

# INFLAMIDE

Na linke je hlavný odborník	2
Podmienky k odštátneniu poliklinických oddelení TaRCH (POTaRCH)	3
Sú dôvody pre transformáciu pneumoftizeologických zariadení na Slovensku?	4
Kombinovaná liečba perzistujúcej astmy	8
Aj to sa stáva	7
Alergénova imunoterapia v liečbe inhalačnej alergie	12
Exacerbace CHOPN	17
Naše skúsenosti s liečbou CHOCHP	19
Kedy, prečo a ako využívať a interpretovať GAT?	24
Dychové cvičenia súčasť liečby a doliečovania u infektov dolných ciest dýchacích	25
Rehabilitačná starostlivosť ako súčasť liečenia a doliečenia u infektov dolných dýchacích ciest v detskom veku	26
Urgentné stavy v pneumoonkológii	30
Pokyny pre prispievateľov	32
Možnosti cytologickej diagnostiky	32
Návrh na najlepšiu publikáciu r.2000	34
Úloha patológa v diagnostike karcinómu pľúc v pľúcnom resekte	35
Vývoj bronchológie v 20.storočí	36
Medailón MUDr. Komadu	38
11th WCB/WCBE Yokohama	39



RESPIRO, Ročník 2, 2000, č. 4.  
Časopis pre kontinuálne vzdelávanie v pneumológii a ftizeológii.

Vydavateľ: Q-EX, a.s., Brnianska 1, 911 05 Trenčín, tel.: 0831/6502 111  
Grafická úprava: Stanislav Dunaj

Redakčná rada: šéfredaktor: doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.  
Katedra tbc a respiračných chorôb SPAM, NÚ TaRCH Bratislava - Pod. Biskupice  
zástupca šéfredaktora: prof. MUDr. Peter Kríšťufek, CSc.,  
NÚ TaRCH Bratislava - Podunajské Biskupice

Členovia redakčnej rady:

A. J. Krzywiecki (Zabrze, Poľsko)	A. Bajan (Bratislava, SR)	V. Parrák (Bratislava, SR)
J. Homolka (Praha, ČR)	P. Bánovčin (Martin, SR)	Š. Petříček (Nitra - Zobor, SR)
V. Kašák (Praha, ČR)	P. Beržinec (Nitra - Zobor, SR)	V. Pohanka (Dolný Smokovec, SR)
S. Kos (Janov, ČR)	M. Černá (Bratislava, SR)	E. Rajecová (Bratislava, SR)
J. Musil (Praha, ČR)	M. Hájková (Bratislava, SR)	E. Rovenský (Kvetnica, SR)
O. Ošťádal (Olomouc, ČR)	M. Hrubíško (Bratislava, SR)	E. Rozborilová (Martin, SR)
M. Pešek (Plzeň, ČR)	P. Kasan (Bratislava, SR)	D. Salát (Štrbské pleso, SR)
V. Špičák (Praha, ČR)	O. Kuchárik (Bratislava, SR)	I. Solovíč (Vysné Hágy, SR)
V. Votava (Praha, ČR)	P. Kukumberg (Bratislava, SR)	J. Sýkora (Bratislava, SR)
P. Zatloukal (Praha, ČR)	H. Leščišinová (Bardějov, SR)	M. Švejnochová (Bratislava, SR)
	P. Bánovčin (Martin, SR)	K. Virsik (Bratislava, SR)
	I. Majer (Bratislava, SR)	

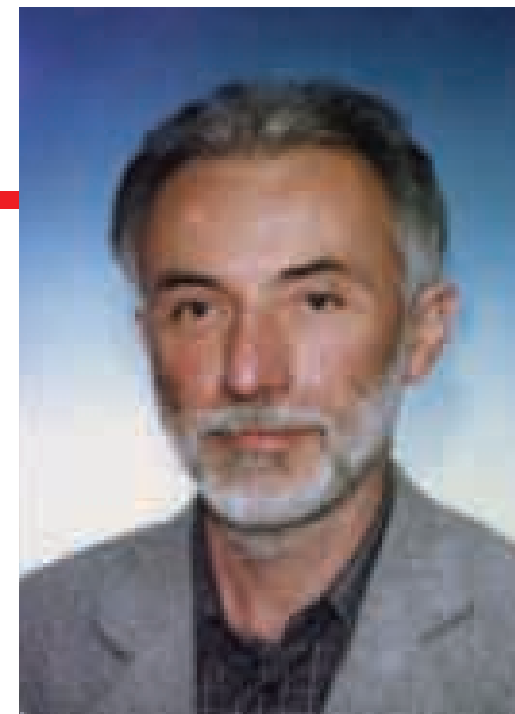
vstúpili sme do tretieho ročníka existencie nášho časopisu. Teší nás Váš pretrvávajúci záujem oň. Ako sme však už avizovali v dvoch predchádzajúcich číslach, finančná situácia nás núti zahájiť jeho rozosielanie za predplatné. Dúfame, že je sociálne únosné aj pre takú ekonomicky slabšiu skupinu, akou sú lekári, a veríme, že nám zachováte svoju priazeň aj napriek tomuto menej populárnemu kroku.

Prvé číslo nového ročníka obsahuje niekoľko zásadných materiálov. Predovšetkým sa opäť

rozbiehajú kolesá (alebo aspoň kolieska) azda už na dohľad perspektívnej privatizácie v odbore. Iste bude ešte veľmi náročné splniť všetky podmienky pre jej úspešné fungovanie v praxi. Ďalšou nosnou témou, o ktorej môžete v tomto čísle čítať, je otázka transformácie lôžkových zariadení TaRCH. Téma je to iste chúlživá, o to viac, že sa týka predovšetkým racionálnej redukcie lôžkového fondu, ale aj zmeny kategorizácie jednotlivých zariadení. Všetky tieto témy ostávajú otvorené a môžeme iba zopakovať, že privítame Vaše diskusné písomné príspevky do nášho periodika. Časopis ostáva aj naďalej predovšetkým edukačnou tlačovinou s cieľom zabezpečiť kontinuálne postgraduálne vzdelávanie. Ako sa ale sami môžete presvedčiť, edukačný charakter môžu nadobudnúť aj pôvodné práce (dr. Červencová).

Takto môže plynulo prechádzať jeden typ príspevku do druhého. Vyzývame Vás, aby ste nezabudli na možnú propagáciu aj svojej vlastnej práce touto formou - náš časopis je pre Vás otvorený. Veľa chuti do života v ťažkých časoch želá

L. Chovan



Vážení a milí čitatelia,



# Na linke je hlavný odborník

## Vážení spolupracovníci v odbore, milí čitatelia,

posledné celoslovenské stretnutie pracovníkov v odbore v decembri 2000 nechalo určite vo viacerých z nás zmiešané pocity. Diskutovali sme hlavne o odštatnení poliklinických oddelení TaRCH a postupne nám začalo byť jasné, že Vaše názory sú výrazne rozdielne. Od tých, ktorí vedia, ako na to a väčšinou už gazdujú samostatne, alebo žiadajú o odštatnenie svojho POTaRCH, až po takých, ktorí majú pocit, že odštatnenie povedie k poklesu kvality ambulantnej práce, lebo činnosti, ktoré zdravotné poisťovne odmietajú preplatiť jednoducho nikto nebude robiť. Našli sa aj takí, ktorí tvrdili, že už je neskoro, lebo odštatňovať sa malo pred piatimi rokmi.

Nepochybujem, že každý z diskutujúcich vychádza z vlastných skúseností a podmienok. Všetci sa tešíme Vašej ochote diskutovať a vážime si Vaše názory. Smutnejší sme ale z takých, ktorí očakávajú, že všetko za nich vybaví nejaký čarodejník na ministerstve zdravotníctva, alebo hlavný odborník so svojim poradným zborom. Potom sa šíria fámy, že všetkými prostriedkami zdržujeme odštatnenie POTaRCH, lebo nám to takto vyhovuje.

Podme pekne po poriadku a s chladnou hlavou: Na základe širokého konsenzu a celoslovenskej diskusie sme spoločne pripomienkovali a vybraní experti vypracovali Návrh pripomienok k liečebnému poriadku v odbore TaRCH, ktorý bol publikovaný aj v tomto časopise a prakticky pred 2 rokmi odovzdaný na MZ SR so žiadosťou o doplnenie už existujúcich kódov pre bodovanie našich činností.

Oficiálnu písomnú odpoveď sme nedostali, ale dozvedeli sme sa, že Zákon č.251/97 Z.z. bude môcť byť inovovaný až neskôr. Ten čas teraz nastal a my sme s našim návrhom pripomienok opäť oslovili kompetentných pracovníkov. Z úst MUDr. E. Sladkej, ktorá má na MZ SR v opatere náš odbor, sme si dňa 21.2.2001 vypočuli príjemnú správu: Za účasti kvalifikovaných zástupcov - praktikov z POTaRCH, hlavného odborníka TaRCH, zástupcov zdravotných poisťovní a SLK bude podrobne prediskutovaná inovácia liečebného poriadku!

Ako preddavok na inšpiráciu a prípadné doplnenie (aby nikto nepovedal, že o tom nevedel), si Vám dovoľujem predložiť posledný materiál s úvahami o odštatňovaní, ktorý pripravili krajskí odborníci a na ktorom sa podieľali všetci tí, ktorí nezaháľajú a konštruktívne diskutujú.

Pekné predjarie a jar praje

Peter Krištúfek

## PODMIENKY K ODŠTÁTNIENIU

### POLIKLINICKÝCH ODDELENÍ TaRCH (POTaRCH)

H.Leščišinová, M.Pobehová, E.Rozborilová, J.Mazal, R.Hrnčiarová, M.Bartošová, D.Paulovič, E.Bevilaquová (krajskí odborníci pre odbor TaRCH))

#### Súčasný stav

POTaRCH je poliklinickým oddelením, ktoré má okrem ambulancie aj ďalšie priestory súvisiace s náplňou činnosti v odbore TaRCH. Niektoré z POTaRCH sú umiestnené v samostatných budovách a veľké rozlohou. Ak sa má zachovať náplň vyplývajúca z koncepcie odboru TaRCH a podmienok akreditácie, mali by mať ambulanciu aj čakáreň, miestnosť na odber spúta, miestnosť pre kalmetizáciu, dispenzarizáciu a centrálnu evidenciu pacientov, denné miestnosti pre personál, sociálne zariadenia, a v niektorých prípadoch aj vlastné rtg pracovisko (štítovka).

#### Personálne obsadenie

Na 1 pneumoftizeológa pripadá od 2 do 4 SZP (ambulantné, dispenzárne, kalmetizačné sestry), u rtg pracoviska navyše rtg laborant.

#### Odporúčania

Spádová oblasť 35 000 - 45 000 obyv.:  
1 lekár a 2 SZP

Pozn.: vzhľadom na rozdiely vo veľkosti, rozlohe a dostupnosti spádového územia (návštevná služba, kalmetizácia, odvoz materiálu pri vyšších nákladoch) nie je možné akceptovať väčšie spádové oblasti.

SZP musia zvládnuť: ambulanciu, dispenzárnu službu, návštevy (aj DDOT), kalmetizáciu, odbery, funkčné vyšetrenie, a tam, kde je, aj infúziu a inhalačnú liečbu, preto nižší ako uvedený počet SZP by mohol byť na úkor kvality zdrav. služieb. Katedra TaRCH pripravuje školiace akcie na doškolenie SZP vo funkciách, ktoré sa musia nutne kumulovať (ambulantná, dispenzárna a kalmetizačná činnosť spolu).

#### Prístrojové vybavenie

Rtg prístroje a štítovky sú už zastaralé, ale

tam, kde sú súčasťou PO TaRCH, by bolo vhodné ponechať terajší stav. Po ich vyradení bude výkony robiť centrálné rtg pracovisko. Vzhľadom na odbornú úroveň je žiaduce odborníkom TaRCH ponechať popisy rtg (s bodov. ohodnotením) a rtg kaster. Register snímkov a štítkov zostáva súčasťou TaRCH. Ostatné vybavenie (spirometer, inhalátory, počítače) PO TaRCH je záležitosťou požiadaviek spádového územia a individuálnych schopností lekára TaRCH.

#### Kalmetizácia

Finančné ohodnotenie vôbec nepokrýva náklady na realizáciu testovania tuberkulínom a BCG (okrem tuberkulínu, resp. BCG vakcíny aj ihla, striekačka, práca sestry, dotazník pre rodičov, doprava, ak je škola mimo strediska, kalmetizačná karta). Keďže nie je možné upraviť počty bodov na kalmetizáciu tak, aby pokrývali reálne náklady, budeme žiadať nákup vakcíny a tuberkulínu cez ŠZÚ, tak ako je to pri iných povinných očkovaníach. Po zrušení školských ambulancií sústrediť kalmetizáciu na POTaRCH. Znížia sa náklady na dopravu, čas pre sestru a je možnosť vyšetrenia dieťaťa lekárom pri postvákcináčnej reakcii.

Návštevná služba nie je zatiaľ akceptovaná poisťovňami, ale je žiaduce dosiahnuť, aby z dôvodu dohľadu nad tuberkulózou a dlhodobou domácou oxygenoterapiou (DDOT) poisťovne uznali návštevnú službu SZP a lekárov a výkony, ako je odber materiálu na BK, u DDOT aj odber krvi na hepatálne testy a na krvné plyny. Nedoriešená stále zostáva práca sestry v dispenzári - pošta, predvolanky, edukácia pacientov, hlásna služba a limity stanovené poisťovňou. Naše výkony často závisia od aktuálnej epidemiologickej situácie (kontakty, epidémie chrípky, nový prípad tbc).

#### Zhrnutie a návrhy:

1. Komplex liečebno-preventívnej sta-

roslivosti ponechať v doterajšej podobe, neoddeľovať kalmetizáciu ani prevenciu podľa koncepcie odboru, každý lekár musí poskytovať komplexné služby na úseku tbc aj respiračných ochorení, kalmetizáciu, návštevnú službu, hlásnu službu.

2. Rtg pracovisko tam, kde je súčasťou PO TaRCH, ponechať, tam, kde rtg vykonáva centrálné pracovisko, nechať hodnotenie snímkov pneumológom, zanechať kataster ako súčasť oddelenia TaRCH.
3. Sústrediť kalmetizáciu na poliklinické oddelenia. Dôvody: úspora času a finančných.
4. Realizovať plošný nákup tuberkulínu a BCG vakcíny cez ŠZÚ, alebo príslušne ohodnotiť výkony na kalmetizácii, aby pokrývali reálne náklady na tieto výkony.
5. Upraviť hodnotenie ostatných výkonov vrátane tých, ktoré vôbec nie sú začlenené v bodovníku (práca dispenzárnej sestry - pošta, pozvánky, návštevná služba vrátane odberov, edukácia pacientov).
6. Vzhľadom na špecifickosť odboru nie je možné limitovať výkony pre lekárov a sestry (počty pacientov ani počty výkonov).

Po zhodnotení pripomienok a návrhov jednotlivých vedúcich pracovníkov a krajských odborníkov konštatujeme, že sú veľké rozdiely medzi jednotlivými pracoviskami. Je zrejma závislosť od spádovej oblasti, jej sociálneho zloženia, činnosti, od počtov dispenzarizovaných v jednotlivých skupinách. Sú pracoviská, ktoré by za vyššie uvedených podmienok zariadenie odštatniť nemohli, preto odporúčame ponechať rozhodnutie na príslušnom vedúcom pracovníkovi.

#### Ako možné riešenie navrhujeme :

1. Súbeh praxe - vylčenie úväzok pre prevenciu a tuberkulózu - ako súčasť štátneho zariadenia odštatniť činnosť v oblasti nešpecifických pľúcnych ochorení.
2. Zaviesť kapitáciu na dispenzarizovaných pacientov (vopred sa vypočítajú reálne náklady na tbc pacienta, kontakt a na očkovanie).

Tam, kde by pre uvedené dôvody nemohlo dôjsť k odštatneniu, ponechať POTaRCH ako štátne zariadenie (s finančným hodnotením pracovníkov na úrovni ostatných odborov).



# SÚ dôvody pre transformáciu pneumoftizeologických zariadení na Slovensku?

E. Rovenský, P. Krištúfek  
Ústav TaRCH Poprad - Kvetnica  
Národný ústav TaRCH Bratislava - Podunajské Biskupice

**Súhrn:** Autori prezentujú súčasnú štruktúru zdravotníckych zariadení a lôžok v odbore tuberkulózy a respiračných chorôb na Slovensku. Komentujú výsledky 3-ročnej analýzy a poukazujú na vhodné riešenia na zvýšenie efektivity a kvality diagnostiky a terapie v respiračnej medicíne.

**Kľúčové slová:** transformácia, zariadenia odboru TaRCH, štruktúra lôžok

**Are there any reasons to transform pneumophthiseological institutions in Slovakia?**

**Summary:** Authors present current structure and the status of the institutions and beds in pneumophthiseological health servis in Slovakia. They comment the results of the 3-year analyses and suggest convenient solutions to increase efficiency and quality of the diagnostic and therapeutic process in respiratory medicine.

**Key words:** transformation, institutions TB&RD, structure of beds

Výskyt tuberkulózy sa najmä vďaka účinnej chemoterapii v posledných desaťročiach trvalo znižoval. Jej miesto postupne nahrádzovali iné choroby respiračného systému a pôvodný odbor „ftizeológia“ sa transformoval na „pneumoftizeológiu“. U nás dochádzalo k týmto zmenám najmä v 70-tych rokoch a v súvislosti s meniacou sa epidemiologickou situáciou vo výskyte pľúcnych chorôb tento proces pokračuje prirodzene ďalej (obr.č.1.).

V niektorých krajinách vývoj priniesol nielen zmeny v náplni a zmeny v názve odboru, napr. „všeobecná pneumológia“ (general pneumology), „respiračná medicína“ (respiratory medicine) alebo „hrudná medicína“ (thoracic medicine), ale aj celkovú transformáciu odboru s diverzifikáciou na rôzne špecializácie. Najmä v západnej Európe mnohé pôvodné sanatóriá a ftizeologické zariadenia zanikli, iné sa transformovali na moderné diagnostické a terapeutické centrá a jednotky.

Autori tohto článku sa pokúsili zmapovať, či a aké sú dopady tohto vývoja na Slovensku, a to na základe údajov z výkazníctva ÚZIS a z analýzy údajov získaných z lôžkových zariadení odboru TaRCH v rokoch 1997 - 99. Ako podklady slúžili údaje o počte a štruktúre lôžok (aj v čase po osamostatnení Českej a Slovenskej re-

publiky), údaje o zložení a závažnosti hospitalizovaných pacientov, ako i niektoré údaje o financovaní a hospodárení zdravotníckych zariadení.

Podľa údajov ÚZIS o počte lôžok bolo v r.1990 v odbore TaRCH na Slovensku v rámci nemocničných oddelení TaRCH a OLÚ spolu 4383 lôžok. Tento počet sa za posledné desaťročie podstatnejšie nemenil (napriek odlivu „českých“ pacientov z niektorých OLÚ), zatiaľ čo v Českej republike došlo od r.1990 do r.1998 k redukcii pľúcnych lôžok z 5008 na 3401. (obr.č.2.)

Tieto rozdiely sú evidentné aj pri porovnaní medzi pľúcnymi lôžkami nemocníc a odborných liečebných ústavov zvlášť, pričom obložnosť na nemocničných lôžkoch TaRCH sa v rámci Slovenska znížila zo 75 % v r.1990 na 66 % v r. 1999 a v OLÚ dokonca z 95 % na 61 % (obr. č. 3. a 4.)

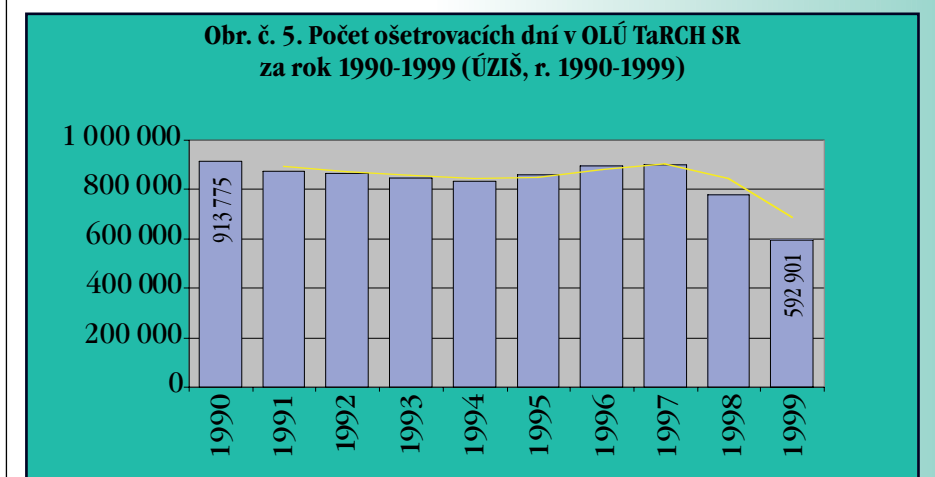
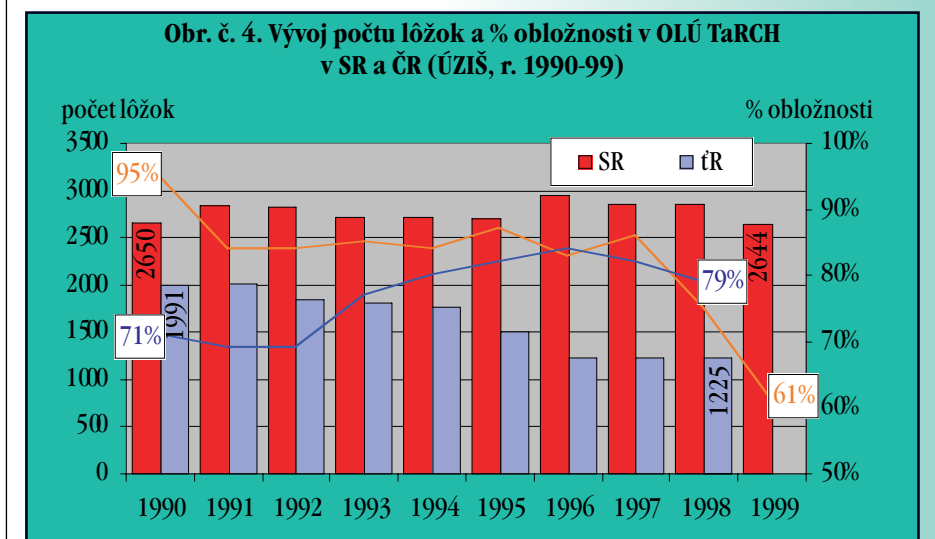
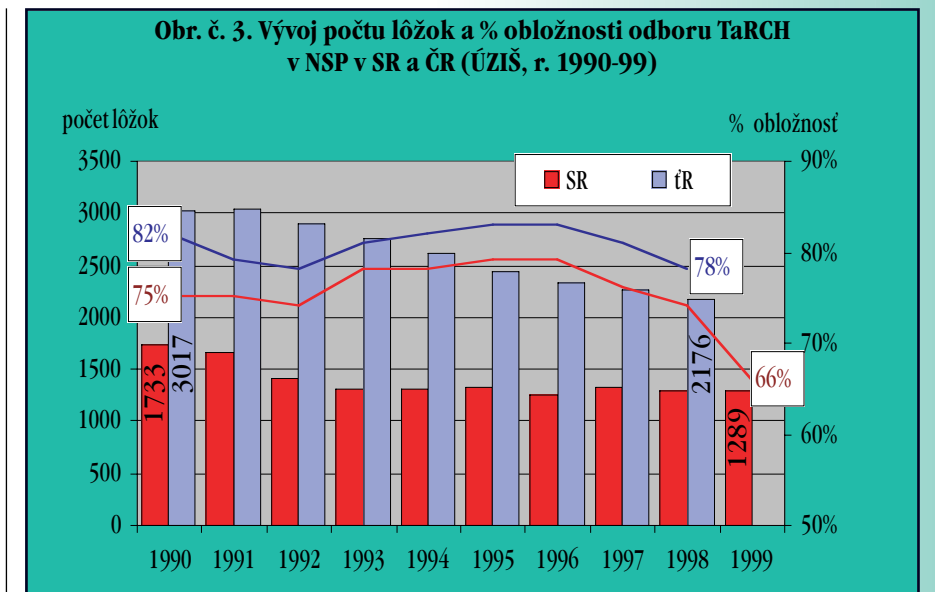
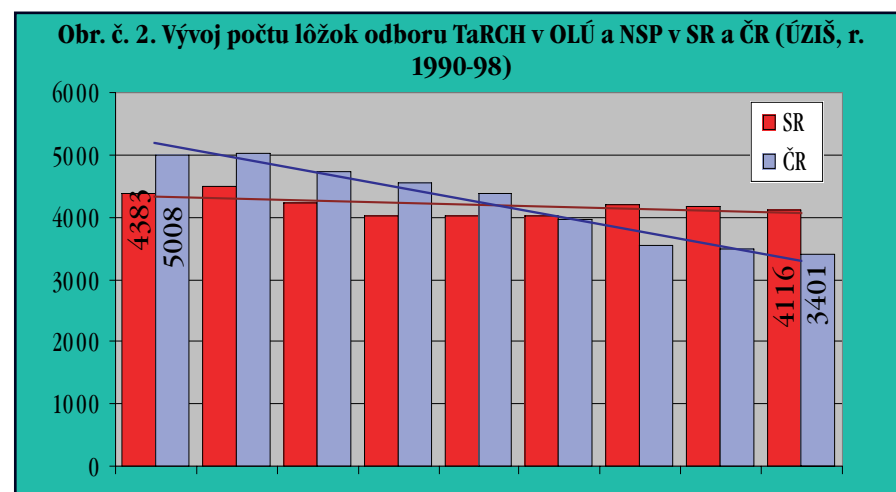
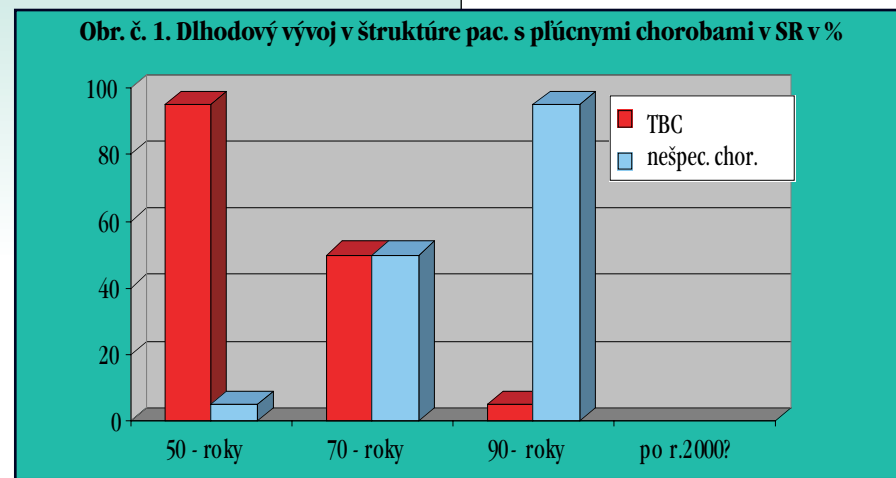
Počet ošetrovacích dní poklesol na nemocničných pľúcnych oddeleniach z 237 888 v r. 1997 na 209 094 v r.1999 a v OLÚ z 913 775 v r.1990 na 592 901 v r. 1999 (obr. č. 5.). Je pozoruhodné, že k nápadnému zlomu došlo práve po zmene systému platby zdravotnými poisťovňami „za ošetrovací deň“ na systém pridelovania pevného mesačného objemu finančných

prostriedkov pre jednotlivé zariadenia („prospektívny rozpočet“, PR).

V tejto súvislosti je vhodné uviesť niektoré ekonomické aspekty. Výpočet PR sa odvíjal z ceny ošetrovacieho dňa podľa vtedy platného cenového výmeru MF, ktorý diskriminoval lôžkové oddelenia odboru TaRCH ako celok oproti lôžkovým oddeleniam iných odborov a nezohľadňoval poskytovanie vysokoodbornej a najmä komplexnej diagnostickej a terapeuticko-starostlivosti (tuberkulóza, akútna respiračná medicína, onkológia) niektorých OLÚ TaRCH oproti liečebným ústavom RCH, ktoré sčasti poskytujú aj klimatickú liečbu alebo liečbu na úrovni sanatórnej, či kúpeľnej starostlivosti (obr.č. 6.). Tieto diferencie viedli k prehľbovaniu finančného deficitu-hospodárkej „strate“ v jednom type zariadení a na druhej strane k „zisku“ v niektorých iných OLÚ (obr. č.7. a 8.).

Okrem nákladov na lieky a SZM možno na odlišnú profiláciu lôžkových zariadení odboru TaRCH usudzovať aj z niektorých údajov o štruktúre hospitalizovaných pacientov podľa diagnostických skupín (obr. č. 9.) (údaje NÚTaRCH sú za celú nemocnicu) a na závažnosť chorobných stavov napr. z údajov o počte zomretých pacientov v zdravotníckom zariadení za jeden rok (obr. č. 10). Uvedené údaje dokumentujú, že zatiaľ čo skupina zdravotníckych zariadení: Národný ústav Bratislava-Pod. biskupice, Ústav TaRCH Vyšné Hágy, Nitra-Zobor a Poprad-Kvetnica poskytuje komplexnú diagnostickú a terapeutickú starostlivosť pacientom prakticky so všetkými pľúcnymi chorobami, v iných ústavoch viac ako 90 % hospitalizovaných tvoria pacienti s astmou a chronickým zápalom priedušiek, prípadne s ochoreniami horných ciest dýchacích.

Tieto údaje, ako i ďalšie podrobné analýzy o činnosti zdravotníckych zariadení odboru vykonané organizačnou komisiou výboru SPFS a hlavným odborníkom TaRCH v ostatných troch rokoch, rozhodne poukazujú na potrebu uplatniť niektoré transformačné kroky. Patrí medzi ne i návrh na novú kategorizáciu lôžkových zariadení odboru, ktorá bola konzultovaná už aj s minist. zdravotníctva (obr.č.11.), ako i návrh na účelnú redukcii lôžkového fondu odboru. Po upresnení štruktúry a počtu lôžok jednotlivých zariadení TaRCH patria do rezortu MZ je zrejme, že v rokoch 1999 a 2000 už došlo k čiastočnej redukcii lôžok (napr. vlastné racionalizačné opatrenia vo Vyšných Hágoch a v Kvetnici) z pôvodných 4416 na 4149, pričom sa ukázalo, že „čistých“ pľúcnych lôžok je v rezorte zdravotníctva 3488 a uvažovaný návrh



**Obr. č. 6. Porovnanie maximálnej ceny ošetr. dňa na odd. OLÚ TaRCH, NSP, OLÚ RCH, inf. odd. a onkológ. odd. NSP (cenový výmer MF SR r. 1997)**

Odbor (špecial.)	NsP II. typu (cena Sk)	NsP III. typu (cena Sk)	OLÚ Tbc a RCH (cena Sk)	OLÚ RCH (cena Sk)
TaRCH	876.-	1108.-	790.-	690.-
Infekčné	940.-	1956.-	?!	-
Klin. onkológia	1858.-	3964.-	?!	-

P. Samek  
Odd. TaRCH NsP Košice- Okolie  
riaditeľ JUDr. Kasinec Ján

Filozof tvrdí, že dvakrát sa v jednej rieke  
okúpať nemožno.  
Podivuhodné príhody sa však opakujú.

