

ODBORNÝ PROGRAM

12. Setkání lékařů ČR a SR 2013

Pátek, 17. května 12.00–17.30 hodin, Smetanův dům

12.00 Zahájení

Úvod. MUDr. Jiří Novák

I. Astma, CHOPN – přednášky a diskuze

12.20 –12.40

MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno.

Jsou méně známé typy průduškového astmatu také méně časté ?

Diskuse - moderuje doc. MUDr. Milan Teřl, PhD.

12.55–13.15

MUDr. Jiří Novák. Klinická imunologie a alergologie při Ústřední vojenské nemocnici, Praha.

Co by mělo být průběžně sledováno u dítěte s astmatem. Proč, jak a kým ?

Diskuse – moderuje MUDr. Jarmila Křikavová.

13.30–13.50

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika TRN FN a LF UK v Plzni.

Lehké pořízení s těžkým astmatem.

Diskuse – moderuje MUDr. Vladimír Koblížek, PhD.

14.05–14.25

MUDr. Vladimír Koblížek, PhD. Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UK Hradec Králové.

Nový doporučený postup diagnostiky a léčby CHOPN (2013).

Diskuse – moderuje doc. MUDr. Milan Teřl, PhD.

14.40–14.55

Mgr. Kateřina Neumannová, PhD. Katedra fyzioterapie a katedra přírodních věd v kinantropologii. Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého, Olomouc.

Využití „airway clearance techniques“ u nemocných s poruchou expektorace spojenou s oslabením dýchacích svalů.

Moderuje – doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc.

15.05–15.10

Prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc, MUDr. Iveta Vondrová. Pneumologické a alergologické oddělení, Praha 5.

Velmi příznivá úmrtnost na astma ale velmi nepříznivá úmrtnost na CHOPN v ČR a SR v r. 2011.

Krátká diskuse – moderuje doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc.

15.15–15.40 PŘESTÁVKA

II. Orgánová imunita – přednášky a diskuze

15.40–15.55

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

Imunitní odezva na virové infekce respiračního systému.

Diskuse – moderuje MUDr. Jiří Novák.

16.10–16.30

Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. Pediatrická klinika I. LF Praha - Motol.

Infekce močových cest, úloha infekčního agens a reakce hostitele.

Diskuse – moderuje MUDr. Jiří Novák.

16.45–17.00

Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc. Kožní klinika FN a LF UK Hradec Králové.

Atopický ekzém a fotosenzitivita.

Diskuse – moderuje MUDr. Jiří Novák.

17.15–17.30

MUDr. Sáva Pešák. Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u Svaté Anny LF MU Brno

Nežádoucí účinky injekční a sublinguální specifické imunoterapie.

Diskuse – moderuje MUDr. Bronislava Novotná, PhD.

19.15 Koncert (Smetanův dům)

20.30 Společenský večer (zámek)

Sobota, 18. května 8.30–12.45 hodin, Smetanův dům

7.30–8.15

Workshop 1 – pro přihlášené.

Podkroví Smetanova domu (vchod napravo od hlavního vchodu do Smetanova domu).

Prim. MUDr. Jarmila Fišerová.

Oddělení funkčního vyšetřování, Krajská zdravotní – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem.

Spirometrie lege artis. Provádíme ji opravdu správně?

III. Přednášky a diskuze: Kašel u dospělých

8.30–8.40

Doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc. Pneumologická ambulance nemocnice Mělník.

Úvod pneumologa– o kašli

Krátká diskuse.

8.40–8.55

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

Kašel a jeho léčba z hlediska alergologa.

Diskuze – moderuje doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc.

9.10–9.25

MUDr. Karol Zeleník, Ph.D., doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

Otorinolaryngologická klinika FN Ostrava.

Současný pohled na úlohu gastro- a extraezofageálního refluxu v etiopatogenezi nemoci dýchacích cest.

Diskuse – moderuje MUDr. Bronislava Novotná, PhD.

9.40–10.10 PŘESTÁVKA

IV. Kašel u dětí

10.10–10.30

Doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc. Dětská klinika FN a LF Bratislava

Opakovaný a protrahovaný kašel u dětí.

Diskuze – moderuje MUDr. Jiří Novák.

10.45–11.00

MUDr Pavel Horník, MUDr Josef Machač,

ORL Klinika dětské ORL, FN Brno – Fakultní dětská nemocnice Černá Pole.

Zánětlivé onemocnění tonsil u dětí.

Diskuze – moderuje doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc.

Workshop 2. (v rámci hlavního programu ve velkém sále)

11.15–11.30

Rehabilitace dýchání ústy po adenotomii.

Mgr. Kateřina Neumannová, PhD. Katedra fyzioterapie a katedra přírodních věd v kinantropologii.

Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého, Olomouc.

V. Diskuzní panel – kašel u dětí

11.30–11.50

Předsedají: Doc. Čižnár, prof. Janda, prim. Machač, Mgr. Neumannová, MUDr. Novák, MUDr. Zeleník.

Krátká vystoupení – témata k diskuzi.

Prim. MUDr Josef Machač, MUDr Pavel Horník. Kašel u dětí z hlediska ORL. 5´

MUDr. Jiří Novák. Kašel z hlediska alergologa a pediatra. 5´

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Laboratorní imunologické vyšetření u opakovaného kašle. 5´

11.50–12.40

DISKUZE

12.40 Zakončení

Prof. Jan Janda, MUDr. Jiří Novák

OBSAH

| | |
|---|----|
| Jsou méně známé typy průduškového astma také méně časté? | 7 |
| MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno | |
| Co by mělo být průběžně sledováno u dítěte s astmatem. Proč, jak a kým? | 15 |
| MUDr. Jiří Novák, Alergologie a imunologie při ÚVN, Praha | |
| Lehké pořízení s těžkým astmatem | 25 |
| Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika TRN FN a LF UK v Plzni | |
| Nový doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci | 29 |
| (Fenotypová léčba CHOPN) Vladimír Koblížek, Jan Chlumský, Vladimír Zindr, Jana Satinská, Vratislav Sedlák, Kateřina Neumannová, Jaromír Zatloukal, Šárka Prachařová – Expertní skupina ČPFS | |
| Využití airway clearance techniques u nemocných s poruchou expektorace spojenou | 33 |
| s oslabením dýchacích svalů Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D., Katedra přírodních věd v kinantropologii, Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého | |
| Imunitní odezva na virové infekce respiračního systému | 37 |
| Jan Krejsek, Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové | |
| Atopický ekzém a fotosenzitivita | 43 |
| K. Ettl, Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové | |
| Nežádoucí účinky injekční a sublinguální specifické imunoterapie | 47 |
| MUDr. Sáva Pešák, Ústav klinické imunologie a alergologie LFMU a FN u svaté Anny, Brno | |
| Kašel – akutní a chronický (teorie a praxe) | 51 |
| Centrum alergologie a klinické imunologie, NNH, Praha | |
| Rehabilitace zaměřená na obnovu dýchání nosem u dětí po adenotomii | 55 |
| Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D. Katedra přírodních věd v kinantropologii, Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého | |
| Laboratorní imunologické vyšetření u opakovaného kašle | 59 |
| Daňková Eva, Immunia s.r.o., Praha | |

Jsou méně známé typy průduškového astma také méně časté?

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.

Alergologie, Interní gastroenterologická klinika

MU FN Brno

Jsou méně známé typy průduškového astma také méně časté?

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.

Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU, FN Brno

V posledních 10 letech sledujeme snahu klasifikovat astma, které je heterogenní onemocnění – syndrom- na základě řady kritérií. Tyto klasifikace mají pomoci pochopit patofyziologické, imunologické a další mechanismy, které budou východiskem k objevení biomarkerů pro jednotlivé „subtypy“ astmatu s cílem předpovědět průběh onemocnění a individualizovat antiastmatickou léčbu.

Jedna z prvních prací, která se zabývala definicí fenotypů u astmatu byla práce prof. Sally Wenzel, která byla publikována v Lancetu v roce 2006 (1). Prof. Wenzel analyzovala a klasifikovala fenotypy do *tří kategorií*: fenotypy definované klinickými nebo fyziologickými kritérii, fenotypy ve vztahu k spouštěčům životního prostředí a fenotypy definované patobiologií. **Klinické nebo fyziologické fenotypy** zahrnují ty, které jsou definované *stupněm závažnosti* (od mírného do těžkého), *frekvencí exacebrací, přítomností chronické restriktce, odpovědí na léčbu a věkem začátku astmatu*. **Fenotypy** jsou dále definovány **ve vztahu k spouštěčům** včetně *námahy, alergenům životního prostředí, alergenům profesním, iritanciím, lékům* (jako je aspirin nebo NSA) a *menzes*. **Fenotypy** jsou také kategorizovány imunopatologií na základě **typu zánětu**, specificky přítomností nebo nepřítomností zánětlivých buněk (eozinofilní, neutrofilní a paucigranulární). Tyto fenotypy se mohou překrývat a také a je nepravděpodobné, že by byly trvale fixní. Mohou se též měnit v závislosti na prostředí

V roce 2008 byl vydán článek prof. Gary P. Andersonem v časopise Lancet, který se týkal endotypů u astmatu, jako nového pohledu na patogenetický mechanismus tohoto složitě heterogenního onemocnění (2). V roce 2010 publikoval prof. Lötvall J et al nový přístup ke klasifikaci jednotek onemocnění astmatického syndromu na základě **astma endotypů** (3). Termín „endotyp“ byl převzat z práce Andersona. Kritéria pro definování endotypů astmatu vycházely z jejich fenotypů a z předpokládané patofyziologie. Tento PRACTALL (PRACTical ALLergy) consensus report byl vytvořen experty Evropské Akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) a Americké Akademie Alergie, Astmatu a Imunologie (AAAAI). Pro definici endotypů bylo vybráno 7 parametrů – klinická charakteristika, biomarkery, plicní fyziologie, genetika, histopatologie, epidemiologie a odpověď na léčbu. Pro zařazení do daného endotypu by mělo být splněno 5 ze 7 parametrů. Bylo definováno aspirinsenzitivní astma (ASA), alergická bronchopulmonální mykóza (ABPM), alergické astma, děti s prediktivními ukazateli astmatu (children with asthma- predictive indices -API), astma s pozdním začátkem v dospělosti (late - onset asthma in adulthood) a astma běžkařů (cross-country skiers' asthma).

I další práce se věnovaly vyšetřování fenotypů astmatu. V roce 2011 prof. Valérie Siroux a Judita Garcia Aymerich se zaměřily zvl. na závažné astma, pravděpodobně kvůli klinickému a sociálně-ekonomickému dopadu (4).

