



RESPIRO

1-2004

**Časopis pre kontinuálne
vzdelávanie v pneumológii
a ftizeológii**

- **Metodické odporúčania hlavného odborníka MZ SR**
- **Leukotriény v patogenéze astmy a leukotriénoví antagonisti v jej manažmente**
- **Mýtus o ľahkej astme**
- **Tromboembolická choroba a iné očakávané nežiaduce účinky hormonálnej antikoncepcie**



Vážení a milí kolegovia,

držíte v rukách náš časopis, ktorý vychádza práve v čase konania spoločného kongresu Českej a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti. Je to slávnostná a odborne mimoriadne významná udalosť. Ale je to udalosť aj symbolická. Je o pretrvaní vzťahu či zväzku, ako chcete, ktorý mal hodnotu, inak by ne-

pretrval. Aj keď vznikla hranica a dva nezávislé štáty, tento (iste kultivovaný) rozvod neovplyvnil reálnu spoluprácu ľudí, ktorí si majú čo povedať, ktorí sa vzájomne obohacujú, a ktorí sa jednoducho majú radi.

A všetky takéto vzťahy treba rozvíjať. Budovať. Zamyslieť sa občas, či sme v procese odštatňovania nezabudli na ich morálnu, ľudskú a ekonomicky nevyčísľiteľnú hodnotu. Či si vieme napríklad pomáhať nezištným, úprimným poskytovaním pravdivých a významných informácií (čo je iste najcennejší artikel) namiesto otrávenia susedovej kozy po úmrtí vlastnej. Či nehrabeme len každý pod seba (čo nás predsa po odbore ako takom). V takom prípade však vznikajú nahrabané ostrovčeky až ostrovy oddelené veľmi hlbokým oceánom. Či nerobíme na vlastnú päsť, či nepodporujeme politiku zahmlievania, ktorá sa stala obľúbeným a osvedčeným slovenským folkórom.

Lebo vzťahy sú o tom. O svojej vnútornej hodnote. A samému je človeku (ale i „skupinkám“) napokon vždy smutno a zle.

Nech sa teda vydarí XII. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti. A nech zostaneme (alebo staneme sa opäť) tvormi spoločenskými. Súdržnými a dobroprajnými.

Ladislav Chovan



RESPIRO, ročník 6, 2004, č. 1
Časopis pre kontinuálne vzdelávanie
v pneumológii a ftizeológii

Vydavateľ: LB International, spol. s r. o.
Rezedová 1, 821 01 Bratislava
tel.: 02/4333 0550, 4829 6248
fax: 02/4333 0550
e-mail: lbi@lbi.sk

Redakčná rada:

šéfredaktor: doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.
Katedra pneumológie a ftizeológie SZU,
NÚ TaRCH Bratislava – Podunajské Biskupice
zástupca šéfredaktora:
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.
NÚ TaRCH Bratislava – Podunajské Biskupice

Členovia redakčnej rady:

A. J. Krzywiecki (Zabrze, Poľsko)
J. Homolka (Praha, ČR)

V. Kašák (Praha, ČR)
V. Kolek (Olomouc, ČR)
S. Kos (Janov, ČR)
J. Musil (Praha, ČR)
M. Pešek (Plzeň, ČR)
V. Špičák (Praha, ČR)
V. Votava (Praha, ČR)
P. Zatloukal (Praha, ČR)
A. Baján (Bratislava, SR)
P. Bánovčín (Martin, SR)
P. Beržinec (Nitra – Zobor, SR)
M. Černá (Bratislava, SR)
M. Hájková (Bratislava, SR)
M. Hrubíško (Bratislava, SR)
P. Kasan (Bratislava, SR)
P. Kukumberg (Bratislava, SR)
H. Leščišinová (Bardejov, SR)
I. Majer (Bratislava, SR)
V. Parrák (Bratislava, SR)
Š. Petříček (Nitra – Zobor, SR)
V. Pohanka (Dolný Smokovec, SR)
E. Rajecová (Bratislava, SR)
E. Rovenský (Kvetnica, SR)
E. Rozborilová (Martin, SR)
D. Salát (Štrbské pleso, SR)
I. Solovič (Vyšné Hágy, SR)
M. Švejnochová (Bratislava, SR)
K. Viršík (Bratislava, SR)

O b s a h

Dlhodobá domáca oxygenoterapia

u pediatrických pacientov 4

Indikácie použitia CPAP v dlhodobej

domácej liečbe 5

Indikácie neinvazívnej pozitívnej pretlakovej

ventilácie NIPPV 9

Návrh indikačných kritérií pre RTG snímky

hrudníka v odbore tbc a pľúcne choroby 12

Indikácie k revakcinácii 13

Leukotriény v patogenéze astmy a leukotriénoví

antagonisti v jej manažmente 16

Mýtus o ľahkej astme 20

Tromboembolická choroba a iné očakávané

nežiaduce účinky hormonálnej
antikoncepcie 24

Inhalačná liečba astmatikov

s tracheostómou 31

Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker

– bariérový krém proti peľu 34

Chylothorax – kazuistika 38

Pokyny pre prispievateľov 42

Dlhodobá domáca oxygenoterapia u pediatrických pacientov

metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR

1. Úvod

Dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT) je liečebná metóda, ktorou sa predchádza komplikáciám, vyplývajúcim z chronickej hypoxémie, ktorá predlžuje a skvalitňuje život pacientom s chronickou respiračnou insuficienciou. V prípadoch, kedy sú chorobné zmeny pri základnom ochorení reverzibilné, DDOT urýchľuje proces ich reštitúcie. Výrazne šetrí finančné prostriedky vynakladané na nemocničnú liečbu.

Na Slovensku komplexné podmienky DDOT pre dospelých pacientov presne stanovuje metodický pokyn hlavného odborníka pre TarCH, obsiahnutý aj v Národných smerniciach pre DDOT z roku 1995 (1). Pre pediatrických pacientov, t. j. vo vekovej kategórii 0 – 18 rokov takto stanovené kritériá DDOT abscentujú, pričom vzhľadom na osobitosti detského veku sa nedajú mechanicky aplikovať kritériá stanovené pre dospelých pacientov. V ojedinelých prípadoch sa preto DDOT poskytovala deťom na základe viac alebo menej kvalifikovaného odhadu indikácie, spôsobu podávania a dĺžky liečby, nezriedka s časovým oneskorením nasadenia tejto liečby. Cieľom metodického listu je určenie štandardizovaných kritérií DDOT u pediatrických pacientov na základe našich skúseností, ako aj na základe údajov vo svetovej literatúre (2 – 7).

2. Definícia DDOT

DDOT je liečba, pri ktorej sa do vdychovaného vzduchu pridáva kyslík s prietokom do 3 l/min., keď koncentrácia kyslíka vo vdychovanej zmesi dosahuje približne 30%. Ako zdroj kyslíka sa zvyčajne používa koncentrátor kyslíka, vybavený zvlhčovačom, rozvodnou hadicou umožňujúcou pohyb pacienta s akčným rádiom do približne 8 metrov, a tzv. kyslíkovými okuliarmi, t. j. nazálnymi katétami usposobenými na pohodlnú aplikáciu kyslíkom obohateného vzduchu. DDOT s malým prietokom kyslíka aplikovanú denne v trvaní od 12 do 24 hodín treba odlišovať od krátkodobého podávania vyšších koncentrácií kyslíka pri akútnom respiračnom zlyhaní.

3. Základné indikácie DDOT u pediatrických pacientov

Indikáciami pre DDOT sú nižšie uvedené

nozologické jednotky, **ak sa s nimi spája chronická hypoxémia.**

3.1. Skupina dojčiat:

- bronchopulmonálna dysplázia a chronická novorodenecká pneumopatia,
- primárna pľúcna hypertenzia,
- inoperabilné vrodené chyby srdca s vývojom pľúcnej hypertenzie typu Eisenmengerovho syndrómu,
- ťažké vrodené chyby pľúc (jednostranná agenéza pľúc, hypoplázia pľúc, kongenitálny lobárny emfyzém),
- syndróm spánkovej apnoe a kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm.

3.2. Skupina malých detí, starších detí a adolescentov:

- horeuvedené indikácie (ods. 3.1), pokiaľ pretrváva dôvod na pokračovanie DDOT; a to aj pri prípadnej reklasifikácii základného ochorenia,
- cystická fibróza,
- ťažké intersticiálne pneumopatie,
- chronická respiračná insuficiencia ako pooperačný následok rozsiahlych chirurgických zákrokov na pľúcach,
- difúzne bronchiektázie.

4. Indikačné kritériá:

Pacienti okrem základnej diagnózy musia spĺňať indikačné kritériá, špecifikované nižšie, vzhľadom na osobitosti jednotlivých nozologických jednotiek, vekových skupín a z praktických dôvodov.

4.1. Skupina dojčiat:

- postkoncepčný vek aspoň 41 týždňov (do tohto veku by mali byť pacienti liečení v nemocnici),
- hmotnosť aspoň 2 500 g pri klinicky stabilizovanom stave s váhovými prírastkami,
- závislosť na dodávke kyslíka nazálnou kanylou (prívod kyslíka s prietokom 0,25 l/min) aby sa udržala $\text{SatO}_2 > 94\% - 95\%$ pri všetkých aktivitách (vrátane spánku, dojčenia alebo kŕmenia z fľaše). Toto možno u dojčiat považovať za ekvivalent pozitívneho kyslíkového testu (pozri tiež ods. 4.2 a ods. 5),
- akceptovanie DDOT zo strany rodičov dieťaťa a schopnosť poskytovať DDOT po príslušnom zaškolení.

Pozn.: Podskupina dojčiat spravidla spĺňa aj dolu uvedené kritériá pre malé a staršie deti, z praktických dôvodov však na rozhodnutie o indikácii DDOT u dojčiat zvyčajne postačujú kritériá uvedené v ods. 4.1 (po vylúčení kontraindikácií).

4.2. Skupina malých detí, starších detí a adolescentov:

- opakovane zistená hodnota $\text{PaO}_2 < 9,3 \text{ kPa}$ (70 mmHg) v arteriálnej alebo arterializovanej kapilárnej krvi odobratej v pokoji od (podľa možnosti) sediaceho pacienta v nadmorskej výške $\leq 600 \text{ m}$.

Výšetrenia sa vykonávajú na lôžkovom detským oddelení pri stabilizovanom stave dieťaťa a po vyliečení prípadnej akútnej exacerbácie základného ochorenia. Výšetrenie sa zopakuje s 3-týždňovým odstupom za podobne štandardizovaných podmienok. Ak PaO_2 pri tomto opakovanom vyšetrení stúpne o 0,7 kPa, treba vyšetrenie znovu zopakovať s 3-týždňovým odstupom,

- $\text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg), ak sú prítomné RTG, EKG alebo ECHO známky srdcovej nedostatočnosti, cor pulmonale alebo pľúcnej hypertenzie a pri polyglobúlii (hematokrit $> 55\%$),

- vyšetrenie sa zopakuje po 3-týždňovom stabilizovanom štádiu ochorenia. Pokiaľ PaO_2 stúpne o 0,7 kPa, vyšetrenie sa znovu zopakuje o 3 týždne,

- pozitívny kyslíkový test: Kyslíkom obohatenú zmes z oxygenátora (resp. z centrálného rozvodu kyslíka v nemocnici) podávame deťom nazálnou kanylou s prietokom 2 l/min. Ak po 30 minútach nedôjde ku zvýšeniu PaO_2 o aspoň 1 kPa, zvýši sa prietok kyslíka na 3 l/min alebo na maximálne 4 l/min a test sa opakuje. Pre účely kyslíkového testu možno u dojčiat využiť kyslíkový stan s $\text{FiO}_2 = 0,40$, avšak vzhľadom na to, že pri DDOT sa používa nazálna kanyla, aj pri kyslíkovom teste u dojčiat sa uprednostňuje podanie kyslíku kanylou („nazálnymi okuliarmi“),

- u dojčiat možno pri kyslíkovom teste začať s prietokom kyslíka 1,0 l/min. Pri liečebnom nasadení kyslíka následne zvyčajne vystačíme u dojčiat aj s malými prietokmi – 0,25 až 0,50 l/min. Optimálna hodnota sa stanoví odsledovaním počas pobytu na detskom oddelení.
- akceptácia DDOT zo strany rodičov dieťaťa a schopnosť poskytovať DDOT po príslušnom zaškolení.

5. Kontraindikácie DDOT u pediatrických pacientov:

- negatívny kyslíkový test,
- v priebehu kyslíkového testu dôjde k zhoršeniu hyperkapnie, alebo sa u normokapnického dieťaťa rozvinie hyperkapnia,
- ak osoba, rodina, ktorá sa o dieťa stará, alebo

pacient neposkytujú dostatočnú záruku, že budú presne dodržiavať liečebný režim DDOT,

- dieťa nespíňa alebo prestalo spíňať kritériá DDOT.

6. Kto a ako indikuje DDOT u pediatrických pacientov:

Indikáciu na DDOT stanoví primár detského oddelenia nemocnice alebo primár oddelenia patolog. novorodencov, pediatrický pneumológ, prípadne pediatrický kardiológ a vyplní tlačivo „Protokol o pacientovi, ktorému bola poskytnutá DDOT“. Náležite vyplnené tlačivo odošle indikujúci lekár do Národného registra DDOT (NÚ TaRCH, Krajinská 99, 825 56 Bratislava 211), kde sa žiadosť komisionálne prerokuje. V sporných prípadoch bude dieťa – podľa možnosti v sprievode matky, alebo osoby, ktorá sa o dieťa trvale stará – predvolané na hospitalizáciu na Kliniku pediatrie TaRCH – SZU v NÚ TaRCH Bratislava, kde sa prehodnotia indikácie a kontraindikácie DDOT.

V indikovaných prípadoch sa u pacienta vytitruje vhodný prietok kyslíka z oxygenátora. Pacient a osoba, ktorá sa o dieťa trvale stará, sa oboznámi s prevádzkou prístroja vrátane jeho laickej údržby (výmena mechanického filtra, dopĺňanie destilovanej vody do zvlhčovača, čistenie hadíc a pod.).

7. Podmienky pre aplikáciu DDOT:

7.1. Indikujúci lekár vypracuje pre pacienta harmonogram DDOT v súlade s jeho denným režimom. Doba podávania kyslíka má byť minimálne 12 hodín denne (zvyčajne sa podáva 18 hodín, u dojčiat prakticky trvale); kyslík sa podáva po celý čas trvania spánku. Prísun kyslíka zbytočne neprerušujeme, vynútené prestáv-

ky trvajú zvyčajne okolo 30 min. a nemali by presiahnuť 2 hodiny.

7.2. Vyšetrenie krvných plynov po mesiaci od začatia DDOT, v ďalšom raz za 3 mesiace.

7.3. Dodržiavanie prietoku kyslíka na hodnotu stanovenej pri kyslíkovom teste.

7.4. Pri zhoršení, exacerbácii choroby sa rodiča pacienta ihneď spojí s lekárom zabezpečujúcim DDOT.

7.5. V miestnosti, kde sa podáva DDOT, sa nesmie manipulovať s prchavými horľavými látkami. Treba rešpektovať podmienky na umiestnenie oxygenátora (vlhkosť a teplota vzduchu v miestnosti a pod.).

7.6. V prípadoch, že sa z akýchkoľvek príčin nepoužíva na dodávanie kyslíka oxygenátor, ale zdroj čistého kyslíka (tlaková fľaša, kyslík z centrálného rozvodu), pri vstupoch nosovej kanyly sa treba vyhnúť lokálnej aplikácii masti.

8. Kontrola DDOT:

8.1. Lekár, ktorý indikoval DDOT, je povinný oznámiť pacientovmu obvodnému pediatriovi začiatok DDOT. Pediater so sestrou navštívi rodinu čo najskôr po nainštalovaní kyslíkovej liečby. Pediater mesačne, podľa potreby aj v častejších intervaloch, dieťa pravidelne navštevuje doma, kontroluje jeho stav a dodržiavanie liečebného režimu; ak treba, konzultuje lekára, ktorý liečbu indikoval.

8.2. Ak dojča dostáva DDOT do kyslíkového stanu, lekár, ktorý liečbu indikoval, zabezpečí meranie frakčnej koncentrácie kyslíka v kyslíkovom stane pomocou oxymetra. Vzhľadom na vysokú spotrebu kyslíka a neekonomickosť prevádzky kyslíkového stanu sa pri DDOT uprednostňuje podávanie nazálnou kanylou, na ktorú si dieťa veľmi rýchlo privykne.

8.3. Je vhodné, ak sa efektívnosť DDOT pre-

hodnotí pri návštevách pediatra v mieste bydliska aj pomocou pulzného oxymetra zameraním SatO₂.

8.4. Pacienta každé 3 mesiace skontroluje aj lekár, ktorý liečbu indikoval (resp. podľa potreby aj častejšie). Pri tejto kontrole sa okrem komplexného klinického vyšetrenia vyšetria aj krvné plyny a acidobázická rovnováha.

8.5. Technickú kontrolu oxygenátora (resp. výnimočne aj iného zdroja kyslíka) zabezpečí zmluvná firma na základe dohody s príslušnou zdravotnou poisťovňou.

9. Ukončenie DDOT:

Ak pacient na kyslíkovej liečbe z klinického hľadiska dobre prospieva, vykazuje úpravu relevantných klinických, laboratórných, resp. funkčných ukazovateľov, z ktorých sa dá usudzovať na dostatočnú reštitúciu funkcie dýchacieho ústrojenstva, prichádza do úvahy postupné odstavovanie (weaning) od DDOT. Plán odstavovania z DDOT pre každého pacienta individuálne stanoví pediatrický pneumológ, ktorý má pacienta v dispenzárnej starostlivosti. Existujú však aj pacienti, u ktorých je DDOT indikovaná trvale.

Vypracoval:

doc. MUDr. Martin Brezina, CSc.

Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.,

blavný odborník MZ SR pre

odbor pneumológia a fízioológia

Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.,

prezident SPFS

Indikácie použitia CPAP v dlhodobej domácej liečbe metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR

1. Vymedzenie pojmov

Pod CPAP (continuous positive airway pressure) sa rozumie aplikácia ventilačnej podpory formou kontinuálneho pozitívneho tlaku generovaného prístrojom. Môže byť aplikovaný neinvazívne nosovou, nosovo-ústnou, alebo celotvárovou maskou.

2. Spánkové laboratória

Indikácie na liečbu pomocou CPAP, nastave-

nie tlaku – titrácia tlaku, poučenie pacienta o podpornej ventilácii a kontroly pacienta je nutné realizovať v spánkových laboratóriách vybavených **kompletnou polysomnografiou** snímajúcou súčasne: EEG, EOG, EKG, EMG, chrápanie, oronazálnu ventiláciu, respiračné pohyby brucha a hrudníka, polohu tela, oximetriu.

3. Indikačné oprávnenie

Liečbu CPAP môžu indikovať a k preskripcii

prístroja na aplikáciu tejto liečby sú oprávnení lekári pracujúci v spánkovom laboratóriu, vybavenom kompletnou polysomnografiou (pozri vyššie, bod 2), ktorú používajú. Sú to lekári s odbornosťou tuberkulóza a respiračné choroby (TaRCH), anesteziológia a intenzívna medicína (AIM), prípustné sú aj iné odbornosti, ak pracujú v takto vybavenom spánkovom laboratóriu.

4. Spôsob indikácie

Liečba CPAP sa indikuje na základe splnenia nižšie uvedených indikačných kritérií. Základným predpokladom indikácie je exaktné stanovenie diagnózy na základe kompletného polysomnografického vyšetrenia (pozri vyššie, bod 2).

Na indikáciu liečby je nevyhnutné overenie jej efektívnosti kontrolným spánkovým pulzoximetrickým alebo polygrafickým alebo polysomnografickým monitorovaním.

Pri preskripcii prístroja pre dlhodobé domáce použitie indikujúci lekár vypíše Žiadosť o poskytnutie CPAP liečby (vzor v prílohe). Táto žiadosť sa zašle príslušnej ZP pacienta spolu s výsledkom vyšetrenia v Spánkovom laboratóriu.

5. Indikácie CPAP

Dospelí:

- Syndróm spánkového apnoe/hypopnoe obštrukčného typu po splnení indikačných kritérií a overení účinnosti.
- CheyneStokesovo dýchanie a centrálny typ syndrómu spánkového apnoe, ak je overená dostatočná účinnosť (pozri nižšie).
- Syndróm spánkového apnoe/hypopnoe zmiešaného a centrálného typu a hypoventilačné stavy, ak je overená dostatočná účinnosť (pozri nižšie).
- V prípadoch polysomnograficky overenej výraznej fragmentácie spánku (arousal index > 30/h TST) a súčasnej prítomnosti excesívnej dennej spavosti (ESS>10) je možné výnimočne indikovať túto liečbu aj pri syndróme rezistencie horných dýchacích ciest (UARS).

Deti:

- Závažný stupeň syndrómu spánkového apnoe/hypopnoe obštrukčného typu s nedostatočným efektom chirurgickej liečby (tonzilektómia, adenotómia).
- Syndróm spánkového apnoe/hypopnoe pri kraniofaciálnych abnormalitách, pri M. Down, pri skeletálnej dysplázii, extrémnej obezite, ak neboli použiteľné alebo účinné iné liečebné postupy.
- Nokturálna enuréza v príčinnej súvislosti so syndrómom spánkového apnoe, ak neboli úspešné ostatné liečebné postupy.

6. Indikačné kritériá

Pacient indikovaný na liečbu nCPAP musí spĺňať nasledovné kritériá:

1. Pri syndróme spánkového apnoe/hypopnoe (obštrukčný, centrálny, zmiešaný typ) ak:
 - a) apnoicko-hypopnoický index AHI 20/h TST, je objektívne porušená architektúra spánku a je prítomná denná spavosť, alebo
 - b) apnoicko-hypopnoický index $10 < AHI < 20$ /h TST, je objektívne porušená architektúra spánku a je prítomná denná spavosť, sú prítomné desaturácie pod 85%, alebo
 - c) apnoicko-hypopnoický index $10 < AHI < 20$ /h TST, je objektívne porušená architektúra spánku a je prítomná výrazná denná spavosť (overená pomocou MSLT alebo MWT), ohrozujúca pacienta alebo jeho okolie zvýšeným rizikom úrazu, nehody
 - d) apnoicko-hypopnoický index $10 < AHI$

< 20 /h TST, je objektívne porušená architektúra spánku, je prítomná denná spavosť a je koincidencia niektorého z nasledovných ochorení, zvyšujúca riziko komplikácií či smrti: CHOCHP, bronchiálna astma, artériová hypertenzia WHO II-III, ICHS a iné poruchy srdca s príznakmi srdcovej nedostatočnosti, st. po infarkte myokardu, st. po NCPM, hypnagogická epilepsia.

2. Pri hypoventilačných syndrómoch:
 - hyposaturácia pod 85%, trvajúca dlhšie ako 15% z celkovej doby spánku.
3. Pri syndróme rezistencie horných dýchacích ciest (UARS):
 - polysomnograficky overená výrazná fragmentácia spánku (arousal index > 30/h TST) a súčasne prítomná excesívna denná spavosť (ESS>10).

7. Na pridelenie prístroja je nevyhnutné:

Vyšetrenie v Spánkovom laboratóriu s pozitívnym polysomnografickým nálezom spĺňajúcim indikačné kritériá.

- Žiadosť na poskytnutie prístroja CPAP.
- Súhlas a dobrá spolupráca pacienta.
- Dobrá priechodnosť nosa.

8. Kontroly v spánkových laboratóriách

Pri začatí liečby nCPAP v kratších časových intervaloch – nastavovanie tlaku, titrácia tlaku.

Pri nastavení liečebného tlaku:

- Po mesiaci liečby.
- Po pol roku liečby.
- Po roku liečby.
- Následne kontroly 1x ročne.

Neoddeliteľnou súčasťou ambulantnej kontroly sú:

- odobratie anamnézy so zameraním na kvalitu spánku, rannú bolesť hlavy, dennú ospalosť a únavu, dýchavicu, sekréciu hlienov,
- kontrola tesnosti masky, tlaku v maske, tolerancia tlaku, ranné nafúknutie brucha, kongescia alebo vysušenie nosnej sliznice),
- fyzikálne vyšetrenie so zameraním na respiračný systém a pokožku tváre v oblasti naliehania masky,
- kontrola stavu filtrov prístroja,
- kontrola stavu hodín prístroja s výpočtom priemerného denného používania prístroja.
- vyhotovenie lekárskej správy – nálezu s údajmi o všetkých vyššie uvedených skutočnostiach a o termíne ďalšej kontroly.

V prípade potreby je možné realizovať kontroly aj v iných časových intervaloch, pacient je dispenzarizovaný v príslušnom spánkovom laboratóriu. Liečebný poriadok umožňuje kontroly podľa potreby – indikované špecialistom v Spánkovom laboratóriu.

9. Kontraindikácie

- akútny infarkt myokardu,
- závažná ľavokomorová kardiálna dekompenzácia,
- závažné dysrytmie,
- bulbárny a pseudobulbárny syndróm,
- poranenia tváre znemožňujúce použitie masky,
- malignita, ktorú nemožno liečiť radikálne,
- neschopnosť pacienta adaptovať sa,
- nespokojnosť pacienta,
- psychiatrické ochorenia negatívne ovplyvňujúce spoluprácu,
- fajčenie.

10. Prerušenie liečby

- nespokojnosť pacienta, odmietnutie liečby,
- nedostatočné využívanie prístroja (menej ako 4 hodiny denne počas 3 mesiacov),
- zdravotné komplikácie kontraindikujúce CPAP – kožné prejavy alergie na masku,
- recidivujúce infekty HDC, chronická konjunktivitída,
- objavenie sa ochorenia kontraindikujúceho liečbu CPAP – pozri zoznam vyššie.

11. Servis, obsluha prístroja

Pacient je poučený o obsluhu prístroja a dodržiavanie hygienických zásad, dezinfekcii vonkajšieho okruhu a masky, v prípade technických problémov servis zabezpečuje dodávajúca firma.

12. Overenie efektívnosti liečby CPAP

Overenie efektívnosti spočíva v kontrolnom spánkovom polysomnografickom, polygrafickom, alebo pulzoximetrickom monitorovaní, pričom musia byť splnené nasledovné kritériá:

- došlo k poklesu RDI pod 14/hod a súčasne
- vymizli nočné desaturácie pod 90 % a súčasne
- došlo k subjektívnemu zlepšeniu kvality spánku a k zníženiu, prípadne až k eliminácii dennej spavosti
- v prípade polysomnografickej kontroly efektívnosti liečby sa vyžaduje aj objektívna úprava hypnogramu.

Podозrenie z neefektívnosti liečby vzniká, ak:

- priemerné denné použitie prístroja klesne pod 4 hod./deň,
- pretrvávajú denné alebo nočné symptómy choroby.

Pri podozrení z neefektívnosti liečby, alebo z výskytu jej komplikácií kontrolujúci lekár podnikne podľa možnosti opatrenia na nápravu (úprava režimu liečby a pod.) a môže indikovať kontrolnú hospitalizáciu s prevereníím splnenia indikačných kritérií.

V prípade poklesu priemerného denného použitia prístroja pod 4 hod./deň, pri potvrdení neefektívnosti liečby na základe vyšetrenia

ŽIADOSŤ O POSKYTNUTIE CPAP LIEČBY

Identifikačné údaje pacienta:

Meno: Priezvisko:

Rodné číslo: Kód ZP:

Trvalé bydlisko: PSC: Obec:

Ulica, č. domu: Tel. č.:

Diagnóza, na základe ktorej bola liečba indikovaná

Kód MHCH:

.....
.....