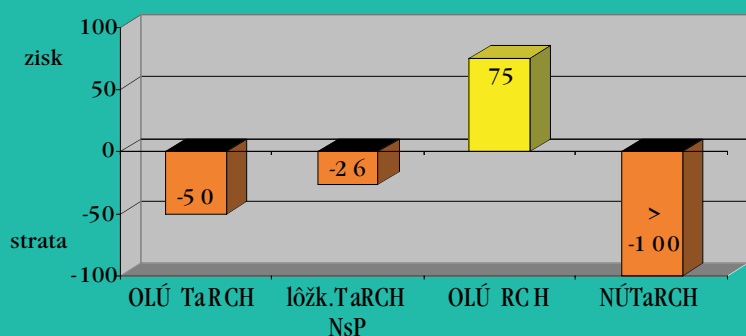
Priateľovi môjho otca Dr. Tauberovi, praktickému lekárovi v Holíči, sa okolo roku 1925 stala táto príhoda:

Dr. Tauber vyšetroval pacienta s výrazkou na neuveriteľne špinavom predkolení. Povedal pacientovi: „Umyte si nohu a príd'te zajtra.“ Pacient prišiel s čistou nohou. Na porovnanie mal ukázať druhú nohu. Táto však na prekvapenie Dr. Taubera ostala neumytá. Príhodu som považoval za anekdotu, až kým sa mi príbeh po päťdesiatich rokoch úplne presne nezopakoval na vstupných prehliadkach v mojej lekárskej praxi.

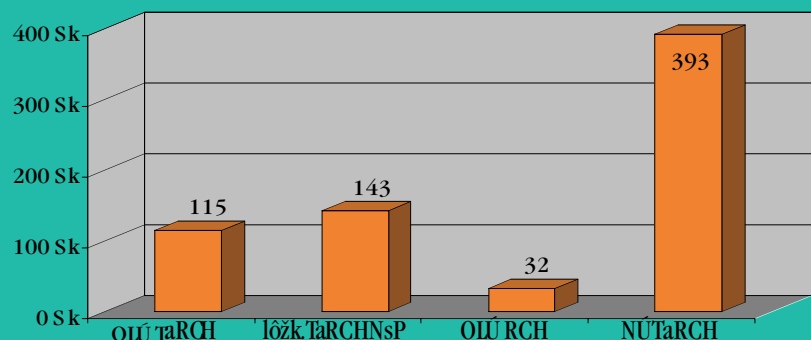
V roku 1958 na medickej praxi v Trstenej nám rozprávala tamojšia gynekologička túto príhodu:

Zistila tehotenstvo u slobodnej dievčiny, ktorú táto správa veľmi znepokojila. K uvedenému nežiadúcemu stavu došlo nasledovne. Na zábave prišiel k spomenutej dievčine neznámy mládenec a po chvíli posedenia jej ukázal výsledok vyšetrenia, že je sterilný a navrhol jej milostný styk, s ktorým súhlasila. Mládenec zrejme celkom sterilný nebol a následky večera sa skoro ukázali. Tiež som príbeh považoval za anekdotu. Po dvadsiatich rokoch sa úplne rovnaký postup opakoval a ja som sa ho dozvedel od tehotnej uchádzačky o zamestnanie pri vstupnej prehliadke, keď sa pláčúca vrátila od gynekológa.

Obr. č. 7. Hospodársky výsledok v mil. Sk, analýza r. 1998



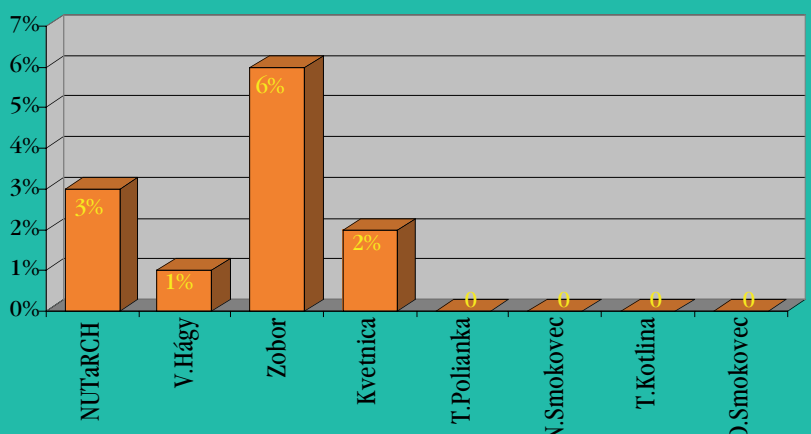
Obr. č. 8. Náklady na lieky a SZM na 1 ošetr. deň v Sk r. 1998



Obr. 9 - Najčastejšie príčiny hospitalizácie v OLÚ TaRCH a RCH v SR v %, r. 1998

	Podunaj. Biskupice	Vyšné Hágy	Nitra Zobor	Poprad Kvetnica	Dolný Smokovec	Tatr. Polianka	Nový Smok.	Tatr. Kotlina
TBC	2	14	6	10	1			
Nádory	21	14	25	12				
Pneumónie	4	2	4	6				1
Pľ. fibrózy	3	7		2			1	
Sarkoidóza		13		6			2	1
Astma	3	12	7	19	20	73	55	56
CHOPCH	2	8	11	17	48	4	12	16
Ďalšie najčastejšie dg (> 1%)	cholelith. iné nádory	inā diabet. neurop.	inā Atero-skleróza	chor. pleury	nasophar. sinusitis	inā CH.B.	inā CH.B.	inā rhinitis
	ICHS	inā ch.štítnej žľazy	inā neurop.	následky tbc resp. alergózy				inā rhinitis
	uroolith	inā vyšetř.						Iridocyklitída
	abortus							Bronchiektázie

Obr. č. 10 - Exity v OLÚ TaRCH a RCH v % v roku 1998



predpokladá dolnú hranicu ich redukcie na 2817 (obr. č.12 a 13).

### Záver

Ak prijmeme presvedčivosť argumentov a akceptujeme aj nevyhnutnosť ekonomizácie, potom odpoveď na otázku, ktorá je zároveň názvom tohto článku, by mala byť „áno“ pre transformáciu. Našou spoločnou úlohou je v čo najkratšom čase uplatniť bazálne riešenia:

1. zlepšiť kvalitu poskytovanej zdravotnej starostlivosti na úkor doterajšej kvantity
2. centralizovať vysokošpecializované činnosti do perspektívnych, odborne a technicky disponovaných zdravotníckych zariadení
3. uplatniť akreditačný proces a kvalitu vzdelávania odborníkov vo viacerých výchovných základniach
4. presadiť primerané a diferencované financovanie odboru (i viacdrojové)
5. vytvoriť podmienky pre možnosť privatizácie ambulantných, prípadne lôžkových zariadení odboru TaRCH

Obr. 12 - Štruktúra a lôžková kapacita odd. TaRCH NsP

Lôžk. odd. nemocníc	r. 1999	Návrh r.2000
FN BA	41	41
Žiar n/Hronom	20	20
Zvolen	60	20
Lučenec	32	30
B. Bystrica	48	40
Rimavská Sobota	16	0
Michalovce	45	30
Trebišov	50	30
FN Košice	57	40
Šaľa	20	20
Nové Zámky	32	25
Komárno	40	20
Prešov	60	30
Prievidza - Bojnice	30	26
Považská Bystrica	30	30
Trenčín	45	45
Trnava	45	45
Trstená	46	30
Čadca	26	26
Žilina	55	32
FN Martin	61	57
Ružomberok	35	35
Liptovský Mikuláš	35	0
<b>spolu</b>	<b>929</b>	<b>672</b>

Obr. 11 - Kategorizácia lôžkových zariadení odboru TaRCH - návrh, r. 2000

Kategória	Názov a miesto zariadenia	Odborná úroveň a rozsah	Financovanie
I.	Špičkové pracovisko Národný ústav TaRCH Bratislava P.Biskupice	Špičková diagnost. a liečba dospelých i detí: 1. tuberkulóza 2. onkologické choroby pľúc 3. nešpecif. choroby pľúc, dýchacích ciest a funkčne súvisiacich orgánov hrudníka	Na úrovni oddelení „národných ústavov“
II.A	Kliniky TaRCH 1.FN Bratislava 2.FN Martin 3.FN Košice	Vysokoodborná a komplexná diagnostika a liečba: 1. tuberkulóza 2. onkologické choroby pľúc 3. nešpecifické choroby pľúc, dýchacích ciest a funkčne súvisiacich orgánov hrudníka	Na úrovni porovnateľných oddelení NsP III. typu alebo „vysokošpecializovaných odborných ústavov“
II.B	Ústavy TaRCH 1.Vyšné Hágy 2.Nitra-Zobor 3.Poprad-Kvetnica 4.D.Smokovec-deti		
III.	Nemocničné oddelenia Lôžk. odd. TaRCH v rámci NsP: 20 lôžkových odd.	Diagnostika a terapia prevažne nešpecifických chorôb, resp. systému s ťažiskom na: 1. zápal pľúc, astma, bronchitída, CHOPCH 2. niektoré formy a štádiá TBC a nádorov pľúc s adekvátnou liečbou - alebo odsunom na vyššie odborné pracovisko	Na úrovni porovnateľných oddelení NsP II. typu
IV.	Neštandardné Odborné ústavy 1. Vojenský-TaRCH Nová Polianka 2. Humenné-TaRCH Podskalka /NsP/ 3. Psychiatrický - Predná Hora 4. Lehnice-TaRCH?	Diagnostika a terapia chorôb resp. systému podľa špecif. zamerania každého zdr. zariadenia, najmä: 1. nešpecifické choroby resp. systému 2. niektoré formy a štádiá TBC a nádorov pľúc s adekvátnou liečbou - alebo odsunom na vyššie odborné pracovisko 3. pridružené ochorenia	Na úrovni porovnateľných oddelení OLÚ alebo NsP II. typu
V.	Neštandardné Liečebne (sanatóriá) Sanatóriá RCH 1. N. Smokovec 2. Tatr. Kotlina 3. Tatr. Polianka	Diagnostika, klimatická a medikamentózna liečba prevažne: 1. imunoalergických resp. ochorení 2. ťažších foriem nešpecifických chorôb respiračného systému	Na úrovni porovnateľných liečební (sanatórií) (iné, viacdrojové financovanie)

Obr. 13 - Prehľad všetkých lôžok odboru TaRCH v SR

Lôžk. odd. OLÚ	Pred r.1999 TaRCH + iné lôž.	r. 2000 TaRCH + iné	Alternatíva iba TaRCH po r. 2000
NÚ TaRCH	455	455	228
Vyšné Hágy	629	500	423
Kvetnica	245	225	225
Nitra - Zobor	444	444	291
<b>spolu</b>	<b>1773</b>	<b>1624</b>	<b>1167</b>
Nový Smokovec	410	410	274
Tatranská Kotlina	180	180	180
Tatranská Polianka	301	256	0?
Humenné	200	200	150
Lehnice	219	146	0?
<b>spolu</b>	<b>3083</b>	<b>2816</b>	<b>1771</b>
Dolný Smokovec	290	290	290
<b>spolu</b>	<b>3373</b>	<b>3106</b>	<b>2061</b>
det.NÚ P.B.	24	24	24
det.nem.KE	30	30	0?
det.odd.ZA	20	20	20
spolu	3447	3180	2105
FN a NsP	929	929	672
<b>spolu</b>	<b>4376</b>	<b>4109</b>	<b>2777</b>
Predná Hora	40	40	40
<b>spolu</b>	<b>4416</b>	<b>4149</b>	<b>2817</b>
Voj. Nová Polianka	180	180	180
<b>spolu</b>	<b>4596</b>	<b>4329</b>	<b>2997</b>



# Kombinovaná liečba perzistujúcej astmy

M. Hrubisko  
OKIA-NÚTaRCH, Bratislava, Podunajské Biskupice, riaditeľ: prof. MUDr. P. Krišťufek, CSc.

## Úvod

Kontinuálna liečba alergického zápalu je jedinou možnou cestou k dlhodobej stabilizácii prieduškovkej astmy. Ak sa protizápalová liečba nepoužije dostatočne zavčasu (čiže ihneď pri prechode zo štádia ľahkej intermitentnej astmy do štádia ľahkej perzistujúcej choroby), akútny zápal prechádza do chronického. Ešte horšia situácia nastane, ak sa adekvátna protizápalová liečba nepodá v chronickej fáze choroby - pacient je ohrozený následkami remodelácie dýchacích ciest. Pôvodne plne reverzibilná obštrukcia dýchacích ciest sa mení na čiastočnú alebo aj úplnú ireverzibilitu. Situácia je obdobná v horných aj dolných dýchacích cestách (obr. 1, tab. 1). V súčasnosti sa vedú diskusie, či nezačínať protizápalovú liečbu už v štádiu intermitentnej astmy, keďže vyšetrenia bronchoalveolových laváží a bioptické vyšetrenia svedčia o prítomnosti zápalu už v tomto štádiu astmy. Je to logické, choroba vzniká práve a iba tam, kde je prítomný zápal.

## Farmaká astmy

Farmaká používané v liečbe prieduškovkej astmy môžeme podľa mechanizmu účinku rozdeliť do troch kategórií na inhibítory degranulácie žírnych buniek, na funkčných a receptorových antagonistov a na kortikosteroidy (tab.2). Pri ovplyvnení dlhodobého priebehu a prognózy astmy sú účinné iba tie farmaká, ktoré suprimujú zápal. Pri hodnotení účinnosti protizápalovej liečby posudzujeme niekoľko hľadísk (7, 9, 10, 15, 19):

- symptómy a spotrebu záchranných farmák
- ovplyvnenie frekvencie a závažnosti exacerbácií, s čím súvisí potreba pohotovostných ošetrovaní a hospitalizácií
- účinok na pľúcne funkcie a bronchiálnu hyperreaktivitu
- ovplyvnenie kvality života a mortality.

Najúčinnejšími protizápalovými farmakami zatiaľ stále zostávajú kortikosteroidy.

Vďaka mechanizmu účinku (ovplyvnenie transkripcie genetického materiálu) a šírke terapeutického zásahu majú medzi farmakami astmy (ale aj medzi inými farmakami) celkom výnimočné postavenie. V liečbe prieduškovkej astmy sa ako lieky prvej voľby uplatňujú inhalačné kortikosteroidy (ICS). Ostatné farmaká s overeným protizápalovým účinkom na astmu (kromóny, antileukotriény a teofylín) sú vo všetkých sledovaných parametroch (tak ako sme ich uviedli vyššie) menej účinné.

V súčasnosti narastá počet správ o protizápalovom účinku dlho účinkujúcich beta 2-mimetík (LABA, z angl. Long Acting Beta Agonists). Niektoré efekty, pôvodne pozorované iba in vitro, sa zistili v súboroch liečených astmatikov aj in vivo. Napríklad po segmentovej antigénovej (alergénovej) stimulácii sa pri predliečbe salmeterolom v bronchoalveolových lavážach zistilo zníženie množstva eozinofilov (a nimi produkovaného superoxidu) a interleukínov 4 a 5 (5, 19). Po podaní salmeterolu sa tiež pozorovalo zníženie alergénom indukovanvej permeability ciev (17) a zníženie aktivity neutrofilov a ich pôsobkov (19). Aj pri formoterole sa pozorujú niektoré protizápalové účinky (efekt na žirne bunky a eozinofily nezávislý na účinku lymfocytov T) (20).

Tieto povzbudivé výsledky nás však nesmú zväzdať k nesprávnej kategorizácii LABA ako protizápalových farmák astmy. Mechanizmus účinku LABA sprostredkujú beta 2-receptory. Je fyziologické, že neustála stimulácia týchto receptorov, podobne ako aj iných podobných receptorov v organizme, vedie k zníženiu ich expresie na bunkách (down-regulation). Účinky beta-mimetík sa pri ich samostatnom a pravidelnom používaní postupne strácajú, je potrebné zvyšovanie dávok, čo vedie k zvýšenému riziku nežiadúcich účinkov. Kortikosteroidy, okrem iných efektov, zvyšujú proteosyntézu molekúl rôznych bunkových receptorov, vrátane beta 2-receptorov. Protizápalový účinok

LABA je reálny iba pri súčasnej liečbe ICS, ktorá zabráni tzv. desenzitizácii beta 2-receptorov. LABA teda môžeme hodnotiť ako fakultatívne protizápalové farmaká: protizápalový efekt je možný iba pri súčasnom používaní ICS.

Či môže liečba LABA (z uvedeného vyplýva, že iba s ICS) ovplyvniť dlhodobý vývoj astmy, overí prax. Súčasne je potrebné sledovať aj niektoré riziká vyplývajúce z kontinuálnej liečby LABA (napr. fibrotizujúci účinok na myokard, negatívny spätoväzobný účinok na beta 2-receptory). Štúdie (najdlhšie zatiaľ v trvaní 1 roka) prinášajú sľubné výsledky, najmä z pohľadu šetrenia celkovej potrebnej dávky ICS.

ICS sú jediné farmaká s potenciálom znížiť mortalitu pri prieduškovkej astme (19). Je to dané ich zásahom do patogenézy alergického zápalu. Rozobrať podrobnejšie mechanizmus účinku kortikosteroidov je téma pre samostatnú kapitolu, preto sa obmedzíme iba na účinky, ktoré sú pri ovplyvnení vývoja astmy azda najdôležitejšie:

- účinok na dendritové bunky (zníženie počtu a aktivity antigén prezentujúcich buniek)
- účinok na CD4+ lymfocyty (zníženie množstva aj aktivity, zníženie sekrécie Th2 cytokínov)
- normalizácia apoptózy eozinofilov (skrátene chorobne predĺženého prežívania eozinofilov)

Hoci ICS považujeme v terapeutických dávkach za bezpečné, musíme mať pri ich dlhodobom podávaní na pamäti potenciál nežiadúcich účinkov (NÚ). Významné je najmä ovplyvnenie metabolizmu kostí. Z tohto pohľadu tvoria rizikové skupiny predovšetkým deti a starší pacienti (z nich najmä ženy po menopauze). V súčasnosti používané molekuly ICS sa do istej miery líšia tak v miere protizápalového účinku, ako aj v riziku nežiadúcich účinkov (pri rovnakých mikrogramových dávkach).

Pri porovnaní protizápalovej účinnosti rôznych molekúl sa ako najúčinnnejšie ICS ukazujú flutikazón propionát a mometazón furoát, za nimi budezonid. Až potom nasledujú flunizolid, beklometazón a triamcinolón (19). Súčasne sú tri najúčinnnejšie molekuly aj najbezpečnejšími, čo je dané najmä ich vysokým stupňom metabolizmu pri prvom prechode pečenu. Pre klinickú prax je najdôležitejšie poznanie optimálnej dávky ICS. Liečebný efekt ICS bez väčšieho rizika NÚ narastá do dennej dávky 2000 mcg beklometazónu, respektíve 1600 mcg budezonidu, 1000 mcg flutikazónu alebo mometazónu (tieto dávky pla-

Tab. 1: Charakteristiky remodelácie

1. zrnosť svalovej hmoty
2. depozícia kolagénu, fibronektínu
3. hypertrofia mukózných žliazok
4. zrnosť pohárikových buniek
5. zrnosť mikrovaskulatury
6. zrnosť nervov (Ps - S, NANC)
7. nárast hrúbky steny a priesvitu DC
8. okrem zhrubnutia steny DC je charakteristický vznik bronchiektázií a emfyzému s fixnou obštrukciou, rezistentnou na liečbu

Tab. 2: Farmaká používané v liečbe astmy

### 1. Inhibítory degranulácie žírnych buniek

- cromóny
- beta-2-agonisti
- teofylín

### 2. Funkčné a receptorové antagonisy

- beta-2-agonisti
- teofylín
- antagonisy H1-receptorov
- antagonisy cys-leukotriénových receptorov
- antagonisy muskarínových receptorov

### 3. Kortikosteroidy

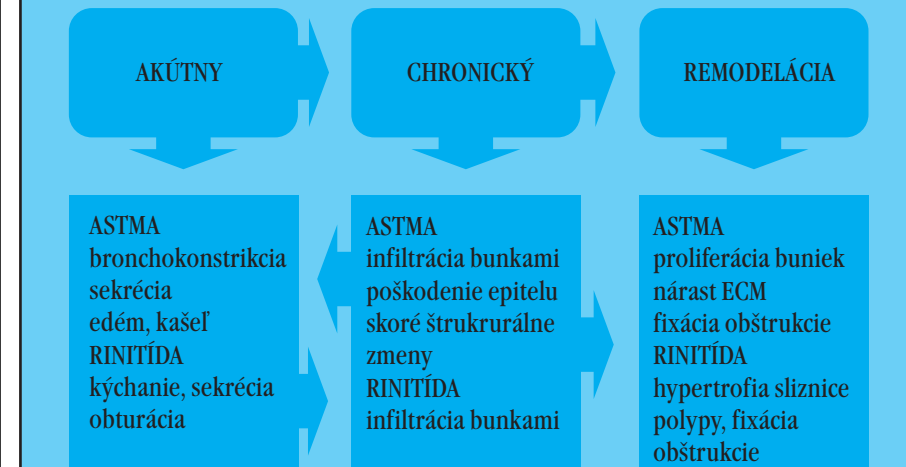
- inhalačné
- systémové: p.o., parenterálne

Tab. 3: Indikácie kombinovanej liečby

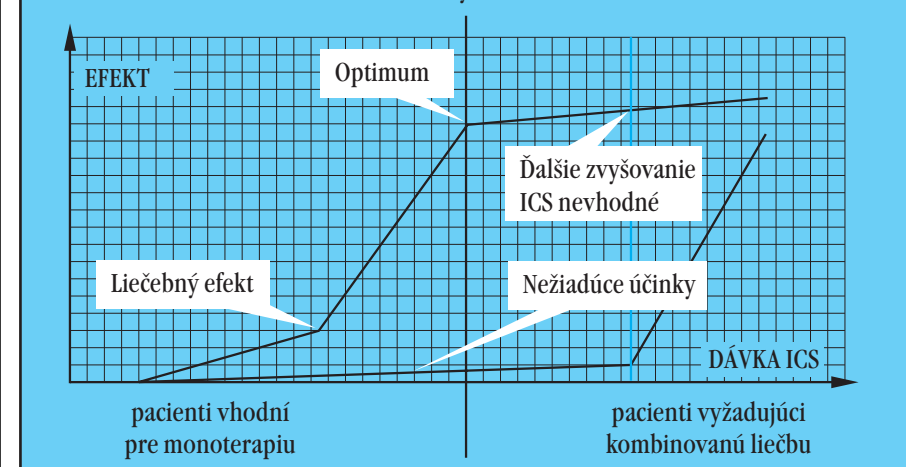
1. nestabilná astma, pri ktorej sa úvodnou útočnou liečbou ICS nedosiahla stabilizácia
2. pacient symptomatický na súčasnej dávke ICS
3. pacient po zvládnutej exacerbácii, ktorý bol predtým na monoterapii ICS
4. stabilná astma na ↑ ICS pre dosiahnutie ↓ udržiavacej dávky ICS

tia pre dospelých pacientov, u menších detí by denná dávka nemala prekročiť 400 mcg beklometazónu, respektíve pri ostatných molekúlach podľa vyššie uvedeného pomeru). Nad touto hranicou liečebný efekt narastá minimálne, významne však rastie riziko NÚ. Táto hranica optimálnej dávky by teda mala byť hranicou, pri ktorej by sme najskôr mali zvážiť kombinovanú liečbu všade tam, kde sa nepodarilo dosiahnuť plnú kontrolu choroby (pozri tiež obrázok 2).

Obrázok 1: Alergický zápal dýchacích ciest



Obrázok 2: Účinnosť a nežiaduce účinky ICS závislosť na dávke



Tab. 4. Mechanizmus synergizmu CS a LABA

### 1. CS sa viaže na CSR

⇒ vzniká komplex CS/CSR a jeho efekty ... okrem iného ↑ syntézy Beta 2-R

### 2. LABA sa viaže na Beta-2-R

⇒ konformačná zmena G-proteínu  
 ⇒ aktivácia -Beta gama - subjednotky G proteínu  
 ⇒ aktivácia proteinkinázy  
 ⇒ fosforylácia inaktívneho CSR  
 ⇒ ↑ citlivosť CSR k molekulám CS

⇒ vzniká aktívny komplex CS/CSR a jeho efekty... okrem iného ↑ syntézy Beta 2-R  
 ⇒ menej CS a Beta 2M potrebného na účinok

Legenda: CS = kortikosteroid, CSR = kortikosteroidový receptor  
 Beta 2M = beta 2-mimetikum, Beta 2-R = beta-2-receptor

## Kombinovaná liečba

Nesteroidné farmaká sú vhodnými a potrebnými „sparingpartnermi“ ICS. Pomáhajú pri kontrole astmy, a tým priaznivo ovplyvňujú kvalitu života astmatika. S výnimkou ľahkej intermitentnej astmy detí aj dospelých (beta 2-mimetiká) a ľahších foriem perzistujúcej astmy detí a mladých dospelých (kromóny, antihistaminiká) by sa však nemali používať samostatne, ale zásadne v kombinácii s ICS, pretože samotné kontroľujú astmu nedostatočne. Použí-

té spolu s ICS však zlepšujú pľúcne funkcie, znižujú prejavy bronchiálnej hyperreaktivity, aj počet exacerbácií.

V prípade progresie choroby stojí kliník pred dvoma možnými cestami:

- 1) zvýšiť dávku ICS
- 2) pridať iné farmakum, t.j. zvoliť kombinovanú liečbu.

V súčasnosti sa z randomizovaných, dvojito slepo kontrolovaných klinických štúdií nahromadil dostatok dôkazov, ktoré svedčia,



že kombinovaná liečba je efektívnejšia ako ďalšie zvyšovanie dávok ICS. Je to dané:

- 1) už uvedenou skutočnosťou, že nad určitú dávku klinická účinnosť ICS narastá iba minimálne
- 2) komplementárnym efektom kombinovanej liečby

Z klin. štúdií aj z bežnej praxe sa postupne vykryštalizovali základné indikácie kombinovanej protiastmatickej liečby (pozri tabuľku 3). Podrobná metaanalýza štúdií porovnávajúcich zvýšenie dávky samotného ICS s režimom, pri ktorom sa ponechala pôvodná dávka steroidu a do liečby sa pridala buď teofylín s riadeným uvoľňovaním, alebo anti leukotrién alebo dlho účinkujúce beta 2-mimetikum, sa referovala na medzinárodnom sympóziu v Berlíne v máji 1999 (19). Vo väčšine prípadov je pridanie týchto farmák pri nedostatočne kontrolovanej astme účinnejšie ako zvýšenie dávky samotného inhalačného steroidu, a to z pohľadu pľúcnych funkcií, spotreby záchranej medikácie, aj exacerbácií. Pri porovnaní do úvahy prichádzajúcich kombinácií sa zistilo, že najefektívnejšou kombináciou s najmenším výskytom nežiadúcich účinkov je kombinácia ICS s LABA. Aj jednotlivé kombinácie sa navzájom porovnávali predovšetkým z hľadiska pľúcnych funkcií (PEF, FEV1), ovplyvnenia bronchiálnej hyperreaktivity, spotreby krátko účinkujúcich beta 2-mimetík a počtu exacerbácií (19).

Výnimočnosť kombinácie ICS s LABA je daná celkom výnimočným doplnením sa v účinku. Ako sme už uviedli, kortikosteroidy tým, že zvyšujú syntézu proteínovej molekuly beta 2-receptora, zabraňujú tachyfyliaxii podávaných beta 2-mimetík. Na druhej strane molekula LABA pôsobením cez beta 2-receptor primuje steroidový receptor k väzbe molekuly ICS. Tým LABA zlepšuje utilizáciu ICS v jadre bunky (podrobne pozri tab.4). Zatiaľ ostáva nezodpovedané, či ide o skupinový účinok, alebo je tento efekt vlastný iba salmeterolu, pri ktorom sa predbežne dokázal (1,6,19).

Druhou veľmi sľubnou kombináciou antiastmatik je kombinácia ICS s antagonistom leukotriénových receptorov. Táto kombinácia sa ponúka najmä preto, že kortikosteroidy samotné nedostatočne inhibujú tvorbu leukotriénov, ktoré sú dôležitými mediátormi astmatického zápalu. Isté sklamanie z anti leukotriénov ako zo „šetričov kortikosteroidov“ priniesli skúsenosti so zafirlukastom. Novú nádej prináša novší antagonist leukotriénových receptorov montelukast. Štúdie ukazujú, že pri liečbe montelukastom sa významne

ovplyvňujú viaceré markery astmatického zápalu. Za významné považujeme najmä zistenia Pizzichiniho a spoluautorov, ktorí po liečbe montelukastom pozorovali pokles eozinofilov v periférnej krvi, spúte, aj v pľúcnom tkanive (16) a Bisgaard so spoluautormi, ktorí po liečbe montelukastom zistili zníženie exhalovaného NO (3).

Z hľadiska kombinovanej liečby je významné pozorovanie Lavioletta so spoluautormi, ktorí zistili aditívny efekt kombinácie ICS a montelukastu na eozinofily (12). Práve aditívnym efektom takejto kombinácie možno vysvetliť výsledky štúdie Löfdahla a spoluautorov, ktorí potvrdili steroidy-šetriaci efekt montelukastu u pacientov s astmou liečenou strednými a vysokými dávkami ICS (13). V súčasnosti prebiehajúca štúdia IMPACT priniesie zaujímavé porovnanie ročnej liečby ICS + LABA s kombináciou ICS + anti leukotrién.

#### Štúdie s kombináciou ICS + LABA

V klinickej praxi sa osvedčili obe do úvahy prichádzajúce LABA (formoterol, salmeterol). Pilotnou štúdiou v tomto zmysle bola práca Greeninga a spoluautorov, publikovaná v roku 1994, v ktorej sa potvrdila vyššia účinnosť pridaného salmeterolu k pôvodnej dávke beklometazónu oproti samotnému zvýšeniu dávky ICS (8). Na túto štúdiu nadviazala Woolcocková so spoluautormi, ktorá dokázala, že pridanie 50 mcg salmeterolu k pôvodnej dávke inhalačného steroidu (beklometazón 500 mcg) je účinnejšie, ako zdvojnásobenie dávky ICS (t.j. 1000 mcg beklometazónu) (21). Podobný výsledok priniesli štúdie s kombináciou salmeterolu a flutikazónu. Kombinovaná liečba sa ukázala ako výhodnejšia tak z hľadiska symptómov astmy, ako aj z pohľadu ovplyvnenia exacerbácií (9,10).

V štúdiu FACET sa overila kombinácia formoterolu s budezonidom (15). V tejto 12 mesačnej práci sa efekt liečby posudzoval z hľadiska ovplyvnenia symptómov, pľúcnych funkcií, a sledovali sa aj exacerbácie astmy. Použili sa štyri liečebné režimy (všetko 2x denne): budezonid 100 mcg + placebo (I.), budezonid 100 mcg + formoterol 12 mcg (II.), budezonid 400 mcg + placebo (III.) a budezonid 400 mcg + formoterol 12 mcg (IV.). Miera ťažkých exacerbácií sa znížila o 26 % v skupine, kde sa k nízkej dávke steroidu pridala formoterol, avšak v skupine vyššej dávky samotného budezonidu sa znížila až o 49% a v prípade najvyššej dávky ICS spolu s formoterolom bolo zníženie až 63 %. Z pohľadu miernych exacerbácií však nebol medzi skupinami II. a III. žiaden rozdiel.

Z hľadiska denných a nočných symptómov sa oba liečebné režimy s formoterolom ukázali lepšie, ako samotný budezonid. Z hľadiska pľúcnych funkcií (FEV1, PEF) sa opäť ukázali kombinované režimy výhodnejšie oproti liečbe so samotným budezonidom. Kombinácia formoterolu s budezonidom sa teda každopádne ukázala ako výhodná. Súčasne sa však ukázalo, že z pohľadu závažných exacerbácií je vyššia dávka samotného budezonidu účinnejšia ako kombinácia formoterolu s nízkou dávkou tohoto ICS.