Poslední souhrnný článek o typech astmatu vyšel v loňském roce (2012) v časopise Allergy a byl nazván **Untangling asthma phenotypes and endotypes** („rozmotání = rozuzlení“) (5). Fenotypy popisují klinicky významné vlastnosti nemoci, ale neukazují na přímý vztah k etiologii a patofyziologii nemoci. Klasifikace astmatu založená na ednotypech by mohla spojovat klíčový patogenetický mechanismus s fenotypem astmatu. Longitudinální studie by měly ověřit, zda nově definované endotypy předpovídají individuální průběh astmatu.

Různorodost celé problematiky ukazují obr. 1 a 2 (5).

Obr. 1. Klinicky sledované charakteristiky, užité k popisu fenotypů astmatu

| Klinicky sledované charakteristiky, užité k popisu fenotypů astmatu | | |
|--|---------------------|--|
| klinické | | věk, pohlaví, rasa časný/pozdní začátek astma u kuřáků premenstruální astma námahou indukované astma profesní astma spojené s komorbiditami (atopie, GER, rhinitis, rhinosinusitis, obezita, aspirinsenzitivita, potravinová alergie) |
| patologické | převládající zánět | eozinofilní neutrofilní smíšený paucigranulární |
| | nadměrná remodelace | hyperplazie pohárkových buněk a tvorba hlenu hyperplazie buněk hladkého svalstva ztluštění malých dýchacích cest snížení alveolárního vaziva a elastinu |
| fyziologické | | nízké FEV1 fixovaná obstrukce dýchacích cest vysoce kolapsibilní dýchací cesty rychlý pokles plicních funkcí |
| odpověď na léčbu | | senzitivita na inhalační steroidy senzitivita na orální steroidy senzitivita na antileukotrieny náchylnost k toxicitě k SABA a LABA odpovídající na anti - IgE |
| prognostické faktory | ohrožení života | brittle astma téměř fatální astma benigní astma |
| | dlouhodobé výsledky | časté exacerbace náchylnost k CHOPNu remitující/relabující astma |

Obr. 2 Vazba základních patogenetických mechanismů k fenotypům astmatu

| Fenotypy astmatu a odpovídající endotypy | |
|---|--|
| alergické astma | eozinofilní zánět řízen Th2 reagující na steroidy reagující na specifickou alergenovou imunoterapii reagující na anti IgE reagující na anti IL-5 reagující na anti IL-4/IL-13 |
| intrinsic astma | eozinofilní neutrofilní spojené s autoprotilátkami /superantigeny reagující na steroidy rezistentní na steroidy |
| neutrofilní astma | aktivace odpovědi přirozené imunity abnormální recruitment HDAC2 (histon deacetylázy) zvýšené přežívání leukocytů rezistentní ke steroidům reagující na antioxidanta/antibiotika reagující na TNF alfa reagující na regulátory HDAC (histon deacetylázy) (theofylíny) |
| aspirin-senzitivní (intolerantní) | eozinofilní změna v metabolismu eikosanoidů/senzitivita na leukotrieny C4, D4 a E4 reagující na steroidy reagující na antileukotrieny |
| astma s excesivní remodelací | ztráta zánětu/excesivní remodelace abnormální EMTU (epiteliální-mezenchymální trofická jednotka) abnormality ASM (hladkých svalů dýchacích cest) defektní reparační mechanismus rezistentní na steroidy reagující na léčbu cílenou na hladké svaly dýchacích cest reagující na léčbu cílenou na MMP (matrix proteinázy) reagující na antiangiogenní léčbu |

V komentáři k jednotlivým endotypům je diskutováno zvláště astma alergické, intrinsic (neatopické), aspirin senzitivní a astma s rozsáhlou remodelací. Dále jsou dávány do souvislostí endotypy s genetikou astmatu a odpovědí na léčbu (beta agonisty, inhalačními kortikosteroidy, antibiotiky/antioxodancii a cílenou např. biologickou léčbu).

Novinky

Těžké astma reprezentuje 5–10% ze všech astmat a zůstává problematické onemocnění. I když byla rozpoznána řada heterogenních fenotypů, jejich imunopatologie zvláště v distálních dýchacích cestách a intersticiu, zůstává v podstatě nepoznána. Profesorka Sally Wenzel popisuje novou jednotku - **astmatickou granulomatózu (AG)**. Pomocí metody videem - asistované torakoskopické biopsie byly odhaleny změny v malých dýchacích cestách, které byly v souladu s astmatem (eozinofilie, hyperplazie pohárkových buněk), ale neočekávaně byly nalezeny instesticiální nenekrotizující granulomy. U těchto pacientů nebyla nalezena hypersenzitivní pneumonitida, ale 70 % případů udávalo osobní nebo rodinnou anamnézu autoimunitního onemocnění (autoimmune – like disease). Všechny 10 případů bylo léčeno orálními kortikosteroidy v dávce od 5–60 mg/ den po dobu i 20 let. Z těchto 10, šest pacientů bylo léčeno azathioprinem, jeden methotrexátem, jeden infliximabem a jeden kyselinou mykofenolovou. Touto léčbou mohlo dojít k úspěšné redukci dávek orálních kortikosteroidů na dávku 5 mg/den. Ačkoli astma není autoimunitní onemocnění (nejsou zde zvýšené žádné známé autoprotilátky) u některých klinických jednotek, jako je aspirin- exacerbované respirační onemocnění /AERD/ a v poslední době nosních polypů, byla nalezena asociace s tvorbou autoprotilátek. Astmatická granulomatóza překrývá rysy astmatu, autoimunity a granulomatozních nemocí, odpovídá lépe na cytotoxické a protizánětlivé agens než na vysoké dávky systémových steroidů. Skupina pacientů s AG byli pacienti s těžkým kortikodependentním astmatem, šlo převážně o ženy, nemoc byla charakterizována pozdním začátkem onemocnění a rodinnou anamnézou autoimunitního onemocnění. Dále byla nalezena nízká DLCO, disproporcionálně nízké FEF 25–75 %, persistentní krevní eozinofilie (≥ 200 na ml) a FENO větší než 30 ppb bez ohledu na systémové kortikosteroidy. Je potřeba provést další studie k poznání imunologických dějů a k rozvoji biomarkerů, které by mohly snadněji identifikovat toto nově popsané onemocnění (6).

V roce 2010 v časopise *Allergy* byl publikován článek prof. Foschino Barbaro MP et al, který navrhoval nový biologický fenotyp astmatu: **menopauzální astma** (7) Ženy mají snížené hladiny estrogenů, zvýšený výskyt neutrofilů ve sputu a IL 6 ve vydechovaném kondenzátu. Jelikož menopauzální astma je charakteristické převážně neutrofilním zánětem, sdílí některé charakteristiky fenotypu těžkého astmatu. Pacientky jsou často hospitalizovány a mají sníženou percepce astmatických symptomů. Ke kontrole astmatu je potřeba užití systémových kortikosteroidů (7). Menopauzální astma se vyskytuje u 18 % žen. Menopauza je hormonální stav, který je charakterizován vysokými hladinami folikulo stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) a nízkými hladinami estrogenu a progesteronu. Snížená koncentrace alespoň jednoho hormonu se nachází až u 80 % astmatických žen. Významně je vysoká hladina 17β estradiolu, který se zdá, že hraje klíčovou roli v začátku a nebo udržování menopauzálního astmatu u predisponovaných žen. Nová hypotéza o astmatu předpokládá, že pohlavní hormony modulují imunologických zánět. Redukce pohlavních hormonů je spojena se spontánní syntézou, uvolněním a působením řady zánětlivých cytokinů (7). Některé práce však upozorňují, že nárůst nově diagnostikovaného astmatu v menopauze je spojen s podáváním hormonální substituční terapie (HRT). Je uváděno až dvojnásobné riziko (8) a to především při podáváním estrogenů RR 2.3 (9). Hormonální faktory jsou také úzce spjaté s metabolickými faktory a s obezitou. Se stoupající vahou a snižující se fyzickou aktivitou stoupá inzulinová rezistence, což je hlavní riziko častých chronických onemocnění a rozvíjejícího se metabolického syndromu (10).

Závěr

Astma bronchiale je syndrom, který obsahuje řadu heterogenních typů. Již do roku 2006 je publikována řada prací, která se snaží na základě různých kritérií tyto typy klasifikovat. K jejich

definicím jsou používány termíny fenotypy, posléze ednotypy. Význam jejich určení je v lepším poznání patofyziologických, imunologických a dalších mechanismů, objevení biomarkerů (s preferencí neinvazivních metod), které by pomohly určit dané typy a individualizovat antiastmatickou léčbu.

Prof. Wahn a prof. Matricardi ve svém editoriale v JACI v roce 2012 připomínají, že současná doporučení jsou založená na uniformním terapeutickém přístupu, i když astma není homogenní nemocí. Proto je potřeba udělat pokroky v časně fenotypické charakterizaci astmatu, abychom se posunuli směrem k zlepšení kontroly, predikci a prevenci nemoci. To se týká nejen dětského astmatu o kterém pojednával zmíněný editorial (11). Z daného přehledu jsou vybrány typy astmatu, které jsou méně často zmiňované, ale často se v populaci vyskytují. Patří k nim: astma náchylné k exacerbaci, které se nachází u 40 % pacientů s těžkým astmatem, astma aspirinsenzitivní, který se nachází u 10 % dospělých s astmatem. Je nutno myslet na astma profesní s výskytem v 15 % astmat vzniklých v dospělosti a na neatopické astma, které se nachází u 1/3 dospělých a u poloviny astmatu v dětství (většinou ve vazbě na infekci). Je navrhován nový fenotyp menopauzální astma s výskytem 18 % v populaci. U těžkého astmatu byla popsána nová jednotka „astmatická granulomatóza“.

Literatura

1. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes, *The Lancet* 2006; 368, 9537: 804-813.
2. Anderson GP, Endotyping asthma: a new insights into key pathogenic mechanism in a complex, heterogenous disease, *The Lancet*, 2008; 372 (9643): 1107-1119
3. Lötvall J et al, Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within asthma phenotypes, *J Allergy Clin Immunol* 2010;127 (2): 355-360
4. Siroux V, Garcia-Aymerich J., The investigation of asthma phenotypes, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 393- 399
5. Agache I, Akdis C, Jutel M,& Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67: 835-846
6. Wenzel SE. et al, Asthmatic Granulomatosis. *Am J Rep Crit Care Med* 2012; 186 (6): 501-507
7. Foschino Barbaro MP et al, Menopausal Asthma :a new biological phenotype?*Allergy* 2010; 65: 1306- 1312
8. Kynyk JA et al, Asthma, the Sex Difference. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(1): 6-11
9. Romieu I at al, Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in th E3N cohort, *Thorax* 2010;65: 292-297
10. Mascali F et al. Respiratory health in women: from menarche to menopause. *Expert Rev Respir Med*, 2012, 6 (2): 182-202
11. Wahn U, Matricardi PM, Toward a definition of asthma phenotypes in childhood: Making a long way shorter? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 111-2.