Indikovaný prístroj (kód prístroja, výrobcu, typ):

Indikujúci lekár:

Meno, priezvisko, titul:

Spánkové laboratórium:

Dátum vyšetrenia v spánkovom laboratóriu:

Indikačné kritériá:

A. (AHI 20) AHI: SaO_{2min}:

B. (10<AHI<10) AHI: SaO_{2min}: ESS: MSLT (MWT) pozit.:

CHOCHP, bronchiálna astma, artérová hypertenzia WHO II-III,

ICHS a iné poruchy srdca s príznakmi srdcovej nedostatočnosti,

st. po infarkte myokardu, st. po NCPM, hypnagogická epilepsia.

C/ Hypoventilačný sy. hyposaturácia < 85 % dlhšie ako 15 % TST

D/ UARS arousal index: ESS:

Dátum:

Podpis a pečiatka:

Kód lekára:

ní vykonaných počas kontrolnej hospitalizácie, alebo pri zistení zámerného nesprávneho používania prístroja je kontrolujúci lekár oprávnený odňať pacientovi prístroj. Túto skutočnosť je kontrolujúci lekár povinný bezodkladne oznámiť poskytovateľovi liečby a dohodnúť sa s ním na ďalšom využití odňatého prístroja.

Pri objavení sa kontraindikácií liečby (pozri vyššie) je kontrolujúci lekár oprávnený ukončiť liečbu, odňať pacientovi prístroj s postupom ako vyššie a s následným zvážením iných liečebných možností.

Vypracoval: výbor spánkovej medicíny

Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.,
hlavný odborník MZ SR pre
odbor pneumológia a fizeológia
Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.,
prezident SPFS

Indikácie neinvazívnej pozitívnej pretlakovej ventilácie NIPPV

metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR

Všeobecné ustanovenia

Vymedzenie pojmov

Pod NIPPV sa rozumie aplikácie ventiláčnej podpory formou kontinuálneho pozitívneho pretlaku s dvomi rôznymi úrovňami (BiPAP – bi-level positive airway pressure) alebo formou intermitentného pozitívneho pretlaku (IPPB – intermitent positive pressure breathing). Cestou aplikácie je nosná, ústna, kombinovaná alebo celotvárová maska. U pacientov, predtým tracheostomovaných, sa môžu v prípade intolerancie masky alebo nemožnosti zrušenia tracheostómie, použiť uvedené indikačné kritériá aj pre aplikáciu NIPPV cez tracheostomickú kanylu. Všetky hodnoty krvných plynov a acidobázickej rovnováhy sú merané v zmysle platného metodického odporúčania v kapilárnej krvi náležito arterIALIZOVANEJ teplom, alebo v arteriálnej krvi. Vzorka krvi sa odoberá v prípade chronickej respiračnej insuficiencie v spánku, alebo bezprostredne po prebudení. Pri akútnych indikáciách sa vychádza z najaktuálnejších hodnôt krvných plynov a acidobázickej rovnováhy, ktoré sú k dispozícii. Pre indikáciu liečby ani pre overenie jej účinnosti sa, s výnimkou sy. spánkového apnoe/hypopnoe, nevyžaduje polysomnografické vyšetrenie.

Indikačné oprávnenie

Liečbu NIPPV môže indikovať a k preskripcii prístroja na aplikáciu tejto liečby je oprávnený lekár s nasledovnými odbornosťami:

- tuberkulóza a respiračné choroby (TaRCH),
- anesteziológia a intenzívna medicína (AIM),
- lekári iných odborností, ak pracujú v spánkovom laboratóriu.

Spôsob indikácie

Liečba NIPPV sa indikuje na základe splnenia nižšie uvedených indikačných kritérií, ktoré sú diferencované podľa indikačných skupín.

Na indikáciu liečby je nevyhnutné overenie jej efektívnosti. Indikácia a overenie efektívnosti liečby prebehne formou hospitalizácie na lôžkovom oddelení odboru TaRCH alebo AIM, prípadne v spánkovom laboratóriu.

Pri preskripcii prístroja na dlhodobé domáce použitie indikujúci lekár vypíše Žiadosť

o poskytnutie dlhodobej domácej NIPPV (vzor v prílohe). Táto žiadosť sa zašle príslušnej ZP pacienta spolu s prepúšťacou správou z hospitalizácie, obsahujúcou údaje o splnení indikačných kritérií a o absencii kontraindikácií. ZP pacienta oznámi rozhodnutie o poskytnutí liečby NIPPV indikujúcemu lekárovi aj pacientovi.

Indikácie NIPPV na akútne použitie v zdravotníckych zariadeniach

Akútne respiračné zlyhanie alebo akútne zhoršenie chronickej hyperkapnicko-hypoxemickej respiračnej insuficiencie na základe nasledovných chorôb:

- CHOCHP (akútna exacerbácia).
- Asthma bronchiale (akútna exacerbácia).
- Akútny edém pľúc.
- Pneumónia (bronchopneumónia), pri splnení všetkých nasledovných indikačných kritérií:
- PaCO₂ 6 kPa,
- 7,1 < pH < 7,35 alebo PaO₂/FiO₂ < 200,
- nárast dýchavice,
- dychová frekvencia > 24/min.,
- používanie auxiliárneho svalstva alebo paradoxný pohyb brušnej steny.

Odvýkanie od riadenej ventilácie

Indikácie NIPPV pre dlhodobé domáce použitie:

Chronická hyperkapnicko-hypoxemická respiračná insuficiencia stabilná:

- pri stabilizovanej CHOCHP ťažkého stupňa, ak sú pri vyťaženej farmakologickej liečbe splnené nasledovné indikačné kritériá:
 - PaCO₂ 7,3 kPa,
 - 7,3 > PaCO₂ ≤ 6,7 kPa, ak:
 - sú zistené nočné desaturácie SaO₂ 88% počas viac ako 5 min. pri podávaní O₂ 2 l/min., alebo
 - 2 a viac hospitalizácií do roka pre respiračné zlyhanie,
- pri nasledovných neuromuskuloskeletárnych chorobách alebo pri chorobách spojených s reštrikčnou ventiláčnou poruchou:
- neuromuskulárne choroby (myastenia gravis

a myastenia-like syndrómy, m. Duchenne, m. Charcot-Marie-Tooth, amyotrofická laterálna skleróza, st. po poliomyelitíde a iné neuromuskulárne choroby vedúce k hypoventilácii a následnej respiračnej insuficiencii),

- deformity hrudníka (kyfokolióza, st. po torakoplastike a pod.) a iné poruchy a choroby vedúce k závažnej reštrikčnej ventiláčnej poruche,
- centrálna hypoventilácia,
- idiopatická alveolárna hypoventilácia, pri splnení nasledovných indikačných kritérií:
- PaCO₂ 6 kPa, alebo
- sú zistené pulzoxymetricky nočné desaturácie SaO₂ 90% počas viac ako 5 min. napriek podávaniu O₂ 2 l/min..

Sy. spánkového apnoe/hypopnoe obštrukčného, zmiešaného alebo centrálného typu:

- ak sú splnené kritériá pre liečbu nCPAP podľa metodického odporúčania hl. odborníka MZ SR a súčasne:
 - ak nie je dostatočný efekt nCPAP (nebola dosiahnutá redukcia AHI pod 10/hod.), alebo
 - ak pacient nie je schopný adaptovať sa na nCPAP, alebo
 - ak je liečba nCPAP pre daného pacienta nevhodná (závažná forma hyperinflácie pľúc), alebo
 - ak je súčasne splnená iná indikácia NIPPV.

Kontraindikácie NIPPV (spoločné pre všetky indikačné skupiny):

- pretrvávajúci výpadok spontánneho dýchania,
- šok,
- akútny infarkt myokardu,
- nekontrolované závažné dysrytmie,
- nekontrolované krvácanie z GITu,
- výrazná produkcia spúta,
- bulbárny a pseudobulbárny sy.,
- poranenia tváre znemožňujúce použitie masky,
- chronická renálna insuficiencia v dialyzačnom programe,
- malignita, ktorú nemožno liečiť radikálne,
- nemožnosť optimalizovať masku,
- neschopnosť pacienta adaptovať sa,
- nespôsobnosť pacienta.

Overenie efektívnosti liečby NIPPV

Liečbu NIPPV je možné indikovať bez predchádzajúceho overenia jej efektívnosti. Pri začatí liečby je však nevyhnutné overiť jej efektívnosť počas krátkej kontrolnej hospitalizácie s overením splnenia nasledovných kritérií:

- signifikantné ovplyvnenie hyperkapnie (pokles PaCO₂ aspoň o 1,3 kPa), alebo

- absencia nočných desaturácií pod 88%, trvajúcich nad 5 min. pri súčasnom kontinuálnom podávaní O₂ 2 l/min.

V prípade, že uvedené kritériá nebudú splnené, indikujúci lekár neodovzdá pacientovi prístroj pre dlhodobé domáce použitie, bezodkladne oznámi túto skutočnosť poskytovateľovi liečby, zväží alternatívne spôsoby liečby.

Kontrola efektívnosti liečby NIPPV

Pacienti dlhodobo liečení NIPPV v domácom prostredí musia byť ambulantne kontrovaní lekárom oprávneným na indikáciu tejto liečby. Tohto lekára si pacient môže vybrať tak, aby vyhovoval miestu jeho pobytu či iným potrebám. Pacient je povinný dostaviť sa na uvedенú ambulantnú kontrolu aspoň 1-krát za 6 mesiacov.

Pri nestabilných ochoreniach môže lekár zodpovedný za ambulantné kontroly nariadiť kratšie intervaly kontroly podľa potreby. V prípade, že pacient bezdôvodne nepríde na kontrolné vyšetrenie v stanovenom termíne, poskytovateľ liečby (príslušná pacientova ZP) je oprávnený prístroj pacientovi odňať. Pacienti imobilní z dôvodu postihnutia lokomócie alebo

ŽIADOSŤ O POSKYTNUTIE DLHODOBEJ DOMÁCEJ NIPPV

Identifikačné údaje pacienta:

Meno: Priezvisko:

Rodné číslo: Kód ZP:

Trvalé bydlisko: PSČ: Obec:

Ulica, č. domu: Tel. č.:

Diagnóza, na základe ktorej bola liečba indikovaná (kód MKCh 10 aj slovom)

.....

Indikovaný prístroj (výrobca, typ):

Odporúčané nastavenie prístroja:

IPAP: EPAP: f: TI: I/E:

Indikujúci lekár:

Meno, priezvisko, titul:

Pracovisko:

Dátum indikácie: podpis a pečiatka:

Indikačné kritériá:

PaCO₂:

nočné desaturácie SaO₂ 88 % počas viac ako 5 min. pri podávaní O₂ 2 l/min. áno nie

počet hospitalizácií do roka pre respiračné zlyhanie:

iné:

.....

Schválil (revízny lekár ZP):

Dátum:

Podpis a pečiatka:

z dôvodu ťažkej respiračnej insuficiencie majú právo žiadať návštevu lekára zodpovedného za ambulantné kontroly v domácom prostredí.

Neoddeliteľnou súčasťou ambulantnej kontroly sú:

- odobratie anamnézy so zameraním na kvalitu spánku, rannú bolesť hlavy, dennú ospalosť a únavu, dýchavicu, sekréciu hlienov, príznaky novej respiračnej infekcie a možné ťažkosti súvisiace s používaním NIPPV (tesnosť masky, tlak masky, tolerancia tlaku, ranné nafúknutie brucha, kongescia alebo vysušenie nosnej sliznice),
- fyzikálne vyšetrenie so zameraním na respiračný systém a pokožku tváre v oblasti naliehania masky,
- vyšetrenie krvných plynov a acidobázickej rovnováhy v arterializovanej kapilárnej, resp. v arteriálnej krvi, odobratej za pokojových podmienok v zmysle platného metodického odporúčania (s výnimkou pacientov, u ktorých bola liečba indikovaná pre sy. spánkového apnoe/hypopnoe),
- kontrola stavu filtrov prístroja,

- kontrola stavu hodín prístroja s výpočtom priemerného denného používania prístroja,
- vyhotovenie lekárskej správy – nález, obsahujúcej údaje o všetkých vyššie uvedených skutočnostiach.

Podозrenie z neefektívnosti liečby vzniká, ak:

- priemerné denné použitie prístroja klesne pod 4 hod./deň,
- pretrvávajú denné alebo nočné symptómy choroby,
- hodnoty krvných plynov sú naďalej v pásme indikovanom pre liečbu NIPPV.

Pri podozrení z neefektívnosti liečby, alebo z výskytu jej komplikácií kontrolujúci lekár:

- podnikne podľa možnosti opatrenia na nápravu (úprava režimu liečby a pod.),
- môže indikovať kontrolnú hospitalizáciu s preverením splnenia indikačných kritérií.

V prípade poklesu priemerného denného použitia prístroja pod 4 hod./deň, pri potvrdení neefektívnosti liečby na základe vyšetrení vykonaných počas kontrolnej hospitalizácie alebo pri zistení zámerného nesprávneho

používania prístroja je kontrolujúci lekár oprávnený odňať pacientovi prístroj. Túto skutočnosť je kontrolujúci lekár povinný bezodkladne oznámiť poskytovateľovi liečby a dohodnúť sa s ním na ďalšom využití odňateho prístroja.

Pri objavení sa kontraindikácií liečby (pozri vyššie) je kontrolujúci lekár oprávnený ukončiť liečbu, odňať pacientovi prístroj s postupom ako vyššie a s následným zvážením iných liečebných možností.

Vypracoval:

výbor spánkovej medicíny

*Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.,
blavný odborník MZ SR pre
odbor pneumológia a fizeológia
Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.,
prezident SPFS*

Návrh indikačných kritérií pre RTG snímky hrudníka v odbore tbc a pľúcne choroby

1. Pri prvom odbornom vyšetrení pre akútne alebo chronické symptómy zo strany dýchacích orgánov, v diferenciálnej diagnostike príznakov zo strany iných vnútrohrudných orgánov a hrudnej steny vrátane úrazov.

2. Pri kontrolných vyšetreniach – počet podľa stavu pacienta.

3. V dispenzárnej starostlivosti:

I. TBC a iné mykobakteriôzy dýchacieho ústrojenstva:

Skupina P I (aktívna TBC alebo mykobakteriôza pľúc v liečbe).

- RTG sn.pľúc pri začatí a ukončení AT liečby a podľa klinického stavu.

Skupina P II (aktívna TBC alebo mykobakteriôza pľúc po liečbe)

- RTG sn.pľúc podľa klinického stavu, povinne pri vyradení zo skupiny.

II. Mimoplúcna TBC a mykobakteriôza:

Skupina M I (aktívna mimoplúcna TBC alebo mykobakteriôza v liečbe).

- RTG vyšetrenie pľúc pri zaradení do skupiny.

Skupina M II (aktívna mimoplúcna TBC alebo mykobakteriôza po liečbe).

- RTG vyšetrenie pľúc 1x pri vyradení zo skupiny.

Riziková skupina R I (osoby pôvodne liečené na TBC alebo mykobakteriôzu).

- RTG sn. pľúc podľa klinického stavu a pri vyradení zo skupiny.

Riziková skupina R II (osoby v kontakte s bakteriologicky overenou tuberkulózou).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny, v prípade chemoprophylaxie po jej ukončení, a pri vyradení zo skupiny.

3. V dispenzárnej starostlivosti:

Deti dispenzarizované v skupine R I (po liečbe aktívnej TBC alebo infikované bez známkov ochorenia).

- RTG sn.pľúc pri zaradení do skupiny, po ukončení chemoprophylaxie a 1x ročne počas 3 rokov.

Deti dispenzarizované v skupine R II (kontakty s aktívnou TBC).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny, po ukončení chemoprophylaxie, pri konverzii tuberkulózy skúšky Mantoux II.

III. Netuberkulózne ochorenia dýchacieho ústrojenstva podliehajúce dispenzárnej starostlivosti:

Skupina N 1 (zhubné novotvary DDC, pľúc a pleury).

- RTG vyšetrenia pľúc počas liečby podľa klinického stavu á 1 – 2 mesiace, prípadne aj častejšie,

- v klinickej remisii á 3 mesiace 3 roky, á 6 mesiacov 2 roky, potom 1x ročne,

- pri progresii ochorenia podľa stavu.

Skupina N 2 (nezhubné novotvary DDC a pľúc).

- RTG sn. pľúc 1x ročne,

- pri ťažkostiach.

Skupina N3 (zápalové ochorenia pľúc so závažnejším priebehom a pomalou, prípadne neúplnou regresiou zápalových zmien).

- RTG sn. pľúc v intervaloch podľa dynamiky nálezu a klinického stavu.

Skupina N 4a (chronická obštrukčná choroba pľúc).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny,

- pri exacerbáciách,

- u fajčiarov (aj bývalých) 1x ročne.

Skupina N 4b (bronchiálna astma).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny,
- podľa klinického stavu.

Skupina N 4c (bronchiektázie).

- RTG sn.pľúc pri zaradení do skupiny,
- pri zápalových komplikáciách.

Skupina N 4d (cystická fibróza pľúc).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny,
- pri podozrení na zápalové komplikácie,
- 1x ročne.

Skupina N 5 (sarkoidóza pľúc a vnútrohruďníkových lymf. uzlín).

- RTG sn. pľúc v aktívnom štádiu podľa klinického stavu a výsledkov pomocných vyšetrení,
- v remisii 1x ročne.

Skupina N 6 (pneumokoniózy).

- pri zaradení do skupiny,
- 1x ročne.

Skupina N 7 (ostatné difúzne intersticiálne a alveolárne choroby pľúc).

- RTG sn. pľúc v aktívnom štádiu podľa klinického stavu a pomocných vyšetrení,
- v stabilizovanom stave 1x ročne.

Skupina N 8 (nenádorové ochorenia pohrudnice).

- RTG sn. pľúc 1x ročne.

Skupina N 9a (tromboembolická choroba pľúc).

- RTG.sn. pľúc podľa klinického stavu.

Skupina N 9b (primárna pľúcna hypertenzia, srdce kyfoskoliotikov).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny a pri ťažkostiach.

Skupina N 9c (pľúcne vaskulitidy) ako N 7.

Skupina N 10 (všetky ochorenia s respiračnou insuficienciou).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny a pri klinických ťažkostiach.

Skupina N 11 (syndróm spánkového apnoe).

- RTG sn. pľúc pri zaradení do skupiny.

Skupina N 12 (pacienti po transplantácii pľúc).

- podľa pokynov špecializovaných pracovísk.

Skupina N 13 (pacienti po torakochirurgickom zákroku).

- RTG sn. pľúc podľa stavu.

4. Indikačné kritériá na RTG snímku hrudníka u detí:

Pri indikácii hrá úlohu vek dieťaťa, odborná skúsenosť indikujúceho lekára, atď.

1. u novorodenca alebo prematúrneho dieťaťa, ak má v anamnéze umelú pľúcnu ventiláciu, ak javí príznaky sťaženého alebo zrýchleného dýchania, letargie, ak má teplotu, ak je cyanóza, ak má príznaky respiračnej symptomatológie; pri podozrení na vrodenú anomáliu, vývojovú chybu pľúc alebo srdca,
2. pri podozrení na patologické malformácie dýchacieho systému a hrudníka,
3. pri klinickej symptomatológii vzbudzujúcej podozrenie na závažné ochorenia dýchacích ciest, pľúc, pohrudnice a mediastina,
4. pri vrodenej alebo získanej imunodeficiencii; pri cystickej fibróze; pri dif. dg. intersticiálnych pľúcnych ochorení; pri auskultačnom náleze a podozrení na pneumóniu; pri pretrvávajúcom kašli,
5. pri podozrení na cudzie teleso.

Vypracovala:

MUDr. Dagmar Bálintová

Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.,

blavný odborník MZ SR pre

odbor pneumológia a fteozológia

Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.,

prezident SPFS

Indikácie k revakcinácii metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR

1. Očkovacia látka

K vakcinácii proti tuberkulóze sa na Slovensku používa BCG vaccine lyophilized (Aventis). Keďže firma Aventis Pasteur ohlásila koniec výroby BCG vakcíny, jej zásoby u nás budú trvať približne do júna 2004, od tohto dátumu budeme používať na Slovensku vakcínu SSI zo Statens Serum Institut v Kodani.

2. Očkovanie detí s negatívnou lokálnou reakciou po BCG primovakcinácii

Ak sa nevytvorila jazva po očkovaní v novorodeneckom veku, zopakuje sa BCG vakcinácia po ukončení všetkých základných očkovaní, medzi 18. až 24. mesiacom veku, a to v prípade, že prevakcinačný tuberkulínový test je negatívny (0 – 5 mm).

3. BCG revakcinácia

Preočkovanie proti tuberkulóze sa robí u detí

vi 11. roku života, v prípade, že je prevakcinačný tuberkulínový test negatívny (0 – 5 mm).

Dávka očkovacej látky je 0,1 ml, miesto očkovania je nad ľavou lopatkou, v hornej tretine pri zadnej axilárnej čiare.

Ak nie je možné urobiť revakcináciu v 11 rokoch, je možné ju vykonať v čase nasledujúcich 3 rokov pri negatívnom prevakcinačnom teste, až do ukončenia povinnej školskej dochádzky dieťaťa.

4. Organizácia revakcinácie

Organizáciu BCG vakcinácie majú v pracovnej náplni kalmetizačné pracoviská, ktoré sú súčasťou ambulancie TarCH. Deti podliehajúce očkovaní podľa vekových skupín, na základe evidencie obyvateľstva, predvolávajú priamo do ambulancie. Pred vykonaním tuberkulínových testov rozpošlú kalmetizačné pracoviská prevakcinačné dotazníky a poučenia pre rodičov

o očkovaní proti tbc. Pri návšteve v ambulancii lekár dieťa vyšetří, vyhodnotí prevakcinačný dotazník a, ak nie sú známe žiadne kontraindikácie, vykoná tuberkulínový test. V prípade negatívneho tuberkulínového testu sa najneskôr do 4 týždňov vykoná revakcinácia proti tuberkulóze. Oznámenie o očkovaní je pneumoftizeológ povinný odoslať praktickému lekárovi pre deti a dorast, u ktorého je dieťa registrované.

Kontrola výsledkov preočkovania

Hodnotenie výsledkov preočkovania sa robí o 6 až 8 týždňov po preočkovaní skontrolovaním lokálnej reakcie a regionálnych lymfatických uzlín. Veľkosť jazvy v mm sa zaznamená do kalmetizačnej karty. Dieťaťu, u ktorého nedošlo k vytvoreniu lokálnej reakcie, sa zopakuje tuberkulínový test MTX II s 2 TU a pri negatívnej reakcii sa vykoná očkovanie. Ak sa ani po tomto preočkovaní nevytvorí lokálna reakcia a tuberkulínový test zostáva negatívny, ďalšie preočkovanie sa už nerobí.

Postvakcinačný tuberkulínový test sa robí len pri nevytvorenej lokálnej reakcii. U detí a mladistvých, ktorí sú zaradení do dispénzárnej skupiny kontaktov s aktívnou BK pozitívnou tuberkulózou, sa po trojmesačnej preventívnej chemoterapii v prípade, že tuberkulínový test zostá-

va negatívny, vykoná preočkovanie proti tuberkulóze aj mimo očkovacieho programu.

Revakcinujú sa tiež mladí ľudia do 30 rokov tuberkulín negatívni, ktorí nastupujú do zamestnania s vysokým rizikom tuberkulózneho nákazy, ak cestujú do krajín s vysokým rizikom nákazy tuberkulózou, a na vlastnú žiadosť, po konzultácii s pneumoftizeológom.

Časový interval k iným očkovaniam

1. medzi očkovaním BCG vakcínou a očkovaním inými živými oslabenými patogénmi (polio, morbilli, mumps, rubeola a kombinované vakcíny) – interval 8 týždňov,
2. medzi očkovaním BCG vakcínou a neživými vakcínami – interval 4 týždne,
3. medzi neživou vakcínou a očkovaním BCG vakcínou – interval 2 týždne,
4. pri podávaní alergénovej imunoterapie konzultovať s príslušným alergológom.

Nie je potrebné dodržať odstup od živej týfúsivej vakcíny, ani od vakcinácie proti chrípke.

BCG vakcinácia vo vzťahu k prekonaným infekčným ochoreniam – po prekonanej hepatitíde a infekčnej mononukleóze – interval 6 mesiacov.

Kontraindikácie BCG revakcinácie

Všeobecne:

1. horúčnatý stav, prípadne podozrenie z nákazy a včasná rekonvalescencia po nej,
2. tuberkulóza,
3. porucha imunity,
4. liečba systémovými kortikoidmi, cytostatikami, ožarovaním a liekmi výrazne ovplyvňujúcimi imunitný stav,
5. hemoblastózy,
6. zápalové kožné ochorenia (špecifikované podľa rozsahu atopických dermatitíd – len pri ťažkých a rozsiahlych formách).

Zvláštne:

1. pozitívna reakcia na tuberkulín,
2. po prekonaných osýpkach alebo čiernom kašli najskôr o 6 týždňov,
3. osoby so sklonom k tvorbe keloidných jaziev,
4. osoby s generalizovanými exantémami,
5. osoby s komplikáciou po BCG v anamnéze,
6. tehotné ženy sa očkujú výnimočne v indikovaných prípadoch podľa epidemiologickej situácie (pri vysokom riziku tbc infekcie),
7. diéta HIV pozitívne by malo byť ošetrované podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie:
 - a) asymptomatickí HIV infikovaní jedinci, ktorí sú vo vysokom riziku tuberkulózneho nákazy, sa očkujú po pôrode; tam, kde je riziko infekcie nízke, BCG vakcinácia sa nerobí
 - b) pacienti s AIDS sa neočkujú.

Nezvyčajné reakcie, podliehajúce hláseniu:

1. ulcerácie a abscesy s priemerom 10 mm a viac,
2. regionálne uzliny zväčšené a supuratívne s dokázanou fluktuáciou s priemerom viac ako 15 mm,
3. dermatologické komplikácie špecifické ako lupoidné reakcie, a pod.,
4. nešpecifické reakcie, napr. keloidné jazvy,
5. hematogénne diseminácie (napr. kostné, kĺbové),
6. generalizácia.

Manažment nežiaducich reakcií

Liečbu nežiaducich reakcií vykonáva pneumoftizeológ, v prípade potreby v spolupráci s chirurgom (evakuácia a drenáž abscesu), s dermatológom (lokálna liečba rany po evakuácii abscesu, prípadne lupoidné reakcie). V prípade konzervatívnej liečby pri lymfadenitíde sa podáva Isoniazid 5 mg/kg hmotnosti 6 až 12 týždňov, podľa ultrazvuku, ktorý ukáže veľkosť a štruktúru lymfatickej uzliny (viac ako 1,5 cm). Exstirpácia lymfatickej uzliny je indikovaná v prípade prejavov zväčšovania a kolikvácie.

Hlásenie nežiaducej reakcie po revakcinácii (Príloha č. 2: Hlásenie nezvyčajných reakcií v súvislosti s očkovaním) vypisuje pneumoftizeológ a odosiela na adresy, uvedené v hlásení.

