. Občas používám v ordinaci peak flow meter. Ačkoliv o vyšetření nemohu opřít diagnózu, pomáhá zvyšovat vážnost mých preventivních doporučení a poučení. Také mám v ordinaci trenažér pro inhalační formu léků, při správném použití zapíská. Dovednosti dětí kontroluji i přes ujišťování rodičů, že to přeci umí.
Závěr: Úsilí lékaře primární péče v edukaci rodičů alergických dětí se vyplácí.

Myokiny, imunitní odezva na svalovou zátěž

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Myokiny, imunitní odezva na svalovou zátěž

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Pohyb je z evolučního pohledu podmínkou přežití každého člověka. Ještě v nedávné minulosti to byla absolutní pravda. Zajistit schopnost pohybu je prioritou organismu. Bez ohledu na skutečnost, že životní podmínky lidí v rozvinutých zemích zdánlivě omezují význam pohybu, opak je pravdou. Je pochopitelné, že pohyb jako součást fyzických aktivit spojených s obživou, zde již nemá takový význam. Ve zvýšené míře se však uplatňují jiné aspekty svalové práce, které souvisí s celkovým zdravím každého člověka. Omezení činnosti kosterního svalstva, které je typické pro naši populaci, má velmi komplexní a ve většině případů negativní dopady na zdraví lidí. Omezení svalové práce není obvykle provázeno omezením příjmu potravy. Ta je navíc mimořádně energeticky bohatá a obsahuje s převahou živočišné složky. Výsledkem této nerovnováhy je nadváha a dokonce obezita. Prevalence osob s nadváhou a obezitou prudce stoupá a to nejenom v rozvinutých zemích. Můžeme hovořit o globální pandemii, která již má a nepochybně v blízké budoucnosti v ještě zesílené podobě bude mít negativní vliv na zdraví lidské populace jako celku. Je dobře doloženo, že civilizační choroby, ve většině spojené právě s omezením svalové činnosti a nadváhou, jsou významně určeny i poruchami regulací imunity. U těchto osob je možné objektivně prokázat dlouhodobě probíhající poškozující zánět, který dále přispívá do negativních dopadů hypertrofované tukové tkáně na zdraví lidí.

Kosterní svalstvo je svým objemem a váhou největším tělním orgánem. Svalová zátěž vede přirozeně k poškozování biologických struktur myocytů, které jsou spojeny s uvolněním vzorů vnitřního poškození DAMP. Každá svalová zátěž, která je ve většině případů pozitivním podnětem pro funkci kosterního svalstva, musí být tedy následována přesně regulovaným sterilním zánětem, který zajistí odstranění struktur svalu poškozených zátěží. Poskytne také podněty pro reparační a regenerační procesy ve svalové tkáni, které logicky tento cyklus uzavírají. Z uvedeného je zřejmé, že kosterní svalstvo musí efektivně komunikovat se všemi dalšími tělními strukturami. Zvláštní postavení mezi nimi má právě imunitní systém. Pro zajištění těchto komunikací jsou svalové buňky schopny tvořit celé spektrum biologicky aktivních působků. Mezi nimi zásadní postavení zaujímají proteinové bílkovinné mediátory charakteru cytokinů. Cytokiny jsou ve větší nebo menší míře tvořeny všemi buněčnými typy našeho těla, třebaže původně byla schopnost tvořit cytokiny připisována buňkám imunitního systému. Ty cytokiny, které jsou tvořeny myocyty v odpovědi na zátěž, jsou označovány jako myokiny. Vykazují velmi rozmanité funkce jak s ohledem na vlastní svalovou tkáň, tak s ohledem na další tělní struktury.

Pohyb člověka je mimořádně složitá aktivita, jejíž základem je právě kosterní svalstvo. Smršťování svalových vláken je proces, který je významně regulován centrální nervovou soustavou. Podmínkou aktivity kosterního svalstva vedoucí k pohybu je funkční kosterní aparát. Pro zajištění energetických zdrojů jsou mobilizovány rychlé zdroje energie, glukóza, glykogen. Při dlouhodobé zátěži je pro zajištění energetických potřeb svalů nutno mobilizovat tukové tkáně a aktivovat hormonální regulace, především zprostředkované působením inzulinu. Již jsme zdůraznili, že imunitní systém se významným způsobem podílí na udržování funkční aktivity svalových struktur. Poznatky, které máme v současnosti k dispozici ukazují, že je velmi obtížné experimentálně prokázat zdroj cytokinů, které kosterní sval produkuje. Důvodem je velmi komplexní stavba kosterního svalstva, které zahrnuje vedle myocytů organizovaných do svalových vláken také fibroblasty, endotelové buňky, motorické neurony, buňky imunitní soustavy a také za určitých okolností adipocyty. Podstatnou část svalových struktur tvoří vazivo. Z uvedeného je zřejmé, že průkaz tvorby myokinů sensu stricto je mimořádně obtížný. Používají se k tomu zvířecí modely, kde jsou

vyřazeny cíleně některé geny. Jsou používány kultivace izolovaných svalů v tkáňových médiích. Není tedy překvapením, že popis myokinů prodělává rychlé změny. Jsou prokazovány další cytokiny, které mají charakteristiky myokinů. Pro jiné předpokládané myokiny může být následně prokázáno, že zdrojem jsou jiné struktury svalu. S ohledem na pleiotropnost účinku cytokinů nepřekvapí překryvy funkčních aktivit myokinů do jiných tělních soustav. Zvláštní postavení má v tomto ohledu tuková tkáň. Cytokiny tvořené jak kosterním svalstvem, tak tukovou tkání jsou označovány jako adipomyokiny.

Kosterní svalstvo prodělává po celý ontogenetický vývoj člověka mimořádné proměny. Pro jeho optimální funkci je nutná přiměřená svalová zátěž. Extrémní přetěžování kosterního svalstva lze považovat za škodlivé. Daleko četnější jsou však situace, kdy kosterní svalstvo je zatěžováno minimálně. Ve většině případů tato situace nastává u „zdravých" lidí, kteří podceňují nutnost pohybové aktivity pro zdraví a funkci kosterního svalstva a pro celkové zdraví. Stále častější jsou však i objektivní příčiny, které omezují či zcela znemožňují pohyb lidí. Jsou podmíněny nemocemi či stářím. Podstatnou úlohu v aktivitě svalstva sehrává výživa. Zde musí být zajištěn jak energetický příjem, tak i optimální složení, které podporuje svalové aktivity. Vlastnosti svalové hmoty jsou významně určeny i hormonálními regulacemi. Na svalovou hmotu negativně působí poškozující zánět, i tzv. low grade, běžný u osob s nadváhou či obezitou. Obecně lze říci, že přiměřený pohyb spolu se zajištěním dalších nutných podmínek, o kterých jsme hovořili, vede k udržení svalové činnosti, tvorbě pozitivního spektra myokinů, které se zapojují do homeostatických regulací našeho těla. Za těchto okolností je aktivnímu kosternímu svalstvu možné přičítat i velmi podstatné pozitivní vlivy na metabolismus jako celek. Naopak, nezatěžování kosterní svaloviny spolu s dalšími negativními vlivy vede k sarkopenii. Je prokázáno velkými studiemi, že objem svalové hmoty určuje schopnost přežití, především u seniorů.

Namáhaný sval paralelně tvoří myokiny, které autokrinně, parakrinně, ale i endokrinně zprostředkují pro namáhaný sval energetické zdroje živin a energie. Namáhaný sval uvolňuje i již zmíněné signály vnitřního poškození DAMP, které spolu s některými myokiny zajistí rozvoj sterilního zánětu, nutného pro reparační a regenerační procesy probíhající ve svalu. Výčet cytokinů, které jsou prokazatelně považovány za myokiny, se rychle proměňuje. Je třeba připomenout, že celý koncept vizionářsky formulovala dánská vědkyně Pedersenová. Ta byla schopna provázat důsledky fyzické zátěže na organismus a odděleně pro svalovou tkáň s imunitní odpovědí. Mezi myokiny zahrnujeme interleukin 6, interleukin 15 a cytokin BDNF. Podle některých názorů je možné mezi myokiny zařadit i TNFα. Je zřejmé, že zvláštní postavení zaujímá cytokin IGF-1. Negativní regulaci poskytuje myostatin. V přednášce budeme stručně představovat jednotlivé myokiny s ohledem na jejich funkce.

Lze uzavřít, že kosterní svalstvo lze považovat za imunobiologicky mimořádně aktivní tkáň, která úzce kooperuje s imunitním systémem. Tento koncept významně obohatil naše chápání komplexního zapojení imunitní soustavy do homeostatických regulací našeho těla. Na imunitní systém nemůže být pohlíženo klasicky jako na tělní soustavu, která zajišťuje obranu proti infekčním podnětům. Imunitní systém otvírá „bránu" ke všem tělním soustavám. Opačně, ve všech tělních soustavách je možné najít vazbu na imunitní systém.

Dechový diskomfort a biomechanika dýchání

Doc. PaedDr. Libuše Smolíková, PhD
Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství. 2. LF UK
a FN Praha 5 – Motol

Dechový diskomfort a biomechanika dýchání

Doc. PaedDr. Libuše Smolíková, PhD
Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství. 2. LF UK a FN Praha 5 – Motol

Motto**: Dech je základ života.**
Diskomfort je definován jako tělesná, duševní nebo sociální nepohoda.
Dechový diskomfort chápeme jako subjektivně vnímanou nepohodu dýchání.
Biomechanika se zabývá mechanikou živého těla, zejména sílami vyvíjenými svalstvem a působením gravitačních sil na kostru. Mechanikou dýchání se rozumí **biomechanický pohyb kostěných struktur hrudního koše**, čili žeber a hrudní kosti, pohyb tkáně plic, bránice a hrudní stěny a práce dalších dýchacích svalů.
V posledních letech se pozornost odborníků oboru rehabilitace a fyzioterapie věnuje tréninku dýchacích svalů. Po celou řadu let byly většinou aplikovány různé prvky již tradičně osvědčených dechových cvičení, které jsou široce známy pod pojmem **reedukace dýchání**. Tyto cvičební prvky, např. jógové dýchání (A. Van Lysebeth), tao dechu (D. Lewis), dýchání v horním a dolním sektoru hrudníku (F. Véle), jógový dech v rámci vývojové kineziologie (J. Čumpelík), dynamická či statická dechová gymnastika a řada dalších, se výrazně zaměřují na dechový projev jedinců, které k zahájení reedukace dýchání přivedly nejen subjektivní obtíže, ale často také lékařem potvrzené výsledky nedostatečné ventilace.
Trénink dýchacích svalů je sofistikovaným postupem s cílem zlepšit ventilaci. Při tomto postupu fyzioterapie se při jednotlivých fázích dýchání používají inspirační či exspirační pomůcky nebo také trenažéry. Trénink je převážně indikován u dospělé populace. Většinou se jedná o jedince, u kterých léty používané dechové pohyby hrudníku jsou již tak hluboko začleněny do jejich dechové pohybové automatiky, že jim často znemožňují volnou a plnou pohyblivost hrudníku, a tím i pocit uvolněného dýchání s uspokojivou ventilací. Jedná-li se o jedince s chronickým plicním onemocněním, je reedukace dýchání s cílem zlepšit ventilační hodnoty velmi obtížná. Je vůbec možné, aby dýchací svaly, které jsou celý život, tedy nepřetržitě, aktivní a nikdy, ani ve spánku si neodpočinou, je tedy možné tyto svaly ještě posilovat? Řada relevantních studií předkládá důkazy, že toto posilování má smysl. Ale jen velmi málo, pouze mizivé procento publikací popisuje, v jakém „terénu" se posilování dýchacích svalů provádělo. **Terénem rozumějme například jaký tvar hrudníku nebo jaké zakřivení páteře dokázalo zlepšit ventilační hodnoty.**
Kde tedy začít? Reedukací pohybů hrudníku, které jsou neodmyslitelně spjaty s nádechy a výdechy? Nebo nejprve zdůraznit vlastní dýchání, nádech nosem a výdech ústy, tedy vědomě modifikovat nádech a výdech, a tím ovlivnit pohyby hrudníku? Pracovat se zadržením dechu? Jak docílit fyziologické inspirační a exspirační pauzy? A jakou roli zde přisuzujeme posilovacím cvičením pro dýchací svaly, když je prokázaná chronická únava především inspiračních svalů? Ale rovněž je prokázána nedostatečná funkce tzv. exspiračních svalů, a to z důvodu jejich přetížení až vyčerpání, například z důvodu nekontrolovaného kašle při chronické hyperprodukci bronchiálního sputa. Proč u dospělých nemocných s obstrukční formou onemocnění dechové soustavy často pozorujeme deformity skeletu hrudníku, které jsou již prvním předpokladem, že trénink dýchacích svalů může mít i negativní dopad na jejich zdravotní stav, například opakovaně způsobit dušnost? Jaká je pediatrická anamnéza dýchání dospělých jedinců, tedy historie jejich dýchání v dětství? Jakou adekvátní formu respirační fyzioterapie dětí s bronchopulmonální dysplázií (BPD) je třeba zařadit do jejich léčebného režimu? A proč netolerovat jejich celkový motorický projev a nejen odchylnou mechaniku dýchání hned v prvních měsících jejich života? Protože jak řekl Cassidy Phillips: **„CO TOLERUJEME, TO AKCEPTUJEME",** proto také: jaké dechové chování tolerujeme u těchto dětí v jejich raném věku, to jejich tělo akceptuje – až do situace hypotonického

a vleklého vadného držení těla a v dospělosti pak i v kombinaci s výraznou deformitou „barrel shape chest“. Přesně jak to vidíme u převážné většiny pacientů s CHOPN a jejich biomechaniky dýchání.

Vyšetření dýchacích svalů – důležitá součást komplexního zhodnocení poruch dýchání

Mgr. Kateřina Neumannová, PhD.
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého, Olomouc

Vyšetření dýchacích svalů – důležitá součást komplexního zhodnocení poruch dýchání

Mgr. Kateřina Neumannová, PhD.
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého, Olomouc
email: kacaneumannova@gmail.com

Poruchy dýchání mohou vznikat na podkladě různé etiologie. Provázejí nejen onemocnění dýchacího systému, ale jsou často přítomné například u onemocnění kardiovaskulárního systému, u pacientů s neurologickými onemocněními i u pacientů s funkčními a strukturálními poruchami pohybového systému. Poruchy dýchání může negativně ovlivňovat snížení síly dýchacích svalů, slabost i jejich únava. Slabost dýchacích svalů není rychle reverzibilní a vyskytuje se u pacientů se svalovou atrofií, myopatií, denervací nebo u pacientů, u kterých je příliš krátká klidová délka svalových vláken (např. astma, chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN) anebo příliš dlouhá klidová délka svalových vláken (např. obezita, těhotenství). Pro únavu dýchacích svalů je typické, že není udržena požadovaná síla kontrakce svalu. Při svalové zátěži dochází k reverzibilní ztrátě schopnosti svalu uskutečnit sílu nebo rychlost kontrakce. Únavě dýchacích svalů brání velká funkční rezerva, která je založena na zapojování různých typů svalových vláken a na střídání funkčních skupin dýchacích svalů. Únava dýchacích svalů se může vyskytovat u pacientů při náhlém zvýšení odporu dýchacích cest při akutní exacerbaci onemocnění (astma, CHOPN), u nemocných s chronickou slabostí dýchacích svalů, u předčasně narozených dětí, u pacientů s vysokými elastickými a proudovými odpory dýchacích cest. Dysfunkce dýchacích svalů může být spojená s hypoventilací a chronickou respirační insuficiencí.

Z tohoto důvodu je velmi důležité u pacientů s poruchami dýchání vyšetřovat také dýchací svaly – nejen jejich dechovou funkci, ale i funkce ostatní. Kromě funkce stabilizační je vhodné dále vyšetřit i jejich funkci v zapojení do pohybu trupu a pohybu končetin. Na aspekční vyšetření dechového vzoru, během něhož pozorujeme aktivaci svalů nádechových a výdechových, by mělo navazovat přístrojové vyšetření síly dýchacích svalů. Nejčastějším vyšetřením v klinické praxi je zhodnocení maximálního nádechového ústního (nosního) tlaku (PImax) a vyšetření maximálního výdechového ústního tlaku (PEmax). Pro vyšetření PImax je pacient instruován, aby pomalu dlouze vše vydechnul a silně rychle nadechnul. Naopak pro zhodnocení PEmax je pacient vyzván, aby se pomalu dlouze a maximálně nadechnul a co nejsilněji vydechnul. Naměřené hodnoty se porovnávají s hodnotami norem, na jejichž podkladě je možné zhodnotit, zda je síla dýchacích svalů dostatečná, nebo snížená. Současně s tímto vyšetřením je žádoucí také zhodnotit okluzní ústní tlak (P0.1) a respirační kapacitu (P0.1/PImax). Okluzní ústní tlak je měřen 100 ms po iniciaci klidového nádechu. Vyšší hodnoty než stanovená norma (P0.1 ≤ 0,2 kPa) ukazují na zvýšenou neuromuskulární aktivaci respiračního systému, která představuje zvýšenou aktivitu nádechových svalů pro dosažení klidové ventilace. To klade vyšší nároky na nádechové svaly, které podléhají únavě. Pacient subjektivně pak udává vyšší percepci dušnosti. Jsou-li hodnoty respirační kapacity vyšší než 3 %, je u takto nemocných zvýšené riziko pro respirační selhání. Pro všechna uvedená vyšetření je však nutná spolupráce pacienta.