Co by mělo být průběžně sledováno u dítěte s astmatem. Proč, jak a kým?

MUDr. Jiří Novák,
Alergologie a imunologie při ÚVN, Praha;

Co by mělo být průběžně sledováno u dítěte s astmatem. Proč, jak a kým?

MUDr. Jiří Novák, *alergologie a imunologie při ÚVN, Praha; <novakjjj@gmail.com>*

I. KLINICKÝ PRŮBĚH A VÝVOJ ASTMATU

Nejčastější forma astmatu u dětí je intermitentní, s příznivým průběhem. Je zvládnutelná odstraněním spouštěčů, úpravou životního prostředí a úlevovou léčbou. V případě skutečně perzistujícího astmatu však nemalé procento onemocnění hrozí nepříznivým vývojem směrem k těžšímu stupni (CAMPCS2). Přirozený vývoj astmatu, odrážející vznik plicní remodelace a vývoj plicních funkcí není farmaky ovlivnitelný (1, 2). Z tohoto důvodu je nezbytná komplexní péče, zahrnující i léčbu komorbidit a úpravu životního prostředí. Ukazatelem úspěšnosti terapie i prognózy astmatu je klinický průběh, vývoj plicních funkcí, přítomnost komorbidit a nežádoucích účinků léčby.

Akutní exacerbace

Informují o aktuální kontrole onemocnění i budoucím riziku. Při jejich sledování je klíčová úzká spolupráce praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) a případně i dětského lůžkového oddělení se specialistou.

Co a jak sledovat: Lékař řídící léčbu astmatu by měl mít podrobné informace o nálezech ošetřujícího lékaře při exacerbacích a reakci na léčbu. Nedostačuje vyjádření rodičů, že byli u pediatra a dostali např. Spiropent. Od specialisty zase PLDD potřebuje detailní zprávy, často i pokyny k léčbě akutních stavů.

Pochybení: Každodenní chybou je nedostatečné předávání informací mezi zúčastněnými lékaři. Časté jsou lakonické propouštěcí zprávy, které by měly obsahovat i pulsovou a dechovou frekvenci, SaHBO₂, ASTRUP, reakce na léky a na kyslík. Běžná jsou bezobsažná doporučení pediatrem k vyšetření. V průběhu léčby chybí informace o proběhlých exacerbacích a někdy třeba i minimální výstupy od specialistů. Nedostatek informací se nahrazuje přebytkem léků.

Tolerance tělesné zátěže. Námahou indukované astma (EIA – exercise induced asthma) je velmi častý projev astmatu, který může být větším problémem než klidové symptomy nebo méně četné exacerbace. Omezení dítěte v pohybové aktivitě vede často k sociálním komplikacím s vrstevníky, rodiči i učiteli, obzvláště pokud není EIA správně rozpoznáno a okolí poučeno. U ne zcela jednoznačných stavů je vhodné základní spirometrii doplnit bronchokonstrikčním testem (BKT) s 6 minutovým během a pozátěžovou spirometrií (3). Dnes doporučená 8 minutová zátěž je pro netréňované děti zcela nevhodná a pro dětské astmatiky nebezpečná. Jde o důležitý indikátor farmakoterapie. Pokud dítě nezvládá spirometrii, je vhodnější porovnat fyzikální nález na hrudníku před a po tělesné zátěži. Standardní zátěží je běh, ale obzvláště u malých dětí je možná i jiná, nenormovaná aktivita. Astmatické symptomy často vyprovokuje i živá hra se smíchem a dováděním. Zátěžové vyšetření není nahraditelné nepřímými provokačními testy. *Co a jak sledovat:* U anamnézy není snadná interpretace. Pozátěžový kašel jako jediný příznak EIA může vznikat až večer, po příchodu domů z běhání po venku a může přetrvávat i v noci. U opatrného dítěte, které zátěž předem přizpůsobuje možnému vzniku potíží, se EIA projeví jen sníženou výkonností. Některé dítě s EIA je nápadné jen zvýšeným pocením. Tyto stavy je nutné vždy prověřit BKT s co nejlepším technickým a metodickým provedením. Za signifikantní výsledek BKT volným během se považuje podle Zapletalova pokles plochy pod křivkou průtok objem nejméně o 20 %, za středně těžký bronchospasmus považujeme pokles o 30 % a více a za těžký nejméně o 50 % (3).

Pochybení: Falešně pozitivní diagnosa EIA u dítěte s nízkou zdatností je častá, vzácný není ani námahou provokovaný bronchospasmus (EIB) bez astmatu. EIA od nízké tělesné zdatnosti a podobných stavů odliší BKT během, od neastmatického bronchospasmu však nikoli. Diagnózy EIA a EIB v praxi často, bohužel, splývají.

Funkce plic

Měření plicních funkcí odráží růst plic u dítěte, jehož sledování je jedním z kritérií průběhu a léčby astmatu. Proto by každé dítě s průduškovým astmatem mělo mít nejméně 1 x za rok provedeno spirometrické vyšetření, obvykle je však třeba častěji. Pokud však pacient není schopen dokonalé volní koordinace dýchacích manévrů, spirometrie ztrácí na významu.

Co a jak sledovat: Základní spirometrické vyšetření má u astmatika zahrnovat: vitální kapacitu plic (VC, FVC), vteřinovou vitální kapacitu (FEV_1), křivku průtok-objem s vynesemím maximálních výdechových rychlostí ($MMEF_{25,50,75}$), plochu pod křivkou A_{ex} a středovou výdechovou rychlost $MMEF_{25-75}$ (3). Bronchomotorické testy jsou pro diagnosu astmatu velmi cenné, avšak jenom tehdy, pokud jsou standardně provedeny. Spirometrické hodnoty jsou vzájemně provázány. Maximální výdechové rychlosti nezávisí jen na úsilí při výdechu, ale i na správnosti výsledku měření vitální kapacity, kterému někdy chybně nepředchází maximální nádech.

Pochybení: Nesprávné provedení a hodnocení spirometrie je zbytečnou, ale velmi častou příčinou falešně pozitivní diagnózy astmatu. Zralost dítěte pro spirometrii nastává v širokém rozmezí mezi 4 – 7 lety života, výjimky jsou časté.

„Nedofouknutí“ celé vitální kapacity křivku „průtok – objem“ znehodnocuje. Pokud se FVC falešně vzdaluje hodnotě 100 %, nelze průměrné hodnoty maximálních výdechových rychlostí očekávat. Tato skutečnost má zásadní význam při porovnávání více křivek u bronchodilatačních i konstričních testů. Jsou-li tedy hodnoty maximálních výdechových rychlostí vyneseny z různých křivek s nestejnou vitální kapacitou, srovnání jejich hodnot nedává smysl. Jde o velmi častou chybu při jejich hodnocení.

FENO

Vyšetření frakcionovaného oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu je pomocné vyšetření, které by mělo vypovídat o přítomnosti eosinofilního zánětu průdušek. Protože vyšetření není citlivé na neeosinofilní astma, k diagnostice astmatu se nehodí. Navíc jsou k dispozici údaje, že výpověď FENO má pro eosinofilní astma velmi nízkou specifitu. Tzv. zvýšené hodnoty, až do několikanásobků udávaných normálních hodnot FENO, se často objevují při běžném vyšetřování nejen u atopiků bez astmatu, ale i u jedinců bez atopie a také u osob zcela zdravých. Spíše než k diagnostice astmatu se zvažuje jeho využití, při indexaci s leukotrieny v moči, pro rozlišení jeho typu, a tím i způsobu léčby astmatu u dětí. Tedy u řádně postavené diagnózy a kontrolní léčby stanovené podle kontroly onemocnění by vyšetření sloužilo k nápovědě, zda léčit inhalačními kortikosteroidy nebo antileukotrieny.

Co a jak sledovat: Hodnoty FENO by u konkrétního pacienta neměly být porovnávány s tzv. populačními normami, ale s nejlepšími osobními hodnotami. U některých jedinců by potom mohly být doplňujícím, pomocným kritériem kontroly astmatu.

Pochybení: Falešná pozitivita FENO je v ČR častou a zbytečnou příčinou nesprávného stanovení diagnózy astmatu, neméně tak neindikované kontrolní léčby astmatu a zbytečného zvyšování dávek inhalačních kortikosteroidů.

FENO není stanoveným kritériem pro diagnostiku astmatu ani indikátorem terapie (GINA). Nejde o opomenutí tvůrců konsenzu GINA ani nedostatečné ekonomické možnosti západní společnosti. Zdrženlivý postoj k významu FENO má např. Americká akademie pro alergii, astma a imunitu.

II. KOMPLIKACE Z KOMORBIDIT ASTMATU

Průduškové astma se i u dětí sdružuje s dalšími nemocemi, komorbiditami, jejichž výskyt je pravděpodobnější než u dětí bez astmatu.

Rhinosinusitis

Některé patogenetické mechanismy astmatu a chronické rhinitis (rhinosinusitis) mohou být společné, a tím i některé způsoby jejich léčby.

Co a jak sledovat: Sekreci z nosu a jeho průchodnost jako indikátory zánětu nosní sliznice. Děti si na sekreci a dýchání ústy snadno zvyknou a rodiče tento stav často bagatelizují.

Pochybení: Nevyužívání rhinoendoskopického vyšetření.

Přehlížení omezené nosní průchodnosti s následným dýcháním ústy je jednou z nejčastějších chyb, které mohou vést k dalším komplikacím. Inhalování vzduchu neklimatizovaného v nosních dutinách má negativní dopad na onemocnění DCD.

Obezita

V posledních letech přibýly důkazy o patofysiologickém provázání obezity a průduškového astmatu. Obézní jedinci mají nejen větší dispozici k astmatu samému, ale i k astmatu těžkému.

Co a jak sledovat: Pravidelné sledování vývoje tělesné hmotnosti u dětského astmatika se zápisem do tabulky.

Pochybení: Neobjasnění významu obezity rodičům pacienta. Nediagnostikování Cushingova syndromu z nadbytku IKS.

Syndrom spánkové apnoe

U dětí často opomíjený nebo bagatelizovaný stav, pro který platí většina pravidel jako v medicíně dospělých.

GERD

Oboustranná potenciace astmatu a gastroesofageální refluxové nemoci je častá. Na 12. Setkání lékařů ČR a SR proto je předmětem zvláštního sdělení.

Atopický ekzém

Včasné stanovení diagnózy atopického ekzému a jeho léčba jsou důležitou složkou terapie astmatu. Zánět kůže při ekzému není jenom problémem povrchu těla. Je součástí systémové imunitní poruchy.