Na aspekt možného maskovania zápalu pri potentnej bronchodilatačnej liečbe podávanej spolu s nízkodávkovaným steroidom sa zamerala štúdia Kipsa a spolupracovníkov (11). Po úvodnej predliečbe vysokodávkovaným ICS (budezonid 800 mcg 2 x denne 4 týždne) nasledovala ročná liečba v dvoch ramenách: buď budezonid 400 mcg + placebo 2 x d., alebo budezonid 100 mcg + formoterol 12 mcg 2 x d. Sledoval sa obsah eozinofilov, ECP, EG2+ buniek, ako aj ostatných zápalových buniek v spúte. Po roku liečby sa nezistil žiaden signifikantný rozdiel! Pokles eozinofilov v spúte, ktorý sa dosiahol úvodnou útočnou mesačnou liečbou ICS, sa udržal v oboch skupinách. Medzi oboma skupinami sa po roku nezistil ani rozdiel v klinických prejavoch astmy. Táto štúdia podporuje koncept útočnej liečby astmy dostatočne vysokými dávkami ICS v prípade jej nestability a súčasne opätovne poukazuje na vhodnosť kombinácie nižších dávok steroidov s LABA v rámci dlhodobej kontroly chronickej perzistujúcej astmy. Taktiež spochybňuje opodstatnenosť obáv pred prípadným maskovaním zápalu pri dlhodobom podávaní LABA spolu s nižšími dávkami ICS.

S obdobným zámerom sa realizovala dvojito slepá štúdia porovnávajúca efekt pridaní 100 mcg flutikazónu, alebo alternatívne 50 mcg salmeterolu astmatikom symptomatickým na doterajšej liečbe ICS (14). Pridanie salmeterolu nespôsobilo po 12 týždňoch zhoršenie markerov astmatického zápalu, naopak, zistil sa významný pokles EG2-pozitívnych eozinofilov v lamina propria. V skupine pacientov, ktorí mali pridaný flutikazón, sa tento efekt nepozoroval, avšak zistilo sa signifikantné zníženie HLA-DR a CD25 pozitívnych lymfocytov (čo znamená pokles aktivity týchto buniek). Aj táto štúdia teda vracia obavu z možného maskovania zápalu účinkom LABA a súčasne potvrdzuje zmysluplnosť kombinácie ICS s LABA. Efekt vyššej dávky flutikazónu na aktivitu lymfocytov T súčasne poukazuje na vý-

znam zvýšenia dávky ICS počas exacerbácie astmy.

Ďalšie štúdie môžu ukázať, ktorú z možných kombinácií ICS a LABA budeme používať vo väčšine prípadov ako prvú voľbu. K veľmi zaujímavému výsledku dospeli v 12-týždňovej štúdiu Ringdal so spoluautormi (18). Porovnávali liečbu salmeterolom (50 mcg) a flutikazónom (250 mcg) podávanými z jednej inhalačnej pomôcky (Seretide Diskus) s liečbou vysokodávkovaným budezonidom (800 mcg, Turbuhaler) s formoterolom (12 mcg, Turbuhaler). V skupine liečených Seretidom bol signifikantne nižší výskyt miernych exacerbácií (medzi stredne ťažkými a ťažkými exacerbáciami astmy nebol významný rozdiel, v oboch skupinách bol výskyt veľmi nízky). Z hľadiska pľúcnych funkcií (ranný PEF, FEV1) nebol medzi oboma skupinami signifikantný rozdiel (významné zlepšenie v oboch skupinách). Pri vyhodnotení symptómov sa zistil štatisticky významný rozdiel v prospech Seretide z pohľadu bezpríznakových nocí. Táto štúdia teda ukázala, že Seretide s dávkami salmeterolu 50 mcg a flutikazónu 250 mcg je v liečbe astmy minimálne tak účinný, ako formoterol 12 mcg podávaný s budezonidom 800 mcg (oba cez Turbuhaler). Salmeterol dostatočne potencieje spolu podávaný ICS, takže aj relatívne nízka dávka 250 mcg flutikazónu môže byť vo väčšine prípadov stredne ťažkej a ťažkej astmy dostatočnou udržiavacou dávkou.

#### Fixná kombinácia ICS + LABA

Fixná kombinácia ICS + LABA je logickým vyústením celé storočie trvajúceho farmaceutického výskumu a klinickej praxe. Na začiatku 20. storočia mali lekári k dispozícii extrakt nadobličiek (obsahuje adrenalín a kortizol). Na konci storočia prudkého rozvoja vedeckých poznatkov dostali klinici k dispozícii antiastmatiká s fixnou kombináciou molekúl inhalačného steroidu s dlhoúčinkujúcim beta 2-mimetikom (Seretide, Symbicort).

V súčasnosti už máme k dispozícii výsledky štúdií, ktoré porovnávali liečbu fixnou kombináciou ICS + LABA v jednom prípravku (Seretide Diskus) s liečbou rovnakými farmakami (flutikazón, salmeterol) v dvoch inhalačných prípravkoch rovnakého typu. V dvoch prácach (12 a 28 týždňov, hodnotili sa PEF, FEV1, symptómové skóre, nežiaduce účinky) sa zistila účinnosť fixnej kombinácie minimálne na úrovni separátnej liečby dvoma prípravkami. V oboch štúdiách dlhšie vyhodnotenia PEF vyznievali v prospech fixnej kombinácie v jednom prípravku, i keď prevažne

bez štatistickej významnosti (2,4). V štúdiu Batemana a spoluautorov vyšlo zlepšenie ranného PEF v súbore liečených fixnou kombináciou signifikantne vyššie ako u pacientov s dvoma prípravkami (2).

Fixná kombinácia ICS + LABA prináša pacientom ďalšie zjednodušenie liečby, z čoho logicky vyplýva zvýšená compliance. Vďaka vysokému terapeutickému potenciálu (kombinácia efektívnej protizápalovej liečby s účinnou symptomatickou liečbou, navyše s predpokladom vzájomnej potenciácie protizápalového efektu) možno oprávnené od fixnej kombinovanej protiastmatickej liečby očakávať ďalšie zvýšenie kvality života pacientov s astmou.

#### Záver

Kombinovaná liečba astmy, a najmä fixná kombinácia inhalačných steroidov s inhalačným dlho účinkujúcim beta 2-mimetikom, sú najväčším prínosom v protiastmatickej liečbe posledného desaťročia. Kombinovanú liečbu by sme mali zvážiť všade tam, kde sa nepodarilo dosiahnuť plnú kontrolu ochorenia monoterapiou ICS.

#### Literatúra:

1. Anderson G. P.: Interactions between corticosteroids and -adrenergic agonists in asthma disease induction, progression, and exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161, S188-S196
2. Bateman E. D., Britton M., Carrillo T. et al.: Salmeterol/fluticasone combination inhaler. A new, effective and well tolerated treatment for asthma. Clin Drug Invest 1998, 13, 3, 193-201
3. Bisgaard, H., Loland, L., Anhoj, J.: NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. Am J Respir Crit Care Med 1999, 160, 1227-1231
4. Chapman K. R., Ringdal A., Backer V. et al.: Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 g) administered via combination Diskus inhaler: As effective as when given via separate Diskus inhalers. Can Respir J 1999, 6, 1, 45-51
5. Dente F. L., Bancalari L., Bacci E. et al.: Effect of a single dose of salmeterol on the increase in airway eosinophils induced by allergen challenge in asthmatic subjects. Thorax 1999, 54, 622-624
6. Eickelberg O., Roth R., Lox R. et al.: Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta 2-adrenergic receptor agonists in primary human fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1999, 274, 1005-1010
7. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI WHO workshop report

March 1993. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute 1995, publ. No. 95-3659.

8. Greening A. P., Ind P. W., Northfield M., Shaw G.: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994, 344, 219-24
9. Ind P. W., Dal Negro R., Colman N. C. et al.: Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma I: Lung function and symptoms. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157, A416
10. Ind P. W., Dal Negro R., Colman N. C. et al.: Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma II: exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157, A415
11. Kips J. C., O'Connor B. J., Inman M. D. et al.: A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161, 996-1001
12. Laviolette, M., Malmstrom, K., Lu, S. et al.: Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999, 160, 1862-1868
13. Löfdahl, C. G., Reiss, T. F., Leff, J. A. et al.: Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. British Med J 1999, 319, 87-90
14. Li X., Ward C., Thien F. et al.: An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta 2 agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999, 160, 1493-1499
15. Pauwels R. A., Löfdahl C. G., Postma D. S. et al.: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. New Engl J Med 1997, 337, 1405-1411
16. Pizzichini, E., Leff, J. A., Reiss, T. F. et al.: Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomised, controlled trial. Eur Resp J 1999, 14, 12-18
17. Proud D., Reynolds C. J., Lichtenstein L. M. et al.: Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration. Clin Exp Allergy 1998, 28, 7, 868-875
18. Ringdal A., Chuchalin A. G., Chovan L., Whitehead P. J.: A comparison of Advair™/Seretide™ (salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 250 mcg bid) with formoterol 12 mcg + budesonide 800 mcg bid in moderate - severe asthma. Am J Respir. Crit Care Med 2000, 161, 3, Suppl. p. 196
19. Simplifying Asthma treatment. ICC Berlin, 21 May 1999, CD-ROM (abstracts in press).
20. Wallin A., Sandström T., Söderberg M. et al.: The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999, 159, 79-86
21. Woolcock A., Lunback B., Ringdal A. et al.: comparison of addition of salmeterol to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996, 153, 1481-1488



# Alergénová imunoterapia v liečbe inhalednej alergie

M. Hrubisko  
OKIA-NÚTARCH, Bratislava, Pod. Biskupice, riaditeľ: prof. MUDr. P. Krištúfek, CSc.

## Definícia:

Alergénovou imunoterapiou nazývame liečebnú metódu, ktorá sa zakladá na podávaní postupne stúpajúceho množstva alergénu precitlivenému jedincovi (rôznymi formami, najčastejšie podkožne) pre dosiahnutie dávky, ktorá je efektívna pri oslabení (ústupe) symptómov vyvolaných kontaktom s kauzálnym alergénom (5).

## História

Alergénová imunoterapia, stále uvádzaná aj pod staršími názvami ako špecifická imunoterapia alebo desenzibilizácia, je v súčasnosti štandardnou metódou alergológie. História tejto liečebnej metódy siaha až do rokov 132 - 63 pred našim letopočtom, kedy pontský kráľ Mithridates Veľký v obave pred tým, že ho jeho nepriatelia otravia, úspešne praktizoval „hyposenzibilizáciu“ jedom postupne pridávaným v malých dávkach do jedla (10). O skutočnej imunoterapii alergických ochorení však môžeme hovoriť až od roku 1880, kedy sa anglický lekár C.H. Blackley neúspešne pokúšal liečiť sám seba peľom aplikovaným do abravadanej kože (2). Prvú vedecky podloženú a úspešnú imunoterapiu robil orálnou cestou v roku 1900 H. Curtis (7), čo je o dekádu skôr ako sú všeobecne známe práce Noona a Freemana o subkutánnej liečbe (9, 14). História imunoterapie predkladáme podrobnejšie v tabuľke (1).

## Terminológia

Keďže zmyslom tejto liečebnej metódy je odstránenie prestrelenej odpovede imunitného systému – hypersenzitívnosti začala sa nazývať desenzibilizácia. Klinická prax však ukázala, že aj po úspešnej liečbe u pacientov väčšinou pretrváva istý stupeň senzibilizácie. Preto sa odporučil názov hyposenzibilizácia, ktorý je bližší reálnemu stavu, ktorý sa liečbou dosiahne. V súvislosti s postupným poznaním mechanizmov účinku, najmä však po zistení, že hyposenzibilizácia zasahuje špecifickú

imunitnú odpoveď na alergén, sa presadil odborný termín špecifická imunoterapia (SIT). Podľa odporúčania medzinárodného zboru odborníkov z roku 1998 (WHO Position paper, pozri literatúru 5, 16), sa v súčasnosti má používať názov alergénová imunoterapia (AIT). Prípravky, ktoré sa pri AIT podávajú, sa nazývajú alergénové vakcíny (názvoslovie AIT – pozri tab.2).

## Mechanizmy účinku AIT

AIT je jedinou liečebnou metódou schopnou ovplyvniť prirodzený vývoj choroby atopického jedinca, a to najmä v prípade, ak sa začne dostatočne zavčasu (t.j. ochorenie neprebíha príliš dlho). Táto mimoriadne dôležitá skutočnosť je daná základným mechanizmom účinku tejto liečebnej metódy, ktorým je navodenie prirodzenej reaktivity organizmu na antigén (alergén). Atopickú odpoveď na antigény charakterizuje cytokínový profil pomocných lymfocytov typu Th2. Účinkom AIT dochádza k zmene špecifickej odpovede na alergén z Th2 typu na Th1 typ (5, 8). Vzhľadom na celkový pokles tvorby interleukínu 4 a zvýšenie tvorby interferónu gama sa predpokladá aj nešpecifická zmena reaktivity imunitného systému týmto smerom. Ostatné mechanizmy (ako napríklad tvorba blokujúcich IgG protilátok, zníženie tvorby špecifických IgE protilátok, či zníženie aktivity eozinofilov a bazofilov) sa v súčasnosti považujú za sekundárne. Podrobnejšie uvádzame predpokladané mechanizmy AIT v tabuľke 3.

## Indikácie AIT

Medzi všeobecne uznané indikácie AIT patrí liečba precitlivenosti na jed blonokřídneho hmyzu a prejavy inhalednej precitlivenosti (alergická rinokonjunktivitída a astma). Klasickou indikáciou sú prejavy inhalednej precitlivenosti na peľové, prachové a hubové alergény. Konkrétne ide o peľ drevín, tráv a bylín (v podmienkach strednej Európy predovšetkým rastlinné druhy čeladi brezovitých - Betulaceae,

lipnicovitých - Poaceae a astrovitých - Asterales), bytové roztoče (Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus), šváby (Blattella germanica, Periplaneta americana), alergény zvierat (väčšinou mačka, pes) a niektorých húb (Alternaria, Cladosporium) (5, 13, 16). Indikácie AIT, tak ako sa uvádzajú vo WHO-Position Paper, zhrňajú tabuľky 4 a 5.

AIT sa odporúča predovšetkým pri precitlivenosti na jeden dominujúci alergén. Polyvalentná senzibilizácia sa uvádza medzi kontraindikáciami AIT (5, 11, 14). Za kontraindikovanú sa polysenzibilizácia považuje pre vyššiu rizikovosť a nižšiu účinnosť. Nedokázalo sa však jednoznačne, že by pri AIT polysenzibilizovaných pacientov bol výskyt anafylaktických reakcií vyšší. Riziko anafylaxie rastie s intenzitou senzibilizácie (veľkosť kožnej reakcie pri testovaní, resp. výška hladiny špecifického IgE) a nie s počtom pozitívnych testov. Nižšiu účinnosť AIT pri polysenzibilizácii je možné v niektorých prípadoch vysvetliť použitím zmiešaných vakcín s väčším množstvom alergénov na úkor obsahu hlavných alergénov.

S monovalentným pacientom sa však v praxi možno stretnúť iba v prípade, ak sa dostal na alergologické vyšetrenie zavčasu, ak choroba neprebíha príliš dlho. Väčšina polinotikov je precitlivených na viacero alergénov súčasne. Vzácni nie sú ani pacienti s kombináciou sezónnej a celoročnej inhalednej alergie. U mnohých pacientov býva príčiných viacero alergénov. Autor tohto príspevku považuje polysenzibilizáciu iba za relatívnu kontraindikáciu a odporúča každý prípad zvažovať individuálne. Pri rozhodovaní o indikácii AIT pri polysenzibilizácii je kľúčový optimálny výber pacientov aj alergénov. Prvým krokom je zhodnotenie klinického významu jednotlivých vytestovaných pozitívnych alergénov. Do úvahy sa berú nasledovné skutočnosti:

1. obdobie pacientových ťažkostí (mesiac - „od - do“)
2. obdobie kvitnutia vytestovaných druhov (v prípade peľu - či sa prekrýva s obdobím ťažkostí)
3. výskyt vytestovaných druhov v regióne a v prostredí, kde pacient žije
4. skrížená reaktivita alergénov - vybrať také, ktoré najviac zodpovedajú bodom 1-3

Posúdenie skrížene reagujúcich druhov a výber primárne senzibilizujúcich alergénov sú pri AIT polysenzibilizovaných pacientov rozhodujúce. Mnohé v teste pozitívne reakcie (prick, špecifické IgE) sú pozitívne nie preto, že ide o alergény,

ktoré pacienta senzibilizovali, ale preto, že skrížene reagujú s primárne senzibilizujúcimi alergénmi. Vybrať primárne senzibilizujúce alergény možno iba komparáciou vedeckých poznatkov o skrížene reagujúcich alergénoch s obdobím a výskytom pacientových ťažkostí a v prípade polinózy obdobím kvitnutia vytestovaných druhov a poznatkov o výskyte jednotlivých polinóznych druhov v danom regióne. Súčasne je potrebné poznať pacientove domáce (bytové) aj pracovné prostredie.

Všeobecné požiadavky kladené na pacienta treba pri rozhodovaní o AIT polysenzibilizovaného pacienta posúdiť prísnejšie ako u monovalentných pacientov (vek pacienta, dĺžka ochorenia). Vakcína by nemala obsahovať viac ako 3-4 druhy alergénov. V zmesi možno kombinovať iba alergény jednej skupiny. Znamená to, že sú možné kombinácie peľových alergénov, roztočových alergénov, alebo hubových alergénov, nie však peľu s roztočmi, roztočov s hubami a pod. Dôvodom je riziko znehodnotenia antigénnej štruktúry alergénov v zmesi, pretože mnohé roztočové a hubové alergény sú aktívne enzýmy. Pri neuvážaných kombináciách sa navyše vo vakcínach znižuje celkové množstvo relevantných (pacientových príčinných) alergénov, čím sa znižuje výsledný efekt liečby. Základnou požiadavkou pri indikácii zmiešanej vakcíny samozrejme je, že všetky alergény vybrané pre AIT sú pacientove príčinné alergény.

## Riziká AIT

AIT nie je liečbou bez rizika anafylaktickej a potenciálne aj fatálnej reakcie. Fatálne následky AIT sa podrobili prísnej retrospektívnej analýze. Zistilo sa, že AIT je riziková predovšetkým vtedy, ak sa používajú neštandardizované alergény

### Tabuľka 2.: Súčasná terminológia imunoterapie

- prípravky = Terapeutické vakcíny pre liečbu alergických chorôb
- alergénové extrakty = prípravky získané zo zvieracieho alebo rastlinného materiálu extrakciou pomocou rozpúšťadiel, obsahujú hlavné aj minoritné alergény, balastné látky
- terapeutická vakcína = biologický prípravok obsahujúci alergénový extrakt používaný pre imunoterapiu
- štandardizácia má zabezpečiť:
  - celkovú alergénovú účinnosť a silu
  - vyjadrenie biologickej účinnosti
  - obsah hlavných alergénov

### Tabuľka 1: História AIT

132 p.n.l.	pontský kráľ Mithridates Veľký v obave pred otravou si úspešne pridával jed v malých stúpajúcich dávkach do jedla - „mitridatizácia“ = I. hyposenzibilizácia!
1880	Blackley - neúspešný pokus o desenzibilizáciu aplikáciou peľu do abravadanej kože
1900	H. Curtis - p.o. hyposenzibilizácia polinózy (I. dokum. záznam o úspešnej alergénovej IT)
1903	Dunbar - „pollantin“ v liečbe polinózy = zvieracie antitoxínové protilátky vo forme masti a prášku
	Dunbar - aktívna parenterálna imunizácia peľovým extraktom (neúspech pre ťažké systémové reakcie)
1911	Noon - nasledoval Dunbarove pokusy - na tú dobu štandardizovaným peľovým extraktom (Noon units)
1914	Freeman - pokračoval v Noonovej práci a publikoval výsledky 3r. th. extraktom z peľu tráv
1915	Cooke - správa o úspešnej th. 100 polinotikov - termín desenzibilizácia
1922	Cooke - termín hyposenzibilizácia, mechanizmus stále neznámy, predpokladal sa vznik „antitoxínovej imunity“
1935	Cooke - objav blokujúcich protilátok
1940	Levelles - charakterizáciou blokujúcich PL ako odlišných od reagívnych PL od čias Cooke-a možno datovať široké využívanie tejto liečebnej metódy a osamostatnenie medicínskeho odboru alergológia
1968	Norman - špecifická imunoterapia. Po postupnom objavovaní mechanizmov účinku a poznaní, že účinnok je Ag. špecif., sa alergológia logicky včlenila do klinickej imunológie
1988	„EAACI Immunotherapy position paper“ - 1992 - revízia
1993	„Position Paper: Immunotherapy“ 1998 - WHO Position Paper: Alergénová imunoterapia: Terapeutické vakcíny pre alergické choroby

pochybného zloženia, neštandardné postupy (napr. rýchle protokoly) a ak sa vakcína nepodáva pod dohľadom odborníka alergológa-imunológa. Vyhradenie AIT iba do kompetencie algoimmunológa je dôležité z dvoch hľadísk:

- 1) odborník dokáže starostlivo posúdiť diagnózu alergie a indikáciu AIT (kautalita alergénu!)
- 2) odborník dokáže rozpoznať prvé prejavy prípadnej anafylaxie a podať adekvátnu protianafylaktickú liečbu.

Najčastejšou príčinou anafylaktickej reakcie sú omyly v dávkovaní (príliš veľká dávka, zámerna koncentrácie..), zámerna alergénov a použitie novej šarže (u neštandardizovaných alergénov).

Anafylaxia je častejšia u astmatikov ako u rinitikov. Vyše 90% závažných celkových alergických reakcií vzniká behom prvých 30 minút po podaní injekčnej vakcíny. Pri podaní adekvátnej antianafylaktickej liečby má celková reakcia vzniknutá po injekcii alergénu dobrú prognózu, zvykne rýchlo ustupovať.

Najvýznamnejšou prevenciou fatálnych následkov AIT je observácia pacienta 30 minút po podaní injekcie, u vybraných pacientov so zvýšeným rizikom anafylaxie aj dlhšie. Súhrn rizikových faktorov anafylaxie pri AIT podáva tabuľka 6.

Z hľadiska bezpečnosti AIT je veľmi dôležité poznať a rešpektovať kontraindikácie tejto liečby (pozri tab. 7). Na kontraindikácie musíme myslieť tak na sa

### Tabuľka 3: Predpokladané mechanizmy účinku AIT

1. primárne
  - a) redukcia špecifickej Th2 a reštitúcia špecifickej Th1 odpovede na antigén
  - b) ↑ proliferatívnej odpovede LyT/CD8+
  - c) ↓ proliferatívnej odpovede LyT/CD4+
  - d) ↑ produkcie IL12 APC (makrofágy, dendritové bunky)  
⇒ ↓ produkcie IL4, IL5  
⇒ ↑ produkcie IL2, IFN-gamma
2. sekundárne
  - a) tvorba blokujúcich protilátok: špecifické sérové IgG4, špecifické sérové IgG1 regulujúce syntézu IgE, špecifické slizničné IgA a IgA
  - b) sekrečné protilátky: pokles sekrečného IgE, vzostup sekrečného IgA
  - c) zmeny hladín IgE: počiatočný ↑ šp.IgE nasledovaný ↓, obmedzenie sezónnych ↑ šp.IgE, po rokoch AIT ↓ celkového IgE
  - d) eozinofily, neutrofilové: ↓ sezónneho presunu Eo do sliznic a sezónneho ↑ ECP, ↓ sezónneho vzostupu chemotaktickej aktivity Eo, Neu
  - e) mastocyty, histamín: ↓ aktivity mastocytov = ↓ uvoľňovanie histamínu, ↓ histamín uvoľňujúcich faktorov z mononukleárov



#### Tabuľka 4: Indikácie AIT

1. precitlivosť na jed blanokridleho hmyzu = absolútna indikácia (jediná kauzálna a efektívna liečba anafylaxie spôsobenej bodnutím)
2. inhalačná precitlivosť
  - jediná kauz. liečba inhal. alergie
  - redukuje symptómy a medikáciu pacientov s alergickou astmou a rinokonjunktivitídou
  - jediná liečba schopná ovplyvniť prirodzený priebeh alergickej choroby
3. potravinová precitlivosť = neštandardná indikácia (odp. iba za podmienok klinickej štúdie)
4. atopická dermatitída = nepotvrdená účinnosť (odp. iba ako klinické štúdie)
5. precitlivosť na lieky = iné mechanizmy - nie je obsahom WHO P.P.

#### Tabuľka 5: Indikácie AIT pri inhalačnej alergii - výber pacientov podľa WHO P.P.

1. všeobecné
  - jednoznačne IgE mediovaná choroba presne určeným alergénom
  - vek 5 r. - 50 r., choroba 5 r., obmedzený počet alergénov
  - nárast symptómov, prechod z rinitídy do astmy
2. alergická rinitída
  - farmaká nedost. kontrolujú symptómy
  - pacienti, ktorí nechcú užívať farmakoterapiu
  - farmakoterapia spôsobuje než. účinky
3. alergická astma
  - iba ľahká a stredne ťažká astma s FEV1 > 70% n.h., stabilizovaná farmakoterapiou
  - vyhýbanie sa alergénu a farmakoterapia nepostačujú
  - koincidencia astmy a rinitídy
  - pacienti, ktorí odmietajú dlhodobú farmakoterapiu
  - farmakoterapia má výrazné nežiaduce účinky

#### Tabuľka 6: AIT - rizikové faktory anafylaxie (podľa WHO P.P.)

- omyly pri dávkovaní, zámena alergénu
- symptomatická astma, exacerbácia astmy
- exacerbácia samotnej choroby
- vysoký stupeň hypersenzitivity (prick test, špecif.IgE)
- používanie beta-blokátorov
- injekcia z novej šarže

mom začiatku pri rozhodovaní o indikácii, ako aj behom liečby a v prípade zmeny stavu pacienta (pridružené iné ochorenie, exacerbácia samotného ochorenia, podstatná zmena prostredia pacienta a pod.). Gravidita a laktácia nie sú kontraindikáciou AIT. V prípade dobre tolerovanej AIT je možné v liečbe opatrne pokračovať aj v

tehotenstve či laktácii. Nie sú žiadne dôkazy o tom, že by podávaný alergén pri už prebiehajúcej AIT mohol senzibilizovať plod. Avšak vzhľadom k síce malému, ale predsa jestvujúcemu riziku anafylaxie AIT nezvykneme počas tehotenstva začínať.

#### Formy AIT (spôsoby podania)

Hoci história neinjekčnej AIT je staršia ako história injekčnej formy podávania alergénov, celkovo má injekčná (subkutánna) liečba väčšiu tradíciu. Dôvodom bola malá, alebo často aj žiadna účinnosť neinjekčnej AIT. Subkutánna AIT sa vo všeobecnosti, najmä pri použití štandardizovaných alergénov, dobre toleruje. U niektorých jedincov však v mieste vpíchu vznikajú induratívne reakcie na nosič alergénu (alumínium hydroxid, tyrozín). Väčšinou tieto granulómy v priebehu niekoľkých mesiacov miznú, avšak u niektorých pacientov pretrvávajú a liečbu je potrebné ukončiť.

Z tohoto dôvodu, ako aj vzhľadom k tomu, že isté riziko anafylaxie sa pri klasicky podávanej parenterálnej AIT nedá celkom vylúčiť, venuje sa v ostatných rokoch stále väčšia pozornosť neinjekčnej AIT. Lokálne aplikovaná AIT (perorálna, nosová, sublinguálna) sa až do 90. rokov 20. storočia nepovažovala za štandardnú metódu. Až v priebehu posledných dvoch dekád II. milénia sa táto liečba opäť dostala do centra pozornosti, k čomu prispelo niekoľko skutočností:

- výskyt závažných anafylaktických reakcií po subkutánnej AIT
- potreba podávania alergénových vakcín u detí mladších ako 10 rokov (v súvislosti s poznáním, že zavčasu podaná liečba je najúčinnnejšia a má aj preventívny účinok)
- výroba kvalitných štandardizovaných alergénov, ktoré umožnili podávanie vysokodávkovanej liečby (dávky a koncentrácie alergénov identické s dávkovaním subkutánnej AIT boli málo účinné alebo neúčinné)

V praxi sa osvedčili dve formy neinjekčnej AIT: sublinguálna (skratka SLIT z angl. Sublingual Immunotherapy) a nosová (skratka LNIT z angl. Local Nasal Immunotherapy).

#### Klinická účinnosť AIT

V súčasnosti sa nazhromaždil dostatok dôkazov o klinickej účinnosti AIT v liečbe alergickej rinitídy, konjunktivitídy, astmy a ich kombinácií. V nižšie uvedených metaanalýzach sa hodnotilo ovplyvnenie symptómov a spotreba medikácie.

Vo viacerých štúdiách s rinokonjunktivitídou sa sledovala aj odpoveď sliznice oka alebo nosa po provokácii alergénom, rešpektíve v prípade astmy sa hodnotili pľúcne funkcie a bronchiálna hyperreaktivita. Pochopiteľne, hodnotili sa iba dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie. Čo sa týka samotnej astmy, účinnosť AIT pri peľovej astme overila metaanalýza 17-tich štúdií. Štatisticky významné zlepšenie sa preukázalo v 65 % z nich (3). Pri podobnej metaanalýze astmy spôsobenej precitlivosťou na roztoče (19 prác) sa zistila štatisticky významná klinická účinnosť až v 80 % štúdií (1). Pri čistej alergickej rinitíde je účinnosť AIT ešte vyššia: metaanalýzou 28 štúdií polinózy sa zistil významný efekt v 80% prác (4), pri alergii na roztoče sa významné zlepšenie zistilo v 90% štúdií (1).

Za posledné roky sa z randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií nahromadil rad dôkazov aj o účinnosti neinjekčnej AIT pri liečbe respiračnej alergie (6, 11, 15). Pri tejto forme AIT sa doteraz nezaznamenali žiadne anafylaktické reakcie. SLIT a LNIT sa veľmi dobre tolerujú. Mierne reakcie (gastrointestinálne problémy, lokálna reakcia v mieste podania, urtika) sú vzácne. V prípade ich výskytu, podobne ako pri opuchovej lokálnej reakcii pri subkutánnej liečbe, stačí zníženie nasledujúcej dávky.

Efekt neinjekčnej liečby sa preukázal nie iba pri alergickej rinokonjunktivitíde, ale aj pri prieduškovvej astme. Pozoruhodná je dvojito-zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s 85 pacientmi s celoročnou roztočovou astmou. V tejto štúdií so sublinguálne podávaným alergénom sa potvrdila tak bezpečnosť, ako aj účinnosť SLIT. Po 24 mesiacoch liečby sa v aktívne liečenej skupine zistilo významné zlepšenie pľúcnych funkcií (FEV1, ranný aj večerný PEF), zníženie denných symptómov astmy, pokles spotreby inhalačných kortikosteroidov a beta 2-mimetík, pokles bronchiálnej hyperreaktivity a v neposlednom rade aj zlepšenie kvality života (6). Výskyt nežiadúcich účinkov sa medzi placebovou a aktívne liečenou skupinou nelíšil. Vzhľadom k tomu, že astmatici tvoria pri klasickej subkutánnej AIT skupinu so zvýšeným rizikom anafylaxie, je možnosť SLIT pri alergickej astme veľmi zaujímavá a perspektívna. Najmä u zavčasu zachytených mladých astmatikov, u ktorých zohráva IgE mechanizmus rozhodujúcu úlohu a ochorenie sa ešte iba vyvíja (mechanizmy alergického zápalu nie sú „zafixované“), ide o liečbu s potenciálom priaznivo ovplyvniť ďalší vývoj choroby.

#### Záver

Alergénová imunoterapia sa od farmakoterapie líši najmä kauzalitou a potenciálom priaznivo ovplyvniť prirodzený vývoj choroby atopika. Toto výnimočné postavenie medzi liečebnými postupmi jej dáva „reálnu šancu prežiť“ aj v III. tisícročí. Je dokonca predpoklad, že s rozvojom poznania o epitopoch alergénov a im zodpovedajúcich štruktúrach na imunokompetentných bunkách a s rozvojom rekombinantnej prípravy alergénov sa táto liečebná metóda bude ešte ďalej rozvíjať. AIT sa so súčasne (celoročne alebo sezónne) podávanou farmakoterapiou vôbec nevyklučuje, práve naopak, vhodne sa dopĺňajú. Z viacerých klinických štúdií vyplýva, že najoptimálnejšie výsledky v zmysle priaznivého ovplyvnenia kvality pacientovho života sa dosahujú pri kombinácii farmakoterapie, alergénovej imunoterapie a preventívnych opatrení zameraných na elimináciu alergénu z pacientovho prostredia.