Časový interval medzi BCG revakcináciou a ostatnými liekmi

1. bakteriálne modulatory (Biostim, Bronchovaxom, Luivac, Ribomunyl) – pri dlhodobej, dobre tolerovanej liečbe – očkovanie je možné kedykoľvek pri liečbe lyzátmi,
2. novú liečbu bakteriálnymi modulatormi indikujeme 2 – 4 týždne po vakcinácii,
3. ostatné imunomodulatory (Immodin, Isopriinosine) – podanie BCG vakcíny musí posilniť imunológ (v indikovaných prípadoch je možná BCG vakcinácia aj pri podávaní uvedených farmák),
4. antihistaminiká – po aplikácii BCG môže liečba pokračovať,
5. imunoglobulíny a špecifické ľudské gamaglobulíny – bez obmedzenia,
6. pri podávaní alergénovej imunoterapie konzultovať s príslušným alergológom,
7. heterológne séra – BCG aplikovať 3 – 4 týždne po podaní séra.

Tuberkulínový test

Na vykonávanie tuberkulínového testu sa používa štandardný tuberkulín PPD RT 23 tween 80 v riedení Mantoux II. Ako diagnostický test sa aplikuje na dorzálnu stranu praveho predlaktia. Ako test v povinnej vekovej skupine sa aplikuje na dorzálnu stranu ľaveho predlaktia. Spôsob podania je prísne intrakutánny, v dávke

0,1 ml. Výsledok testu sa odčíta o 72 hodín, a to veľkosť indurácie, nie erytému, ktorá sa meria kolmo na os predlaktia. Za pozitívny test sa považuje indurácia 6 mm a viac. Pri opakovaní tuberkulínového testu sa odporúča dodržať časový interval aspoň 6 týždňov, miesto aplikácie do druhej ruky.

Indikácie tuberkulínového testu:

1. prevakcinačný test v povinnej vekovej skupine,
2. v rámci prešetrovania kontaktov s aktívnou tbc,
3. dif. dg. tbc ochorenia.

Kontraindikácie tuberkulínového testu:

1. liečba kortikoidmi, cytostatikami,
2. difúzne kožné ochorenia (generalizovaný ekzém, pyodermia – konzultovať s dermatológom),
3. akútne prejavy alergie,
4. akútne febrilné stavy, včasná rekonvalescencia.

Časový interval medzi tuberkulínovým testom a ostatnými vakcínami:

1. po živých vakcínach (morbilli, rubeola, parotitis, polio) – interval 6 týždňov,
2. po neživých vakcínach (DITEPER, hepatitis B, HiB) – interval 2 týždne,

Časový interval medzi infekčným ochorením a tuberkulínovým testom:

1. po hepatitíde, inf. mononukleóze a toxoplazmóze – interval 6 mesiacov,
2. po šarlachu – interval 2 mesiace,
3. po osýpkach, rubeole, dyzentérii – interval 6 týždňov,
4. po mykoplazmovej alebo chlamýdiovovej infekcii – podľa klinického stavu,

Tuberkulínový test a imunomodulačná liečba:

1. bakteriálne imunomodulatory, Imodin, Isopriinosine – interval žiadny,
2. heterológne séra – interval žiadny,
3. imunoglobulíny – interval žiadny,
4. testy kožnej hypersenzitivity – interval žiadny,
5. antihistaminiká – ak to klinický stav dovoľí, vynechať na 48 hodín,
6. po liečbe antibiotikami – interval 2 až 3 týždne.

Vypracovala:

MUDr. K. Frečerová

Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.,
blavný odborník MZ SR pre
odbor pneumológia a ftizeológia
Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.,
prezident SPFS

POUČENIE A DOTAZNÍK PRED OČKOVANÍM PROTI TUBERKULÓZE

Vážení rodičia,

v Slovenskej republike je očkovanie proti tuberkulóze povinné zo zákona.

Po prvom očkovaní (v novorodeneckom veku) sa v 11. roku života dieťaťa robí preočkovanie na základe výsledku tuberkulínového kožného testu. Očkujú sa deti s negatívnym výsledkom testu.

Ak s vykonaním testu a s prípadným očkovaním dieťaťa súhlasíte, potvrdte to svojím podpisom.

V prípade vášho nesúhlasu, alebo ak dieťa nepríde na povinné očkovanie, sme povinní túto skutočnosť ohlásiť štátnemu hygienikovi.

V prípade Vášho súhlasu Vás žiadame o presné a pravdivé vyplnenie nasledovného dotazníka, ktorý je potrebný k posúdeniu zdravotného stavu dieťaťa a k úspešnému očkovaniu.

Meno a priezvisko
Rodné číslo
Bydlisko: (ulica, PSČ, obec)
Meno detského lekára
Zdravotná poisťovňa
Aké závažnejšie ochorenia prekonal Vaše dieťa a kedy?
Vyskytuje sa vo Vašej rodine alebo v blízkom okolí tuberkulóza?
Bolo Vaše dieťa v posledných 2 mesiacoch očkované? Ak áno, kedy a proti čomu?
Je Vaše dieťa na niečo alergické? Ak áno, na čo?
Užíva Vaše dieťa dlhodobo nejaké lieky? Ak áno, aké?
Aký je súčasný stav Vášho dieťaťa? Užívalo v posledných 4 týždňoch antibiotiká?
Je Vaše dieťa evidované v nejakej odbornej ambulancii (alergologickej, kožnej a pod.)? Ak áno, prineste, prosím, vyjadrenie lekára k možnosti očkovania proti tuberkulóze.

Súhlasím s očkovaním môjho dieťaťa proti tuberkulóze.

Dátum:

Podpis rodičov:

OČKOVANIE PROTI TUBERKULÓZE

Vážení rodičia,

dnes bolo Vaše dieťa očkované proti tuberkulóze na zadnú stranu ľavého ramena. V tomto mieste sa môže (ale nemusí) objaviť malá zápalová reakcia, niekedy aj vriedok s malým množstvom hnisu. Nikdy ho nevytláčajte!

Postupne sa vytvorí malá chrastička, ktorá časom odpadne, nesmie sa predčasne strhávať. Hojenie trvá 6 – 8 týždňov i dlhšie. Dieťa sa môže sprchovať aj kúpať, miesto reakcie však treba šetriť pred mechanickým narušením.

Počas hnisania nie je vhodné kúpanie v bazénoch a iných vonkajších vodných plochách. Počas tejto doby nesmie byť dieťa proti ničomu očkované.

V prípade väčšej zápalovej reakcie vyhľadajte príslušnú pľúcnu ambulanciu.

Plánovaná kontrola reakcie po očkovaní sa vykonáva po 2 mesiacoch.

Leukotriény v patogeneze astmy a leukotriénoví antagonisti v jej manažmente

Leukotrienes in asthma pathogenesis and leukotriene antagonists in asthma management

M. Hrubíško⁽¹⁾, L. Chovan⁽²⁾

⁽¹⁾Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, NÚTaRCH, Bratislava

⁽²⁾Klinika pneumológie a ftizeológie SZÚ, NÚTaRCH, Bratislava

Abstrakt: Prehľadný článok rozoberá problematiku leukotriénových mediátorov v patogeneze astmy. Na základe analýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií podáva ucelený pohľad na zaradenie antileukotriénovej liečby do súčasného manažmentu astmy. Hoci sú inhalačné kortikosteroidy (ICS) samé, alebo kombinované s dlho účinkujúcimi β -adrenergikami (LABA) pri perzistujúcej astme prvou voľbou, blokátory leukotriénových receptorov (LTRA) možno v prípade ľahkej perzistujúcej astmy – najmä u detí a adolescentov – taktiež odporučiť ako prvolíniové farmaká. Ak však nie je odpoveď po mesiaci liečby uspokojivá, treba indikovať ICS. LTRA sa môžu využiť aj ako doplnkové farmaká k ICS, v zvláštnych prípadoch aj ku kombinovanej liečbe ICS+LABA. Odpoveď pacientov je individuálna a aj v prípade kombinovanej liečby ju treba pred ďalším predpisom farmakoterapie s odstupom času zhodnotiť.

Kľúčové slová: astma, leukotriény, blokátory leukotriénových receptorov (LTRA).

Abstract: Review article deals with the role of leukotrienes in asthma pathogenesis. According to analysis of randomized controlled trials authors give complete picture of the place of anti-leukotriene therapy in asthma management. Despite the role of inhaled corticosteroids (ICS) alone or combined with long acting β -agonists (LABA) as a first line therapy of persistent asthma, leukotriene receptor antagonists (LTRA) may be – especially in children and adolescents with mild disease – also recommended. If the disease is not improved after one month of LTRA therapy, ICS are indicated. LTRA may be also used as ad on therapy to ICS, and in special cases also to ICS+LABA combination. Clinical response to LTRA as ad on therapy is individual too, so, before new prescription the response should be reassessed.

Key words: asthma, leukotrienes, leukotriene receptor antagonists (LTRA).

Leukotriény

Tzv. pomaly reagujúca substancia anafylaxie (SRS-A) a jej možná úloha pri astme bola známa už od konca 30. rokov 20. storočia [13]. Trvalo však ďalších 40 rokov, kým sa zistilo, že SRS-A tvoria leukotriény C_4 , D_4 a E_4 . Leukotriény (LT) patria spolu s prostaglandínmi a faktorom aktivujúcim doštičky medzi tzv. **lipidové zápalové mediátory** (LZM), ktoré vznikajú pri metabolizme arachidónovej kyseliny. LZM sprostredkujú pleiotropné biologické účinky a ako potentné mediátory sa uplatňujú najmä v patogeneze alergických ochorení a astmy. Syntetizujú sa z arachidónovej kyseliny (AA), ktorá sa uvoľňuje z fosfolipidov bunkovej membrány účinkom fosfolipázy A2 (PLA2). Proteín aktivujúci lipooxygenázu-5 (FLAP) za prítomnosti kalciových iónov (Ca^{2+}) a následne aktívna lipooxygenáza (5-LO) usmerňuje ďalšie štiepenie AA na 5-hydroperoxyeikozatetraenovú kyselinu (5-HPETE) a leukotrién A_4 . V ďalšej metabolickej kaskáde sa z LTA_4 tvorí buď LTB_4 alebo LTC_4 ,

ktorý vzniká konjugáciou glutatiónového tripeptidu (glutámová kyselina – cysteín – glycín) na molekulu LTA_4 účinkom LTC_4 syntetázy. LTC_4 , ktorý sa vytvoril intracelulárne, sa premiestňuje do extracelulárneho priestoru, kde prebieha ďalšia biotransformácia na LTD_4 a následne LTE_4 . LTC_4 , LTD_4 a LTE_4 sa pre obsah molekuly cysteínu nazývajú **cysteinylové leukotriény** (cysLT).

V patogeneze astmy sa uplatňujú predovšetkým cysLT. LTB_4 priamo nespúšťa symptómy astmy, je však potentným chemoatraktantom pre neutrofile a čiastočne aj eozinofily, čím sa tiež môže podieľať na patogeneze bronchiálnej obštrukcie (napr. pri niektorých exacerbáciách astmy, pri CHOCHP) [5].

Schopnosť tvoriť LTC_4 závisí od enzymovej výbavy bunky. Spomedzi buniek v dýchacích cestách eozinofily, bazofily, mastocyty a alveolové makrofágy tvoria hlavný zdroj cysLT práve vďaka obsahu všetkých potrebných enzýmov. Patogenetickú úlohu leukotriénov pri astme a nádche podčiarkuje skutočnosť, že uvedené

typy buniek sa v sliznici astmatikov a rinitikov nachádzajú aktivované a vo zvýšenom množstve. Navyše, tvorba cysLT sa môže uskutočňovať aj kooperáciou rôznych typov buniek s rozdielnou enzymovou výbavou: jeden typ bunky má napríklad schopnosť z membránových fosfolipidov odštiepiť arachidónovú kyselinu, druhý typ bunky obsahuje LTC_4 syntetázu. Je známe, že v pľúcach sa neutrofilové polymorfonukleáry uplatňujú ako donory LTA_4 , ktorý endotelové bunky spolu s doštičkami premieňajú na LTC_4 [28, 19]. Hlavné zdroje cysLT uvádzame v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Zdroje cysteinylových leukotriénov a ich receptorov

Zdrojové bunky	Bunky nesúce cysLTR
mastocyty, bazofily	eozinofily
eozinofily	pľúcne makrofágy
monocyty, makrofágy	monocyty
epitelové bunky	lymfocyty B
	bunky hladkého svalu

Biologické účinky cysLT v tkanivách, resp. bunkách sprostredkuje špecifický receptor (cysLTR). Experimenty in vivo potvrdili, že cysLT spôsobujú **bronchokonstriktiu** aj u zdravých ľudí, odpoveď priedušiek astmatikov je však výrazne vyššia. Patogeneza bronchokonstriktie je však multifaktoriálna. Agonistami bronchokonstriktie sú histamín, tryptáza, prostaglandín D_2 a leukotrién C_4 uvoľnené zo zápalových buniek, najmä z mastocytov; neuropeptidy uvoľnené z lokálnych aferentných nervov a acetylcholin z postgangliových eferentných nervov. Preto je bronchodilatačný efekt LTRA (pozri ďalej) iba slabý, nekonštantný (u konkrétneho pacienta môže dominovať určitý mechanizmus bronchokonstriktie).

Pôsobením cysLT sa v dýchacích cestách znižuje priesvit najmä **periférnych dýchacích ciest**. V prieduškách človeka sa exprimujú predovšetkým cysLTR1, a to predominantne v prieduškách najmenších kalibrov (< 2 mm, „malé dýchacie cesty“). Experimenty potvrdzujú, že cysLT sú v malých dýchacích cestách 30x potentnejšie bronchokonstriktory, ako v prieduškách väčšieho priesvitu [20]. Posledné výskumy ukazujú, že väčšinu foriem astmy charakterizuje práve ochorenie malých dýchacích ciest.

Spolu s faktorom aktivujúcim doštičky (PAF), prostaglandínmi, bradykinínom a histamínom patria leukotriény medzi látky s výrazným vplyvom na **permeabilitu** postkapilárnych venúl (PAF 1000x, LT 100x viac ako histamín), čo tvorí podklad **edému sliznice** dýchacích ciest.

Tabuľka 2: Účinok cysteinylových leukotriénov v dýchacích cestách

obštrukcia DC	účinky na hladké svalové bunky:
- 30x potentnejšie v malých DC (Ø 0,5-2mm)	- hypertrofia+proliferácia
zvyšujú hyperreaktivitu bronchov	- premena na myofibroblasty
privolávajú zápalové bunky	- dysrupcia bazálnej membrány
zvyšujú permeabilitu ciev	- tvorba nových zväzkov
zvyšujú edém sliznice	pod bazálnou membránou

Významnou patogenetickou črtou astmy je aj zvýšená **tvorba väzkého hlienu**. Astmu charakterizuje hypertrofia submukózných žliaz a hyperplázia a metaplázia pohárikovitých buniek (uplatňuje sa predovšetkým účinok epidermového rastového faktora a cytokínov IL-4, IL-9, IL-13). Degranuláciu pohárikovitých buniek spôsobuje rad faktorov prostredia (smog, oxidy síry, výpary chlóru, amoniaku...), zrejme prostredníctvom lokálneho uvoľňovania neuropeptidov a aktiváciou cholinergických reflexov, ale najmä sekretagogickým pôsobením zápalových mediátorov, akými sú neutrofilová elastáza a histamín, leukotriény a chymáza z mastocytov. Ukazuje sa, že cysLT patria medzi mediátory s najmohutnejšou sekretagogickou aktivitou. Hlienové zátky charakteristické pre ťažkú astmu tvorí zmes produktu submukózných žliazok a zápalového exudátu bohatého na eozinofily a neutrofilov. Na tvorbe hlienu, resp. zátok sa podieľa rad mediátorov (histamín, prostaglandíny, tromboxán A₂, PAF, LT), spomedzi ktorých cysLT patria medzi najpotentnejšie [5]. Účinky cysLT v dýchacích cestách sumarizuje tabuľka 2.

Na patogenéze alergických aj nealergických ochorení dýchacích ciest sa významnou mierou uplatňuje aj stimulácia cysLTR na imunokompetentných bunkách (bunky s cysLTR pozri tabuľku 1, predpokladá sa ich aktivácia), zvažuje sa aj efekt chemotaktického účinku LT_{B4}. Patogenetický význam LT podčiarkuje nález 3-5 násobne zvýšenej produkcie LT_{B4} a LTC₄ v zmiešaných leukocytových kultúrach u astmatikov a atopikov v porovnaní so zdravými kontrolami [27]. U astmatikov sa po alergénovej expozícii zisťuje zvýšená exkrécia LTE₄ močom, počas exacerbácií astmy sa zisťujú 16 až 22 násobne zvýšené močové hladiny LTE₄, pričom toto neplatí pre exacerbácie CHOCHP [5]. Po zavedení diagnostiky špecifických pôsobkov v bronchoalveolovej laváži sa získali ďalšie dôkazy pre úlohu LT v patogenéze astmy: pri porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa dokázalo zvýšené množstvo LT vo výplachoch astmatikov, a to nezávisle na ich atopickom statuse a stave pľúcnych funkcií (FEV1) [15].

Astma

Astma je chronickým zápalovým ochorením dýchacích ciest pri ktorom zohráva úlohu celý

rad bunkových elementov (lymfocyty, makrofágy, eozinofily, neutrofilov, mastocytov, myocytov, fibroblastov, epitelové a endotelové bunky). Tento chronický zápal vedie k vývoju a prehĺbovaniu bronchiálnej hyperreaktivity s následnými opakovanými epizódami piskotov, dýchavice, tiesne na hrudníku a kašľa, predovšetkým v noci alebo skorých ranných hodinách. Tieto epizódy sa obvykle spájajú s generalizovanou, súčasne však variabilnou obštrukciou dýchacích ciest, ktorá vo väčšine prípadov ustupuje spontánne alebo vplyvom liečby. Priedušky astmatika charakterizuje nadmerná tvorba väzkého hlienu, opuch sliznice, hypertrofia a hyperplázia myocytov a zhrubnutie bazálnej membrány, tzv. prestavba (remodelácia) dýchacích ciest [voľne podľa 10].

Antileukotriénové farmaká

Farmaká s antileukotriénovým účinkom sa delia na dve skupiny – antagonisy leukotriénových receptorov (*leukotriene receptor antagonists*, skratka LTRA) a inhibitory 5-lipooxygenázy. **Inhibitory 5-lipooxygenázy** (do tejto skupiny patrí iba zileuton) blokujú syntézu všetkých leukotriénov, čo znamená súčasne možnosť širšieho terapeutického zásahu, ale aj vyšší potenciál nežiaducich účinkov – v praxi sa zatiaľ príliš neuplatnili (v SR nie je zileuton registrovaný). **Antagonisy receptorov pre cysteinylové leukotriény**, medzi ktoré patrí montelukast, pranlukast a zafirlukast, bránia väzbe cysLT na receptory na bunkách hladkých svalov dýchacích ciest a na mnohých iných bunkách (pozri tab. 1). Výsledkom tohto účinku je mierne bronchodilatácia a významná redukcia bronchokonstrikcie provokovanej alergénom, námahou a oxidmi síry [17], a tiež čiastočný protizápalový efekt [4, 22].

Po zaradení medzi antiastmatické farmaká LTRA dlho čakali na jasné určenie pozície. Posledná verzia GINA na jednej strane v „návodoch“ ako postupovať v jednotlivých štádiách astmy presne vymedzuje pozíciu LTRA, na druhej strane konštatuje, že miesto LTRA v liečbe astmy treba naďalej skúmať. LTRA, ako každú novú skupinu farmák, postihol „hojdačkový efekt“: po nadšení zo skutočnosti, že máme k dispozícii nesteroidové protizápalové farmaká nastalo krátke obdobie neuváženej preskripcie

takmer každému astmatikovi. Potom, čo sa ukázalo, že LTRA v žiadnom prípade nemôžu kompletne nahradiť v liečbe astmy inhalačné steroidy, nastalo obdobie až nespravodlivého odvrnutia LTRA.

V súčasnosti sme svedkami triezveho prehodnotenia celej skupiny LTRA, ako aj jednotlivých molekúl. Nahromadil sa väčší počet randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré preverili účinnosť LTRA pri rôznych formách astmy (v zmysle miery ochorenia aj etiológie), a to aj v monoterapii, aj v rôznych kombináciách (ako tzv. „*ad on therapy*“: t. j. liečba pridaná k inhalačným steroidom, prípadne ku kombinovanej liečbe inhalačným steroidom + dlho účinkujúce β-adrenergikum).

Klinické štúdie potvrdili malý bronchodilatačný efekt LTRA, redukcii symptómov intermitentnej aj perzistujúcej astmy, úpravu pľúcnych funkcií nezávislú na kortikosteroidoch (pozri ďalej) a zníženie počtu exacerbácií [17, 1]. Pri porovnaní s inhalačnými kortikosteroidmi (ďalej ICS) sú však tieto efekty slabšie a GINA upozorňuje, že antileukotriénové farmaká nemôžu plošne nahradiť ICS. U väčšiny pacientov s perzistujúcou astmou (od ľahkej po najťažšie formy) LTRA prispievajú k stabilizácii ochorenia a pomáhajú znížiť udržiavaciu dávku ICS – čo platí pre všetky používané molekuly LTRA [16, 18, 30], podľa väčšiny doteraz realizovaných štúdií však menej účinne ako dlho účinkujúce β-adrenergikum (ďalej LABA) [3]. Podľa mechanizmu účinku by sa dalo predpokladať, že LTRA budú jasnou prvou voľbou pre pacientov s tzv. aspirínovou astmou, ukazuje sa však, že iba časť aspirín-senzitívnych pacientov dostatočne odpovedá na LTRA [8]. Fyzická záťaž s hyperventiláciou – predovšetkým pri vdychovaní studeného a suchého vzduchu – spôsobuje ochladením a vysušením epitelu uvoľnenie histamínu a cysLT, čo vedie k bronchokonstrikcii. Je to jedna z možných príčin dobrého efektu LTRA pri námahou indukovanej astme [9].

Efekt LTRA sa dostavuje behom niekoľkých hodín až dní po začatí liečby. Ak sme začali liečbu astmy LTRA (to isté platí pre kromóny a teofylín, avšak tieto farmaká by sme zásadne ako prvú voľbu nemali použiť) a symptómy po 4 týždňoch liečby pretrvávajú, potom je každopádne namieste ďalšia liečba pomocou ICS [10], resp. ICS+LABA [11].

Montelukast sa podáva u dospelých 10 mg denne, u detí od 6 rokov 5 mg denne, v niektorých krajinách sa už registroval pre deti od 2 rokov v dávke 1x denne 4 mg [12]. Pri tejto dávke sa u detí v tomto veku dosahuje rovnaký farmakokinetický profil ako u dospelých s dávkou 10 mg denne. V biologickej dostupnosti montelukastu nie je medzi deťmi a dospelými žiaden rozdiel, strava nemá na dostupnosť LTRA relevantný vplyv. Zafirlukast sa podáva

2x 20–40 mg denne, bežne u jedincov starších ako 12 rokov, v niektorých krajinách sa registroval pre deti od 7 rokov v dávke 2x10 mg denne [23]. Metabolizmus zafirlukastu v pečeni spôsobuje, že súčasná konzumácia stravy môže biologickú dostupnosť farmaka redukovať až o 40%. Podobný efekt môže mať súčasné podávanie farmák metabolizujúcich sa na cytochróme P450. Pri liečbe zafirlukastom sa tiež pozorovali prechodné zvýšenia hladiny pečefných enzýmov [26]. Pranlukast sa v niektorých krajinách registroval pre deti s astmou od 2 rokov.

LTRA sa vo všeobecnosti veľmi dobre tolerujú, zaznamenalo sa minimum nežiaducich účinkov ktorých frekvencia sa neodlišuje od placebo. Je možné, že zileuton môže mať hepatotoxický účinok, preto sa počas jeho používania odporúča monitorovanie pečefných funkcií. Za skupinový efekt sa u astmatikov užívajúcich antagonisty cysLTR donedávna považovala možnosť indukcie syndrómu Churga-Straussovej. Vo väčšine prípadov sa tento potenciálne letálny syndróm vyskytol v prípadoch, kedy sa vďaka efektu terapie LTRA redukovala dávka systémových steroidov [31]. Navyše, podobné prípady tohto syndrómu sa vyskytli u niektorých ťažkých pacientov, ktorí redukovali systémové steroidy pri vysoko dávkovanom inhalačnom flutikazóne. Kauzálny vzťah syndrómu Churga-Straussovej k LTRA sa teda spochybnil.

Manažment astmy a LTRA

V súčasnosti nikto nespochybnuje, že každý pacient s perzistujúcou astmou má byť liečený ICS. Vyplyva to z komplexnosti patomechanizmov astmy a súčasne komplexnosti účinku kortikosteroidov. Najnovšia verzia GINA ide dokonca ďalej (klinici to cítili už dávnejšie...) – odporúča ICS (a prípadne aj kombinovanú liečbu) aj pre pacientov s intermitentnou astmou, ktorú charakterizujú ťažšie exacerbácie. Na druhej strane ani ICS nie sú všeliekom: ani pri maximálnej dávke ICS nedosiahneme plnú kontrolu u všetkých pacientov. Ukázalo sa, že pre väčšinu pacientov je optimálna kombinovaná liečba ICS + LABA (klinická skúsenosť a v súčasnosti cca 20 randomizovaných kontrolovaných multicentrických štúdií; prehľad pozri 11).

Žiaľ, v praxi sa taktiež ukazuje, že až 10 % astmatikov neodpovedá optimálne ani na kombináciu ICS+LABA. Dokazuje to rôznorodosť astmy ako multifaktoriálneho ochorenia, s rôznorodým genetickým podkladom, pričom u každého pacienta sa uplatňuje jedinečná kombinácia príčin ochorenia. ICS zasahujú do väčšiny ciest zápalu, nie však do mechanizmov sprostredkovaných cysLT. Táto skutočnosť môže byť príčinou perzistencie zápalu, resp. symptómov (= nedostatočne kontrolovanej astmy) u mnohých pacientov napriek chronickej liečbe ICS, príp. ICS + LABA.

Čo hovoria najnovšie štúdie o mieste antileukotriénovej terapie v manažmente astmy? Odpoveď na túto otázku možno v zásade rozdeliť do dvoch častí, a to na použitie LTRA v monoterapii a na potenciál LTRA ako doplnkových farmák potencujúcich efekt ICS. Z pohľadu prvej časti problému je významná metaanalýza publikovaná v roku 2001. N. Barnes so spoluautormi analyzovali výsledky siedmich randomizovaných dvojito-zaslepených placebo kontrolovaných štúdií sledujúcich efekt montelukastu v liečbe ľahkej perzistujúcej astmy u pacientov s takmer normálnymi pľúcnyimi funkciami (priemerné FEV1 81–84 % n.h.) [2]. Efekt aktívnej liečby bol významný vo všetkých sledovaných parametroch (FEV1, spotreba β -adrenergík, nočné zobudenia, bezsymptómové dni, eozinofília v periférnej krvi). Autori uzatvárajú, že montelukast je vhodnou a bezpečnou alternatívou pre pacientov s najľahšími prejavmi ľahkej perzistujúcej astmy.

Využitie nesteroidovú kontrolujúcu liečbu pri takejto forme astmy je zaujímavé najmä v pediatrickej populácii. Aj preto zaujmú výsledky veľkej multicentrickej štúdie u detí mladších ako 5 rokov s perzistujúcou astmou liečených žuvcami tabletami s obsahom 4 mg montelukastu (228 placebo, 461 aktívna liečba, vek 2–5 rokov) [14]. Liečba montelukastom navodila oproti placebo významnú úpravu denných (kašeľ, pískanie, dychová tieseň, limitácia aktivity) a nočných symptómov, dní bez astmy, spotreby β -adrenergík, orálnych steroidov, a eozinofílie v periférnej krvi, pri výskyte nežiaducich účinkov porovnateľných s placebo.