Co a jak sledovat: Děti s ekzémem zvat pravidelně na kontroly.

Pochybení: Nepřiměřená obava z kortikosteroidů s kožní aplikací vede často k utrpení pacienta ze svědění a k poruchám spánku. Škrábání je jedním z mechanismů zhoršování nemoci. Paradox při srovnání s nadužíváním inhalačních KS je až nepochopitelný.

Alergie

Časné sensitizace nebo dokonce časné polyvalentní alergie jsou závažným prognostickým ukazatelem u astmatu, stejně jako sensitizace mnohočetné.

Co a jak sledovat: Jednotlivé alergie se u dítěte objevují postupně, v průběhu jeho vývoje. Proto by anamnestický screening alergií měl být prováděn téměř při každé návštěvě u lékaře. Přibližně 1 x za 2–3 roky by měly být provedeny kožní testy metodou prick, případně výběrové vyšetření hodnot specifických IgE. Positivní výsledky nejsou často provázeny jakýmkoli onemocněním a negativita bývá někdy také falešná. Vyšetření má tedy pro alergická onemocnění nízkou spe-

cificitu a nemá ani dostatečnou sensitivitu. Přesto však, bohužel, není v praxi schůdné vyšetření specifickými provokačními testy.

Pochybení: Nesprávné závěry vyšetření na alergické onemocnění jsou často zbytečné a mohou mít dlouhodobý dopad na život pacienta. Alergenová sensitizace bývá někdy mylně s alergií ztotožňována.

Volba nevhodných kopíček pro kožní testy. Zejména u malých dětí dochází k nepřesným výsledkům s lancetami Stallerpoint ve smyslu falešné positivity. Přesnější výsledky je možné získat kovovými kopíčky ALK lancet.

III. PŘIMĚŘENOST LÉČBY

Během téměř dvacetileté edukace lékařů, zaměřené na léčbu a diagnostiku astmatu, dochází v ČR vedle nesporných úspěchů současně k extrémnímu přeléčování a přehnanému diagnostikování dětských astmatiků (4,5). Pro většinu lékařů edukovaných školiteli ČIPA a ČSAKI je příznačné pravidelné porušování doporučení k léčbě astmatu. V poslední době je úplně běžné i ordinování fixní kombinace IKS + LABA v rozporu s doporučeními pro dětský věk, a to dokonce i u dětí do 5 let života (4,5). Ze všech konsenzů vyplývá, že děti mají být v naprosté většině léčeny monoterapií IKS, případně antileukotrieny. Kombinace IKS s LABA přicházejí v úvahu, až pokud se astma po IKS nelepší. Dětem do 5 let není kombinace IKS + LABA doporučena žádným konsenzem.

K nesprávně stanoveným diagnózám astmatu a tím i k nevhodné terapii dochází v ČR asi u poloviny takto označených dětí (4). Nejčastěji jde o opakované respirační infekce, neastmatické obstrukční bronchitidy, nízkou tělesnou zdatnost a protrahovanou bakteriální bronchitis.

Co a jak sledovat: Přiměřenost léčby by měla být, při zachování individuálních zvláštností, volně srovnatelná s indikacemi a dávkováním dle posledního konsenzu GINA (6, 7) a ICON (8). Za nízké, a tedy zdaleka nejčastěji vhodné dávkování se v současnosti doporučuje u dětí do 12 let 100 ug IKS denně (budesonid BUD, beklometason BDP nebo flutikason FP). Doporučení ČIPA bývá zpravidla inovováno s takovým zpožděním, že poslední verze může být i více let zastaralá ve srovnání se svou „předlohou“ – každoročně aktualizovaným konsenzem GINA. V současnosti je nejvýznamnější dokument ICON, vytvářený pouze dětskými specialisty, který však nezachází ve všem do dostatečných podrobností.

Pochybení: Nesprávně volená léčba antiastmatiky je v ČR podstatně častější než řádně indikovaná. Z analýzy dětských astmatiků v ČR vyplývá, že z 221 dětí s pravidelnou kontrolní léčbou astmatu byla její indikace v souladu s kritérii GINA jen u 1/3 dětí ze souboru takto léčených. Volba mezi monoterapií IKS a kombinací IKS + LABA odpovídala kritériím GINA u 1/10 dětí, kombinace IKS + LABA byla správně indikována u 2 dětí ze 128. 9/10 dětí mělo monoterapii IKS předávkovanou, zatímco 1 dítě (1 %) poddávkovanou. Při uvedeném nadužívání farmakoterapie měla 1/3 dětí nevyhovující inhalační systém, techniku inhalací nebo compliance. Vhodná úprava domácího prostředí se zřetelem na spouštěče astmatu nebyla prakticky doporučována (4). Celkový objem preskripce IKS je v ČR 9 x větší než by odpovídalo doporučení GINA (6,7).

IV. MONITOROVÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ANTI-ASTMATICKÉ LÉČBY

Nežádoucí účinky z předávkování IKS hrozí u dětí více než u dospělých. Jednou z příčin velmi těžkých komplikací léčby IKS bylo v souboru 27 dětí nepřizpůsobování dávek ploše těla nebo alespoň hmotnosti dítěte. Absorbce inhalačních kortikosteroidů je podstatně větší u intermitentního či lehkého astmatu s plícemi bez chronických změn než u těžších forem (9). Proto největší riziko systémových účinků IKS hrozí u intermitentních nebo zcela neaktivních forem onemocnění, tedy právě tam, kde bývá léčba našich dětských pacientů nejčastěji vedena

nesprávně. Doporučené dávky pro vedení léčby dětského astmatu bývají v ČR dodržovány spíše výjimečně, častěji jsou několikanásobně převyšeny. V našich materiálech nebývá uváděno, že základní dávkování pro dětské astmatiky je 100 ug BUD, BDP či FP denně (10). Je otázkou do diskuze, kdo monitoruje pediatrické funkce v případě ošetřování dítěte specialistou pro dospělé.

Co a jak sledovat:

U dítěte s průduškovým astmatem, léčeným od dávky 200 ug IKS/den má být pravidelně sledováno:

Růstová rychlost, výška, váha

Funkce nadledvin

Kostní mineralisace

Psychický stav dítěte

Dle dávek a individuální dispozice glukosová tolerance, TK, oční a kožní vyš.

A) RŮST

Opoždění tělesného růstu je častým důsledkem léčby inhalačními kortikosteroidy. Dřívější jednoznačné názory o přechodném charakteru růstové poruchy při léčbě IKS s následným růstovým urychlením (catch up) a nutným vyrovnáním růstové ztráty se ukázaly jako chybné. Klíčovou studií, o kterou se takovéto názory opíraly, byla studie Agertoftové a Pedersena. Právě tato práce však jeví zásadní metodické nedostatky (11). V současnosti jsou k dispozici studie, které ukazují na riziko trvalého růstového opoždění, nastávající u určitých skupin předškolních dětí při medikaci propionátem flutikasonu v dávkování 2 x 88 ug (12). U školních dětí bylo klíčovou studií CAMPCS2 prokázáno malé, ale průměrné zbrzdění růstu ještě při medikaci budesonidem v dávce 2 x 200 ug denně. Ze studie START vyplývá dlouhodobé růstové opoždění již při budesonidu Turbhaler dávkovaném 200 ug denně.

Měření a hodnocení růstu.

Tělesný vzrůst stojícího dítěte se měří stadiometrem, u kojenců v bodymetru (korýtko)

Porucha růstu ve smyslu retardace je definována tělesnou výškou dítěte pod 3. percentilem. Česká populace má být hodnocena podle našich růstových grafů SZÚ, UK PŘ.F, P. Bláha J. Vignerová 2004 ze VI. Celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže 2001 (13).

Růstová rychlost při léčbě IKS

Při léčbě IKS sledujeme, zda nedochází ke snížení růstové rychlosti. Jde o růstovou rychlost dítěte pod 25. percentilem pro daný věk, vypočtenou ze dvou měření růstu nejméně v půlročním intervalu. K výpočtu růstové rychlosti se užívají tabulky či percentilové grafy růstové rychlosti dle Tannera (14). Orientačně je možný odhad růstové rychlosti podle růstových grafů SZÚ z r. 2004, kdy za její snížení lze považovat pokles v růstovém grafu o více než jedno pásmo (15).

Predikční výška

U jedinců blížících se ukončení růstu nebo po jeho ukončení se sleduje dosažení předpovězené výšky. Předpověď ukončené tělesné výšky (dospělé výšky) se počítá ze součtu výšky matky a otce, u chlapců je navýšený o 13 cm a u děvčat snížený o 13 cm, s následným dělením dvěma.

Predikční dospělá výška pro chlapce = (Výška otce + výška matky + 13 cm) : 2

Predikční dospělá výška pro dívky = (Výška otce + výška matky - 13 cm) : 2

B) MINERALIZACE KOSTÍ

Poruchy kostní mineralizace ve smyslu osteoporózy v důsledku léčby inhalačními kortikosteroidy jsou časté. V ČR byla ultrasonometricky a densitometricky DXA potvrzena osteoporóza u 18 % z 566 dětských astmatiků, léčených IKS od dávky 200 ug denně. Astmatici bez IKS tyto nálezy neměli. Zlepšení po redukci dávek IKS nebo jejich nesteroidní náhradě svědčilo pro glukokortikoidy indukovanou osteoporózu (GIO), (16, 17). V americké studii CAMP byl zjištěn významný pokles BMD po léčbě budesonidem 2x200 ug u adolescentních chlapců. Individuální variabilita u GIO je takového stupně, že nelze spolehlivě bezpečnou dávku IKS pro kost stanovit. *Co a jak sledovat:* Vyšetření kostní density (BMD) se standardně provádí densitometricky dvou-energií absorpciometrií (DXA) anebo kvantitativní ultrasonometrií (QUS). Hodnotící lékař musí mít zkušenosti s vyšetřením u dětí. Dávka záření při DXA je asi 1/10 dávky při RTG plic. Kostní ultrasonometrie je velmi cenné vyšetření, pokud je prováděno specialistou.

Indikace vyšetření BMD: Kostní densita by měla být vyšetřena u všech dětí s dávkováním IKS 200 ug denně a více. Zvýšené riziko jeví inhalace flutikasonu ve formě MDI přes nástavec u dětí s lehkým nebo intermitentním stupněm astmatu. Druhou skupinou indikací vyšetření BMD u dětského astmatika jsou další rizikové faktory osteoporózy.

Možné chyby a omyly: Nepodporování dítěte v pohybu, zbytečné omluvenky na tělesnou výchovu, neléčení zátěžových potíží. Nesuplementování příjmu vitamínu D a kalcia.

Pro hodnocení DXA i QUS je nezbytný pediatrický software. Výsledky musí být vyjádřeny jako Z - score, nikoli T - score. Zkresluje je také urychlení či zpomalení dospívání, tělesného vývoje a malá či velká síla kostí.