#### Zhrnutie (podľa WHO Position Paper)

1. liečba alergickej choroby sa zakladá na:
  - vyhýbaní sa (odstránení) alebo znížení expozície alergénu
  - farmakoterapii
  - edukácii pacienta
  - AIT, ktorá by sa mala realizovať iba súčasne s predošlými bodmi s cieľom dosiahnuť stav bez symptómov
2. AIT je podávanie postupne stúpajúceho množstva alergénu precitlivenému jedincovi za účelom dosiahnutia dávky, ktorá je efektívna pri oslabení (ústupe) symptómov vyvolaných kontaktom s kauzálnym alergénom
3. odpoveď na AIT je špecifická pre použité antigén
4. AIT je indikovaná iba tam, kde sa dokázala precitlivosť (špec.IgE) na klinicky relevantný alergén, alergénom, ktoré nekorelujú s pacientovou precitlivosťou sa treba vyhnúť
5. indikácia závisí od toho, ako je efektívna
  - farmakoterapia
  - eradikácia / zníženie alergénu
6. AIT môže predpísať a podávať len lekár trévaný v odbore alergológia - klinická imunológia
7. ten, kto podáva AIT, má poznať lokálnu aerobiológiu a expozíciu pacienta v mieste jeho bydliska a na pracovisku
8. kvalita alergénového prípravku je rozhodujúca pri diagnostike aj terapii., ak je to možné, treba používať iba štandardizované vakcíny známej potencie

#### Tabuľka 7: Kontraindikácie AIT

1. stavy pri ktorých by sa nemala indikovať/podávať AIT
  - akútne a chronické infekcie
  - závažné interné choroby (kardiorespiračná insuficiencia, tyreotoxikóza, závažná pečenevá a obličková insuficiencia, nevyrovnaný diabetes mellitus
  - poruchy krvotvorby
  - ťažká atopická dermatitída
  - polyvalentná senzibilizácia (podľa názoru autora článku iba relatívna kontraindikácia, treba zvažovať individ.)
2. relatívne kontraindikácie
  - závažné imunopatologické stavy a imunodeficit
  - malignity
  - závažné psychosociálne poruchy
  - terapia beta-blokátormi, vrátane topickej
  - nedostatočná spolupráca pacienta
  - ťažká astma nekontrolovaná farmakoterapiou a/alebo ireverzibilná obštrukcia (FEV1 <70%)
  - závažné kardiovaskulárne ochorenie, pri ktorom je rizikové podanie adrenalínu
  - deti pod 5 rokov (výnimka - precitlivosť na jed hmyzu)

- (s neprekročenu dobou použiteľnosti)
9. používanie dobre charakterizovaných a štandardizovaných vakcín umožnilo definovať pri mnohých alergénoch optimálnu udržiavaciu dávku v rozsahu 5 - 20 mcg hlavného alergénu na 1 injekciu (s týmito dávkami koreluje terapeutický efekt)
10. hlavným rizikom pri AIT je anafylaxia, preto sa AIT môže podávať iba pod dohľadom trévaného odborného lekára, ktorý dokáže rozlíšiť skoré príznaky anafylaxie a podať príslušnú záchrannú liečbu
11. kontrolované štúdie ukázali, že AIT je efektívnou liečbou pre pacientov s alergickou rinitídou a/alebo konjunktivitídou, alergickou astmou a alergiou na bodnutie hmyzom
12. optimálnu dobu podávania stále nepoznáme, odporúča sa 3 - 5 rokov, tam, kde sme dosiahli dobrú odpoveď, treba rozhodnutie o ukončení vakcinácie zväziť individuálne

#### Literatúra:

1. Bessot, J. C.: Désensibilisation spécifique: Bilan dans différentes pathologies allergiques. Rev Fr Allergol 1994, 34, 6, 501-514.
2. Blackley, C. H.: Hay fever, its causes, treatment and effective prevention. balliere, London, 1880 .
3. Bousquet, J. et al: Specific immunotherapy in asthma: Is it effective? J Allergy Clin Immunol 1994, 94, 1-10.
4. Bousquet, J.: Specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. ACI International 1996, 8, 3, 145-150.
5. Bousquet, J. et al.: WHO Position Paper - Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998, 53, 44, Supplement, 1-42.
6. Bousquet, J. et al.: Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double blind, placebo-controlled study. Allergy 1999, 54, 249-260.
7. Curtis, H.: The immunizing cure of hay fever. Med. News 74, 16, 1900.
8. Durham, S. R.: New concepts of the mechanism of allergen specific immunotherapy. In: Basomba, A. , Sastre, J. eds. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology, Madrid 1995, Proceedings I, p. 701, Monduzzi, Bologna 1995.
9. Freeman, J.: Vaccination against hay fever, report of results during the first three years. Lancet i, p. 1178, 1914.
10. Giovanis C.: Mithridates. In Kyriakidis, B. (Ed), Giovanis Encyklopedia, vol. 9, p. 292, Athens, 1977.
11. Kaliner, M.: Allergy care in the next millenium: Guidelines for the specialty. J Allergy Clin Immunol 1999, 99, p. 729.
12. Mallng, H. J. et al: Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 1993, 48, Suppl. 14, 9-35.
13. Mallng, H. J.: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. Allergy 1998, 53, 461-472.
14. Noon, L.: Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet I, 1911, p. 1572.
15. Passalacqua, G. et al: Considerations about oral and sublingual immunotherapy. ACI International 1996, 8, 1, 25-27.
16. WHO Position Paper - Alergénová imunoterapia: terapeutické vakcíny pre alergické choroby. Klinická imunológia a alergológia, Supplementum 1999.



# ATROVENT

## Exacerbace

### chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)

J. Musil

SK TRN IPVZ Praha, přednosta: doc. MUDr. P. Zatloukal, CSc.

#### Definice:

Exacerbací CHOPN se rozumí zhoršení předchozího stabilního stavu (1).

#### Mortalita:

Mortalita u hospitalizovaných je přibližně 10%, do jednoho roku po těžké exacerbaci vyžadující hospitalizaci umírá 40% nemocných (2-5). Dle některých autorů dosahuje mortalita hospitalizovaných nemocných pro exacerbaci CHOPN až 14%, což je více než je současná úmrtnost na infarkt myokardu (4).

#### Příznaky:

- zhoršení hnisavého charakteru sputa
- zvýšení objemu sputa
- zhoršení dušnosti
- zhoršení sípání
- pocit sevřeného hrudníku
- retence tekutin

Exacerbace je buď prvním projevem nemoci, nebo postihuje nemocného, který již má stanovenou diagnózu (6).

#### Diferenciální diagnostika:

- pneumonie
- pneumotorax
- levostranné srdeční selhání
- plicní embolie
- karcinom plic
- obstrukce horních dýchacích cest

#### Příčiny exacerbace:

- bakteriální nebo virová infekce
- neinfekční příčiny (inhalace dráždivých látek, aspirace, nesprávné podání kyslíku a některých léků hypnotika, trankvilizéry, diuretika, neselektivní beta blokátory, deriváty morfia)

Uvádí se, že nelze přibližně u třetiny hospitalizovaných stanovit příčinu exacerbace (2). U více než poloviny je příčinou exacerbace infekce tracheobronchiálního stromu (7,8), z nichž jedna třetina je

virových (9). Po stanovení diagnózy exacerbace CHOPN se musí lékař rozhodnout, zda bude nemocného léčit ambulantně, nebo zda je nutné odeslat ho do nemocnice.

#### Indikace k hospitaliz. nemocného (10):

- Závažné nebo nově vzniklé obtíže (např. náhlý začátek klidové dušnosti)
- Nově vzniklé fyzikální známky (např. cyanóza, periferní otoky)
- Chybí odpověď na ambulantně zahájenou léčbu
- Polymorbidita
- Nově vzniklé arytmie
- Diagnostické nejasnosti
- Vyšší věk
- Nedostatečná domácí podpora a pomoc při léčbě

#### Indikace k hospitalizaci na jednotce intenzivní péče:

- Těžká dušnost, která neodpovídá dostatečně na počáteční akutní léčbu
- Zmatenost, letargie, kóma
- Perzistující nebo zhoršující se hypoxémie (<6,7 kPa) přes podávání kyslíku, a/nebo těžká/zhoršující se hyperkapnie (>9,3 kPa), a/nebo těžká/zhoršující se respirační acidóza (pH < 7,3 kPa)

#### Zásady ambulantní léčby (11):

1. Zvýšení dávky bronchodilatancia nebo kombinace s bronchodilatanciem, působícím jiným mechanismem (nutno zkontrolovat, zda technika inhalace je správná a inhalační zařízení je funkční). V případě nutnosti léčby velkými dávkami se doporučuje podávat roztoky nebulizací. Po stabilizaci stavu se opět přechází na léčbu dávkovanými aerosoly nebo práškovými formami.
2. Antibiotická léčba, jestliže jsou přítomny alespoň dva z následujících příznaků:
  - zvýšení dušnosti
  - zvýšení množství sputa
  - změna charakteru sputa na hnisavý
3. Perorální kortikosteroidy mohou být podány při léčbě lehké exacerbace, jestliže:

- nemocný již perorální kortikosteroidy užívá
- perorální kortikosteroidy byly dříve v léčbě exacerbace použity s prokazatelně dobrým účinkem
- byla podána kombinovaná bronchodilatační léčba s využitím maximálních dávek léků a přesto nedošlo ke zmírnění obstrukce

Bylo prokázáno, že perorálně nebo parenterálně podané kortikosteroidy významně urychlují návrat plicních funkcí a zlepšují výměnu plynů. Snižují též počet selhání léčby i relapsů (12,13). Optimální dávka, která by měla být podávána, není známa. Vzhledem k tomu, že vyšší dávky jsou spojeny s významným rizikem nežádoucích účinků, je denní dávka 30-40 mg prednisolonu podávaná po dobu 10-14 dnů rozumným kompromisem mezi účinností a bezpečností. Prolongovaná léčba není účinnější, ale naopak zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Po prodělané exacerbaci je nutno upravit léčbu.

#### Antibiotická léčba

Cílem antibiotické léčby je zkrátit trvání exacerbace a zabránit zhoršení u nemocného s minimální respirační rezervou. Určení bakteriologického agens, které je příčinou exacerbace, není snadné. Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae a Branhamella catarrhalis často kolonizují dýchací cesty u nemocných s CHOPN. Proto je možno prokázat je ve sputu i mimo exacerbaci CHOPN.

Mnoho kmenů H. influenzae je rezistentních na ampicillin/amoxycillin, neboť produkují beta-laktamázu. Proto by měla být jako lék první volby podána následující antibiotika:

- amoxycillin s kyselinou klavulanovou (Augmentin)
- erytromycin nebo jiné makrolidy (claritromycin, azithromycin)
- cefalosporiny (např. cefaclor, cefuroxim)
- tetracyklin (např. doxycyklin)

Antibiotická kúra by měla trvat 10-14 dní. Při podání claritromycinu a azithromycinu se považuje za dostatečnou terapii trvající 3 dny.

Při špatné odpovědi na léčbu je nutná změna antibiotika obvykle za jedno z novějších širokospektrých antibiotik, jako je např. claritromycin, jestliže jím nebyl nemocný již léčen.

#### Zajištění převozu do nemocnice (14):

1. Podávat kyslík o nízkých průtocích (02 brýlemi s průtokem 1-3 l/min)



2. Nebulizace krátkodobě působících b2-mimetik (např. salbutamol 5 mg, terbutalin 10 mg, fenoterol 1 mg) nebo anticholinergik (ipratropium bromid 0,5 mg) nebo kombinovaná léčba (např. Berodual 0,5-1,0 ml)
3. Kortikosteroidy parenterálně (např. hydrocortison 200 mg nebo metylprednisolon 80 mg). Při nemožnosti aplikace podat kortikosteroidy perorálně (např. Prednison 30 mg)
4. Teofylin parenterálně pouze při nemožnosti provádění nebulizační léčby (a pouze v případech, že nemocný není již léčen teofylinovými léky)

#### Zásady nemocniční léčby (6, 15):

1. Podávání kyslíku ( $24-28\% = 1-2\text{ l/min}$  kyslíkovými brýlemi), snahou je docílit minimálně  $\text{PaO}_2 > 6,6\text{ kPa}$ , lépe  $> 8\text{ kPa}$ , bez poklesu  $\text{pH} < 7,26$ . Kontrola krevních plynů má být provedena za 1h po zahájení léčby.
2. Bronchodilatancia (např. salbutamol 2,5-5 mg, ipratropium bromid 0,5 mg nebo kombinovaná léčba Beroduaem 0,5 ml) by měla být podána nebulizací po 4-6 hodinách. Léčba by měla trvat 24-48h. Pokud se stav nemocného nelepší, měl by být podán aminophyllin intravenózně (0,5 mg/kg/h).
3. Kortikosteroidy parenterálně po 6 hodinách (hydrocortison 200 mg nebo metylprednisolon 40-80 mg)
4. Antibiotika jsou indikována podle zásad uvedených pro ambulantní léčbu
5. Diuretika by měla být podána při projevech dekompenzovaného cor pulmonale
6. Jestliže se stav nemocného horší, je indikováno provedení neinvazivní ventilační podpory. Bylo prokázáno, že tato metoda zlepšuje hodnoty krevních plynů a pH, snižuje nemocniční mortalitu a potřebu invazivní ventilace. Rovněž zkracuje délku hospitalizace (10,16).
7. Další léčba, která může být použita v nemocnici, zahrnuje:
  - vyvážený příjem tekutin
  - zajištění nutrice
  - nízkomolekulární heparin by měl být zvážen u nehybných, polycytémických nebo dehydratovaných nemocných s nebo bez anamnézy tromboembolického onemocnění
8. Zahájení umělé plicní ventilace je indikováno při přítomnosti kteréhokoli z následujících kritérií:
  - Těžká dušnost s užitím pomocných svalů nebo paradoxní dýchací pohyby
  - Dechová frekvence  $> 35$  za minutu

- Život ohrožující hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 5,3\text{ kPa}$  nebo  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ )
- Těžká acidóza ( $\text{pH} < 7,25$ ) a hyperkapnie ( $\text{PaCO}_2 > 8\text{ kPa}$ )
- Zástava dechu
- Somnolence, zhoršený stav vědomí
- Kardiovaskulární komplikace (hypotenze, šok, srdeční selhání)
- Jiné komplikace (metabolické poruchy, sepe, pneumonie, embolie plicní, barotrauma, velký pleurální výpotek)
- Kontraindikace k provedení neinvazivní ventilační podpory nebo její selhání

#### Kritéria pro propuštění nemocných s akutní exacerbací CHOPN

- Inhalační beta- mimitika nejsou nutná dříve než po 4 hodinách
- Nemocný, který byl mobilní, je schopen chůze po místnosti
- Nemocný je schopen jíst a spát bez časového buzení pro dušnost
- Nemocný byl klinicky stabilní po 12-24 h
- Arteriální krevní plyny byly stabilní po 12-24 h
- Nemocný rozumí správnému užití medikace
- Bylo zajištěno sledování a domácí péče (např. návštěvy sestry, léčba kyslíkem)

#### Literatura:

1. The COPD Guidelines Group of the Standarts of Care Comittee of the BTS: BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax, 52, 1997, Suppl. 5, s. 1-28.
2. Connors A.F. et al.: Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 154, 1996, s.959-67
3. Kong G.K. et al: Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. Chest, 111, 1997, s.89-94
4. Fuso L. et al.: Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med, 98, 1995, s.272-277
5. Seneff M.G. et al.: Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive disease. JAMA,

274, 1995, 1852-1857

6. Vondra V. et al.: Péče o nemocné chronickou obstrukční plicní nemocí v české republice. Jalna, Praha, 1996, 176 s.
7. Wilson R.: The role of infection in COPD. Chest, 113, 1998 (Suppl.4), s. 242S-248S
8. Soler N. et al.: Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med, 157, 1998, s.1498-1505
9. Smith C.B. et al.: Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Infect Dis, 141, 1980, s. 271-280
10. Global Obstructive Lung Disease Initiative: COPD guidelines- v tisku
11. Barnes P.J.: Managing chronic obstructive pulmonary disease. Science Press Limited, London, 1999, 80s
12. Davies L. et al.: Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet, 354, 1999, s. 456-460
13. Niewohner D.E. et al.: Effect of systemic glucocorticosteroids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 340, 1999, s. 1941- 1947
14. Musil J. et al.: Pneumologie (příručka pro praktické lékaře). Galén, Praha , 2000, 147s
15. Siafakas, A M. et al.: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J., 8, 1995, s. 1398-1420
16. Musil J. et al.: Význam neinvazivní ventilační podpory při léčbě těžké exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci ( CHOPN ). Anest. Neodkl. Péče, 9, 1998, s.121-124.

# Naše zkušenosti s léčbou CHOCHP

J. Červencová

Oddelenie TaRCH NsP Čadca, riaditeľ: MUDr. Jozef Valko

**Súhrn:** Práca je zameraná na analýzu liečby CHOCHP na úrovni ambulantnej starostlivosti so zhodnotením uplatňovania moderného manažmentu v praxi. Do obdobia hospitalizácie na TaRCH oddelení bol liekom prvej voľby krátkodobý pôsobiaci teofylín, na druhom mieste teofylín s dlhodobším účinkom. Po preliečení exacerbácie ochorenia na TaRCH oddelení a nastavení na dlhodobú bronchodilatačnú liečbu bol súčasťou liečby u všetkých pacientov zo súboru inhalačný bronchodilatačný preparát, u väčšiny pacientov v kombinácii s perorálnymi metylxantínmi s pomalým uvoľňovaním. Pri sledovaní dodržiavania odporúčanej liečby dochádza k neadekvátnej zmene nezodpovedajúcej zásadám manažmentu u 11 pacientov (42 %), do liečby je u 5 pacientov znovu zaradený krátkodobý pôsobiaci teofylín. Výsledky poukazujú na pretrvávanie tradičných prístupov v liečbe tohoto ochorenia a nedodržiavanie liečby odporúčanej špecializovaným oddelením.

**Kľúčové slová:** CHOCHP, moderný manažment, liečba v praxi, krátkodobý pôsobiaci teofylín, inhalačné bronchodilatancia

**Abstract:** The study is aimed at analysis of the treatment of COPD on an out-patient level with evaluation of implementation of modern management in practice. Until hospitalization at the TB department the first choice-drug was short-acting theophylline, the second choice-drug was slow-release theophylline. After treatment of exacerbation at an in-patient department and set-up to long-term bronchodilation therapy an inhalatory bronchodilatory drug became part of treatment of all patients in the group, in majority of them in combination with oral slow-release xanthines. At follow-up inadequate change not compatible with principles of modern management occurs in 11 patients (42%), a short-acting theophylline has been implemented again in 5 patients. Results indicate persistence of traditional attitudes to the treatment of this disease and non-compliance with the treatment recommended by the specialized department.

**Key words:** COPD, management, therapy in practice, short-acting theophylline, inhaled bronchodilators,

#### Úvod

Nové poznatky v patogenéze chronickej obštr. choroby pľúc (CHOCHP), neustály vývoj nových liekov, vypracovanie národných smerníc, ktoré zahŕňajú zásady súčasného manažmentu, významne ovplyvnili prístupy k liečbe. Dôležitým faktorom v dlhodobom manažmente CHOCHP je užívanie bronchodilancií, v súčasnosti sa vo všeobecnosti uprednostňujú inhalačné formy pre ich bezpečný účinok (1-7). Rôzne štúdie poukazujú na efektívnosť perorálnych foriem xantínových preparátov, avšak v krajinách, kde sú dostupné inhalačné formy liekov, by mali byť xantíny považované za lieky druhej línie, svoju úlo-

hu však majú v liečbe pokročilého štádia ťažkej CHOCHP (4). Obsolentné krátko-účinkujúce teofylíny sú v modernej liečbe nahradené prípravkami s postupným a kontrolovaným uvoľňovaním, u ktorých je zabezpečený stabilnejší účinok v rámci nevhodného úzkeho terapeutického rozsahu teofylínov (5). Pre získanie priaznivého efektu moderného manažmentu ochorenia je podstatné jeho akceptovanie a používanie v rutínnej praxi.

#### Cieľ práce

Cieľom práce bola analýza súčasnej liečby CHOCHP na úrovni ambulantnej starostlivosti vo vybratom regióne a zhod-

notenie dodržiavania liečby po nastavení pacientov počas hospitalizácie na TaRCH oddelení.

#### Metodika

V práci je spracovaný súbor 26 pacientov s CHOCHP hospitalizovaných na TaRCH oddelení v NsP Čadca v období 9 mesiacov (júl 1999 - marec 2000). V súbore bola sledovaná liečba pacientov pred hospitalizáciou, liečba použitá počas hospitalizácie na TaRCH oddelení pri exacerbácii ochorenia, liečba odporúčaná pri dimisii a dodržiavanie tejto liečby počas následnej ambulantnej starostlivosti. Údaje o aktuálnej liečbe pacientov boli získané pri kontrolnom vyšetrení realizovanom s určitým časovým odstupom po dimisii. Dôraz bol kladený na porovnanie aktuálnej liečby s liečbou odporúčanou špecializovaným oddelením. Podrobne boli zachytené realizované zmeny v liečbe zo strany lekára i pacienta, ich príčiny, charakter, rozsah a časová súvislosť.

#### Súbor

V priebehu sledovaných 9 mesiacov bolo na TaRCH NsP v Čadci hospitalizovaných celkovo 306 pacientov, z toho 80 pacientov (26%) s diagnózou chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Pre pozorovanie boli vybratí pacienti, ktorí boli hospitalizovaní na TaRCH oddelení po prvýkrát a do obdobia hospitalizácie neboli nastavení na dlhodobú bronchodilatačnú liečbu podľa moderného manažmentu s uprednostnením inhalačnej formy aplikácie. Výber pacientov zachytáva graf č. 1, zo sledovania boli vyradení pacienti s adekvátnou liečbou pred hospitalizáciou, pacienti nedostatočne spolupracujúci počas hospitalizácie, pacienti, ktorí odmietali pokračovať v inhalačnej liečbe po dimisii a pacienti so zlým celkovým stavom. Ku kontrole sa dostavilo 26 pacientov, ktorí boli zaradení do súboru.

Súbor tvorí 15 mužov a 11 žien (tab. č. 1). Priemerný vek bol u mužov 68 rokov, u žien 71 rokov. Pri rozložení pacientov podľa decénií (graf č. 2) najpočetnejšie skupiny boli v intervale 60-70 a 70-80 rokov, v mladších vekových skupinách prevládali muži..

#### Výsledky

Liečba pacientov pred hospitalizáciou: podľa zdravotnej dokumentácie z celého súboru 26 pacientov vyžadovalo liečbu 19 pacientov, z toho 9 pacientov bolo liečených intermitentne pri zvyraznení ťažkostí a 10 pacientov bolo liečených pra-



videlne a dlhodobo. Prehľad použitej liečby je uvedený v tabuľke č. 2.

V liečbe bola jednoznačne uprednostňovaná preskripcia krátkodobo pôsobiaceho teofylínu Syntophyllinu, a to v monoterapii u 8 pacientov, u 3 pacientov v kombinácii s inhaláčnym bronchodiláčnym preparátom (Ventolin, Berodual). Spolu bolo liečených krátkodobo pôsobiacim teofylínom 11 pacientov, čo predstavuje zo skupiny 19 pacientov vyžadujúcich liečbu 58% (graf č. 3).

Druhú, menej početnejšiu skupinu tvorili pacienti liečení teofylínmi v retardovanej forme (7 pacientov), preparát Spophyllin užívalo 5 pacientov, preparát Euphyllin 2 pacienti. U jedného pacienta bol použitý v monoterapii inhaláčny bronchodiláčny preparát Ventolin.

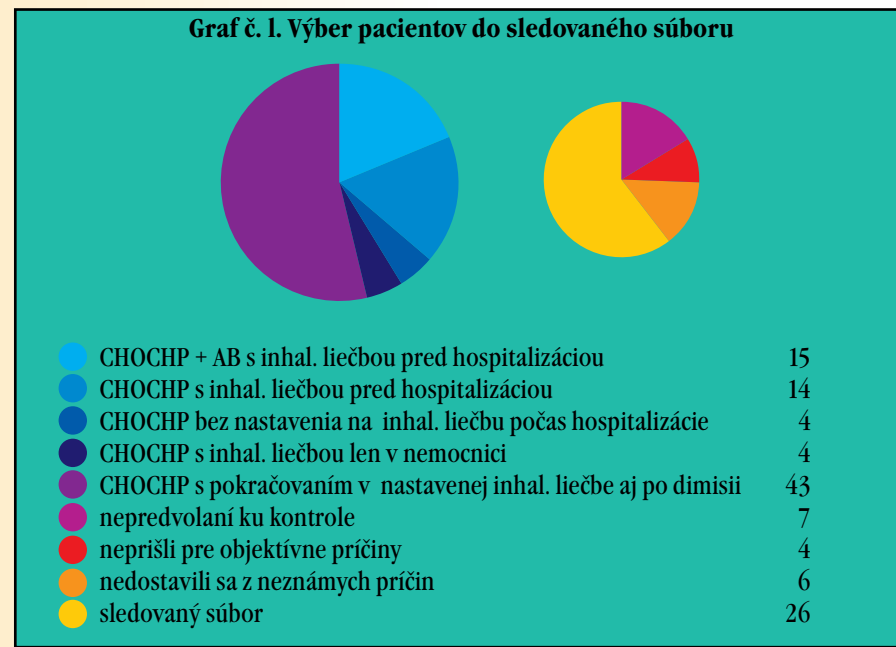
#### Liečba CHOCHP počas hospitalizácie

Pri liečbe pacientov s exacerbáciou CHOCHP boli v súlade s odporúčanými algoritmi (1,6,7,8) podávané bronchodilatačiami, kortikosteroidy, antibiotiká, oxygenoterapia, mukolytiká a ďalšie symptomatické lieky. Pri bronchodilatačnej liečbe bola jednoznačne preferovaná inhaláčna forma aplikácie, liekom prvej voľby boli anticholinergiká. Pri nedostatočnom efekte boli pridávané beta-2-sympatikomimetiká a teofylíny s dlhodobším účinkom podľa dostupnosti na oddelení (graf č. 4, 5). Liečba kortikosteroidmi je uvedená v tabuľke č. 3.

Zhodnotenie efektu liečby zo strany pacienta i lekára uvádza tabuľka č. 4. U väčšiny pacientov došlo k ústupu alebo zmierneniu kašľa, dýchavice, posluchového nálezu. Pri hodnotení stupňa obštrukčnej ventiláčnej poruchy (OVP) došlo k zlepšeniu u 17 pacientov, u 9 pacientov pretrvával rovnaký stupeň OVP. Podľa grafu č. 6. dochádza k zmierneniu obštrukcie najmä v skupine pacientov s ťažkou OVP a vzrastá počet pacientov s ľahkým stupňom OVP.

#### Liečba pacientov odporúč. pri dimisii

Pri dobrej tolerancii liečby, klinickým efektom, i preukazateľnom zmiernení obštrukcie bolo pacientom odporúčané pokračovať v nastavenej liečbe i po prepustení z hospitalizácie. Na grafe č. 7. je porovnaná liečba pacientov pred hospitalizáciou s liečbou odporúčanou pri dimisii. V popredí odporúčanej liečby sú inhaláčne bronchodilatačiami, došlo k prechodu z krátkodobo účinkujúcich teofylínov na teofylíny s dlhodobším účinkom.

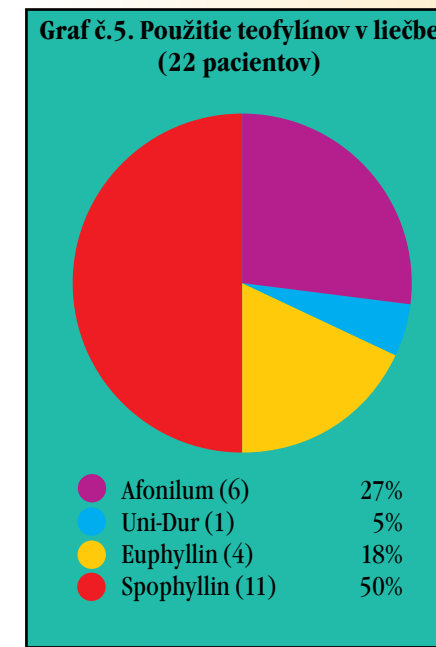
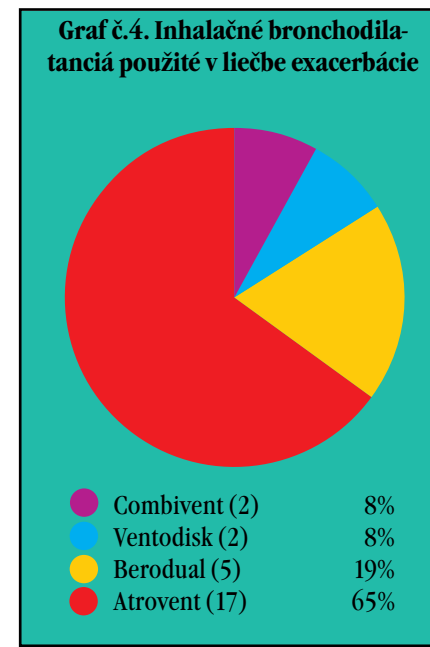
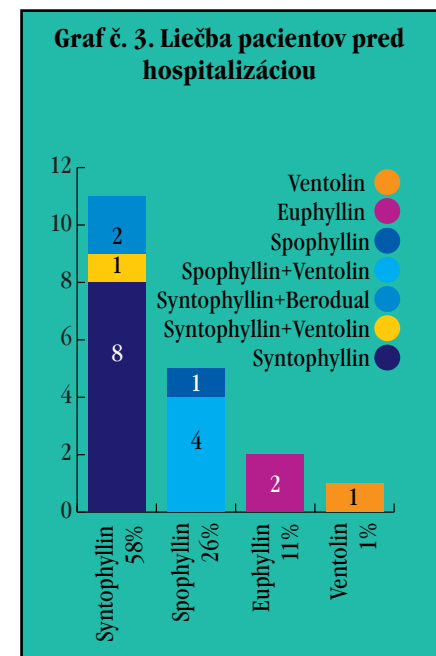
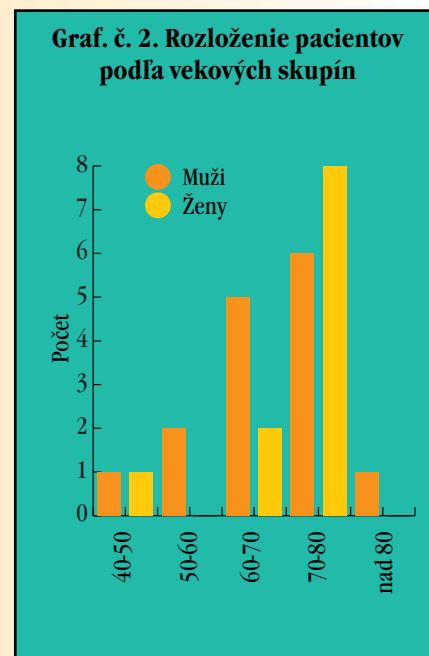


**Tab.č.1. Zloženie pacientov podľa pohlavia, veku, vekových skupín, fajčiari**

	Počet	Priem. vek	40-50	50-60	60-70	70-80	>80	Fajčiari
M	15	68	1	2	5	6	1	5
Ž	11	71	1	-	2	8	-	1
Spolu	26	69,6	2	2	7	14	1	6
v %	8%	8%	26%	54%	4%	23%		

**Tab.č.2. Liečba pacientov pred hospitalizáciou**

	Syntophyllin		Spophyllin	Spophyllin +Ventodisk	Euphyllin	Ventolin
	+Ventolin	+Berodual				
intermit. liečba (9)	2	1	1	2	1	1
dlhodobá liečba(10)	6	-	1	2	-	1
spolu (19)	8	1	2	4	1	2
teofylíny v %	(11 pacientov) 58%		(5 pacientov) 26%	(2 pac.) 11%	(1 pac.)	