Štúdia COMPACT (*Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy*) sa zamerala na pacientov s astmou nekontrolovanou stredne vysokou dávkou ICS [24]. Randomizovalo sa 800 pacientov liečených 800 μ g budesonidu denne. V ďalšej liečbe pacienti 16 týždňov pokračovali (zaslepeným spôsobom) buď 1600 μ g budesonidu/deň, alebo 800 μ g budesonidu + montelukast 10 mg denne. Autori dospeli k záveru analogickému so závermi štúdií porovnávajúcich dvojnásobnú dávku ICS s polovičkou dávkou ICS + LABA, t. j. že pridanie montelukastu k pôvodnej dávke je z pohľadu denných a nočných symptómov, spotreby záchranej liečby, pľúcnych funkcií aj exacerbácií minimálne rovnako účinné ako dvojnásobná dávka ICS.

V štúdiu CASIOPEA (*CApacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmáticas*) sa pacientom s perzistujúcou astmou s takmer normálnymi pľúcnyimi funkciami (n=639, vek 18–70 r., FEV1 81% n.h.) pridával montelukast ku konštantnej dávke ICS (400–1600 μ g budesonidu denne). Pridaním montelukastu sa v porovnaní s pridáním placebo podarilo dosiahnuť 30%-nú redukciu exacerbácií a až

56%-ný nárast asymptomatických dní. Súčasne sa zlepšili všetky parametre ako sme ich uviedli pri štúdiu COMPACT (pozri vyššie). Autori štúdie dospeli k záveru, že pacienti liečení ICS s takmer normálnymi pľúcnyimi funkciami, ale nadálej symptomatickí, profitujú z pridania MK nezávisle na dávke ICS [29].

Štúdie sledujúce efekt pridania LTRA k ICS sa donedávna robili iba u pacientov s perzistujúcou astmou a redukovanými pľúcnyimi funkciami. Tak napríklad Virchow so spoluautormi sledovali efekt pridania zafirlukastu (80 mg denne) u pacientov s perzistujúcou astmou (ϕ FEV1=64%) liečených vyššou dávkou /ICS 1000–1400 μ g beklometazónu alebo ekvivalentu denne). Keďže zaznamenali (oproti placebo) významné zlepšenie pľúcnych funkcií, symptómov a redukciu exacerbácií, autori záverujú, že pridanie zafirlukastu vo vysokej dávke zlepšuje kontrolu astmy u pacientov liečených vysokými dávkami ICS [30].

Nie všetky štúdie však tzv. *ad on* efekt LTRA potvrdili. Írski autori v roku 2003 zverejnili závery práce, v ktorej pacientom s ľahkou perzistujúcou astmou liečenou nízkou dávkou flutikazónu (FP) pridávali montelukast (MK). V tomto súbore (34 pacientov od 18 do 50 rokov, zaslepený režim buď FP + MK, alebo FP + placebo) sa nepotvrdil žiadny benefit z pridania montelukastu k nížkej dávke flutikazónu [21].

Pri interpretácii štúdií treba teda istú opatrnosť, výsledky môžu okrem typu pacientov a ich diagnózy závisieť aj od molekúl, ktoré sa v štúdiu použili a kombinovali. Nezanedbateľné je aj farmakoekonomické hľadisko: pridanie LTRA k ICS je nákladnejšie ako dvojnásobná dávka ICS; na druhej strane dlhodobá nižšia udržiavacia dávka ICS je pre pacienta bezpečnejšia. Preto musí byť voľba liečby prísne individuálna, pričom okrem iného zohľadníme aj vek a typ pacienta a ochorenia, pridružené ochorenia a p. (Vysoká udržiavacia dávka ICS sa môže spájať s nežiaducimi účinkami na kostný metabolizmus najmä u predpubertálnych detí a u postmenopauzálnych žien).

Veľmi zaujímavý pohľad na terapeutický potenciál LTRA poskytla štúdia Currie a spoluautorov sledujúca efekt montelukastu na sprievodné zápalové ukazovatele astmatikov s perzistujúcou astmou liečených ICS, resp. ICS + LABA. V štúdiu sa k ICS, resp. ICS+LABA pridával buď montelukast 10 mg alebo placebo 1 tbl denne a miera zápalu sa sledovala pomocou exhalovaného NO, počtu eozinofilov v periférnej krvi a tiež pomocou merania bronchiálnej hyperreaktivity adenosín-monofosfátovým testom (AMP, považuje sa za klinicky výpovednejší ako klasický histamínový alebo metacholínový test). Po pridání montelukastu sa oproti pridání placebo zaznamenalo zníženie exhalovaného NO a eozinofílie v periférnej krvi, ako aj

vzostup prahovej hodnoty a skrátenie reštitučného času v AMP teste aj v skupine pacientov na samom flutikazónu, aj u pacientov liečených kombináciou flutikazónu so salmeterolom. Napriek uvedenému, pridanie montelukastu v žiadanom ramene neprispelo k významnému vzostupu pľúcnych funkcií. Na základe zistených skutočností autori hypotetizujú, že disociácia efektu montelukastu na ukazovatele zápalu od pľúcnych funkcií znamená, že zmeny pľúcnych funkcií sú minimálne z pohľadu veľkých dýchacích ciest čiastočne nezávislé od zápalového procesu [6]. Tieto závery sú v súlade s poznáním, že astma je do značnej miery ochorením najmä malých dýchacích ciest (čo pomocou

FEV1 a PEF nezistíme), ako aj so skutočnosťou, že LTRA účinkujú na priesvit najmä malých dýchacích ciest [20].

Pochopiteľne, trojkombinácia ICS+LABA+LTRA je veľmi nákladná a treba ju starostlivo zvážiť. Ako vyplýva z vyššie uvedeného textu, efekt takejto liečby zvyčajne nezaznamenáme pomocou zlepšenia pľúcnych funkcií. Musíme sledovať – a to v časovom horizonte minimálne 6-12 mesiacov – pokles spotreby záchranej medicíny a pokles (optimálne vymiznutie) exacerbácií. Ak sa efekt potvrdí, v konečnom dôsledku môže byť aj takáto nákladná liečba farmakoekonomická, pretože prináša významné úspory celkových nákladov (cena photo-

vostného ošetrovania, hospitalizácie, pracovnej neschopnosti...).

Záver

Priedušková astma je multifaktoriálne ochorenie podmienené geneticky (polygénová dedičnosť) a vyvolané rôznorodými vyvolávacími a spúšťačmi. Z rôznorodosti jej patogenézy vyplýva aj pestrý klinický obraz a nekonštantná odpoveď na liečbu. V uvedenom texte sme sa snažili poukázať na najnovšie trendy liečby tohto komplexného ochorenia, so zvláštnym zreteľom na miesto antagonistov leukotriénových receptorov v jeho manažmente.

Literatúra:

1. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478-83.
2. Barnes N, Wei LX, Reiss TF et al. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respiratory Medicine* 2001; 95: 379-386
3. Busse W, Nelson H, Wolfe J. et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1075-80.
4. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC et al. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1381-9.
5. Chanarin N, Johnston SL. Leukotrienes as a Target in Asthma Therapy. *Drugs* 1994; 47 (1): 12-24.
6. Currie GP, Lee DKC, Haggart K et al. Effects of Montelukast on Surrogate Inflammatory Markers in Corticosteroid-treated Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1232-1238.
7. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.
8. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87: 331-44.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Updated: NHLBI/WHO Workshop Report, Issued January 1995; aktuálne informácie na: www.ginasthma.com.
10. Hrubisko M: Dôvody pre kombinovanú liečbu perzistujúcej astmy. *Klin Imunol Alergol* 2000; 10(2): 15-20.
11. Jones TR, Labelle M, Belley M et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 191-201.
12. Kellaway CH, Threthewie RE. The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance of anaphylaxis. *Journal of Experimental Physiology* 1940; 30: 121-45.
13. Knorr B, Franchi LM, Bisgard H et al. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, for the Treatment of Persistent Asthma in Children Aged 2 to 5 Years. *Pediatrics* 2001; 108 (3): 1-10.
14. Lam S, Chan H, LeRiche JC et al. Release of leukotrienes in patients with asthma. *J Allergy and Clinical Immunol* 1988; 81: 711-717.
15. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862-8.
16. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
17. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90.
18. Macclouf JA, Murphy RC. Transcellular metabolism of neutrophil derived leukotriene A4 by human platelets: a potential cellular source of leukotriene C4. *J Biol Chem* 1988; 263: 174-81.
19. Mechiche H, Naline E, Candenas F et al. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 887-894.
20. O'Sullivan S, Akveld M, Burke CM, Poulter LW. Effect of the Addition of Montelukast to Inhaled Fluticasone Propionate on Airway Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 745-750.
21. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-8.
22. Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ Jr. et al. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000; 22: 732-47.
23. Price DB, Hernandez P, Magyar P et al, for the Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216.
24. Reinus JF, Persky S, Burkiewicz JS et al. Severe liver injury after treatment with the leukotriene receptor antagonist zafirlukast. *Ann Intern Med* 2000; 133: 964-8.
25. Sampson AP, Thomas RU, Costello JF et al. Enhanced leukotriene synthesis in leukocytes of atopic and asthmatic subjects. *British Journal of Pharmacology* 1992; 33: 423-430.
26. Schleimer RP, MacGlashan Jr DW, Peters SP et al. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 614-17.
27. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J et al, for the CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmáticas) Study group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-210.
28. Virchow JC, Prasse A, Naya I et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
29. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21: 241-51.

Mýtus o ľahkej astme

Myth on mild asthma

M. Hrubíško⁽¹⁾, L. Chovan⁽²⁾, P. Krištúfek⁽³⁾

⁽¹⁾Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, NÚTaRCH, Bratislava

⁽²⁾Klinika pneumológie a ftizeológie SZÚ, NÚTaRCH, Bratislava

⁽³⁾Klinika funkčnej diagnostiky SZÚ, NÚTaRCH, Bratislava

Motto: Pacientov so skutočne ľahkou astmou je asi podstatne menej, ako sme sa doposiaľ domnievali. Presvedčajú nás o tom štúdie zamerané na rozbor morbidít a mortality na túto diagnózu. Exacerbácie vznikajú u „ľahkých“ astmatikov takmer rovnako často ako u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou perzistujúcou astmou. Až tretina pacientov, ktorí zomreli na diagnózu asthma bronchiale, boli do úmrtia vedení ako pacienti s ľahkou, resp. ľahkou intermitentnou astmou.

Súhrn: Pojem ľahká intermitentná astma je klinický, lebo už táto forma astmy má morfológický podklad perzistujúceho zápalu a prestavby. Významnú úlohu v ňom zohrávajú malé dýchacie cesty. Navyše jednotlivé klinické kritériá, ktoré slúžia na klasifikáciu astmy, navzájom iba veľmi slabo korelujú. Ľahká, a to aj intermitentná, astma nevyklučuje výskyt ťažkých, život ohrozujúcich exacerbácií. Objavujú sa pokusy kontrolovať astmu podľa zápalových ukazovateľov a bronchiálnej hyperreaktivity. V každom prípade sa stáva naliehavou potreba revízie doterajšieho liečebného prístupu s včasným zahájením kontinuálnej protizápalovej, resp. kombinovanej liečby.

Kľúčové slová: klasifikácia astmy, ľahká astma, exacerbácie astmy, protizápalová liečba

Abstract: Mild intermittent asthma is a clinical term because even this stage of the disease is represented by persistent underlying inflammation and remodeling, especially in the small airways. In addition individual clinical and functional criteria used for classification of asthma correlate very poorly. Mild, even intermittent asthma does not exclude severe, life threatening exacerbations. There appear trials to control asthma on the basis of inflammatory markers or airways hyperresponsiveness. Anyhow, revision of current therapeutic attitude is urgent with early (immediate)

Summary: Gastroesophageal reflux is a multifactorial pathological process that develops as a consequence of a disbalance in mechanisms which prevent retrograde movement of the stomach content back into oesophagus. Reflux is a physiological process. Healthy man has 1-4 reflux episodes per hour. If the contact time between the stomach content and oesophagus does exceed 30 minutes, and the reflux (pH less than 4) is present more than 5 % of the analysed time, it is considered to be a pathological reflux. GERD except for typical symptoms causes chronic cough too.

Keywords: Chronic cough, GERD, pH metry.

Úvod

Aj najnovšie smernice pre liečbu astmy (GINA 2002) zachovávajú členenie astmy na známe štyri stupne (ľahká intermitentná; ľahká/stredná/ťažká – perzistujúca astma). Avšak skúsenosti z praxe, ako aj štúdie, v ktorých sa vývoj ochorenia sledoval pomocou vyšetrenia bronchoalveolovej laváže, prípadne podľa bioptických vzoriek sliznice, poukazujú na existenciu astmy iba ako perzistujúceho ochorenia. **Pojem „intermitentná astma“ preto treba chápať iba ako termín opisujúci intermitentný klinický priebeh u konkrétneho pacienta, pričom zápal a tým aj prestavba dýchacích ciest sú tiež u „intermitentného pacienta“ kontinuálny proces.** Tieto poznatky, samozrejme, menia pohľad na liečbu, a tak sa v súčasnosti aj v mnohých prípadoch intermitentného priebehu astmy rozhodujeme pre indikáciu kontinuálnej protizápalovej liečby.

Diagnostické problémy

Diagnózu astmy stanovíme na základe typických symptómov (intermitentné, v štádiu exacerbácie trvalé pocity tiesne na hrudi, piskoty, kašeľ...) a dôkazu reverzibilnej bronchiálnej obštrukcie (15%). Symptómy však nemusia byť vždy typické, bronchiálnu obštrukciu sa nie vždy podarí zachytiť, a tak stanovenie diagnózy astmy nie je vždy jednoduché. Pri diferenciálno-diagnostických úvahách sa opierame aj o osobnú a rodinnú anamnézu (OA, RA). Epidemiologické súvislosti sú všeobecne známe: ekzém v OA zvyšuje riziko astmy o 40 – 60% [Martinez], rinitída v osobnej anamnéze zvyšuje riziko astmy minimálne o 20 % [Linna]. Hoci sa atopia stále považuje za hlavný rizikový faktor vzniku astmy (GINA), sám výskyt alergickej choroby alebo pozitívnych testov na alergiu neznamená diagnózu astmy. Ukázalo sa, že astma a alergia sa dedia nezávisle od seba. Iba určité gény, resp. ich porucha (SNP – single nucleotide polymor-

phism) predisponujú aj k alergii, aj k astme. Diagnózu astmy teda stanovíme pomocou syntézy viacerých funkčných a klinických parametrov.

Rad štúdií na podklade bioptických vyšetrení a bronchoalveolovej laváže dokázal, že zápalový proces je prítomný aj u asymptomatických pacientov [Bjermer]. Neskúseného klinického lekára môže zmýliť negatívne spirometrické vyšetrenie. Príčinou negatívnych bežných funkčných testov (FVC, FEV1) je skutočnosť, že astma je ochorením najmä malých dýchacích ciest [Hamid]. Malé dýchacie cesty (ďalej MDC, za prieduškami 7. – 8. generácie, s priemerom < 2 mm) pritom tvoria až 80 % plochy dýchacích ciest [Young]. Za normálnych okolností tvorí odpor MDC iba 10 % celkového odporu dýchacích ciest, a teda obštrukcia v nich sa pri bežnom spirometrickom vyšetrení vôbec nemusí prejaviť. V štúdiu, v ktorej sa použili špeciálne techniky na zachytenie obštrukcie v MDC (meranie vodivosti z krivky tlak – prietok), sa u ľahkých astmatikov s normálnymi spirometrickými hodnotami zistili až sedemnásobne vyššie hodnoty periférneho odporu oproti kontrolám zdravých s inak porovnateľnými spirometrickými hodnotami [Wagner]. Preto sa MDC (z pohľadu funkčnej diagnostiky) nazvali tichou zónou [Macklem].

Postihnutie MDC alergickým zápalom sa dokázalo viacerými spôsobmi. Uvedme aspoň dva z nich. Hamid so spolupracovníkmi zistili, že v periférnych dýchacích cestách sa nachádza signifikantne viacej aktivovaných eozinofilov ako v prieduškách veľkých kalibrov [Hamid]. Štúdia zameraná na exhalovaný oxid dusnatý ako marker alergického zápalu takisto potvrdila ochorenie MDC: koncentrácia vydychovaného NO sa po expozícii alergénu u atopikov zvyšuje, ale po následnej inhalácii metacholínu sa znižuje, čo znamená, že NO pochádza z MDC, keďže metacholín spôsobuje obštrukciu predovšetkým vo veľkých prieduškách [Henriksen].

V súčasnosti, žiaľ, nemáme jednoduchú diagnostickú metódu jednoznačne určujúcu postihnutie MDC. Lepšiu informáciu ako bežné spirometrické parametre (FVC, FEV1, FEV1/FVC) nám o stave MDC poskytuje krivka prietok – objem, konkrétne prietoky v strede výdychu FEF_{2-75%}, ktoré bývajú znížené aj u astmatikov s normálnou (alebo takmer normálnou) hodnotou FVC, resp. FEV1. Tieto parametre by však mal interpretovať skúsený funkčný diagnostik, pretože napr. pri pokročilejšom ochorení môže zaznamenať paradoxne vyššiu hodnotu FEF_{2-75%}, keďže táto je závislá od FVC, ktorá môže byť u ťažších pacientov znížená. Pri diagnóze ochorenia MDC poskytuje veľmi cennú informáciu počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT, obraz tzv. *air trapping*).

Typický klinický obraz stavov akútnej dychovej tiesne s pískaním a záchvatmi kašľa nerobí

Tabuľka č.1 Chorobné stavy vyvolané GERD

Pažerákové prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • Intermitentné resp. protrahované bolesti za hrudnou kosťou • Pálenie záhy (pyróza) • Regurgitácia
Mimopažerákové prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • Chronický kašeľ • Bronchiálna astma – nealergický typ • Časté zápaly horných ciest dýchacích a pneumónie • Fibróza pľúc • Zachrípnutie • Spánkové apnoe • Zvýšená kazivosť chrupu
	<ul style="list-style-type: none"> • Časté zápaly vnútorného ucha
<i>Upravená podľa Hogena a Shakera, 2000</i>	

diagnostické problémy. Avšak každý z uvedených prejavov – ak sa vyskytuje osamote – môže, ale nemusí znamenať diagnózu astmy. V pediatrickej aj internistickej praxi stále platí, že „nie všetko, čo píská, je astma“ (u detí často cudzie teleso, bronchiolitída, viróza; u dospelých napr. chronická obštrukčná choroba pľúc, pľúcny edém, obštrukcia priedušky tumorom). Aj pocit dychovej tiesne môže mať najrôznejšiu etiológiu.

Najväčším problémom býva správne zhodnotenie suchého, dráždivého kašľa. U pacientov, u ktorých je kašeľ dominujúcim prejavom astmy, hovoríme o kašľovom variante astmy. Sám suchý, dráždivý, niekedy až záchvatovitý kašeľ sa však vyskytuje častejšie, ako astma. Kruciálnou úlohou je odlišenie pôvodu kašľa v horných (HDC) alebo dolných (DDC) dýchacích cestách. Kašeľ sa vyskytuje ako symptóm pri alergických aj nealergických kataroch HDC vrátane prinosových dutín (PND). V týchto prípadoch je jeho príčinou hlien vytvorený v nosohltane alebo PND, stekajúci a ulpievajúci na zadnej stene hypofaryngu. Hovoríme o tzv. syndróme zatekania.

Existuje ľahká astma?

Podľa čoho vlastne máme určiť stupeň astmy? Bežne sa opierame o symptómy a funkčné parametre (FEV1, FEV1/VC, PEF), avšak už Wagnerova štúdia ukázala, že tieto parametre nám neposkytujú dostatočnú informáciu o malých dýchacích cestách a rad pacientov s perzistujúcou astmou uniká diagnostike [Wagner]. Viaceré štúdie však ukazujú, že liečba, ktorá sa odvíja podľa spirometrických kritérií, nezlepšuje dlhodobý priebeh choroby, resp. ťažkosť pacienta.

V Liardovej štúdií sledovali vyše 4 000 astmatikov, ktorých ochorenie sa klasifikovalo ako ľahké, z nich vyše 800 malo podľa GINA kritérií ľahkú intermitentnú astmu [Liard]. Liečba pacientov sa riadila cieľom dosiahnuť kontrolu astmy podľa kritérií GINA („well controlled asthma“). Na konci štúdie boli pacienti reklasifikovaní podľa terapie, potrebnej na dosiahnutie tohto cieľa. Zo skupiny ľahkej intermitentnej sa

dostalo do „vyšších kategórií“ (GINA II-IV) 40% pacientov!

Navyše jednotlivé kritériá hodnotenia astmy podľa závažnosti (pľúcne funkcie, symptómy, spotreba záchranných liekov) korelujú navzájom iba veľmi voľne alebo takmer vôbec nie; vzniká potom otázka, ktoré zvoliť za rozhodujúce pre klasifikáciu. Korelačné koeficienty medzi nimi v Shingovej štúdií (Shingo, 2001) boli nasledovné:

FEV1 vs symptómy: - 0,13

FEV1 vs spotreba záchranných liekov: - 0,22

PEF vs symptómy: - 0,15

Symptómy vs spotreba záchranných liekov: + 0,55

PEF vs spotreba záchranných liekov: - 0,20

S nesprávnou klasifikáciou astmy, resp. jej podhodnotením, súvisí aj riziko z omeškania indikácie protizápalovej liečby. Viaceré štúdie sledovali pacientov s novo diagnostikovanou ľahkou astmou, pri ktorej sa väčšinou indikujú iba rýchlo účinkujúce β -adrenergiká užívané podľa potreby. Pacienti boli v týchto štúdiách rozdelení do dvoch ramien: liečení iba uvoľňovacími podľa symptómov alebo liečení pravidelne nízkou dávkou ICS. Najzaujímavejšia je Haahtelova štúdia, v ktorej rozdielny liečebný režim trval až 2 roky [Haahtela]. Isto neprekvapí, že po 2 rokoch liečby v skupine pacientov liečených ICS zistili signifikantne lepšie pľúcne funkcie. Oveľa dôležitejšie je zistenie z následného sledovania pacientov, keď už všetci užívali ICS: pacienti, ktorí prvé 2 roky od stanovenia diagnózy ľahkej astmy užívali iba uvoľňovače, už nedosiahli pľúcne funkcie pacientov, ktorí užívali ICS od samého začiatku.

Z uvedených skutočností vyplýva, že aj u ľahkých astmatikov sú ICS plne indikované. Už v časti o diagnostike sme uviedli, že rad pacientov s ľahkou astmou môže mať normálne alebo takmer normálne pľúcne funkcie. Je správne indikovať ICS aj u tejto časti pacientov? Odpoveď nám dávajú štúdie, v ktorých sa sledovaní pacienti s ľahkou astmou, s normálnymi/takmer normálnymi pľúcnyimi funkciami (FEV1 > 90%, resp. PEF 94 – 100% náležitých hodnôt) liečili nízkou dávkou ICS [Laitinen, Lim]. Po liečbe sa zistilo zlepšenie nielen symptómov, ale aj pľúc-

nych funkcií (napriek vstupným, prakticky normálnym hodnotám!), bronchiálnej hyperreaktivity, exhalovaného NO, zníženie počtu eozinofilov (a ich pôsobkov) a lymfocytov v epiteli a submukóze, a tiež ústup poškodenia epitelu.

Liečime perzistujúcu astmu správne?

Štúdia Sonta a spoluautorov poukázala na skutočnosť, že pri podávaní ICS „krokovým spôsobom“ podľa platných GINA odporúčaní, t. j. podľa symptómov a FEV1, dosiahneme horší stupeň kontroly ochorenia ako pri manažmente choroby, pri ktorom sa zohľadní stupeň bronchiálnej hyperreaktivity [Sont]. V tejto štúdií, trvajúcej 2 roky, sa ukázalo, že dávka ICS, ktorá sa riadi iba podľa symptómov a FEV1, je nedostačujúca. Výsledok je hodnoverný, lebo ako základné klinické kritérium stabilizácie sa sledoval výskyt exacerbácií a navyše sa supresia ochorenia overila pomocou biopsie bronchiálnej sliznice (zhrubnutie bazálnej membrány, množstvo infiltrujúcich zápalových buniek). V skupine pacientov, u ktorých sa dávka ICS upravovala podľa aktuálneho stupňa bronchiálnej hyperreaktivity, sa na jednej strane použila celkovo vyššia dávka ICS, ale súčasne sa dosiahla signifikantná redukcia exacerbácií a tiež zlepšenie v bioptickom obraze zápalu.

Podobný dizajn mala štúdia, v ktorej sa porovnávala kontrola stredne ťažkej a ťažkej astmy pomocou bežných parametrov (symptómy, FEV1) s manažmentom pomocou symptómov a eozinofílie v indukovanom spúte [Green]. Štúdia trvala 1 rok, v „eozinofilovom ramene“ indukované spútum vyšetrili celkovo 9x, v oboch ramenách vyhodnotili výskyt exacerbácií, eozinofília v spúte, vydychovaný NO, symptómové skóre, FEV1 a PC₂₀/BHR. Hoci u pacientov, ktorých dávky ICS sa riadili eozinofíliou v spúte, sa nezmenila priemerná dávka ICS a nezistil sa ani signifikantný rozdiel v symptómovom skóre a FEV1, signifikantné zníženie výskytu exacerbácií ukázalo, že táto liečebná stratégia lepšie odzrkadľuje aktuálny vývoj ochorenia, a teda skutočné potreby pacienta.

Zistenia z oboch uvedených štúdií podporujú tušenú skutočnosť, že pacientov pri zaužívanom liečebnom postupe, resp. ich astmu, skôr „podliečujeme“, ako „nadliečujeme“. Eozinofília v spúte, odzrkadľujúca zápal, a zvýraznenie bronchiálnej hyperreaktivity sa vyvíjajú skôr, ako pacient postrehne zhoršenie symptómov, resp. skôr, ako môže lekár zistiť varovné zmeny v pľúcnych funkciách.

Protizápalová liečba čo najskôr

Ako teda správne liečiť astmu? Pod zorným uhlom uvedených štúdií, ako aj dlhodobých

skúseností klinických lekárov, sa jednoznačne prikláňame k názoru o čo najskoršom začiatku protizápalovej liečby. Farmakami prvej voľby ostávajú inhaláčne kortikosteroidy. Za vyše 40 rokov ich používania v klinickej praxi sa dostatočne overil ich bezpečnostný profil, resp. vynikajúci pomer účinnosti a možného rizika nežiaducich účinkov (NÚ). Globálne sa dá konštatovať, že pri terapeutických dávkach nehrozí ani pri mnohoročnom podávaní významnejšie riziko NÚ. Obozretnosť treba pri malých deťoch (možná malá, ale v konečnom dôsledku ne-signifikantná retardácia vzrastu) a u starších pacientov, najmä u postmeno-pauzálnych žien (riziko osteoporózy, ktoré však možno minimalizovať preventívnymi opatreniami a liečbou).

Pri ťažšej perzistujúcej astme sa v súčasnosti s indikáciou ICS, resp. kombinovanej liečby ICS + dlho účinkujúce β -adrenergiká (ďalej LABA) neváha. Ak hovoríme o skorej indikácii ICS, myslíme tým najmä na skupinu tzv. ľahkých astmatikov. Treba si uvedomiť, že GINA skupinu ľahkých intermitentných pacientov jednoznačne definuje ako pacientov, ktorí majú prejavy ochorenia menej ako 1x týždenne a nočné symptómy maximálne 2x do mesiaca. Zisťujeme pri kontrole našich pacientov dopodrobna skutočný stav? Podrobnými doplňujúcimi otázkami

neraz zistíte skryté alebo menej typické prejavy, prípadne pacientom bagatelizované prejavy podstatne častejšie. Nejedného pacienta, klasifikovaného ako ľahká intermitentná astma, treba potom preklasifikovať do podstatne väčšej skupiny (obrázok 1) perzistujúcich astmatikov.

