

O b s a h

Mikrobiologická diagnostika najčastejších bakteriálnych a mykotických infekcií dolných častí dýchacích ciest 2

Externá kontrola v mykobakteriologických laboratóriách v SR 9

Súčasný postup v diagnostike, liečbe a v prevencii tuberkulózy u detí v SR 11

Manažment nežiaducich reakcií po BCG vakcinácii 13

Hlásenie nezvyčajných reakcií v súvislosti s očkovaním 17

Súčasná postavenie gemcitabínu v liečbe pokročilého nemalobunkového pľúcneho karcinómu – výsledky nedávnych klinických štúdií z ASCO a ESMO konferencií prezentovaných v roku 2002 18

Prínosy vo vzťahu k riziku pri liečbe pacientov s obštrukciou dýchacích ciest betablokátormi 21

Klinické sledovanie účinnosti a bezpečnosti montelukastu v liečbe astmy u detí 27

Transplantácia pľúc na Slovensku 31

Nemocnica na konci sveta 36

K životnému jubileu doc. MUDr. Evy Rozborilovej 37

K životnému jubileu prof. MUDr. Ladislava Badalíka, DrSc. 38

Prof. MUDr. Anton Bajan, DrSc. 39

K životnému jubileu MUDr. Pavla Sameka 40

Nezniteľný fantóm pani Mantouxovej 40

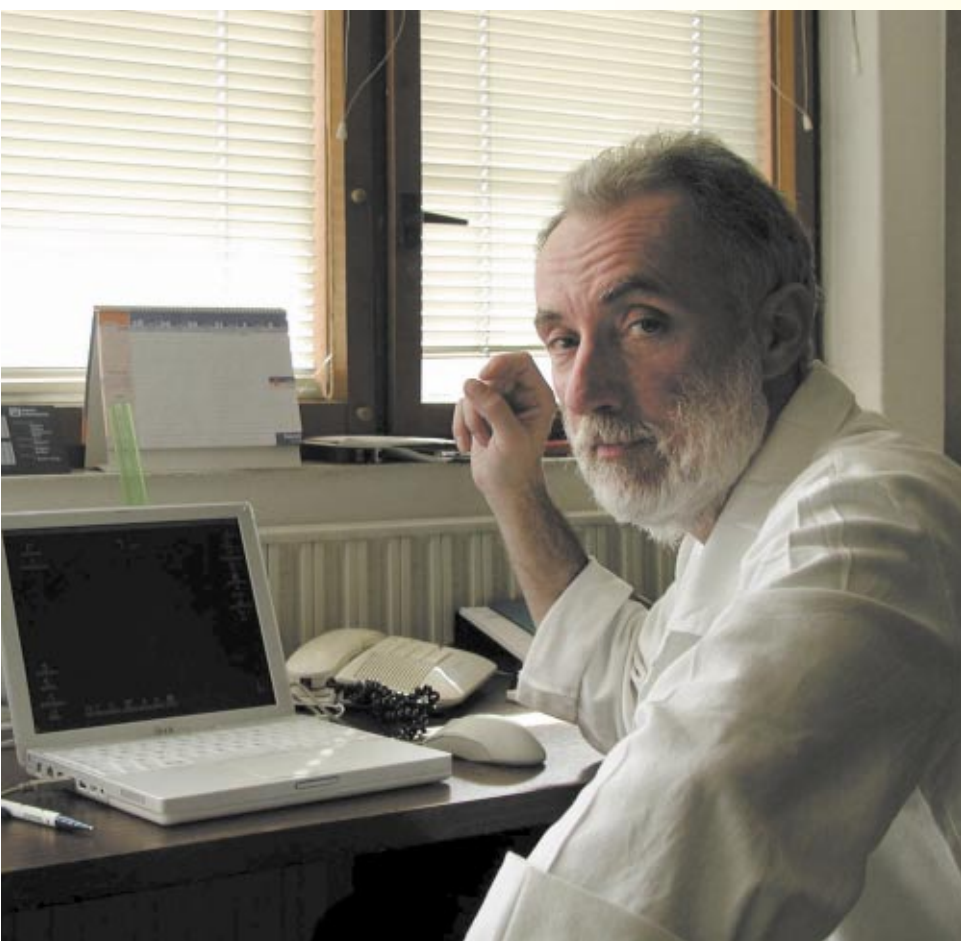
Správy pre členov ERS 41

Plán vedecko-vzdelávacích akcií SPFS na rok 2003 41

Vedecko-vzdelávacie akcie ČPFS na rok 2003 42

Tematický plán školiacich akcií 2003/2004 42

Pokyny pre prispievateľov 43



Veľa zdravia, úspechov a výdrže v ťažkých časoch želá

Ladislav Chovan



RESPIRO, ročník 5, 2003, č. 1
Časopis pre kontinuálne vzdelávanie
v pneumológii a fizeológii

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

Redakčná rada:
šéfredaktor: doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.
Katedra tbc a respiračných chorôb SZU,
NÚ TaRCH Bratislava – Podunajské Biskupice
zástupca šéfredaktora:
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.
NÚ TaRCH Bratislava – Podunajské Biskupice

Členovia redakčnej rady:
A. J. Krzywiecki (Zabrze, Poľsko)
J. Homolka (Praha, ČR)

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

Mikrobiologická diagnostika najčastejších bakteriálnych a mykotických infekcií dolných častí dýchacích ciest

MIKROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF THE MOST COMMON BACTERIAL AND FUNGAL INFECTIONS OF THE LOWER AIRWAYS

Časť 1.

doc. MUDr. Leon Langšádl, CSc.

Oddelenie klinickej mikrobiológie

Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb

Súhrn: Cieľom práce bolo zoznámiť lekárov so súčasnými možnosťami mikrobiologickej diagnostiky infekcií dolných častí dýchacích ciest. Sú tu uvedené kultivačné, sérologické, molekulárno-biologické a iné nekultivačné metódy diagnostiky najčastejších bakteriálnych patogénov, ako aj spôsoby správneho odberu vhodného biologického materiálu na tieto vyšetrenia. Sú tu uvedené aj možnosti diagnostiky pôvodcov atypických pneumónií, ako sú Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, spolu s interpretáciou výsledkov mikrobiologických vyšetrení.

Kľúčové slová: infekcie dýchacích ciest, pneumónia, diagnostické laboratórne metódy

Abstract: Aim of the paper is to provide physicians with recent possibilities of microbiological diagnostics of infections of the lower airways. These are culture, serology, molecular biology and other methods of diagnosis of the most common bacterial pathogens as well as means of proper sampling of suitable biological material for these examinations. There are also given possibilities of diagnostics of causative agents of atypical pneumonias, such as Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, together with interpretation of results of microbiological examinations.

Key words: respiratory infections, pneumonia, diagnostic laboratory methods

Mikrobiologická diagnostika pneumónie

Mikrobiologické vyšetrenie môže významným spôsobom pomôcť v diagnostickom procese smerujúcom k stanoveniu presnej diagnózy infekcií v dolných častiach dýchacích ciest, ako aj pri ich racionálnej liečbe.

Mikrobiologickým vyšetrením je možné určiť etiologického pôvodcu infekcie a zistiť jeho citlivosť na antibakteriálne liečivá.

Na dokonalé využitie mikrobiologického vyšetrenia je potrebné, aby klinik poznal súčasné diagnostické možnosti jednotlivých mikrobiologických vyšetrení. Dôležitá je znalosť citlivosti a špecifity používaných metód, ako aj ich špecifiká, aby v spolupráci s klinickým mikrobiológom bol schopný interpretovať výsledok mikrobiologického vyšetrenia. Pre potreby kli-

nického využitia je potrebné mikrobiologický výsledok správne interpretovať. V tomto ohľade sa mikrobiologický výsledok významným spôsobom odlišuje napr. od výsledku biochemického laboratória, kde sú väčšinou jasne uvedené fyziologické a patologické hodnoty sledovaného biochemického parametra.

Keď situáciu maximálne zjednodušíme, môžeme povedať, že sa na vzniku infekčného procesu v dýchacích cestách podieľa mikrobiálny pôvodca rovnako ako imunitný stav pacienta. U pacientov so zníženou funkciou imunitného systému, a to aj na lokálnej úrovni, so závažnou komorbiditou, s intenzívnou antibakteriálnou, protinádorovou liečbou či liečbou kortikoidmi, môžu infekciu vyvolať mikroorganizmy, ktoré sú za normálneho stavu bežnou súčasťou mikrobiálneho osídlenia. Infekcie dolných častí dýchacích ciest vyvoláva extrémne široká paleta bakteriál-

ných pôvodcov, z ktorých len niektoré sú evidentnými patogénmi, ako napr. Mycobacterium tuberculosis a Legionella pneumophila. V prípade, že mikrobiologickým vyšetrením zistíme tieto patogény, výsledok vyšetrenia znamená 100 % stanovenie diagnózy. V ostatných prípadoch je potrebné mikrobiologický výsledok interpretovať s ohľadom na klinický stav pacienta a výsledky ostatných laboratórných, RTG a iných vyšetrení.

Ďalším špecifikom mikrobiologického vyšetrenia je skutočnosť, že na kultivačné vyšetrenia je potrebné odobrať vzorku biologického materiálu správnym spôsobom. Vzorku možno kontaminovať pri odbere komenzálnou flórou. Preto je potrebné zvažovať, akú vzorku a akým spôsobom odoberieme. Odber vzorky do sterilnej odberovej súpravy je samozrejmosťou rovnako ako jej rýchly transport do laboratória. Preto je často vhodné už pred odberom materiálu konzultovať s mikrobiologickým laboratóriom.

Pri mikrobiologickej diagnostike pneumónie treba minimálne zvažovať štyri skutočnosti:

- Napriek intenzívnemu úsiliu sa podarí etiologického pôvodcu určiť v 50 – 70 % prípadoch.
- Úsilie o stanovenie etiologickej diagnózy môže oddialiť začiatok antibiologickej liečby.
- Identifikácie patogéna nemá podstatný vplyv na výsledok liečby.
- Nesprávny výber empirickej antibakteriálnej liečby je spojený s neúspechom antibakteriálnej liečby (1, 2).

Pacienti hospitalizovaní s ťažkou CAP majú začatú antibiotickú liečbu v 20 – 50 % prípadoch a preto sú minimálne predpoklady na odber biologického materiálu vhodného na určenie etiologického pôvodcu (3).

Podľa odporúčania American Thoracic Society (ATS) nie je potrebný odber spúta na začiatku hospitalizácie pacienta s ťažkou CAP. Rovnako netreba odberať sérum na stanovenie hladín protilátok a bronchoskopicky odberať vzorku na kultiváciu (4).