Při potvrzení nedostatečné síly dýchacích svalů, je vhodné zařadit do rehabilitační léčby cílený trénink dýchacích svalů, pro který se nejčastěji v klinické praxi využívají dechové trenažéry Threshold inspiratory muscle trainer (IMT), Threshold positive expiratory pressure (PEP) a POWERbreathe. Threshold IMT a Threshold PEP může nemocnému předepsat ošetřující lékař a po schválení revizním lékařem je možná 75% úhrada zdravotní pojišťovnou. Cílená léčba dysfunkce dýchacích svalů pak může napomoci snížit subjektivní vnímání dechových obtíží a minimalizovat až zcela eliminovat dechový diskomfort pacienta během běžných denních činností i během pohybových aktivit.

Literatura:

1. CHLUMSKÝ, J.: Plicní funkce pro klinickou praxi. Praha, Maxdordf Jessenius.
2. KOBLÍŽEK, V. KOLEK, V., ZATLOUKAL, J.: Anamnéza a fyzikální vyšetření v pneumologii. In V. Kolek, at al. Pnemumologie. Praha, Maxdordf Jessenius, 2014, s. 19-30.
3. NEUMANNOVÁ, K., ZATLOUKAL, J.: Ovlivnění poruch dýchání pomocí tréninku dýchacích svalů. Rehabil. Fyz. Lék., roč. 18, 2011, č. 4, s. 188-192.
4. NEUMANNOVÁ, K., ZATLOUKAL, J., KOBLÍŽEK, V.: Doporučený postup plicní rehabilitace. Dostupné na: http://www.pneumologie.cz/guidelines/
5. KANDUS, J., SATINSKÁ, J. Stručný průvodce lékaře po plicních funkcích. Brno, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2001.
6. PALEČEK, F.: Patofyziologie dýchání. Praha, Karolinum, 2001.
7. SMOLÍKOVÁ, L., MÁČEK, M. Respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace. Brno, Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2010.
8. TROOSTERS, T., PITTA, F., DECRAMER.: Respiratory muscle assessment in pulmonary rehabilitation. In C. F. Dooner, N. Ambrosiino, R. Goldstein (Eds.). Pulmonary rehabiliation (pp. 69-79). New York, Edward Arnold, 2005.

Průduškové astma a trénink dýchacích svalů

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D,
Alergologie, Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

Bc. Hana Mikešová a Mgr. Petra Žůrková, Ph.D,
Ambulance respirační fyzioterapie,
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

As. MUDr. Zdeněk Merta, CSc,
Ambulance pro funkční vyšetřování plic, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Doc. RNDr. Jiří Jarkovský, PhD,
Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita Brno

Průduškové astma a trénink dýchacích svalů

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D, Alergologie, Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

Bc. Hana Mikešová a Mgr. Petra Žůrková, Ph.D, Ambulance respirační fyzioterapie, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

As. MUDr. Zdeněk Merta, CSc, Ambulance pro funkční vyšetřování plic, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Doc. RNDr. Jiří Jarkovský, PhD, Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita Brno

Úvod:

Mezi nefarmakologické intervence péče o průduškové astma jsou zařazeny v doporučení GINA od roku 2016 i dechová cvičení (breathing excercises) – evidence B (1). Na pocitu dušnosti u pacientů s astmatem se také podílí vnímání úsilí respiračních svalů (2).

U pacientů s astmatem dochází nejen ke změnám funkčních plicních parametrů a také ke změnám mechaniky dýchání. Pokud se objevuje plicní hyperinflace, dochází k oploštění bránice a zkrácení nádechových svalů. Může docházet ke snížení síly dýchacích svalů a jejich vytrvalosti. Stupeň dušnosti je závislý také na síle dýchacích svalů. Je-li snížena, nemocní mohou být více dušní než nemocní, u kterých síla dýchacích svalů snížená není (3).

Několik prací sledovalo, že trénink dýchacích svalů pomocí respiračních pomůcek (Threshold ®) zvýší jejich sílu a vytrvalost, což má za následek zlepšení kontroly astmatu (2,3). Dechová rehabilitace vč. tréninku dýchacích svalů snižuje počet exacerbací a hospitalizací (4). Postižení svalového aparátu se vyskytuje působením i jiných faktorů, např. systémové kortikoterapie, kdy dochází k oslabení kosterních tedy i dýchacích svalů (4).

Cíl práce

Cílem naší práce bylo sledování, zda zvýšení síly dýchacích svalů (inspiračních i expiračních) u pacientů s průduškovým astmatem po absolvování tréninku pomocí pomůcek Threshold ® zlepší kontrolu jejich nemoci.

Metodika

Soubor původně tvořilo 91 pacientů s dechovými potížemi, u kterých bylo provedeno funkční vyšetření plic a zjištěna snížená síla dýchacích svalů**. Skupinu pacientů s astmatem, která dokončila trénink dýchacích svalů, tvořilo 46 (50 %) osob.** ***Pacienti s astmatem, kteří neabsolvovali trénink, tvořili skupinu 23 (25 %) osob,*** při hodnocení tvořili ***kontrolní skupinu.*** Další skupinou 9 (9,78 % osob) byli pacienti s astmatem a hyperventilací. Skupinu pacientů s alergickou rýmou bez astmatu tvořilo 7 (7,6 %) osob. Zbylou skupinu 6 (6,52 %) osob představovali pacienti se sníženou sílou dýchacích svalů bez alergické rýmy a bez astmatu.

V letech 2013–2017 na alergologické ambulanci IGEK byli tito pacienti vyšetřeni a odesláni do Ambulance pro funkční vyšetřování funkcí plic na Kliniku nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno. Zde byla standardně provedena řada vyšetření (bodypletysmografie, plicní difuze, síla dýchacích svalů a krevní plyny a u vybraných pacientů spiroergometrie). Pro hodnocení síly dýchacích svalů bylo využito měření maximálních ústních tlaků a to maximální hodnoty nádechového ústního tlaku (PI max) a maximální hodnoty výdechového ústního tlaku (PE max) ,vyjádřeních v kPa.

Síla (statická) dýchacích svalů byla měřena na přístroji ZAN500 Body (výrobce ZAN Meβgeräte GmbH). Byly měřeny P0.1/PEmax/PImax , hodnoty byly uvedeny v kPa.

Normální hodnoty PI max a PE max mají širokou variabilitu, jsou závislé na věku, pohlaví (ženy mají

nižší hodnoty proti mužům), hmotnosti a výšce, objemu plic, náústku, variabilním úsilí, koordinaci a kooperaci s vyšetřujícím (6, 11).

Normální hodnoty síly dýchacích svalů (PImax i PE max) *byly publikovány v již staré práci Lea F. Blacka a Roberta E. Hayatta z roku 1969 pro obě pohlaví ve věku od 20 do 74 let (7). Mgr. Kateřina Neumannová, PhD. uveřejnila v Průvodci dechový trénink pro lékaře a fyzioterapeuty tyto hodnoty u zdravých osob, obou pohlaví ve věku 8 až 35 let (8). Hodnoty jsou uvedeny v cm H_2O. Pokud převádíme jednotky, pak 1 kPa= 10,197 (10,2) cm H_2O.*

Pacienti, u kterých byla prokázána snížená síla dýchacích svalů (tj cca 6 kPa), byli odesláni do Ambulance respirační fyzioterapie na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno. Zde byli pacienti vyšetřeni fyzioterapeutkou, bylo provedeno kineziologické vyšetření a znovu změřena síla dýchacích svalů pomocí přístroje MicroRPM (fy CareFusion). Tento přístroj měří sílu maximálního expiračního (MEP) a inspiračního (MIP) ústního tlaku v jednotkách cm H_2O.

Měření probíhalo 3x a byla vybrána nejvyšší hodnota. Rozdíl mezi jednotlivými měřeními musí být do 10 %. Pokud máme stále hodnoty vyšší nebo pacient je měřením již unaven, vypočítáme z 3 hodnot průměr. Po změření síly ústních tlaků, následoval trénink dýchacích svalů pomocí pomůcek Threshold®– výdechová pomůcka Threshold positive expiratory pressure (PEP) nebo nádechová pomůcka Threshold inspiratory muscle training (IMT). Tyto pomůcky byly využity k dýchání proti odporu buď během nádechu (IMT) nebo výdechu (PEP). Odpor byl nastaven v 30 % zjištěné hodnoty maximálního nádechového/ výdechového ústního tlaku a postupně se individuálně navyšoval. S tréninkem dýchacích svalů probíhala rehabilitace patologií, které byly prokázány **kineziologickým vyšetřením.** Kineziologickým vyšetřením hodnotíme pohybový aparát pomocí aspekce, palpce a cílených vyšetřujících postupů.

Kontroly ústních tlaků byly prováděny po týdnu, v mezidobí pacienti cvičili doma. Celkový trénink trval 4 týdny. Pokud byly ústí tlaky bez oslabení, byla rehabilitace (RHB) ukončena. V opačném případě pacienti cvičili celý měsíc doma a pak následovalo přeměření. Maximální počet návštěv byl 10, pokud pacient potřeboval cvičit dále, byla vystavena nová žádost o pokračování v terapii. Komplexní dechová rehabilitace trvala tedy 1 výjimečně až 3 měsíce, v průběhu které bylo hodnoceno, zda došlo po zahájení tréninku dýchacích svalů ke zlepšení MEP a MIP(maximální expirační ho a inspiračního ústního tlaku)(cm H_2O). **Jako signifikantní efekt RHB dýchacích svalů je považováno navýšení PImax o 13 cm H_2O (4).**

Na alergologické ambulanci IGEK jsme u výše uvedených pacientů hodnotili zlepšení síly dýchacích svalů ve vztahu ke kontrole astmatu (test kontroly astmatu - TKA ®) a k funkcím plic (FEV1 , FVC a FEV1/FVC v % NH (náležité hodnoty). Dále jsme hodnotili, **zda došlo k navýšení síly nádechových svalů PI max o 13 cmH_2O** (4). Kontrolu astmatu jsme stanovili pomocí dotazníku test kontroly astmatu (TKA®), který byl přijat a publikován v dokumentu GINA (1**). Klinický význam má zvýšení TKA o 3 body** (4).

Soubor pacientů

Pro hodnocení jsme vybrali 2 skupiny pacientů **s astmatem, se sníženou sílou dýchacích svalů, kteří absolvovali trénink. Šlo o skupinu 46 (50 %) osob** z 91 celkově měřených, **37 (80,43 %) žen** a **8 (17,4 %) pacientů s kortikodependencí,** průměrný věk 57,5 let**. Pro srovnání bylo provedeno hodnocení kontrolní skupiny pacientů s astmatem a sníženu silou dýchacích svalů, kteří nepodstoupili trénink dýchacích svalů a dechovou RHB**. **Šlo o skupinu 23 (25 %)** osob z původního celkového počtu 92 vyšetřených. Z toho **bylo 19 (82,6 %) žen a 5 (21,7 %) pacientů s těžkým astmatem na systémových steroidech.** Průměrný věk byl 49 let.

Hodnocení

1. Skupina pacientů s astmatem a tréninkem dýchacích svalů. Kontrola pacientů byla provedena za 3 měsíce po ukončení tréninku dýchacích svalů. **PI max** o 13 cm H_2O se zvýšil **u 40 (86,9 %) osob, test kontroly astmatu (TKA)** se zvýšil o 3 body a více **u 11 osob (23,9 %)**. Plicní funkce se zvýšily: FEV1 u 23 (45 %), FVC u 29 (63 %) a FEV1/FVC u 18 (39 %) pacientů.

2.Skupina pacientů s astmatem bez tréninku dýchacích svalů. Kontrola pacientů byla provedena za 3 měsíce od prvního měření. **Test kontroly astmatu (TKA**) se zvýšil **u 3 (13 %)** osob, FEV1 u 13(56 %), FVC u 16 (69,6 %) a FEV1/FVC u 11 (47,8 %) pacientů.

Závěr hodnocení souboru

Kontrola astmatu - **vyjádřená TKA**, byla lepší u pacientů, kteří absolvovali trénink dýchacích svalů, oproti pacientům bez dechové RHB **(23,9 % vs 13 %).** Plicní funkce se zlepšily u pacientů po tréninku. Pokud však srovnáváme obě skupiny pacientů v 3 měsíčním intervalu, pak s funkce plic cvičících pacientů nebyly vyšší než u necvičících, ale naopak. U žádného pacienta s chronickou kortikosteroidní léčbou jsme nemohli, po ukončení tréninku dýchacích svalů, snížit dávky systémových steroidů.

Diskuze

1. Odpověď respiračních svalů na trénink dýchacích svalů

Svaly se obecně adaptují na trénink změnou jejich struktury, což má za následek změnu jejich funkce. Trénink svalů může být rozdělen do dvou hlavních typů: ke zvýšení síly a ke zvýšení vytrvalosti. Údaje týkající se strukturálních adaptací, které vznikly po tréninku dýchacích svalů, byly získány ze studií, které používaly dvě formy měření: analýzu vzorků svalových biopsií od pacientů a ultrazvukové měření svalového ztluštění u zdravých lidí (12). U pacientů s COPD byly získány bioptické vzorky inspiračních svalů (mm. intercostales externae) před a za 5 týdnů cvičení s IMT (thresholdem). Trénink se skládal z třicetiminutového cvičení pět dnů v týdnu, se zátěží 40-50 % maximálního inspiračního tlaku (MIP). Bylo prokázáno, že došlo ke zvýšení podílu vláken typu I (vlákna na únavu rezistentní) a pokles podílu vláken typu II. Měřením MIP bylo zjištěno, že došlo ke zvýšení inspirační svalové síly (12). Studie, které dokládají strukturální adaptace, jsou odvozeny z měření ztluštění bránice ultrazvukem u mladých zdravých dobrovolníků. Zvýšení ztluštění bránice bylo doprovázeno zlepšením MIP (24 % a 41% po 4 a 8 týdnech tréninku) (12).

2. Sledování efektu rehabilitační léčby

RHB zlepšuje toleranci zátěže (zvyšuje pracovní kapacitu), redukuje respirační (dušnost) a obecné (únava) symptomy a zvyšuje kvalitu života. **Plicní funkce (např. výsledky spirometrického měření) z pochopitelných důvodů nejsou pozitivně ovlivněny**. Efekt RHB léčby na pracovní kapacitu je možné hodnotit pomocí zátěžových vyšetření. Nejspolehlivější metodou je nepochybně **spiroergometrické vyšetření** (CPET) (4). K dalším objektivním měřením patří **vyšetření síly dýchacích svalů**, kde za klinicky signifikantní hodnotu se považuje navýšení síly o 13 cm H_2O u nádechových svalů (hodnota PI max) (4). V současné době se velmi často používají přístroje hodnotící míru provádění pohybových aktivit. Mezi nejdostupnější pomůcku patří **krokoměr (pedometr)**, zprostředkovávající informaci o vertikální změně pozice těžiště při provádění cyklické pohybové činnosti jako je chůze nebo běh, který zpravidla informuje o počtu kroků celkové vzdálenosti a počtu spálených kalorií v závislosti na typu zařízení (4).

3. K hodnocení kontroly astmatu

Kontrola astmatu je základním cílem v péči o pacienty s astmatem. GINA guidelines doporučuje ke stanovení kontroly astmatu použít test kontroly astmatu (TKA). Studie prof. Ciprandi et al dokládá, **že pouze FEV1/ FVC a $FEF_{25-75\%}$** je signifikantně asociováno se shodou mezi GINA

grading (klasifikací tíže) a skóre ACT (testu kontroly astmatu). Při stanovení kontroly astmatu je proto nutno také změřit tyto parametry funkcí plic (5).