Citlivým indikátorom stavu ochorenia je potreba uvoľňovača. Stretáme sa totiž s pacientmi, ktorí na jednej strane aj po opakovaných otázkach negujú symptómy, na druhej strane používajú uvoľňovač. Až cieľným rozborom zistíme, že bez uvoľňovača by mal pacient perzistujúce symptómy. Údaje, prečo pacient pravidelne používa β -adrenergikum, bývajú neraz bizarné: „potrebujem sa rozdychať“, „aby sa mi lepšie odkašľalo“, „aby som mohol ľahšie ísť do schodov“, „keď som bežal na autobus, potom som sa dusil“...

Po indikácii protizápalovej liečby musíme v pravidelných intervaloch (spočiatku minimálne po 2 mesiacoch) kontrolovať odpoveď na ordinovanú terapiu. Nesmieme sa uspokojiť s dobrými pľúcnymi funkciami a odpoveďou „je to oveľa lepšie“. Opätovnými cieľovými otázkami sa aj u takéhoto pacienta musíme pokúsiť odhaliť skryté symptómy. Cieľ je jednoznačný: pacient bez prejavov. Ak sa nám ho nepodarilo dosiahnuť, je namieste indikácia ICS+LABA, potom však automaticky musíme pacienta pre-

klasifikovať ako pacienta s minimálne stredne ťažkou perzistujúcou astmou [GINA].

Zvláštnu skupinu tvoria pacienti, ktorí spĺňajú kritériá ľahkej intermitentnej astmy, ale pritom sa u nich vyskytujú síce sporadické, ale závažné exacerbácie. V štúdiu START, ktorá zahŕňala 7 241 pacientov s ľahkou astmou, až 4% pacientov napriek liečbe budezonidom prekonali v priebehu – ročného protokolu aspoň jednu ťažkú exacerbáciu (Pauwels). Už v spomínanej Liardovej štúdiu 40% pacientov s hodnotou FEV1 90 – 120% referenčnej hodnoty malo v anamnéze údaj hospitalizácie pre exacerbáciu astmy až 40% pacientov (Liard). V štúdiu Fuhlbriggeovej (Fuhlbrigge, 2002) bolo pre ťažkú exacerbáciu astmy hospitalizovaných 3,6% pacientov s ľahkou intermitentnou astmou, urgentne bolo z takéhoto dôvodu ošetrovaných 16,1%.

Takíto pacienti sa nájdu medzi peľovými astmatikmi a medzi pacientmi s astmou provokovanou chemickými/fyzikálnymi stimulmi (napr. astma provokovaná smogom, fyzickou námahou, a pod.). Týchto pacientov treba, podľa skúsenosti z praxe aj podľa najnovších odporúčaní GINA, liečiť ako pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou – najčastejšie býva optimálnym riešením fixná kombinácia inhaláčného steroidu (stredná alebo vyššia dávka) s dlho účinkujúcim β -adrenergikom.

Literatúra:

- Martinez F. D. et al: Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133 – 138.
- Linna O., Kokkonen J., Lukin M.: A 10 year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr.* 1992; 81: 891 – 929.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Updated: NHLBI/WHO Workshop Report, Issued January 1995; aktuálne informácie na: www.ginasthma.com.
- Bjerner L.: History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respiratory Medicine* 2001; 95 (9): 703 – 719.
- Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T. C. et al.: Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 44 – 51.
- Youngmans W. B.: The mechanics of breathing. In: Best C.H. ed. *The physiological Basis of Medical Practice*. 7th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1961; 466 – 480.
- Wagner E. M., Liu M. C., Weinmann G. G., et al.: Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 584 – 588.
- Macklem P. T., Mead J.: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Med.* 1967; 22: 395 – 401.
- Henriksen A. H., Sue-Chu M., Lingsas Holmen T. et al.: Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 301 – 306.
- Liard R., Leynaert M., Zureik M., et al.: Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 615 – 620.
- Shingo S., Zhang J., Reiss T. F.: Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 220 – 224.
- Haahtela T., Jarvinen M., Kava T., et al.: Effects of reducing or discontinuing inhaled BUD in patients with mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 700 – 705.
- Laitinen L. A., Laitinen A., Haahtela T.: A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double blind, parallel-group controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 32 – 42.
- Lim S., Jatakanon A., John M., et al.: Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 22 – 30.
- Sont J. K., Willems L. N., Bel E. H. et al, for the The AMPUL Study Group. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1043 – 1051.
- Green R. H., Brightling C. E., McKenna S. et al.: Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715 – 1721.
- Pauwels R. A., Pedersen S., Busse W. W., et al.: Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071 – 1076.
- Fuhlbrigge A. L., Adams R. J., Guilbert T. W., et al.: The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1044 – 1049.

Tromboembolická choroba a iné očakávané nežiaduce účinky hormonálnej antikoncepcie

Thromboembolic disease and other expected adverse events of oral contraception

Š. Laššán⁽¹⁾, M. Laššánová⁽²⁾,
M. Wawruch⁽²⁾, M. Hájková⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinika pneumológie a fúzeológie SZÚ, NÚTaRCH, Bratislava

⁽²⁾Farmakologický ústav LFUK, Bratislava

Súhrn: V priebehu posledných desaťročí sa stala hormonálna antikoncepcia (HA) bezpečnou a účinnou metódou na zabránenie počatia. Moderné preparáty HA majú navyše aj priaznivé nekontraceptívne účinky. Hoci sa stále objavujú správy o nežiaducich účinkoch spojených s užívaním HA, bezpečnostný profil ostáva priaznivý a prínos vysoko prevyšuje potenciálne riziká. Užívanie HA spôsobuje rôzne zmeny v mechanizmoch hemostázy. Popri prokoagulačnom pôsobení HA dochádza aj k aktivácii fibrinolýzy. Riziko tromboembolických komplikácií spojené s HA je však minimálne a pravdepodobne súvisí s vrodenými alebo získanými trombofilnými stavmi u užívateľiek. Výsledky ostatných klinických štúdií poukazujú na zvýšené riziko venóznej tromboembólie (VTE) pri tretej v porovnaní s druhou generáciou HA. Pravdepodobnosť zvýšeného rizika VTE však nemeňte všeobecne známe kontraindikácie liečby a indikujúci lekári by sa mali dôsledne oboznámiť s odporúčaniami určenými pre ženy s osobnou alebo rodinnou anamnézou VTE.

Kľúčové slová: kombinovaná hormonálna antikoncepcia – nežiaduce účinky – zmeny v hemostáze – venózna tromboembólia.

Abstract: During the past decades oral contraceptives (OC) have become a safe and effective method of birth control. Modern oral contraceptives offer significant noncontraceptive benefits as well. Although reports of adverse events caused by OC intake still occur, the gross profile of adverse events remains favourable and the benefits far outweigh the potential risks. Various haemostatic changes have been observed during OC intake. Both coagulation and fibrinolytic activity are increased. The risk of thromboembolic complications with the oral contraceptives is minimal and probably related to underlying congenital or acquired thrombophilic states. Results of recent clinical studies suggest that the third generation OC is associated with higher risk of venous thromboembolism (VTE) compared with the second generation. This possible increased risk should not change the known general contraindications and the physicians have to make acquaintance of published guidelines proposed for women with personal or family history of VTE.

Keywords: combined hormonal contraception – adverse events – haemostatic changes – venous thromboembolism.

Úvod

Hormonálna antikoncepcia (HA) je veľkou skupinou farmák, zložených z jedného, alebo z kombinácie viacerých synteticky pripravených pohlavných hormónov, ktoré sa čo najviac približujú prirodzeným hormónom tvoreným v ženskom tele (najmä estrogénu a progesterónu). Rozdelenie prípravkov HA uvádzame v **tabuľke 1**.

Používanie kombinovanej HA sa datuje od konca 50-tych rokov minulého storočia a je

nezmazateľne spojené s menami Pincus, Rock, Garcia, ktorí v období rokov 1956 – 1958 dali základ dnes najrozšírenejšej reverzibilnej antikoncepcijnej metóde. V roku 1960 sa na trhu objavil prvý preparát kombinovanej HA, Enovid® (mestranol 150 µg + noretynodrol 9,85 mg). Od svojho uvedenia do medicínskej praxe prekonal kombinovaná HA, podobne ako iné liekové skupiny, dlhý vývoj tesne spätý s históriou často protichodných názorov hlavne na otázku liekovej bezpečnosti a etiky, pokiaľ o an-

Tabuľka 1. Rozdelenie prípravkov HA (upravené podľa 1)

1. estrogény + gestagény (kombinovaná HA)
2. iba gestagény
 - 2.1 minipilulka
 - 2.2 depotné gestagény
 - 2.3 postkoitálna antikoncepcia
 - 2.4 implantačné prípravky
3. estrogén + antiandrogén
4. antigestagény (mifepriстон)
5. analógy GnRH
6. antagonisti gonadotropínov
7. iné (imunologické metódy atď.)

tikoncepcijnej účinnosti (**tabuľka 2**) prakticky od začiatku používania nebolo pochyb.

Okrem zabránenia neželanému počatiu má antikoncepcia aj medicínske indikácie (**tabuľka 3**), čo nesporne prispieva k terapeutickému hodnotu celej liekovej skupiny.

Mechanizmus účinku kombinovanej HA

Kombinovaná HA je dnes najspôhlivejšou reverzibilnou antikoncepciou metódou s Pearlovým indexom (PI) = 0,2 (vyjadruje počty zlyhania antikoncepcie na 100 ženských rokov, t. j. počet otehotnení u 100 žien užívajúcich danú metódu počas 1 roka) (2).

Vďaka komplexnému mechanizmu účinku, pri ktorom pohlavné steroidy pôsobia súčasne na viacerých úrovniach (**tabuľka 4**), poskytuje kombinovaná HA okrem kontracepcie aj viaceré ďalších priaznivých účinkov (**tabuľka 5**).

Zloženie preparátov kombinovanej HA

Účinnými látkami v preparátoch kombinovanej HA sú syntetický estrogén a niektorý z umelo pripravených gestagénov. Od používania mestranolu, prvého estrogénu v antikoncepcijných preparátoch, sa pre nepriaznivú NÚ hlavne zo strany GIT upustilo, a preto je v súčasnosti jediným používaným estrogénom v preparátoch kombinovanej HA ethinylestradiol (EE2).

Druhou zložkou prípravkov kombinovanej HA sú synteticky pripravené gestagény, ktoré majú pestré farmakodynamické účinky a sú zodpovedné za špecifické vlastnosti jednotlivých prípravkov, keďže estrogénna zložka je vždy rovnaká (EE2). V súčasnosti výrobcovia takmer výlučne používajú deriváty 19-nortestosterónu, vyznačujúce sa vysokým gestagénym pri čo najnižšom androgénom účinku: estrany, gona-

ny a neethinylovaný derivát estranu dienogest, ktorý má dokonca antiandrogénnu antimenerolokortikoidnú aktivitu. V **tab. 6** uvádzame prehľad najčastejšie používaných gestagénov v preparátoch kombinovanej HA (v súčasnosti gestagény 2. a 3. generácie). Nízka androgénna aktivita charakterizuje hlavne „nové“ gestagény, akými sú norgestimát či dienogest, čo sa premeta do nižšieho výskytu metabolických NÚ pri užívaní prípravkov s ich obsahom (4). Norgestimát, dienogest, desogestrél a gestodén dokonca zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu a takmer neovplyvňujú glycidový metabolizmus (5), čo sa javí byť prínosom najmä pri preskripčnom rozhodovaní u žien so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom.

Okrem zloženia sú vlastnosti konkrétneho prípravku kombinovanej HA determinované aj konštrukciou, t. j. zmenou obsahu jednotlivých hormónov v prípravku v priebehu cyklu. U monofázických preparátov je množstvo oboch zložiek počas celého cyklu nemenné. Pri bifázických a trifázických preparátov sa obsah jednej alebo oboch hormonálnych zložiek počas cyklu mení jeden alebo dvakrát. Pri kombifázických preparátoch sa po 7 dňoch užívania zvyšuje obsah gestagénu a znižuje obsah estrogénu, čo by malo zabráňovať výskytu krvácania pri nedostatočnej dávke estrogénu na začiatku a gestagénu v druhej polovici cyklu (6).

Ďalšou charakteristickou črtou jednotlivých prípravkov kombinovanej HA je množstvo EE2 (**tab. 7**). V súčasnosti sa vývoj zastavil na znížení obsahu EE2 15 µg (z pôvodných 50 µg), čo viedlo k podstatnej redukcii nielen závažných kardiovaskulárných NÚ (7,8), ale aj menej závažných estrogén-dependetných NÚ. Napriek nesporenej psychosomatickej zložke v patogenéze tejto skupiny NÚ, incidencia ťažkostí so znižujúcim sa obsahom EE2 skutočne signifikantne klesá, a to aj pri znížení obsahu EE2 z „optimálnych“ 35 µg na 20 µg (9).

Nežiaduce účinky kombinovanej HA

Málokterá lieková skupina je spojená s takým množstvom „mýtov“ a nepresností, týkajúcich sa bezpečnostného profilu, ako kombinovaná HA. Väčšina z nich pochádza z minulosti, keď boli k dispozícii prakticky len prípravky s vysokým obsahom hormónov, a často vyplývajú z nerešpektovania známych kontraindikácií či z voľby nevhodného prípravku HA. Ani jeden prípravok kombinovanej HA nie je výrazne bezpečnejší než ostatné. Rovnako, žiadny prípravok nie je optimálne znášaný všetkými užívateľkami bez NÚ (3).

Hoci závažné NÚ ohrozujúce zdravie či dokonca život sú zriedkavé, menej závažné NÚ sa vyskytujú často, ale väčšinou sú mierne a prechodné. S výskytom miernych NÚ sa stretávame prevažne na začiatku liečby, vymiznú asi po

Tabuľka 2. Rozdelenie a účinnosť antikoncepčných metód (upravené podľa 1)

1. Ireverzibilné	sterilizácia	
2. Reverzibilné	prírodné	meranie bazálnej teploty (PI = 3 - 6) hlienová metóda (PI = 15) predĺžená doba dojčenia (PI = 7 - 8)
	mechanické	prezervatív (PI = 3 - 10) vaginálna diafragma – pesar (PI = 5 - 6)
	chemické	spermicídne pôsobiace alebo mechanicky uzatvárajúce cervikálny kanál – krémy, čípky, spreje, ovuly, peny, gély... (PI = 0,7 - 7)
	intrauterínne telieska	(PI = 0,8 - 3)
	hormonálna antikoncepcia	(PI = 0,2 pre kombinovanú HA)

Tabuľka 3. Indikácie antikoncepcie z medicínskeho hľadiska

Absolútne	všetky ochorenia, pri ktorých by každá koncepcia bola indikáciou na prerušenie tehotenstva. Napr. matky, ktoré v žiadnom prípade nie sú schopné priviesť na svet zdravé dieťa, napr. masívna Rh senzibilizácia Rh-matky žijúcej s homozygotným mužom...
Relatívne	stavy, keď tehotenstvo môže zhoršiť zdravotný stav, napr. ochorenia KVS, anémie, malignity hematopoetického aparátu, chronické ochorenia respiračného systému (najmä s respiračnou insuficienciou), ochorenia obličiek, psychiatrické ochorenia...
Gynekologické	dysmenorea, premenštruačný sy., symptomatická liečba porúch cyklu, amenorea, funkčné ovariálne cysty, endometritída, akné, hirsutizmus, benígne nádory prsníka

Tabuľka 4. Mechanizmus účinku kombinovanej HA (upravené podľa 3)

Hypotalamus – hypofýza	zníženie vylučovania GnRH (negatívna spätná väzba) zníženie vylučovania LH, FSH (negatívna spätná väzba)
Ovária	potlačenie rastu a dozrievania folikulov, ováriá sú v stave „funkčného pokoja“ (tvorba LH a FSH nie je úplne zablokovaná, t. j. folikuly môžu dozrievať, no k ovulácii dochádza výnimočne) inhibícia ovulácie a tvorby corpus luteum (estrogénna i gestagénna zložka bránia predovulačnému vzostupu hladiny LH)
Uterus	predčasná sekrečná premena endometria redukcia hrúbky endometria (nedostatočne receptívna pre nidáciu) znížená sekrécia prostaglandínov
Cervix	zmena množstva a viskozity hlienu
Tuba uterina	zníženie motility a sekrécie

Tabuľka 5. Výhody kombinovanej HA (upravené podľa 3)

Redukcia nepravidelností cyklu, slabšie krvácanie (znížené riziko anémie)
Zmiernenie syndrómu predmenštruačnej tenzie
Odstránenie ovulačných bolestí
Redukcia funkčných ovariálnych cyst, symptomatických fibroidov ovárií
Zníženie výskytu salpingitíd a zápalových ochorení panvy, zníženie výskytu pošvovej infekcie Trichomonas vaginalis
Zníženie výskytu benígnych ochorení prsníka
Zníženie výskytu endometriózy
Zníženie výskytu extrauterínných gravidít
Zníženie výskytu ovariálnych nádorov
Možné zníženie výskytu ochorení štítnej žľazy (tlmenie autoimunitných procesov)
Obmedzenie porúch funkcie mazových žliaz
Zníženie aktivity duodenálneho vredu
Priaznivý vplyv na priebeh niektorých nádorových ochorení (ovárií, endometria...)

Tabuľka 6. Rozdelenie gestagénov používaných v kombinovanej HA

1. generácia:	2. generácia:	3. generácia:
19-nortestosterón, 17-OH-progesterón	levonorgestrél, norethisterón, noretinodrél, lynestrenol, chlórsuperlutín	desogestrél, gestodén, norgestimát, dienogest, dosiprenón

Tabuľka 7. Rozdelenie prípravkov kombinovanej HA podľa obsahu ethinylestradiolu (EE2)

s vysokou dávkou	40 - 50 µg EE2
s nízkou dávkou	30 - 37,5 µg EE2
s veľmi nízkou dávkou	15 - 20 µg EE2
s extrémne nízkou dávkou	15 µg EE2

3 cykloch užívania prípravku a zvyčajne nie sú dôvodom na prerušenie liečby (10).

Mierne nežiaduce účinky

K mierne NÚ zaradujeme hlavne estrogénmi podmienené ťažkosti, akými sú nauzea, mastalgie, uterinné krvácanie „z prenikania“, edémy. Túto skupinu NÚ je možné uspokojivo zvládnuť použitím prípravkov s nižším obsahom EE2, alebo s gestagénom so silnejšou androgénnou aktivitou.

Do skupiny „miernych“ NÚ zaradujeme ďalej migrény, respektíve bolesti hlavy charakteru migrény. Pôvod bolesti je najčastejšie spôsobený kolísaním hladiny steroidov počas cyklu (1), a preto k ich vymiznutiu dôjde pri kontinuálnom podávaní („iatrogénna amenorea“), alebo, naopak, po vysadení HA.

Spravidla mierne, ale u rizikových pacientiek potenciálne nebezpečné sú NÚ, vyplývajúce zo zmeny funkcie štítnej žľazy, nadobličiek, adenohipofýzy a ďalších žliaz s vnútorným vylučovaním. Endokrínologické poruchy spôsobujú zmeny koncentrácie plazmatických bielkovín, viažucich lipofilné hormóny (CBG, SHBG, TBG, IGFBP...) v priebehu užívania HA (11).

Stredne závažné nežiaduce účinky

S prerušením liečby sa častejšie stretávame v dôsledku výskytu NÚ, ktoré možno označiť ako stredne závažné.

Problémom pri užívaní starších preparátov kombinovanej HA bol prírastok telesnej hmotnosti. Dnes používané moderné preparáty s potlačeným androgénnym účinkom gestagénnej zložky (desogestrél, gestodén, norgestimát, dienogest, dosiprenón) už majú minimálny efekt na telesnú hmotnosť.

Podobne pri „nových“ gestagénoch s nízkou androgénnou aktivitou sa menej často stretávame aj s výskytom akné či s hirsutizmom (11). U žien s tmavšou pleťou môže dôjsť hlavne pri dlhšom podávaní kombinovanej HA k zvýšenej kožnej pigmentácii, ktorá je zvyčajne reverzibilná.

Ako terapeuticky ťažšie zvládnuteľné odborníci často vnímajú aj častejšie sa objavujúce

depresie, vaginálne infekcie či dilatáciu ureterov s frekventnejšou bakteriúriou (1, 3, 12).

Závažné nežiaduce účinky

Napriek existencii závažných NÚ je bezpečnostný profil kombinovanej HA pri rešpektovaní kontraindikácií liečby priaznivý. Prehľad kontraindikácií HA uvádzame v **tabuľke 8**.

K najzávažnejším NÚ kombinovanej HA patria nesporne kardiovaskulárne komplikácie liečby. Na prvom mieste musíme uviesť zvýšené riziko venózne tromboembólie (VTE), v posledných rokoch skloňované najmä v súvislosti s údajmi o zvýšenej miere rizika pri použití kombinovanej HA s obsahom 3. generácie gestagénov oproti preparátom s obsahom gestagénov 2. generácie (14, 15, 16). Vzťahu VTE a kombinovanej HA sa venujeme podrobnejšie v samostatnej časti článku.

Trombogenéza zohráva podstatnú úlohu aj v patogenéze mierne zvýšeného rizika ICHS a s ňou spojených komplikácií u užívateľiek kombinovanej HA (17). Určujúcim faktorom je estrogénmi navodená zvýšená produkcia koagulačných faktorov v pečeni (18). Súčasne zvýšená tvorba faktorov fibrinolýzy pritom nevyvažuje všeobecne prokoagulačný efekt kombinovanej HA. Na povrchu cievnej steny je dokonca fibrinolytická aktivita znížená a pozitívne ovplyvnenie fibrinolytických mechanizmov úplne chýba u fajčiarok (19). Podiel na patogenéze ICHS u užívateľiek kombinovanej HA majú aj gestagény, ktoré zvyšujú pohotovosť ciev k vazokonstrikcii (20). Samozrejme, pravdepodobnosť rozvoja ICHS výrazne amplifikuje súčasné fajčenie, artériová hypertenzia, obezita, dyslipoproteinémia, diabetes, ochorenia obličiek, životný štýl, a pod.

U žien užívajúcich kombinovanú HA zaznamenávame dvojnásobne častejší výskyt artériovej hypertenzie. Vznik artériovej hypertenzie v priebehu užívania HA je indikáciou na prerušenie liečby. Príčiny nie sú celkom jasné, pravdepodobná je zvýšená produkcia angiotenzinogénu v pečeni (21). Nové, moderné kombinované preparáty s nízkou dávkou EE2 a gestagénmi najmä 3. generácie majú už len minimálny efekt na TK (elevácia priemerne o 2 až 3

mmHg). Pri prípravkoch s dosiprenónom (s antimineralkortikoidnou aktivitou) dokonca zaznamenávame zníženie TK priemerne o 1 až 4 mmHg (22).

Pri kardiovaskulárnych komplikáciách nemôžeme zabudnúť ani na zvýšené riziko cerebrovaskulárnych príhod (hemoragických aj ischemických), ktoré postihujú vo zvýšenej miere ženy staršie ako 35 rokov (37 prípadov na 100 000 užívateľiek/rok) (23).

Ďalšia skupina závažných NÚ kombinovanej HA súvisí s ovplyvnením gastrointestinálneho systému. Ide prevažne o poškodenie pečene vo forme cholestázy i parenchymatóznej lézie. Podobne ako pre kardiovaskulárne NÚ, aj tu platí, že nové prípravky s nízkym obsahom EE2 a gestagénmi vyššej generácie majú len malý vplyv na intaktnú pečeň a aj riziko zhoršenia chronického asymptomatického ochorenia pečene je veľmi malé. Parenchymatózne poškodenie pečene (so vzostupom plazmatických hladín AST, ALT) je najvýraznejšie v prvých cykloch podávania, potom spravidla dôjde k normalizácii laboratórneho obrazu. Každý prípravok kombinovanej HA vyvoláva – podobne ako tehotenstvo – mierny stupeň cholestázy, ktorý sa zvyčajne prejavuje len laboratórnymi abnormalitami (24). Medzi ďalšie formy hepatálneho postihnutia patrí indukcia cholecystitídy (25), manifestácia latentnej porfýrie, vznik benígnych nádorov pečene, ale aj zatiaľ jednoznačne nepreukázaná zvýšená pravdepodobnosť karcinómu pečene (26).

Často diskutovanou témou sú metabolické zmeny pri užívaní kombinovanej HA, týkajúce sa hlavne metabolizmu lipidov a glycidov. V oboch prípadoch platí, že klinický význam takto navodených zmien nie je zatiaľ celkom objasnený. Proti sebe stoja antagonistické účinky estrogénov a gestagénov na metabolizmus lipidov. Gestagény, hlavne starších generácií, nepriaznivo ovplyvňujú lipidový profil zvýšením koncentrácie LDL-cholesterolu súčasne so znížením tvorby HDL-cholesterolu stimuláciou pečenej lipázy (27). Účinok estrogénov je, naopak, priaznivý, aj keď mierne zvyšujú plazmatické triacylglyceroly (TAG). Prínosom 3. generácie gestagénov s potlačenou androgénnou aktivitou je minimálne ovplyvnenie hladiny HDL-cholesterolu alebo dokonca jej zvýšenie. Podobne ako estrogény zvyšujú hladinu TAG, čo platí hlavne pre gestodén a desogestrél. Z tohto pohľadu je výhodnejšie použitie norgestimátu, dienogestu, levonorgestrélu a norethisterónu. (5)

Staršie prípravky kombinovanej HA s vyšším obsahom hormónov negatívne ovplyvňujú glukózovú toleranciu (antagonizmus k účinku inzulínu, vzostup periférnej inzulínovej rezistencie). Do metabolizmu sacharidov zasahuje výraznejšie gestagénna než estrogénna zložka prípravkov (28). Pri užívaní moderných prípravkov

Tabuľka 8. Kontraindikácie HA (upravené podľa 13)

Absolútne kontraindikácie	Relatívne kontraindikácie
tromboembolická choroba v anamnéze vrodené hyperkoagulačné stavy, zvýšená zrážanlivosť krvi alebo poruchy fibrinolýzy	rizikové faktory pre artériové postihnutie kosáčikovité anémia
hormonálne dependentné nádory (prsník, endometrium, endometroidný karcinóm ovária, atypická hyperplázia prsníka...)	dlhodobá imobilizácia (aj čiastočná)
ICHS, cievná mozgová príhoda, neliečená alebo nedostatočne liečená artériová hypertenzia, artériová hypertenzia v súvislosti s užívaním HA, primárna pľúcna hypertenzia, ťažké a kombinované riziká artériových chorôb metrorágia nejasnej etiológie	oligo-/amenorea (preskripcia HA až po endokrinologickom vyšetrení) hyperprolaktinémia
akútne ochorenie pečene, chronické ochorenia pečene s poruchou pečenej funkcie (cirhóza, cholestáza, cholestatický ikterus, Dubinov-Johnsonov a Rotorov syndróm, adenóm a karcinóm pečene, porfýria...)	ťažká depresia v súvislosti s užívaním HA
závažná porucha metabolizmu lipidov	chronické systémové ochorenia (Crohnova choroba, diabetes mellitus...)
fokálne a „crescendo“ migrény, migrény odpovedajúce na liečbu ergotamínom hemolyticko-uremický syndróm trofoblastická choroba pemphigus gestationis chorea gravidita Stevensov-Johnsonov syndróm otoskleróza	

kombinovanej HA sa stretávame s hyperglykémiami len asi u 3% užívateľiek. Vplyv na glukózový metabolizmus je reverzibilný a u nediabetičiek ani dlhodobé užívanie HA diabetes nespôsobí (3)!