U pacientov hospitalizovaných s ťažkou formou pneumónie získanej v komunite je však vhodné odobrať krv na hemokultiváciu. Výťažnosť hemokultivácií pri zisťovaní etiologického pôvodcu pneumónie je 27 % (4, 5). Odber krvi na stanovenie protilátok nie je potrebný. Výsledok týchto testov nie je dostupný v čase, keď je potrebné začať antibiologickej liečbu a je preto vhodný predovšetkým na epidemiologické účely (4).

Prí rozhodovaní o použití invazívnych metód na odber biologického materiálu treba zvažovať náklady a možné komplikácie spojené s výkonomi od transtracheálnej aspirácie až po biopsiu pľúc. V prípadoch, keď tieto výkony vykoná skúsený odborník, je zabezpečená vysoká citlivosť a špecifita odobratého biologického materiálu. Ich podiel na systéme terapeutických krokov smerujúcich k vyliečeniu pacienta nie je

jednoznačný (4). Bronchoskopický odber biologického materiálu nie je vhodný u pacientov so začatou antibiotickou liečbou, pretože v tomto prípade zabezpečujú len 13 % izoláciu pôvodcu infekcie (7).

U pacientov, ktorých klinický stav sa napriek empiricky začatej antibiotickej liečbe zhoršuje, je nutné vykonať odber biologického materiálu na ďalšie diagnostické testovanie. Takto sa podarí izolovať patogény rezistentné na antibiotiká, neobvyklé patogény a odhaliť superinfekciu nozokomiálnymi kmeňmi, ako aj diagnostikovať komplikácie pneumónie, akými sú absces pľúc a empyém hrudníka.

[Sp sob odberu vhodn ho biologick ho materi lu pri infekcii dolných ast respira n ho traktu](#)

Na odber biologických materiálov z dolnej časti respiračného traktu sa využívajú metodiky označované ako neinvazívne a invazívne. Dostiaľ neexistujú jednoznačné kritériá na odber biologického materiálu z dolných častí respiračného ústrojenstva invazívnymi metodikami. U ambulantných pacientov s bakteriálnou pneumóniou postačí získať biologický materiál bez použitia invazívnych metodík (14, 15, 16).

K invazívnym metodikám odberu biologického materiálu z dolných častí respiračného ústrojenstva by sa malo pristupovať len po odbere materiálu neinvazívnou metodikou a po konzultácii s pneumológom.

Dôvodom na použitie invazívnej metodiky sú:

- ťažké formy ochorenia a ich rýchla progresia,
- situácie, keď neinvazívnou metodikou nie je možné získať vhodný materiál.

K odberu invazívnou metodikou pristupujeme vtedy, keď je možné odobrať materiál spracovať na bakteriologické vyšetrenie včas a invazívne vyšetrenie nie je kontraindikované.

A. Neinvazívne metodiky

Odber vykašlaného spúta. Vykašlané spúťum je často kontaminované bakteriálnou flórou z orofaryngálnych sekrétov. Aj pri maximálnom úsilí zdravotníckeho personálu a spolupracujúceho pacienta sa len v 20 – 30% prípadov podarí odobrať vhodnú vzorku vykašlaného spúta. Z týchto dôvodov je bakteriologická laboratórna diagnostika vzoriek spúta ťažká. V prípade, že laboratórium spracuje vzorku kontaminovanú orofaryngálnou flórou, táto vzorka len zaťažuje jeho prevádzku. Hodnota výsledku takeého mikrobiologického vyšetrenia je väčšinou viac ako pochybná. Výnimkou je vyšetrenie na legionelly, keď je vhodná i vzorka nehnisavého spúta či sekrétu dýchacích ciest. *Na túto skutočnosť treba vopred upozorniť mikrobiologické laboratórium!*

Na základe výsledkov testu citlivosti môže potom ošetrojúci lekár začať zbytočnú antibio-

tickú liečbu pacienta. Z uvedených dôvodov musia mikrobiologické laboratória vyvíjať úsilie vedúce k správne odboru spúta, jeho rýchlemu a vhodnému spracovaniu. Preto treba odber spúta realizovať minimálne 1 – 2 h po poslednom jedle, po výplachu ústnej dutiny vodou, ale aj fyziologickým roztokom (23).

1. Odber indukovaného spúta

Je to metóda vedúca k zvýšeniu kvality odobratej vzorky spúta. Ukazuje sa však, že ani tento spôsob nie najoptimálnejší.

B. Invazívne metodiky

1. **Nosotracheálna aspirácia spúta.** Táto metóda umožňuje odber spúta, ktoré je takmer vždy kontaminované. Jej výhodou je však to, že môže vyvolať kašeľ s následnou expektoráciou dolných partií respiračného traktu a tak nepriamo umožňuje získať vhodnú vzorku biologického materiálu.

2. **Bronchoskopická technika.** Pohyb bronchoskopu v horných partiách dýchacieho ústrojenstva môže spôsobiť kontamináciu odobratej vzorky sekrétu v prípadoch, keď sa odber nerobí špeciálnou technikou (chránený kefový odber spúta). Chránený kefový odber značne obmedzuje možnosť vzniku kontaminácie. Keľkou sa odobere cca 0,001 ml vzorky. Mikroorganizmy rastúce v množstve 10³ cfu/ml a väčšom sú považované za patogény, a to vrátane anaeróbných patogénov (17, 18, 19). Spojenie tejto metodiky s kvantitatívnym bakteriologickým vyšetrením umožňuje získať adekvátny výsledok bakteriologického vyšetrenia. Uvedená metodika je určená predovšetkým na diagnostiku akútnej nozokomiálnej pneumónie u umelo ventilovaných pacientov. Riziko použitia bronchoskopickéj techniky je minimálne, keď ju vykonáva odborník. Sú opisované prípady vzniku pneumotoraxu, prechodného zvýšenia teploty, vzniku infiltrátov a zníženia oxygenácie.

3. **Transtracheálna aspirácia.** Táto technika vylučuje možnosť kontaminácie vzorky bakteriálnou flórou orofaryngu a je jedinou vhodnou metodikou na získanie vzorky na anaeróbnú kultiváciu. Uvedená metodika znamená určité riziko pre pacienta a môže ju vykonávať len skúsený odborník.

4. **Bronchoalveolárna laváž (BAL).** Pri tejto bronchoskopickéj technike sa injikuje 100 – 250 ml sterilného fyziologického roztoku, ktorý sa potom aspiruje späť. Takto sa odobere viac biologického materiálu ako pri metodike chránenej kefy. Jej nevýhodou je to, že pri tomto odbere dochádza ku kontaminácii vzorky nasofaryngálnou alebo orofaryngálnou flórou. Pri spojení s kvantitatívnym bakteriologickým vyšetrením je možné odlišiť patogény od kontaminácie, a to vrátane anaeróbných kmeňov. Uvedená tech-

nika nie je rutinnou na diagnostiku pneumónie, ale osvedčila sa u imunosuprimovaných pacientov s pľúcnyimi infiltrátmi.

• Metodiky určené na odlíšenie patogénov od kontaminujúcej flóry

Kolonizáciu rozumieme prítomnosť mikroorganizmov, ktoré osídľujú respiračný trakt a nemajú príčinnú súvislosť so vznikom infekčného procesu. Odlíšenie patogénov od kolonizujúcej flóry je základným problémom klinickej mikrobiológie súčasnosti. Mikroorganizmi, ktoré najčastejšie kontaminujú orofaryng, a tým aj spúťum, sú gramnegatívne baktérie, stafylokoky, *Candida* spp., ako aj anaeróbne mikroorganizmy.

Gramnegatívnymi paličkami sú osídlení predovšetkým pacienti v nemocniciach, kde sú tieto baktérie najčastejšie rezistentné na tu podávané antibiotiká (20). Aj obyvatelia domov dôchodcov a ošetrovateľských domov majú orofaryng osídlený gramnegatívnymi paličkami. Rozhodnutie, či tieto mikroorganizmy sú pôvodcami infekcie alebo superinfekcie, sa robí na základe klinického nálezu (21).

U starších pacientov s pneumóniou, žijúcich v zariadeniach určených na starostlivosť o ľudí staršieho veku, nachádzame často v nosofaryngu zvýšenú kolonizáciu kmeňmi *Staphylococcus aureus* a gramnegatívnymi paličkami, predovšetkým *Klebsiella* spp. V prípadoch, keď vyvolávateľom tejto pneumónie je *Streptococcus pneumoniae*, vo výsledku kultivačného vyšetrenia sú okrem tohto patogéna uvedené aj niektoré rody gramnegatívnych paličiek. Často je ťažké rozhodnúť, ktorý z izolovaných mikroorganizmov je skutočným patogénom.

U pacientov, u ktorých sa začala antibiotická liečba ampicilínom alebo penicilínom a ich klinický stav sa zlepšil, je možné nálež gramnegatívnych paličiek alebo stafylokokov ignorovať.

V prípade, že sa podarilo odobrať vhodnú vzorku spúta a kvantitatívny výskyt gramnegatívnych paličiek bol vo vzorke malý, je takisto možné ich ignorovať. Výnimkou je embolická pneumónia, kde sú však pozitívne výsledky hemokultivácií.

V snahe minimalizovať dôsledky vzniknuté z dôvodu odberu nevhodného biologického materiálu boli vypracované rozličné metódy slúžiace na hodnotenie kvality vykašlaného spúta. Najdôležitejší význam má úroveň ošetrovateľskej starostlivosti. Znamená to starostlivosť pri odbere spúta, správny spôsob poučenia pacienta pre spoluprácu pri odbere (8).

K zlepšeniu diagnostickej práce samotného mikrobiologického laboratória vedú mikroskopické metodiky, ktorými sa pomocou farebnia vyšetrujú častice hnisavého spúta. Zisťuje sa počet neutrofilov a epitelialných buniek. Zvýšený počet epitelialných buniek ukazuje na kontamináciu spúta orofaryngálnymi sekrétmi a v krajnom prípade sa môže ukázať, že zaslaná vzorka obsahuje len sliny (8, 9).

Laboratórium vylúči nevhodné vzorky spúta z ďalšieho postupu vyšetrovania, o čom telefonicky okamžite informuje lekára, ktorý takú vzorku odoslal, a požiada o správny odber novej vzorky.

Hnisavé spútum je mikroskopicky vyšetrené pri zväčšení v imerznom oleji a výsledok tohto vyšetrenia je zaznamenaný do konečného výsledku vyšetrenia.