Skupiny, které nebyli zařazeny do základního hodnocení

Jak bylo výše uvedeno, do hodnocení nebyli zahrnuti pacienti s astmatem, sníženou sílou dýchacích svalů a hyperventilací. Šlo o 9 (tj. 9,78 %) pacientů. Hyperventilace (s respirační alkalózou a hyperkapnií) byla diagnostikována na základě spiroergometrie. Tito pacienti absolvovali trénink dýchacích svalů zároveň nácvikem správného „dechového vzoru".

Dále je nutno upozornit na skupinu 7 (7,6 %) pacientů s alergickou rýmou a sníženou silou dýchacích svalů. Jejich respirační potíže (nejč. pocity dušnosti) po ukončení tréninku dýchacích svalů ustoupily. Diagnóza astmatu, která byla stanovena na jiných pracovištích na základě pouze klinických symptomů, nebyla potvrzena (bronchodilatačními testy a testem metacholinovým).

Poslední skupinu tvořili pacienti, kteří byli na alergologii odesláni pro nežádoucí reakce na léky. Šlo o 6 (6,52 %) osob, s diagnózami idiopatických střevních zánětů nebo sclerosis multiplex u kterých byla vedena léčba desenzitizací. Obě skupiny pacientů měly za sebou léčbu systémovými kortikosteroidy. U neurologických pacientů se na snížené síle dýchacích svalů podílela vlastní nemoc. I tato skupina pacientů profitovala z doporučeného tréninku dýchacích svalů.

Výsledky měření výše uvedených skupin nejsou t.č. v práci uvedeny.

Závěr

Trénink dýchacích svalů u pacientů s průduškovým astmatem a sníženou silou nádechových/výdechový svalů zvyšuje jejich sílu a také kontrolu astmatu (TKA).

Měření síly dýchacích svalů nám pomůže zjistit příčinu dechových potíží i u pacientů bez astmatu (nejč. s alergickou rýmou), kteří jsou někdy mylně jako astmatici diagnostikováni a léčeni.

Z tréninku dýchacích svalů také profitují pacienti s jinými diagnózami, nejčastěji ti, kteří užívali/užívají systémové kortikosteroidy s vlivem na příčně pruhované respirační svaly.

Význam znalosti respirační fyzioterapie přivedlo Evropskou respirační společnost (ERS) k vypracování sylabu pro postgraduální výuku lékařů - respiračních fyzioterapeutů, ale i dalších odborností (pediatrů, lékařů intenzivní medicíny, hrudních chirurgů, infekčního lékařství aj). Evropský parlament na půdě EU přijal tuto problematiku do programu celoživotního vzdělávání lékařů (10).

Literatura:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2016:53
2. Weiner P, Azgad Y, et al, Inspiratory Muscle Training in Patients with Bronchial Asthma, CHEST 1992;102: 1357-61
3. Neumannová K, Kolek V a kol. Astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc. Možnost komplexní léčby s pohledu fyzioterapeuta, Mladá fronta 2012, ISBN 978-80-204-2617
4. Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Standard plicní rehabilitace. Česká pneumologická a ftizeologická společnost-(ČPFS), 2014, http://www.pneumologie.cz/guidelines/
5. Ciprandi G,Gallo F et al. A real-life comparison of the Asthma Control Test and Global Iniciative for Asthma control grading . Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 117: 703-727
6. Žůrková M., Shudeiwa A,Vyšetření funkce plic a respiračních svalů u pacientů s neuromuskulárním onemocněním. Neurológia pre prax, 1912; 13(6): 344-348
7. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. American Review of Respiratory Disease,1969; 90: 696-702.
8. Neumannová K . Průvodce dechovým tréninkem s pomůckami Threshold ® IMT a Threshold ® PEP (fy Linde Gas a.s., www.linde-gas.cz)
9. Neumannová K., Zatloukal J. Dechová rehabilitace u poruch dýchání, Odborný kurz 29-30.11.2014 Olomouc

10. Piita F., Mitchell S at al. A core sylabus for post-graduate trainig in respiratory physiotherapy. Breathe 2014; 10(3): 221-227.
11. Weiner P, Magadle R et al. Influence of Gender and Inspiratory Muscle Training on the Perception of Dyspnoe in Patients With Asthma: CHEST, 2002;122 (1): 197-201
12. www.clinicalgate/functional-benefits-of-respiratory-muscle-training

Prevence a léčba indukované bronchokonstrikce (EIB)

MUDr. J. Novák, Ambulance pro alergologii a klinickou imunologie, Praha 6

Prevence a léčba indukované bronchokonstrikce (EIB)

MUDr. J. Novák, Ambulance pro alergologii a klinickou imunologie, Praha 6

Zkratky – instutuce:

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
ACAAI – American Collidge of Allergy, Asthma & Immunology
ATS – American Thoracic Society – Americká hrudní společnost
FDA – Food and Drug Administration – Americká agentura pro potraviny a léky
GINA – Globální iniciativa pro astma
JCAAI – Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology
JTFPP – Joint Task Force on Practice Parameters

Klinické pojmy:

ADRβ_2 – β_2 adrenální receptory ($\beta_2$adrenoceptory)
BHR – Bronchiální hyperreaktivita
BKT – Bronchokonstrikční test
EIAna – Exercise-Induced Anaphylaxis – Zátěží indukovaná anafylaxe
EER – Extraesofageální reflux
EIB – Exercise-Induced Bronchoconstriction – Zátěží indukovaná bronchokonstrikce
EILD – Exercise-induced laryngeal dysfunction – Zátěží indukovaná laryngeální dysfunkce
EIVCD – Exercise- Iduced Vocal Cord dysfunction – Zátěží indukovaná dysfunkce hlasivek
EVH – Eucapnic-Voluntary Hyperpnea – Volní eukapnická hyperpnoe
FDEIAna – Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis – Zátěží indukovaná anafylaxe vázaná na jídlo
GER – Gastroesofageální reflux
HR – Heart Rate – pulsová frekvence
ICSs – Inhaled Corticosteroids – Inhalační kortikosteroidy
LABAs – Long Acting β2 Agonists- β2 agonisté s dlouhodobým účinkem
LTRAs – Leucotrien Receptor Antagonists – Antileukotrieny
MCSAs – Mast Cell Stabilizers Agents – Kromony
SABAs – Short Acting β2 Agonists – β2 agonisté s krátkodobým účinkem
SAMAs – Short acting muscarin antagonists – Anticholinergika

1. REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

V zájmu účinnosti prevence EIB je třeba neopomíjet neléková opatření **(tab 6).**

Dýchání nosem jako přirozená klimatizace vzduchu.
Zvlhčení, ohřátí a čištění vzduchu přiváděného do bronchů má pro dolní dýchací cesty zásadní význam. Dýchání ústy, tedy inhalace vzduchu neupraveného, zejména s nízkou vlhkostí a teplotou znamená zvýšené riziko pro navození EIB. Zásadním krokem je zde zajištění dýchání nosem (26), které obzvl. při hyperventilaci a dvojnásob tak v chladnu předpokládá dokonalou a oboustrannou nosní průchodnost. Zde je vedle anamnestického rozboru prospěšné využívat rhinoendoskopické vyšetření a případně následnou ORL terapii. Již samo umožnění nosního dýchání někdy vede k úpravě zátěžových bronchospasmů.

Tab. 6. Neléková opatření při terapii EIB

- Úprava inhalovaného vzduchu. Zvlhčení a ohřátí. Dýchání nosem. Obličejová maska. Mechanika dýchání.
- Snížení hyperventilace.
- ↓ kontaminace vzduchu – trichloraminy, smog
- Zohlednit druh sportu, omezit excesivní trénink
- Celkové zlepšení fyzické kondice
- Svalová zátěž před výkonem – „rozehřátí"
- Snížení hmotnosti u obézních
- Úprava stravy - omezit přesolování

Rehabilitace dýchání.
Při větší zátěži málokdo dýchá nosem automaticky, i když je nosní průchodnost neomezená. Je zde významný volní faktor – první podmínkou je, aby pacient s EIB na nosní dýchání myslel. V zimním období je však dýchání nosem při hyperventilaci často na nebo i za hranicí možností pro fyziologické zduření a sekreci nosní sliznice.
Další významná rezerva často spočívá v biomechanice dýchání. Pacient s lehčím EIB se může napřed pokusit sám zlepšit svůj dechový vzorec a někomu se to i podaří. Najde si svoji optimální hloubku, frekvenci a mechaniku dechu. Často to ale není možné bez vysoce odborné rehabilitace, spojené s nápravou dysfunkce hlubokého stabilizačního systému. Zde zůstává v léčbě EIB velký a málo vyplněný prostor pro fyzioterapii.
Pokud se pacientovi podaří zlepšit tyto dva důležité faktory, někdy nemusí na prevenci EIB potřebovat medikaci.

Psychické faktory.
Soustředění a úsilí pacienta o správnou *biomechaniku nosního dýchání* někdy znamená více než součet výsledků nápravy uvedených bodů. Vůle po zdraví a snaha neřešit své problémy automaticky farmaky může přesahovat rámec ryze somatické medicíny. Tato kapitolka však náleží spíše do oboru psychoterapie a současně je nutné zdůraznit častou nepostradatelnost farmakoprevence EIB.

Dýchání přes textilii (masku, ústní roušku či šálu.
Tato metoda zvyšuje účinnost klimatizace vzduchu nosními a paranasálními dutinami. Podle studie Beuthera bylo dýchání přes látku stejně účinné jako aplikace albuterolu, tuto práci však komise AAAAI nezhodnotila jako zcela exaktní.

Kontaminace vzduchu.
Příkladem je inhalace trichloraminů z plaveckých bazénů, která vede k velmi častým stavům EIB u závodních plavců i při rekreačním plavání u astmatiků. Naproti tomu plavání (ale zřejmě v přírodní, neupravené vodě) bylo pacientům s astmatem vždy doporučováno s vysvětlením stoprocentní vlhkostí vzduchu nad hladinou.
Intenzivní sportování v ovzduší kontaminovaném smogem (pevné částice, fosilní paliva, splodiny benzínových motorů, průmyslové plyny) může také napomomáhat k EIB. Někdy může zase od EIB

pomoci zohlednění sportovní disciplíny spojené s kvalitou vzduchu nebo intenzity sportování. Prospěšná může být náhrada činnosti provázené víceminutovou hyperventilací jinou sportovní aktivitou. Například u závodních plavců se doporučuje snížení počtu hodin strávených tréninkem v plaveckém bazénu.

Zvýšení tělesné kondice.
Nízká tělesná kondice je sama o sobě dispozicí k hyperventilaci při zátěži. V kombinaci s EIB vede k ještě menší trénovanosti a horšení obou fenomenů.

R**edukce váhy u obézních** také nepůsobí pouze menšími nároky na dýchání a příčně pruhované svaly při zátěži, ale může vést ke snížení bronchiální reaktivity.

Předehřátí organismu před vlastním výkonem víceminutovou zátěží.
Pro běžnou populaci je doporučeno předehřátí s**tředně intenzivní zátěží s dosažením pulsové frekvence (HR) = 60 % maximální hodnoty. U sportovců je optimální intervalová či variabilní zátěž** (viz. níže - oddíl 3). Předehřátí vhodnou zátěží vede u 50 % osob k 50 % snížení hyperreaktivity dýchacích cest. Průměrné zmenšení poklesu FEV_1 touto cestou je 10 - 12,5 %! (Stickland M., & Cochrane rev. Clin. Scienses, 2010)**.** Takovéto **n**avození refrakterní periody trvá asi 1 - 3 hod., u někoho až 4 hodiny. Přestože kombinace předehřátí organismu + SABA poskytuje lepší bronchoprotekci než předehřátí samotné, jde o významné opatření, které části pacientů dostačuje a zbaví je potřeby léků ev. sníži jejich počet či dávky. Mechanizmus navození refrakterní fáze nespočívá zřejmě v dříve zvažovaném spotřebování mediátorů bronchospasmu, ale spíše v sekreci protektivních prostaglandinů a navození přechodného zvýšení prahu stažlivosti hladkého svalstva dýchacích cest k mediátorům bronchokonstrikce.

Snížení příjmu chloridu sodného ve stravě je také doporučeným nelékovým opatřením proti EIB, zatímco jeho vysoký příjem BHR zvyšuje.

Mezi zvažovaná neléková opatření náleží dle AAAAI, ACAAI i ATS suplementace omega-3 mastných kyselin.
Výhoda režimových opatření spočívá v „širokospektrém“ zásahu na začátku patogenetického řetězce oproti farmakům, která zabírají již pouze jeho určitou větev (obr. 1.). I. díl str. 17.

Léčba přidružených komorbidit.

2. FARMAKA U ZÁTĚŽÍ INDUKOVANÉ BRONCHOKONSTRIKCE

U většiny pacientů s EIB je třeba neléková opatření doplnit farmaky. Pokud není tělesná zátěž spojená s výskytem EIB častější než 3x týdně, je doporučeno bronchospasmům předcházet jednotlivými dávkami SABA, LABA, kromonů či antileukotrienů. V opačném případě nebo když je uvedená léčba nedostatečně účinná či je EIB příznakem nekontrolovaného astmatu může být onemocnění léčeno každodenní aplikací léků. Základní údaje, postupy, podklady, kvalita důkazů a síla doporučení jsou níže uváděny podle severoamerických guidelines (1, 2, 3) s přihlédnutím k našim podmínkám.

A. β2 agonisté s krátkodobou účinností. SABA (Short- Acting β2- Agonists).
V ČR je dostupný salbutamol a fenoterol.

SABA v inhalační podobě jsou nejčastěji užívanou medikací na EIB. Využívá se obou typů jejich účinku:
1. Bronchoprotekce - po preventivním podání dochází a) k oslabení bronchokonstrikce b) k urychlení její úpravy.
2. Bronchodilatace - léčebný bronchodilatační účinek u obstrukce již vzniklé.
Zatímco k preventivnímu účinku dochází zejména působením SABA na β_2 adrenální receptory (ADRβ_2) *mastocytů*, bronchodilatační účinek nastává působením SABA na ADRβ_2 hladké svaloviny *bronchů.*

Tab. 7. SABA a EIB - základní informace.

Aplikace:	5–20´ před zátěží, optimálně 15 minut. Při potížích během zátěže či po zátěži.
Účinek:	K oslabení EIB dochází na 2 - 4 hodiny (většina studií udává spíše kratší dobu). K pozitivnímu účinku SABA na EIB dochází u 70–85 % pacientů.
Účinnost:	Průměrně 26procentní redukce poklesu FEV_1 po standardizovaném podnětu.
Varování:	SABA neaplikovat častěji než 3 x týdně pro riziko vzniku tolerance k jejich účinku. Tolerance na účinky SABA je zkřížená i pro ostatní β_2 agonisty.
Podklady:	8 randomizovaných studií. Kvalita důkazů vysoká.

B. β_2 agonisté s dlouhodobým účinkem - LABA (Long-Acting β_2- Agonists).
Formoterol, salmeterol.

Indikace inhalovaných LABA se podstatně neliší od indikací pro SABA. Jejich účinek je také bronchoprotekční a bronchodilatační. Je zde výhodné využít jejich déletrvající působení.
Nástup účinku závisí na preparátu, u salmeterolu je doba nástupu oproti formoterolu prodloužená, asi na 30 minut. U formoterolu jde o několik málo minut. Rozdíly jsou dány odlišnou strukturou, salmeterol jeví mnohem vyšší lipofilii. Formoterol a salmeterol se neváží na nestejných místech β_2 adrenergního receptoru (níže). Bronchoprotektivní účinek LABA trvá 6–12 hodin, ovšem po jejich první aplikaci. S opakovaným podáváním se doba účinku zkracuje i na méně než 6 hodin, podle jedné studie dokonce na dobu kratší tří hodin. U formoterolu doba účinku závisí též na dávce, u salmeterolu nikoli (níže).

Tab. 8. LABA a EIB - základní informace.

Aplikace:	Formoterol 15 minut před zátěží.
Účinek:	Oslabení EIB po opakovaném podání LABA přetrvává kolem 6 hodin i méně.
Varování:	LABA neaplikovat z indikace EIB častěji než 3 x týdně pro riziko vzniku tolerance. Tolerance β_2 receptorů k účinkům LABA je zkřížená i pro ostatní β_2 agonisty.
Podklady:	2 randomizované studie. Kvalita důkazů: střední.