V otázke zvýšeného rizika kancerogenézy pri užívaní kombinovanej HA na jednej strane zaznamenávame signifikantný pokles výskytu karcinómov ovárií a endometria u užívateľiek HA (1), na druhej strane sú názory na riziko vzniku karcinómu cervixu uteru a malígnych nádorov prsníka rozporuplné (3). Viaceré práce sa však zhodujú na tom, že riziko vzniku gynekologickej malignity vyplývajúce z užívania kombinovanej je veľmi nízke (29, 30).

Hormonálna antikoncepcia a tromboembolická choroba

VTE je vzácny, avšak prognosticky veľmi závažný NÚ vyskytujúci sa pri všetkých metódach HA (19). Pri modernej kombinovanej HA je miera tohto rizika nízka, vzrastá po 3 mesiacoch užívania, najvyššia je u nových užívateľiek

v priebehu prvého roku a nie je ďalej ovplyvnená dobou užívania (31).

Patofyziologické vysvetlenie vplyvu kombinovanej HA na riziko tromboembolických komplikácií spočíva v komplexnom ovplyvnení mechanizmov hemostázy a fibrinolýzy pohlavnými steroidmi. Dodnes sa nepodarilo jednoznačne preukázať priamy vzťah medzi zmenou produkciou koagulačných faktorov navodenou sexuálnymi steroidmi a vznikom VTE (20). Žiadna zo zmien hemostázy nemá vysokú prediktívnu hodnotu pre rozvoj VTE (32). Zmeny v hemostáze sú u užívateľiek kombinovanej HA komplexné a ich prehľad uvádzame v **tabuľke 9**. Zvýšená endogénna fibrinolytická aktivita u užívateľiek HA je do istej miery blokovaná zvýšenou kapacitou koagulačného systému fibrinolýzu brzdiť (33). Preto vzostup koncentrácie fibrinolytických faktorov nevyvažuje všeobecne prokoagulačný efekt HA (32).

Riziko VTE u užívateľiek kombinovanej HA závisí najmä od obsahu EE2 v prípravku. Niektorí autori dokonca hovoria o priamej závislosti rizika na množstve EE2 (19, 34), pričom najmar-

kantnejší pokles rizika nastáva už pri znížení pod 50 µg denne (14). Moderné prípravky kombinovanej HA nevykazujú štatisticky významné rozdiely v ovplyvnení hemostázy medzi obsahom EE2 20 alebo 30 µg pri použití rovnakých gestagénov (19, 34), aj keď pri dávke 20 µg EE2 sa zdá byť viac aktivovaná fibrinolýza (35). V súlade s týmto tvrdením je aj skutočnosť, že k podstatnej redukcii výskytu VTE viedlo práve zníženie obsahu EE2 v preparátoch kombinovanej HA z pôvodných 50 na 30 – 35 µg sprevádzané súčasne poklesom celkového počtu kardiovaskulárnych príhod až o 60% (7). Podobnú redukcii rizika závažných NÚ vrátane VTE sme pri ďalšom znížení obsahu EE2 pod 30 µg už nezaznamenali (3). Epidemiologické štúdie z posledných rokov prinášajú dokonca údaje o miernom vzostupe rizika (36), čo však pravdepodobne súvisí s obsahom desogestrelu a gestodénu v preparátoch kombinovanej HA s nízkym obsahom EE2 v kombinácii s celkovo vyšším rizikom VTE počas prvého roku užívania (31).

Druhým faktorom podieľajúcim sa na vzniku VTE u užívateľiek kombinovanej HA je gestagénna zložka prípravku a jej dávka. Doterajšie skúsenosti ukazujú, že rôzne gestagény sa líšia v ovplyvnení koncentrácie faktorov koagulácie a fibrinolýzy. Tretia generácia gestagénov v porovnaní s 2. generáciou vyvoláva vyšší vzostup faktorov VII (37), X a II, I, VIII asi aj plazminogénu sprevádzaný väčším znížením aktivity PAI-I (38). Práve rozdiely v oblasti inhibície fibrinolýzy môžu zodpovedať za rozdielne riziko VTE u prípravkov s rovnakým obsahom EE2 a rozličnými gestagénmi (38).

Rezistencia na aktivovaný proteín C (APCR) na podklade Leidenskej mutácie faktora V je najčastejším známym rizikovým faktorom tromboembólie. Toto riziko je u žien užívajúcich HA ešte zvýraznené (39). Gestagény dokonca môžu vyvolať získanú APCR (40). Dôkazom je skutočnosť, že užívateľky kombinovanej HA sa vyznačujú signifikantne zníženou senzitivitou k aktivovanému proteínu C (APC), a to hlavne pri užívaní monofázickej HA s obsahom gestagénu 3. generácie a o niečo menej aj 2. generácie. Trifázické prípravky s gestagénom 3. generácie sa vo vzťahu k APCR blížila monofázickým s gestagénom 2. generácie. Hodnoty APCR u užívateľiek monofázických prípravkov s gestagénom 3. generácie sa blížila k heterozygotným nositeľkám Leidenskej mutácie faktora V neužívajúcim HA (41)!

Riziko VTE pri kombinovanej HA posudzujeme od roku 1995 Komisia pre lieky (CPMP) a Vedecká komisia pre humánne liečivá pri Európskej agentúre pre hodnotenie liekov (EMA). Ako sme už uviedli, dôvodom zvýšenej pozornosti sú početné údaje o zvýšenom riziku VTE pri kombinovanej HA (bez ohľadu na konštrukciu prípravku) s obsahom gestagénov

Tabuľka 9. Zmeny v hemostáze navodené estrogén-gestagénou kombinovanou HA (upravené podľa 18)

Zmeny hemostázy, ktoré môžu viesť k hyperkoagulačnému stavu:

- I.** Zvýšenie hladiny koagulačných faktorov: fibrinogén (I), VII, VIII, X, prípadne f. II, IX, XI a VIII (cit. 11 Duly)
- II.** Zníženie hladiny, resp. funkčné zmeny fyziologických inhibítorov koagulácie
– Antitrombín III, Proteín-S
- III.** Navodenie získanej rezistencie na aktivovaný proteín C (APCR)

Ovplyvnenie mechanizmov fibrinolýzy

- IV.** Zvýšenie hladiny plazminogénu a zníženie hladiny PAI-I

Zvýšenie molekulárnych markerov navodené zmenami hemostázy

- V.** Markery hyperkoagulačného stavu in vivo – zvýšenie hladiny fibrinopeptidu A, protrombínových fragmentov 1+2 (F1+2), komplexov trombín-antitrombín (TAT)
- VI.** Markery aktivovanej fibrinolýzy – zvýšenie komplexov plazmín-antiplazmín (PAP),
- VII.** Markery aktivácie koagulácie a súčasne aktivácie fibrinolýzy – D-diméry

3. generácie, najmä desogestrélu a gestodénu, publikované v posledných rokoch.

Zo záverov komisie CPMP vyplýva (14, 15):

- Hoci ktorý spôsob kombinovanej HA je spojený s VTE ako zriedkavou, ale závažnou komplikáciou liečby (19). Napriek tomu je riziko VTE pri akejkoľvek kombinovanej HA signifikantne nižšie ako pri tehotenstve.
- Ženy používajúce kombinované HA preparáty s obsahom gestagénov 3. generácie, menovite desogestrélu alebo gestadénu s 30 µg EE2 (bez ohľadu na konštrukciu), majú celkovo malý vzostup rizika VTE v porovnaní so ženami, ktoré užívajú orálne kontraceptíva s levonorgestréлом a EE2 v dávke menšej než 50 µg. V porovnaní s prípravkami s levonorgestréлом (+ 30 µg EE2), kde je frekvencia VTE asi

20 prípadov/100 000 užívateľiek/rokov používania, narastá frekvencia VTE pri prípravkoch s desogestréлом alebo gestadénom (+ 30 µg EE2) na 30 – 40 prípadov/100 000 užívateľiek/rokov používania (14, 15, 42). Najväčší rozdiel v riziku vzniku VTE je u najmladších užívateľiek kombinovanej HA, a to hlavne na začiatku liečby (43).

- Pre kontraceptíva s obsahom gestadénu alebo desogestrélu a 20 µg EE2 neukazujú epidemiologické štúdie nižšie riziko VTE než u prípravkov s 30 µg EE2 (36).
- Keďže celkový pomer rizik a prínosu kombinovanej HA ostáva aj vo svetle nových poznatkov priaznivý, nie je dôvod na prerušenie užívania týchto prípravkov súčasnými užívateľkami, ktoré sú bez komplikácií.

Hlavnú pozornosť v preskripčnom rozhodovaní kombinovanej HA musíme venovať na prvom mieste rizikovým faktorom tromboembólie (**tabuľka 10.**). Najväčší význam odborníci pripisujú deficitu proteínov C a S, zníženej hladine antitrombínu III a už spomínanej APCR. Výskyt týchto porúch v populácii je tak nízky, že skrining všetkých žien pred začiatkom užívania HA nie je technicky ani ekonomicky únosný. APCR však znamená zvýšenie rizika VTE z 0,8 na 30 na 10 000 užívateľiek HA (39,40) a preto by sa mali vyšetreniu podrobiť pred nasadením kombinovanej HA ženy s pozitívnou rodinnou anamnézou VTE, ženy vo veku nad 35 rokov, obežné ženy (BMI > 25 – 30), ako aj fajčiarke (3).

Záver

Bez ohľadu na obsah či dávkovanie hormonálnych látok v preparátoch HA, ide vždy o neprirodzený zásah do ženského organizmu. HA teda chýba na rozdiel od iných metód plánovaného rodičovstva podstatná výhoda, ktorou je zdravotná neškodnosť. Napriek tomu využíva HA dnes vo svete asi 80 miliónov žien, pričom u našich susedov v Českej republike sa počet užívateľiek pohybuje okolo 450 000, čiže asi 20% žien vo fertilnom veku (3). Na druhej strane takmer všetky dnes vyrábané prípravky kombinovanej HA majú vysokú antikoncepcnú účinnosť a hromadia sa údaje o výhodách ich použitia v mnohých liečebných indikáciách, čo prispieva k terapeutickému hodnotu celej liekovej skupiny. Terapeutický prínos však môžeme dosiahnuť len individuálnym prístupom v preskripčnom rozhodovaní a pri rešpektovaní dobre známych kontraindikácií liečby.

Tabuľka 10. Vrodené a získané trombofilné stavy (upravené podľa 3)

Vrodené trombofilné stavy	Získané poruchy	Fyziologické stavy	Ďalšie faktory
<p>Vrodené poruchy inhibítorov koagulácie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rezistencia na aktivovaný proteín C f.V Leiden (3 - 6% v populácii) 2. Kvantitatívna/kvalitatívna porucha proteínu C (0,2%), S (0,1%) 3. Kvantitatívna/kvalitatívna porucha antitrombínu III (0,02%), heparínového kofaktoru II 4. Mutácia trombomodulínu (0,01%) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupusový inhibítor koagulácie 2. Malignity 3. Myeloproliferatívne ochorenia 4. Imobilizácia 5. Pooperačné stavy 6. Infekcia, sepsa 7. HUS, TTP 8. Hyperhomo-cysteinémia 9. Antifosfolipidový sy. (priamy účinok na cievnu stenu) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gravidita 2. Vyšší vek 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obezita 2. Tromboembolická choroba v anamnéze 3. Kardiovaskulárne ochorenia v gravidite 4. Vyšší vek 5. Fajčenie 6. Výskyt varixov predkolení
<p>Vrodené poruchy fibrinolýzy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dysfibrinogénia (0,01%) 2. Porucha plazminogénu 3. Nedostatok t-PA 4. Nadbytok PAI-I 			

Literatúra:

1. Borovský M.: Ženské pohlavné hormóny ako prípravky. In: Kriška M., et al.: Memorix klinickej farmakológie. Bratislava: SAP 2002: 383 – 397.
2. Speroff L., DeCherney A.: Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1034 – 1047.
3. Cibula D.: Perorální kombinovaná hormonální antikoncepce. *Remedia* 1999; 9: 293 – 307.
4. Foster R. H., Wilde M. I.: Dienogest. *Drugs* 1998; 56: 825 – 833.
5. Skegg D. C.: Third generation oral contraceptives. *Br J Med* 2000; 321: 190 – 191.
6. Cibula D.: Kombinovaná hormonální kontracepce. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2001; 2: 136 – 151.
7. Meade T. W., Greenberg G., Thompson S. G.: Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. *Br J Med* 1980; 280: 1157 – 1161.
8. Farmer R. D., Lawrenson R. A., Thompson C. R., et al.: Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 11: 83 – 88.
9. Rosenberg M. J., Meyers A., Roy V.: Efficacy, cycle control and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 µg and 35 µg estrogen preparations. *Contraception* 1999; 60: 321 – 329.
10. Rosenberg M. J., Waugh M. S.: Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 577 – 582.
11. Carr B. R., Breslau N. A., Givens C., et al.: Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1169 – 1178.
12. Rubin G. L., Ory H. W., Layde P. M.: Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 44: 630 – 635.
13. Čepický P., Cibula D., Dvořák K., et al.: Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Česká gynekologie* 2000; 65: 279 – 282.
14. WHO Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575 – 1582.
15. WHO Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582 – 1588.
16. Jick H., Kaye J. A., Vasilakis-Scaramozza C., et al.: Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1190 – 1195.
17. Pettiti D. B., Sidney S., Quesenberry Ch. P.: Oral contraceptive use and myocardial infarction. *Contraception* 1998; 57: 143 – 155.
18. Conard J.: Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Rep Update* 1999; 5: 672 – 680.
19. Böttiger L. E., Boman G., Eklund G., et al.: Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980; 1(8178): 1097 – 1101.
20. Dulíček P.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – patofyziologické poznatky a praktická doporučení. *Čes Gynek* 2001; 66: 363 – 368.
21. Chasan-Taber L., Willett W. C., Manson J. A. E.: Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483 – 489.
22. Oelkers W., Foidart J. M., Dombrovicz N., et al.: Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, dosiprenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80: 1816 – 1821.
23. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498 – 505.
24. Hannaford P. C., Kay C. R., Vessey M. P., et al.: Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997; 55: 145 – 151.
25. Vessey M., Painter R.: Oral contraceptive use and benign gallbladder disease revisited. *Contraception* 1994; 50: 167 – 173.
26. The Collaborative MILTS Project Teams. Oral contraceptives and liver cancer. *Contraception* 1997; 56: 275 – 284.
27. Ruokonen A., Käär K.: Effects of desogestrel, levonorgestrel and lynestrol on serum sex hormone binding globulin, cortisol binding globulin, ceruloplasmin and HDL-cholesterol. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1985; 20: 13 – 18.
28. Vange N., Kloosterboer H. J., Haspels A. A.: Effect of seven low-dose combined oral contraceptive preparations on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 918 – 922.
29. Parazzini F., Chatenoud L., La Vecchia C., et al.: Time since last use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 884 – 888.
30. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713 – 1727.
31. Unzeitig V.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – nová epidemiologická data. *Čes Gynek* 2001; 66: 222 – 230.
32. Paseka J., Unzeitig V., Buliková A., et al.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – II. Patofyziologický podklad. *Čes Gynek* 1998; 63: 330 – 334.
33. Trans G., Curvers J., Middeldorp S., et al.: A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000; 24: 15 – 21.
34. Basdevant A., Conard J., Pelissier C., et al.: Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinylestradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993; 48: 193 – 204.
35. Winkler U. H., Schindler A. E., Endrikat J., et al.: A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 µg and 30 µg ethinylestradiol. *Contraception* 1996; 53: 75 – 84.
36. Farmer R. D. T., Lawrenson R. A., Thompson C. R., et al.: Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83 – 88.
37. Winkler U. H.: Hemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2000; 62: 11 – 20.
38. Kluff C., Lansink M.: Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315 – 326.
39. Vandembroucke J. P., Koster T., BriĐt E., et al.: Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453 – 1457.
40. Schramm W., Heinemann L. A. J.: Oral contraceptives and venous thromboembolism: acquired APC resistance. *Brit J Haematol* 1997; 98: 491 – 495.
41. Kluff C.: Renewed interest in haemostatic changes induced by oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2000; 84: 1 – 3.
42. Spitzer W. O., Lewis M. A., Heinemann L. A. J., et al.: On behalf of the Transnational Research Group: Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Brit Med J* 1996; 312: 83 – 88.
43. Herings R. M., Urquhart J., Leufkens H. G.: New use of third generation oral contraceptives is associated with a four-fold increased risk of venous thromboembolism compared with users of second generation oral contraceptives, particularly among young, healthy women. *Lancet* 1999; 354: 127 – 128.

Inhalačná liečba astmatikov s tracheostómou

Inhalation treatment of asthmatics with tracheostomy

D. Salát⁽¹⁾, I. Salátová Kozlovská⁽²⁾

⁽¹⁾Neštatná ambulancia tbc a pľúcnych chorôb, Bratislava

⁽²⁾Neštatná ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Bratislava

Súhrn: Autori na prípade 58-ročného pacienta opisujú úspešnú inhalačnú liečbu pacienta s bronchiálnou astmou, ktorému pre karcinóm laryngu bola urobená tracheostomalaryngostomia. Kombinovaný prípravok (inhalačný kortikosteroid a dlhodobé beta-2-mimetikum), Symbicort® Turbuhaler® 200/6 použili ako liek na zvládnutie akútnej exacerbácie bronchiálnej astmy. Pacient si náustok Turbuhalera® pri inhalácii vložil priamo do laryngostomického otvoru na krku. Takto doteraz liek pravidelne užíva a tým dostatočne kontroluje príznaky bronchiálnej astmy. Autori opisujú a odporúčajú aj iné možnosti inhalačnej liečby podobne postihnutých pacientov (MDI a spacery).

Kľúčové slová: bronchiálna astma, laryngostomia, inhalačná liečba, spacer, MDI, Symbicort® Turbuhaler®, budesonide, formoterol.

Abstract: By means of 58-year old man suffering from bronchial asthma the authors describe a successful inhalatory medical treatment using combined drug (inhaling corticosteroid and long-term beta-2-mimetics). The patient is 4 years after laryngostomy with tracheostomas because of the carcinoma of the laryng. The acute exacerbation of the asthma the authors manage using of the Symbicort® Turbuhaler® 200/6. The mounthpiece of the Turbuhaler® the patient insert direct into of the tracheostomic aperture. The drug is by patient used regularly and this regimen provides effective control its asthma symptoms. The authors describe and advise also other possibilities of inhalatory treatment of such handicapped patients (MDIs and spacers).

Key words: bronchial asthma, laryngostomy, inhalatory treatment, MDI, spacers, Symbicort® Turbuhaler® budesonide, formoterol.

Úvod

Pri liečbe bronchiálnej astmy sú symptómy ochorenia kontrolované predovšetkým dlhodobou inhaláciou kortikosteroidov (inhalačných kortikoidov) a uvoľňovačov (beta-2-mimetík). Preferujú sa dlhodobé beta-2-mimetiká (1, 2, 3). Inhalačné podanie lieku je odporúčané rôznymi autorami a smernicami ako základný spôsob užívania lieku pri bronchiálnej astme a CHOCHP (3, 8). Ak pacientom s bronchiálnou astmou urobia chirurgický zákrok na horných dýchacích cestách tak, že výsledkom zákroku je tracheostómia, inhalačná liečba je sťažená a problematická (5, 6, 7, 9).

Naša kauzistika

V Čechách máme priateľov, manželov astmatikov, ktorí nás dlhé roky pozývali na rybačku na Staňkovský rybník, kde zvyknú tráviť väčšinu roka. Po príchode sme sa zoznámili s ich dlhoročným priateľom, ktorému pred štyrmi rokmi

ako tuhému fajčiarovi urobili tracheostómiu kvôli rakovine hrtana. Výsledkom operácie bol tracheostomický otvor (obr. 1), ktorý si prikrý-



Obr. 1. Tracheostomický otvor nášho pacienta po operácnom zákroku pre karcinóm laryngu.

val špeciálnou molitanovou záklopkou (obr. 2) na jednorázové použitie. V závislosti od prostredia, v ktorom sa náš pacient pohyboval, denne spotreboval jeden až tri takéto filtre, ktoré sa veľmi dobre upevnili na krk pomocou lepiaceho pásika, umiestneného na spodnej časti filtra (obr. 3). Záklopka slúži ako filter proti nečistotám prítomným vo vzduchu a zároveň aj ako chránič pri kašli. Pôsobí esteticky a pre pacienta je naozaj vhodnejšia než tuhá kanyla, prikrý-



Obr. 2. Molitanová príklopka - filter zn. Laryngofoam nalepená na krku.

tá známou záclonkou z bielej gázy, upevnenej na krk bielymi šnúrkami. Asi šesť mesiacov po operácii sa u pacienta objavili záchvaty astmatickej dýchavice a po vyšetrení u pneumológa a nasadení liečby beta-2-mimetík sa občas objavovali záchvaty suchého dráždivého kašľa. Napriek liečbe bronchodilatanciami sa jeho klinický stav občas natoľko zhoršil, že prekašľal celé noci. Takto to bolo aj počas našej návštevy pri rybníku. Pri rybárčení od skorého ráno do obeda viac ako 20-krát inhaloval krátkodobé



Obr. 3. Averz a reverz príklopky s pásičkom lepidla označený šípkou.

beta-2-mimetikum. Moji priatelia astmatici sú obaja na kombináciách beta-2-mimetík (LABA) a inhalačného kortikoidu. Vypýtali sme od nich Symbicort® Turbuhaler® 200/6, ktorého náustok sa dal pekne a bez problémov vsunúť do tracheostomického otvoru (obr. 4) tak, aby okolo neunikal vzduch a muž dokázal obsah správne inhalovať. Účinok kombinovaného preparátu bol takmer okamžitý a pacient už prvú noc po vyše roku spal a nebudil sa na suchý dráždivý kašeľ. Konečne si v noci počas spánku oddýchol a mal (má sa) v porovnaní so stavom pred nasadením uvedeného lieku dobre.



Obr. 4. Symbicort® Turbuhaler® 200/6 vložený do tracheostomického otvoru počas inhalácie.

Po návrate domov sme v literatúre našli podobné prípady, ale ani v jednom nebol pri liečbe astmatika použitý prípravok Symbicort® Turbuhaler® 200/6. V literatúre sme našli len použitie rôznych nastavcov (spacerov) (5, 6, 12). Pri nasledujúcej návšteve sme preto priniesli aj pomôcku na tréning a kontrolu



Obr. 5. Turbutester TM – pomôcka na nácvik správnej inhalácie cez turbuhaler.

správnej inhalácie cez turbuhaler Turbutester™ (obr. 5), Okrem toho sme priniesli aj rôzne nadstavce a skúšali sme aj iné formy a spôsoby inhalácie (obr. 5 a 6). Okrem Symbicort® Turbuhaler® 200/6, mohol cez nadstavec inhalovať



Obr. 6. Inhalácia lieku cez AeroChamber®.

všetky lieky, ktoré boli vo forme spreja (MDI) v tlakovej nádobke alebo vo forme roztoku cez Pari-Inhalier Boy.

Diskusia a záver

Nandapalan a spol. (7) uvádzajú, že priame použitie inhalátora (jeho vsunutie) do tracheostomického otvoru je nepraktické. Je to pravda, lebo výsledný tvar otvoru po tracheostómii závisí od viacerých okolností (technika operácie, rozsah operácie, hojenie tkanív a pod.). Pacienti s karcinómom hrtana sú zvyčajne vo vyššom veku, a preto aj reparačné procesy po chirurgickom zákroku trvajú dlhšie. K tomu sa pripája ešte jeden fenomén, a to, že sliznica dýchacích ciest, ktorá sa „vyšije“ do otvoru, je určitý čas veľmi citlivá na rôzne podnety (hlavne mechanické) a u pacientov vyvoláva dráždenie na zvracanie a kašeľ (5, 9). Aj náš pacient mohol

použiť MDI až po nejakom čase (po vyše roku) tak, že si ho strčil náustkom priamo do tracheostomického otvoru. Tento spôsob má však jednu veľkú nevýhodu – otvor po tracheostómii má vzhľadom na anatómiu krku takmer vždy pretiahnutý oválny tvar (superio-inferiorne), a preto sa aj klasické MDI ťažko vsúvajú do otvoru. Pri stlačení dávkovacieho ventilu musia byť vo zvislej polohe. Náš pacient si po zatrezení MDI ľahol na bok, vložil si MDI priečne do otvoru a inhaloval z MDI vo zvislej polohe.

Podľa skúseností nášho priateľa sa dajú MDI použiť takto, ale po zasunutí musia tesne priliehať na sliznicu v otvore, aby pri inhalovaní vdychovali aerosol z MDI a nie okolitý vzduch. MDI sú veľmi dobre zavedené ako spôsob inhalácie bronchodilatancií a kortikosteroidov pri bronchiálnej astme a CHOCHP. Priame použitie je horšie, keď majú pacienti trvalú kanylu. Tu naozaj prichádza do úvahy len MDI so spacerom alebo klasická inhalácia. Pre pacientov je to však nepraktické a obmedzuje to ich pohyb. MDI majú však v porovnaní s nebulizérom veľa výhod. Sú malé, kompaktné, prenosné, ľahko použiteľné. Použitie MDI so spacermi nevyžaduje koordináciu ruka – krk. Účinná látka sa do spaceru dostane pred inhaláciou a pacient môže dávku lieku inhalovať aj na viackrát, podľa toho, ako mu to dovoľí jeho dych (7, 9). Nové spacery majú spätnú klapku, takže pacient nemôže liek z neho vyfúknuť pri výdychu.

O'Callaghan so spolupracovníkmi popisujú prípad dvojročného dievčatka s ťažkou astmou, ktorému bola urobená tracheostomia kvôli subglotickej stenóze a astma sa zvládala inhaláciou potrebných liekov cez Volumatic spacer (9). Nakhia popisuje prípad pacienta, ktorý použil vlastnú adaptáciu spaceru z plastickej fľaše, pôvodne určenej ako obal na nealkoholický nápoj.

Keď sme v zahraničnej literatúre po prvý raz koncom 70. rokov čítali o spaceroch, poprosili sme Štefana Lovranta, ktorý pracoval ako zdravotná sestra v Tatranskej Polianke, autora mnohých zlepšovacích návrhov, aby nám urobil

prvý spacer. Urobil ho zlepením dvoch plastických hnedých nádob kónického tvaru určených pôvodne ako zásobník na čiernu kávu (prednášali sme o tom opakovane na fórach SPFS). Úspešne sme ich používali a v každodennej praxi sme pomohli mnohým pacientom v Tatranskej Polianke, ktorí nemali správnu inhalačnú techniku.

Na záver chceme podotknúť, že aj pacientom astmatikom a bronchitikom po tracheostómii vieme individuálnym prístupom zabezpečiť správnu liečbu buď priamo výberom inhalačného prístroja, alebo pomocou spaceru či klasického inhalátora. Väčšina nadstavcov (spacerov) od rôznych výrobcov má tvárový nadstavec z mäkkej tvarovateľnej plastovej hmoty (odporúčame detské nadstavce), ktorá prilieha na krk okolo otvoru a umožňuje podať pacientovi požadovaný liek. Je dobre, ak sa pacientovi podarí inhalovať liek priamo z MDI alebo z Turbuhalera® ako u pacienta v našom prípade, kde sa dokázalo, že LABA v Symbicort®-e má okrem dlhodobého aj rýchly účinok ako iné krátkodobé beta-2-mimetiká (2, 10, 11).