Aj správne odobratá vzorka spúta je bez opracovania nevhodná na kultivačné vyšetrenie. Príčinou je jeho vysoká viskozita, čo spôsobuje nerovnomernú distribúciu, bakteriálnych kmeňov vo vzorke spúta. Manuálna homogenizácia spúta je neatraktívna práca a navyše je z dôvodu možnosti vzniku profesionálnej infekcie nebezpečná.

Z týchto dôvodov sa homogenizácia robí pomocou mukolytika, dithiothreitolu (Sputoly-sin – Calbichem).

Vzorka homogenizovaného purulentného spúta sa potom spracúva metódou bakteriologickej kultivácie. Okrem opracovaného vykašlaného purulentného spúta sú vhodnými biologickými materiálmi z dolných častí respiračného traktu aj: indukované spútum, bronchiálny výplach, bioptické (kefkové) vzorky, tracheálne a transtracheálne aspiráty, bronchoalveolárna laváž a vzorky získané z otvorenej biopsie pľúc.

U pacientov s pneumóniou získanou v komunite a predovšetkým získanou v nemocnici je vhodné odobrať krv na hemokultiváciu. V prípade, že odber je vykonaný správne a bol správne načasovaný, pozitívny výsledok hemokultivácie umožní cieľnú antibiotickú liečbu.

Odber krvi na hemokultiváciu:

Aseptický spôsob odberu krvi na hemokultiváciu má mimoriadny význam pre obmedzenie možnosti falošne pozitívneho výsledku hemokultivácie. Dezinfekcia kože v mieste odberu má rozhodujúci význam pre dosiahnutie správneho kultivačného výsledku.

Odporúča sa preto nasledujúci postup:

- Očistiť kožu alkoholom (70 % izopropylalkohol, etylalkohol). Nasleduje dezinfekcia jódomou tinktúrou, jódoformom alebo chlórhexidínom. Miesto dezinfikujeme od stredu k okrajom! Dezinfekčnú látku necháme pôsobiť určitý čas (1 – 2 min) na koži! Po dezinfekcii sa nedotýkame miesta vpichu!
- Vykonáme odber krvi.

Dôležité je aj množstvo odobratej krvi. Zvyčajne sa odoberá 20 ml krvi pri jednom odbere. Krv sa rozdelí do dvoch hemokultivačných nádobiek. Prvá slúži na aeróbnu kultiváciu a druhá na anaeróbnu kultiváciu. V prípade, že je možné očakávať aj mykotickú infekciu, odoberá sa aj nádobka na mykologickú kultiváciu. Potom odstránime ochranný kryt z kultivačnej nádoby. Gumené viečko 2-krát potrieme (v intervale 1/2 min.) alkoholom a odobratú krv vstrikneme do hemokultivačnej nádoby.

Tab. č. 1 Mikroskopické hodnotenie kvality spúta podľa Murraya a Washigtona II (9)

Skupiny	Počet buniek/zorné pole pri malom zväčšení v mikroskope	
	Epiteliálne bunky	Leukocyty
1.	25	10
2.	25	10 – 25
3.	25	25
4.	10 – 25	25
5.	< 10	25

Tab. č. 2 Najčastejšie bakteriálne kmene osídľujúce nosohltan a orofaryng (10)

Bakteriálne kmene	Incidenca v %
Staphylococcus aureus	35 – 40
Streptococcus pyogenes	0 – 9
Streptococcus pneumoniae	0 – 50
Neisseria meningitidis	0 – 15
Haemophilus influenzae	5 – 20
Gramnegatívne baktérie	2

Tab. č. 3 Vplyv epidemiologických podmienok a iných faktorov a etiológiu pneumónie (31)

Epidemiologické podmienky	Pôvodcovia pneumónie
Alkoholizmus	Streptococcus pneumoniae vrátane polyrezistentných, anaeróbne mikroorganizmy, Enterobacteriaceae, M. tuberculosis
COPD/fajčiari	Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, Legionella spp.
Obyvatelia domov ošetrovateľskej starostlivosti	Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae, Staph. aureus, anaeróbne mikroorganizmy, Chlamydia pneumoniae, Mycobacterium. tuberculosis
Zlá hygiena ústnej dutiny	Anaeróbne mikroorganizmy
Epidémia legionárskej choroby	Legionella spp.
Kontakt s netopierni (USA a Južná Amerika)	Histoplasma capsulatum
Kontakt s vtákmi	Chlamydia psittaci, Cryptococcus neoformans, H. capsulatum
Kontakt so zajacmi	Francisella tularensis
Pobyt na juhozápade USA	Coccidiomycosis
Kontakt s hospodárskymi zvieratami a mačkami	Coxiella burnetii
Epidémia chrípky	Vírusy chrípky, S. pneumoniae, Staph. aureus, H. influenzae
Aspirácia väčšieho objemu	Anaeróbne mikroorganizmy, chemická pneumonitída alebo obštrukcia
Cystická fibróza, bronchiektázie	P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staph. aureus
Intravenózne narkomani	Staph. aureus, anaeróbne mikroorganizmy, M. tuberculosis, Pneumocystis carini
Endobronchiálna obštrukcia	Anaeróbne mikroorganizmy
Antibiotická liečba	Polyrezistentné Str. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa

Rovnako dôležité je aj časovanie odberu krvi na hemokultiváciu. Horúčka a triaška sa objavuje cca 1 h po invázii mikroorganizmov do krvného riečišťa. Optimálny čas odberu je pred očakávaným vznikom triašky. Preto je vhodné vykonať odber na začiatku vzostupu teploty pacienta. Odber krvi by sa mal vykonať pred začatím antibiotickej liečby. V prípade, že antibiotická sa už začala a vzhľadom na stav pacienta ju nemožno prerušiť, je vhodné odobrať krv na hemokultiváciu pred podaním ďalšej dávky antibiotickej liečby, keď očakávame, že koncentrácia antibiotika v krvi je najnižšia.

Nekultiva n met dy vhodn na skr ning antig nov bakteri lnych patog nov vyvol vaj cich pneum niu

1. Pneumokoková pneumónia

Okrem kultivačného vyšetrenia je možné na stanovenie diagnózy pneumokokovej pneumónie alebo pneumokokovej meningitídy použiť nekultivačné metódy stanovenia pneumokokového antigénu v moči. Test je komerčne dostupný pod názvom „The BINAX Now Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen“ (Binax Inc, Portland Me. USA) a jeho používanie je schválené FDA. Je to rýchly test. Na jeho použitie potre-

Tab. č. 4 Najčastejší pôvodcovia pneumónie bez ostatných komorbíd v komunite (31)

Streptococcus pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae samotná alebo v zmesi s inými pôvodcami
Vírusy vyvolávajúce infekcie resp. traktu
Legionella spp.
Mycobacterium tuberculosis
Kvasinky a plesne

bujeme 1 – 5 ml moču. Výsledok získame do 15 min. Vyšetrenie slúži ako pomôcka na cieleň začiatok antibiotickej liečby. V prípade jeho pozitivity je nutné výsledok porovnať s klinickým stavom pacienta. Citlivosť testu je v rozmedzí 71 – 94 % a jeho špecifita 71 – 94 %, v závislosti od sledovanej populácie (32). PD77

2. Mikrobiologická diagnostika pneumónie vyvolanej Chlamydia pneumoniae

Zistenie etiologického agens pneumónie vyvolanej Chlamydia pneumoniae ostáva aj v súčasnosti problémom (33, 34). Neexistuje

žiadne vyšetrenie, ktoré by bolo „zlatým“ štandardom. Diagnostické možnosti ukazuje tabuľka (35).

Sérologická diagnostika

V diagnostike infekcií vyvolaných Chlamydia pneumoniae sa najčastejšie používajú sérologické vyšetrenia. V súčasnosti však neexistuje sérologická metóda vyhovujúca na klinicky využiteľné stanovenie diagnózy infekcií vyvolaných Chlamydia pneumoniae (36). Metóda určená na zisťovanie komplementfixačných protilátok zisťuje zvýšenie hladiny protilátok v intervale jedného týždňa, ale je nešpecifická, pretože zisťuje protilátky aj proti C. trachomatis a C. psittaci a možnosť diagnostiky reinfekcie je minimálna. Veľa nádejí sa vkladalo do ELISA testov, ktorých je niekoľko komerčne dostupných, avšak existujú problémy s ich citlivosťou a špecifitou (37). Neexistujú štúdie, ktoré by preukázali, že ELISA test má citlivosť a špecifitu porovnateľnú s mikroimunofluorescenčným testom, a preto sa v Severnej Amerike neodporúča a FDA nepovolil používanie komerčne dostupných ELISA testov (36).

Jediným dostupným testom, ktorý je dostatočne citlivý a špecifický, je mikroimunofluorescenčný test /MIF/ (38). Test vyžaduje skúsenosť personálu pri vyhodnocovaní testov. Reumatoidný faktor môže byť príčinou falošne pozitívneho výsledku pri hodnotení titru IgM protilátok. Preto sa odporúča vysycovanie testovaných sér pred vyšetrením (39).

Pomocou MIF testu je možné na základe výšky titru IgG a IgM protilátok odlíšiť primárnu infekciu od reinfekcie Chlamydia pneumoniae (40). U pacientov s akútnou C. pneumoniae infekciou je potrebné zvažovať kinetiku protilátkovej odpovede.

Pacienti s primárnou infekciou začnú tvoriť IgM protilátky 2 – 3 týždne po vzniku ochorenia a ich tvorba sa zastaví po 2 – 6 mesiacoch. IgG protilátky dosahujú svoj vrchol hladiny 6 – 8 týždňov po vzniku klinických príznakov. C. pneumoniae infekcia nevytvára ochrannú imunitu, a preto sa môže objaviť reinfekcia.

V prípade reinfekcie sa hladina IgM protilátok nemusí zvýšiť a hladina IgG protilátok sa rýchlo zvyšuje do 1 – 2 týždňov. Na sérologické vyšetrenie je potrebná párová vzorka sér odobratých v intervale 3 – 4 týždňov, pretože pri interpretácii sa hodnotí štvornásobné zvýšenie titra jednotlivých druhov protilátok. Z uvedených dôvodov sérologické vyšetrenie protilátok proti Chlamydia pneumoniae slúži len na retrospektívne stanovenie diagnózy a je nevhodné na rozhodovací proces pri výbere antibiotickej liečby. Slúži predovšetkým na kontrolu účinnosti začatej liečby. Jeho využitie má svoje miesto pri epidemiologickom sledovaní výskytu chlamýdiových infekcií (36).