Navození tolerance β_2 adrenálních receptorů (ADRβ_2) k účinkům β_2 agonistů.
Při častější aplikaci LABA či SABA hrozí pacientovi desensitisace β_2 receptorů se vznikem zkřížené tolerance na β_2 agonisty. IKS vzniku tolerance na β_2 agonisty nezabraňují. Při kombinaci LABA s IKS hrozí uvedená tolerance podobně negativními důsledky jako při monoterapii LABA. V urči-

tých případech mohou snad IKS vznik tolerance k β_2 agonistům zmírnit. Podle ATS, AAAAI i ACAAI však neexistuje klinický průkaz účinku IKS ve smyslu zábrany rozvoje desensitisace a downregulace β2 receptorů a navození tolerance k protektivním i léčebným účinkům β_2 agonistů. Při denní aplikaci LABA tedy hrozí snížení léčebné odezvy u většiny pacientů nezávisle na skutečnosti, zda jsou s nimi současně aplikovány ICS (1, 2).

Tolerance k účinkům LABA a SABA je zkřížená na všechny β_2 agonisty a může způsobovat (1,2):

a) Pokles bronchoprotekce (stupeň a délka trvání či obojí).
b) Snížení léčebného bronchodilatačního účinku.
c) Zvýšení tíže EIB (většinou zůstává v praxi neodhaleno).
d) Stupeň tolerance může stoupat s velikostí bronchokonstrikce, takže zvýšení rizika těžké ataky astmatu se ztrátou odpovědi na bronchodilatancia může nastat za situace, kdy je jí nejvíce třeba.

(AAAAI + ACAAI + JTFPP + JTFPP, JACI 10/2016).

β_2 adrenální receptory a jejich „down-regulace".

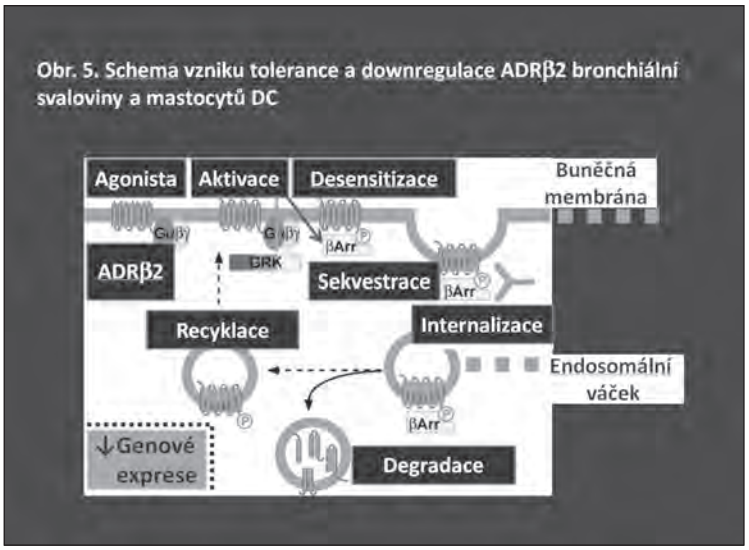
Klinicky významná desensitisace β_2 receptorů začíná již po 2 – 3 dnech aplikace β_2 agonistů, kdy se snižuje účinek SABA a navíc zkracuje u LABA - podle některých údajů až na dobu kratší než 3 hodiny. Pokračující dávky β_2 agonistů přispívají k dalšímu nárůstu tolerance k účinku β_2 agonistů až do plateau (1,2). Tolerance k β_2 agonistům nevzniká pouze u nízkého počtu pacientů, nýbrž u jejich většiny. Objevuje se i při současné léčbě ICS. Reparace účinnosti nastává do 72 hodin od poslední dávky β_2 agonistů anebo později, např. při provokaci bronchokonstrikcí alergeny (1). ADRβ_2 receptory jsou v dýchacích cestách exprimovány nejvíce v mastocytech a hladkých svalech v počtu 30 000 - 40 000 v jedné buňce. Nálezají se však také v endoteliích, epitelu, lymfocytech a jinde. Náleží do rodiny 7 - transmembránových receptorů. Tyto receptory se váží se stimulačními nebo inaktivačními G proteiny, které mají α, β a γ subjednotky. β_3 receptory jeví 65 - 70 % homologii s receptory β_1 a β_2, vyskytují se ale pouze v tukové tkáni. Pozitronová emisní tomografie odhalila *kvantifikací β_2 receptorů v plicích, že jejich hustota je nepřímo úměrná poklesu FEV_1 po zátěži a přímo úměrná maximální spotřebě kyslíku za minutu*. Tyto výzkumy vedly k úvaze, že snížený počet β_2 receptorů v dýchacích cestách může souviset s patogenesou zátěží navozené bronchokonstrikce.

Molekulární struktura β2 agonistů určuje způsob reakce s β_2 adrenergním receptorem. SABA mají hydrofilní povahu a jejich vazba na β_2 adrenergním receptoru je umístěna v extracelulárním vodním compartment. Proto mají SABA rychlý nástup aktivity. LABA jeví jiný mechanizmus působení. Formoterol je mírně až středně lipofilní a je ukládán do buněčné membrány v depotní formě, z které je postupně uvolňován k vazbě s aktivním místem adrenergního β_2 receptoru. Velikost depot je dána koncentrací a dávkou aplikovaného formoterolu. Nástup účinku formoterolu je oproti salmeterolu rychlejší, ale doba trvání působení je delší a závislá na dávce. Z klinického pozorování astmatiků vyplývá, že dávka 6 цg působí při nové aplikaci průměrně 8 hodin, 12 цg 10 hodin a 24 цg 12 hodin (27). Naproti tomu salmeterol je více než 10 000 x lipofilnější než albuterol. Molekuly salmeterolu se ukládají během 1 minuty do buněčné membrány, ale potom membránou difundují až k dosažení aktivního místa β_2 receptoru. Více než 30 minut do nástupu

účinku odráží dobu difůze. Dlouhodobé působení salmeterolu *nezávisí na dávce* (27). Při prevenci EIB pomocí LABA je nutné k uvedeným vlastnostem přihlížet.

Mechanismy desensitisace, downregulace a snížení počtu funkčních β_2 receptorů.
Jde o naprogramované regulační fyziologické pochody směřující k tomu, aby se sympatikotonní signalizace (může jít o endogenní i exogenní) nevymkla z kontroly. Velmi zjednodušeně: Expozice β_2 adrenergních receptorů k β agonistům vede cestou asociovaného G_s proteinu přes jeho α subjednotku k aktivaci adenylcyklázy. Tím se zvyšuje produkce cAMP, vedoucí ke stimulaci proteinových kináz A (PKA). PKA mají výraznou úlohu nejen v adrenergní aktivaci, ale také v adrenergní desensitisaci. Při ní se indukuje kromě dalších četných procesů fosforylace *(P_i)* receptorového proteinu a odpojení α subjednotky Gs proteinu. Fosforylovaný β_2 receptor s reziduálními β a γ subjednotkami se potom spojuje s inhibičním G proteinem (G_i protein) (obr. 5).

1. Fosforylace β_2 receptoru aktivuje také **β arrestin,** který odděluje alfa subjednotku G_s proteinu od β_2 receptoru, a tím způsobuje jeho **desensitisaci.**
2. Rozpojení těchto dvou synergních molekul vede dále k *sekvestraci, internalizaci a destrukci* intracelulárně uloženého receptoru (obr. 5). Tím dochází k „downregulaci" odpovídavosti na β2 agonisty, tedy k snížení ochrany proti degranulaci mastocytů a bronchokonstrikčním stimulům.



Obr. 5. Schema vzniku tolerance a downregulace ADRβ2 bronchiální svaloviny a mastocytů DC

3. Početní úbytek funkčních receptorů nastává také cestou mechanizmů nezávislých na fosforylaci a je delšího trvání. Je způsoben poklesem jejich syntézy cestou snížení genové exprese, poklesu transkripce a translace.
4. Snížení počtu funkčně dostupných ADRβ_2 vede k déletrvajícímu poklesu ochrany proti bronchokonstrikčním stimulům.
5. Při oslabení adrenergní stimulace nebo zastavení působení exogenních β_2 agonistů nastává recyklace β_2 receptorů a jejich resyntesa za 48 -72 hodin.

V důsledku kontinuálního podávání LABA či SABA vedou uvedené mechanismy nejenom k snížení ochrany proti degranulaci mastocytů a bronchokonstrikčním stimulům. *Stejná cesta vede také* ***k oslabení bronchodilatační aktivity, které může narůstat s velikostí konstrikce hladkého svalstva dýchacích cest.*** Doba trvání snížené bronchokonstrikční protekce závisí na výše uvedených změnách.

β arrestin působí ale také jako "opěrná konstrukce" pro sloučeniny označované jako Src, SOS, a RAS. Jejich interakcí je aktivována cesta MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), fosforylující glukokortikoidní receptor a zvyšující jeho citlivost k aktivaci glukokortikoidy a translokaci z cytosolu do buněčného jádra. Jde tedy o důležitý stupeň protizánětlivého působení kortikosteroidů.

Desenzitizace adrenergních β_2 receptorů a genové polymorfismy.
Desensitisace, downregulace a tolerance β_2 receptorů nastává po opakovaném podání u většiny jedinců. Závislost uvedených procesů na genových polymorfizmech ADRβ_2 nebyla přes jejich dosud zjišťovaný význam ve vztahu k průduškovému astmatu prokázána (1).

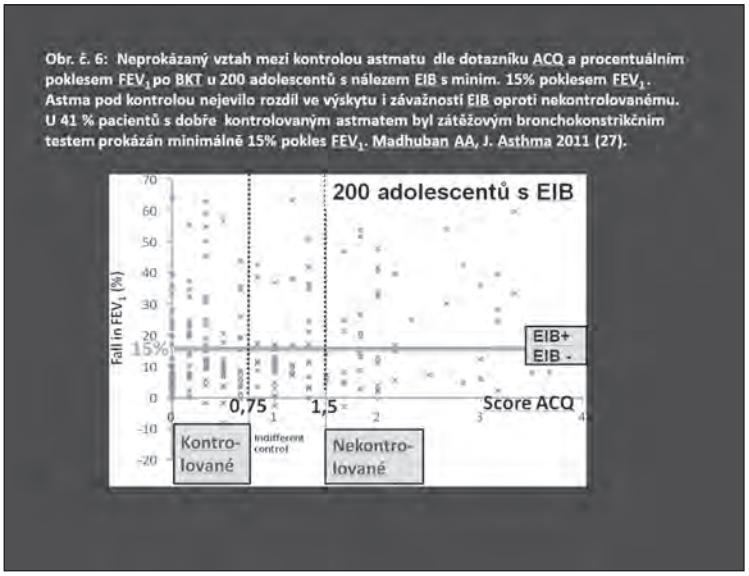
Neexistuje přesvědčivý klinický důkaz, že ICS podávané současně s LABA snižují toleranci k bronchoprotektivnímu účinku LABA u astmatu nebo EIB. Síla tvrzení: Silné. Síla důkazů - vysoká. (ATS- Guideline a dop. pro praxi- 2013, 2014. AAAAI + ACAAI, JCAAI, JTFPP - 10/2016).

Vznik tolerance k účinku β_2 agonistů je jeden z důvodů, pro které se léčba kombinací ICS + LABA vyhrazuje i u dospělých jen pro závažné indikace. Podle amerických doporučení jsou indikovány pouze u středně těžkého/těžkého astmatu při sníženém FEV_1, nejsou tedy vhodné u EIB s normálním nebo lehce subnormálním FEV_1 (1, 2). Indikace dle GINA se řídí kontrolou astmatu (11). V dětském věku jsou tyto obavy z negativního účinku dlouhodobé medikace LABA + IKS ještě silněji podloženy studiemi, např. studií SMART. U dětí proto doporučuje GINA kombinaci ICS + LABA pouze dětem od 6 let věku, a to až k léčbě IV. stupně. Při nedostatečné kontrole astmatu nízkým dávkováním ICS se pro další krok doporučuje zdvojnásobení dávky. Od 0 do 5 let života není dle GINA kombinace LABA + IKS doporučena v žádné indikaci (11). S těmito mezinárodními doporučeními je v trvalém konfliktu jakási „Česká škola", protože se i dětem do 5 let tato kombinace u nás běžně doporučuje. A to dokonce i za okolností, kdy by takto léčené děti nesplnily ani kritéria pro děti od 6 let nebo dokonce pro dospělé (28).

V kontrastu s uvedenými konsensy dosahuje extrémní přeléčování LABA u dětí v ČR takového stupně, že jejich spotřeba byla podle průzkumu autora zhodnocena jako 64 x větší než odpovídalo doporučení GINA. Uvedený stav vyplývá i z jiných materiálů. Nikdo tento problém nechce u nás vidět, natož řešit (28).

C. Inhalační kortikosteroidy - ICS (Inhaled Corticosteroids).
ICS jsou k léčbě EIB doporučeny jen cestou pravidelné, kontinuální aplikace. Pozitivní účinky byly zjištěny sice i po jednorázové aplikaci vysokých dávek beklometazonu, ale v jiných studiích se zase léčebné účinky jednorázových dávek ICS nelišily od placebových skupin (tab. 9).
Po 1–3 měsících medikace dosahuje křivka závislosti účinku na dávce plateau již na úrovni nízkého dávkování. Jinými slovy - pokud nízké dávky ICS na EIB nepomohou, jejich navýšení již také ne (1).
ICS působí spolehlivěji preventivně na klidové astmatické potíže, odezva na zátěž je po nich individuální. Pokud je účinek nedostatečný, přichází v úvahu kombinovaná léčba. Není-li indikace z titulu nekontrolovaného astmatu, není vhodné ICS kombinovat s LABA ve fixní kombinaci. Pravidelná kombinace se potom doporučuje s LTRA nebo kromony. K jednorázové aplikaci z důvodu EIB nejsou ICS určeny.

Účinnost ICS na EIB u vrcholových sportovců, kde je častější EIB bez současného astmatu, byla shledána jako nízká (1,2).
EIB se vyskytuje asi u 90 % případů průduškového astmatu, ale současně se dle GINA započítává jako jeden bod ve skóre kontroly astmatu (11). Americká doporučení považují také EIB za ukazatele kontroly astmatu, současně však upozorňují na studii autora Madhuban. V ní nebyl vztah mezi kontrolou astmatu a výskytem EIB nalezen (obr. 6). V uvedené studii bylo také zjištěno, že 41 % pacientů splňujících kritéria dobře kontrolovaného astmatu dle dotazníku ACQ mělo pozitivní bronchokonstrikční test zátěží, kde za hranici poklesu bylo zvoleno dokonce 15 % snížení FEV_1 (29).



Obr. č. 6: Neprokázaný vztah mezi kontrolou astmatu dle dotazníku ACQ a procentuálním poklesem FEV_1 po BKT u 200 adolescentů s nálezem EIB s minim. 15% poklesem FEV_1. Astma pod kontrolou nejevilo rozdíl ve výskytu i závažnosti EIB oproti nekontrolovanému. U 41 % pacientů s dobře kontrolovaným astmatem byl zátěžovým bronchokonstrikčním testem prokázán minimálně 15% pokles FEV_1. Madhuban AA, J. Asthma 2011 (27).

K cíli konsenzu GINA, který doporučuje dosažení dobré kontroly astmatu bez jakéhokoli omezení tělesné aktivity gradováním medikace (11) lze tedy položit otázky jeho vhodnosti a splnitelnosti. Dále, ve studii Carlsena všichni lehcí a středně těžcí astmatici léčení inhalačními kortikosteroidy (a více než polovina z nich navíc i kombinací s LABA) měli prokázánu EIB s poklesem FEV1 více než 15% (10)!

Tab. 9. IKS a EIB - základní informace.

Indikace:	Nedostatečný účinek β_2 agonistů na EIB. EIB vyžadující β_2 agonisty >3x týdně vč. sportovců bez astmatu. Léčba EIB cestou IKS v rámci indikované terapie astmatu.
Aplikace:	Kontinuální, pravidelná. Ne jednorázově před zátěží.
Účinek:	1. měsíc stoupá s dobou podávání. Po 1–3 měs. nezávisí na dávce, stačí nízká.
Účinnost:	Průměrně 11 % zlepšení pozátěžového FEV_1.
Varování:	Pozor na dávkování - systémové účinky ICS.
Podklady:	Kvalita důkazů: střední. Doporučení silné.

Nelze neuvést, že průduškové astma jako takové a tím i EIB jsou u dětí v ČR v průměru extrémně přeléčovány a spotřeba ICS mnohonásobně převyšuje preskripci, jejímž základem by byly doporučené postupy. Konkrétní doklady této skutečnosti existují pro dětský věk, kde jsou běžná jak přemrštěná dávkování, tak nesprávné indikace ICS. Dále bývají časté i nesprávně stanovené diagnózy astmatu. Vše probíhá bez ohledu na riziko nežádoucích účinků léků (28).