C) NADLEDVINY

Astmatik léčený IKS je ohrožen supresí nadledvin

Subklinická hypofunkce může nastávat již od nízkého dávkování IKS. Frekvence výskytu suprese nadledvin při léčbě IKS závisí na dávkování. Život ohrožující Addisonské krize byly zjištěny nejčastěji (byť vzácně) u denních dávek 500 ug IKS a více, také však u 400 ug denně. Těžké hypofunkční stavy nastaly někdy i při dávkování 200 ug denně. Z inhalačních kortikosteroidů byla převážná většina adrenálních insuficiencí způsobena flutikasonem. Individuální citlivost na exogenní kortikosteroidy je značná a závisí na více faktorech.

Co a jak sledovat: Screening funkce nadledvin se provádí vyšetřením ranního kortisolu v krevním séru, které má značnou přirozenou, i individuální variabilitu. Orientačně se doporučují opakované kontroly osy HPA při hodnotách kortisolu v rozmezí 150–300 nmol/l, zátěžová substituce při hodnotách nižších než 100 nmol/l. Přesnější je vyšetření odpadu volného kortisolu v moči/24 hod. ev. další metody (ACTH, DHEA-S, CRF). Pacienta suspektního z adrenální suprese je třeba předat endokrinologovi a dohodnout s ním další postupy (19).

Možné chyby a omyly: Nediagnostikování adrenální hypofunkce. Opomenutí substituce při zátěži u prokázané suprese osy HPA. Vzhledem k diurnálním výkyvům adrenální funkce je důležitá doba odběru se standardizací od 8 do 9 hodin ráno.

D) PSYCHICKÝ VÝVOJ, CHOVÁNÍ

K maximálnímu výskytu psychických poruch při léčbě IKS dochází ve věku do 10 let. Podle švédského průzkumu inhalační kortikosteroidy způsobují nejčastěji agresivitu, excitabilitu, hyperaktivitu, neklid a změny nálady. Bývají zaznamenány i poruchy koncentrace, nespavost a nekorigované chování. Jiné práce upozorňují na deprese, euforie a mánie (18). Léčba některými antihistaminiky,

včetně (levo)cetirizinu, způsobuje často únavu, ospalost a zhoršení školního výkonu.

Co a jak sledovat: Sociální vztahy dítěte, školní prospěch, chování v rodině. Dítě nedostatečně se projevující navenek ještě nemusí být bezproblémové. Po redukci dávek IKS se psychické symptomy zlepšují.

Možné chyby a omyly: Anamnéza bez hodnocení stavu psychiky u dítěte s IKS. Nebo neuropsychické poruchy jsou u dítěte zaznamenány, avšak nejsou přičteny léčbě IKS.

ZÁVĚR

Otázka, kdo a jak má vyšetřovat dítě na nežádoucí účinky antiastmatické léčby nebyla při všeobecné bagatelizaci této problematiky v ČR řešena. Běžné pravidlo, že za léčbu odpovídá ordinující lékař, naráží na otázku jeho dovedností a kompetencí. Obzvl. při dnes stále častější péči nepediatrů o děti. Je zde i otázkou „pediatrické vybavení“, např. růstové grafy, hodnocení vyšetření hormonů v krvi, bodymetr-korýtko apod. Hodnocení kostní mineralizace u dětí nejsou ovšem zvyklí provádět ani pediatři. Monitorování nežádoucích účinků IKS je jedním z velkých dluhů v doškolování lékařů.

Literatura:

1. The Childhood Asthma Management Program Research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New Engl J Med.* 2000; 343: 1054-1061.
2. Guilbert TW, Morgan JW, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114, 1282–1287.
3. Zapletal A. Funkce plic u dětí a mladistvých – vyšetřování a interpretace. In: *Astma a alergie z různých pohledů. 4. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli. 2005. HRG, Litomyšl.*
4. Novák J. Výsledky analýzy léčby dětského astmatu v České republice. *Supplementum, 12. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli. 2013. HRG Litomyšl.*
5. Novák J. Otázky o dětském astmatu. *Alergie* 2011; 13 (4), 157–161.
6. Global Strategy for the diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Under5_2009CorxAug11.pdf
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
8. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Position paper. *Allergy* 2012; DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x. (*Allergy* 2012; 67 (8):976–97).
9. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část VI. Farmakokinetika a farmakodynamika inhalačních kortikosteroidů. *Alergie* 2008; 1: 1–8.
10. Novák J. Dopis redakci. *Alergie* 2012; 14 (4), 300.
11. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část II. Inhalační kortikosteroidy, astma a růst. *Alergie* 2007; 1: 20–310.
12. Guilbert TW., Mauger DT., Allen DB et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 956–63.
13. Bláha J, Vignerová J. a kol. VI. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. *Čes. Slov. Pediat.* 2003, 58 (12), 776–770.
14. Tanner JM et al. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170).
15. Lebl J, Janda J a kol. *Klinická pediatrie. Galén 2012, Praha 5.*

16. Novák J., Bayer M., Palička J. Osteoporosis and its therapy in children treated for asthma. *J Allergy Clin Immunology*, 2006, 117:94.
17. Novák J., Bayer M., Derner V. Effects of inhaled fluticasone propionate on bone mass in children treated for asthma. XV. World Congress of Asthma. Buenos Aires. Monduzzi Editore. 1999; 129–134.
18. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část I. Inhalační kortikosteroidy a kúra nadledvin. *Alergie* 2006; 4: 299–310.
19. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část III. Nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů na oči, kůži, psychiku a metabolismus. *Alergie* 2006; 4: 299–310.

Lehké pořízení s těžkým astmatem

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD.
Klinika TRN FN a LF UK v Plzni

Lehké pořízení s těžkým astmatem

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD.

Klinika TRN FN a LF UK v Plzni

Přednáška pojednává – na pozadí konkrétní ilustrující kazuistiky – o dostupných možnostech léčby skutečně těžkého astmatu. Za skutečně těžké (tzv. SRA – severe refractory asthma) je považováno astma, k jehož kontrole nestačí běžně doporučovaná maximální léčba, spočívající dnes především v kombinaci vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících betamimetik. K léčbě těchto nemocných je pak zaváděna dlouhodobá systémová kortikoterapie se všemi nežádoucími důsledky, přičemž u některých astmatiků ani tato léčba nevede ke kontrole jejich nemoci.

Jsou uvedeny četné terapeutické možnosti, jak nutnosti systémové kortikoterapie u nemocných s těžkým astmatem předejít, zabránit nebo ji minimalizovat – s tím, že jsou konkrétně uvedeny především v ČR reálně dostupné alternativy, jimiž jsou: technicky zdokonalené inhalační systémy, nová generace inhalačních kortikosteroidů, možnosti odstranění steroidní rezistence (nizkodávkový teofylin, nortriptylin, vysokodávkové i.m. steroidy), nová role makrolidů a antileukotrienů, léčebný potenciál léků zaváděných pro CHOPN (tiotropium, indakaterol, roflumilast), anti-IgE léčba, metoda bronchiální termoplastiky, potenciální role imunosupresiv a biologické anti-tumor necrosis factor (TNF) léčby a použití antimykotik.

Kazuistika dokladuje význam individualizace léčby, založené nejen na podrobné charakteristice (fenotypizaci) konkrétního astmatika, ale i na vztahu lékař-pacient.

Nový doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci (Fenotypová léčba CHOPN)

Vladimír Koblížek, Jan Chlumský, Vladimír Zindr,
Jana Satinská, Vratislav Sedlák, Kateřina Neumannová,
Jaromír Zatloukal, Šárka Prachařová – Expertní skupina
ČPFS

Nový doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci (Fenotypová léčba CHOPN)

Vladimír Koblížek, Jan Chlumský, Vladimír Zindr, Jana Satisnká, Vratislav Sedlák, Kateřina Neumannová, Jaromír Zatloukal, Šárka Prachařová – Expertní skupina ČPFS

Jak je známo, každý člověk je jiný, a tak rovněž mezi pacienty s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) mohou být značné rozdíly. Přístup k diagnostice a léčbě CHOPN se významně změnil v souvislosti s vydáním revidovaných doporučení GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) v prosinci roku 2011,¹ na které navázalo vytvoření Doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN Sekcí bronchiálních obstrukcí České pneumofyzikologické společnosti.² Při diagnostice a klasifikaci CHOPN tedy hodnotíme nejen míru bronchiální obstrukce (funkční vyšetření), ale také přítomnost symptomů a riziko exacerbací. Zajímáme se rovněž o komorbidity (ischemická choroba srdeční, kardiální selhávání, fibrilace síní, anemie, diabetes mellitus, vředová choroba, plicní karcinom, deprese, kachexie, osteoporóza, spánkové poruchy dýchání) a mnohočetné rizikové faktory, zejména o nikotinismus (ať již současně přítomný nebo v anamnéze) a míru znečištění prostředí, ve kterém se jedinec běžně pohybuje (bydliště, profesní expozice).

Na základě přítomnosti specifických příznaků se vyděluje několik základních fenotypů CHOPN (tabulka 1), které se mohou vzájemně překrývat a vyvíjet se v čase. Algoritmus postupu k určení fenotypu CHOPN u konkrétního pacienta na základě zhodnocení anamnézy a výsledků funkčních, popřípadě laboratorních či zobrazovacích vyšetření, je znázorněn na obrázku 1.

Základem léčby všech nemocných s CHOPN je **eliminace rizik** (kouření, profesionální expozice apod.); všem symptomatickým pacientům s CHOPN by měla být podána **paušální léčba, která představuje druhý krok v terapii stabilní CHOPN**, viz obr 2. Ta spočívá v aplikaci bronchodilatací s krátkodobým účinkem (SABA a/nebo SAMA) dle potřeby, a především v užívání bronchodilatací s dlouhodobým účinkem (LABA a/nebo LAMA). Současně by se pacienti měli věnovat rehabilitaci/aerobní aktivitě, měli by být očkovaní proti chřipce a pneumokoku a měly by být léčeny jejich komorbidity. Důležité je rovněž neopomenutí edukace, tréninku inhalačních technik, sledování compliance léčby a zdravý životní styl.

Třetím krokem v terapii pacientů s CHOPN je **fenotypově cílená léčba**. Například u pacientů s bronchitickým fenotypem a s fenotypem CHOPN a bronchiektáziemi je vhodné k eliminační a paušální léčbě zařadit terapii inhibitory PDE-4 (nemocní s častými exacerbacemi a $FEV_1 < 50$ % náležité hodnoty), mukolytiky či antibiotiky (zejména u pacientů s bronchiektáziemi) a užití specifických rehabilitačních pomůcek. U nemocných s emfyzematickým fenotypem pak mohou být prospěšné pneumochirurgický, popřípadě bronchoskopický volumredukční výkon (LVRS, BVR), bulektomie, eventuálně transplantace plic; u těchto pacientů má své místo také léčba teofylinem, popřípadě substituce α_1 -antitrypsinu při jeho deficitu. Způsoby léčby doporučené pro tyto i další fenotypy jsou shrnuty na obrázku 3.