Tab. č. 5 Najčastejší pôvodcovia pneumónie u pacientov s kardiovaskulárnym, chronickým pľúcny m ochorením alebo modifikačnými faktormi, liečených v komunite/skupina II (31)

Streptococcus pneumoniae, vrátane rezistentných
Mycoplasma pneumoniae
Zmiešané infekcie (baktérie + atypickí pôvodcovia + vírusy)
Haemophilus influenzae
Enterobacteriaceae
Vírusy vyvolávajúce infekcie resp. traktu
Moraxella catarrhalis, Legionella spp., pri aspiračnej pneumónii anaeróby, Mycobacterium tuberculosis, kvasinky a plesne

Tab. č. 6 Najčastejší pôvodcovia komunitnej pneumónie u pacientov s kardiovaskulárnym, chronickým pľúcny m ochorením alebo modifikačnými faktormi, liečených v nemocnici/skupina IIIa (31)

Streptococcus pneumoniae, vrátane rezistentných
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae
Zmiešané infekcie (baktérie + atypickí pôvodcovia)
Haemophilus influenzae
Enterobacteriaceae
Vírusy vyvolávajúce infekcie resp. traktu
Legionella spp., pri aspiračnej pneumónii anaeróby, Mycobacterium tuberculosis, kvasinky a plesne

Tab. č. 7 Najčastejší pôvodcovia komunitnej pneumónie u pacientov liečených v nemocnici/skupina IIIa (31)

Streptococcus pneumoniae, vrátane rezistentných
Legionella spp.
Chlamydia pneumoniae
Haemophilus influenzae
Enterobacteriaceae
Staph. aureus
Mycoplasma pneumoniae
Vírusy respiračného traktu
Mycobacterium tuberculosis, kvasinky a plesne

Tab. č. 8 Najčastejší pôvodcovia komunitnej pneumónie u pacientov liečených v nemocnici na JIS s rizikom infekcie Pseudomonas aeruginosa/skupina IVa (31)

Streptococcus pneumoniae, vrátane rezistentných na penicilínové antibiotiká
Legionella spp.
Chlamydia pneumoniae
Haemophilus influenzae
Enterobacteriaceae

Kultivačná diagnostika

Chlamydia pneumoniae je vnútrobunkový patogén, a preto môže byť kultivovaný len na tkanivových kultúrach. Špecifita kultivačného testu závisí od skúsenosti laboratórneho pracovníka, ktorý musí po fluorescenčnom farbení odlišiť inklúzne telieska od artefaktov tkanivovej kultúry. Citlivosť kultivačného testu je malá a situáciu komplikuje kontaminácia kultúry Mycoplasma spp. (41). Napriek týmto skutočnostiam kultivácia ako jediná zisťuje prítomnosť živých C. pneumoniae a umožňuje vykonanie testu citlivosti. Pre bežné diagnostické laboratóriá je táto metóda nedostupná.

Molekulárno-biologická diagnostika

Pomocou PCR metód sa podarilo identifikovať Cl. pneumoniae v klinických vzorkách biologického materiálu z dýchacích ciest a monocytov v periférnej krvi (42 – 45). Na využitie ich výsledkov pre potreby klinickej diagnostiky je potrebné tieto metodiky štandardizovať a obmedziť počet falošne pozitívnych, ako aj falošne negatívnych výsledkov (36).

Zhrnutie laboratórnej diagnostiky infekcií vyvolaných Chlamydia pneumoniae.

Žiadne z dostupných vyšetrení nie je optimálne na včasnú diagnostiku infekcií vyvolaných Chlamydia pneumoniae. Sérologické metódy sú vhodné len na retrospektívnu diagnostiku. Kultivačné vyšetrenie je náročné na technickú realizáciu a jeho citlivosť je malá. Používané PCR a imunochemické metodiky je potrebné štandardizovať.

3. Mikrobiologická diagnostika infekcií vyvolaných Mycoplasma pneumoniae

Kultivácia Mycoplasma z výterov z horných dýchacích ciest a zo spúta je možná len na špeciálnych pôdach. Kultivácia je technicky a ekonomicky náročná a citlivosť tejto metodiky je len 60 %. Najviac sa diagnosticky využívajú sérologické metódy slúžiace na zistenie špecifických protilátok. Je to reakcia väzby komplementu, ktorá má však malú citlivosť a špecifitu. Citlivosť a špecifita ELISA metód určených na stanovenie IgA, IgM a IgG protilátok je vyššia (46). IgA protilátky je možné zisťovať už týždeň po vzniku ochorenia a IgM protilátky do 10 dní (47).

Pri interpretácii výsledku sérologických testov je potrebné hodnotiť hladiny špecifických imunoglobulínov pri párových vzorkách séra odobratých na začiatku ochorenia a v rekonvalescencii. Výsledky sérologických vyšetrení slúžia na retrospektívnu diagnostiku infekcií vyvolaných Mycoplasma pneumoniae a predovšetkým na epidemiologické účely. Pre klinickú diagnostiku majú len minimálnu hodnotu. Z uvedeného dôvodu pri komunitných infekciách American Thoracic Society (ATS) neodpo-

Tab. č. 9

Test	Použitý biologický materiál	Citlivosť	Špecifita	Poznámky
Kultivácia	Tampón, spútum, BAL, pleurálna tekutina	50 – 90 %	?	Vyžaduje techniku tkanivovej kultúry. Nemožno vykonávať v každom laboratóriu. Výsledok za niekoľko dní.
Sérologické vyšetrenie	Sérum na mikroimunofluorescenčný test (MIF) IgG a IgM	50 – 90 %	Neznáma	Potreba párových vzoriek. Vyšetrenie vhodné najmä na epidemiologické vyšetrenie.
PCR	Spútum, BAL, pleurálna tekutina	80 – 90 %	> 85 %	Vhodné na rýchlu diagnostiku. V súčasnosti neexistuje v USA schválený komerčný test.

Tab. č. 10 Súčasné možnosti laboratórnej diagnostiky infekcií vyvolaných Mycoplasma pneumoniae uvádza nasledujúca tabuľka

Test	Potrebný biologický materiál	Poznámky
Kultivácia	Výter krku, tracheálny aspirát, spútum, BAL, pľúcne tkanivo	Vyžaduje špeciálne pôdy, citlivosť, metódy cca 60 %. Výsledok získame za 1 – 2 týždne.
Sérologické metódy		
Zisťovanie nešpecifických protilátok		
Chladové aglutíny	Krv	Rýchly, jednoduchý a lacný test, ktorý je však vysoko nešpecifický.
Zisťovanie špecifických protilátok		
Komplementfixačná reakcia		
Nepriamy hemaglutinačný test	Dvojica sér odobratých minimálne v 2-týždňovom intervale	Len na retrospektívne stanovenie diagnózy a na epidemiologické účely
ELISA		
Imunofluorescenčný test		
Latexaglutinačný test		
Zisťovanie antigénov		
Nepriamy imunofluorescenčný test	Spútum, BAL	Testy na rýchlu diagnostiku
PCR	Výter krku, tracheálny aspirát, spútum, BAL, pľúcne tkanivo	
ELISA	Krv	

ruča používať sérologické testy na diagnostiku závažných komunitných infekcií (48). Molekulárne biologické metódy a predovšetkým PCR sú perspektívnymi metódami na včasnú diagnostiku infekcií vyvolaných Mycoplasma pneumoniae. V súčasnosti je však nutné vyriešiť ich štandardizáciu, počet falošne pozitívnych, ako aj falošne negatívnych výsledkov.

Možnosti mikrobiologickej diagnostiky Legionárskej choroby

Klinické príznaky a RTG nálezy sú pri Legio-

nárskej chorobe podobné ako pri iných nozokomiálnych pneumóniách. Diagnostika Legionárskej choroby má preto značný význam a existujú 4 typy diagnostických testov, ako ukazuje tabuľka (49). Na pozitívnu diagnostiku legionelózy sú potrebné najmenej 2 pozitívne testy (50, 55).

K značnej výhode kultivácie sektrétov respiračného traktu na legionely prispieva skutočnosť, že legionely netvorí súčasť normálnej ľudskej bakteriálnej flóry. Preto ich izolácia znamená stanovenie diagnózy (50). V tejto súvislosti je potrebné pripomenúť, že pri diagnostike legio-

Tab. č. 11

Test	Citlivosť	Špecifita	Výhody	Nevýhody
Kultivácia	rôzna	100 %	Možnosť porovnania s izolátmi od pacientov a z prostredia.	Niektoré species sa ťažko kultivujú. Potreba špeciálnych kultivačných médií. Možnosti kultivovať nemá každé laboratórium. Na vyšetrenie je potrebné spútum alebo tkanivo.
Močový antigén	60 – 80 %	> 99 %	Rýchlosť, možnosť antigénu aj po začatí antibiotickej liečby.	Možno zistiť len Legionella pneumophila sérotyp 1.
Nepriamy imunofluorescenčný test (4-násobné zvýšenie testu)	60 – 80 %	95 %	Na retrospektívnu diagnostiku v prípade, že máme sérum z akútnej fázy infekcie.	Zvýšenie titra sa niekedy objaví o 4 týždne a u imunosuprimovaných pacientov sa nemusí objaviť vôbec. Citlivosť a špecifita je pri iných sérotypoch ako LP 1 obmedzená. Bez vyšetrenia páru sér nemožno vyhodnotiť. Za pozitívny nález sa považuje 4-násobné zvýšenie titra protilátok.
Priamy fluorescenčný test	25 – 75 %	95 %	Rýchly, môže byť pozitívny aj po začatí antibiotickej liečby.	Potreba špecifických antisér. Vyžaduje skúsený laboratórny personál. Polyvalentné séra sú málo špecifické. Na vyšetrenie je potrebné spútum alebo tkanivo.

nely sa musia kultivovať aj nehnisavé vzorky spúta, ktoré sa v bežných laboratóriách vylučujú v rámci mikroskopického skrínungu ako nevhodné na bežnú bakteriologickú kultiváciu (51). Pri interpretácii negatívneho výsledku testu močového antigénu nemožno vylúčiť, že infekciu mohol vyvolať iný serotyp, ako je *L. pneumophila* 1 (52). Štvornásobné zvýšenie titra protilátok pri dvojici sér pri použití nepriameho testu imunofluorescenčných protilátok znamená čerstvé ochorenie. Táto metóda má však niekoľko obmedzení. Jej citlivosť je 60 – 80 %, a to aj u pacientov, ktorí boli kultivačne pozitívni. K takému zvýšeniu hladiny titra protilátok dochádza často až o 4 týždne, takže výsledok má len retrospektívnu hodnotu (52). Navyše zvýšené hodnoty titra protilátok boli zistené aj u pacientov, ktorí mali pneumóniu vyvolanú iným etiologickým agensom, ako je *Legionella pneumophila* (53).