D. Antileukotrieny - LTRA (Leucotrien Receptor Antagonists).
Montelucast.

Antagonisté leukotrienových receptorů jeví často u EIB vysokou účinnost při preventivní bronchoprotektivní aplikaci, protože leukotrieny uvolňované zejména z mastocytů jsou v tomto směru zřejmě nejdůležitějšími mediátory. Dosažený stupeň bronchoprotekce je však málokdy stoprocentní, protože působí tak jako ostatní farmaka pouze proti určitím mediátorům, zatímco za vznik EIB je zodpovědné jejich pestré spektrum. Nejsou vhodné k léčbě bronchokonstrikce již vzniklé, protože postrádají bronchodilatační účinek. Jsou účinné při pravidelné déletrvající aplikaci stejně jako při jednorázovém podávání před zátěží (tab. 10). Mají výhodu v dlouhotrvajícím bronchoprotektivním účinku i po jedné aplikaci a ve skutečnosti, že vykazují vysokou terapeutickou bezpečnost. Hodí se pro kombinace s jinými preparáty, s kterými se mohou ve svých účincích doplňovat (kromony - anti PGD_2, SABA - $ADR\beta_2$, antihistaminika, anticholinergika, ICS).

Tab. 10. LTRA a EIB - základní informace.

Indikace:	Vhodné u EIB, kde nedostačuje aplikace SABA.
Aplikace:	Jednorázově 1 - 2 hod. před zátěží, bez omezení. Pravidelně 1 x denně. Účinek: Asi u 50 % pacientů. Nastupuje za 1–2 hodiny po podání a trvá 24 hodin.
Účnnost:	Stupeň oslabení bronchokonstrikce individuální, průměrně na 30–80 %. Tolerance se nevyvíjí. Kombinace s jinými léky možná.
Podklady:	11 randomizovaných studií. Kvalita důkazů střední. Doporučení silné.

E. Kromony - MCSA (Mast Cell Stabilizers Agents).
Kromolyn sodný, nedokromil sodný.

Oba v klinice užívané kromony jeví podobný bronchoprotektivní účinek, ale postrádají účinek bronchodilatační. Oslabení tendence k bronchokonstrikci nastupuje velmi rychle po aplikaci, avšak trvá pouze 1–2 hodiny (tab. 11). Kromony interferují s uvolňováním prostaglandinu D_2 z mastocytů a proto mohou zesilovat účinky antileukotrienů i jiných bronchoprotektivních agens. Ve studiích byly zjištěny rozdílné závěry a také významné interindividuální vlivy na oslabení EIB. Některé práce zjistily i slabý nebo nedostatečný účinek. U vnímavých jedinců je jejich indikace velmi vhodná, protože dlouhodobá aplikace nevede ke vzniku tolerance a nežádoucích účinků.

Tab. 11. Kromony a EIB - základní informace.

Indikace:	EIB. Monoterapie nebo v kombinacích.
Podávat:	Jednorázově, krátce před zátěží. Pravidelně.
Účinnost:	Průměrně 15 % zlepšení bronchokonstrikce po zátěži. Přetrvává pouze 1- 2 hodiny.
Bezpečnost:	Výborný bezpečnostní profil. Tolerance nevzniká.
Síla doporučení:	silná. Kvalita důkazů vysoká. Na základě 15 randomizovaných studií.

F. Krátkodobá anticholinergika – SAMA (Short Acting Muscarin Antagonists).

Anticholinergika jeví bronchodilatační aktivitu snížením svalového tonu. Nastává blokádou aktivity bloudivého nervu cestou muskarinových receptorů, zejména M_2 a M_3. Účinnost anticholinergik v prevenci EIB však nebyla v dvojitě zaslepených studiích jednoznačně prokázána a obzvláště ne ve studiích kontrolovaných placebem (tab. 12). Americká guidelines proto doporučují SAMA zkusit pacientům, kteří nejeví přiměřenou odezvu na jiná farmaka (1,2). Přesto, podle mínění autora, by nemusela být tato skupina zcela opomíjena. Využitelná je také jejich bronchodilatační aktivita. Účinky mohou být individuální, podle podílu vagové aktivity na vznikajícím bronchospasmu. Podle tohoto kritéria by měl být prováděn i výběr pacientů pro studie.
V posledních letech se diskutuje i otázka bezpečnosti současné aplikace nejrůznějších anticholinergik cílených na různé orgány a systémy se zaměřením na jejich madiátorové účinky v periferním i centrálním nervstvu. Studuje se i riziko navození kognitivního dečfektu touto cestou.

Tab. 12. SAMAs a EIB – základní informace.

Indikace:	U pacientů, kde není dostatečná účinnost ostatních skupin léků.
Aplikace	Aplikace 60 minut před zátěží.
Účinek:	Průměrně 10 % zlepšení bronchokonstrikce po zátěži.
Bezpečnost:	Tolerance se nevyvíjí. Kombinace s jinými léky možná.
	Kombinace různých anticholinergik – riziko kognitivního defektu ?
Podklady:	12 randomizovaných studií. Kvalita důkazů nízká. Doporučení slabé.

G. Antihistaminika.
Histamin jeví u EIB významný, ale slabší bronchokonstrikční účinek než dvě hlavní skupiny mediátorů (leukotrieny a prostaglandiny). U některých antihistaminik bylo oslabení EIB prezentováno, v jiných případech nikoli. Rozdíly lze nalézt nejen ve studiích, intenzitě a trvání bronchokonstričních stimulů, ale i ve vlastnostech a farmakodynamických účincích poměrně heterogenní skupiny těchto látek. Obecně větší bronchokonstrikční podnět s větším EIB zahrnuje pravděpodobně významnější podíl histaminu na jeho patogenezi. Výsledky studií jsou však celkově nekonzistentní, závěry posledních amerických guidelines ale jednoznačná (tab. 11). Rozlišují vhodnost indikace antihistaminik u EIB opodle skutečnosti, zde se u pacienta současně vyskytuje nějaké alergické onemocnění, např. sezonní či nesezonní rhinoconjunctivitis (1,3).
Opatrnost při indikacích je zdůvodněna studiemi i účinky v organismu: Histamin má četné funkce související se svalovou prácí a také funkce imunoregulační a v CNS. Nejsou zcela objasněné. Blokáda jeho účinků antihistaminiky by mohla znamenat pro neindikovaného pacienta komplikace navíc.

Tab. 13. Antihistaminika a EIB - základní informace.

Souběh alergie a EIB:
Indikace: podávání antihistaminik na EIB možné a vhodné.
Síla doporučení: Slabá. Kvalita důkazů střední. 3 randomizované studie.

Pacient bez alergie:
Indikace: podávání antihistaminika není na EIB doporučeno.
Síla doporučení: Silné. 3 randomizované studie.
Bezpečnost: Neobjasné fysiologické účinky histaminu činí nejistým dopad dlouhodobé aplikace antihistaminik.

H. Metylxantiny.
Teofylin a aminofylin. Kromě těchto neselektivních metylxantinů, které se dosud někde užívají ke kontrolní léčbě astmatu, je třeba počítat i s bronchoprotektivním účinkem selektivního inhibitoru fosfodiesterázy 4 (PDE_4) - **roflumilastem.**
Kofein (1, 3, 7-trimetylxantin) je purinový alkaloid, patřící do skupiny metylxantinů. Mezi jeho účinky náleží také relaxace hladkého svalstva a v dávce 6 - 8 mg/kg inhibuje EIB. Jde tedy o několik šálků kávy nebo 1 - 3 šálky kávy silné. Významný je i jeho obsah v nápojích, např. Red Bull obvykle obsahuje 320 mg/l.
S účinky kofeinu je třeba někdy počítat při bronchokonstrikčních testech.

I. Jiné látky s účinky proti EIB.
Lehkou a střední účinnost proti EIB jeví za určitých okolností další sloučeniny, využívané k jiným účelům. Jde např. o blokátory kalciových kanálů (prokázáno u nifedipinu). Dále je možné v tomto směru uvést některé antagonisty α adrenergních receptorů, kyselinu hyaluronovou a další sloučeniny, o kterých již většinou nejsou jednoznačné informace.

Souhrnný účinek bronchoprotektivních farmak je uveden v tab. 14.

Tab. 14. Bronchoprotekce dle ATS, AAACI, ACAAI a JTFPP

Medikace	Podání Indikace	Zlepšení post - FEV1	Síla Dopor.	Kvalita důkazů	Podklady Review
SABA	15´před zátěží	26 %	Silné	A	8R/5 pool
LABA	≤ 3x/týden		Silné	B	2R
LABA	> 3x/týden NE		Silné	A	
ICS	denně	11 %	Silné	A (-B)	6R/4 pool
ICS	dle potřeby NE	0 - ? %	Silné	B-C	4R/2 pool
ICS + LABA	EIBwa NE		Silné	A	
LTRA	2h před/denně	11%	Silné	A (-B)	11R/2 pool
MCSA	15´před/denně	15%	Silné	A	24R/20 pool
Antihistam.	Alergie+	+	Slabé	B-C	3R/3 pool
Antihistam.	alergie- NE	0	Silné	B-C	3R/3 pool
SAMA	60´před zátěží	10 %	Slabé	C-D	12R/12 pool

3. PREVENCE EIB – U VELMI AKTIVNÍCH A ZÁVODNÍCH SPORTOVCŮ

Pro prevenci EIB farmaky u sportovců s „overuse syndromem" je příznačná méně častá a menší odezva na antiastmatika. Menší účinnost může být způsobena odlišným mechanizmem vzniku BHR než u běžných pacientů, např. rekreačně sportujících. Intenzivně sportující v disciplínách s vysokým stupněm déletrvající hyperventilace, jako je cyklokros, rychlobruslení, plavání, veslování, biatlon nebo běh na lyžích, mají zřejmě někdy odlišné postižení hladkého svlastva dýchacích cest z hojení traumat cestou exudací z krevní plazmy. Toto svalstvo je nespecificky sensitisované na bronchokonstrikční podněty, což se odráží např. v atypické reaktivitě na bronchokonstrikční testy. U takovýchto pacientů se před farmakoterapií antiastmatiky doporučuje upřednostnit zmírnění sportovních aktivit. Např. u závodních plavců vede ke zlepšení EIB snížení doby pobytu v plaveckém bazénu na méně než 100 hodin měsíčně. Spektrum léků pro farmakologickou prevenci u aktivních i vrcholových sportovců se neliší od farmak pro ostatní populaci.

Nefarmakologická opatření u aktivních sportovců. Sticklad porovnal ve své review různé způsoby předehřátí organismu před vlastním fyzickým výkonem z hlediska prevence EIB. Jako nejvhodnější se ukázal *intervalový* protokol se sprinty trvajícími 26 - 30 sec. při 100 % maximální spotřebě kyslíku. Podobně účinný byl shledán protokol s *variabilní* intenzitou zátěže, který spočíval ve vystřídání běhu nízké intenzity s intervalovým během a během s narůstající intenzitou. Jako účinný byl shledán také protokol *kontinuální* zátěže nížší intenzity s pulzovou frekvencí 60 % HRmax. (30). Ostatní nefarmakologická opatření byla uvedena v obecné kapitole o prevenci.

Závěr:

1. Nefarmakologické metody jsou důležitou součástí léčby EIB.
2. Základem farmakoprevence EIB jsou SABA. Při jejich neúčinnosti je vhodné využít antileukotrieny, kromony nebo ICS.
3. Riziko vývoje tolerance k účinkům LABA by mělo i při současné aplikaci ICS vést k přísnému dodržování jejich indikací a frekvence podávání jak u EIB tak i u astmatu.
4. Racionální přístup k medikaci u EIB by se měl podílet na snižování neindikované a bezhlavé preskripci antiastmatik v ČR.

Literatura:

1. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC et al.: Exercise-induced bronchoconstriction, update 2016. J Allergy Clin Immunol 2016; 138 (5): 1292 - 1295.
2. Parsons, J.P., Hallstrand, T.S., Mastronarde et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. (IV)Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 1016–1027
3. Pasnick SD, Carlos WG, Ambalavanan A. et al. ATS clinical practice Guideline: Summary for Clinicians. Annals ATS 2014Dec.; 11: 1651- 1652.
4. Molphy J, Dickinson J, Hu J, Chester N, Whyte G. Prevalence of bronchoconstriction induced by eucapnic voluntary hyperpnoea in recreationally active individuals. J Asthma 2014; 51: 44-50. (IV).
5. Randolph C. Pediatric exercise-induced bronchoconstriction: contemporary developments in epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 662-71. (IV).
6. Hallstrand TS, Lai Y, Henderson WR Jr. et al. Epithelial regulation of eicosanoid production in asthma. Pulm Pharmacol Ther 2012; 25: 432-7. (IV).
7. Lai Y, Altemeier WA, Vandree J et al. Increased density of inraepithelial mast cells in patients

with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphopoietin and IL-33. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 448-55. (IIa).
8. Romberg K, LBjermer, Tufvesson E. Exercise but not mannitol provocation increases urinary Clara cell protein (CC16) in elite swimmers. Respir Med 2011; 105: 31.e6. (IIb).
9. Chlumský J., Fišerová J, Kociánová J. et al. Doporučený postup pro interpretaci plicních funkcí. Sekce patofyziologie dýchání ČPFS. www.pneumologie.cz/odborné sekce/sekce patofyziologie dýchání/ Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí.
10. Carlsen KH, Engh G., Mork M. Exercise induced bronchoconstriction depends on exercise load. Respir Med 2000; 94: 750-5 (III).
11. GINA 2017. www.ginasthma.org.
12. Nielsen EW, Hull JH, Backer V. High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in athletes. Med Sci Sports Exerc 2013; 45: 2030-5. (III).
13. Rundell KW, Weiss P. Exercise-induced bronchoconstriction and vocal cord dysfunction: two sides of the same coin? Curr Sports Med Rep 2013; 12: 41-6.
14. Hanks CD, Parsons J, Benninger C. et al. Etiology of dyspnea in elite and recreational athletes. Phys Sportsmed 2012; 40: 28-33. (III).
15. Tilles SA, Ayars AG, Picciano JF, Altman K. Exercise-induced vocal cord dysfunction and exercise-induced laryngomalacia in children and adolescents: the same clinical syndrome? Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111: 342-6.e1. (III).
16. Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 595-605. (IV).
17. Alshati M, Cockcroft DW, Fenton ME. Exercise-induced hyperventilation: more common than appreciated. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109: 282-4. (IV).
18. Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. Pediatr Clin North Am 2009; 56: 33-48. (IV).
19. Hammo AH, Weinberger MM. Exercise-induced hyperventilation: a pseudoasthma syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 574-8. (III).
20. White KM, Quinn JM, Hagan LL, Johnson TL 2nd. Exercise-induced hyperventilation. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: 171-2. (III).
21. Meyer T, Faude O, Scharhag J, Urhausen A, Kindermann W. Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? Br J Sports Med 2004; 38: 622-5. (III).
22. Jack S, Rossiter HB, Pearson MG et al. Ventilatory responses to inhaled carbon dioxide, hypoxia, and exercise in idiopathic hyperventilation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 118-25. (IIa).
23. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 366-71. (IIb).
24. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. Chest 2008; 134: 613-22. (IV).
25. Haden JR, Khan DA. Psychiatric syndromes that mimic asthma. Adv Psychosom Med 2003; 24: 72-85. (IV).
26. Turkalj M., Živkovic J., Lipej M et al. The effect of mouth breathing on exercise inducede fall in lung function in children with allergic asthma and rhinitis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2016, 86: 53 - 56.
27. Johnson M. Molecular mechanisms of β_2-adrenergic receptor function, response, and regulation. J Allergy Clin Immunol 2006; 117 (1): 18 - 24.

28. Novák J. Výsledek analýze léčby dětského astmatu v České republice. Suplementum sborníku 12. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli 2013: str. 5 - 23.
29. Madhuban AA, Driessen JM, Brusse-Keizer MG et al. Association of the asthma control questionnaire with exercise induced bronchoconstriction. J Asthma 2011; 48: 275-8. (IIb).
30. Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH et al. Effect of warn-up execrcise on exercise-induced bronchoconstriction. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2012; 44: 383 - 391.

Problémy s diagnostikou CHOPN … nebo s odborníky?

MUDr. Jan Chlumský, PhD.,
Pneumologická klinika I. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha a První plicní ambulance – klinika Vysočany, Praha

Problémy s diagnostikou CHOPN … nebo s odborníky?