Posledním stupněm v léčbě CHOPN je terapie respiračního selhávání a péče o terminální stavy. Zde se uplatňuje dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT), v některých případech může být přínosná i neinvazivní ventilační podpora (NIVP). U některých pacientů lze zvážit provedení již zmíněných volumredukčních výkonů, bulektomie či transplantace plic; v terminálních stadiích má své místo paliativní léčba.

Skutečným pilířem farmakoterapie CHOPN zůstává inhalační léčba, která se dle nového návrhu Doporučeného postupu ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN rozděluje do skupin: LABA (formoterol, salmeterol), U-LABA (např. indakaterol), LAMA (aklidinium) a U-LAMA (např. tiotropium, glykopyrronium)⁴. Ve studii Laubeho a spol. přitom bylo zjištěno, že chyby při inha-

laci léčivých látek dělá 76 % pacientů užívajících inhalační aerosoly a okolo 50 % nemocných užívajících dechem aktivované aerosoly, 4–94 % pacientů užívá špatně práškové formy inhalačních léků a 25 % nemocných nikdy neabsolvovalo nácvik inhalace.³ Příčinami nízké adherence mohou být nedostatečná edukace či neposkytnutí informací, jejich nepochopení, zapomenutí či postupná modifikace a chybění kontroly. Před výměnou jednoho léku za druhý z důvodu jeho domnělé nedostatečné účinnosti se doporučuje překontrolovat správnost inhalační techniky. Všechny inhalační systémy jsou podobně účinné, pokud se používají správně, a každý z nich má své uplatnění. Ne všechny inhalační systémy však jsou vhodné pro každého pacienta: při obtížích s hlubokým výdechem a silným nádechem nejsou vhodné práškové formy, při špatné koordinaci pohybu ruky a nádechu nejsou vhodné aerosolové inhalátory (pMDI), u nemocných s narušenou jemnou motorikou nejsou vhodné kapslové inhalátory. U málo spolupracujících pacientů jsou vhodné pouze spacery či nebulizace. Nejvýhodnější je, pokud má pacient všechny své inhalátory stejného typu a maximálně dva současně.

Optimální léčba nemocných s CHOPN vyžaduje individualizovaný a multidisciplinární přístup zaměřený na pacientovy symptomy, potřeby a přání. Musí zohledňovat osobní, sociální a kulturní faktory každého nemocného (tzv. personalizovaná medicína). Měla by pokrývat všechny aspekty tohoto multiorgánového syndromu a současně i systémové dopady a asociované komorbidity. K jejímu naplnění je třeba do integrovaného systému péče zahrnout nejen ošetřujícího pneumologa či zdravotnická zařízení, ale i rodinu nemocného, jeho praktického lékaře, fyzioterapeuta, psychologa, nutricionistu a zejména samotného pacienta. Hlavními složkami terapie jsou eliminace rizikových faktorů, paušální terapie zaměřená na redukci symptomů a dopadů onemocnění a fenotypická léčba. Nezbytným předpokladem je partnerský vztah pacienta a lékaře a nikdy nekončící edukace a trénink. Pokud onemocnění dospěje do terminální fáze je na místě ještě více prohloubit partnerský vztah a včas rozhodnout o limitech další péče.

Literatura

1. GOLD Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, <http://www.goldcopd.org>
2. www.pneumologie.cz
3. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308–31.
4. www.pneumologie.cz

Využití airway clearance techniques u nemocných s poruchou expektorace spojenou s oslabením dýchacích svalů

Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D.
Katedra přírodních věd v kinantropologii,
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury,
Univerzita Palackého

Využití airway clearance techniques u nemocných s poruchou expektorace spojenou s oslabením dýchacích svalů

Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D.

Katedra přírodních věd v kinantropologii, Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého

Oslabení nádechových nebo výdechových svalů může způsobovat problematickou a neefektivní expektoraci, která může být spojena se stagnací bronchiální sekrece a s dalšími komplikacemi zdravotního stavu pacienta. Porucha expektorace může být spojena nejen s oslabením svalové síly dýchacích svalů (např. nervosvalová onemocnění, stp. operací v oblasti hrudního koše a břišní dutiny, postižení centrálního nebo periferního nervového systému, funkční poruchy pohybového systému), ale také s onemocněním dýchacího systému (např. chronická obstrukční plicní nemoc, bronchiektázie, bronchitida, bronchopneumonie, cystická fibróza) [5]. V rámci fyzioterapie je možné využít techniky pro usnadnění expektorace, které jsou označovány jako techniky hygieny dýchacích cest – airway clearance techniques. U nemocných můžeme aplikovat techniky bez pomůcek nebo s dechovými pomůckami. Mezi techniky používané v rámci respirační fyzioterapie bez pomůcek patří autogenní drenáž, aktivní cyklus dechových technik, vibrační techniky, posturální drenáž a poklepy hrudníku. Posturální drenáž a poklepy hrudníku jsou však techniky, které nejsou už v dnešní době tak často používané pro velké množství kontraindikací a pro efektivnější účinek aktivních technik. Pro usnadnění expektorace je možné využít také dechové pomůcky. Tyto pomůcky zařazujeme do instrumentálních technik respirační fyzioterapie. Mezi nejčastěji indikované pomůcky patří RC-Cornet, Flutter, Acapella, Threshold PEP, Thera-PEP a Pari PEP S-System [4,5,6].

U nemocných, u kterých se ale vyskytuje výrazné oslabení dýchacích svalů (hodnota inspirační kapacity je nižší než 2,5l; vrcholová výdechová rychlost je nižší než 2,7l/s; vrcholová výdechová rychlost při kašli je nižší než 270l/min; maximální výdechový ústní tlak je nižší než 60cmH₂O), nejsou výše uvedené techniky většinou již tolik účinné a je nutné využít další techniky respirační fyzioterapie – glosfaryngeální dýchání, využití ambuvaku pro podporu dostatečného nádechu, manuální stlačení hrudníku během výdechu a mechanickou přístrojovou podporu.

Mechanická přístrojová podpora je neinvazivní technika, která usnadní nádechovou i výdechovou fázi kašle pomocí střídání pozitivního inspiračního a negativního expiračního tlaku, což je označováno jako mechanická insuflace a exsuflace (MI-E – mechanical insufflation and exsufflation). V České republice je možné využít přístroj CoughAssist, který lze aplikovat pomocí obličejové masky nebo náústku. CoughAssist lze využít pro usnadnění expektorace také u nemocných s tracheostomií. Přístroj má i vibrační účinek, který napomáhá snazšímu odlepení hlenů ze stěn bronchů. Účinek mechanické přístrojové podpory na zlepšení posunu sekrece v dýchacích cestách, na efektivní expektoraci a předcházení vzniku atelektázy byl prokázán v řadě studií. Výhodou mechanické přístrojové podpory je možnost jejího využití i v domácím prostředí [1, 2, 3, 7].

Techniky respirační fyzioterapie by měly být nedílnou součástí léčby při poruchách expektorace. U nemocných s poruchou expektorace je vždy důležitá mezioborová spolupráce, zejména lékaře, fyzioterapeuta a zdravotní sestry. Léčba a volba jednotlivých postupů by měla být na podkladě výsledků vyšetření, tak aby mohla být cílena na konkrétní obtíže pacienta.

Literatura:

FAUROUX, B., GUILLEMOT, N., AUBERTIN, G., NATHAN, N., LABIT, A., CLEMENT, A., LOFASO, F.: Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest*, roč. 133, 2008, č.1, 161–168.

CHATWIN, M.: How to use a mechanical insufflator-exsufflator „cough assist machine“. *Breathe*, roč. 4, 2008, č. 4, 321–325.

CHATWIN, M., ROSS, E., HARTM N., NICKOL, A. H., POLKLEY, M. I., SIMONDS, A. K.: Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *European Respiratory Journal*, roč. 21, 2003, č. 3, 502–508.

NEUMANNOVÁ, K., KOLEK, V., ZATLOUKAL, J., KLIMEŠOVÁ, I.: *Asthma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc – možnosti komplexní péče z pohledu fyzioterapeuta – Praha Mladá fronta a.s., 2012.*

PRYOR, J. A., PRASAD, S. A.: *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002.*

SMOLÍKOVÁ, L., MÁČEK, M.: *Respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace. Brno, Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2010.*

WINCK, J. C., GONCALVES, M. R., LOURENCO, C., VIANA, P., ALMEIDA, J., BACH, J. R.: Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest*, roč. 126, 2004, č. 3, 774–780.

Imunitní odezva na virové infekce respiračního systému

Jan Krejsek, Ústav klinické imunologie a alergologie,
LF UK a FN Hradec Králové

Imunitní odezva na virové infekce respiračního systému

Jan Krejsek, Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Dýchací soustava člověka je z principu svého fungování vystavena obrovskému množství podnětů. Mezi těmito podněty mohou být neškodné složky životního prostředí. Zahrnují však nepochybně škodlivé podněty, zejména nejrůznější xenobiotika přítomná ve vdechovaném vzduchu a infekční agens. S ohledem na mikrobiální bezpečnost soudobé potravy lze dýchací soustavu považovat za převládající vstupní bránu pro infekční agens. Do obranných reakcí se zapojují všechny buněčné struktury dýchacích cest. Dnes již nemůžeme redukovat naše představy o ochraně dolních dýchacích cest pouze na imunitní systém označovaný jako BALT. Zásadním způsobem se na ní podílejí i epitelové buňky vystylající dýchací cesty, fibroblasty, hladká svalovina a pestrá množina ochranných humorálních faktorů produkovaných epitelem i buňkami imunity. Expozice dýchacích cest patogenním mikroorganismům vyvolává v člověku obrannou zánětovou reakci, jejímž cílem je eliminace poškozující noxy a současně minimalizace poškození dýchací soustavy jak samotným infekčním agens, tak samotnou zánětovou reakci. V tomto ohledu řeší imunitní systém dýchacích cest velmi delikátní problém, který spočívá v regulaci obranných mechanismů, aby tohoto cíle bylo dosaženo. Pro mnohé, především chronické patologie dýchací soustavy, pro které nám modelově může posloužit bronchiální astma a chronická obstrukční choroba plicní, můžeme již identifikovat základní abnormality zánětové reakce, které je indukují nebo vedou k jejich exacerbaci. Daleko přehlednější je naše znalost těchto procesů u experimentálních zvířecích modelů. Sdělení bude zaměřeno s.s. na patogenezi virových infekcí dolních dýchacích cest s vědomím, že abstrahuje od souvislostí virových infekcí a chronických poškození dýchacích cest a nespojuje virové infekce s bakteriálními infekcemi dolních dýchacích cest, které jsou ve své většině důsledkem virových infekcí.