Na zistenie legionel v spúte alebo pľúcnom tkanive slúži priamy fluorescenčný test. Jeho citlivosť je 25 – 75 % a špecifita dosahuje až 95 %. Podmienkou úspešnosti je skúsený laboratórny personál v tejto metodike. Neodporúča sa použitie polyvalentných sér (49).

Použitie molekulárno-biologických metód na diagnostiku legionelózy sa v súčasnosti neodporúča, jednak pre obmedzené klinické skúsenosti, ako aj pre značný počet falošne pozitívnych výsledkov (52).

Literatúra:

- Torres A, Berra-Batiles J, Ferrer A, a spol., Severe community-acquired pneumonia, Epidemiology and prognostic factors, *Am Rev Respir Dis*, 1991,44,312-319.
- Leroy O, Sante C, Beuscart C, a spol., A five years study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit, *Intensive Care Med*, 1995, 21, 24-31.
- British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987, 239, 195-200
- Cassiere HA, Fein AM, Severe Community-Acquired Pneumonia, www.medscape.com/viewarticle/408715.
- Felmann C, Ross S, Mahomed AG a spol., The aetiology of severe community acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy, *Resp Med*, 1995,86,187-192.
- Moine P, Vercken JB, Chevret S a spol., Severe community acquired pneumonia, etiology, epidemiology, and prognostic factors, *Chest*,1994, 157, 2417-2424.
- Potgieter PD, Hammond JM, Etiology of pneumonia requiring ICU admission, *Chest* 1992,101,193-203.
- Barlett JG, Brewer NS, Ryan JJ,1978,Cumitech 7, Laboratory Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections, Washington II, American Society for Microbiology, Washington, D. C.
- Murray PR, Washington II JA, 1975, Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc*,50, 339-344.
- Sommers HM, Indigenous Microbiota of Human Host. In Youmans GP a spol., *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*, 1980, Sanders, Philadelphia.
- Barlett JG, Diagnosis of bacterial infection of lung, *Clin Chest Med*, 8,1987, 119- 122.
- Tobin ML, Diagnosis of pneumonia, Technique and problems. *Clin Chest Med*, 8,1987, .513-515
- Niederman MS a spol., Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy, *Am Rev Resp Dis*, 148,1993,s.1418.
- Levy M, a spol, Community acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigation, *Chest*, 92,1988,43-47.
- Ekdahl K, a spol., Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infections in heterogeneous, non-selected group of patients, *Chest*,103,1993, s.1743.
- Middleton, RM, Kirkpatrick MB, Bass, JB Jr., Invasive Technique for the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infection, In Niederman MS, Sarosi GA, Glasroth, *Respiratory Infections: A Scientific Basis of Management*, Philadelphia, Saunders, 1994, s.499-507
- Meduri GU, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia, *Infect Dis Clin North Am.*,1993, 7, .295-302.

18. Baselski V., Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia, *Infect Dis Clin North Am.*,1993, 7,328-331.
19. Tillotson JR, Finland M., Bacterial colonisation and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia, *J Infect Dis.*, 119, 1969, 597-602.
20. Valenti WM, Trudel RG, Bentley DW, Factors predisposing to oropharyngeal colonisation with gram-negative bacilli in the aged, *N Eng J Med*, 8, 1987, s.119.
21. Ronick JE, Gude JK. Diagnosis and antibiotic treatment of community acquired pneumonia. *West J Med*, 1991,154, 405-409.
22. Reiner LG,Carroll KC. Role of the Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infection, *CID*, 1998, 26, 742-748.
23. Lentino JR, Lucks DA. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*,1987, 25, 758-762.
24. Monso E, Ruiz J, Rossell A a spol. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J.Respir Crit Care Med*,1995,152,1316-1320.
25. Hass M, Morris JF, Samson S, a spol. Bacterial flora of respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1997, 116, 41-47.
26. Gump DW, Philips CA, Bossyth BR a spol. Role of infection in chronic bronchitis, *Am Rev Respir Dis* 1976, 113, 465-474.
27. Philit F, Etienne J, Calvet A, a spol. Infectious agents associated with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and attacks of asthma, *Rev Mal Respir*,1992, 9,191-196.
28. Fine MJ, Orloff JJ, Arisumi D,a spol. Prognosis and outcomes of patients Hospitalised with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990, 88, 103-112.
29. Fang GD, Fine M, Orloff a spol. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implication for therapy. *Medicine (Baltimore)*, 1990,69,307-316.
30. Fishman JA, Roth RS,Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. Use of induced sputum specimens for microbiological diagnosis of infections due to organisms other than *Pneumocystis carinii*. *J. Clin Microbiol*, 1994,3 2, 131-134.
31. American Thoracic Society, Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia, *Am J Respir Care Med*, 2000, 163, 1730-1757.
32. Henney JE, Quick Test for Pneumonia, *JAMA*, 282,13,1218.
33. Bourke SL, Lighfoot NF, Chlamydia pneumoniae, Defining the clinical spectrum of infection requires precise laboratory diagnosis, *Thorax* 1995, 50 (suppl.1),S43-S48.
34. File TM, Bartlett JG, Cassell GH,a spol, The importance of Chlamydia pneumoniae as a pathogen, The 1995 consensus conference on Chlamydia pneumoniae infections, *Infect Dis Clin Pract* 1997b, 6, (2suppl), S28-S31.
35. File TM, Tan JS, Chlamydia pneumoniae Pneumonia, *Semin Respir Crit Care Med*, 2000, 21, 4, 285-294.
36. Dowell SF, Peeling RW, Roman J, Carlone GM,Fields BS, Guarmer J, Hammerschlag MR, Jackson LA, Hup CC, Maas M, Messmer TI, Talking F, Tondella ML, Zaki SR a spol., Standardizing Chlamydia pneumoniae Assays: Recommendations from the Centers for Disease Control a Prevention(USA) and Laboratory Centre for Disease Control (Canada), *CID*, 2001,33,492-502
37. Kutlin A, Tsumura N, Emre U, Roblin PM, Hammerschlag MR, Evaluation of Chlamydia immunoglobulin M (IgM),IgG and IgA rELISAs Medac for diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection, *Clin Diagn Lab Immunol*,1997, 4, 213-216.
38. Kern DG, Neill MA, Schachter J. A seroepidemiological study of Chlamydia in Rhode Island. Evidence of serologic cross-reactivity ,*Chest* 1993,104,208-213.
39. Verkooyen RP, Hayennber MA,van Haaswn GH a spol. Age related interferences with Chlamydia pneumoniae microimmunofluorescence serology due to circulating rheumatoid Factor, *J Clin Microbiol*,1992, 30, 1289-1290.
40. Kuo CC, Jackson La, Campbell LA Grayston JT, Chlamydia pneumoniae (TWAR), *Clin Microb Rev* 1995, 8, 451-461.
41. Huniche B, Jensen L, Birkelund S, Chistiansen G, Mycoplasma contamination of Chlamydia pneumoniae isolates, *Scand J Infect Dis*, 1998,30,181-187.
42. Tong C, Sillis M, Detection of Chlamydia pneumoniae and Chlamydia psittaci in sputum samples by PCR, *J Clin Pathol* 1993,46,313-317.
43. Boman J Allard A, Persson K, Lundborg M,Juto P, Wadell G, Rapid diagnosis of respiratory Chlamydia pneumoniae infection by nested touchdown polymerase chain reaction compared with culture and antigen detection by EIA, *J Infect Dis*,1997, 175,1523-1536.
44. Gaydos CA, Roblin PM, Hammerschlag MR a spol., Diagnostic utility of PCR-enzyme immunoassay, culture, and serology for detection of Chlamydia pneumoniae in symptomatic and asymptomatic patients, *J Clin Microbiol* 1994,32,903-905.
45. Boman J, Soderberg S, Forsberg J a spol High prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients cardiovascular disease and in middle-age blood donors, *J. Infect Dis* 1998,178, 274-274.
46. Jacobs E, Serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection: A critical review of current procedures. *Clin Infect Dis*,1993,17,(Suppl. 1), S79-S82
47. Toršová V, Medková Z, Mycoplasma pneumoniae a Chlamydia pneumoniae: puvodci respiračních infekcí a jejich vztah k některým chronickým onemocněním, *Interní medicína*, 2001,1,3,13-18.
48. Cassiere HA, Fein AM, Several Community-Acquired Pneumonia, *Medscape General Medicine*, 1999, 1, 2, www.medscape.com/viewarticle/408715
49. Edelstein PH, Legionnaires'disease, *Clin Infect Dis*, 1993, 16,741-749.
50. Anthony AE, Butler SC, Detecting Nosocomial Legionnaires'disease, *Infect Med*, 1998,15,9,625-635.
51. Ingram JG, Plouffe JF, Danger of sputum purulence screen in culture of Legionella species, *J Clin Microbiol*, 1994, 32, 209-214.
52. Chang F-Y, Jabobs SL, Colodny SM, Stout JE, Yu VL, Nosocomial Legionnaires'disease caused by Legionella pneumophila serogroup: Laboratory and epidemiological implications, *J Infect Dis*,1996,174, 1116-1119.
53. Edelstein PH, Laboratory diagnosis of Legionnaires'disease: An update from 1994, in Barbaree JM, Breimann RF, and DuFour AP (eds): Legionella: Current Status and Emerging Perspectives. Washington DC, American Society for Microbiology 1993,7-11.
54. Nichols KL, Parwenti CM Johnson JE, High prevalence of positive antibodies to Legionella pneumophila among outpatients, *Chest*, 1991, 100, 663-673.
55. Weber PC, Scholer LP, Dankert, Inappropriated Use of Legionella Urinary Antigen Test as Sole Diagnostic Test for Legionellosis, Abstract D-1394,2001, 41st Interscience Conference on Anticicrobial Agents and Chemotherapy.

doc. MUDr. Leon Langšádl, CSc.
Krajinská 95.
821 06 Bratislava 2

Externá kontrola v mykobakteriologických laboratóriách SR

EXTERNAL CONTROL IN MYCOBACTERIOLOGICAL LABORATORIES IN SLOVAKIA

M. Švejnochová

Národné referenčné centrum pre mykobakteriálne infekcie SR.
Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb, Bratislava

Súhrn: Informujeme o systéme a spôsobe externého hodnotenia kvality činnosti v 16 mykobakteriologických laboratóriách SR. Jeho cieľom je porovnanie štandardnosti, spoľahlivosti a reprodukovateľnosti výsledkov s výsledkami Národného referenčného centra pre mykobakteriálne infekcie SR a odstránenie, resp. minimalizovanie výskytu laboratórnych chýb.