MUDr. Jan Chlumský, PhD. Pneumologická klinika I. LF UK
a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha a První plicní ambulance – klinika Vysočany, Praha

CHOPN je definována ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou, expozicí a symptomy, zejména námahovou dušností (s nebo bez chronického kašle). V poslední době se objevuje řada názorů, které uvádějí základní diagnostická kritéria v pochybnost.
Řada pacientů s CHOPN má detekovatelnou (alespoň částečně) reverzibilitu průtokové limitace (ve studii UPLIFT měla alespoň jednou v průběhu sledování 1/3 subjektů prokázanou reverzibililitu své obstrukční ventilační poruchy) a někteří odborníci mají dostatek odvahy tvrdit, že lze CHOPN onemocnět bez vykouření jediné cigarety. Nad posledním kritériem, symptomy, se vznáší tajemno subjektivní variability. Nesplnění základních diagnostických kritérií je pak přinejmenším zčásti kompenzováno vymýšlením řady fenotypů CHOPN. V praxi to pak, zjednodušeně řečeno, může vypadat následovně:
Máte alespoň částečně reverzibilní obstrukční ventilační poruchu? Nebo periferní eosinofilii, nosní polypy? Nevadí, že jste nikdy nekouřil(a), máte prostě ACOS.
V našem geografickém regionu by anamnéza nikotinismu měla být podmínkou diagnózy, prakticky jedinou výjimkou by měl být deficit alfa-1 antitrypsinu (AAT). Souvislost s jinými expozicemi, včetně pasivního kouření není dosud přesvědčivě prokázána a dle názoru autora lze jen těžko vysvětlit CHOPN bydlením na rušné ulici.
Pozitivita bronchodilatačního testu je definována změnou FEV1 (12% a 200ml), avšak toto kritérium je pro klinickou praxi jen velmi orientační. Průtoková limitace vydechovaného vzduchu (a tedy FEV1) je nejvíce závislá na aktuálním objemu plic. Pokud dojde k vzestupu klidové vitální kapacity (nejčastěji při dynamických změnách plicní hyperinflace), bude velmi pravděpodobně stoupat i FEV1 v podobném rozsahu a poměr FEV1/SVC zůstane bez větších změn. Posuzování reverzibility tedy není tak jednoduché, jak je popisováno v různých doporučeních o CHOPN.
Obstrukční ventilační porucha a její ireverzibilita provází celou řadu plicních a mimoplicních onemocnění a její přítomnost sama o sobě neopravňuje lucidního lékaře ke stanovení dg. CHOPN. Nejčastěji se vyskytuje u podléčených (nebo s pozdě zahájenou léčbou) pacientů s astmatem s vyvinutou remodelací dýchacích cest. Rozlišení obou diagnóz je vedle anamnestických údajů možné pomocí vyšetření transferfaktoru plic pro CO (TLCO). Mezi další dg. se stejným funkčním postižením může spadnout např. chronická eosinofilní bronchitida, kyfoskolióza, sarkoidóza, exogenní alergická alveolitida, tracheobronchiální dyskineza, morbidní obezita, a mnohá další onemocnění.
Pohled na pacienta s obstrukční ventilační poruchou můžeme chápat filozoficky: můžeme všem pacientům s obstrukční ventilační poruchou říkat CHOPN a rozdíly mezi nimi (tedy pravými diagnózami) označovat všemožnými fenotypy nebo se budeme snažit více přemýšlet.

Některé lékové interakce u pacientů s astmatem nebo CHOPN

Josef Suchopár, DrugAgency, a.s., Praha

Některé lékové interakce u pacientů s astmatem nebo CHOPN

Josef Suchopár, DrugAgency, a.s., Praha

Inhalační léčiva používaná při terapii astmatu nebo CHOPN nejsou zcela bez potenciálu vyvolat lékové interakce. Důvodem je skutečnost, že i plíce se účastní metabolismu a transportu inhalačně aplikovaných léčiv a na této úrovni je možné plicní metabolismus nebo transport modifikovat působením inhibitorů nebo induktorů. Prakticky všechny léky se v organismu metabolizují a všechny léky se v organismu aktivně transportují.

Většina farmakokinetických lékových interakcí má právě příčinu v inhibici či indukci. Pokud je pacientovi současně podáván inhibitor a induktor některého z enzymů nebo transportních systémů, vždy převáží inhibice. Inhibice nastává velmi rychle, jakmile je dosaženo inhibičních koncentrací v bezprostředním okolí enzymu nebo transportního systému. Inhibice je obvykle plně reverzibilní a délka inhibice činí obvykle několik hodin (v naprosté většině případů nepřesahuje 12 hodin). K indukci naopak dochází velmi pomalu v řádu několika dnů a maxima indukce je obvykle dosaženo během 3–7 dnů. Obdobný rozdíl oproti inhibici je i v délce trvání indukce. Indukce přetrvává obvykle 7–14 dnů, v případě některých induktorů i déle než 100 dnů po ukončení podávání induktoru. Tyto mechanismy jsou zásadně důležité pro pochopení lékových interakcí a jejich dynamiky.

První široce používanou skupinou léčiv používaných při terapii astmatu nebo CHOPN jsou glukokortikoidy. Tato léčiva jsou poměrně citlivými substráty isoenzymů cytochromu P-450, konkrétně CYP3A4 a CYP3A5. Pro metabolizaci v plicní tkání je významné, že je v ní poměrně významně exprimován právě CYP3A5. Je logické, že souběžné podávání glukokortikoidů a inhibitorů CYP3A4/CYP3A5 povede ke zvýšení expozice glukokortikoidům. Toto zvýšení je obvykle v násobcích (tj. o 100 až 400 %), výjimečně u velmi citlivých substrátů CYP3A4/CYP3A5 jako je flutikason-dipropionát a velmi silných inhibitorů CYP3A4/CYP3A5 jako je ritonavir může být expozice zvýšena více než 100násobně. Nemůže pak být divu, že obávaný nežádoucí účinek adrenokotikální útlum je v takovém případě pozorován jako častý nežádoucí účinek postihující většinu pacientů. Nepřekvapí proto, že výrobci flutikason-dipropionátu jeho současné podávání s ritonavirem považují za kontraindikované (nasální lékové formy) nebo jej nedoporučují (inhalační lékové formy). Jak již bylo uvedeno jsou všechny glukokortikoidy substráty CYP3A4/CYP3A5, a proto jejich perorální, nazální, injekční nebo inhalační aplikace spolu s inhibitory CYP3A4/CYP3A5 povede k lékovým interakcím. Je proto třeba obezřetně posuzovat současnou medikaci a případě pacienta varovat před „přírodními“ inhibitory. Zcela analogicky souběžné užívání induktorů, zejména silných, povede ke snížení expozice glukokortikoidům a tím i ke snížení jejich klinického efektu.

Druhou široce používanou skupinou léčiv používaných při terapii astmatu nebo CHOPN jsou β-sympatomimetika (zejména LABA). Také tato léčiva jsou substráty CYP3A4/CYP3A5. Obecně jsou ale méně citlivými substráty ve srovnání s glukokortikoidy, s výjimkou salmeterolu. Současné podávání salmeterolu se silnými inhibitorem CYP3A4/CYP3A5 ketokonazolem vede k 15násobnému zvýšení expozice salmeterolu a významnému zvýšení rizika nežádoucích účinků jako jsou palpitace a tachykardie, nebo prodloužení intervalu QT. Pacient léčený salmeterolem by proto měl silné inhibitory CYP3A4/CYP3A5 dostávat jen s opatrností a za pečlivého monitorování jeho stavu.

Třetí široce používanou skupinou léčiv používaných při terapii astmatu nebo CHOPN jsou antimuskarinika (neboli anticholinergika, zejména LAMA). Tato léčiva v podstatě nepředstavují riziko z hlediska farmakokinetických lékových interakcí na úrovni inhibice nebo indukce některých enzymů nebo transportních systémů. Mohou však vést k anticholinergním nežádoucím účinkům a z epidemiologických nebo observačních studií je známo, že užívání anticholinergik (zejména silných nebo několika slabších v kombinaci) může vést k mírnému kognitivnímu deficitu. Ačkoliv tento vliv nebyl dosud u inhalačních antimuskarinik prokázán, je vhodné být na pozoru a dbát o to, aby pacienti léčení inhalačními antimuskariniky nebyli současně léčeni jinými léčivy s anticholinergním působením, není-li to opravdu nezbytné. Z vlastní praxe znám pacienty léčené tricyklým antidepresivem (deprese), solifenacinem (inkontinence moči), tramadolem (chronická bolest) a občasně ranitidinem (pyróza), přičemž všechna čtyři léčiva mají anticholinergní působení.

Závěrem je vhodné upozornit na skutečnost, že některé přírodní produkty používané v tradiční medicíně nebo jako potravinové doplňky mají poměrně významný inhibiční nebo indukční efekt na CYP3A4/CYP3A5. Indukční vliv třezalky tečkované je poměrně široce diskutován již delší dobu. Obvykle však není známo, že Šalvěj červenokořenná (což je zástupce základní prostředků tradiční čínské medicíny) má obdobný indukční efekt jako třezalka. Ještě méně známo je, že Čajovec kapský (z nějž se připravuje čas známý pod názvem rooibos) má dokonce ještě silnější indukční působení než třezalka. Je velmi dobře znám inhibiční efekt grapefruitové šťávy na CYP3A4/CYP3A5. Méně pak je známo, že inhibičně působí látky obsažené v řadě rostlin, např. berberin (Dřišťál obecný), epigalokatechin-galát (zelený čaj), resveratrol (červené víno), silymarin (Ostropestřec mariánský) nebo kurkumin (Kurkuma dlouhá, která se mimo jiné používá v potravinářství jako barvivo E100).

Lékové interakce doporučuji ani nepřeceňovat ani nebagatelizovat. Často zjišťuji, že náhlý výskyt nežádoucích účinků u pacienta, který v minulosti terapii velmi dobře toleroval, je v souvislosti se změnou jeho životního stylu, stravování nebo užívání doplňků stravy (vše s cílem být více zdravý). Z léků, které v podmínkách ČR mohou nejčastěji vyvolat lékové interakce inhibicí je třeba uvést klarithromycin, z léků, které mohou nejčastěji vyvolat indukci je třeba uvést karbamazepin.

Řada dalších, mnohem podrobnějších, informací je dostupný na www.lekoveinterakce.cz, kde je možné po registraci a úhradě poplatku využívat on-line databázi lékových interakcí.

Některé lékové interakce u astmatu a CHOPN

Litomyšl
12. května 2017
Josef Suchopár

Osud léků v organismu

Metabolismus léků:
- oxidace (CYP, FMO, NAT, MAO)
- hydrolýza (esterázy)
- konjugace (glutathiontransferázy, glukuronyltransferázy, sulfatace)

Transport léků:
- střevo (P-gp, OCT, OATP, BCRP)
- ledviny (OAT, OCT, MATE)
- játra (P-gp, OCT, OATP, BCRP)
- mozek (P-gp)

Definice lékové interakce

Změna očekávaných vlastností léčiva způsobená jiným léčivem, potravou, nápojem nebo doplňkem stravy.

Důsledkem může být:

- zvýšení nebo snížení (ztráta) účinku
- zvýšení nebo snížení výskytu nežádoucích účinků
- jiné změny v účinku
- poškození zdraví nebo dokonce smrt

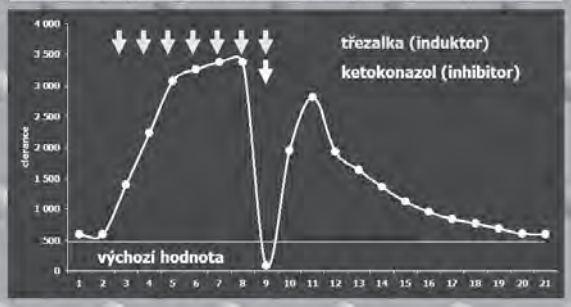
Třezalka a ritonavir
(současné podávání induktoru s inhibitorem)

Zdroj: Hafner V et al: Effect of simultaneous induction and inhibition of CYP3A by St John's Wort and ritonavir on CYP3A activity. Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 191-196

Lékové interakce
(extrémní zvýšení expozice glukokortikoidu)

Zdroj: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021433s022lbl.pdf

Třezalka a ketokonazol
(nejprve podáván induktor a poté inhibitor)



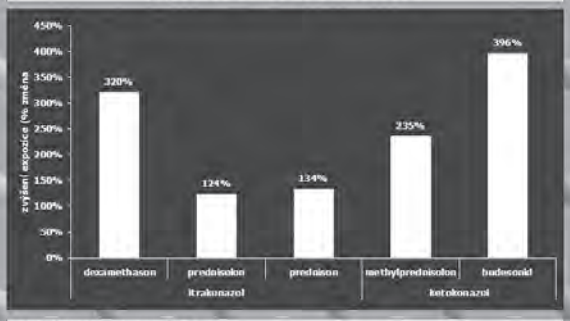
Zdroj: Fuchs I et al: Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the PXR-mediated induction of CYP3A activity. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 507-513

Osnova

- obecně o lékových interakcích
- glukokortikoidy
- β-sympatomimetika (LABA)
- anticholinergika (LAMA)

glukokortikoidy

Lékové interakce: inhibice p.o. glukokortikoidů



Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

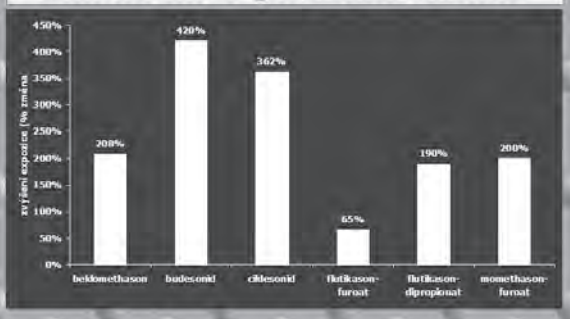
Nejobávanější nežádoucí účinek glukokortikoidů

- adrenokortikální nedostatečnost je závislá
  - na dávce
  - na délce podávání
  - na cestě podávání
  - na současně podávaných léčivech
  - (na stravovacích návycích)

Při náhlém ukončení terapie je velmi častá a je prakticky dominujícím nežádoucím účinkem

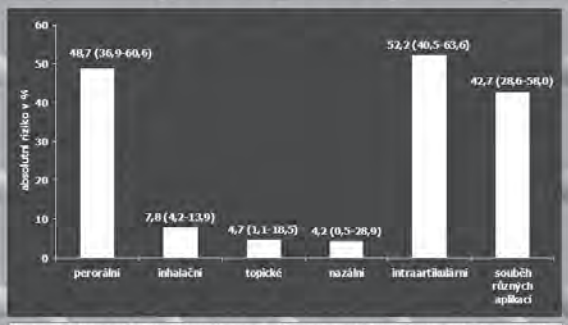
Broersen LHA et al: Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2171-2180

Lékové interakce: inhibice inhalačních glukokortikoidů



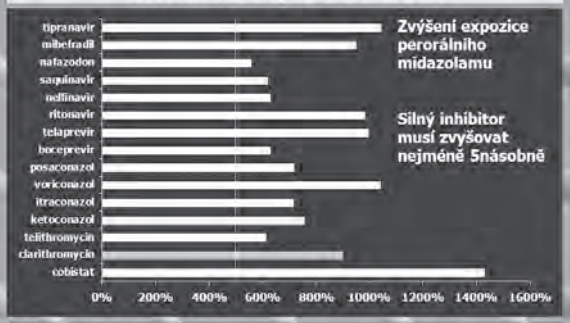
Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

Riziko adrenokortikální nedostatečnosti



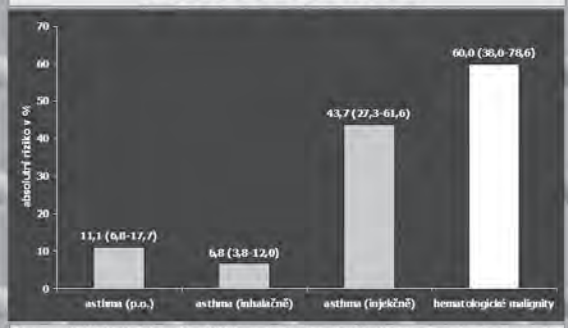
Broersen LHA et al: Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2171-2180

Lékové interakce: silné inhibitory CYP3A4



Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

Riziko adrenokortikální nedostatečnosti



Broersen LHA et al: Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2171-2180

Piper nigrum
(Pepř černý)

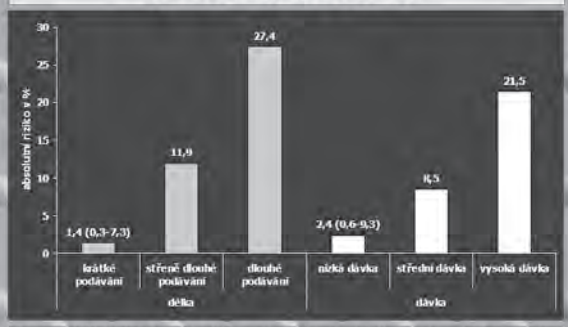
Pepř

inhibitor CYP3A4
inhibitor P-glykoproteinu

- snížení clearance midazolamu o 58 % a prodloužení jeho účinku o 84 %
- zvýšení expozice fexofenadinu o 190 %
- zvýšení koncentrací resveratrolu o 1550 %
- a další...

Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

Riziko adrenokortikální nedostatečnosti



Broersen LHA et al: Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2171-2180

LABA

Anticholinergika
(léky s anticholinergním účinkem)

Anticholinergika člení společnost DrugAgency, a.s. do tří kategorií:

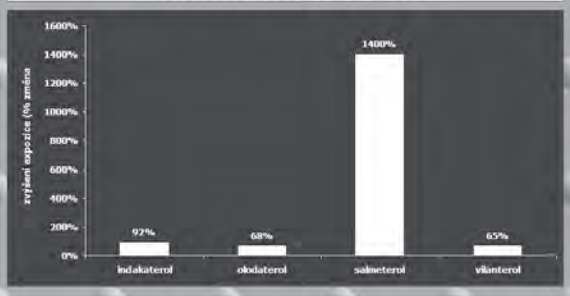
vysoce účinná – celkem 25 léčivých látek
(např. propiverin, solifenacin, darifenacin, klozapin, amitriptylin a další TCA, promethazin)

středně účinná – celkem 7 léčivých látek
(např. karbamazepin, paroxetin, amantadin, dosulepin, pethidin)

málo účinná – celkem 21 léčivých látek
(např. LAMA, ranitidin, tramadol, maprotilin, oxykodon, haloperidol, risperidon, kodein)

Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

Lékové interakce: inhibice inhalačních LABA



Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

Anticholinergika

V retrospektivní studii u 4.197 pacientů (Cai et al, 2013) byla prokázána přímá úměra mezi stupněm zátěže léčivy s anticholinergním působením a vznikem mírného kognitivního deficitu (mild cognitive impairment).

Riziko vzniku mírného kognitivního deficitu činilo

2,73 (1,27-5,87 na 95% hladině spolehlivosti)

u pacientů užívajících tři a více léčivých látek s anticholinergním působením po dobu 90 dnů oproti pacientům bez anticholinergní medikace.

Zdroj: Cai X et al: Long-term anticholinergic use and the aging brain. Alzheimers Dement 2013; 9: 377-385.

Lékové interakce: inhibice inhalačních LABA

Serevent (SPC ČR):

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně 1x denně) a salmeterolu (50 mg inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 7 dnů vedlo k významnému zvýšení plasmatické expozice salmeterolu (1,4násobku Cmax a 15násobku AUC). To může vést ke zvýšení incidence dalších systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení QTc intervalu a palpitacím)...

Serevent (FDA):

Ve studii u 20 zdravých dobrovolníků (bez uvedení jejich věku a pohlaví), z nichž 5 studií nedokončilo (z toho 2 osoby pro prodloužení intervalu QT a jedna osoba pro palpitace při sinusové tachykardii)...

Zdroj: DrugAgency, a.s., 2017

Anticholinergika

V prospektivní studii u 3.434 pacientů (Gray et al, 2015) ve věku 65 let a více byla sledována terapie léčivy se silným anticholinergním působením a zároveň vznik demence. Průměrná délka sledování činila 7,3 roku. Demence vznikla u 23 % pacientů.

U pacientů, kteří v minulosti požili více než 1 095 standardizovaných dávek léčiv s anticholinergním působením, riziko vzniku demence činilo

1,54 (1,21-1,96 na 95 % hladině spolehlivosti)

ve srovnání s pacienty, kteří léky s anticholinergním působením neužívali.

Zdroj: Gray SL et al: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Inter Med 2015; 175: 401-407

LAMA

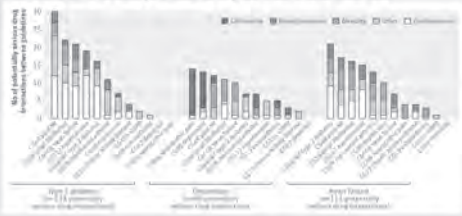
Závěr

Správné užívání léků je stále složitější díky rozvoji znalostí, inhalační léky:

- glukokortikoidy podávat v nízké dávce
- vybírat glukokortikoid s nejnižším interakčním potenciálem
- glukokortikoidy a LABA pokud možno nekombinovat s léky silně inhibujícími nebo indukujícími CYP3A4
- LAMA pokud možno nekombinovat s p.o. podávanými anticholinergiky
- pacienta je vhodné poučit zejména o přírodních induktorech, kteří snižují účinek

Prevalence lékových interakcí

UK, 2014, konfrontace 12 doporučení NICE s riziky lékových interakcí.



Zdroj: Dumbreck S et al: Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ 2015; 350: h949. doi: 10.1136/bmj.h949

Občanský zákoník 89/2012 Sb.

§ 2936

Škoda způsobená věci

Kdo je povinen někomu něco plnit a použije při tom vadnou věc, nahradí škodu způsobenou vadou věci. To platí i v případě poskytnutí zdravotnických, sociálních, veterinárních a jiných biologických služeb.

§ 2950

Škoda způsobená informací nebo radou

Kdo se hlásí jako příslušník určitého stavu nebo povolání k odbornému výkonu nebo jinak vystupuje jako odborník, nahradí škodu, způsobí-li ji neúplnou nebo nesprávnou informací nebo škodlivou radou danou za odměnu v záležitosti svého vědění nebo dovednosti. Jinak se hradí jen škoda, kterou někdo informací nebo radou způsobil vědomě.

Spolupráce PLDD s alergologem a klinickým imunologem Workshop 2017

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha

Spolupráce PLDD s alergologem a klinickým imunologem Workshop 2017

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha

PLDD se stará o děti od narození do 19 let věku. Kromě péče preventivní u dětí zdravých pečuje i o děti chronicky nemocné. V obou oblastech je spolupráce s alergologem a klinickým imunologem nepostradatelná. Nečastějším cílem je objevit a zbrzdit či zastavit alergický eozinofilní zánět vedoucí k rozvoji chronických alergických chorob. Mnohdy je nutné provést některé imunologické laboratorní testy pro vyloučení závažnějších imunopatologických změn pro nasměrování imunoterapie či dalšího diagnostického postupu.
PLDD může významně pomoci znalostí životního prostředí pacienta, jeho rodiny a životního stylu. Je potřeba, aby byl pacient k alergologickému vyšetření vybaven zprávou, kde je vysvětlen důvod vyšetření, souhrnnou zprávou o pacientovi, kopiemi výsledků vyšetření a eventuálně i propouštěcích zpráv z hospitalizací.

Na poli **prevence** se spolupráce týká převážně konsultací u dětí s vysokým rizikem alergie a méně často konsultací při volbě vhodného postupu aktivní imunizace. Konsultace týkající se ***povinného očkování*** bývá někdy pro alergology a klinické imunology náročná. Občas se setkávají s rodiči, kteří odmítají očkování dítěte a většinou bez doporučení PLDD se obrací na odborníka, aby očkování zkontraindikoval nebo alespoň posunul, i když není z hlediska alergoimunologického racionální důvod. Jednání s rodiči komplikuje skutečnost, že SPC (Summary of product characteristics) očkovacích látek vždy neodpovídají posledním vědeckým poznatkům a doporučením odborníků v alergologii a klinické imunologii. Zde je jedinou cestou součinnost PLDD a alergologa a trpělivě vysvětlovat i uvádět na pravou míru nepravdy o škodlivosti očkování.
Praktický lékař pro děti a dorost může včas vytipovat dítě s vysokým rizikem pro vznik alergie a odeslat jej k odbornému vyšetření, tak aby mohla být co nejdříve zahájena edukace v rámci primární respektive již sekundární prevence alergie.
Rady týkající se prevence alergií se v posledních desetiletích bouřlivě mění.
Primární prevence alergií je zaměřena hlavně na děti s vysokým rizikem alergie. Jedná se o děti, které mají alespoň jednoho z rodičů či sourozenců alergika a nejsou ještě senzibilizovány. I když v současné době neumíme účinně zabránit rozvoji senzibilizace ani vzniku alergických onemocnění, je každopádně nutné nepobývat v prostředí znečištěném cigaretovým kouřem, plísněmi, volatilními polutanty (formaldehyd, benzen), oxidy dusíku a některými pevnými částicemi z výfukových plynů. Naopak příliš pečlivé odstraňování běžného prachu v domácnosti se jako prostředek primární prevence nezdá efektivní.
Pokračující nárůst potravinové alergie již od kojeneckého věku je alarmující. Každý pediatr má ve svém obvodu několik desítek dětí postižených potravinovou alergií. Rizikové či protektivní faktory, které jsou ovlivnitelné je např. načasování zavádění příkrmů mezi 4-6 měsícem věku – teorie „okna imunologické tolerance“ nebo ovlivnění cesty převažující expozice alergenů „hypotéza duální expozice alergenům“ - požití potravy podporuje imunitní toleranci na potravinové antigeny, zatímco expozice potravinových antigenů přes kůži vede k alergické senzibilizaci. Dále se diskutuje i složení diety-poměr omega3/omega 6 mastných kyselin, protektivní vliv vit. D, probiotika v těhotenství, přísun antioxidantů (TAC) atd.
PLLD provádí dohled nad eliminačně expozičními testy s potravinami i při zavádění nových potravin, což je důležitá pomoc pro alergologa.
Sekundární prevence má předejít manifestaci alergického onemocnění u senzibilizovaných jedinců s pozitivitou alergen specifických IgE protilátek či kožních testů. Nebo zamezit další pro-

gresi „alergického pochodu“ u dětí již s projevy alergického onemocnění např. - ekzém, alergická rýma, potravinová alergie a další. Základní rady pro sekundární prevenci mají vycházet z poznání specifických spouštěcích mechanismů a eliminace alergenu má být „alergen specifická. Nedílnou součástí je též alergenová imunoterapie, která je navzdory prokázanému imunoterapeutickému účinku stále méně využívána. Předpokladem dobrého účinku je však včasné zahájení alergenové imunoterapie. A zde je opět nepostradatelná spolupráce s PLDD a jeho včasné odeslání rizikového dítěte na ambulanci alergologa.

V péči o **chronicky nemocné dítě** je opět PLDD středem komunikace a koordinace. Nejlepší průběh léčebné péče pomáhá zajistit dobrá spolupráce alergologa a klinického imunologa s dětským lékařem spolu s rodiči. Pro lékaře, kteří řídí léčbu chronického onemocnění, jsou informace praktického dětského lékaře velice důležité. Ten může vypozorovat spouštějící faktory exacerbací onemocnění. Rodiče se na něj obrací při akutních potížích takže pediatr ví, jak pacienti reagují na doporučenou terapii či na změnu terapie, kterou indikoval alergolog.

Literatura:

1. Balcar Jan. Spolupráce alergologa s praktickým lékařem pro děti a dorost v ambulantní praxi VOX PEDIATRIAE - únor/2007 - č. 2 - ročník 7
2. Burbank AJ[1], Szefler SJ. Current and future management of the young child with early onset wheezing. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;17(2):146-152
3. Fuchs Martin. Potravinová alergie a intolerance. Mladá fronta, 2016
4. Mermiri DT, Lappa T, Papadopoulou AL. Review suggests that the immunoregulatory and anti--inflammatory properties of allergenic foods can provoke oral tolerance if introduced early to infants‘ diets. Acta Paediatr. 2017 Feb 7
5. Novák Jiří. Co by mělo být sledováno u dítěte s astmatem ? Spolupráce alergologa, pediatra a rodičů. Aktualizováno: 17.10.2014
   http://www.alergieimunita.cz/clanky/pro-lekare/astma-pro-lekare/
6. Petrů Vít. Novinky ve specifické alergenové imunoterapii. Medicína po promoci 1/2015 http://www.tribune.cz/clanek/35481-novinky-ve-specificke-alergenove-imunoterapii

Infekce močových cest (IMC) – fakta k diskuzi/ otázkám Workshop 2017

Prof. MUDr. Jan Janda,
CSc. Pediatrická klinika 2. LF, Praha – Motol

Infekce močových cest (IMC) - fakta k diskuzi/otázkám Workshop 2017

Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. Pediatrická klinika 2. LF, Praha – Motol

Úvodem opakování většinou známých, ale důležitých faktů, uvedená fakta k diskuzi

Definice IMC: přítomnost mikroorganizmů v uropoetickém traktu (který je jinak zcela sterilní) vede k zántětlivým změnám tohoto systému.

Atributem IMC je tedy přítomnost mikroorganizmů v uropoetickém traktu, který je jinak zcela sterilní. Z toho vyplývá, že diagnostickým kriteriem IMC je mikrobiologický průkaz mikroorganizmů, nejčastěji gram-negativních bakterií. IMC mohou ale způsobit i viry, ev. jiné mikroorganizmy, např. chlamydie, mykoplasmata, kvasinky, atd. Vzhledem k frekvenci původců se pod termínem IMC rozumí bakteriální infekce provázená zánětem.

Epidemiologie: u dětí prevalence je asi 1–2 %, v prvních měsících života častější u chlapců, v batolecím věku a později již významně převažuje ženské pohlaví, to platí i v dospělosti. 30% sexuálně aktivních žen alespoň 1x IMC, z toho asi 10% rekurence!! Asi 30 % sexuálně aktivních žen prodělá alespoň 1x IMC, z toho jsou pak asi 10% rekurence. Někteří internisti říkají, že pokud je ženě 40 let a nikdy neměla IMC, tak je to je spíše výjimka. Teprve při hypertrofii prostaty, většinou až po 50. roce, počet mužů s IMC významně stoupá. Permanentní močové cévky patří mezi nejčastější příčiny nosokomiálních bakteriálních infekcí (asi 40 % výskytu).

Nomenklatura, klinické rozdělení IMC: infekce močových cest, Urinary Tract Infection (UTI), Harnwegsinfektion (HWI)

Cystitida= infekce/zánět je omezena na močový měchýř a uretru (izolovaný zánět uretry-uretritida) je vzácný, je spojen většinou s postižením močového měchýře.

Pyelonefritida= infekce/zánět postihuje nejen dutý systém UPT, ale i parenchym ledviny/ledvin.

Cystitida a pyelonefritida se projevují buď jako akutní nebo chronické onemocnění UPT

Akutní cystitida je provázena spíše lokálními symptomy (dyzurie, polakizurie, strangurie), jde o nepříjemné onemocnění, které ale bezprostředně pacienta neohrožuje.

Akutní pyelonefritida je charakterizována většinou alterací celkového stavu, zvláště u novorozenců a kojenců, může se manifestovat i jak život ohrožující urosepse. Typické je asymetrické postižení ledvin.

Nekomplikované IMC: jsou v populaci nejčastější, vyskytují se u pacientů, kde nelze prokázat anatomickou ani funkční poruchu UPT (viz níže).

K**omplikované IMC:** u dětí bývá příčinou nejčastěji vrozená vada UPT, např. vezikoureterální reflux, megauretery, hydronefróza, ev. jiné anomálie vedoucí k poruše odtoku moče (např. zhoršená peristaltika dutého systému UPT, porucha mikčního aktu, reziduum v měchýři po mikci). Vzácně může být příčinou i imunodeficience (např. porucha na úrovni IgA). U dospělých to mohou být i jiná interní onemocnění, typický je např. diabetes mellitus, urolitiáza.

Epidemiologie: IMC patří mezi nejčastější infekce u dětí – prevalence je asi 1–2 %. Postihuje obě pohlaví, u chlapců je častější jen v novorozeneckém a ranném kojeneckém věku, později už je poměr děvčata: chlapci až 10:1. Diagnóza IMC tvoří asi 10 % všech akutních a plánovaných příjmů na dětských lůžkových odděleních nemocnic.

U mužů pak stoupá prevalence IMC po 40.-50. roce věku v souvislosti s hyperplázií prostaty a urolitiázou. Při vrozených anomáliích uropoetického traktu je chronická pyelonefritida nejčastější příčinou chronického selhání ledvin u dětí s nutností dialýzy a transplantace. Nerozpoznané pyelonefritické ataky u kojenců a batolat s vezikoureterálním refluxem vedou ke vzniku jizev

ledvinného parenchymu, ty omezují renální funkci, ale i při jednostranném postižení mohou být příčinou významné hypertenze-i v dospělém věku!
Etiologie – mezi nejčastější vyvolavatele IMC patří gramnegativní bakterie- hlavně kmeny E.coli, Enterococcus, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas. Vzácně mohou být příčinou i saprofytické kmeny Stafylokoků. Většinu patogenů představuje kultivace E.coli, výskyt ostatních kmenů, zvláště Pseudomonas a Klebsiella ukazuje na chronickou IMC, nejčastěji při anatomické nebo funkční poruše uropoetického traktu spojenou s poruchou odtoku moče.