Za průlomové pro dnešní chápání patogeneze virových infekcí plic lze považovat aplikaci současného paradigmatu „bezpečné“ versus „nebezpečné/poškozené“ jako základu obranné i poškozující zánětové reakce, doplněné o zapojení buněčného substrátu nehematopoetického původu. Epitelové buňky plic a buňky vrozené imunity identifikují nebezpečné vzory patogenních mikroorganismů (PAMP) a signály spojené s poškozením vlastních struktur DAMP prostřednictvím množiny několika desítek plně definovaných molekul, které označujeme jako molekuly PRR. Tyto molekuly jsou přítomny v humorálních obranných složkách dolních dýchacích cest. Můžeme za ně považovat surfaktantové molekuly a také molekuly kolektinů. Do zánětové reakce indukované virovou infekcí se významněji zapojují receptory PRR, které se nacházejí na povrchu buněk a zvláště receptory, které jsou lokalizovány strategicky v endosomálním kompartmentu buněk. Replikace virových nukleových kyselin, která probíhá uvnitř epitelových buněk dýchacího traktu se dříve nebo později projeví přítomností virových vzorů PAMP, především ssRNA a dsRNA právě v endosomálním kompartmentu buněk. Identifikace signálů nebezpečí virového původu aktivuje buňky epitelu a rovněž buněčný substrát vrozené imunity, především dendritické buňky přítomné v dolních dýchacích cestách k sestavení signalisomu a aktivaci transkripčního faktoru NFκB. Aktivovaný NFκB po translokaci do jádra buněk stimuluje prepis řady genů, pro které je jednotlívým prvkem jejich prozánětové působení. Jedná se o prozánětové cytokiny, např. IL-1β a TNFα. První linii protivirové obrany však představují interferony I. třídy tvořené infikovanými buňkami, které brání šíření viru v buněčném substrátu dolních dýchacích cest. Zvláštní postavení v prvotních signálech spojených s poškozením epitelových buněk dýchacích cest virovými agens má uvolnění IL-1α. IL-1α slouží jako tzv. alarmin a stimuluje dendritické buňky k plné aktivaci. Dendritické buňky jsou v plicích lokalizovány uvnitř plicního intersticia

v podslizniční vrstvě. Mohou však svými dendrity pronikat skrze epitelovou vrstvu a zajistit tak „vzorkování“ signálů nebezpečí/poškození na povrchu epitelových struktur plic. Populace dendritických buněk dýchacích cest je heterogenní. Lze odlišit dvě hlavní populace rezidentních dendritických buněk respiračního traktu a to dendritické buňky nesoucí CD11chi/CD103+, které jsou lokalizovány ve spojení s epitelovou výstelkou dýchacích cest a CD11bhi/CD103- dendritické buňky nacházející hlouběji se v plicním intersticiu. Dendritické buňky s expresí CD103 mají vyjádřen povrchový receptor zvaný langerin. Aktivované dendritické buňky CD103+ jsou schopny tvořit menší množství prozáněťových cytokinů v porovnání s CD103- dendritickými buňkami, které jsou v průběhu zánětu nejvýznamnějším zdrojem cytokinů včetně chemokinů. Jinou vývojově a funkčně odlišnou populací dendritických buněk v respiračním traktu jsou plazmacytoidní (pDC) dendritické buňky. Tato buněčná populace sehrává zásadní úlohu v obraně proti virovým agens, protože je prokazatelně hlavním zdrojem interferonů I. třídy v průběhu virové infekce. Virová infekce dolních dýchacích cest vede k rychlé aktivaci a mobilizaci dendritických buněk, které následně migrují do regionálních lymfatických uzlin. Na jejich cílené migraci se podílí chemokiny CCL2, CCL5, CCL20 a CCL21. Tyto chemokiny jsou tvořeny epitelovými buňkami respiračního traktu. Kromě podrobně prozkoumané úlohy chemokinových molekul v migraci dendritických buněk sehrává podle nejnovějších údajů zásadní úlohu v jejich migraci také gradient sfingosin fosfátu, který dendritické buňky a další buňky imunity rozpoznávají prostřednictvím specifických receptorů SPR.

Dendritické buňky při své migraci do regionálních lymfatických uzlin zpracovávají virové nebezpečné vzory do podoby peptidových fragmentů, které po vazbě na molekuly HLA I. nebo II. třídy následně prezentují v lymfatických uzlinách T lymfocytům. Dendritické buňky plic CD103+ jsou v největší míře přítomny v lymfatických orgánech po cca 3 – 4 dnech od začátku virové infekce. Stimulují zde především cytotoxické CD8+ T lymfocyty specifické pro daný virus. Populace dendritických buněk respiračního traktu CD11bhi přichází do lymfatických uzlin s krátkou prodlevou cca 5–7 dnů. Přispívají jednak k zesílení aktivace cytotoxických CD8+ buněk, ale především spolu s CD103+ dendritickými buňkami efektivně stimulují pomocné Th1 T lymfocyty. Stimulace T lymfocytárního systému vede ke expanzi klonů T lymfocytů specifických pro virus. Aktivované T lymfocyty zajišťují efektorové obranné mechanismy vůči virové infekci. Zřejmě nejvýznamnější časná obranná linie je spojená s aktivací cytotoxických mechanismů, jejich úkolem je lýza infikovaných buněk. Ta se realizuje prostřednictvím exocytózy granulárních proteinů obsahujících perforiny a granzymy. Infikované buňky jsou likvidovány také cestou indukce apoptózy. Ta je spuštěna buď interakcí mezi proapoptotickou molekulou Apo/Fas na infikovaných buňkách a molekulou Apo/FasL na cytotoxických T lymfocytech. Podobným mechanismem působí také interakce prostřednictvím molekuly TRAIL a jejího receptoru na infikovaných buňkách. Všechny zmiňované obranné reakce založené na cytotoxicitě jsou spojeny s velkou zátěží pro tkáň dýchacích cest. Proto musí být velmi přesně a komplexně regulovány co do intenzity i rozsahu a musí mít časové omezení. Proto již při indukci a především v průběhu cytotoxických aktivit specifické imunity účinných v protivirové obraně, jsou vytvářeny podmínky pro tvorbu homeostatických, protizáněťových mechanismů, které působí proti cytotoxické aktivitě organismu. Tyto mechanismy jsou postaveny na expanzi regulačních subsetů lymfocytů především Treg T lymfocytů. Ty produkcí IL-10 a TGFβ tlumí aktivitu Th1 subsetu T lymfocytů. Vedle produkce protizáněťových antiinflamatorních mediátorů je intenzita záněťové odpovědi regulována také prostřednictvím buněčného substrátu obranné záněťové reakce. Zde zmíníme především indukci alternativně aktivovaných subsetů makrofágových elementů, které nesou ve zvýšené míře vychytávací receptor CD163 a stimulují imunitní systém k tvorbě protizáněťových cytokinů, např. již zmíněného IL-10. Zcela recentně byla popsána úloha nové regulační dvojice membrá-

nových molekul CD200 a CD200R. Vazba receptoru CD200R makrofágů s molekulou CD200 vyjádřenou na epitelových buňkách, vede k jejich alternativní aktivaci. Virové infekce dolních dýchacích cest jsou spojeny s uvolněním signálů poškození DAMP, které mohou přispět k deregulaci obranných mechanismů plic a rozvoji chronických onemocnění dýchacích cest.

Atopický ekzém a fotosenzitivita

K. Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK,
Hradec Králové

Atopický ekzém a fotosenzitivita

K. Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

Atopický ekzém (AE) patří k nejčastějším kožním onemocněním, zejména v dětském věku. Prevalence se v ČR odhaduje kolem 10%, ve Skandinávii více než 20% dětské populace. Chronický průběh s relapsující intenzitou obtíží a zejména úporným pruritem značně snižuje kvalitu života nejen malým pacientům, ale celé rodině. Léčebné postupy zahrnují celou řadu režimových opatření, používání emoliencií, lokálních i systémových léků s protizánětlivými i imunosupresivními účinky, apod. Je známou zkušeností, že AE se často v letních slunných dnech zlepšuje. To vedlo k zaměření pozornosti na fototerapii jako na jednu z léčebných metod. Dermatologická fototerapie se rozvinula především k léčbě psoriázy, kde zaznamenává největší účinnost. Experimentálně bylo zjištěno, že hlavní léčebná efektivita má vrchol v 311 nm, což je oblast ultrafialového záření B (UVB). Záření těchto vlnových délek však proniká epidermis jen do horní části koria. U atopického ekzému je však potřeba ovlivnit i děje v korigiu, kde se vyskytují cévy, kde dochází k zánětlivé infiltraci, kde jsou i kožní adnexa a dochází ke stimulaci nervových zakončení, se vznikem svědění. Použití UVA (dlouhovlnné UV záření) je výhodnější, protože díky delší vlnové délce proniká hlouběji do kůže, má vyšší erytemový práh (snáší se lépe). Experimenty dokonce prokázaly, že UVA1 (340-400 nm) lze ve vyšších dávkách použít i jako monoterapii u těžkého atopického ekzému. Účinek samotné fototerapie může zvýšit kombinace s koupelí – balneofototerapie. Ta většinou napodobuje přirozené podmínky u moře (thalasoterapii) a používanou koupelí bývá mořská sůl.

AE však často zareaguje velmi nepředvídatelně: fotoiritační reakce může vést k silnému podráždění, zejména čerstvě zánětlivých ložisek. Fototerapie je tedy indikována v relativně klidnějším období (doporučuje se pečlivě ověřit snášenlivost letního slunění anamnesticky). Také stoupání dávek záření musí být velmi pozvolné. Při návštěvě přímořských destinací navíc hrozí přehřátí, které přispívá k pomnožení bakteriální flóry (*Staph. aureus*), což vede někdy k masivní impetiginizaci (předpokládaný dezinfekční účinek UV záření se tak neuplatní). Kombinace s klasickými fotodermatózami je možná (např. polymorfní světelnou erupcí).