Kľúčové slová: mykobakteriologická diagnostika

Abstract: We inform about the system and means of external evaluation of quality of work in 16 mycobacteriological laboratories in Slovakia. Its aim is to compare standardization, reliability and reproducibility of results with results obtained in the National reference centre for mycobacterial infections in Slovakia and deletion or minimalization of occurrence of laboratory errors.

Key words: mycobacteriological diagnostics

vod

V diagnostike tuberkulózy hrá bakteriologické vyšetrenie kľúčovú úlohu, nakoľko od jeho spoľahlivosti závisí nielen osud chorých, ale aj indikácia liečebných alebo dispenzárných postupov.

Jedným z dôležitých predpokladov na splnenie požiadaviek citlivosti a reprodukovateľnosti vyšetrovacích metód je systém kontroly kvality činnosti mykobakteriologických laboratórií.

Má za cieľ objektívne sledovať a vyhodnocovať jednotlivé diagnostické úkony za použitia referenčných vzoriek rozosielených referenčným laboratóriom.

Pravidelné monitorovanie správneho používania metódik a poskytovania bezchybných výsledkov je zamerané na všetky fázy a druhy základných mykobakteriologických výkonov.

Materiál a metódy

Podstata systému externej kontroly kvality spočíva v príprave simulovaných, kódovane označených vzoriek materiálu, zasielaných raz ročne do všetkých (16) mykobakteriologických laboratórií SR, a v hodnotení získaných výsledkov.

Cieľ: Vzorky sú určené na

- mikroskopický dôkaz ARP (16 lab),
- kultivačný dôkaz mykobaktérií (16 lab),
- druhovú identifikáciu izolovaných kmeňov mykobaktérií (4 lab),
- vyšetrenie testov citlivosti (TC) na antituberkulotiká (AT) (7 lab).

Účastníci: Na štúdiu sa zúčastnilo 16 mykobakteriologických laboratórií SR – znázorňuje

mapa so zoznamom a poradovým číslom podľa lokality územia. Prípravu kontrolných vzoriek, protokolu a hodnotenie výsledkov vykonalo Národné referenčné centrum pre mykobakteriálne infekcie SR v NÚTaRCH v Bratislave – P. Biskupiciach.

Materiál: Dňa 27. mája 2002 bolo do každého už uvedeného laboratória poslaných 5 simulovaných vzoriek spút na základné mykobakteriologické vyšetrenie. Súčasťou zásielky bol priložený list s upozornením, aby sa pri spracovaní materiálu, vyšetreniach a interpretácii výsledkov postupovalo podľa odporúčaných štandardných metód v mikrobiológii tbc (1998), bežne používaných v laboratóriách.

Vzorky obsahovali 3 ml materiálu, ako „nosič“ mykobaktérií bol použitý 0,3 % agar Oxoid.

Vzorky:

1. *M. avium* – intracellulare 10 – 3 mg/ml v 0,3 % agare
2. Autoklávovaný sterilný 0,3 % roztok agaru Oxoid bez mykobaktérií
3. *M. bovis* BCG 10 – 2 mg/ml v 0,3 % agare
4. *M. gordonae* 10 – 2 mg/ml v 0,3 % agare – autoklávovaná vzorka len na mikroskopickú pozitivitu
5. *M. tuberculosis* H37Rv 10 – 3 mg/ml v 0,3 % agare – s rezistenciou na INH

Výsledky

Tabuľky č. 1 – 2. – Do 15. júla (7. týždeň od prevzatia zásielky) 15 laboratórií zaslalo výsledky (okrem lab. č. 15). Rozbor externého hodnotenia kvality je uvedený v nasledujúcich tabuľkách:

Komentár k tab. č. 1: 100 % zhoda výsledkov z mikroskopického vyšetrenia zo 16 laboratórií nebola zistená ani pri jednej vzorke.

Správne mikroskopicky pozitívne boli vzorky č. 1, 3, 4 a 5. Jedno laboratórium, č. 13, hodnotilo mikroskopicky pozitívny nález ARP aj vo vzorke č. 2, kde ich prítomnosť bola vylúčená.



Komentár k tab. č. 2: Súhrn výsledkov kultivačného vyšetrenia.

Vzorka č. 1 – *M. avium-intracellulare* – kmeň vykultivovaný v 14 pracoviskách, neizolovaný v lab. č. 13 a č. 15.

Vzorke č. 2 – kultivačná negativita – 100 % zhoda výsledkov.

Vzorka č. 3 – kmeň *M. bovis BCG* izolovaný len u 62,5 % zúčastnených, čiže v 10 laboratóriách. Izolácia chýba v lab. č.: 2, 4, 5, 13, 15, 17. V lab. č. 14 kulivačný izolát identifikovali ako atypické mykobaktérie bližšie neurčené.

Vzorka č. 4 – autoklávaný kmeň *M. gordonae*. Správne negatívny kultivačný výsledok v 13 laboratóriách, t. zn. v 3 prípadoch (lab. č. 3, 6, 11) falošná pozitivita – laboratórna kontaminácia iným mykobakteriálnym druhom ako prítomným devitalizovaným *M. gordonae*. 81,2 % zhoda výsledkov s referenčnou hodnotou.

Vzorka č. 5 – *Mycobacterium tuberculosis* – pôvodca tuberkulózy – kultivačne izolovaný v 15 laboratóriách = 93,7 % zhoda. Jedno pracovisko, ktoré dodalo výsledky z mikroskopického a negatívneho kultivačného vyšetrenia až v auguste, nedokázalo izolovať ani jeden kmeň (lab. č. 15), t. zn. nález 3-násobnej kultivačnej falošnej negativity.

Tabuľka č. 3 znázorňuje súhrnný prehľad výsledkov z mikroskopie a kultivácie.

Tabuľka č. 4 – charakter chýb: falošná mikroskopická pozitivita pri naprosto sterilnej vzorke č. 2 bola zistená v jednom laboratóriu, č. 13 – pravdepodobne bola spôsobená internou laboratórnou kontamináciou. Falošná negativita bola zistená v 9 prípadoch.

Falošnú kultivačnú pozitivitu zaznamenáme v 4 prípadoch (lab. č.: 3, 6, 11, 17) zo všetkých 64 kultivačných vyšetrení. Falošnú kultivačnú negativitu zisťujeme 8-krát (v šiestich laboratóriách č.: 2, 4, 5, 13, 15, 17).

Tabuľka č. 5: Čas začiatku vyšetrenia v zoriek od príchodu do laboratória.

Tabuľka č. 6: Čas od vyhodnotenia výsledkov do ich odoslania.

Testy citlivosti na AT vyšetruje v SR okrem NRCpreMI 6 laboratórií. Dodnes nie sú výsledky z týchto druhov vyšetrení zo všetkých laboratórií definitívne uzavreté.

Diskusia a z ver

Na externom hodnotení kvality sa zúčastnilo 16 laboratórií, ktoré vykonávajú mykobakteriologickú dg na Slovensku.

V priamej mikroskopii správne hodnotilo 5 okružných vzoriek 80 % laboratórií.

Pri hodnotení kultivácie 4 laboratória (25 %) chybné určili vzorky ako falošne pozitívne (FP) a 8 laboratórií (50 %) ako falošne negatívne (FN). Rozhodujúcim faktorom úspešnosti v bakteriologickej dg tbc a mykobakteriôz je aj rýchlosť spracovania biologickej vzorky.

Tab. č. 1 Výsledky mikroskopického vyšetrenia

Vzorka č.	Výsledok mikroskopie podľa stupňa positivity					Počet falošne hodnotených vzoriek			Výsledok vyšet. v RL	Zhoda s výsled. RL %
	neg.	I – 9	– *	– **	– ***	neg.	poz.	%		
1	0	0	7	5	4	0	0	0	– ***	25,0
2	15	1	0	0	0	0	1	6,2	0	93,7
3	2	4	2	3	5	2	0	12,5	– ***	31,2
4	1	0	1	5	9	1	0	6,2	– ***	56,2
5	1	0	5	8	2	1	0	6,2	– ***	12,5

Tab. č. 2 Súhrn výsledkov kultivačného vyšetrenia

Vzorka č.	3. týždeň			6. týždeň		
	Počet hodnoten. laborat.	Zhoda s výsledkom v RL	%	Počet hodnoten. laborat.	Zhoda s výsledkom v RL	%
1	16	10	62,5	16	14	87,5
2	16	16	100,0	16	16	100,0
3	16	4	25,0	16	10	62,5
4	16	10	62,5	13	10	62,5
5	16	15	93,7	16	15	93,7

Tab. č. 3 Výsledky mikroskopického a kultivačného vyšetrenia

Vzorka	Mikroskopia (počet laboratórií so správnym výsledkom)		Kultivácia (počet laboratórií so správnym výsledkom)	
1	14	87,9 %	14	87,9 %
2	15	93,8 %	16	100,0 %
3	12	75,0 %	10	62,5 %
4	13	81,2 %	13	81,2 %
5	16	100,0 %	15	93,7 %

Tab. č. 4 Charakter chýb

Vzorka	Mikroskopia		Kultivácia	
	„falošná“ pozitívna	„falošná“ negatívna	„falošná“ pozitívna	„falošná“ negatívna
1	0	2	1	1
2	1	0	0	0
3	0	4	0	6
4	0	3	3	0
5	0	0	0	1

Tab. č. 5 Čas od príchodu vzoriek do laboratória po spracovanie

Počet hodnotených laboratórií	Deň vyšetrenia v laboratóriu						
	0	1	2	3	4	5	6
16	9	8	1	1	0	0	0

Tab. č. 6 Čas od odčítania výsledkov do odoslania správy

Počet hodnotených laboratórií	Počet dní									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	viac
3. týždeň	6	2	3	1	2	1	0	0	0	1
6. týždeň	2	1	4	6	1	0	1	0	0	1
9. týždeň	0	3	2	5	3	2	0	0	0	1

Aj tu platí čím skôr, kvalita možnosti izolácie sa totiž úmerne znižuje s pribúdajúcim časom.

Za neprípustné nedostatky považujeme rovnako výskyt falošnej kultivačnej negativity, ale aj falošnej kultivačnej positivity. V praxi by obe eventuality mohli znamenať vážne nebezpečie

a ujmu nielen pre pacienta a jeho najbližšie okolie.

Laboratórných dôvodov preto môže byť niekoľko:

1. nesprávna dekontaminácia (čas, koncentrácia, druh) vzorky,

2. nedostatočná senzitivita kultivačných médií,
3. nezalost/nerešpektovanie odporúčaných štandardných postupov?