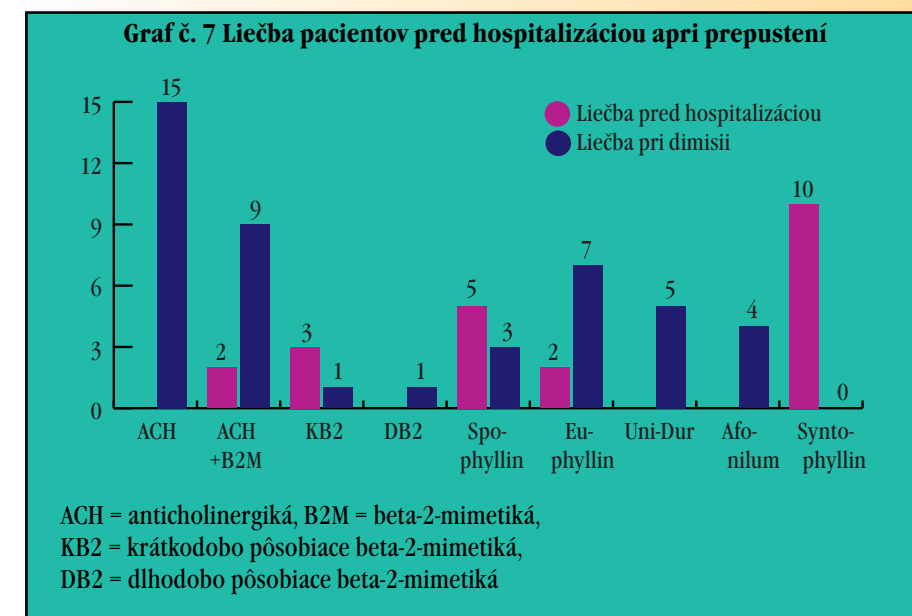
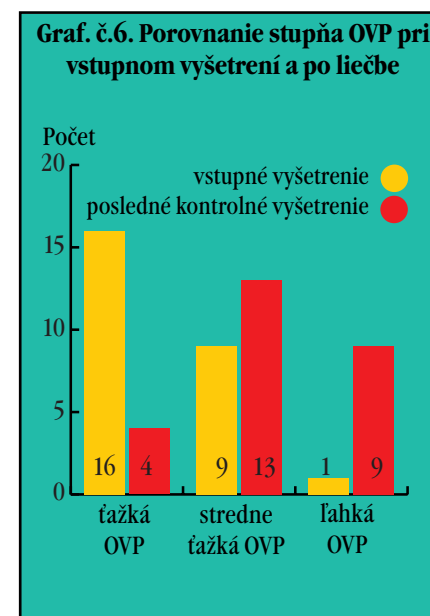


**Tab.č.3. Liečba kortikosteroidmi**

	kortikosteroidy parenterálne	kortikosteroidy perorálne	kortikosteroidy inhalačné	počet
úvod hospitalizácie	14	2	7	23
čist. zlepšenie stavu	-	10	13	23
podávaná liečba	HCA á 12 hod 100-200mg	Prednison 0,5 mg/kg/deň	Beclomethason do 1000 mcg /deň	

**Tab.č.4. Porovnanie výskytu klin. príznakov pri vstupnom vyšetrení a po liečbe**

Klinické príznaky	Pôv. stav	Stav po liečbe		
		ústup	zlepšenie	bez zmeny
Dyspnoe v klude (pacient)	16	12	3	1
Dyspnoe v klude (lekár)	23	22	1	-
Dyspnoe pri námahe (pacient)	6	1	4	1
Zvýraznený kašeľ	23	21	2	-
Posluchový nálezu (lekár)	22	14	7	1
Stupeň OVP	17	9		
FEV1%	19	7		



#### Liečba pacientov s CHOCHP pri kontrolnom vyšetrení

V spolupráci so spádovými ambulanciami TarCH boli pacienti predvolaní na kontrolné vyšetrenie na TarCH oddelení. Pri vyšetrení sa hodnotil klinický stav, posluchový nálezu, stupeň obštrukčnej ventiláčnej poruchy, tolerancia liečby, porovnávala sa aktuálne užívaná liečba s odporúčaniami pri dimisii. Časové rozmedzie od prepustenia z hospitalizácie po kontrolu sa pohybovalo v intervale 1-9 mesiacov (graf č. 8).

V tabuľke č. 5 sú zaznamenané výsledky vyšetrení. Zo súboru 26 pacientov 14 pacientov neudávalo zmenu klinického stavu, 5 pacienti udávali zmiernenie dýchavice, 7 pacienti sa sťažovali na zhoršenie dýchania v poslednom období (2 pacienti boli ambulantne liečení pre exacerbáciu ochorenia, 3 pacienti si sami zredukovali liečbu a 2 pacienti mali známky exacerbácie pri kontrole).

Pri hodnotení stupňa OVP bolo zaznamenané ďalšie zlepšenie u 5 pacientov, 13 pacientov bolo bez zmeny stupňa obštrukcie, u 8 pacientov bol nameraný ťažší stupeň OVP. Prehľad zmien stupňa OVP v celom sledovanom období zachytáva graf č. 9. Pri porovnaní výsledkov funkčného vyšetrenia pri kontrole oproti vyšetreniu pred dimisiou znovu vzrástol počet pacientov s ťažkou OVP, počet pacientov s ľahkou OVP sa výraznejšie nezmenil.

Podrobne bola analyzovaná aktuálna liečba pacientov, bola porovnávaná s odporúčaniami pri dimisii. V tabuľke č. 6 sú zaznamenané realizované zmeny v liečbe, pričom sú zachytené len také zmeny, ktoré nezodpovedali algoritmom moderného manažmentu ochorenia. K takejto zmene liečby došlo 5x zo strany pacienta a



6x zo strany všeobecného lekára, teda spolu u 11 pacientov (42%) došlo k neadekvátnej zmene liečby.

**Podľa rozsahu je zmena liečby diferencovaná na čiastočnú alebo úplnú.**

**Čiastočná zmena liečby (5 pacientov):**

- vynechanie inhalačných bronchodilatancií, ktoré boli podávané v kombinácii s perorálnymi metylxantínmi (4 pacienti)
- vynechanie inhalačných kortikosteroidov po využití 1 balenia u pacientky s CHOCHP v kombinácii s bronchiálnou astmou

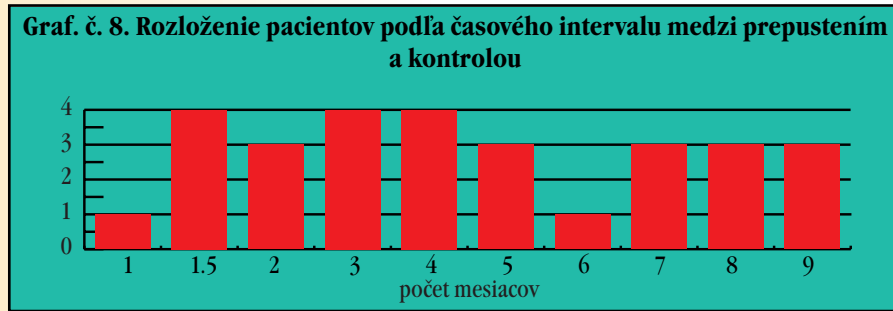
**Úplná zmena liečby (6 pacientov):**

- 2 pacienti, ktorí po využití 1 balenia lieky ďalej neužívali
- 4 pacienti, ktorí mali všeobecným lekárom predpísaný miesto teofylínu s riadeným uvoľňovaním krátkodobopôsobiaci teofylín Syntophyllin (2x na žiadosť pacienta) a inhalačné formy neboli ďalej súčasťou liečby

V tabuľke č. 6 sa ďalej uvádza porovnanie v predpisovaní liekov, pacienti navštevovali častejšie všeobecného lekára (14 pacientov z 20), k pneumológovi chodilo len 6 pacientov, ostatní neboli z tohto dôvodu ani zaradení do dispenzára. K zmene liečby došlo najmä po využití prvých balení odporučených liečiv (tab. č. 6, graf č. 10).

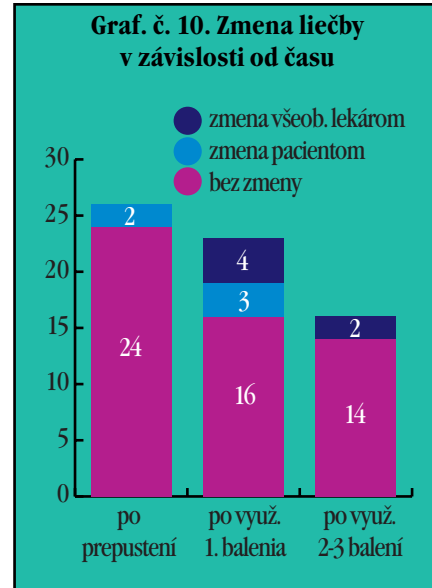
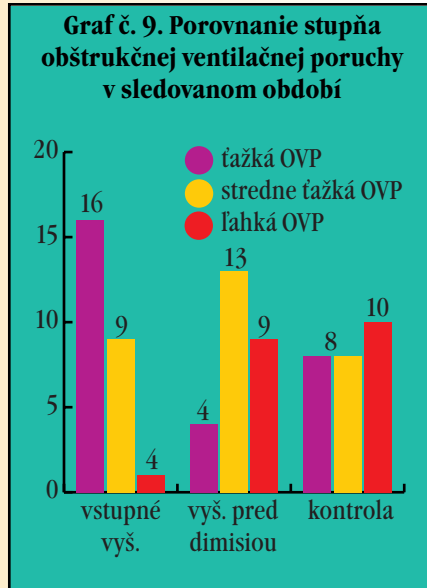
Príčiny zmeny liečby zo strany pacienta i všeobecného lekára sú zhrnuté v tabuľke č. 7. V tabuľke č. 8 je porovnaná skupina pacientov so zmenou liečby so skupinou pacientov bez zmeny liečby pri hodnotení klinického stavu zmeny stupňa obštrukčnej ventilačnej poruchy. Zo skupiny 7 pacientov so zhoršením dýchania je 5 pacientov v skupine so zmenou liečby, podobne klinické zlepšenie je zaznamenané prevažne u pacientov bez zmeny liečby. V skupine pacientov bez progresie obštrukcie prevažujú pacienti bez zmeny liečby. Uvedené výsledky naznačujú efektivitu dlhodobej bronchodilatačnej liečby chronickej obštrukčnej choroby pľúc podľa algoritmov súčasného manažmentu.

Pri hodnotení vývoja liečby v celom sledovanom období (graf č. 11). Možno pozorovať zreteľný nárast počtu pacientov používajúcich v liečbe inhalačné bronchodilatancia, z teofylínov postupne dominujú v liečbe progresívne liekové formy s riadeným uvoľňovaním účinnej látky. Rezervou však naďalej ostáva podávanie krátkodobopôsobiacich teofylínov, konkrétne prípravku Syntophyllin, ktorý jed-



**Tab.č.5. Výsledky kontrolného vyšetrenia**

	Bez zmeny	Zlepšenie	Zhoršenie
Dýchavica, kašeľ, expektorácia	14	5	7
Stupeň OVP	13	5	8



**Tab.č.6. Zaznamenaná zmena liečby**

Zaznamenaná zmena liečby	Pacient	Všeob. lekár	Pneumológ	Spolu
Čiastočná zmena liečby	po prepustení	2	-	5
	po využití 1. balenia	1	1	-
	po využití 2-3 balení	-	1	-
Úplná zmena liečby	po využití 1. balenia	2	3	6
	po využití 2-3 balení	-	1	-
Spolu zmena liečby	5	6	-	11
Predpis liečby bez zmeny	8	6	14	
Predpis liekov celkovo	14	6	20	

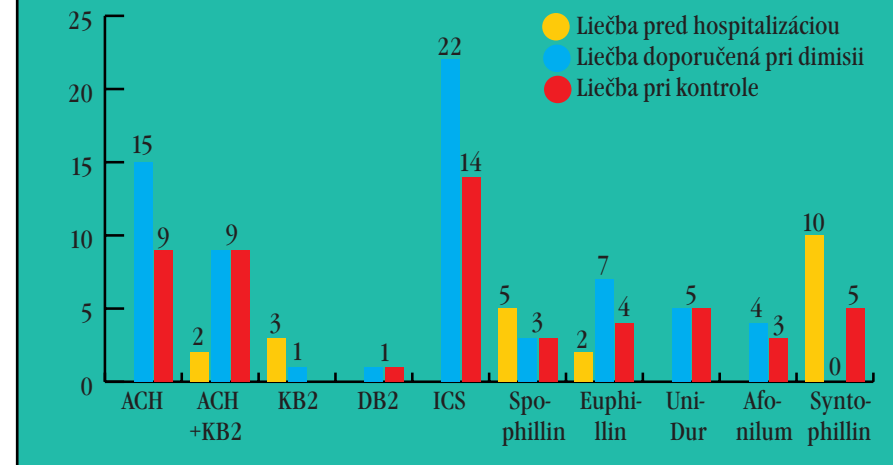
**Tab.č.7. Príčiny zmeny liečby**

Pacient	Všeobecný lekár
nepochopenie odporúčenej liečby	nesprávne informovaný pacient
4	1
čiastočná redukcia liekov na základe vlastného uváženia	predpis iného lieku (Syntophyllin)
4	3
nedôvera v účinnosť inhalačných foriem a preferovanie známych liekov (Syntophyllin)	redukcia liečby o inhalačné formy liečiv
2	5
ukončenie liečby po zlepšení stavu bez kontroly u lekára	pacient neodoslalý k spádovému pneumológovi podľa odporúčenia
2	12
liek nebol vybratý z lekárne	
1	

**Tab.č.8. Porovnanie klinického stavu a stupňa obštrukcie pacientov v súvislosti so zmenou liečby**

	Zhoršenie dýchavice	Stav bez zmeny	Klinické zlepšenie	Zhoršenie OVP	OVP bez zmeny	Zmiernenie OVP
Celkový počet	7	14	5	8	13	5
Pri zmene liečby (11)	5	5	1	4	4	3
Liečba bez zmeny (15)	2	9	4	4	9	2

**Graf. č. 11. Porovnanie liečby pred hospitalizáciou, odporúčanej liečby pri dimisii a aktuálnej liečby podľa kontroly**



noznačne dominoval v liečbe v predhospitalizačnej fáze, nebol súčasťou odporúčanej liečby pri dimisii a pri kontrolnom vyšetrení sa v liečbe znovu objavuje u 5 pacientov, čo predstavuje z celkového počtu 20 pacientov užívajúcich teofylínový prípravok 25%.

**Diskusia**

Chronická obštrukčná choroba pľúc patrí medzi vedúce príčiny morbidita a mortality vo svete. Je to ochorenie, ktoré okrem utrpenia pre choreho spôsobuje aj značnú ekonomickú záťaž pre neho samého, pre jeho rodinu i celú spoločnosť. Základným pilierom liečby sú bronchodilatancia s uprednostňovaním inhalačnej formy aplikácie. Liekom prvej voľby sú anticholinergiká, pri nedostatočnom účinku sa kombinujú s beta-2-sympatikomimetikami, v ďalšom kroku sa pridávajú inhalačné dlhooúčinkujúce beta-2-sympatikomimetiká alebo perorálne metylxantíny s kontrolovaným uvoľňovaním (9,10).

Podľa analýzy liečby pacientov pred hospitalizáciou mali dominantné postavenie v liečbe krátkodobopôsobiace teofylínové preparáty, a to u 11 z 19 pacien-

tov, ktorí vyžadovali liečbu (t.j. 58%), inhalačné bronchodilatancia boli použité len u 1 pacienta. Pri sledovaní dodržiavania odporúčanej liečby došlo u 11 pacientov k neadekvátnej zmene liečby, v popredí bolo vynechanie inhalačných foriem bronchodilatancií a pokračovanie v liečbe teofylínmi v monoterapii, z toho u 5 pacientov krátkodobopôsobiacimi preparátmi. Ich opätovný návrat do liečby svedčí o pretrvávajúcej obľúbenosti týchto liekov zo strany lekárov i pacientov, pričom dnes už prakticky chýba racionálna indikácia k takejto liečbe. Tento postup je dôkazom toho, že uplatnenie zásad moderného manažmentu v praxi ešte stále naráža na aplikáciu tradičných prístupov v liečbe.

**Z tejto práce vyplývajú závery:**

1. CHOCHP je ochorenie, ktoré je primárne liečené nesprávne, v popredí sú ešte stále krátkodobopôsobiace teofylíny, a sú rezervy v používaní inhalačných foriem bronchodilatancií
2. Po nastavení pacientov na správnu liečbu zo strany špecializovaného oddelenia sa liečba ďalej nedodržiava (42% pacientov zo súboru)

**Literatúra**

1. Krištúfek, P., Chovan, L.: Národné smernice pre diagnostiku a liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc v SR. Bratislava, SLS 1997, s.14.
2. Chovan, L.: Inovácia medzinárodných a národných smerníc pre optimálny manažment CHOCHP. In: Škola pneumológie a ftizeológie. Učebné texty pre postgraduálne štúdium. 2. Bratislava, Katedra TBC a resp. chorôb SPAM 2000, s. 25 - 26.
3. Krištúfek, P. Novšie poznatky v manažmente chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Zborník prednášok zo sympózia Serevent v modernej liečbe CHOCHP. IV. Bardejovské dni pneumológov a ftizeológov 28 - 29. máj 1998, s. 9 - 10.
4. Pauwels, R.A.: National and International Guidelines for COPD. Chest, 2000, 117, s. 20S-22S.
5. Krištúfek, P.: Chronická obštrukčná choroba pľúc na konci tisícročia - filozofia kombinovaných prípravkov, inovácie. Zborník prednášok zo sympózia Kombinované prípravky v liečbe bronchiálnej obštrukcie. V. Bardejovské dni pneumológov a ftizeológov 12.5.1999, s. 1 - 2.
6. Musil, J.: Léčba chronické obstrukční plicní nemoci 1. Praha, Grada Publishing 1999, s. 192.
7. Barnes, P.: Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London, Science Press Limited 1999, s. 80.
8. Musil, J.: Léčba exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci. In: Škola pneumológie a ftizeológie. Učebné texty pre postgraduálne štúdium. 2. Bratislava, Katedra TBC a resp. chorôb SPAM 2000, s. 26 - 27.
9. Chovan, L.: Miesto dlhodobopôsobiacich 2 sympatikomimetik v liečbe CHOCHP. Zborník zo sympózia Nové trendy v terapii CHOCHP. VI. Bardejovské dni pneumológov a ftizeológov, Bardejovské kúpele 18.5.2000.
10. Krištúfek, P. a kol.: Praktická respirológia a ftizeológia. 1. Martin, Osveta 2000, s. 262



# Kedy, prečo a ako využívať a interpretovať GAT

M. Švejnochová  
NÚTRCH, Bratislava, Pod. Biskupice  
riaditeľ: prof. MUDr. P. Krištúfek, CSc.

## GAT

Genetickými amplifikačnými testami (GAT) stanovujeme DNA/RNA mikroorganizmov,

## PRETO

sú mimoriadnym prínosom najmä pre diagnostiku ťažko kultivovateľných spécies.

Pôvodca tuberkulózy je v dôsledku svojej pomalej reprodukcie ideálnym objektom pre využitie molekulárno-biologických techník k jeho dôkazu. Národné referenčné centrum pre mykobakteriálne infekcie zabezpečuje rýchlu diagnostiku tuberkulózy od januára 1994 dvomi testami :

**AMPLICOR MT - stanovuje DNA M.tuberculosis komplexu** k namnoženiu cieľovej sekvencie DNA používa PCR (polymerázovú reťazovú reakciu) - technológia amplifikácie s PCR je s hybridizáciou a kolorimetrickou detekciou integrovaná v automatizovanom systéme COBAS AMPLICOR.

**MTD - stanovuje rRNA M. tuberculosis komplexu** k namnoženiu cieľových sekvencií používa transkripciou sprostredkovanú izotermálnu amplifikáciu s luminiscenčnou detekciou hybridného produktu

## KEDY ?

- pri klinicky a rtg vysoko suspektnej respiračnej TBC A.16
- pred zahájením antituberkulózneho liečby
  - testom: AMPLICOR MT ( PCR )
  - biologický materiál: spútum , BSC, BAL

**Tretia vzorka** u 2 x opakovane MIKROSKOPICKY NEGATÍVNEHO pacienta zo spúta

- pri klinicky a rtg suspektnej mimoplúcnej TBC A.18
- pred zahájením antituberkulózneho liečby
  - testom: MTD (GP)
  - biologický materiál : každý druh okrem LV a krvi

**Druhá vzorka** odobraná podľa lokalizácie predpokladaného manifestného mimoplúcneho procesu, po prvej už kultivačne v daný týždeň založenej vzorky !

## PREČO ?

uplatnenie GAT v rýchlej dg. tuberkulózy znamenal v laboratórnej praxi najvýznamnejší pokrok za ostatných 75 rokov

- sú citlivejšie ako mikroskopické aj kultivačné vyšetrenie
- rýchly pozitívny výsledok korešpondujúci s klinickým stavom a rtg obrazom signalizuje klinikovi okamžite zahájiť AT liečbu

FDA vydáva v USA v roku 1996 oprávnenie na výkon 2 dg GAT testov pre ich využitie najmä u mikroskopicky ARP pozitívnych respiračných vzoriek !

- v oblastiach s vysokou prevalenciou mikroskopicky pozitívnych nálezov vykazujú GAT 99% špecificitu
- v SR je ich využitie ekonomicky limitované, sú používané pre dg. mikroskopicky negatívnych vzoriek

## PRETO

- mal by ich objednávať skúsený klinik- pneumológ, ktorého prípadný pozitívny výsledok len z GAT testov neprekvapí
- u mikroskopicky negatívnych vzoriek (v SR ich je 57%) je 97%-ná špecificita a senzitivita
- v oblasti s vyššou prevalenciou mikroskopicky negatívnych nálezov - niekoľkoročné klinické a laboratórne skúsenosti potvrdili, že:

- v prípadoch, ak sú tri dni po sebe odobrané spúta mikroskopicky negatívne a jedno z nich je negatívne aj s GAT dosahuje **pravdepodobnosť negatívneho tuberkulózneho nálezu až 99%**

## AKO

interpretovať výsledky z klasických vyšetrení v kombinácii s výsledkami z GAT?

- ARP dôkaz - vyš. kompletne realizované v deň príjmu vzorky
- GAT - vyš. kompletne realizované do 10 dní od príjmu vzorky
- KULTIVÁCIA - výsledky hodnotené najskôr po 3 týždňoch

ARP	GAT	Kult.	Interpretácia
+	+	+	bakteriologicky overená TBC
+	+	-	devitalizované tbc mikroorganizmy liečený TBC rozpadový proces ?
+	-	-	prítomné MlaT ( saprofyty, PPM - kauzálny agens)
-	+	+	bakteriologicky overená TBC
-	+	-	nedostatočné množstvo mykobaktérií potrebných pre kult.dôkaz
			mykobaktérie sú devitalizované, preliečená alebo inaktívna TBC ?
			falošná pozitivita pri dg: C 34 a dg: D 86
-	-	+	bakteriologicky overená TBC - nerovnomerná distribúcia mykob.na GAT
			prítomnosť faktorov inhibície

# Dychové cvičenia

## súčasť liečby a doliečovania u infektov dolných ciest dýchacích

E. Nevická, K. Frecerová  
NÚTRCH Bratislava, Podunajské Biskupice, riaditeľ prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.  
Klinika Ta RCH detí, prednosta Doc. MUDr. Martin Brezina, CSc.

**Súhrn:** Autori článku referujú o problematike použitia dýchacích cvičení v liečbe a v doliečovaní ochorení dolných ciest dýchacích v detskom veku. Poukazujú na dôležitosť správneho dýchania a liečebnej rehabilitácie.

**Kľúčové slová:** ochorenia dolných ciest dýchacích, liečebná rehabilitácia

**Summary:** The authors cover the area of the usage of breathing exercises in the treatment and aftertreatment of diseases of the lower respiratory tract in children. They point out the importance of proper breathing and curative rehabilitation.

**Key words:** diseases of the lower respiratory tract, curative rehabilitation

Respiračné ochorenia sú v detskom veku časté. Najväčší podiel medzi chorobami majú v predškolskom veku, kedy tvoria až 60%, neskôr je ich podiel menší. Medzi samotnými respiračnými ochoreniami sú najčastejšie ochorenia horných ciest dýchacích, ktoré nie zriedkavo prechádzajú plynulo šírením infektu na dolné cesty dýchacie. Akútne respiračné infekty i u horných alebo dolných ciest dýchacích podľa súčasných vedomostí vyvolávajú až v 90% vírusy, menej často baktérie, huby, plesne a iné.

Cieľom práce nie je podať vyčerpávajúci prehľad o všetkých ochoreniach, chceme poukázať hlavne na tie, pri liečbe ktorých je potrebné, aby pneumológ úzko spolupracoval s rehabilitačným pracovníkom.

Podávame prehľad o výskyte tých ochorení respiračného traktu, ktoré bolo potrebné zo starostlivosti pediatra prvého kontaktu prešetriť a liečiť na odbornom pracovisku. Tabuľka č. 1 ukazuje ich výskyt počas obdobia od roku 1995 - 1999 na Detskej klinike v NÚTRCH Podunajské Biskupice, Bratislava. Počas tohto obdobia sme hospitalizovali 2617 pacientov prevažne z Bratislavy, okolia a priľahlých krajov.

Poukazujeme na ochorenia dolných ciest dýchacích, na ich percentuálne zastúpenie v jednotlivých rokoch. Najväčší počet hospitalizovaných pacientov bol s recidivujúcimi zápalmi priedušiek, pneumóniou, stavom po zápale pľúc a pneumóniou s pleurálnou reakciou, menej potom sú zastúpené ostatné závažnejšie ochorenia dolných ciest dýchacích.

U všetkých ochorení sme počas hospitalizácie úzko spolupracovali s rehabilitačnými pracovníkmi. Podľa rozsahu zmien

a charakteru ochorenia sme počas liečby ordinovali aj liečebnú rehabilitáciu.

## Akútna bronchitída

Vyskytuje sa v každom období detského veku. Zriedkavo je vlastnou a samostatnou chorobnou jednotkou, býva súčasťou postihnutej aj ostatného úseku dýchacieho systému, a nie zriedkavo sprevádza niektoré infekčné ochorenia.

Patologicko - anatomicky je prítomná hyperémia sliznice, neskôr infiltrácia steny dýchacích ciest polymorfonukleárnymi, nasleduje edém sliznice v submukóze, zvyšuje sa aktivita hlienových žliaz, sekrét je spočiatku hlienový, neskôr hlienohnisavý. Deskvamácia riasinkových buniek má za následok slizničné zmeny, a tieto uľahčujú vznik sekundárnej bakteriálnej infekcie. Zápalové zmeny môžu byť spúšťacím bronchospazmu. Symptomatológia je okrem iného ovplyvňovaná vekom dieťaťa.

**Liečba** - sekretolytická, mukolytická, prírod tekutín, zvlhčovanie vzduchu, drenáž dýchacích ciest, liečebná rehabilitácia.

## Recidivujúca a chronická bronchitída

Tabuľka č. 1 Detská klinika TaRCH-NÚTRCH Bratislava Ochorenia DCH od roku 1995 - 1999. Celkový počet hospitalizovaných pacientov - 2617						
Diagnóza	1995	1996	1997	1998	1999	SPOLU
Pneumonia	68	79	63	65	54	329
Pneumonia-post. pleury	5	12	9	7	13	46
Status post pneumoniam	16	43	26	51	29	165
Bronchitis ac	7	6	-	-	-	13
Bronchitis recid	85	100	115	99	78	477
Bronchiectasie	2	3	6	8	8	27
Cystické p. zmeny	4	-	3	5	1	13
IPF	3	4	3	6	6	22
SPOLU	190	247	225	241	189	1092
	45%	49,6%	42,9%	40,7%	32,3%	41,7%

Zápal trvajúci 14 dní a viac a opakujúci sa najmenej 4 a viackrát za rok. U chronickej bronchitídy kašeľ a bronchitický nález trvajúci 3 mesiace v priebehu 1 roka a ťažkosti opakujúce sa 2 po sebe nasledujúce roky. Na vzniku týchto foriem bronchitídy sa podieľajú lokálne faktory zo strany dýchacích ciest, chronické choroby dýchacieho systému, vplyv životného prostredia, porucha imunity a iné. Patologicko - anatomicky ide o chronický zápal, hypertrofiu hlienových žliaz a pohárikových buniek, bunkovú infiltráciu peribronchiá, narušený mukociliárny transport. Kašeľ dlhotrvajúci s expektoráciou aj bez.

**Liečba** - snaha odstrániť príčinu, pre nález baktérií v spúte potrebná cieleňá antibiotická liečba, imunomodulácia podľa stavu imunity. Dôležitá fyzikálna liečba podporujúca expektoráciu, dychové cvičenia, posturálna drenáž, dlhodobá rehabilitácia najmä pri prítomnosti deformít hrudníka, ktoré často ochorenia sprevádzajú, spolu s hypotrofičkými hrudnými svalmi.

## Zápal pľúc

Je pomerne častým a závažným ochorením dýchacích ciest, najmä u detí v predškolskom veku. Môže byť príčinou úmrtia aj vo vyspelých krajinách. Priebeh závisí od viacerých faktorov.

Najdôležitejšími sú virulencia vyvolávajúceho činiteľa, rozsah zmien, vek a stav imunitného systému postihnutého, stav výživy, voľba vhodnej liečby a včasnosť liečby. Najčastejšie ochorenie vyvolávajú vírusy, infekcia ovplyvňuje fyzikálne vlastnosti sekrétu, inhibuje fagocytárnu aktivitu leukocytov, poškodzuje integritu epitelu dýchacích ciest, čím sa vytvárajú podmienky pre následnú bakteriálnu sekundárnu infekciu.

Patologicko - anatomicky zápalový proces môže postihovať alveoly. V nich sa tvorí zápalový exsudát - hovoríme o lobárnych alebo krupózných pneumóniách, pri postihnutí alveol a bronchov sú to bronchopneumónie, pri postihnutí interstícia - intersticiálne pneumónie. Pres-



né ohraničenie medzi jednotlivými formami je niekedy ťažké, je medzi nimi plynulý prechod. Zápal postihuje súčasne rôzne časti pleury s tvorbou zápalového výpotku alebo bez neho.

**Liečba** – je kompletne protizápalová, primeraná viva, dodávka tekutín, podľa klinického stavu symptomatická, imunomodulancia, pri výpotku punkcie, drenáž, rehabilitácia dýchania. V akútnom štádiu polohovanie, správna a primeraná expektorácia, nácvik dýchania, neskôr lokalizované dýchanie, v rekonvalescencii 4 – 6 týždňov dýchacie cvičenia podľa predchádzajúceho nálezu, hlavne ak bola postihnutá pleura.

#### Bronchiectázie

Rozšírenie priedušiek, valcovité, vakovité alebo zmiešané, sú vrodené alebo získané, obmedzené na určitý úsek bronchiálneho stromu, alebo sú difúzne. Vrodené sprevádzajú mnohovývojové chyby dý-

chacieho systému a systémové ochorenia. Získané formy bronchiectázií pribúdajú spolu so vzostupom výskytu rôznych ochorení dýchacieho systému, najmä recidivujúcich a chronických, tie so stúpaním získanej a vrodenej imunodeficiencie. Najzávažnejšie sú difúzne formy bronchiectázií. Patologicko - anatomické – zápalové zmeny steny bronchov a peribronchia oslabujú pevnosť a pružnosť bronchov. Mení sa ich lokalizácia a tiež prirodzená motilita pri dýchaní a kašli. Dochádza k stáze sekrétu, ktorý je živnou pôdou pre usídlenie baktérií a pre šírenie zápalu do okolia.