Patogeneze – nejčastější cesta infekce je ***ascendentní*** (hlavně u děvčat a žen-krátká uretra, intimní vzdálenost zevního ústí uretry a análního otvoru, vestibulum vaginae je u žen často kolonizováno E. coli. U chlapců je prokázáno, že cirkumcize snižuje riziko IMC, v žádném případě to ale není obecně indikací k tomuto zákroku! U novorozenců a kojenců nejsou výjimkou hematogenní infekce gramnegativními mikroby, později u dětí i dospělých to může být dáno vrozenou nebo získanou poruchou imunity. Patogeneze IMC je ovlivněna schopností bakterií adherovat na uroepitelu UPT, roli zde hrají i tzv. Toll- like receptory (TLR), vazba molekul E.coli-TLR vyvolávají sérii reakcí vedoucí k produkci cytokinů a chemokinů, ty pak mohou stimulovat k obranné akci B- lymfocyty a T-lymfocyty. Polymorfismus TLR může být zodpovědný za klinický průběh, především při postižení ledvinného parenchymu se zvýšením rizika sepse. V současnosti tato vyšetření nemají zatím praktický význam, do budoucna by možná ale mohla identifikovat pacienty, u kterých je zvýšené riziko tvorby parenchymatosních ledvinných jizev, a tím modifikovat léčebné programy.
Klinický obraz: zásadně se liší v závislosti na věku: novorozenci a kojenci – příznaky většinou nespecifické. Kojenec/batole s teplotou přes 38.5 (ale často 40 st. a více), který nemá známky infektu horních dýchacích cest, je podezřelý z pyelonefritidy cca v 8%. U starších děvčat v podobné situaci je toto riziko až 17%. Pyelonefritidu u konců a batolat provází často jen nespecifické symptomy, které ukazují spíš na postižení zažívacího traktu či jater (nechutenství, neprospívání, zvracení, průjem, může se objevit ikterus nebo i sepse. U kojenců je třeba se ptát na neobvyklý zápach moči a skvrny na plenách. U starších dětí i dospělých nelze podle bolestí v zádech, bederní oblasti a podbřišku bezpečně lokalizovat IMC (cystitida nebo pyeloenfritida).

Vyšetření moče:
Skríningové vyšetření moči na úrovni primární péče: u všech věkových skupin odběr vzorku moči vždy ze středního proudu, i u dospělých! Posouzení vzorku nativní moči ve zkumavce/nádobě. Její skladování, pokud vyšetření není obratem dostupná laboratoř. Testační papírky většinou detekují celkem 10 parametrů – specifickou hustotu moči, bílkovinu, esterázovou reakci (přítomnost pyurie), nitritový test (přítomnost významné bakteriurie), pH moči, glukóza, ketolátky, bilirubin, urobilinogen a hemoglobin). **Chemické vyšetření moče-skríning čerstvé nativní moči testačními papírky:** měrná hustota moči, bílkovina, pH, nitritová reakce (bakterie), esterázová reakce (pyurie), glukóza, ketolátky, urobilinogen, urobilin a hemoglobin. Testační papírky se musí krátce namočit do čerstvě získané nativní moči a odečíst reakci jednotlivých zón dle doporučení výrobce. Klasickou chybou je, když zdravotní sestra pošle pacienta na WC s proužkem v ruce a žádostí, aby testační část pomočil (vzniká riziko vypláchnutí „suché chemie“ a tím zkreslení výsledku). Pokud pacient/rodiče dítěte přinášejí v nějaké nádobě moč k vyšetření, je i pro chemické vyšetření a posouzení elementů důležité, jaký je interval od odběru do okamžiku vyšetření. Interpretace není složitá, je třeba ale vědět, že při vysoce koncentrované moči se esterázy z leukocytů dostávají do moče hůře, a tak může být reakce falešně negativní. Vzhledem k tomu, že zvláště při pyelonefritidě je osmolalita moči spíše nízká, je toto riziko velmi malé.

U nitritového testu je třeba uvážit, že při polakizurii-běžné při IMC-zvláště u časté mikce obvyklé u kojenců a batolat, může být reakce falešně negativní (bakterie přítomné v moči „nemají čas" redukovat dusičnany na dusitany. Pozitivní reakce na hemoglobin nemusí znamenat hematurii, může se jednat o hemoglobinurii/myoglobinurii. Při interpretaci nálezů esterázové a nitritové reakce má esterázová reakce vyšší validitu. Nejvyšší validitu má ale nález pyurie stanovené mikroskopickým vyšetřením moče. Proto se i na úrovni primární péče doporučuje vyšetřovat orientačně počet leukocytů v 1µl nativní čerstvé moči v graduované komůrce (např. Bürkerova komůrka, metoda Stansfeld-Webb). Toto vyšetření je jednoduché a rychlé, zvládne je i zacvičená sestra. Horní hranice počtu leukocytů je 20/1µl. Proto se i na úrovni primární péče doporučuje vyšetřovat mikroskopem počet leukocytů v 1µl nativní čerstvé moči v graduované komůrce (např. Bürkerova). Počet erytrocytů je vždy poloviční. Izolovaná pyurie bez významné bakteriurie není častá, ale může upozornit u děvčat a u žen na tzv. vaginální influx provázený „falešnou pyurií" (leukocyty pocházejí nikoliv z ledvin resp. močových cest, ale z vaginy).

Chemické vyšetření moči v centrálních laboratořích: používají se rovněž testační papírky, jejich vyhodnocování je ale automatizováno přístrojem. Dnes jsou ovšem k dispozici i jednodušší analyzátory vhodné do ordinace primární péče, hodnotí objektivně testační papírky, tisknou hned výsledek, odpadá tak subjektivní hodnocení. **Pokud testační papírky vykazují negativní esterázovou, nitritovou reakci a počet leukocytů v 1µl moči je méně než 20, pak tento nález s vysokou pravděpodobností vylučuje IMC, a tak není třeba posílat vzorek moči na mikrobiologii**. Výjimkou může být nejasný stav se septickými teplotami, alterací celkového stavu, zvláště pak u dětí se známou anatomickou nebo funkční poruchou uropoetického systému.

Vyšetření formovaných elementů v moči v centrální laboratoři: metoda je analogická průtokové cytometrii hodnotí nález formovaných elementů. Pro diagnózu IMC je podstatný nález pyurie a hematurie. Interpretace je stejná jako při manuálním vyšetření v Bürkerově komůrce--tedy norma v nativní necentrifugované moči do 20 leukocytů/1µl a 10 erytrocytů/1µl. Při IMC je běžný nález mikrohematurie, někdy i makrohematurie. Speciální automaty mohou hodnotit i morfologii erytrocytů (glomerulární resp. neglomerulární hematurie), tyto přístroje ale nejsou běžně k dispozici ve všech laboratořích.

Mikrobiologické vyšetření moče: v případě rychlé dostupnosti mikrobiologické laboratoře: moč zachytit dle shora uvedených instrukcí do sterilní zkumavky (minimální volum moči by měl být alespoň 3 ml!), zkumavku ihned uzavřít a co nejdříve doručit do laboratoře. Je-li transport opožděn o více než 3 hodiny po odběru, je třeba vzorek moči uložit do chladničky při teplotě okolo 4 stupňů, pak vyočkování do kultivačního média je možné do 24 hod. Dip-slide odběrové soupravy jsou určeny pro situace, kdy mikrobiologická laboratoř je vzdálená nebo není aktuálně k dispozici (víkend, svátky atp.) Tyto soupravy – Uricult nebo Uri-test Dulab – plní funkci transportní kultivační půdy s orientačním rozlišením bakteriurie G+ resp. G-mikrobů. Vhodné jsou i pro domácí kontrolu u dětí i dospělých s recidivujícími IMC při dlouhodobé chemoprofylaxi, kdy se očekává negativní nebo nevýznamný nález. Pro děti nízkých věkových skupin je z hlediska vlastního odběru moči výhodnější Uri-test Dulab (odběrová nádobka s větším průměrem usnadňující odběr moči).

Interpretace kultivačních nálezů: klasické Kassovo schéma významné bakteriurie:
a) střední proud 10^5/ml moči, suspektní nález 10^4/ml; b) cévkovaná moč 10^4/ml, suspektní nález 10^3/ml, moč z adhezivního sáčku = nebo > než 10^{6-7}/ml , suprapubická punkce – jakýkoliv nález,

a to i velmi neobvyklých bakterií, je považován za významnou bakteriurii. Při dlouhodobé chemoprofylaxi mohou být i hraniční nálezy kvantity bakteriurie významné! **Pozor:** V poslední době je snaha o modifikaci Kassova schématu a doporučení považovat za významný nález bakteriurie již **hodnoty 50 000/ml**. Z hlediska mikrobiologické praxe je toto doporučení sice možné, ale je třeba se domluvit s mikrobiology v konkrétní laboratoři. U novorozenců do 2 měsíců věku se dokonce doporučuje hodnotit jako významnou bakteriurii již nález 10 000–50 000/ ml moči.

Citlivost vyvolávajícího agens při významné bakteriurii: Ošetřující lékař musí být poučen o principech a interpretaci výsledků testů citlivosti k antibiotikům, resp. k chemoterapeutikům. Interpretace laboratorního výsledku testu citlivosti k antibiotikům a chemoterapeutikům odpovídá požadavkům na dosažení účinné terapeutické hladiny v séru, nikoliv v moči. Koncentrace běžně používaných antimikrobních preparátů je ale v moči mnohonásobně vyšší než v plazmě, proto při dobrém klinickém efektu (pokles teplot, úprava močového nálezu ve smyslu počtu leukocytů/erytrocytů, event. pokles hladiny CRP se doporučuje ATB/chemoterapeutikum neměnit a pokračovat v léčbě i při udávané zhoršené citlivosti kultivovaného kmene.

Interpretace při nalezu různých bakteriálních kmenů: Nejčastějším původcem IMC i u dětí je *E. coli* – původce cystitidy i pyelonefritidy i ve zdravém urotraktu, nálezy kmene *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., vzácněji *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterococcus* sp. jsou časté u chronických IMC, především na podkladě anatomické či funkční obstrukce. Nález kmene *Staphylococcus epidermidis* i ostatních koaguláza-negativních stafylokoků většinou signalizuje slizniční kontaminaci. Výjimkou je *Staphylococcus saprophyticus*, který je vyvolavatelem cystitid mladých žen ve fertilním věku.

Regionální přehledy citlivosti kmenů IMC vůči ATB/chemoterapeutikům představují důležitou informaci pro pediatry i dětské urology, měli bychom je tedy na mikrobiologických laboratořích žádat. Situace se ovšem prakticky komplikuje tím, že především mimonemocniční řetězce laboratoří hodnotí citlivost vyvolávajících agens z různých regionů.

Jednoduché orientační rozlišení cystitidy od pyelonefritidy používají již dlouhá léta pediatři: J**odalova kritéria: Pyelonefritida:** FW>25 mm/hod., zvýšení CRP, teplota>38.5, leukocytóza v krevním obraze, leukocytární válce v močovém sedimentu, sonografie ledvin-**Dinkelův graf** se zvětšením objemu ledviny/ledvin >2s. Podezření na pyelonefritidu stoupá pokud byl již dříve prokázán vezikoureterální reflux. K základnímu vyšetření při podezření na pyelonefritidu patří **sonografické vyšetření ledvin**, je to skríning, který má obratem vyloučit závažnější anatomickou poruchu uropoetického systému, především upozornit anomálie v utváření obou ledvin a dutého systému. Indikace k vyšetření **mikční cystouretrografie** jsou dnes významně omezeny, nejsou indikovány při první nekomplikované IMC. Radionuklidové vyšetření Tc99m DMSA scan představuje stále zlatý standard při diagnostice a hodnocení parenchymatózních ledvinných jizev, nepatří ale běžně k diagnostice akutní pyelonefritidy. **Cystitida:** nejsou splněna shora uvedená kritéria. U dorostenek a mladších žen se používá i termínu **uretrální syndrom** charakterizovaný dyzurií/polakizurií, strangurií, často recidivuje. Přitom nemusí být přítomna významná bakteriurie ani významná pyurie a symptomy obvykle i bez léčby ustupují po několika dnech. Tato situace je běžná u sexuálně aktivních dorostenek i žen (honey moon cystitis). Vzhledem k tomu, že dnes pediatři pečují o klientky do 19. roku života, musí dětští praktici i pediatričtí ambulantní specialisté instruovat děvčata o riziku kontraceptiv (ať již perorálních, tak lokálních- zvyšují riziko IMC). Je třeba také myslet na to, že opakované IMC mohou být spojeny se STD (často chlamydie,

mykoplasmata, i viry) aj. **Asymptomatická bakteriurie** je charakterizována opakovanými nálezy významné bakteriurie bez průvodní pyurie a klinických symptomů. Dlouhodobá prognóza je benigní, běžně se nemá léčit ATB/chemoterapeutiky, výjimkou jsou ženy v graviditě.

Léčba infekce močových cest: z definice vyplývá, že je to **léčba antimikrobiální, chemoterapeutiky nebo antibiotiky**. Časná medikace je zásadní u dětí nízkých věkových skupin, odklad léčby zvyšuje riziko tvorby parenchymatózních jizev. V ČR doporučuje Pracovní skupina dětské nefrologie u kojenců a batolat při podezření na pyeloenfritidu pacienty hospitalizovat a podávání ATB zahájit parenterálně, většinou je možno při zlepšení klinického stavu a laboratorních nálezů během 3-4 dnů začít s podáváním léků perorálně. Volba léku je dána znalostí regionální citlivosti a je omezena i věkem pacienta při aplikaci některých ATB/chemoterapeutik. Doba podávání je dána diagnózou, u cystitidy většinou postačují 3-4 dny, u pyelonefritidy je aplikace delší, běžně 10-14 dní, u novorozenců a batolete ev. i delší. Záleží také na tom, zda byla prokázána anatomická nebo funkční porucha uropoetického traktu. Dávky medikamentů se při akutní pyelonefritidě doporučují na horní hranici doporučení. Možné jsou i kombinace- např. aninoglykosidů a aminopenicilinů. Nejjednodušším způsobem, jak se zbavit mikrobů v uropoetickém systému je **zvýšená diuréza-**vypláchnout mikroby z ledvin a dutého systému, zvýšená dodávka tekutin perorálně nebo u dětí nízkých věkových skupin i parenterálně patří nepochybně k důležité části léčby. Shora uvedenou adherenci mikrobů k uroepitelu je možno ovlivnit např. podáváním **extraktu z brusinek (správně z klikvy, kanadské brusinky= Vaccinium macrocarpon)**. V posledních letech se používaj**í kombinované preparáty obsahující nejen koncentráty klikvy, ale i probiotika**. Ta mají příznivý efekt především u žen, omezují osídlení zevního ústí uretry gram-negativními mikroby. Je třeba zdůraznit, že tyto preparáty jsou určeny především jako profylaxe – snižují riziko recidiv IMC, nelze je ale považovat za jedinou léčbu akutního onemocnění.

Prognóza infekce močových cest: většinu tvoří infekce dolních močových cest- cystitida a uretrální syndrom, pacienty neohrožuje v dalším průběhu, i když se jedná často o subjektivně velmi nepříjemné symptomy. Na druhé straně akutní, a hlavně chronická pyelonefritida se vznikem jizev v ledvinách ohrožuje pacienty hypertenzí a při větším rozsahu jizvení i poruchou renálních funkcí. Postižení ledvin při chronické pyelonefritidě většinou bývá asymetrické, jedna ledvina může být např. zcela v pořádku, ale může být ohrožena hypertenzí při jizvení ledviny druhostranné. Zvláště v pediatrii je v oblasti komplikovaných IMC nezbytná spolupráce s dětskými urology. Platí to ale i u dospělých, zvláště tam, kde se jedná o vrozené anomálie uropoetického traktu.

Literatura:

Dětská nefrologie, Edit. Seeman T, Janda J, Mladá fronta 2015
Klinická nefrologie, Edit. Tesař V, Viklický O a kol. , Grada 2015
Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku, Edit .Teplan V, Horáčková M., Bébrová E., Janda J., Grada, 2013

Poznámky k ostatním vystoupením

Poznámky k ostatním vystoupením

Poznámky k ostatním vystoupením