Zodpovedným vedúcim pracovníkom preto trvalo odporúčame účasť na systematickej kontrole pri realizovaní mikrobiologických vyšetrení.

Literatúra:

1. Turzová, M., Šlosárek, M., Švandová, E., Kubín, M., Burjanová, B., Švejnochová, M., Šipošová, E.: Systém externej kontroly mykobakteriologickej diagnostiky v ČSSR. *Studia pneumol.phtiseol.cechoslov.*, 46, 1986, č. 1-2, s. 18-22
2. Nooordhoek, G. T., Kolk A. H. J., Van Embden, J. D. A.: Second interlaboratory study on performance of NAAT for Detection of M.tuberculosis. *ESM, Paris 1996, Abstracts*, p. 24
3. Kolektív autorov: Systém interní a externí kontroly mykobakteriologických laboratoří. Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí. *SZÚ, Praha, okt.1998, s.29-30*
4. Granich, R., Binkin, N. J., Jarvis, W. R., Simone, P. M.: Guidelines for the Prevention of TB in Health care facilities in resource-limited settings. *WHO/ TB/ 269, 1999, p. 49-50*
5. Havelková, M., Šlosárek, M.: EHK-238 Mykobaktérie – izolace a identifikace – *Zprávy CEM, SZÚ Praha, 10, 2001, č. 5 s. 191-192*
6. Warren, N. G.: *Methods and Quality Control of Diagnostics. ESM Berlin, 2001, Abstracts*, p.7

Súčasný postup v diagnostike, liečbe a v prevencii tuberkulózy u detí v SR

E. Nevická

Klinika detskej TARCH SPAM, NÚTARCH Podunajské Biskupice, Krajinská 101, 825 56 Bratislava

Súhrn: Epidemiologická situácia v tuberkulóze u detí sa za obdobie posledných 15 rokov vyvíja pomerne priaznivo. Diagnostický rozbor novovzniknutých ochorení v jednotlivých rokoch za celé obdobie ukazuje, že pri pľúcnej tuberkulóze sú zastúpené prevažne primárne formy pľúcnej tuberkulózy. Mimopľúcne formy sú zastúpené špecifickými uzlinovými procesmi. Požívaná liečba je účinná. V roku 2001 bolo hlásené pľúcne ochorenie u dieťaťa vyvolané primárnym rezistentným kmeňom *Mycobacterium tuberculosis*. I napriek priaznivým ukazovateľom je stále potrebné dodržiavať dôsledný diagnostický, liečebný a preventívny postup na celom území Slovenskej republiky. Autori v práci uvádzajú jednotlivé postupy. Poukazujú na zvýšený výskyt komplikácií po BCG vakcinácii.

Kľúčové slová: tbc u detí, diagnostické, liečebné a preventívne postupy

Abstract: The epidemiological situation in childhood tuberculosis has shown favourable development in the past 15 years. Diagnostic evaluation of newly detected cases of pulmonary tuberculosis during the followed period reveals mostly primary forms of pulmonary tb. Extrapulmonary forms are represented by lymphonodal tuberculosis. Medications used in treatment of tuberculosis are effective.

In 2001 pulmonary tuberculosis caused by primary resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* was reported in one child. In spite of the positive development it is still necessary to strictly adhere to the diagnostic, therapeutic and preventive guidelines in the whole country.

In the light of these guidelines, the increased risk of BCG complications is discussed.

Key words: childhood TB, diagnostic, therapeutic and preventive guidelines

Epidemiologická situácia v tuberkulóze u detí sa za obdobie posledných 15 rokov vyvíja v Slovenskej republike pomerne priaznivo. Napriek tejto skutočnosti je veľmi dôležité dodržiavať správne diagnostické, liečebné a preventívne postupy. Detský vek je ten, v ktorom sa vyskytuje prvotná infekcia tuberkulóznymi bak-

tériami. Pri dodržiavaní týchto postupov môže-me zabrániť, aby v dospelom veku nevznikli u infikovaných jedincov klinicky a epidemiologicky závažné formy.

Diagnostický rozbor ochorení za celé sledované obdobie ukazuje, že pri pľúcnej tuberkulóze sú zastúpené prevažne primárne formy tuberku-

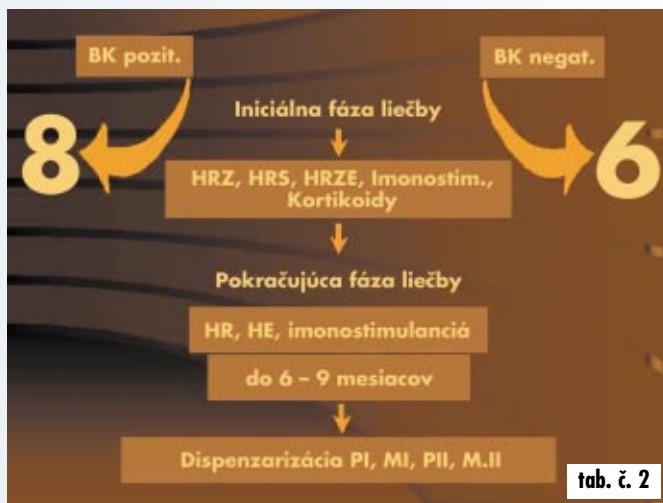
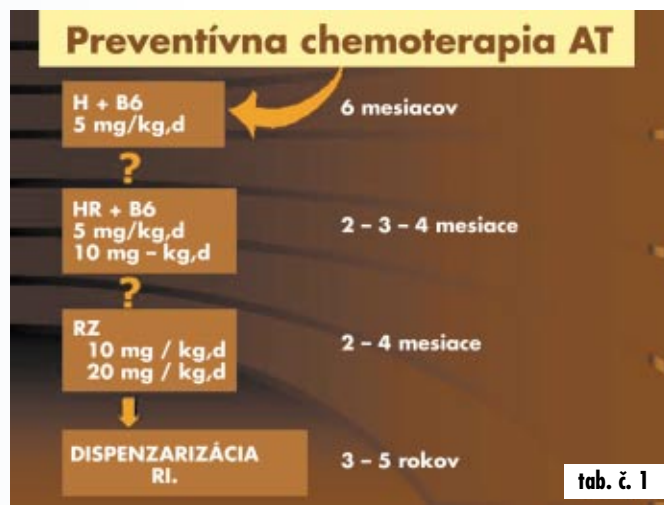
lózy, pri mimopľúcnej sú to uzlinové procesy. Vyskytla sa doteraz jedna forma tuberkulózy u malého dieťaťa, vyvolaná primárnym rezistentným kmeňom *M. tuberculosis*.

Od roku 1999 sa zvýšil počet komplikácií po BCG vakcinácii, hlásené boli štyri generalizované ochorenia, dve deti exitovali.

Počet novovzniknutých ochorení detskej tuberkulózy vykazoval postupne od roku 1986 klesajúci trend s prechodným výstupom v rokoch 1993 a 1994. Od roku 1995 incidencia detskej tuberkulózy zase klesá (graf č. 1).

Ak máme posúdiť zdravotný stav rizikového dieťaťa, ktorého anamnéza je z epidemiologického pohľadu závažná, hodnotíme jeho klinické príznaky. Jedným z prvých a dôležitých vyšetrení je tuberkulínová skúška, ktorú na Slovensku robíme s 2 TU. Skúšku odčítame o 72 hodín meraním veľkosti indurácie, nie erytému. Podľa veľkosti indurácie plánujeme ďalší vyšetrovací postup. Pri mimopľúcnej tuberkulóze nemá tuberkulínová skúška takú závažnú výpovednú hodnotu. Vo vyšetrení pokračujeme röntgenologickou diagnostikou, postupujeme od najjednoduchších znázorňovacích vyšetrení po zložitejšie, podľa charakteristiky nálezu. Ak sú prítomné zmeny charakteristické pre tuberkulózu, súčasne posielame dostupný materiál (spútum, laryngálny výter, žalúdočný obsah, pleurálny výpotok, likvor a pod.) na mikrobiologické vyšetrenie. Začínáme mikroskopickým vyšetrením na BK, pokračujeme klasickou kultiváciou, prípadne pomocnými diagnostickými metódami PCR, genetická sonda, Bactec.

Pri necharakteristickom röntgenologickom pľúcnom náleze a tuberkulínovej skúške s postvakcinačnou hodnotou nasadíme nešpecifickú antibiotickú liečbu. Pri veľmi charakteristickom náleze pre tuberkulózu ordinujeme kombinovanú liečbu antituberkulotikami. Niektoré nálezy v rámci diferenciálnej diagnostiky vyžadujú



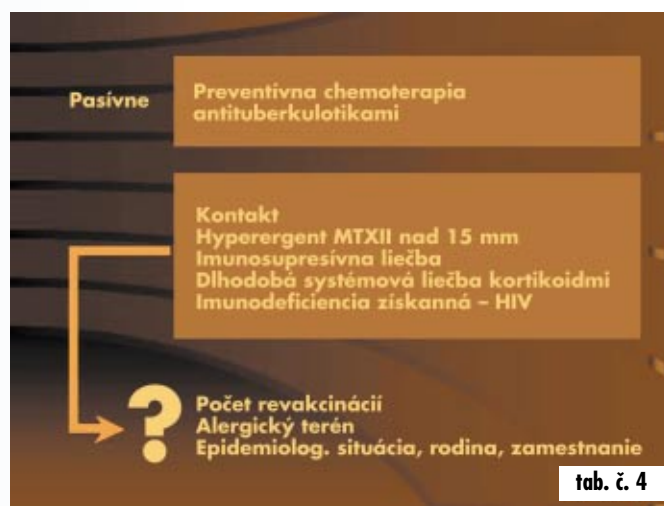
kompletizáciu vyšetrení – bronchoskopiu, cytológiu, prípadne histológiu.

Špeciálnu pozornosť venujeme dieťaťu alebo mladistvému, ktorý je v priamom kontakte s mikroskopicky alebo kultivačne pozitívnou tuberkulózou. Ak takýto jedinec má tuberkulínovú skúšku a rtg vyšetrenie, po základných biochemických vyšetreniach mu podávame preventívnu chemoterapiu, najčastejšie vo forme monoterapie INH a predvoláme ho na kontrolu o tri mesiace. Pri negatívnom röntgenologickom náleze a pozitívite tuberkulínovej skúšky nad 15 mm sa táto liečba ordinuje na 6 mesiacov. Tuberkulín negatívneho jedinca kontrolujeme o 3 mesiace, okrem klinického vyšetrenia robíme znovu tuberkulínovú skúšku. Ak ostáva negatívna, vysadíme chemoprophylaktickú liečbu, očkujeme BCG vakcínou, dispenzarizujeme v rizikovej skupine 3 roky. Zmena tuberkulínovej negativity, konverzia tuberkulínovej skúšky o 10 mm a viac vyžaduje opakované rtg a mikroskopické vyšetrenie. Pri zhodnotení nálezu a za predpokladu, že ide o latentnú infekciu tuberkulózou, ponechávame preventívnu chemoterapiu 6 mesiacov. Podľa charakteristiky jedinca a situácie v rodine a za predpokladu, že 6-mesačný režim nebude dodržaný, volíme skrátenú kombinovanú preventívnu chemo-

terapiu aplikovanú v nemocničnom alebo sanatórnom zariadení (tab. č. 1).