Obr. 7. Inhalácia lieku cez Nebuhaler®.

V takýchto prípadoch o to viac platí, že nielen liek, ale aj inhalačné zariadenie musí byť prísne individualizované, čím vieme aj pacientom s tracheostómii zabezpečiť slušnú kvalitu života. S takýmto nadstavcom sme sa pokúšali pacientovi robiť aj spirometrické vyšetrenie. Pri troške trpezlivosti je možné pomocou nadstavca robiť pravidelné monitorovanie PEF cez peak-flow-meter, prípadne urobiť i klasickú spirometriu.

Literatúra:

- Barnes P. J.: Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J., 2002; 19: 182 – 191.
- Buhl R.: Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. Expert Opin. Pharmacother., 2003; 4: 1393 – 1406.
- Global Initiative for Asthma: Global strategy of asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report, March 1993, NIH publication No 95-3659. January 1995, 176 s.
- Meeker D. P., Stelmach K.: Modification of the spacer device: use in the patient with arthritis or an artificial airway. Chest, 1989; 103: 427 – 428.
- Mirza S., Hopkinson L., Malik T. H., Willatt D. J.: The use of inhalers in patients with tracheal stomas or tracheostomy tubes. J. Laryngol. Otol. 1999; 113: 762 – 764.
- Nakhia V.: A home made modification of a spacer device for delivery of bronchodilator or steroid therapy in patients with a tracheostomy. J. Laryngol. Otol., 1997; 111: 363 – 365.
- Nandapalan V., Currey M., Jones T. M.: The modified spacer device for inhalational drug therapy for chronic bronchitis/asthma in laryngectomised patients. Clin. Otolaryngol. 2000; 25: 118 – 119.
- Köhler D., Fleischer W.: Established Facts in Inhalation Therapy. München, Arcis Verlag 1991, 48 s.
- O'Callaghan C., Dryden S., Cert D. N. et al.: Asthma therapy and a tracheostomy. J. Laryngol. Otol., 1989; 103: 427 – 428.
- Remington T. L., Heaberlin A. M., DiGiovine B.: Combined Budesonide/Formoterol Tubuhaler Treatment of Asthma. Ann. Pharmacoth. 2002; 36: 1918 – 1928.
- Rosenhall L., Elvstrand A., Tilling B., Vinge I., Jemsby P., StChl E., Jerre F., Bergqvist P. B. F.: One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. Respir. Med., 2003; 97: 702 – 708.
- Weber P. A., Brown A., R.: The use of a conical spacer after laryngectomy. Brit. Med. J., 1984; 288: 1537.

Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – bariérový krém proti peľu

Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – barrier cream against pollen grains

D. Salát⁽¹⁾, I. Salátová Kozlovská⁽²⁾

⁽¹⁾Neštatná ambulancia tbc a pľúcnych chorôb, Bratislava

⁽²⁾Neštatná ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Bratislava

Súhrn: Autori urobili 14-dennú prospektívnu klinickú štúdiu s cieľom vyskúšať klinický účinok bariérového krému proti peľu – Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – u pacientov so sezónnou alergickou nádchou – polinózou. Celkovo bolo do štúdie zaradených 43 dospelých a 17 detí s takýmto diagnostikovaným ochorením. Pacientom sa počas sledovania nemenila základná medikamentózna liečba. Krém si po hygiene nosovej dutiny nanášali 2-krát denne (ráno a na poľudnie) vatovou tyčinkou (tampónom) v jemnej vrstve do dolných častí nosových dutín.

Pacientom pri zaradení do sledovania a po ukončení štúdie robili spirometrické vyšetrenie a klinický stav si pacienti hodnotili pomocou skóre v dotazníkoch.

U sledovaných pacientov sa pri pravidelnom používaní krému zlepšil klinický stav, čo bolo objektívne zhodnotené spirometrickým vyšetrením a zlepšením skóre v dotazníkoch.

Kľúčové slová: sezónna alergická nádcha – polinóza, bariérový krém proti peľu.

Abstrakt: 14-day prospective clinical study had been elaborated by the authors which was aimed at testing the clinical effect of Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – barrier cream against pollen grains with patients suffering from seasonal allergic rhinitis. In overall there were 43 adults and 17 children diagnosed with pollinosis involved in the study. During the clinical trial, the basic medical treatment was not changed. The patients used the cream twice a day (in the morning and at noon) right after the hygiene of the nasal cavity. The cream was applied in the soft downer parts of the nasal cavity using a cotton stick. In the start of the study and after 14 days the spirometric examination was done. The clinical status was evaluated by patients using score in questionnaires. The clinical improvement was reached by regular used of the Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – barrier cream. This fact was objectively assessed by spirometric examination and improvement of the score in the questionnaires too.

Key words: seasonal allergic rhinitis (pollinosis), barrier cream against pollen grains.

Úvod

U citlivých jedincov pri stretnutí s peľom alergénnych rastlín dochádza k alergickej reakcii na šokovom orgáne – sliznici nosa. Tu dochádza k zápalovým zmenám, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú dve základné, fyziologické funkcie nosa, a to čuchovú a respiračnú. Hlavnou respiračnou funkciou nosa a prínosových dutín je pripraviť vdychovaný vzduch tak, aby sa dostal upravený, t. j. zohriaty či ochladený a zvlhčený na miesto,

kde sa deje výmena plynov v pľúcach (2, 4). Nos a prínosové dutiny sú prirodzenou bariérou – kladú odpor vzduchu, filtrujú vdychovaný vzduch a poskytujú mu aj imunologickú bariéru. Pri normálnom dýchaní prúdi cez nos približne 6 litrov vzduchu za minútu. Pri záťaži to môže byť až 50 – 70 litrov za minútu (2).

Veľmi dôležitá je aj čistiaca funkcia nosa. Až 85% častíc väčších ako 4,5 µm sa zachytí na sliznici nosa, mukociliárnym transportom sa posúvajú dozadu, kde sa premiešavajú so slinami a väčšinou ich človek prehltnie (2, 4). Týka sa to aj väčšiny peľových zŕn. V nose prebiehajú aj mnohé reflexné procesy, ktoré ovplyvňujú funkciu nosa často nezávisle od ľudskej činnosti. Je to napríklad tzv. nosový cyklus, kde sa vplyvom autonómneho nervového systému v individuálne rozdielnych intervaloch 2 – 6 hodín striedavo mení priechodnosť ľavej a pravej polovice nosovej dutiny. Celkový odpor nosa je však konštantný alebo sa mení len minimálne. Zmeny pomerov v nose nielen vidíme, ale aj počujeme. Pacienti s rinitídou sú často „uhuhňaní“, lebo nos plní aj funkciu rezonančného orgánu pri zafarbení hlasu (2, 5).

Zápal nosovej sliznice – rinitída – je veľmi časté ochorenie. Rinitída je charakterizovaná jedným alebo viacerými príznakmi: čiastočným alebo úplným upchatím nosa, sekréciou, kýchaním, ale aj svrbením. Rinitídu klasifikujeme do troch skupín: alergická, infekčná a iné (profesionálna, hormonálna, liekmi indukovaná, a pod.). Ako uvádza doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc., hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva pre alergológiu a klinickú imunológiu, klinické príznaky pacienta s rinitídou zafaržujú rovnako ako pacienta so stredne ťažkou bronchiálnou astmou (4).

Liečba pacienta so sezónnou alergickou nádchou (polinózou) musí byť komplexná. Zásadne by ju mal riadiť alergológ. Ten po kompletom vyšetrení pacienta zistí, ktorý alergén vyvoláva u pacienta alergickú reakciu a snaží sa ho eliminovať (4).

Napokon existuje skupina prostriedkov, ktoré patria do skupiny zdravotných pomôcok a dajú sa zakúpiť v lekární aj bez lekárskeho predpisu.

Počet peľových zŕn uchytených na sliznici nosa pred použitím a po použití ochranného krému



Obr. 1a, 1b, 1c. Schematické obrázky znázorňujúce zachytávanie peľových zŕn na sliznici nosa pred a po použití ochranného krému.

V žiadnom prípade by však nemali nahrádzať komplexné alergologické vyšetrenie a kauzálnu liečbu. Sú to prípravky na zlepšenie hygieny nosa. Staré matere odporúčali preplachovať nosové dutiny letnou slanou vodou. Sú pacienti, ktorí si vedľa nosa a prínosové dutiny preplachovať slanou alebo aj minerálnou vodou. Tí, ktorí to nedokážu, si môžu kúpiť morskú alebo minerálnu vodu v sprejovom balení (4). Posledným v tejto skupine pomôcok, ale účinným ochranným prostriedkom, je použitie špeciálnej vazelíny – krému, ktorým sa jemne natrú sliznice nosa ráno a na obed, po predchádzajúcej hygienickej očiste nosa (obr. 1a, 1b, 1c).

Ciel práce

Cieľom práce bolo zistiť, či sa pravidelným používaním Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – bariérového krému proti peľu – zlepši klinický stav pacientov so sezónnou alergickou nádchou.

Material

Na naše sledovanie sme použili originálny prípravok nemeckého výrobcu Dr. Theiss Naturwaren GmbH, ktorý na Slovensku distribuuje firma Naturprodukt ako zdravotnú pomôcku; tá je registrovaná v štátnom ústave pre kontrolu liečiv.

Ochranný krém je zložený z vysokopurifikovaných alkánov s dlhými uhlíkovými reťazcami s viskozitou 11mm²/s. Dĺžka uhlíkového reťazca je medzi 30 – 40 (podľa počtu atómov uhlíka) a alkány v tomto prípravku tvoria nielen lineárne, ale aj tzv. izo- a cyklo-reťazce. S dĺžkou uhlíkového reťazca stúpa viskozita. Bežná liekopisná vazelína má hodnotu uhlíkového reťazca medzi 23 – 29.

Základnými vlastnosťami prípravku je jeho nevstrebateľnosť, chemická intaktnosť, nemetabolizuje sa, je chemicky neutrálny, má vhodnú viskozitu, čím zotrúva na mieste aplikácie, čo si vyžaduje nižšiu frekvenciu nanášania, nespôsobuje pocit vlhkosti pri nosovom vchode a nezateká do hlbších častí dýchacieho systému. Prípravok má vysokú čistotu, neobsahuje konzervačné ani aromatické prísady, nespôsobuje tým ďalšiu alergizáciu, neovplyvňuje vnímanie vône.

Princíp pôsobenia je na fyzikálnom efekte. Prípravok po nanesení do dolnej časti nosovej dutiny vytvorí ochranný film, ktorý tvorí bariéru pre alergény unášané vdychovaným vzduchom. Pôsobí ako mechanická bariéra bez farmakologického efektu na organizmus. Trvanie účinnosti podľa výrobcu je 3 – 5 hodín (1).

Pacienti

Do nášho sledovania sme vybrali celkovo 60 pacientov (43 dospelých a 17 detí) s dokázanou sezónnou alergickou rinitídou – polinózou. Dospelí pacienti (17 mužov a 26 žien) mali priemerný vek 37,9 roka. Deti (7 chlapcov a 10 dievčat) mali priemerný vek 10,0 roka. Dospelým pacientom trvala sezónna alergická nádcha v priemere 37,9 roka a deťom 5,9 roka. Tridsaťosem dospelých a 12 detí malo pridruženú bronchiálnu astmu rôzneho stupňa a 12 dospelých a 2 deti mali chronickú bronchitídu rôzneho stupňa.

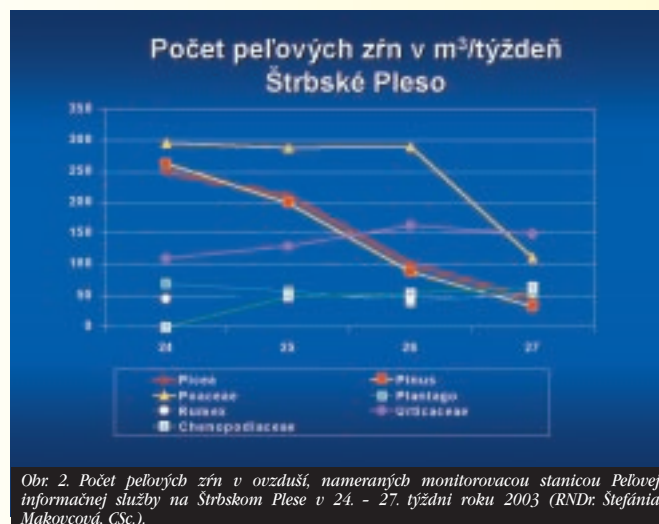
Metodika

Vybraní pacienti po podpísaní informovaného súhlasu (u detí po súhlase zákonného zástupcu) používali 14 dní bariérový krém proti peľu – Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – podľa návodu a odporúčania výrobcu, t. j. 2-krát denne – ráno a na popoludnie. Krém si nanášali vatovými tampónmi do dolnej časti nosových dutín. Tejto aplikácii predchádzalo očistenie a hygiena nosa. Základná medikamentózna liečba pacientov sa počas celého obdobia sledovania nemenila. Počas spánku boli pacienti

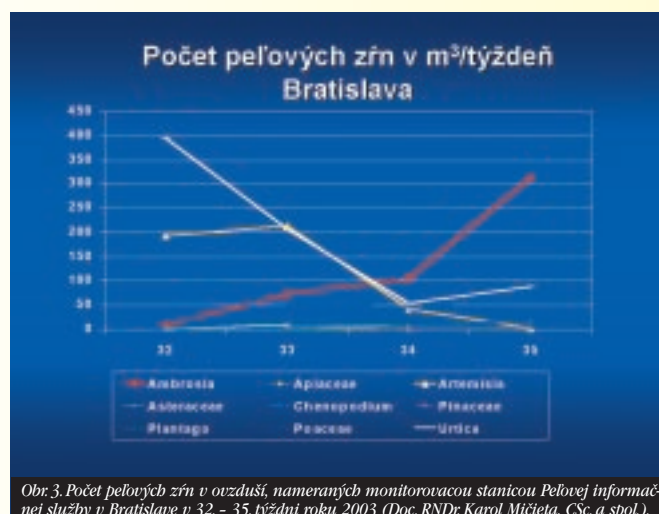
bez skúšaného krému. Pacientom sme pred zaradením a po skončení sledovania robili spirometrické vyšetrenie, pri vstupe a po skončení vypĺňali dotazník, kde hodnotili svoj klinický stav a príznaky. Svoj celkový klinický stav hodnotili škálou od 0 do 5 (0 – klinický stav výborný, 5 – klinický stav veľmi zlý). Symptomtické skóre príznakov z nosa hodnotili nasledovne:

Sekrécia	0 bodov	žiadny sekrét,
	1 bod	málo sekrétu,
	2 body	veľa sekrétu.
Iritácia	0 bodov	0 až 2 záchvaty kýchania/ 24 hodín,
	1 bod	2 až 5 záchvatov kýchania/ 24 hodín,
	2 body	viac ako 5 záchvatov kýchania/ 24 hodín.
Ďalšie symptómy	1 bod	slzenie, svrbenie podnebia, svrbenie uší,
	2 body	zápal spojiviek, urtikaria, kašeľ, pocit dýchavice.

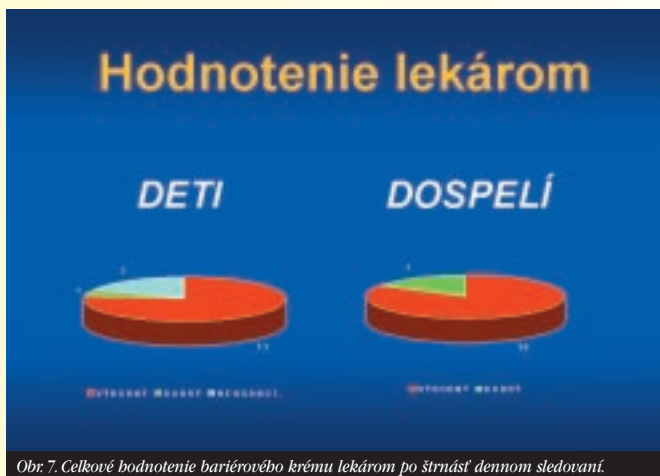
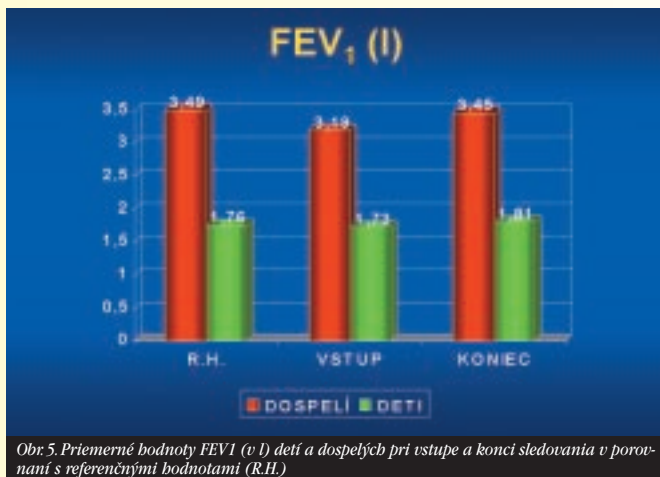
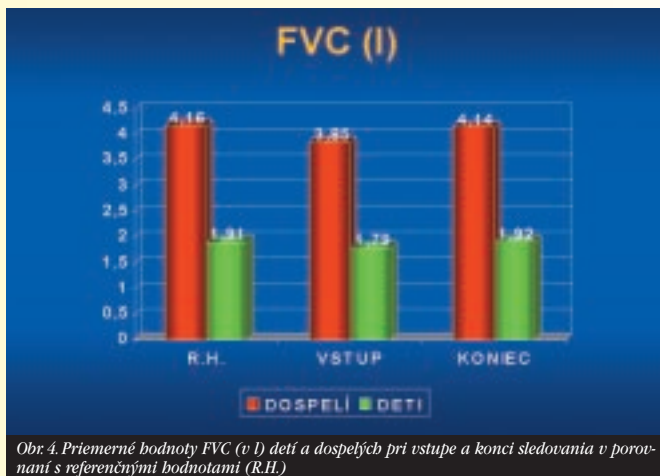
Dvadsaťštyri dospelých pacientov (9 mužov a 15 žien) a deti sa zúčastnili štúdie počas klimatickej kúpeľnej liečby na Štrbskom Plese. Devätnásť dospelých pacientov sa zúčastnilo štúdie ambulantne v Bratislave. Na



Obr. 2. Počet peľových zŕn v ovzduší, nameraných monitorovacou stanicou Peľovej informačnej služby na Štrbskom Plese v 24. - 27. týždni roku 2003 (RNDr. Štefánia Makovcová, CSc.).



Obr. 3. Počet peľových zŕn v ovzduší, nameraných monitorovacou stanicou Peľovej informačnej služby v Bratislave v 32. - 35. týždni roku 2003 (Doc. RNDr. Karol Mičieta, CSc. a spol.).



Štrbskom Plese sa štúdia robila v 25. – 26. týždni a v Bratislave v 33. – 34. týždni roku 2003.

Výsledky

Pre komplexné zhodnotenie štúdie uvádzame aj peľovú situáciu v sledovaných týždňoch a pre celkové hodnotenie aj v týždni pred a po skončení sledovania. Na Štrbskom Plese v sledovaných týždňoch (25. a 26.) klesal počet peľových zŕn smreka, borovice, skorocelu, štiavu v ovzduší a stúpala počet peľových zŕn prhlavovitých a mrlíkovitých. Množstvo peľových zŕn tráv sa nemenilo (obr. 2).

V Bratislave v 33. a 34. týždni klesal počet peľových zŕn prhlavovitých a paliny a stúpala počet peľových zŕn ambrózie (obr. 3). Tieto údaje sme použili s láskavým dovolením pracovníkov monitorovacích staníc Slovenskej peľovej informačnej služby na Štrbskom Plese (RNDr. Štefánia Makovcová, CSc.) a v Bratislave (doc. RNDr. Karol Mičieta, CSc., so spolupracovníkmi).

Tridsaťšesť dospelých pacientov (83,7%) a 8 detí (47,0%) pravidelne užívalo inhalačné alebo lokálne kortikosteroidy. Tridsaťosem dospelých (88,4%) a 15 detí (88,2%) užívalo pravidelne antihistaminiká. Dvadsaťtri dospelých (53,5%) a 6 detí bolo nastavených na špecifickú imunoterapiu (tab. 1).

Počas trvania štúdie došlo k zlepšeniu spirometrických hodnôt. Dospelým stúpala hodnota FVC o 0,29 l (3,85 – 4,14) a deťom o 0,13 l (1,79 – 1,92). FEV1 sa zlepšila dospelým o 0,26 l (3,19 – 3,45) a deťom o 0,08 l (1,73 – 1,81; obr. 4 a 5).

V rámci sledovania sme sa pacientov pýtali, ktorý klinický príznak bol z ich pohľadu počas celého trvania ich ochorenia a pri zaradení do štúdie najdôležitejší. Výsledky sú znázornené v tabuľkách 2 a 3. Vidieť, že jedným z najdôležitejších príznakov u dospelých a detí s alergickou sezónnou nádchou je nepriechodnosť nosa, svrbenie v nose a samotná nádcha.

Celkový klinický stav pri zaradení a ukončení štúdie pacienti v škále 1 – 5 hodnotili tak, ako je zobrazené v tabuľke. Vidieť, že skóre sa významne klinicky aj štatisticky zlepšilo (tab. 4).

Symptomatické skóre príznakov z nosa u detí aj dospelých sa tiež po štrnástich dňoch používania významne zlepšilo (tab. 5 a 6).

Subjektívne hodnotenie lieku lekárom, ako aj pacientmi (rodičmi) bolo vynikajúce (obr. 6 a 7).

Diskusia

Moderná liečba sezónnej alergickej rinitídy sa opiera o exaktnú diagnózu, ktorú dnes urobí alergológ. Liečba bude závisieť od dĺžky trvania ochorenia, typu alergie, výsledkov prick, ako aj iných testov (spirometria, špecifické Ig a pod.). Samozrejme, že si výsledok závisí aj od možných komplikácií a iných sprevádzajúcich ochorení, ktoré môžu rinitídu komplikovať. Je len samozrejme, že sa vyžaduje dobrá spolupráca pacienta s lekárom (2). K modernej liečbe patrí protizápalová liečba, liečba antihistaminikami tretej generácie a v odôvodnených a prísne indikovaných prípadoch aj špecifická imunoterapia.

Klinické skúšky v zahraničí aj naše výsledky dokázali, že bariérový krém proti peľu – Dr. Theiss Alergol Pollen Blocker – je bezpečná zdravotná pomôcka. A keďže nejde o liek, nie je možné jeho predávkovanie a nie sú popísané žiadne komplikácie alebo nežiaduce účinky. Pacienti so sezónnou alergickou nádchou, ktorí krém v našom sledovaní vyskúšali, si ho pochvalovali. Došlo u nich subjektívne aj objektívne k zlepšeniu klinického stavu a k zlepšeniu kvality života. Zaujímavú skúsenosť s krémom udávali dve pacientky, ktoré vyhlásili, že pri používaní bariérového krému a pri súčasnom užívaní lokálnych kortikoidov im tak nevysychala sliznica nosa.

Peľový ochranný krém je asi to najlepšie opatrenie na zníženie alergickej odpovede citlivého organizmu. Efekt je fyzikálny a mechanický. Krém pôso-

LIEKY

	Kortikoidy	Antihista- miniká	Antikon- gestíva	Iné (SIT)
DOSPELÍ	36	38	20	23
DETI	8	15	12	6

Tab. 1. Prehľad o základnej liečbe pacientov zaradených do sledovania.

Celkový klinický stav pred zaradením a po skončení štúdie (škála 1-5)

	Pred	Po
DOSPELÍ	3,12	1,56
DETI	3,00	1,53

Tab. 4. Priemerné hodnoty celkového bodnotenia svojho klinického stavu pri zaradení do sledovania a po skončení sledovania (škála 1-5), ako ju uvádzali úpacienti.

PRÍZNAKY-DOSPELÍ

Príznak	Anamnéza	Teraz
Nádcha	6	10
Nepriechodný nos	23	17
Svrbenie v nose	14	8
Kýchanie	0	8

Tab. 2. Najdôležitejšie príznaky počas trvania choroby dospelých pacientov v anamnéze a pri zaradení do sledovania.

Symptomatické skóre príznakov z nosa (škála 0, 1, 2) - deti

Príznak	Vstup	Koniec
Sekrécia	1,29	0,52
Iritácia	1,29	0,41
Ďalšie	1,05	0,64
Spolu:	3,63	1,57

Tab. 5. Priemerné hodnoty symptomatického skóre príznakov z nosa dospelých pri zaradení do sledovania a pri ukončení sledovania (škála 0, 1, 2).

PRÍZNAKY-DETI

Príznak	Anamnéza	Teraz
Nádcha	6	3
Nepriechodný nos	7	5
Svrbenie v nose	2	5
Kýchanie	2	4

Tab. 3. Najdôležitejšie príznaky počas trvania choroby detských pacientov v anamnéze a pri zaradení do sledovania.

Symptomatické skóre príznakov z nosa (škála 0, 1, 2) - dospelí

Príznak	Vstup	Koniec
Sekrécia	1,47	0,59
Iritácia	1,28	0,44
Ďalšie	1,21	0,44
Spolu:	3,96	1,47

Tab. 6. Priemerné hodnoty symptomatického skóre príznakov z nosa detí pri zaradení do sledovania a pri ukončení sledovania (škála 0, 1, 2).

bí ako ochranný film, ktorý redukuje plochu na možný styk alergénneho peľu, domáceho prachu, roztočov a zvieracej srsti s nosovou sliznicou.

Každý, kto prežil problémy, ktoré prináša so sebou sezónna alergická nádcha, hľadá možnosť zlepšiť si kvalitu života. A na to je potrebné vyskú-

šať všetko, čo môže pomôcť pacientovi čo najlepšie prekonať jeho „peľovú sezónu“ (4).

Literatúra:

1. Bufe A.: A Simple Advice for the Prevention of Pollen-Induced Allergic Rhinitis. Int. Arch. Allergy Immunol. 2000; 121: 85 – 86.
2. Hrubisko M. a kol.: Alergológia, Martin, Osveta 2003, 520.
3. Malm L., Gert van Rijk, R., Bachert C.: Guidelines for nasal provocation with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society, Rhinology, 2000; 38: 1 – 6.
4. Pružinec P.: Hygiena nosa a zápalové ochorenia, Medicínsky monitor, 2003; 6: 43 – 45.
5. Šuster M.: Alergické choroby v otorinolaryngológii, Martin, Osveta 1992, 266.

Chylothorax – kazuistika

Chylothorax – a casereport

J. Kubík, I. Kubíková

Odd. pľúcnych chorôb NsP Prievidza so sídlom v Bojniciach

Súhrn: Ide o prípad pacienta s diagnostikovaným chylothoraxom netraumatickej príčiny. Napriek histologizácii procesu cestou VATS bola presná diagnóza stanovená až následnou opakovanou cytológiou výpotku, robenou na špecializovanej pracovisku pre choroby krvotvorby. Išlo o B-bunkový non-Hodgkinov lymfóm s nízkym stupňom malignity. Prípad je nezvyčajný tým, že cytológia následne po histologizácii bola diagnosticky výťažnejšia ako samotná histológia, čo však bolo asi na vrub nedostatočnej komunikácie medzi klinickým lekárom a patológom.