**Liečba** – toto chronické ochorenie okrem komplexnej protizápalovej lieby vyžaduje často imunomoduláciu liečbu, trvalé používanie fyzikálnej a rehabilitačnej liečby. Rehabilitácia zaujíma prioritné postavenie v liečbe, vyžaduje celoživotné použitie, každý chorý musí mať vysvetlenie významu použitia. Za ideálnych okolností musí

rehabilitan pracovník po naučení individuálnych cvikov podľa nálezu skontrolovať stav hrudníka, hrudného a brušného svalstva, kvalitu cvičenia u choreho každý štvrtrok, odborne ho usmerovať.

#### Záver

Ochorenia dolných ciest dýchacích v komplexnej liečbe a doliečovaní potrebujú odborný pohľad na kvalitu dýchania, používanie dýchacích cvičení v akútnom štádiu, ako aj v rekonvalescenčnom období. Ústup roentgenologických zmien nezodpovedá ústupu zápalových zmien v tkanivách dýchacích ciest. Tieto ustupujú postupne a individuálne ešte niekoľko týždňov. Dýchacie cvičenia môžu výrazne kladne ovplyvniť vznik reziduálnych pozápalových zmien, zabrániť recidíve ochorenia. V nasledujúcej práci kolektív rehabilitačného oddelenia poukáže na konkrétne formy dýchacích cvičení, aké používame u jednotlivých ochorení dolných dýchacích ciest na našom pracovisku.

# Rehabilitačná starostlivosť

## ako súčasť liečenia a doliečenia u infektov dolných dýchacích ciest v detskom veku



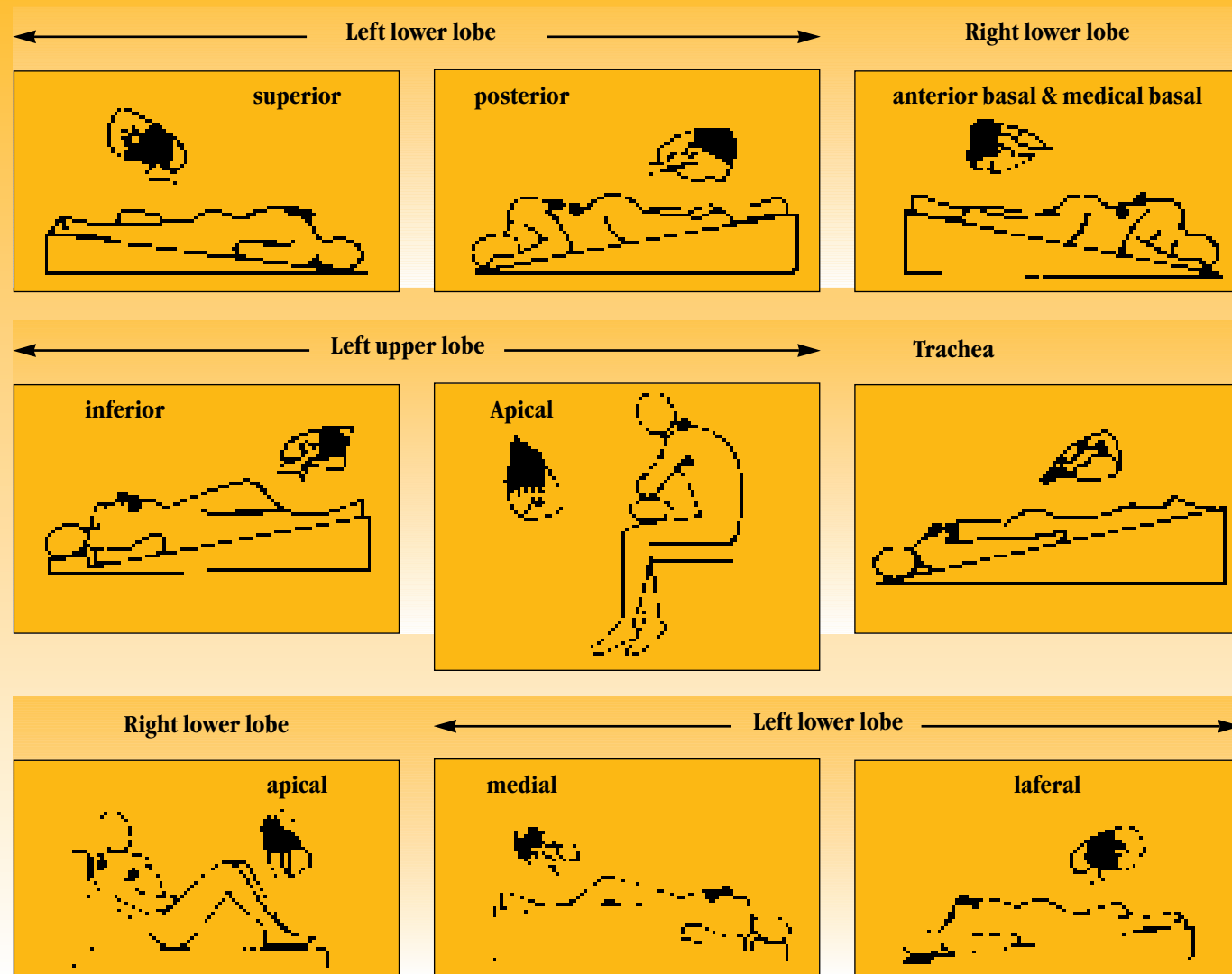
V. Slováková, A. Osuská, V. Keszezhová  
E. Kolouchová, E. Siposová  
NÚTRCH Bratislava, Podunajské Biskupice  
riaditeľ prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.



Rehabilitácia je nepostrádateľnou zložkou komplexnej liečby pri chorobách hrudníka. Vyžaduje tímovú spoluprácu zdravotníckych pracovníkov i aktívnu účasť dieťaťa a rodiča. Čím skôr s ňou začneme, tým sú jej výsledky lepšie. V nemocničnom prostredí si musíme získať dôveru dieťaťa upokojovaním a povzbudzovaním. Počas cvičenia treba neustále komunikovať, byť trpezlivý a podľa situácie cvičenia viackrát prerušiť, dĺžku stanoviť do únavy. Najvhodnejšie je cvičiť medzi dvoma jedlami a pred denným spánkom.

U dojčiat a batoliat aplikujeme zmeny polohy, niekedy cviky na reflexnom podklade, hladkacie techniky, jemné masáže s vibráciou, niekedy využívame i plač dieťaťa. U detí do 3 rokov pracujeme s hovoreným slovom a nácvik aktívneho pohybu spájame s básničkami, riekankami, pesničkami. Cvičenie nesmie trvať dlho, lebo dieťa neudrží pozornosť. Učíme ho robiť pohyby samo a vždy ho pochválime. Cvičíme individuálne 2-3x denne, aj v skupinách s využívaním detských hier.

Od 3 do 5 rokov dieťa cvičí samo za nášho slovného doprovodu. Zaraďujeme pohyby s väčšou priestorovou orientáciou a cviky na zlepšenie obratnosti (loptové hry, lavičky, rehabilitačné lopty, rebriny, trampolínu, švihadlá, tanec, bazén...). Pridávame cviky na uvoľnenie skrútených a posilňovanie oslabených svalov, lokálnu a celkovú relaxáciu, dýchaciu gymnastiku, reedukáciu správneho držania tela. U detí od 6 do 14 rokov aplikujeme metodické rehabilitačné postupy.



#### Chronická bronchitída, bronchiectázie.

V rámci hrudníkovej fyzioterapie sa zameriavame na:

- psychosomatickú relaxáciu
- polohovú drenáž (uvoľňujeme, vykašliavame a odsávame hlieny)
- MT, klasické a reflexné masáže
- dýchaciu gymnastiku (statickú, dynamickú), po rehabilitačnej stránke forširujeme vdych
- nápravno - korekčné cvičenia, jogu, rehab. lopty
- posilňovanie brušného svalstva
- dlhodobé sledovanie a usmerňovanie detí pri bronchiectáziách

#### Pneumónia, pleuropneumónia.

V akútnej fáze sa obmedzujeme len na:

- relaxáciu
- polohovanie
- MT (hrudníka, chrbtového svalstva, šije, RK)

Po ústupe teplôt, poklese FW, vymiznutí výpotku aplikujeme:

- jemné relaxačné masáže
- dýchaciu gymnastiku (statickú, dynamickú a z nej hlavne lokalizovačné dýchanie postupne so záťažou)

#### V rekonvalescencii:

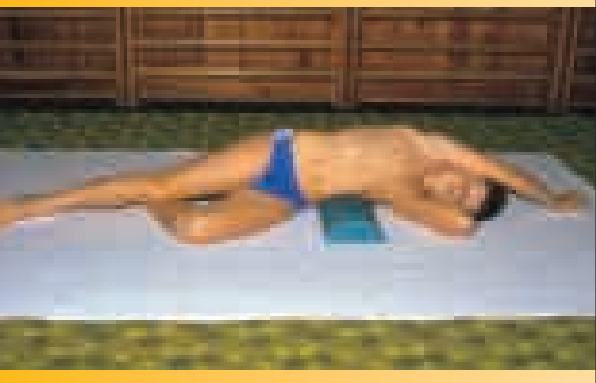
- v prvej fáze rozdýchavame zdravú stranu hrudníka
- v druhej fáze rozdýchavame postihnutú stranu s vypodložením (prevencia zrastov a vzniku stuhnutého hrudníka). Snažíme sa o zväčšenie svalovej sily, pľúcnej kapacity pomocou pieskovej záťaže 1-5kg a číniek
- jogu, rehabilitačné lopty

#### Cystická fibróza pľúc (mukoviscidóza).

Do hrudníkovej fyzioterapie zahŕňame:

- inhalovanie
- masáž hrudníka, mäkké techniky
- hygiena horných dýchacích ciest (smr-





kanie, preplachy nosa, loptičková facilitácia)

- aktívny cyklus dýchania (ACBT)
- autogénna drenáž
- flutter (VRP 1 Desitin)
- PEP maska
- polohové drenáže
- expektorácia s jemnou manuálnou vibráciou
- cviky na mobilizáciu hrudníka a chrbtice
- cviky relaxujúce skrátene svaly (PIR, AGR)
- cviky posilňujúce oslabené svaly
- Vojtova metóda reflexného cvičenia u detí
- fúkanie hry u detí
- k cvičeniam využívame rehabilitačné lopty, rebriny, trampolínu, švihadlá, tanec...

#### Pľúcna fibróza, idiopatické choroby interstícia.

Po rehabilitačnej stránke využívame:

- dýchaciu gymnastiku, po rehabilitačnej stránke forsirujeme nádych, zvyšujeme pružnosť hrudníka
- posilňujeme dýchacie svaly, hlavne inšpiračné
- MT, klasické a reflexné masáže
- zvyšovanie telesnej zdatnosti a záťažovej tolerancie

#### Hlavné metodické postupy pri reedukácii dýchania:

##### Polohové drenáže pľúc. segmentov.

Polohová drenáž sa robí na lôžku s ovládacou technikou, alebo sa upraví posteľ tak, že sa zvýši pod DK o 15-25 cm podľa znášanlivosti chorých. Túto polohu aplikujeme postupne 20-30 min., 3-4x denne, poloha pomáha vyčistiť dýchacie cesty tým, že hlieny vlastnou hmotnosťou stekajú z menších priedušiek do väčších smerom orálne a následne sa vykašliavajú alebo sterilne odsávajú. Pri difúzných chorobných procesoch priedušiek a pľúc je vhodná poloha na chrbte, u astmatikov je najvhodnejšia na bruchu. Drenáž je kontraindikovaná pri krvácajúcich stavoch a zväčšenej slezine.

##### Reflexné cvičenie metodikou podľa MUDr. Vojtu:

Toto cvičenie je v dnešnej dobe čoraz častejšie. Využíva sa hlavne u malých detí, s ktorými ešte nie je verbálny kontakt a nedokážu reagovať na naše požiadavky. V konkrétnom prípade používame komplex reflexného otáčania I. s použitím zó-

ny na hrudníku (tlak na hrudnú zónu napína interkostálne svaly, hrudný kôš sa rozširuje a priamo ovplyvňuje inšpirium, bránica je napätá a pri silnej kontrakcii brušných svalov obmedzuje brušné dýchanie a tým sa viac ovplyvní kostálne hrudníkové dýchanie). Od malička tak môžeme zabráňovať vzniku Harrisonovej ryhy, ktorá robí veľké problémy deťom, trpiacim na časté ochorenia dolných dýchacích ciest, ktoré sú vlastne jej následkom.

##### Joga:

Svojím komplexným psychosomatickým prístupom využíva hlavne telesné pozície: hatény a asány u detí s chorobami dýchacieho ústrojenstva. Polohu dieťa zaujíma pomaly, uvedomelým pohybom s koncentráciou na tú časť tela, kde potrebujeme rozvíjať dychovú aktivitu a posilovať príslušné dýchacie svaly. U jogy učíme najprv zvládnuť relaxáciu a plného jogového dychu a uvedomenie si, že len opakované a vytrvalé cvičenie vedie k dlhodobým zmenám v organizme (zväčšenie rozsahu pohybov, zlepšenie ovládania niektorých svalov, ovplyvňovanie orgánov, i funkcií organizmu, zmena dráždivosti vegetatívneho NS).

##### Dýchacia gymnastika:

Je systém cvikov zameraných hlavne na mechaniku dýchania. Je súčasťou pohybovej liečby, celkovo však nenamáha pac. natoľko ako pohybová liečba a uplatňuje sa aj tam, kde táto liečba je kontraindikovaná. Zameriava sa na zlepšenie ventilácie a distribúcie vzduchu v pľúcach, zmiernenie dýchavice, zväčšenie kapacity pľúc na cvičenie. Jej techniky sú rôznorodé zlepšujú svalovú prácu dýchacích svalov. Dôraz kladieme na cvičenia bránice, ktorá participuje 60-70% na vitálnej kapacite. Podľa M. Máka sa delí na:

- a) základnú dýchaciu gymnastiku - zameriava sa na rytmus dýchania
- b) špeciálnu dýchaciu gymnastiku - zameriava sa na hĺbku dychu, typ dýchania, zväčšenie rozdielu medzi inšpiriom a expíriom:
  - celkové statické dýchanie (inšpiračné a expiračné svaly)
  - celkové dynamické dýchanie (na prehĺbenie dychu v kombinácii s cvikmi sval. skupín, svalov ramenného pletenca, HK, DK)
  - lokalizované (mobilizačné) dýchanie - cviky sú zameračné na určité časti hrudníka
    - horné
    - stredné
    - dolné postranné

- bránicové
- jednostranné

##### Cvičenia na rehabilitačnej lopte.

Využívame na chybné držanie tela u detí pri nedostatku pohybu. Ich pohybový aparát je projektovaný na pohyb a zle znáša statickú záťaž. Svaly celého tela svojou súhrou zabezpečujú, aby výsledná sila, ktorá na kĺb pôsobí, prechádzala jeho osou. Potom jednotlivé kĺby aj chrbtica vydržia bez poškodenia značnú záťaž. Ak tomu tak nie je, organizmus zmení pohyb a držanie celého tela, vzniká funkčná porucha, čiže blokáda. V prírodných podmienkach zabezpečujú lokomóciu (beh, chôdza, dýchanie, prípadne hippoterapia). Teda rehab. lopta na FRO i v domácnostiach je ideálna náhradná pomôcka. Robí pruženie, malé pohyby v kĺboch i balančný výcvik, čím predchádza bolestiam chrbtice a chybnému držaniu tela. Pri únave cvičenie treba prerušiť.

##### Hydrokinezioterapia.

Pri hydrokinezioterapii detí v NÚTaRCH využívame:

- a) plávanie - ideálne je plávanie na chrbte

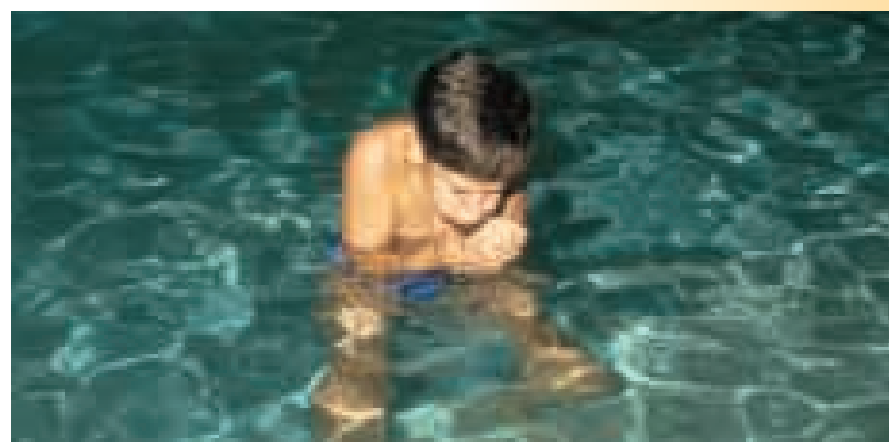
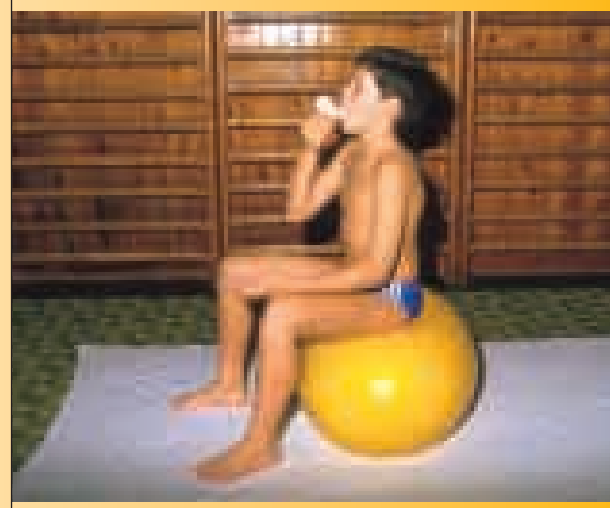
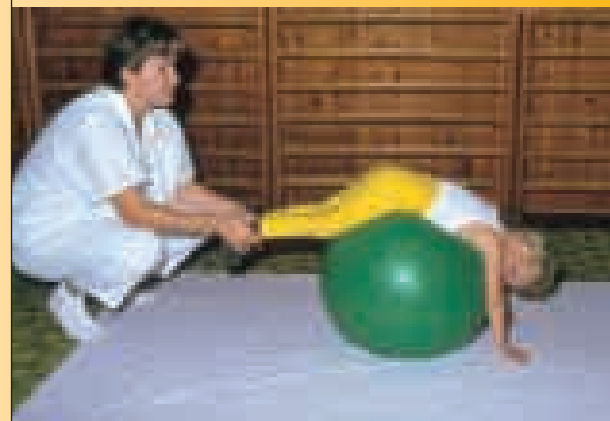
- b) cvičenie vo vode - s fyzioterapeutom (asistujúce, rezistujúce, podporné)
  - s pomôckami - natahujúce: flexifun, lopta, koleso
  - rôzne formy závaží: na pás, ruky, nohy

- c) hry vo vode

- umývanie tváre
- bocian - chôdza s vysokým zdvíhaním DK
- rak - chôdza dozadu
- karty - udierať dlaniami na hladine
- horúca polievka - nabrať vodu do dlaní a fúkať do nej
- horúca kaša - fúka pingpongovú loptičku po hladine

##### Záver.

Rehabilitačná starostlivosť u ochorení DDC u detí musí byť prispôbená individuálne veku a dg. dieťaťa. Musí byť prevenciou, aby sme predišli rozvoju ireverzibilných zmien. Dýchacia gymnastika u týchto ochorení zaujíma prioritné miesto, ale aj ostatné metódy a techniky sú doplnkové, spolupôsobia v našom úsilí dosiahnu obraz vývinu zdravého dieťaťa.





# Urgentné stavy v pneumoonkológii

P. Kasan

Onkologické oddelenie Kliniky TARCH SPAM, NÚ Ta RCH Bratislava-Pod. Biskupice  
riaditeľ: prof. MUDr. P. Krištúfek, CSC.

Urgentné stavy u onkologických pacientov sú definované ako situácie, ktoré bezprostredne ohrozujú život potenciálne kurabilného onkologického pacienta a vyžadujú neodkladné riešenie. Zdravotnícky personál (lekári aj sestry) by mali s možnosťou ich výskytu rátať, mali by byť pripravení na rozpoznanie iniciálnych symptómov a zahájenie inicialnej liečby. Vo všeobecnej onkologickej praxi sú za urgentné situácie považované:

a/ stavy spôsobené nádorovou chorobou

b/ stavy vyvolané onkologickou liečbou

Aplikácia tohoto základného rozdelenia u pacientov s pľúcnou malignitou je plne odôvodnená a berúc na zreteľ aj špecifické prejavy základného pľúcneho ochorenia, môžeme vyčleniť skupinu emergentných situácií s prejavmi alterovanej ventilácie a skupinu bez jej alterácie.

## Náhle vzniknutá atelektáza

Najčastejšou príčinou je obturácia bronchu nádorovými masami, alebo kompresia lumenu veľkého bronchu (trachey) extraluminálnym tlakom. V prípade, že je postihnutý hlavný bronchus, vzniká alárna atelektáza s pľúcnou hypertenziou, respiračná insuficiencia pre O<sub>2</sub> (event. aj CO<sub>2</sub>), so vznikom pravo-lavých skratov a rizikom preťaženia cirkulácie, zriedkavosťou nie je ani rozvoj poststenotickej bronchopneumónie.

Medzi dominujúce klinické príznaky patrí: dyspnoe, ortopnoe, cyanóza, oslabenie alebo vymiznutie dychoých fenoménov na postihnutej strane, v analýze krvných plynov insuficiencia pre O<sub>2</sub> event aj CO<sub>2</sub> a prejavy pravostranného preťaženia. Diferenciálne diagnosticky je tento stav potrebné odlišiť od hydrothoraxu: pri rtg vyšetrení absentuje pretlačenie mediastína a mediastinálnych štruktúr, v ultrasonografickom obraze chýba v pleure hyperecho-

génna zóna a odtlačenie pľúcneho parenchýmu od parietálnej pleury. Liečba tohto stavu je v I. poradí symptomatická:

- inhalácia O<sub>2</sub>, aplikácia antibiotík pri známkach rozvoja poststenotickej bronchopneumon.

následne podľa prognózy pacienta :

- kauzálna liečba: chemoterapia, rádioterapia, konkomitantná chemorádioterapia alebo
- paliatívna liečba: laserová rekanalizácia, kryokoagulácia s rekanalizáciou

## Hydrothorax

(+ hydroperikard) je príznakom pokročilého ochorenia (IIIb-IV štádium), príčinou je obštrukcia lymfatickej drenáže a dráždenie pleury, ktoré spôsobujú dysbalanciu medzi produkciou a resorbciou tekutiny v tomto preformovanom priestore. V prípade väčšieho objemu tekutiny dochádza k stlačeniu pľúcneho parenchýmu a tým jeho vyraďeniu z respirácie a súčasne k nepriaznivému vplyvu na hemodynamiku aj na kontralaterálnej strane v dôsledku pretlačenia mediastína a jeho štruktúr. Z klinických príznakov sa okrem dýchavice môže objaviť na príslušnej strane aj bolesť pri invázii nádoru do pleury. Vo fyzikálnom vyšetrení je typické oslabenie dychania a prítomný poklop, zóna pľúc nad tekutinou môže mať kompresívne dýchanie. Maligný hydrothorax musí spĺňať atribúty biochemické (exudát) a cytologicko-morfologické (prítomnosť nádorových buniek v sedimente alebo cytobloku). Terapiu pri prítomnosti klinických príznakov by mala byť :

- evakuácia pleurálna punkcia s intrapleurálnou aplikáciou kortikoidu alebo cytostatík, v prípade recidivujúcich výpot-

## bez respiračných symptómov

- syndróm hornej dutej žily
- metastázy do CNS a miechová kompresia
- metabolické syndrómy (hyperkalcémia)
- komplikácia liečby (hematologická + nehematologická toxicita)
- systémové komplikácie nádorovej choroby (tromboembolická choroba)

## respiračné symptómy - alterácia ventilácie a respirácie

- náhle vzniknutá atelektáza
- hydrothorax (hydroperikard)
- haemoptoe
- asfyxia na podklade obturácie dýchacích ciest nádorom
- postradiačná pneumonitída

kov (časté u karcinómu prsníka a pľúc)

- videoasistovaná thorakoskopia s pleurodézou (talkáčou pohrudnice)

Perikardiálny výpotok často sprevádza výpotok v pohrudničnej dutine, frekvencia výskytu je v 5-15 % u pacientov s maligným ochorením, mortalita je 72% so strednou dobou prežívania 4, 7 mesiacov u veľkých výpotkov. Priebeh môže byť asymptomatický (malé objemy), resp. môže byť prítomný rôznej stupňu ťažkosti: dýchavica, bolesť na hrudníku, kašeľ, ortopnoe, perikardiálny trecí šelest, zlyhávanie srdca pre tamponádu. V diagnostike možno využiť rtg snímku hrudníka (tiež srdca "water bottle heart") a analýzu elektrokardiogramu: môže byť prítomná tachyarytmia, rôzne typy predsieňových arytmií, nízka voltáž QRS komplexu. Echokardiografické vyšetrenie kvantifikuje objem tekutiny a jej vplyv na plnenie srdcových dutín. Liečba závisí od typu nádoru a rozsahu symptómov:

- perikardiocentéza s drenážou
- parciálna perikardiálna resekcia (perikardiálne "okno") s drénovaním do pohrudničnej dutiny

## Haemoptoe

je obávanou komplikáciou s nepriaznivým vplyvom na psychiku pacienta a ošetrojúceho personálu, častokrát s dramatickým priebehom a vyústením. Príčinou je erózia steny väčšej cievy nádorom, pri následnej nekróze môže vyústiť až do fatálneho krvácania. Menej často býva komplikáciou po laserovej deštrukcii alebo nekróze bronchiálnej steny po brachyterapii alebo po biopsii odbere pri diagnostikovej bronchoskopii. V liečbe aplikujeme:

- systémové hemostyptiká
- lokálne endoskopické ošetrenie (Remestyp, Dicynone), pri jeho neúspechu u perspektívnych a u pacientov bez závažnej komorbidity je indikované chirurgické riešenie z vitálnej indikácie.

## Náhle vzniknutá asfyxia

je vo väčšine prípadov známkou pokročilej nádorovej choroby, ktorá je lokalizovaná v trachei (T4). Pri klinických príznakoch dychového dyskomfortu je plne indikovaná

- paliatívna deštrukcia laserom alebo kryoterapiou u morfológicky verifikovaného nemalobunkového karcinómu pľúc alebo metastázy karcinómu z iného orgánového zdroja
- zavedenie stentu u kurabilnej alebo neverifikovanej malignity (lymfóm)
- chemoterapia (lymfómy, malobunkový karcinóm pľúc) + rádioterapia, kde treba rátať s možným zhoršením symptómov v dôsledku reaktívneho edému sliznice po aplikácii rádioterapie.

## Mozgové metastázy a kompresia miechy

sa vyskytujú v 1-5 % pri diseminovanom ochorení, v dôsledku perifokálneho edému spôsobujú intrakraniálnu hypertenziu s možným útlakom centier pre vitálne funkcie, alebo na úrovni miechy sú príčinou rôzneho rozsahu paralýzy končatín a príčinou porúch funkcie zvieráčov. Častými príčinami sú karcinómy pľúc, prsníka, obličky, lymfómy, myelóm a karcinóm prostaty (predilekčne metastázujúci do skeletu s možnými patologickými fraktúrami aj stavcov!)

lokalizácia metastázy	frekvencia výskytu (%)
intraparenchýmové	75
infiltrácia meningov	25
extradurálne	75-95

Prognóza tejto závažnej komplikácie závisí od rýchlosti začatia optimálnej liečby po vzniku prvých príznakov (a samozrejme stanovenia exaktnej diagnózy) a od rozsahu neurologického postihnutia pri začatí liečby. Analýza 209 pacientov s miechovou kompresiou liečených rádioterapiou potvrdila dôležitosť rozsahu neurologického postihu pri začatí liečby ako nezávislého prognostického faktora úspešnosti a možnosti aplikácie liečby:

- a/ pacienti, ktorí zahájili rádioterapiu ambulantným spôsobom ju ukončili v 98% ambulantným spôsobom
- b/ ako hospitalizovaní s rozsiahlejšími neurologickými symptómami: 60% bolo schopných pokračovať ambulantne (=ústup symptómov)
- c/ paraplegickí: 11% zlepšenie stavu a pokračovanie ambulantným spôsobom.

Medzi najčastejšie príznaky postihu CNS patrí ložisková neurologická symptomatológia, poruchy videnia, vracanie bez nauzey, strata rovnováhy. Pri postihu na úrovni miechy je prítomná bolesť v chrbte, slabosť, strata citlivosti, rôzne stupne parézy, sfinkterové poruchy. Diagnostika centrálnej metastázy je okrem klinických symptómov založená na zobrazovacích modalitách (obligatórne CT alebo MRI, ak je úvaha o neurochirurgickej intervencii), liečba by mala byť komplexná:

- kortikoidy v i. v. aplikácii
- úvaha o neurochirurgickej intervencii v prípade diagnostikovaných solitárnych metastáz
- stereotaxia- maximálne 3 metastázy v CNS, opakovateľná modalita
- rádioterapia v prípade viacpočetných lézií

## Syndróm hornej dutej žily

je najčastejšie spôsobený vnútrohrudníkovou malignitou (v 87-97%). Pravostranná lokalizácia malignity je 4x častejšou príčinou. Z nemaligných príčin prichádza do úvahy trombóza hornej dutej žily, tbc vnútrohrudníkových lymfatických uzlín, sarkoidóza a zmeny (fibróza v oblasti hornej dutej žily a mediastínu) po rádioterapii. Následkom redukovaného odtoku krvi z venózneho systému horných končatín, hlavy a krku dochádza k pretlaku krvi v týchto lokalitách so zvýšeným rizikom intrakraniálneho krvácania. Medzi dominantné klinické príznaky patrí edém v tvárovej oblasti (periorbitálny edém), v oblasti horných končatín, dýchavica, kašeľ, bolesti hlavy a synkopa. Pri dlhšetrvajúcom stave vzniká zvýšená náplň v oblasti podkožných ciev hornej polovice tela v dôsledku vytvorenia kolaterálneho venózneho obehu. Liečba je založená na redukcii tlaku na lumen hornej dutej žily, redukcii event. trombu v lumene hornej dutej žily:

- rádioterapia 40 Gy (nemalobunkový pľúcny karcinóm)
- chemoterapia (malobunkový pľúcny karcinóm)+ rádioterapia
- trombolytická liečba (ak je verifikovaný trombus v lumene- angioCT)
- steroidy i. v.
- diuretiká nie sú odporúčané pre krátkodobý efekt a zhoršenie rheologických pomerov!

Syndróm hornej dutej žily je nepriaznivý prognostický faktor, ak ide o primárny prejav ochorenia. Dĺžka prežívania je 5 mesiacov- odráža totiž štádium ochorenia - najčastejšie T4-teda minimálne IIIb.

## Komplikácie chemoterapie

nehematologické komplikácie

- kardiopulmonálna toxicita
- gastrointestinálna toxicita
- hypersenzitívne reakcie
- hematologické komplikácie
- febrilná neutropenia
- trombocytopenia s rizikom zakrvácania

## Kardiopulmonálna toxicita

sa môže vyvinúť v súvis s kumulatívnou dávkou cytostatika, najznámejšou komplikáciou je kongestívne zlyhanie myokardu pri prekročení kumulatívnej dávky antracyklínových cytostatik alebo v prípade kumulácie rizikových faktorov (hypertenzia, diabetes mellitus, vek>65r., rádiácia na oblasť myokardu - mediastinum, hladina echokardiograficky stanovenej EF < 50 %).