V léčebném portfoliu AE však mohou být léky, které nějakým způsobem interferují s UV zářením. Je potřeba myslet na fotosenzibilizující účinek některých antiseptických látek, které se používají v mastech nebo i koupelích (např. triclosan). Imunosupresivní léky při kombinaci s UV zářením mají ještě větší supresivní účinek a ohrožují možnost snadného vzplanutí infektu (herpetický, pyogenní), z dlouhodobého pohledu pak i fotokancerogenním efektem. Na to je třeba dbát při aplikaci tacrolimu (Protopic® ung.) a pimecrolimu (Elidel® cr.). Lokální kortikoidy nejsou kontraindikací fototerapie (někdy dokonce pomohou překonat dočasnou nesnášenlivost světloléčby), nicméně se nedoporučují aplikovat tentýž den, kdy proběhne ozáření. Pokud se u velmi těžkého ekzému použije systémová léčba cyklosporinem A, pak je fototerapie absolutně kontraindikována. PUVA (fotochemoterapie při fotosenzibilizaci psoraleny) je u AE možná, nepřináší však výrazný efekt jako u lupénky, což těžko vyváží rizika této léčby.

Fototerapii AE je možné uskutečňovat i v dětském věku. Jednou z limitací je schopnost dítěte spolupracovat a přečkat expozici v klidu a s nasazenými ochrannými brýlemi. Používání fotoprotekce se u atopiků doporučuje v letním období, nicméně u dětí s preferencí minerálních filtrů, které nealergizují.

Zajímavým aspektem u osob s atopickým ekzémem je problematika vitamínu D. Atopická kůže se vyznačuje nižší aktivitou antimikrobiálních peptidů. To je možná jednou z příčin vysokého

osídlení ekzémových ložisek zlatým stafylokokem. UVB ozáření vede k přeměně 7-dehydrocholesterolu v previtamin D3. Stimulace receptorů pro vitamin D (VDR) v keratinocytech aktivuje produkci antimikrobiálních peptidů. Tato oblast skýtá zajímavý námět k léčbě AE. Bylo však zjištěno, že lokální aplikace derivátů vitaminu D3 (calcipotriol, tacalcitol) neměla výrazný léčebný účinek.

Závěr

UV záření (přirozené sluneční i umělé) představuje jednu z významných léčebných metod v dermatologii. Jako adjuvantní léčba se uplatňuje i u AE s nutností znalosti všech rizik a omezení.

Nežádoucí účinky injekční a sublinguální specifické imunoterapie

MUDr. Sáva Pešák, Ústav klinické imunologie
a alergologie LFMU a FN u svaté Anny, Brno

Nežádoucí účinky injekční a sublinguální specifické imunoterapie

MUDr. Sáva Pešák, Ústav klinické imunologie a alergologie LFMU a FN u svaté Anny, Brno

Specifická alergenová imunoterapie je léčebný proces, při kterém se do organismu vpravují přesně definované dávky kauzálního alergenu, za účelem snížení imunitní reaktivity u pacientů s přecitlivělostí časného typu. Jako každá léčebná metoda s sebou nese riziko nežádoucích účinků, které se mohou objevit kdykoliv v jejím průběhu, častěji v iniciační build-up fázi. Nežádoucí reakce se odvíjejí od charakteru alergenu, místa a metody podání. Nejčastěji bývají mediovány IgE a mají charakter alergické reakce s projevy lokálními či systémovými, popsány byly i non-IgE reakce s rozvojem autoimunitního onemocnění. Příspěvek podává historii nežádoucích reakcí od roku 1903 (první popis W. Dunbar) po současnost, zaměřuje se na rizikové faktory a preventivní bezpečnostní opatření při provádění SIT.

Kašel – akutní a chronický (teorie a praxe)

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

Kašel –akutní a chronický (teorie a praxe)

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

Chronický spíše neproduktivní kašel u nekuřáků s negativním skiagramem hrudníku a normální spirometrií je velmi častým problémem jak v ordinaci pneumologa, tak alergologa. Úspěšná léčba se odvíjí od přesné a včasné diagnózy. Její stanovení však nebývá vždy tak snadné. Ne vždy je možné provést všechna v úvahu přicházející vyšetření. Pacient se může dle řady dostupných algoritmů podrobit velmi důkladnému vyšetřovacímu programu, což v řadě případů odmítá, zejména pokud jde o bronchoskopii, ale i pH-metrii jícnu. Často se vyskytuje souběh více příčin spojených s kašlem. Nejčastějšími třemi příčinami bývá, zadní rýma, respektive zadní ethmoiditida, gastroezofageální respektive extraezofageální reflux (GER) a astmatický ekvivalent respektive varianta astmatu s kašlem. Příčiny mohou však být i jiné. Kašel je pouze symptom a kromě idiopatickeho kašle neznamena diagnózu.

Pneumologové však mají poněkud jinak strukturovanou klientelu než například alergologové a příčina vleklého kašle může být velmi různorodá. Ani pneumolog nedokáže i přes pečlivý přístup problém kašle vždy beze zbytku vyřešit bez multidisciplinární spolupráce (alergologie, ORL, eventuálně další odbornosti). Nejen, že příčin chronického kašle může být celá řada, ale často jde o výskyt více příčin současně. I když je prvotní přístup pneumologa poněkud odlišný od alergologického, nelze problematiku kašle zjednodušit na to, že primární zájem pneumologa spočívá ve vyloučení tumoru a alergologa ve zjištění kašlové varianty astmatu. Lékař ORL zase pomýšlí na zadní rýmu, respektive zadní ethmoiditidu a ještě častěji na gastroezofageální reflux (GER), respektive extraezofageální reflux (EER).

Alergologové se často setkávají se suchým neproduktivním kašlem u nekuřáků, s negativním skiagramem hrudníku a normálním spirometrickým nálezem. Pokud se pomýšlí na astma jako příčinu kašle, pak v posledních cca 7 letech je významným pomocníkem stanovení FENO (*fractional exhaled nitric oxide*).

Rehabilitace zaměřená na obnovu dýchání nosem u dětí po adenotomii

Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D.
Katedra přírodních věd v kinantropologii,
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury,
Univerzita Palackého

Rehabilitace zaměřená na obnovu dýchání nosem u dětí po adenotomii

Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D.

**Katedra přírodních věd v kinantropologii, Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury,
Univerzita Palackého**

Rehabilitační léčba zaměřená na obnovu dýchání nosem a na péči o horní cesty dýchací by měla být vždy nedílnou součástí komplexní péče u dětí po odstranění adenoidní vegetace, u jedinců, u kterých převládá dýchání ústy, aniž by toto preferované dýchání bylo na podkladě strukturální poruchy (tzv. funkční porucha dýchání), u nemocných s bronchiálním astmatem, u pacientů s chronickou rýmou a u nemocných s opakovanými infekcemi horních cest dýchacích.

Rehabilitační léčbu nemocnému indikuje jeho ošetřující lékař (pediatr, alergolog, otorinolaryngolog, pneumolog, rehabilitační lékař atd.). Léčba by měla zahrnovat vstupní kineziologické vyšetření (kód 21001), individuální léčebnou tělesnou výchovu (kód 21225), měkké a mobilizační techniky (kód 21413). Pro absolvování rehabilitační léčby v ambulantním zařízení je nutné pacientovi vypsát poukaz na vyšetření/ošetření FT [2].

Léčebná tělesná výchova je zaměřená na obnovu dýchání nosem, zvýšení rozvíjení hrudníku, obnovu správného dechového stereotypu, nácvik smrkání, kloktání, inhalační léčby, používání nosní sprchy, aktivaci svalů jazyka, svalů nadjazykových a podjazykových. Pokud se u nemocného vyskytuje vadné držení těla, jsou do terapie zařazena cvičení na obnovu svalové rovnováhy, aktivaci hlubokého stabilizačního systému páteře a senzomotorická stimulace s využitím různých balančních ploch (gymball, bosu, posturomed atd.). Důraz je také kladen na pohybové aktivity a zvýšení tělesné zdatnosti pacienta [2, 3, 4, 5].

Měkké a mobilizační techniky jsou cíleny na uvolnění zvýšeného napětí měkkých tkání orofaciální oblasti, na protažení fascií krční a hrudní oblasti a na protažení zkrácených svalů v oblasti trupu. Mezi nejčastěji používané techniky patří postizometrická relaxace, muscle energy technique, antigravitační terapie a pasivní protahování [1].

Cílem terapie je minimalizace až eliminace dechové poruchy a dechových obtíží, které by mohly nemocnému znesnadňovat provádění běžných denních činností a pohybových aktivit, způsobovat další zdravotní nebo psychické dysfunkce a tím snižovat kvalitu života. Komplexní léčbu je vždy nutné provádět v rámci mezioborové spolupráce.

Literatura:

1. Lewit, K. (2003). Manipulační léčba v myoskeletální medicíně (5th ed.). Praha: Sdělovací technika.
2. Neumannová, K. & Kolek, V a kol. (2012). Asthma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc: možnosti komplexní léčby z pohledu fyzioterapeuta. Praha: Mladá fronta.
3. Pryor, J. A., & Prasad, S. A. (Eds.) (2008). Physiotherapy for respiratory and cardiac problems (4th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.
4. Smolíková, L., & Máček, M. (2010). Respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů.
5. Véle, F. (2003). Kineziologický pohled na vztah dechových pohybů k prevenci posturálních poruch a vadného držení. Rehabilitace a fyzikální lékařství, 10, 4–6.

Laboratorní imunologické vyšetření u opakovaného kašle

Daňková Eva, Immunia s.r.o., Praha

Laboratorní imunologické vyšetření u opakovaného kašle

Daňková Eva, Immunia s.r.o., Praha

Laboratorní vyšetření in vitro patří mezi pomocné vyšetřovací metody u alergických a autoimunitních onemocnění. Bez tohoto vyšetření se však neobejde stanovení diagnózy imunodeficiencí. Imunologické testy je třeba odebrat v klidovém období, v případě užívání antibiotik až za 3 týdny po jejich dokončení. Hodnotíme je vždy při znalosti klinického stavu pacienta a někdy i spolu s výsledky dalších vyšetření.

Většinu imunopatologií odhalí metody první volby, mezi které počítáme FW, KO+ diff, imunoglobuliny IgG, IgA, IgM, IgE a CRP. U dospělých pacientů i revmatoidní faktor a antinukleární protilátky u žen nad 20 let. Dle klinické symptomatologie volíme i specializované imunologické testy. (podtřídy IgG, komplement, subpopulace lymfocytů, oxidační vzplanutí, autoprottilátky a další).

Na možnost alergického onemocnění nás upozorní zvýšené hladiny celkových IgE protilátek, eozinofilie a ECP. Pro detekci alergenu, který by mohl být vyvolavatelem alergických potíží kromě vyšetření alergen specifických IgE protilátek je možno provést i testy aktivace bazofilů. Tyto testy mají výhodu jednak funkčních testů a jednak možnost užití alergenů, pro které nejsou k dispozici specifické IgE protilátky.

Texty neprošly redakční úpravou.

© 2013

Vydal Nadační fond pro pomoc nemocným dětem

Tisk HRG Litomyšl