Kľúčové slová: chylothorax, cytológia, histológia, lymfóm.

Summary: It is patient case with the diagnostic of chylothoraxom nontraumatic cause. In spite of histologization this process by road VATS, the exact diagnosis was specified till descendance recytology of exudate on specialistic place of work for disease of bloodcreation. It was B-cells non-Hodgkin malignant lymphoma with a low grades malignity. Case is uncommon thereby, that cytology consecutive after histologization, she was diagnostic hauling look like than lonely histology, what indeed was around on score insufficient communication between clinic and pathology.

Key words: chylothorax, cytology, histology, lymphoma.

Základná definícia

Chylothorax – je nahromadenie chýlu v pleurálnej dutine z lézia ductus thoracicus. Chýlus je tekutina s charakteristickým vzhľadom, vysokým obsahom tukov a bielkovín, tvorí sa zo vstrebaných zložiek potravy v črevnom trakte, odkiaľ sú odvádzané do cisterna chyli v dutine brušnej.

Základná anatómia

Ductus thoracicus – začína sa v cisterna chyli v hornej časti dutiny brušnej, cez hiatus aorticus vstupuje do hrudnej dutiny. Nad bráničou ide po prednej stene tiel stavcov za oesophagom medzi aortou a vena azygos. V 25% sa v tomto úseku rozpadá na viacero vetiev. Na úrovni stavca Th5 zahýba doľava, prebieha za aortálny oblúk na ľavú stranu oesophagu poza venu jugularis interna a vlieva sa do ľavostranej jugulosubklavialnej junkcie. (4)

Najčastejšou príčinou vzniku chylothoraxu sú úrazy a nádory. Najčastejšie ide o tupé poranenia hrudníka, ale ruptúru ductu môže vyvolať aj prudké zvracanie alebo kašeľ. Z netraumatických chylothoraxov sú v 50% prípadov nádorové postihnutia, z toho 75% tvoria lymfómy. Z ostatných netraumatických nenádorových príčin ide najmä o venózne trombózy (ľavej vena subklavia), infekcie, parazity.

Z anatómie vyplýva, že chylothorax na pravej strane býva väčšinou pri postihnutí ductu do výšky Th5, pri postihnutí nad touto hranicou býva chylothorax skôr ľavostranný.

Lymfómy sú najčastejšou príčinou nádorového chylothoraxu. Ide o nádorové ochorenia imunitného systému. V posledných rokoch, ako sa zmenil pohľad na celý imunitný systém, zmenil sa aj pohľad na ich klasifikáciu. Pôvodnú, najčastejšie používanú Kielsku klasifikáciu nahradzuje teraz REAL/WHO klasifikácia (10). Lymfómy sa podľa nej rozdeľujú na Hodgkinovské a NeHodgkinovské (NHL), nodálne a extranodálne. Pričom Hodgkinovské extranodálne sú extrémne vzácné. NeHodgkinovské sú ešte podľa pôvodu buniek B alebo T pôvodu.

Kritériá pre extranodálne lymfómy sú:

- nehmatné periférne lymfatické uzliny,
- normálna RTG snímka hrudníka, resp. CT scan bez zväčšenia mediastinálnych LU, infiltrátu v pľúcach a na pleure,
- normálny krvný obraz a diferenciálny krvný obraz,
- nádor postihuje len príslušný orgán,
- normálny nález v kostnej dreni (10).

V tejto kazuistike je prezentovaný prípad pacienta s náhodne zachyteným chylothoraxom, u ktorého sa presná etiológia stanovila až opakovaným cieľným cytologickým vyšetrením punkčatú, nakoľko ani histologické vzorky,

odobraté pri VATS, neprinesli presný histologický dôkaz etiológie chylothoraxu.

Popis prípadu

Ide o 80-ročného pacienta, v minulosti opakovane hospitalizovaného na internom oddelení, naposledy v roku 1997, s bilaterálnym chylothoraxom pri dekompenzácií chronickej ischemickej choroby srdca. V roku 2001 opäť hospitalizovaný na internom odd. pre námahovú dýchavicu, trvajúcu 2 týždne, intermitentné bolesti na hrudníku, kašeľ nemal, zvýšené teploty nemal, občas v noci výraznejšie potenie. Prestalo mu chutiť jesť, schudol, ale nevie uviesť koľko. Uvádza častejšie močenie v noci. Nohy mu neopúchajú. Iné subjektívne ťažkosti pacient v anamnéze neuvádza.

OA: 14 rokov sa lieči na diabetes mellitus, na vysoký tlak, liečený na ischemickú chorobu srdca s fibriláciou predsiení. Pred niekoľkými rokmi prekonal TIA, pankreatitídu a v dokumentácii mal evidovanú aj nefrolithiázu. Operácie: katarakta pravého oka. Nefajčiar, alkohol neguje. Alergiu na lieky a potraviny nemá.

RA: negatívna, nevedel uviesť žiadne závažné ochorenia u rodinných príslušníkov.

SPA: dôchodca, predtým pracoval ako baník. Z liekov užíva Lomír, Furosemid, Anopyrín, Nitro-mack ret, Digoxín, Cordarone, Prestarium. Manil.

Fyzikálny nález: pri vedomí, lucidny, kontakt veľmi dobrý, poloha aktívna, astenický habitus, incipientná starecká hypotrofia svalstva, bez icteru, cyanózy, bez dýchavice, turgor kože primeraný, koža bez patologických eflorescencií.

Hlava – poklopovo nebolestivá, neurologicky v norme, ostat. nález bpn.

Krč – LU nehmatné, štítina žľaza nezväčšená, vena jugulares naplnené v polosedě 5 cm nad klavikuly, pulzy na aa. karotides symetrické.

Hrudník – poklop vľavo plný jasný, vpravo od uhla lopatky prítmený, dýchanie vezikulárne, vľavo bazálne poloprízvučné rachôtky, vpravo od uhla lopatky oslabené, bazálne až nepočuteľné.

Cor. – akcia srdca nepravidelná, 80/min, TK 150/90, ozvy ohraničené, bez šelestov.

Brucho – priehmatné, mäkké, nebolestivé, hepar, lien v oblúku, bez patologické rezistencie.

LU – suprasklavikulárne aj axilárne nehmatné, tapotement bilaterálne negat.

DK – bez opuchov, lýtka voľné, bez známok tromboflebitídy, Homans bilat. negat.

Rtg hrudníka pri prijatí: prvý hemithorax homogénne zatienený do výšky III. predného rebra, ostatné polia bez ložiskových a infiltratívnych zmien.

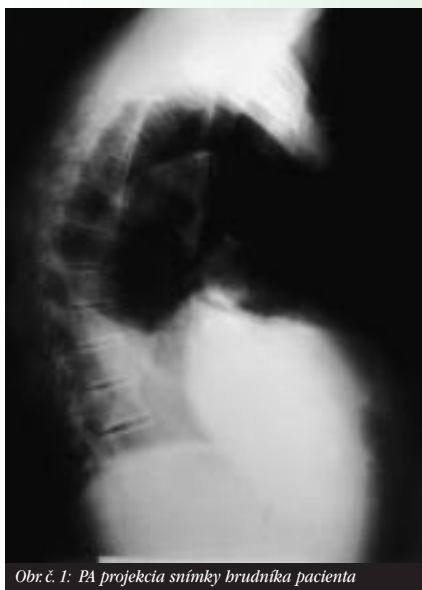
Laboratorne výsledky – pri prijatí: FW 66/72, KO: Hb 13,9 g/dl, Ery 4,44x10⁶/ul, Htk

39,7%, Leu $4,11 \times 10^3/\text{ul}$, Trom $256 \times 10^3/\text{ul}$, diff. **KO:** Neut 65,5%, Ly 22,6 %, Mono 9,2%, Eo 1,7%, Ba 1%, PTČ 14 sekúnd (84%), urea 11,1 mmol/l, Kreatinín 128,2 umol/l, kys. močová 461 umol/l, bilirubín pob 21 umol/l, AST 0,29 ukat/l, ALT 0,19 ukat/l, GMT 0,45 ukat/l, ALP 1,4 ukat/l, LD 5,6 ukat/l, TAG 1,42 mmol/l, mukoproteíny 70 mg/l, HDL cholesterol 0,97 mmol/l, Natrium 140 mmol/l, Kálium 5,0 mmol/l, Chloridy 100 mmol/l, moč: chemicky kompletne negat., moč na Hamburgerov sediment: Le 12, Ery 69, valce 0, kontroly: urea 4,5 mmol/l, Kreatinín 96,5 umol/l, Natrium 140 mmol/l, Kálium 3,6 mmol/l, chloridy 101 mmol/l, CRP 12 mg/l. Pacient dostal pri prijatí 1 tbl Furosemidu 40 mg, diuréza za 6 hodín bola 600 ml. 48 hod. po prijatí urobená diagnostická pleurálna punkcia vpravo s odsatím 20 ml hustého kalného hnedočerveného obsahu. Suponovaný empyém hrudníka, volané je pneumologické konzilium, pri ktorom bola urobená pleurálna punkcia s odsatím 1 300 ml hustého skaleného hnedočerveného výpotku. Biochemicky, podľa Lightových kritérií, išlo o exudát.

Biochemické vyšetrenie punktátu: hustota 1 025, Rivalt pozit, glukóza 12,36 mmol/l, bielkoviny 76,89 g/l, LD 5,71 ukat/l, cholesterol 2,2 mmol/l, kyselina močová 479 umol/l, dorobené TAG 4,74 mmol/l. Kultivačne punktát – pôdy ostali sterilné. Punktát na BK mikroskopicky negat., kultivácia založená (neskôr negat), ADA v punktáte 136 nkat/l, ADA2 98,8 nkat/l, ADA2 72,6%. Krvné elementy v punktáte Leu 3,5 Ery 0,05, cytológia punktátu: Lymfocyty 91%, Mezotélie 9%. Pacient je preložený na naše oddelenie. Na našom oddelení robíme evakuačnú pleurálnu punkciu s odsatím 1 600 ml chylózneho výpotku. Na kontrolnej rtg snímke zisťujeme vpravo parciálny PNO, ktorý pacient klinicky dobre toleruje, je bez dýchavice, dráždenia na kašeľ. Realizujeme CT hrudníka, ktoré potvrdzuje ventrálny parciálny PNO do šírky 5 cm. Pacienta prekladáme na oddelenie hrudnej chirurgie, za účelom torakoskopie, nakoľko sa chylothorax dopĺňa. Suponujeme možné TBC ochorenie alebo malignitu.

Na oddelení hrudníkovej chirurgie ÚTPCH a HCH Vyšné Hágy bola pacientovi urobená, v lokálnej anestéze, torakoskopia s odberom vzoriek z parietálnej pleury a pleurodézu pravej pleurálnej dutiny. Histologický nález: vo vzorkách obraz podobný chronickej lymfatickej leukémii. Na základe tohoto výsledku pacienta prepúšťajú do ambulancie starostlivosti s diagnózou chronickej lymfatickej leukémie (CLL), s odporúčaním v spáde konzultovať hematológa.

Pacient absolvoval po prepustení vyšetrenie u hematológa, ten však nenašiel známky leukemického krvného obrazu, ani periférnu lymfadenopatiu. Pacienta opäť odoslal na OPCH na



Obr. č. 1: PA projekcia snímky brudníka pacienta



Obr. č. 2: PB projekcia RTG snímky brudníka pacienta.

doriešenie chylothoraxu, nakoľko vylúčil CLL. U pacienta pri prijatí nachádzame na rtg snímke homogénne zatienenie vpravo nad bránicou po V. predné rebro (obr. 1, obr. 2). Robíme kontrolné USG pleurálnej dutiny s potvrdením voľnej tekutiny v pleurálnej dutine a kontrolné USG brušnej dutiny, pri ktorom robíme punkčnú tenkoihlovú biopsiu útvaru v okolí pravej obličky. Po označení robíme pleurálnu punkciu s odoslaním vzoriek materiálu na cytológiu. Po dohovore s patológom odosielame vzorky punktátu aj do centra chorôb krvotvorby FN Martin. Odosielame tiež kontrolnú vzorku na biochémiu, na BK, krvné elementy, onkomarkery. Z kontrolných laboratórnych výsledkov vyberám FW 84/96, APTT 27,5 s, Protrombínový čas 100%, INR 1,00, Fibrinogén 4,85 g/l. Moč chemicky: bielkovina +, ostatné negat. ELFO: celkové bielkoviny 63,9 g/l, albumíny 0,4331, alfa-1-globulíny 0,047, alfa-2-globulíny 0,1219, betaglobulíny 0,1229, gamaglobulíny 0,2748. Meď v sére 30,1 umol/l. Imunoglobulíny kvantitatívne: IgG 17,88 G/l, IgA 3,11 g/l, IgM 3,3 g/l. Onkomarkery v sére: Ca 125: 158,9 U/ml, Ca 19-9: 30,74 U/ml, CEA: 2,7 ng/l. Výsledky kontrolných vyšetrení v pleurálnom punktáte – bioché-

mia: Rivaltova skúška pozit., glukóza 7,48 mmol/l, celkové bielkoviny 57,3 g/l, kyselina močová 288,4 umol/l, LD 6,73 ukat/l, cholesterol 1,8 mmol/l, TAG 3,2 mmol/l. Onkomarkery v pleurálnom punktáte – Ca 125: 399,8 U/ml, CEA < 0,5 ng/l.

Krvné elementy v pleurálnom punktáte: Leukocyty $5,48 \times 10^3/\text{ul}$, Erytrocyty $0,02 \times 10^6/\text{ul}$, Trombocyty $2 \times 10^3/\text{ul}$, Moč na BK: 4x mn, kn.

Výsledok cytologie z punktátu zo subkapulárneho útvaru obličky: Záver – vo vzorke renálne tkanivo nenachádzam, PAS negat. i cytomorfológia buniek vylučujú svetlobunkový renálny karcinóm. Pleomorfia buniek a mitotická aktivita sú nízke. Zachytené tkanivo zodpovedá kôre nadobličiek, resp. môže ísť o adenóm kôry nadobličky. Diferenciálne diagnosticky prichádza do úvahy adrenokortikálny karcinóm, avšak z daného materiálu sa nemožno k dignite procesu jednoznačne vyjadriť.

Výsledok konzultačného vyšetrenia (prof. MUDr. L. Plank, CSc., MUDr. Z. Hutka, CSc., Konzultačné centrum biopt. diagnostik ochorení krvotvorby, Martin): Záver – materiál vysoko suspektný z malignity typu bližšie netylizovateľného NHL s nízkym stupňom malignity, v. s. B-pôvodu.

Na základe tohto výsledku definitívnu diagnózu uzatvárame ako bližšie netylizovateľný NHL s nízkym stupňom malignity v. s. B-pôvodu s postihnutím pleury a ductus thoracicus s chronickým chylothoraxom.

Pacient odovzdaný do ambulancie starostlivosti a na sledovanie v ambulancii TARCH a v hematologickej ambulancii. Vzhľadom na vek a nízky stupeň malignity onkologická liečba pacientovi nebola podávaná. Sedem mesiacov od stanovenia diagnózy pacient exitoval na zlyhanie srdca.

Diskusia

Chylothorax nebýva častou príčinou pleurálneho syndrómu. Pri traumách hrudníka sa s ním môžu stretávať chirurgovia o niečo častejšie. Z netraumatických príčin až v 50% býva chylothorax v dôsledku nádorového postihnutia, z toho až v 75% uvádzajú niektorí autori lymfómy (3). Častou príčinou býva chronická lymfatická leukémia (1). Medzi menej časté príčiny patrí cirhóza pečene ako príčina chylothoraxu (7, 9). Vzácné sa stretávame s vrodenými malformáciami lymfatického systému spojenými s chylothoraxom, ako je Lymfangiomatóza (2, 5). Ešte vzácnejšími sú Syndróm žltých nechtov (6) a Sarkoidóza (8) ako príčiny chylothoraxu. Čo sa týka diagnostických metód, v literatúre je histologizácia cestou torakoskopie, VATS alebo torakotómie oveľa presnejšia ako samotná cytológia (3). Je zaujímavé, že u nášho

pacienta priniesla spresnenie diagnózy ochorenia práve opakovaná cytológia s histochemickým vyšetrením na špecializovanom pracovisku, pričom bola robená až po histologizácii prostredníctvom VATS. Vysvetľujeme si to asi len zlyhaním komunikácie klinického lekára a patológa, ktorý nemal dostatok údajov o pacientovi, tiež si však myslíme, že v prípade podozrenia na ochorenie krvotvorných elementov, by sa malo

konzultovať so špecializovaným pracoviskom, ktoré sa venuje ich diagnostike, najmä imunohistochemickej typizácii buniek.

Záver

S chylothoraxom sa môžeme stretnúť v rámci diferenciálnej diagnostiky pleurálneho syndrómu. Nevyskytuje sa často. Z netraumatických

príčin býva najčastejšie spôsobený malígnymi ochoreniami lymfoproliferatívneho systému – lymfómy a leukémie. Histologizácia procesu je najefektívnejšou metódou diagnostiky, ale pri dobrej spolupráci klinického lekára a patológa môže byť prínosom aj cytologické vyšetrenie, avšak na špecializovanom pracovisku s možnosťou robenia imunohistochemie a presnej imunotypizácie buniek v odobratej vzorke.

Literatúra:

1. Ampil, F. L., Burton, G. V., Hardajasudarma, M., Stonger, S. W.: Chylous effusion complicated chronic lymphoid leukemia. *Leuk – Lymphoma*. 1993 Aug, 10(6): 507-10.
2. Bresser P., Kromhout J. G., Reekers J. A., Verhage T. L.: Chylous pleural effusion associated with primary lymphedema and lymphangioma – like malformation. *Chest*. 1993 Jun, 103 (6): 1916 – 1918.
3. Celikoglu F., Teirstein A. S., Krenstein D. J., Strauchen J. A.: Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1992 May, 101 (5): 1357 – 1360.
4. Černý J. a kol.: Špeciálna chirurgia 3. Chirurgia hrudníka. 1993, s. 132 – 134.
5. Hartman H., Samuels M. P., Noyes J. P., Goldstraw P., Brookfield D. S., Southall D. P.: A case of congenital chylothorax treated by pleuroperitoneal drainage. *J-Peritoneal*. 1994 Jul-Aug, 14 (4): 313 – 315.
6. Hemmerling A., Kemnitz J.: Lymphangiomatosis as the cause of therapy refractory chylothorax and ascites. *Anasteziol-Intensivmed-Notfullmed-Schmerzther*. 1996 Sep, 31 (7): 434 – 437.
7. Malek A. P., Ocran K., Tietge U. J., Maschek H., Gratz K. F., Trautwein C., Wagner S., Manns H. P.: A case of the yellow nail syndrome associated with massive chylous ascites, pleural and pericardial effusions. *Z-Gastroenterol*. 1996 Nov, 4 (11): 763 – 766.
8. Mokshangundam S. P., Minocha A.: Massive chylothorax complicated cirrhosis of the liver. *South-Med-J*. Sep, 89 (9): 927 – 930.
9. Parker J. M., Torrington K. G., Philips, Y. V.: Sarkoidosis complicated by chylothorax. *South – Med – J*. 1994 Aug, 87 (8): 860 – 862.
10. Plank L.: Klasifikácia non-Hodgkinových malígnych lymfómov (NHL) a lymfatických leukémií (LL) podľa SZO – stav z roku 1999. *Hematológia a transfuziológia*, 3/1999.
11. Valdes L., Alvarez D., Pose A., Valle, J. M.: Cirrhosis of the liver an exceptional cause of chylothorax: two cases. *Respir-Med*. 1996 Jan, 90 (1): 61 – 62.
12. Van-Veldhrizen P. J., Taylor S.: Chylothorax: a complication of a left subclavian vein thrombosis. *Am-J-Clin-Oncol*. 1996 Apr, 19 (2): 99 – 101.

ŠTUDIJNÝ PROGRAM ŠKOLIACICH AKCIÍ KATEDRY TUBERKULÓZY A PĽÚCNYCH CHORÔB
Fakulty zdravotníckych špecializačných štúdií SZU NA AKADEMICKÝ ROK 2004/2005

1. TK – Škola pneumológie a ftizeológie – Bratislava	14. 10. - 15. 10. 2004
2. TK – Škola pneumológie a ftizeológie – Bratislava	14. 4. - 15. 4. 2005
3. ŠM pred KA z pneumológie a ftizeológie – Bratislava	4. 10. - 29. 10. 2004
4. ŠM pred KA z pneumológie a ftizeológie – Bratislava	4. 4. - 29. 4. 2005
5. ŠM v bronchológii a cytodiagnostike respiračných ochorení – Bratislava	15. 11. - 10. 12. 2004
6. ŠM v bronchológii a cytodiagnostike respiračných ochorení – Bratislava	7. 2. - 4. 3. 2005
7. ŠM-súčasnÉ problémy v liečbe TBC vrátane multirezistentných foriem a chirurgickej liečby – Vyšné HÁgy	15. 11. - 19. 11. 2004
8. ŠM- súčasné problémy v liečbe TBC vrátane multirezistentných foriem a chirurgickej liečby – Vyšné HÁgy	14. 3. - 18. 3. 2005
9. ŠM v polysomnografickej diagnostike – Martin	17. 1. - 28. 1. 2005
10. ŠM vo funkčnej diagnostike pľúc – Martin	7. 2. - 18. 2. 2005
11. ŠM Praktická pneumológia – Nitra-Zobor	4. 10. - 15. 10. 2004
12. ŠM pneumoonkológia – Nitra-Zobor	22. 11. 26. 11. 2004
13. ŠM tuberkulóza pľúc a mimopľúcna tuberkulóza – Nitra-Zobor	17. 1. - 21. 1. 2005
14. ŠM intervenčná pneumológia – Nitra-Zobor	28. 2. - 4. 3. 2005
15. ŠM diagnostika pleurálnych ochorení – Nitra-Zobor	7. 3. - 11. 3. 2005
16. ŠM diagnostika pleurálnych ochorení – Nitra-Zobor	4. 4. - 8. 4. 2005
17. ŠM liečba malígnych výpotkov, liečby empyémov hrudníka, pneumotoraxov – Nitra-Zobor	2. 5. - 6. 5. 2005

ŠTUDIJNÝ PROGRAM ŠKOLIACICH AKCIÍ KATEDRY TUBERKULÓZY A PĽÚCNYCH CHORÔB
Fakulty ošetrovateľstva a zdravotníckych činností SZU NA AKADEMICKÝ ROK 2004/2005

1. ŠM asistencia sestry pri bronchoskopii – Nitra-Zobor	18. 10. - 22. 10. 2004
2. ŠM vo funkčnej diagnostike pľúc – Nitra-Zobor	8. 11. - 12. 11. 2004
3. ŠM vo funkčnej diagnostike pľúc – Martin	16. 5. - 20. 5. 2005
4. ŠM dispenzárna starostlivosť v odbore pneumol. a ftizeol. – Nitra-Zobor	31. 1. - 4. 2. 2005
5. ŠM asistencia sestry pri bronchoskopii – Nitra-Zobor	14. 3. - 18. 3. 2005
6. ŠM ošetrovateľská starostlivosť v odbore pneumol. a ftizeol. – Nitra-Zobor	18. 4. - 22. 4. 2005
7. ŠM ošetrovateľská starostlivosť v odbore pneumol. a ftizeol. – Nitra-Zobor	9. 5. - 13. 5. 2005

Pokyny pre prispievateľov

Najdôležitejšiu obsahovú náplň časopisu RESPIRO predstavujú prehľadové články s edukačným potenciálom, možné je však využiť v ich kontexte vlastné výsledky, resp. použiť širšiu odbornú súvislosť ako odrazový mostík na prezentáciu vlastnej pôvodnej práce. Ďalej možno prispievať medailónmi známych osobností, predstavením vlastného pracoviska (na tento účel plánujeme vytvoriť samostatnú rubriku). Samostatnú časť predstavujú správy z kongresov a prehľady (výber) zo svetovej literatúry vo forme krátkych sumárov. Prijímame aj korešpondenciu, ako aj reakcie na uverejnené články, glosy, poznámky (úvahy, komentáre) na margo dôležitých skutočností relevantných z odborného hľadiska, reagujúcich na výročia a pod., recenzie publikovaných kníh, aktuálne informácie zo života spoločností či o pripravovaných akciách.

Článok môže byť napísaný po slovensky alebo anglicky. Musia ho imprimovať všetci autori, imprimatur vedúceho pracoviska nepožadujeme. Súčasne musí byť priložené čestné vyhlásenie, že článok nebol uverejnený ani zaslaný na uverejnenie do iného periodika. Stáva sa vlastníctvom časopisu a následná publikácia akejkoľvek jeho časti, obrázku a pod. je možná iba so súhlasom redakcie a s citovaním zdroja. Redakcia si vyhradzuje právo na drobné štylistické úpravy, nemiene v žiadnej miere obsahovú podstatu textu.

Nevyžiadané rukopisy sa nevracajú.

SPRACOVANIE RUKOPISU

Rukopis je potrebné dodať na diskete formátu 3,5" v editore Word. Disketu treba označiť názvom súboru a vyznačiť použitý editor. Súčasne je potrebné dodať dva výtlačky textu.

Upozornenie: Na skončenie riadku, ak sa nekončí odstavec, nepoužívajte kláves ENTER!

NÁLEŽITOSTI

Názov práce v slovenčine i angličtine, krstné mená a priezviská všetkých autorov spolu so všetkými titulmi a vedeckými hodnosťami, pracoviská s uvedením ich vedúcich, súhrn v slovenčine a angličtine zakončený kľúčovými slovami v oboch jazykoch. Adresa autora (alebo kontaktnej osoby).

TEXT

Zoznam použitej literatúry: usporiadaný podľa poradia, v akom sú jednotlivé práce uvedené v texte (v ňom treba literárne odkazy uvádzať číslom označujúcou príslušné poradie v zozname).

VZOR

Časopisecká publikácia:

Cookson, W. O. C. M., Moffat, M. F.: Asthma, an epidemic in the absence of infection. *Science* 1997; 275: 41 – 42.

Monografia

Dzúrik, R., Trnovec, T.: Štandardné terapeutické postupy. Martin: Osveta 1997. 936 s.

Kapitola v knihe

Saag, K. G., Kline, J. N., Hunninghake, G. W.: Interstitial Lung Diseases. In: Baum, G. L., Crapo, J. D., Celli, B. R., Karlinsky, J. B., eds.: *Textbook of Pulmonary Medicine*. Philadelphia: Lippincott Raven 1998, s. 341 – 366.

DOKUMENTÁCIA (PRÍLOHY)

Obrázky:

diapozitívy (vhodnejšie) alebo fotografie (obidva druhy aj farebné).

Grafy:

Je potrebné dodať aj výtlačok! Legendu k obrázkom a grafom treba napísať na samostatný list.

Tabuľky:

Buď priamo v texte, alebo na samostatnom papieri; legenda k tabuľke ako nadpis nad ňou.

Všetky prílohy treba na zadnej strane označiť menom autora, názvom práce, číslom stránky rukopisu, ku ktorej sa vzťahujú, a číslom, pod ktorým je označená v texte. Na záver príspevku je potrebné uviesť kontaktnú adresu prvého (alebo iného relevantného) autora.

Príspevky zasielajte na adresu:

Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.
Katedra TarCH SZU
NÚ TarCH Bratislava, Pod. Biskupice
Krajinská 93
PSČ 825 56
tel.: 02/402 51 632, 402 51 332
fax: 02/452 43 622
e-mail: chovan@nexta.sk