Preveniou rozvoja tejto komplikácie je rešpektovanie rizikových faktorov,

dôsledné monitorovanie EF (ejekčnej frakcie ľavej komory) počas podávania antracyklínov, rešpektovanie kumulatívnej dávky doxorubicínu alebo 4-epidoxorubicínu. V indikovaných prípadoch pred podaním cytostatika možno podať dexrazoxan („zametáč“ voľných radikálov v myokarde). Gastrointestinálna toxicita je v súčasnom období riešiteľná antiemetikami (blokátormi H<sub>3</sub> receptorov) a nepredstavuje väčšie ohrozenie (z metabolického rozvratu) pacienta. Hypersenzitívne reakcie sú pri súčasnom spôsobe premedikácie (najmä pred aplikáciou taxánov) zriedkavé a prevažujú skôr ľahšie formy bez život ohrozujúcich stavov.

## Hematologické komplikácie chemoterapie

predstavujú stále závažný problém u imunokompromitovaných pacientov. Febrilná neutropénia počas chemo- alebo rádioterapie je charakterizovaná počtom neutrofilov < 0. 5 G/L, teplotou viac ako 38,3 stupňov. Ako etiologické agens prichádza do úvahy najčastejšie E. coli, Klebsiela pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, koaguláza negatívne stafylokoky, Aspergillus a Candida species. Diagnostika je postavená na kultivačnom dôkaze a klinikom priebehu.

- spôsob kultivácie
- hemokultúra
- kultivácia obsahu drénu
- vyšetrenie stolice
- kultivácia moča
- odobratý materiál
- periférna krv
- venózne kateter
- každý drénovaný priestor na prítomnosť kvasiniek a clostridiového toxínu v prípade pretrvávajúcich hnačiek

Terapiu sa snažíme začať ako cieľnú v prípade známeho etiologického agens, ak absentuje, začíname liečbu empiricky min. 2-kombináciou antibiotík. Pacienti s nízkym rizikom (t.j. očakávaná neutropénia menej ako 7 dní, solídne nádory, absencia závažnejšej komorbidity) môžu byť riešený ambulantným spôsobom s kombináciou antibiotík ciprofloxacín + amoxicilín/klavulanát alebo ciprofloxacín + klindamycín, čím sa eliminuje riziko akvizovania rezistentných nemocničných kmeňov.

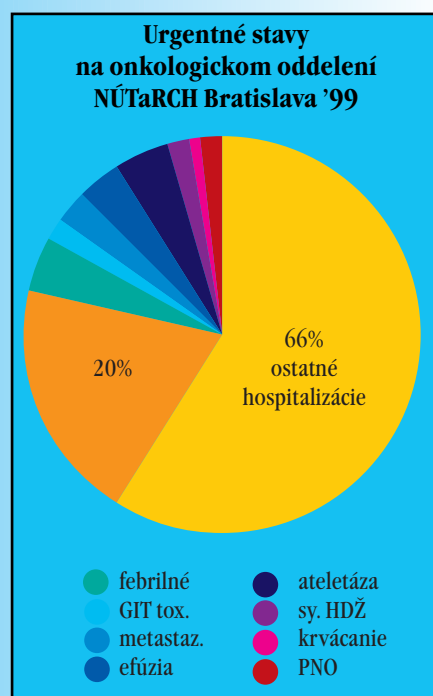
V roku 1999 na onkologickom oddelení SPAM NÚTaRCH chorôb Bratislava P. Biskupice bolo z celkového počtu 980 neplánovaných hospitalizácií 34%, pričom časť hospitalizácií pripadala aj na urgentné stavy (viď graf).



## Záver

Poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti onkologickým pacientom sú denne postavení pred komplex odborných medicínskych, ale i etických rozhodnutí. Ich primárnym cieľom je zlepšenie stavu pacienta - v objektívnych parametroch, ale i subjektívne pocítovanej kvalite života. Ak od liečebného výkonu nemožno očakávať zisk času pre ďalšiu radikálnu liečbu alebo nezmiernime symptómy z ochorenia - liečebný výkon nie je eticky oddôvodniteľný (terminálne stavy).

Prijímanie pacientov s uvedeným urgentnými stavmi, ako i ďalšími komplikáciami, ktoré ohrozujú život pacienta (pľúcna embolizácia), je problematické a často odmietané na jednotke intenzívnej starostlivosti interných alebo pľúcnych oddelení, preto vytváranie jednotiek intermedialnej starostlivosti v rámci onkologického oddelenia s adekvátnym prístrojovým i personálnym vybavením je plne odôvodnené.



## Literatúra:

1. Groeger JS: Critical Care of the Cancer Patient. Mosby 1991. str. 356
2. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagn. an LD: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 3-rd edition, PRR 1999. str. 987
3. De Vita VT, Hellmans S, Rosenberg P: Cancer-Principles and Practice of Oncology. 4 th edition. Lippincot, 1993.
4. Krištúfek a kol: Praktická pneumofti- zoológia, Osveta Martin, 2000. s 262

## Pokyny pre prispievateľov

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 pre prezentáciu vlastnej pôvodnej práce.

Možno prispievať i medailónmi známych osobností, predstavením vlastného pracoviska. Samostatnú časť predstavujú správy z kongresov a prehľady (výber) zo svetovej literatúry vo forme krátkych súhrnov. Prijímame aj korešpondenciu ako aj reakcie na uverejnené články, glosy - poznámky (úvahy, komentáre) na margo dôležitých skutočností relevantných z hľadiska odborného, reagujúcich na výročia a pod., recenzie publikovaných kníh, aktuálne informácie zo života spoločnosti či o pripravovaných akciách. Píšte po slovensky alebo anglicky.

Článok musia imprimovať všetci autori, imprimatur vedúceho pracoviska nepožadujeme. Súčasne musí byť priložené čestné prehlásenie, 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 citovaním zdroja. Práce sú posudzované dvoma nezávislými recenzentami, ktorí rozhodnú (po eventuálnych úpravách) o ich prijatí či neprijatí. Redakcia si vyhradzuje právo na štylistické úpravy, nemeniace obsahovú podstatu textu. Rukopis je potrebné dodať na diskete formátu 3,5" v editore Word alebo T602 (ktorý vydavateľstvo preferuje). Disketu treba označiť názvom súboru. Súčasne je potrebné dodať dve výtlačky textu. **Nevyžiadané rukopisy sa nevracajú.**

### Nálezitosti

- 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
- 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)

**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

**Ako vzor môžete použiť predchádzajúce čísla časopisu Respiro.**

### DOKUMENTÁCIA (PRÍLOHY)

**Obrázky:** diapozitívy alebo fotografie (oba druhy aj farebné). **Grafy:** Je potrebné dodať aj výtlačk 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 SPAM NÚ TaRCH Bratislava - Pod. Biskupice  
Krajinská 93, PSČ 82556  
tel. 07/40251 632, 40251 332, fax: 07/45243622  
e-mail: chovanl@netlab.sk

# Možnosti cytologickej diagnostiky

## Possibilities of cytological diagnosis of inflammations of respiratory system

P. Janík, I. Majer

Ústav patológie FNsP akad. L. Déreza, Bratislava, riaditeľ: MUDr. Matej Hladík  
NÚ TaRCH, Bratislava - Pod. Biskupice, riaditeľ: Prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.

**Súhrn:** Autori opisujú nálezy niektorých zápalových ochorení respiračného systému, ktoré sa pomerne zriedkavo diagnostikujú cytologickým vyšetrením. Zdôrazňujú cyto blokované spracovanie spúta, pleurál. výpotkov a diagnostickú výťažnosť odtlačkovej cytologie.

**Kľúčové slová:** pneumologická cytopatológia, zápaly respiračného systému.

**Abstract:** Authors describe the findings of some inflammatory diseases of the respiratory system which are relatively rarely diagnosed by cytologic examinations. Authors emphasize cyto block examinations of the sputum, pleural effusions and diagnostic value of imprint cytology.

**Key words:** pneumological cytopathology, inflammations of respiratory system.

### Úvod

V tomto našom príspevku voľne nadväzujeme na náš predchádzajúci príspevok (1), v ktorom sme sa venovali predovšetkým cytologickej diagnostike nádorových ochorení respiračného systému. Zápalové ochorenia respiračného systému, podobne ako aj iných orgánových systémov, môžu vyvolať vírusy, baktérie, huby a parazity.

### Vírusové zápaly

Na rozdiel od gynekologických stavov sa vírusové zápaly v pneumologickej cytopatológii diagnostikujú pomerne zriedkavo. Zmeny sa týkajú hlavne usporiadania chromatinu jadier, zriedkavejšie sa nájde tzv. multinukleácia, čiže zrnčenie počtu jadier v jednej bunke (2, 3) (obr. č. 1).

### Nešpecifické bakteriálne zápaly

Akútne nešpecifické bakteriálne zápaly respiračného systému nemajú žiadne charakteristické cytologické nálezy. Nachádzame pri nich rôzny počet polymorfonukleárných leukocytov. Aj keď môžeme v rezoch z cyto blokovaných špeciálnymi farbeniami podľa Grama a/alebo podľa Giemsu dokázať prítomnosť baktérií, doménou ich diagnostiky je mikrobiologické vyšetrenie.

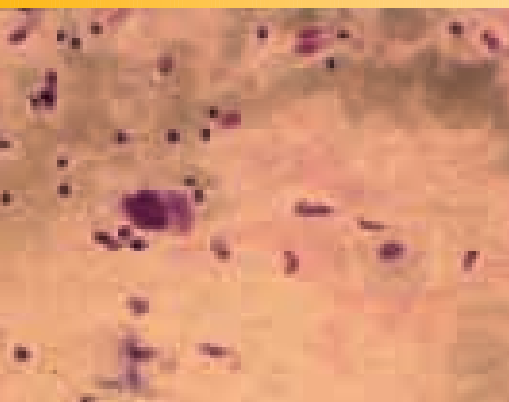
V prípade chronických zápalov, najmä chronických pneumónií, môžeme v spúte nájsť popri zvýšenej počte alveolárných makrofágov aj obrovské viacjadrové bunky, z cudzích telies fagocytujúce tu-

kové látky, uvoľnené najmä z rozpadnutých leukocytov (3) (obr. č. 2).

### Špecifické zápaly

Špecifické (granulomatózne) zápaly sú, ako je všeobecne známe, charakterizované tvorbou tzv. epitelooidných uzlíkov s prítomnosťou epitelooidných buniek a obrovských viacjadrových buniek Langhansovho typu. V praxi sa u nás stretávame s tuberkulózou a sarkoidózou. Zatiaľ čo v kefkových steroch z respiračnej sliznice, pokiaľ sa nepodarí takýto uzlík "vylúpnúť", je ich nález mimoriadne zriedkavý, podstatne ľahšie ich nájdeme v odtlačkových preparátoch z operačného materiálu, prípadne aj v odtlačkoch z bronchoskopicky odobraných vzoriek na bioptické vyšetrenie (vlastné skúsenosti). Epitelooidné bunky sú tvarovo modifikované makrofágy veľkosti 20-35 mikrometrov, rôzne pretiahnutého tvaru s oválnym alebo mierne prehnutým jadrom s jemne štruktúrovaným chromatinom a so sotva zreteľným jadričkom. Cytoplazma je svetlá, jemne vakuolizovaná (4) (obr. č. 3 a 4).

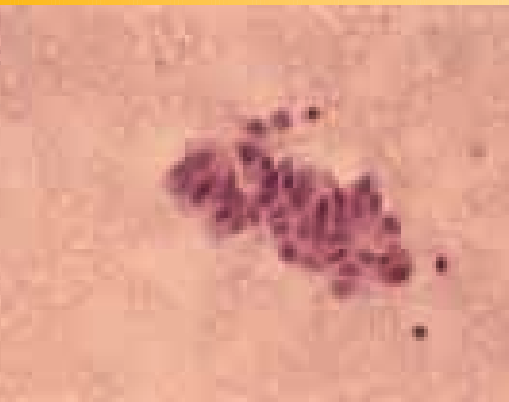
Obrovské viacjadrové bunky Langhansovho typu vznikajú z makrofágov amitotickým delením jadier bez rozdelenia cytoplazmy a dosahujú veľkosť niekoľko desiatok až stoviek mikrometrov. Majú okrúhle alebo mierne oválny tvar, okrúhle alebo oválne jadrá s jemným chromatinom a niekedy so zreteľnými jadri-



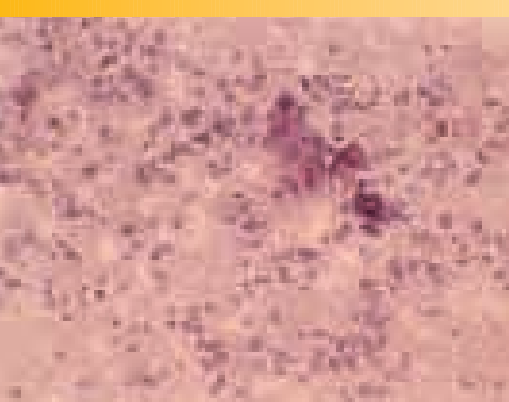
Obr. č. 1: Multinukleácia respiračného epitelu. Kefková abrázia respiračnej sliznice, Giemsa, zv. 100x.



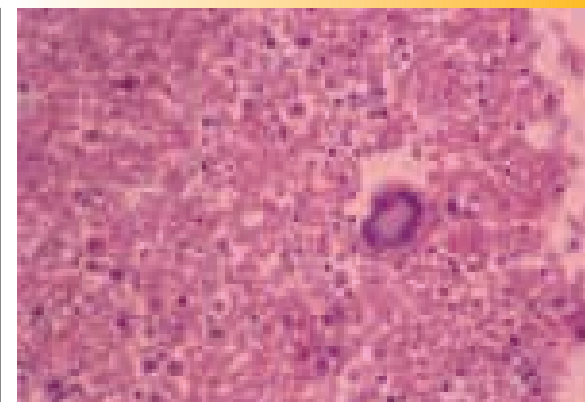
Obr. č. 2: Obrovské viacjadrové bunky z cudzích telies fagocytujúce tukové látky vrátane kryštálov cholesterolu. Spútum, cyto blok, HE, zv. 100x.



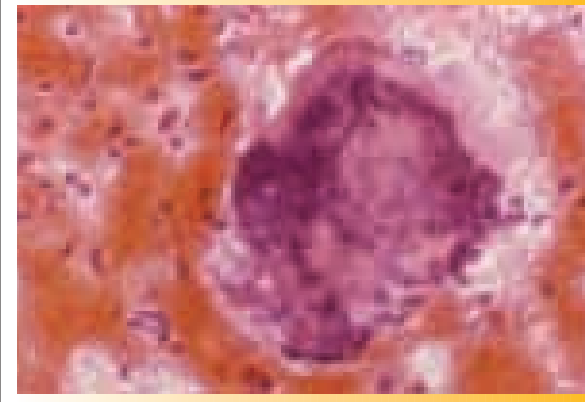
Obr. č. 3: Epitelooidné bunky. Odtlačok operačného materiálu, HE, zv. 100x.



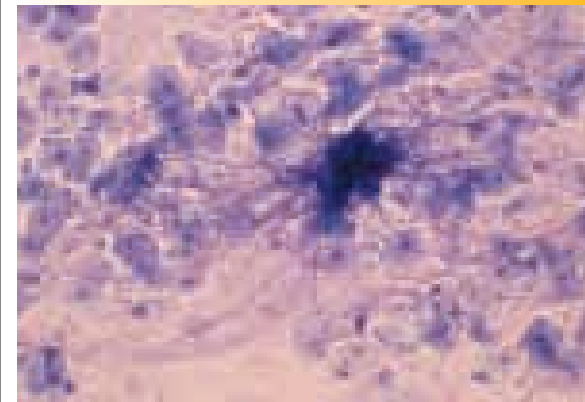
Obr. č. 4: Epitelooidné bunky a obrovské viacjadrové bunky Langhansovho typu. Odtlačok operačného materiálu, HE, zv. 100x.



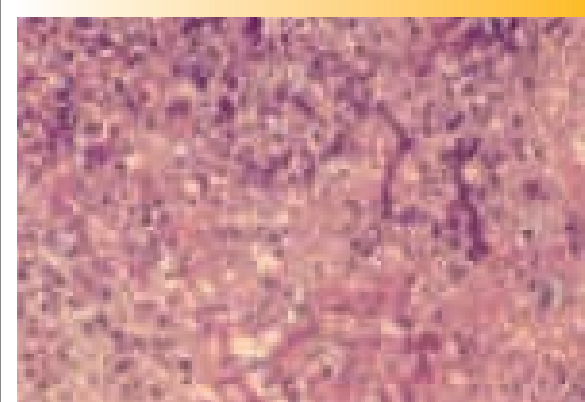
Obr. č. 5: Obrovská viacjadrová bunka Langhansovho typu a Orthove bunky. Pleurálny punktát, cyto blok, HE, zv. 100x.



Obr. č. 6: Obrovská viacjadrová bunka Langhansovho typu. Odtlačok operačného materiálu, HE, zv. 250x.

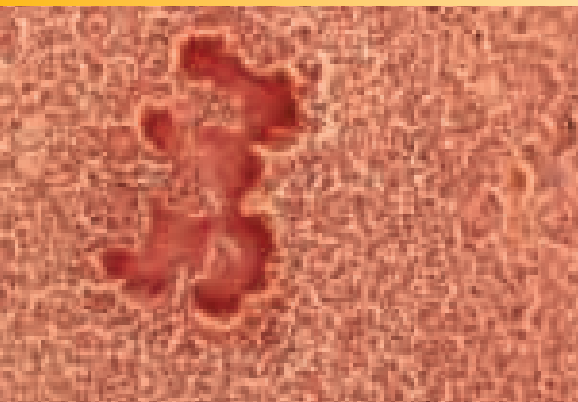


Obr. č. 7: Ploché epitélie z ústnej dutiny s kolóniou kandidy. Spútum, náter, Giemsa, zv. 100x.



Obr. č. 8: Kolónia aspergila. Spútum, cyto blok, PAS, zv. 250x.

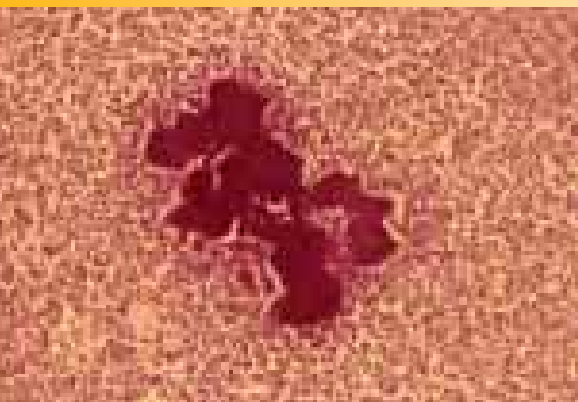




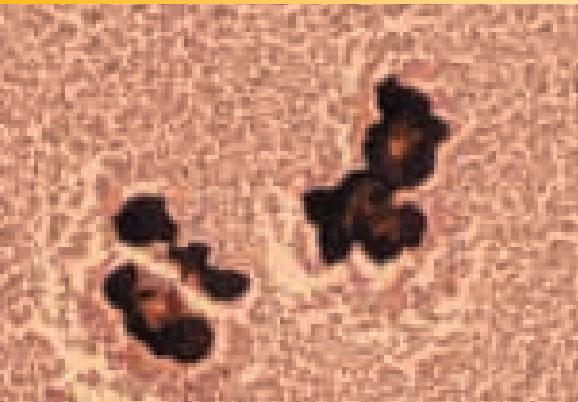
Obr. č. 9: Aktinomykóza pľúc. Spútum, cytoblok, HE, zv. 100x.



Obr. č. 10: Aktinomykóza pľúc. Spútum, cytoblok, Gram, zv. 250x.



Obr. č. 11: Aktinomykóza pľúc. Spútum, cytoblok, PAS, zv. 250x.



Obr. č. 12: Aktinomykóza pľúc. Spútum, cytoblok, metanaminové striebro podľa Grocotta, zv. 100x.

kami. Jadier je v jednej bunke 20-40, výnimočne až 100. V histologických rezoch sú usporiadané do kruhu alebo tvaru podkovy (obr. č. 5), v cytologických náteroch alebo v odtlačkoch sú jadrá viac-menej koncentrované centrálne (4) (obr. č. 6).

Pri exsudatívnej forme tuberkulózy, napr. pri tuberkulóznej pleuritíde, najčastejšie nachádzame veľké makrofágy, tzv. Orthove bunky (obr. č. 5).

#### Zápaly vyvolané hubami

V pneumologickom cytopatologickom materiáli najčastejšie nachádzame kandidu, ktorá má charakter dlhých tenkých septovaných vlákien s prítomnosťou malých, takmer guľovitých spór (obr. č. 7), pričom takmer vždy ide o súčasť obsahu ústnej dutiny primiešaného k spútu. V prípadoch "dutinových" pľúcnych procesov, drénovaných príslušným bronchom, môžeme v spúte občas nájsť aspergila, ktorý ich často osídľuje a je charakterizovaný hrubšími vláknami a väčšinou okrúhlymi spórmi, z ktorých veľká časť sa nachádza vo vláknach (obr. č. 8).

#### Zápaly vyvolané parazitmi

V ostatných rokoch v súvislosti so stúpajúcim trendom výskytu AIDS a s imunosupresívnou liečbou najmä nádorových ochorení a po transplantáciách orgánov a tkanív stúpa aj riziko infekcie pľúc parazitom *Pneumocystis carinii*. Tento parazit sa najlepšie diagnostikuje v tekutine získanej z bronchoalveolárnej laváže (3, 5). S jeho dôkazom v pneumolog. cytopatologickom materiáli zatiaľ nemáme vlastné skúsenosti.

#### Iné zriedkavé infekcie

Z ďalších zriedkavejších infekcií respiračného systému sa nám podarilo v spúte spracovanom formou cytobloku diagnostikovať aktinomykózu (6), ktorá je charakterizovaná v základnom farbení hematoxylinom a eoziном prítomnosťou aktinomykózových drúz - nepravidelných sýtych, mierne bazofilných útvarov s jemnými riadiálne usporiadanými acidofilnými vláčkami na povrchu, pripomínajúcimi kefkový lem (obr. č. 9). Aktinomykózovú infekciu sme potvrdili aj ďalšími špeciálnymi farbeniami - grampozitivitu farbením podľa Grama (obr. č. 10), PAS pozitivitu metódou PAS (obr. č. 11) a impregnáciou metenaminovým striebrom podľa Grocotta (obr. č. 12).

#### Záver

Na záver chceme zdôrazniť význam spracovania pneumologického cytopatologického materiálu formou cytobloku, čo

umožňuje použitie širokej palety farbách metód na dôkaz prítomnosti vyvolateľov zápalov. Žiaľ, táto forma spracovania cytologického materiálu je limitovaná prítomnosťou dostatočného počtu buniek vo vyšetřovanom materiáli. V prípadoch niektorých patologických procesov, napr. špecifických zápalov, sa vzhľadom na svoju diagnostickú výťažnosť osvedčili aj odtlačkové preparáty (tzv. imprints).

#### Literatúra:

1. Majer, I., Janík, P.: Možnosti a limitácie cytologických vyšetření v pneumológii. *Respiro* 1, 1999, č. 3, s. 16-21.
2. Riotton, G., Christopherson, W. M., Lunt, R.: *Cytology of non-gynaecological sites*. Geneva, World Health Organization 1977. 62 s.
3. Nguyen, G.-K., Kline, T. S.: *Essentials of exfoliative cytology*. New York - Tokyo, IGAU - SHOIN 1992. 271 s.
4. Janík, P., Majer, I., Mikovičová, E.: Základy pneumologickej cytopatológie, I. časť. *Cytol. Revue* 1, 1999, č. 2, s. 3-13.
5. Wied, G. L., Keebler, C. M., Koss, L. G., Patten, S. F., Rosenthal, D. L.: *Compendium on diagnostic cytology*. Chicago, Tutorials of cytology, International academy of cytology 1992. 440 s.
6. Janík, P., Majer, I., Mikovičová, E., Korbelová, E., Škutilová, E.: Aktinomykóza. SLS, Súhrny z XXXIX. vedeckého zjazdu slovenských patológov s medzinárodnou účasťou, Píla, 5.-6.6.1997, s. 12.

#### Návrh na ocenenie

**„NAJLEPŠIA PUBLIKÁCIA SPFS ZA ROK 2000“**

posielajte na adresu  
vedeckého sekretára SPFS

Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.  
NÚTaRCH Bratislava - Pod. Biskupice  
Krajinská 91, PSČ 825 56  
Tel. 07/40251 632, 07/4552 5462  
Fax: 07/4552 5462  
e-mail: chovan@nexta.sk  
chovan@nexta.sk

do konca júna roku 2001 spolu  
s dvoma výtlačkami navrhovanej  
práce.

Cenu „Najlepšia publikácia SPFS  
za rok 1999“ získala publikácia:

L. Chovan a kol.: Škola pneumológie a fti-  
zeológie. Učebné texty pre postgraduálne  
štúdium. Bratislava, Q-EX 1999. 81 s.

# ÚLOHA PATOLÓGA

## V DIAGNOSTIKE KARCINÓMU PĽÚC V PĽÚCNOM RESEKÁTE

E. Brabencová, M. Novomestský  
Odd. patológie NÚTaRCH, Bratislava - Pod. Biskupice, riaditeľ: Prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.

**Súhrn:** Práca je určená klinikom prichádzajúcim do styku s pľúcny karcinómom. Autori uvádzajú základné odporúčania opisu pľúcneho resekatu v diagnostike pľúcneho karcinómu.

**Kľúčové slová:** Karcinóm pľúc, pľúcny resekat, odporúčania.

**Summary:** This article is an informative report for the lung carcinoma clinicians. The recommendations are intended as an educational resource rather than a mandate.

**Key words:** Lung carcinoma, lung resection, recommendation.

#### Tabuľka č. 1 - Histologické typy pľúcnych karcinómov podľa WHO klasifikácie (3)

1. Squamózny karcinóm  
Varianty:  
1a. Papilárny  
1b. Svetlobunkový  
1c. Malobunkový  
1d. Bazaloidný
2. Malobunkový karcinóm  
Variant:  
2a. Kombinovaný malobunk. karcinóm
3. Adenokarcinóm  
3a. Acinárny  
3b. Papilárny  
3c. Bronchoalveolárny  
3c/A. nemucinózny  
3c/B. mucinózny  
3c/C. zmiešaný mucinózny nemucinózny alebo nedeterminovaný bunkový typ
- 3d. Solídny adenokarcinóm s mucinom
- 3e. Adenokarcinóm so zmiešanými subtypmi
- 3f. Varianty:  
3f/A. Dobre diferencovaný fetálny adenokarcinóm  
3f/B. Mucinózny (koloidný) adenokarcinóm  
3f/C. Mucinózny cystadenokarcinóm  
3f/D. Adenokarcinóm typu pečatného prsteňa  
3f/E. Svetlobunkový adenokarcinóm

4. Veľkobunkové karcinómy  
Varianty:  
4a. Veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm  
4a/A. Kombinovaný veľkobunkový-neuroendokrinný karcinóm  
4b. Bazaloid karcinóm  
4c. Lymfoepiteliom-like karcinóm  
4d. Svetlobunkový karcinóm  
4e. Veľkobunkový karcinóm s rabdoidným fenotypom
5. Adenosquamózny karcinóm
6. Karcinómy s pleomorfnými, sarkomatoïdnými, alebo sarkomatoïznými elementami  
6a. Karcinómy s vretenovobunkovými a/alebo veľkobunkovými elementami  
6a/A. Pleomorfné karcinómy  
6a/B. Vretenovobunkové karcinómy  
6a/C. Veľkobunkové karcinómy  
6b. Karcinosarkómy  
6c. Pulmonárne blastómy  
6d. Iné
7. Karcinoidné tumory  
7a. Typické karcinoidy  
7b. Atypické karcinoidy
8. Karcinómy typu slinných žliaz  
8a. Mukoepidermoidné karcinómy  
8b. Adenoidno-cystické karcinómy  
8c. Iné
9. Neklasifikovateľné karcinómy

Pri patologicko-anatomickej analýze pľúcnych karcinómov z pľúcneho resekatu patológ by mal poskytnúť základné makroskopické i mikroskopické informácie, na základe ktorých klinik stanoví TNM staging, ktorý je základom ďalšej liečby pacienta. Asociácia vedúcich pracovníkov oddelení patológií (Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology - ADASP) už v roku 1995 vydala odporúčania k vypracovávaniu obsahu a histopatologického záveru u maligných nádorov (1). Z odporúčaní vyberáme najpodstatnejšie časti a obohacujeme ich o nové, vlastné i literárne poznatky.

#### Makroskopický opis:

Na začiatku práce je opis pľúcneho resekatu s operačným rozsahom (klinovitá resekcia a typická periférna resekcia, lobektómia, bilobektómia, pneumonektómia...) so stranovou orientáciou. Nasleduje meranie (tri dimenzie), váženie resekatu a opis prilahlých štruktúr - lymfatické uzliny, pleura...Ďalej pristupujeme k opisu tumoru, zaznamenávame jeho lokalizáciu (centrálny, periférny a subpleurálny, intraparenchymatózny tumor...), veľkosť (tri dimenzie, ak je to možné) a vzdialenosť od chirurgickej resekcnej bronchiálnej i vaskulárnej línie. Všimame si aj prítomnosť satelitných tumorov. Nakoniec nasleduje opis nenádorových pľúc (atelektáza, zápalové zmeny, bronchiektázie...), najmä distálne od tumoru.

#### Histopatologická diagnostika :

1. Na stanovenie histopatologického typu pľúcneho karcinómu používame novú WHO klasifikáciu (III. vydanie, 1999) (3). Základné histologické delenie karcinómov (tabuľka č. 1) je u väčšiny nádorov možné urobiť so svetelným mikroskopom pri použití bežných histologických alebo histochemických farbení. V komplikovanejších prípadoch si pomáhame imunohistochemickým vyšetřením. Elektrónová mikroskopia je dnes vo veľkej miere nahradená imunohistochemiou (neurosekrečné granuló neuroendokrinných nádorov).
2. Druhým histopatologickým kritériom je stanovenie histologického gradingu. Podľa WHO klasifikácie sa karcinómy pľúc delia na dobre diferencované, stredne diferencované a málo diferencované podľa schopnosti napodobovať zrelé štruktúry, z ktorých nádorové tkanivo vychádza.
3. Patológ musí hodnotiť chirurgické resekcne okraje - bronchiálne a vaskulárne aj mikroskopicky.
4. Dôležitým parametrom, ktorý zásadne mení staging nádorového ochorenia



(z T2 na T3), je infiltrácia viscerálnej pleury. Mnohé periférne pľúcne karcinómy, najmä adenokarcinómy, rastú tesne subpleurálne. Výber adekvátnej vzorky histopatológom a jej kvalitné spracovanie laborantkou umožní správne posúdiť postihnutie pleury.

5. Hodnotenie metastáz do lymfatických uzlín by sa teoreticky malo vyjadrovať pomerom metastaticky postihnutých lymfatických uzlín k celkovému počtu vybraných uzlín (napr. 4/6), ako sa to robí u karcinómov prsníka, alebo karcinómov GIT-u. Realita je však iná. Patológ často dostáva rozfragmentované lymfatické uzliny získané z mediastinoskopie a iba posúdi počet zaslaných lymfatických uzlín. Tu je dôležitá dobrá spolupráca s chirurgom, ktorý lymfatické uzliny zasiela oddelene a označené.

6. Hodnotenie nenádorového pľúcneho parenchýmu je odporúčané. Ide najmä o vzorky získané distálne od nádorového parenchýmu, kde sú časté atelektázy, pneumonické zmeny, bronchiektázie, atď.

#### Ďalšie doplnkové vyšetrenia :

Doplnkové vyšetrenia nie sú bezprostredne nutné na stanovenie TNM stagingu pľúcnych karcinómov, ide však často o dôležité prognostické znaky (2), ktoré môžu ovplyvňovať prežívanie pacientov a môžu tiež zohrať úlohu pri výbere vhodnej protinádorovej terapie.

#### Všimame si najmä :

1. Angiolymfatickú inváziu, prítomnosť nádorových embolov
2. Perineurálnu inváziu
3. Metastatické postihnutie lymfatických uzlín s extrakapsulárnym rastom
4. Počet mitóz
5. Stupeň lymfocytárnej celulizácie nádorovej strómy ako indikátor protinádorovej imunity
6. DNA ploiditu tumoru – stanovenú prietokovou cytometriou alebo mikroskopickou obrazovou analýzou
7. Expresiu onkogénov – K ras, N ras, N-myc, Rb, p53...

#### Literatúra :

1. Association of directors of anatomic and surgical pathology: Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinoma. *Human Pathology* : 1995, 26 : 937-939
2. J. Rosai: *Ackerman's Surgical Pathology*, Mosby, volume one, eight edition, 1996 pp: 372-391
3. W. D. Travis, T. V. Colby, B. Corrin, Y. Shimozato, E. Brambilla : *Histological typing of lung and pleural tumours*. World Health Organization - International histological classification of tumours, Springer, 1999, third edition



Obr. č.1. Gustav Killian v pitevni pri pokusoch obronchoskopiu

## Vývoj bronchológie v 20. storočí

I. Majer, NÚ TarCH, Bratislava - Pod. Biskupice, riaditeľ: Prof. MUDr. Peter Krištúfek, CS.

Bronchológia ako veda o ochoreniach dýchacích ciest sa vyvíjala súbežne s pokrokmí v medicíne od konca 19. storočia. Protagonistami prvých pokusov o vyšetrenie dýchacích ciest boli špecialisti, laryngológovia. Pri hodnotení vývoja bronchológie v 20. storočí musíme vychádzať z poznatkov medicíny koncom 19. storočia, kedy vlastne vznikla bronchoskopia. Bronchoskopia ako vyšetrovacia metóda vzišla pod vplyvom troch významných objavov v medicíne. Boli to: objav lokálnej anestézie, objav svetelného zdroja a rozvoj inštrumentária pre inšpekciu dýchacích ciest

Pred objavením kokaínu ako lokálneho anestetika mnohé pokusy o vyšetrenie ezofágu a hrtana používali potasium bromid, belladonu, jódové roztoky, chloroform, morfín a iné. Hoci Morton už v r. 1848 zaviedol v Bostone celkovú anestéziu chloroformom, jeho používanie pri laryngoskopii bolo len ojedinelé. V r. 1882 mladý viedenský lekár Siegmund Freud (neskorší slávny zakladateľ psychoanalýzy) experimentoval s kokaínom. Svoje poznatky odovzdal svojmu kolegovi oftalmológovi Kollerovi, ktorý začal roztok kokaínu používať pri bolestivých konjunktivitídach. Jellinek, viedenský laryngológ, použil kokaín k lokálnej anestézii hrtana (1).

Prvé pokusy vyšetriť telesné dutiny v 19. storočí boli vykonávané bez použitia elektrickej žiarovky. Svetlo z proximálneho konca prístroja sa viedlo cez prizmy a šošovky do telesných dutín cez rozžiarené vlákno z platiny, ktoré bolo chladené stálym prietokom vody. Takýto prístroj zostrojil v r. 1853 Desormeaux, ktorým A. Kussmaul v r. 1867 vykonal prvú ezofagoskopiu. Prvý vhodný gastroskop zostrojili v r. 1881 Mikulicz a Leiter (1). Elektrickú žiarovku vynášiel v r. 1879 T. A. Edison.

Koncom 19. storočia pod vplyvom objavov sa laryngológovia pokúšali o tracheoskopiu použitím ezofagoskopov (Rosenheim, Kirstein). Kirstein o svojich pokusoch prednášal v Heidelbergu v r. 1895, na ktorej sa zúčastnil aj Killian. Používal

slovo autoskopia, čím chcel vyjadriť, že vyšetrenie sa robí bez použitia zrkadiel.

Všetky tieto objavy viedli k tomu, že cesta k bronchoskopickým vyšetreniam bola otvorená koncom 19. storočia. Od r. 1895 Killian experimentoval v pitevni i na dobrovoľníkoch (obr. č.1). Prvá úspešná bronchoskopia bola vykonaná G. Killianom vo Freiburgu 30. 3. 1897 (extrakcia vdýchnutej kostičky), a už v septembri toho istého roku o tom napísal jeho asistent O. Kollofrath v *Münchener Medizinische Wochenschrift* (2).

Gustav Killian sa narodil 2.6.1860 v Mainzi, v r. 1878 začal študovať medicínu v Štrassburgu, po roku 1880 študoval vo Freiburgu, štúdiá ukončil v Berlíne v r. 1882. Začínal ako praktický lekár v Mannheimu, r. 1887 mu bolo ponúknuté miesto na Rhinolaryngológii, čo bolo súčasťou Fakulty vnútorného lekárstva vo Freiburgu. Po úspešnej extrakcii cudzieho telesa sa Freiburg stal centrom bronchoskopie a stovky lekárov z celého sveta chodili sa k nemu učiť (zoznam obsahuje 437 mien). Aj pacienti s aspirovaným cudzím telesom chodili za ním až z Ameriky. Napr. malé dievčatko Corinna prišla s rodičmi až z Montevidea, s vdýchnutou malou pišťalkou. V r. 1907 dostal pozvanie do USA (prijal ho aj prezident Theodor Roosevelt). Udelili mu mnohé čestné ocenenia, stretol sa aj s Ch. Jacksonom, priekopníkom bronchológie v USA. V r. 1911 sa stal profesorom medicíny. Počas I. svetovej vojny sa venoval liečbe pacientov s poraneniami dýchacích ciest. Zomrel 24. 2. 1921 (2, 3).

Najčastejšou indikáciou k bronchoskopii bola v tej dobe aspirácia cudzieho telesa. Ak si uvedomíme vtedajší stav hrudnej chirurgie, pacienti s aspirovaným cudzím telesom boli odsúdení na ťažké zápalové procesy, empyémy a smrť. V rokoch 1911 - 1921 vyšetřovali 703 pacientov s aspiráciou a len u 12 neboli úspešní (1). Hoci nepoznáme presné údaje o incidencii pľúcnej rakoviny v tej dobe, už Killian

predpovedal veľký význam bronchoskopie v diagnostike týchto ochorení. V r. 1914 vykonal endoluminálnu rádioterapiu nádoru laryngu pomocou mesothoria a v r. 1915 jeho žiaci Albrecht a Brünings tracheálneho karcinómu. V Japonsku zaviedol bronchoskopiu v r. 1907 Inokichi Kubo (Fukuoka), po návrate z pobytu u Killiana. V USA prvú bronchoskopiu vykonal v r. 1898 A. Coolidge, v r. 1907 Chevalier Jackson vo Philadelphii vydal knihu *Textbook of bronchoesophagology*. Ďalší vývoj zdokonaľovania inštrumentária je spojené s menami Broyles (Baltimor) - teleskopické optiky (1940), optické kliešte (1948), O'Brian rigidný bronchoskop s osvetlením za použitia sklenených vlákien (1954). V r. 1949 v Buenos Aires Edoardo Schieppati publikoval svoju prácu o transkarinálnej punkcii lymfatických uzlín rigidnou ihlou. Flexibilné punkčné ihly sa zaviedli do praxe v r. 1983. V r. 1965 Andersen vykonal prvú transbronchiálnu biopsiu pľúc rigidným bronchoskopom a v r. 1967 Sanders zaviedol tryskovú ventiláciu pri rigidnej bronchoskopii (1).

Aj v Československu sa bronchológiou zaoberali najprv krčári. Priekopníkom v zavedení bronchoskopie v ČSR bol Přečchtěl a na Slovensku Wiškovský (4, 5). Ďalší významní otorinolaryngológovia boli A. Tománek, B. Uchytíl, J. Hladký, J. Droppa, J. Klačanský. Až neskôr pod vplyvom rozvoja diagnostiky pľúcnych chorôb sa z pneumológov vyčlenili známe osobnosti bronchológie J. Petříková, C. Šimeček, F. Fišer, R. Votruba, J. Čunderlík, J. Prokop, Z. Hlobil.

Na jar 1964 Shigeto Ikeda (obr. 2) sa obrátil na spoločnosť Machida a neskôr koncom roku 1965 na Olympus a spolupracu pri vývoji a zostrojení flexibilného bronchoskopu. Obe spoločnosti v lete 1966 predložili prvé prototypy. V auguste 1966 na 9. Medzinárodnom kongrese ochorení hrudníka v Kodani predložil Ikeda prototyp od fy Machida, čo vyvolalo veľké nadšenie, dokonca o tom písali aj *New York Times*. Prvé prototypy nemali dostatočnú ohybnosť a nemali ani pracovný kanál, ale už v r. 1968 sa dostali flexibilné bronchoskopy na klinické pracoviská. V tom roku navštívil Ikeda USA, kde v National Institute of Health prednášal svoje prvé poznatky s praktickou výučbou (6). S rýchlym progresom elektroniky súvisí aj vývoj a zhotovenie videobronchoskopie v r. 1987 (Pentax Asahi Corp.).

Pokusy inštalovať fyzikologický roztok do pľúc a aspirovať ho späť sa datujú od r.1965, kedy Ramirez cievkou cez rigidný bronchoskop lavážoval pacientov s alveolárnou proteínózou. Prvá práca o vykonávaní bronchoalveolárnej laváže technikou, ktorá sa používa dnes, pochádza od Reynolds a Newballa v r. 1974, ktorá sa zaoberala cytologickou, biochemickou a bakteriologickou analýzou BAL tekutiny (7).

Rozvoj laserovej paliatívnej liečby malých obštrukcií dýchacích ciest sa

spája s menami J. Toty a J-F. Dumon začiatkom 80. rokov (8). Na 2. Svetovom kongrese bronchológov v Düsseldorfe v r. 1980 Dumon prezentoval prvé výsledky fotoresekcnej liečby Nd:YAG laserom. Použitie elektroauterizácie použitím vysokofrekvenčného prúdu na rekanalizáciu obštrukcie, resp. na kuratívnu liečbu slizničných lézií, sa datuje od r. 1985, zásluhou Hoopera a Jacksona (9, 11). O liečbe chladom pomocou kryoterapie sa zaslúžil Sanderson v r. 1975 z Mayo Clinic (10). Flexibilné kryosondy sa zaviedli do praxe v r. 1994.

Brachyterapia je najstarou intervenčnou bronchologickou metódou. Epis endoluminálnej brachyterapie tracheálneho nádoru mesothorom podali už Killianovi žiaci Brünings a Albrecht (1). V r. 1920 Yankauer v New Yorku vykonal prvú implantáciu kapsúl s rádiom do nádoru v hlavnom bronchu u dvoch pacientov. Capsule boli 22 mm dlhé a 8 mm široké, nízka aktívna rádia spôsobila, že ožarovací čas bol viac ako 24 hod., čo viedlo k dekubitom v bronchu a ku komplikáciám. Neskôr sa používali kobaltové perly (5-6 mm veľké), ožarovací čas sa skrátil na 3 - 8 hod. Významný podiel na vývoji endobronchiálnej brachyterapie vykonávanej v dnešnej podobe mali K. H. Hentschke (inžinier, člen tímu W. von Brauna), vyriešil elimináciu expozície personálu a K. Sauerwein (izotopový špecialista). Oba, pôvodom Nemci, pracovali v Memorial Sloan Kettering Cancer Institute v New Yorku, kde začiatkom 80. rokov B. S. Hillaris prvý referoval o brachyterapii za použitia izotopu <sup>192</sup>Ir, ktorý sa ukázal byť ideálnym izotopom (12).

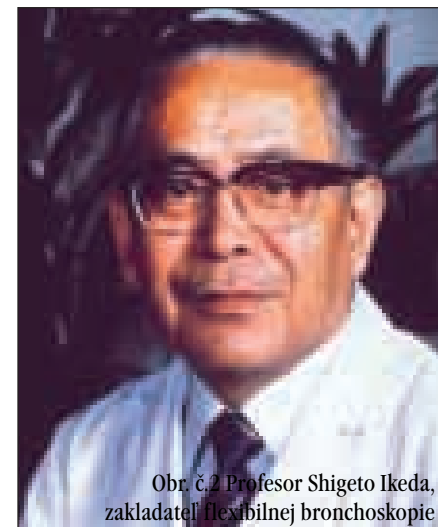
Pred vyše 100 rokmi britský dentista Charles R. Stent ( 1845 - 1901) vynášiel zmes, ktorou sa dali robiť zubné protézy. V nasledujúcich rokoch sa jeho meno používalo v súvislosti s rôznymi „umelými“ materiálmi (protézami) slúžiacimi k náhrade tkaniva, alebo k podpore dutých orgánov, anastomóz (13). Dnes chirurgovia, rádiológovia, endoskopisti aplikujú stenty skoro do všetkých tubulárnych štruktúr v tele. Prvú aplikáciu stentu opísali v r. 1915 opäť Killianovi žiaci Brünings a Albrecht (1). Ojedinele sa stenty používali aj pred II. svetovou vojnou, ich rozšírenie sa datuje v posledných 20 rokoch. Montgomery v r. 1965 zaviedol T kanylu, Neville rozvetvený Y stent (1972), Orłowski (1984), samorozťažiteľný kovový stent Gianturco-Wallace (1986), silikónový stent použil Dumon (1990), dynamický stent Freitag (1994). Dnes sa výskum zameriava na bioaktívne stenty umožňujúce sa integrovať do sliznice a na bioabsorbovateľné stenty (13, 14).

Fotodynamický efekt bol opísaný už v r. 1900, keď študent medicíny Oskar Raab v Mnichove zistil letálny účinok bieleho svetla na jednobunkové organizmy, ktoré boli predtým ofarbené akridínom. V r. 1924 A. Pollicard zistil, že endogénny hematopor-

fyrín sa ukladá v malígnych bunkách a svetlo Woodovej lampy ničí maligne bunky (9). V r. 1961 R. L. Lipson v Mayo Clinic začal používať deriváty hematoporfyrínu na detekciu malígnych lézií. Fotodynamická liečba PDT za použitia argónového laseru bola na liečbu nádorov pľúc použitá po prvý raz v r. 1980 v Japonsku Y. Hayatom a H. Katom (16).

Poznatok, že tumor ožiarený ultrafialovým svetlom fluoreskuje odlišne od okolitej sliznice, bol známy od polovice 20. rokov 20. storočia. Táto vlastnosť nazývaná ako autofluorescencia závisí od prítomnosti a koncentrácie tzv. biologických fluoroforov (tryptophan, tyrozin, flavoproteíny, porfyríny, NADP, NADPH, elastin), ako aj od iných fyzikálnochemických vlastností (9). V 90. rokoch Lam a spol. v Kanade zistili, že ak po ožiarení helium kadmiovým laserom sa fluorescencia zosilní asi 30 tisíc krát, môže sa podľa zafarbenie sliznice detekovať nádor vo včasnom štádiu, Ca in situ alebo premaligne zmeny. Tým v r. 1993 dal základ vzniku autofluorescencnej diagnostike pľúcnych nádorov, ktorú nazval LIFE - Lung Imaging Florescence Endoscopy (17). V súčasnosti prebiehajú multivalentné štúdie o jej prínose v diagnostike včasných štádií pľúcnej rakoviny (18).

Podobne, ako sa vykonáva transezofageálna sonografia, sa od začiatku 90. rokov vykonáva endobronchiálna ultrasonografia - EBUS. Metódu po prvý krát vykonali v r. 1989 v Nemecku Hurter a Hanrat. Metóda umožňuje zisťovať veľkosť a tvar lymfatických uzlín, diferencuje patologické procesy naliehajúce na dýchacie cesty, zisťuje malignu alteráciu steny bronchov, infiltráciu parabrónchiálnych štruktúr (19).



Obr. č.2 Profesor Shigeto Ikeda, zakladateľ flexibilnej bronchoskopie

#### Záver

Tento stručný prehľad vývoja bronchológie má ukázať, akou cestou sa uberal vývoj bronchológie vo svete v práve sa končiacom 20. storočí. Nemohli sme opomenúť ani začiatky bronchológie koncom 19. storočia. Vývoj bronchológie v bývalom Československu a na Slovensku by si vyžadoval samostatnú kapitolu, preto sme spomenuli len niektorých významných predsta-



viteľov. Pod vplyvom vývoja nových technológií, finančne veľmi náročných, pozorovať celosvetový trend koncentrácie výkonov terapeutickú bronchoskopie do dobre vybavených centier (personálne i prístrojovo). Touto cestou by sa mala uberať aj bronchológia u nás na začiatku 21. storočia.

#### Literatúra

1. Becker, H.D., Marsh, B.R.: History of the Rigid Bronchoscope. In: Bolliger, C.T., Mathur, P.N.: Interventional Bronchoscopy. Basel, Karger 2000, s. 2-15.
2. Becker, H.D.: Gustav Killian - A Biographical Sketch. J. Bronchol., 1995, 2: 77-83.
3. Killian, H.: Za nami je len Boh. Chirurg spomína. Trnava, Sp. sv. Vojtecha 1998, 214 s.
4. Virsik, K., Dobrota, Š.: Choroby dýchacieho ústrojenstva I. diel. Bratislava, SAV 1966, 300 s.
5. Petříková, J.: Bronchoskopická diagnostika bronch. karcinómu. Praha, SZDN 1960, 352 s.
6. Miyazawa, T.: History of Flexible Bronchoscopy. In: Bolliger, C. T., Mathur, P. N.: Interventional Bronchosc. Basel, Karger 2000, s. 16-21.
7. Reynolds, H.Y., Newball, H.H.: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. J. Lab. Clin. Med., 84, 1974, 4: 559-573.
8. Cavaliere, S., Foccoli, P., Toninelli, C.: Endobronchial Laser Treatment. In: Strausz, J.: Pulmonary endoscopy and biopsy technique. European Respiratory Monograph, 3, 1998, 9: 49-64.
9. Walsh, G. L., Nesbitt, J.C.: Recent advances in diagnostic and therapeutic bronchoscopy. In: Franco, K. L., Plutnam, J. B.: Advanced Therapy in Thoracic Surgery. Hamilton, Carent Book Content 1998, s. 36-53.
10. Maiwand, O.M., Homason, J.P.: Cryotherapy for tracheobronchial disorders. Clin. Chest Med., 16, 1995, 3: 427-444.
11. Sutedja, T.G.: Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd: YAG laser to treat airway tumors. J. Bronch. 1997, 1: 101-104.
12. Macha, H.N.: Endobronchial high dose rate brachytherapy. In: Strausz, J.: Pulmonary endoscopy and biopsy technique. European Respiratory Monograph, 3, 1998, 9: 65-78.
13. Freitag, L.: Tracheobronchial stents. In: Bolliger, C. T., Mathur, P. N.: Interventional Bronchoscopy. Basel, Karger 2000, s.171-186.
14. Colt, H. G., Dumon, J-F.: Airway stents. Clin. Chest Med., 16, 1995, 3: 465-478.
15. Strzondala, W.: Fotodynamická terapie nádoru. Klin. Onkol., 6, 1993, 2: 69-74.
16. Edell, E.S., Cortese, D.A.: Photodyn. therapy. Its use in the management of bronchogen. carcinoma. Clin. Chest Med., 16, 1995, 3: 455-463.
17. Lam, S., Mac Culay, C., Leriche, J.C., Ikeda, N., Palcic, B.: Early localization of bronchogenic carcinoma. Diagnostic and Therapeutic Bronchoscopy, 1, 1994, 1: 75-78.
18. Nakhosten, J.A., Khanavkar, B.: Auto fluorescence Bronchoscopy: The laser imaging fluorescence bronchoscope. In: Bolliger, C.T., Mathur, P.N.: Interventional Bronchoscopy. Basel, Karger 2000, s. 236-242.
19. Steiner, R.M., Liu, J.B., Goldberger, B.B., Cohn, J.R.: The value of ultrasound guided fiberoptic bronchoscopy. Clin. Chest Med., 16, 1995, 3: 519-534.



## MUDr. Jozef Komada

### Jubilant

Dňa 14. decembra 2000 sa konala vedecká pracovná schôdza Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti a Spolku spišských lekárov pri príležitosti 50. narodenín primára MUDr. Jozefa Komada, vedúceho lekára poliklinického pľúcneho oddelenia v Poprade. Život a prácu jubilanta fundovane aj úsmevne zhodnotil vedúci lekár Heliosu zo Štrbského Plesa, doc. MUDr. D. Salát, CSc. Prezident spolku spišských lekárov prim. MUDr. I. Schwendt odovzdal jubilantovi bronzovú medailu Za zásluhy o Slovenskú lekársku spoločnosť. Svojho bývalého poslancu za mestské zastupiteľstvo v kultivovanom prihovore pozdravil aj primátor mesta Poprad Ing. Š. Kubík.

Nosnou témou samotného odborného programu bola nesmierne závažná problematika rakoviny pľúc. O súčasnom, ale aj predpokladanom stave výskytu, diagnostiky a liečby vo veľmi pekných prednáškach hovorili lekári: doc. MUDr. L. Chovan, CSc., ďalej primári MUDr. I. Majer, CSc., MUDr. J. Hamžík a MUDr. J. Mazal. Sny, túžby a nádeje MUDr. Komada sa rodili vo Vysokej na Kysuciach. Po promócií v roku 1974 nastúpil do ÚTARCH v Kvetnici. Po troch atestáciách - z internej medicíny, pneumológie a onkológie, odišiel výborne pripravený na pľúcne poliklinické oddelenie do Popradu.

Len máloktoľný poliklinický lekár na Slovensku sa môže pochváliť takými vedeckými úspechmi ako jubilant. Ako prvý na Slovensku založil školu astmy, v ktorej začal vzdelávať astmatikov. O prvých skúsenostiach referoval na schôdzi Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti v roku 1994 v Martine, potom dva roky prednášal na SPAM v Bratislave. Vzdelávanie astmatikov, ktoré je nesmierne dôležité pre samokontrolu ochorenia,

sa dnes robí podľa jeho vzoru už vo viacerých zdravotníckych zariadeniach. MUDr. J. Komada ako prvý na Slovensku sa odhodlal u nevyliciteľne chorej pacientky indikovať transplantáciu pľúc. Operácia sa úspešne vykonala vo Viedni za asistencie našich lekárov. Ako prvý na Slovensku navrhol a aj realizoval v okrese Poprad časový posun očkovania proti TBC. Dnes sa podľa tejto schémy očkuje na celom Slovensku.

Je až neuveriteľné, že lekár poliklinického oddelenia publikoval a odprednášal doteraz deväťdesiatpäť vedeckých prác. Ako člen slovenskej delegácie sa zúčastnil kongresov Európskej respirologickej spol. v Ženeve, Madride, Florencii, Berlíne.

S firmou Astra-Zeneca bol na vedeckom sympóziu o chronickej obštrukčnej pľúcnej chorobe v Lisabone. Zúčastnil sa aj kongresu Americkej spoločnosti pre astmu, alergiu a imunitu v Orlande na Floride. Pri tejto príležitosti si nenechal ujsť možnosť navštíviť na myse Canaveral Centrum J. F. Kennedyho a pozrieť si nosnú raketu s kozmickou loďou Apollo, s ktorou vyniesol astronaut Cernan, slávny potomok vysokých rodákov z Kysúc, na Mesiac aj kúsok Slovenska.

Jubilant je k sebe náročný. Duševnú a fyzickú kondíciu sa snaží udržiavať behaním v prírode. Často, v každom ročnom období, ho možno stretnúť spolu s prim. MUDr. A. Gavelom bežať po hrebeni Kozieho chrbáta nad Zámčiskom, najvyšchodnejším cípom Nizkých Tatier. Je len málo miest, odkiaľ by tvár Vysokých a Nizkých Tatier bola taká dramatická a ich končiare také fotogenické. Ukludňujúci pocit. Jubilant má takú kondíciu, že absolvoval takmer všetky známe maratónske behy v Európe. Ešte v roku 1999 zabehol svoj tridsiaty maratón, zhodou okolností na tridsiatom ročníku Newyorského maratónu.

Spoločenskú časť večera, za účinného prispenia zahraničných farmaceutických firiem, strávil jubilant v reprezentatívnych priestoroch Reduty v kruhu rodiny, priateľov, kolegov a spolupracovníkov. Aj tu jeho zdravotné sestry vypomáhali ako včeličky. Úsmevom, šarmom a eleganciou boli ozdobou večera. Ťažisko boja proti pľúcny chorobám je v teréne. Najmä ak sa k tomu pridá húževnatosť, vytrvalosť a nadšenie ako je tomu u MUDr. J. Komada.

MUDr. Bohuš Matejný

Kvetnica

## 11th World Congress for Bronchoesophagology (WCBE) 11th World Congress for Bronchology (WCB)



7. - 10. jún 2000



YOKOHAMA

Každé dva roky poriadajú Svetová bronchologická asociácia (WAB) a Medzinárodná bronchoezofagologická spoločnosť (IBES) svoje kongresy. Za miesto konania 11. Svetového bronchologického kongresu a 11. Svetového bronchoezofagologického kongresu bolo vybraté veľké prístavné mesto Yokohama v Japonsku. Yokohama je hlavným mestom prefektúry Kanagawa a je prakticky spojená s hlavným mestom Tokiom, s ktorým splyva do jednej mohutnej aglomerácia s viac ako 15 miliónmi obyvateľov, pričom samotná Yokohama ma 3,4 mil. obyvateľov.

Kongres sa uskutočnil v Kongresovom centre Pacifico na brehu Tichého oceána. Záštitu nad kongresom mala Jeho cisárska výsosť princ Akishino s manželkou, ktorí pottili svojou prítomnosťou aj otvárací ceremoniál. Kongresu sa zúčastnilo asi 600 odborníkov zo 44 krajín, zo Slovenska sa ho zúčastnili traja lekári, z Čiech a Moravy 5 kolegovia. Organizácia kongresu bola na vysokej odbornej i spoločenskej úrovni, za čo patrí organizátorom pochvala a slová uznania zazneli aj na záverečnom ceremoniáli. Súčasťou kongresu bola aj televideokonferencia s priamym spojením pracovísk v Rochesteri (Mayo Clinic), Heidelbergu (Torax-klinik) a kongresového centra. Okrem špičkového vybavenia na týchto pracoviskách mohli účastníci priamo vidieť endobronchiálnu ultrasonografiu, zavádzanie stentu, autofluorescenčnú bronchoskopiu nádorov i fotodynamickú liečbu. Počas 4 dní kongresu sa uskutočnilo 11 sympózií s 53 prednáškami, pozvaných prednášateľov bolo 35, ústných oznámení 125, premietlo sa 19 vi-

deonahrávok, vystavených bolo 158 posterov. Prednášky prebiehali niekedy naraz aj v 6 sekciách. Prednášky i postery sa dotýkali prakticky každej oblasti bronchológie a bronchoezofagológie a každý účastník si našiel pre seba zaujímavé témy, niekedy bolo ťažké sa rozhodnúť, ktorej prednáške dať prednosť. Úroveň prednášok bola vysoká s profesionálne pripravenou dokumentáciou vrátane videoprojektie. Počas kongresu sa uskutočnila aj výstava endoskopické techniky od starých muzeálnych typov rigídnych bronchoskopov až po súčasnú špičkovú autofluorescenčnú techniku.

Úvodnú prednášku kongresu mal Beams J. Jr. z USA, ktorý sa zaoberal súčasným stavom intervenčnej bronchoskopie aj s výhľadom do budúcnosti. Zdôraznil význam rigídnej techniky, ktorá má svoje uplatnenie v intervenčnej bronchoskopii (laser, kryoterapia, elektrokauterizácia stenty). Maiwand O. (Veľká Británia) prezentoval veľký súbor pacientov po kryoterapii, s ktorou majú už 15-ročné skúsenosti. Indikácie boli väčšinou malígne lézie obturujúce lumen veľkých bronchov, ale aj benigne tumory, sarkoidóza, granulácie po transplantácii pľúc. Symptomatické zlepšenie dosiahli v 83,8%. Lam a spol. (Kanada) prezentovali možnosti kvantitatívnej fluorescenčnej bronchoskopie. Metodika je založená na podklade signalizácie numerického alebo zvukového signálu umožňujúceho vyšetrujúcemu upriamiť pozornosť na inkriminovanú oblasť preinvazívnych a mikroinvazívnych zmien v tracheobronchiálnom strome. O mieste fotodynamickéj liečby (PDT) u centrálne uložených nádorov pľúc referovali

Okunaka a spol. (Tokio). Kompletnú remisiu dosiahli v 50,3%, významnú remisiu v 48,9%, a žiadne zlepšenie len v 0,8%. PDT bola podávaná aj pacientom (28 pac.) v predoperačnom období a u 24 sa úspešne vykonala následná chirurgická resekcia.

O výsledkoch autofluorescenčnej diagnostiky premalígnych a malígnych lézií referovali viacerí autori, z prác, ktoré tam odzneli, vidieť, že táto technika si nachádza uplatnenie v mnohých krajinách. O diagnostike periférnych pľúcnych lézií (PPL) ultrateným bronchoskopom, 2,3 mm širokým a s prac. kanálom 0,8 mm, hovoril Taguchi (Tokio), výťažnosť vyšetrenia bola až 84,4%, pričom veľkosť PPL bola 12 - 20 mm. Podobnú prácu prezentovali aj Lodenkemper a spol. (Berlin). Ultrateným bronchoskopom vizualizovali nádor až v bronchoch 10. generácie. Zaujímavá práca odznela na tému: Analýza vnútornej štruktúry PPL endobronchiálnou ultrasonografiou (EBUS) od Kurimota a spol. (Hirošima). Na základe EBUS analyzovali USG nálezy u PPL a porovnávali ich následne s resekovanými léziami. Zisťuje sa hustota cievnych štruktúr, dilatácie bronchov, kalcifikácie, cystické zmeny a nekrózy. Novinkou bola technika HRVB resp. HMVB (High resolution/magnification videobronchoscope), kde obraz dovoľuje sledovať vaskularizáciu sliznice, a na podklade hustoty ciev napr. Tanaka a spol. (Saporo) zisťovali stav remodelácie steny bronchov u pacientov s chronickou astmou. Vyšetřili zatiaľ len 8 pacientov a porovnávali nálezy s kontrolnou skupinou. Prakash z USA predniesol ucelenú prednášku u úlohe bronchoskopie v diagnostike pľúcnej tuberkulózy. Becker H. (Heidelberg) poukázal na možnosti endobronchiálnej sonografie v diagnostike pľúcnych ochorení.

Naše pracovisko, Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb, sa kongresu zúčastnilo prácou: Bronchoscopy in the rapid diagnosis of unknown tb with the use of NAA tests. (Autori: Majer, Švejnochová, Uhlířnik, Rajecová, Hájková, Křišťůfek). Práca mala pri diskusiách s ostatnými kolegami priaznivý ohlas, súbor pacientov bol narozsiahljší zo všetkých podobných prác. Aktívne sa kongresu zúčastnili hodnotnými prácami aj českí kolegovia. Nie je možné na tomto priestore podať širšiu informáciu o odbornom programe, v prípade záujmu ostatných kolegov rád poskytnem abstrakt prednášok.

Súčasťou kongresu boli aj spoločenské akcie (platené účastníkmi), ako výlet na Mt. Fuji (3,777 m.n m.), výlet do Kamakury, starobylého, cisárskeho sídla s návštevou šintoistických chrámov a sochy veľkého Budhu (750 rokov stará, 120 ton vážiaca bronzová socha), návšteva Tokia, výlety loďou. Kongres poukázal na súčasné špičkové technológie a možnosti endoskopickéj diagnostiky ochorení pľúc a ezofágu, ako aj na súčasné postavenie intervenčnej bronchoskopie vo svete.

prim. MUDr. Ivan Majer, CSc.  
NÚTARCH Bratislava - Pod.Biskupice.



**GLAXO**

**ASTRA ZENECA**