Po zistení niektorej z foriem pľúcnej alebo mimopľúcnej tuberkulózy robíme všetky dostupné uvedené vyšetrenia so snahou dokázať etiologický agens. Dôkaz sa pohyboval v jednotlivých rokoch od 5 – 40 %.

Liečba aktívnej tuberkulózy u detí sa skladá z iniciálnej fázy, ktorá trvá 6 – 8 týždňov podľa rozsahu, charakteru zmien a celkového klinického a laboratórneho obrazu. V tejto fáze používame najmenej trojkombináciu antituberkulotík Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid alebo Isoniazid, Rifampicin, Streptomycín, alebo štvorkombináciu s pridaním Etambutolu a takisto pridaním potrebnej liečby imunostimulačnej kortikoterapie. Pokračujúca fáza je najčastejšie dvojkombinácia antituberkulotík vo forme Isoniazid, Rifampicin alebo Isoniazid, Ethambutol do 6 – 9 mesiacov od začiatku liečby. Nasleduje



dispenzarizácia v príslušných dispenzárných skupinách PI, PII, MI, MII (tab. č. 2).

V popredí našej práce je prevencia, cieľom je chrániť ohrozené dieťa pred infekciou, infikovanému jedincovi zabrániť prechod do klinicky manifestnej formy ochorenia.

Aktívnou metódou prevencie je práca v ohnisku nákazy, správna výživa, životný štýl a BCG vakcinácia.

V súčasnosti očkujeme lyofilizovanou BCG vakcínou Aventis – refazec Glaxo 1077. Plošná primovakcinácia novorodencov sa robí medzi 4.

dňom a 6. týždňom, vakcínu podávame prísne intradermálne na ľavé rameno v hornej tretine úponu m. deltoideus v dávke 0,05 ml. Revakcinujeme zdravých jedincov tuberkulín negatívnych po dosiahnutí 10. roku života vľavo vzadu nad hornou tretinou lopatky, dávkou 0,1 ml, takisto prísne intradermálne. Dodržiujeme kontraindikácie podľa metodických pokynov. Očkovačacia látka obsahuje v 0,1 ml 800 000 – 3 200 000 živých virulentných zárodkov *Mycobacterium bovis* BCG (tab. č. 3).

Pasívna ochrana je vo forme preventívnej liečby antituberkulotikami pri kontaktoch s tuberkulózu a u latentne infikovaných jedincov. Indikáciu pre túto formu prevencie zvažujeme individuálne vo vzťahu k počtom revakcinácií, časového odstupu od BCG vakcinácie, do úvahy berieme alergický terén, epidemiologickú situáciu v rodine alebo v kolektíve (tab. č. 4).

Klasická preventívna liečba je podávanie isoniazidu v dávke 5 – 10 mg/kg hmotnosti a deň

počas 6 mesiacov s pridaním vitamínu B₆. Liečba predchádza celkové základné biochemické vyšetrenie. Kritériom na skrátené formy preventívnej liečby pomocou kombinácie anti-tuberkulotík je fakt, že nie je zaručené pravidelné a dlhodobé podávanie monoterapie isoniazidom, ani iné závažné okolnosti. Po profylaktickej liečbe dispenzarizujeme deti a mladistvých v rizikovej skupine 3 – 5 rokov.

Z ver

Aj pri priaznivej epidemiologickej situácii v tuberkulóze u 0 – 14-ročných v Slovenskej republike je potrebné dodržiavať adekvátne postupy v diagnostike, liečbe a v prevencii. Dôsledným dodržiavaním týchto postupov zabezpečíme ďalší pokles novovzniknutých, klinicky manifestných foriem ochorenia. U infikovaných vo vysokom počte zabránime vzniku postprimárnych orgánových a mimoplúcnych foriem tuberkulózy.

Literatúra:

1. Bajan, A.: Tuberkulóza. Martin, Osveta 1990.
2. Haas, W. H., Bremer, H.J.: Tuberkulose bei Kindern und jugendlichen. Monatschr. Kinderheild, 1995/143, 69 – 93, Springer Verlag 1995.
3. Křepela, K.: Tuberkulóza u dětí a dorastu a jej diferencielne diagnostika. Praha, Maxdorf – Jesenius, 1995.
4. Kapellerová, A., Nevická, E.: Tuberkulóza. Šašinka, M., Šagát, T., a spol.: *Pediatrica* – 1. zväzok, Košice, Status, 1998, 484 – 491.
5. Nevická, E.: Tuberkulóza u dětí a jej prevencia. *Respiro*, roč. 3, č.2, 2001, 13 – 15.
6. Tománková, J., Veslářová, Z.: Incidencia detskej tuberkulózy a BCG komplikácie.
7. Zumla, A., Grange, J.: Tuberculosis, *BMJ* Vol 316, 27, 1998.
8. Magdorf, K. H. Von Der Hardt.: Tuberkulose, *pediatrische Pneumologie*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1999, 839 – 875.

Manažment nežiaducich reakcií po BCG vakcinácii MANAGEMENT OF ADVERSE REACTION TO BCG VACCINATION

K. Frecerová, E. Nevická, M. Brezina

Klinika pediatickej pneumológie a fizeológie SPAM
NÚTaRCH Bratislava, Podunajské Biskupice

Súhrn: Povinné očkovanie proti tuberkulóze sa zaviedlo na Slovensku v roku 1953 v rámci Národného programu kontroly tuberkulózy. Odvtedy sa u nás vystriedalo niekoľko typov vakcín, ktoré sa líšia svojou zvyškovou virulenciou a reaktogenitou. Podmienkou normálnej reakcie na BCG vakcináciu je správna aplikácia primeranej dávky očkovacej látky na správne miesto, ako aj vykonanie tohto úkonu školeným zdravotníckym pracovníkom. Ak sa nedodrží niektoré z týchto kritérií, môže dôjsť k nežiaducej reakcii po BCG vakcinácii. Najčastejšími nežiaducimi lokálnymi reakciami sú absces a regionálna lymfadenitída. Časť nežiaducich reakcií na BCG vakcináciu sa rozvíja na podklade imunodeficitu. Nežiaduce reakcie po BCG vakcinácii podliehajú hláseniu.

Kľúčové slová: BCG vakcinácia, nežiaduce účinky, absces, lymfadenitída

Summary: Obligatory vaccination against tuberculosis was introduced in Slovakia in 1953 within the National Programme of TB Control. Since then, several types of BCG vaccines have been used, differing in their residual virulence and reactivity. The normal reaction to BCG vaccination is triggered by the correct application of the appropriate dose of vaccine to the right place, as well as the fact that the procedure is performed by trained health personnel. An adverse reaction to BCG vaccination may be caused by not keeping some of the criteria mentioned above. Abscess and regional lymphadenitis are the most common BCG complications. Part of adverse reactions to BCG vaccination develop on the basis of immunodeficiency. Adverse reactions to BCG vaccination should be reported.

Key words: BCG vaccination, adverse effects, abscess, lymphadenitis

Očkovanie proti tuberkulóze sa vykonáva už od roku 1921. BCG vakcína je jedna z najstarších a najpoužívanejších vakcín vo svete. Jej účinok však stále zostáva kontroverzný (1).

Na Slovensku sa začalo povinné očkovanie novorodencov proti tbc v roku 1953 v rámci Národného programu kontroly tuberkulózy a za obdobie uplynulých 50 rokov sa u nás

vystriedalo niekoľko typov vakcín BCG (tab. 1).

BCG vakcína sa odvodila in vitro atenuovaním boviného kmeňa tuberkulózneho bacila v rokoch 1908 – 1918 vo Francúzsku. Reťazce pochádzajúce z originálneho Calmettovho a Guérinovho kmeňa sa udržiavajú za rozličných kultivačných podmienok v rôznych laboratóriách. Vakcíny sa preto líšia svojou zvyškovou virulenciou a reaktogenitou (2).

Pri vakcinácii proti tbc na Slovensku sme od roku 1993 používali BCG vakcínu Behring 500 a BCG vakcínu Behring oslabenú. Vzhľadom na skončenie výroby vakcíny firmou Behring sme začali od roku 2001 postupne prechádzať na ďalšiu u nás registrovanú vakcínu pod názvom BCG vaccine lyophilized (Aventis).

Základné očkovanie sa robí prísne intrakutánne v krajine m. deltoideus ľavého ramena presne určenou dávkou u novorodencov, ktorí dosiahli hmotnosť 2500 g a viac, najskôr 4. deň a najneskôr do 6. týždňa po narodení (3). Očkovanie vykonávajú zdravotnícki pracovníci novorodeneckých oddelení – lekári, na niektorých pracoviskách strední odborní pracovníci, z ktorých časť bola na tento účel odborne vyškolená.

Podmienkou normálnej reakcie na BCG vakcináciu je správna aplikácia primeranej dávky očkovacej látky na správne miesto, ako aj vykonanie tohto úkonu školeným zdravotníckym pracovníkom (obr. 1). Ak sa nedodržia niektoré z týchto kritérií, výrazne sa zvyšuje pravdepodobnosť vzniku **nežiaducej reakcie po BCG vakcinácii** (obr. 2, 3, 4).

Nežiaduce reakcie po očkovaní podliehajú hláseniu. Na hlásenie sa používa tlačivo Hlásenie nezvyčajných reakcií v súvislosti s očkovaním (pozri prílohu). Vyplňuje ho

stredisko TaRCH alebo praktický lekár pre deti a dorast, ktorý komplikáciu zachytil. Tlačivo treba odoslať na adresy, ktoré sú uvedené na jeho poslednej strane. Tlačivá sú k dispozícii u rájónneho pneumoftizeológa, resp. dajú sa stiahnuť na internetovej adrese www.nutarch.sk v rubrike Aktuality, odsek Dokumenty.

Hláseniu podliehajú tieto komplikácie:

ulcerácie s priemerom 10 mm a viac, subkutánne abscesy s fluktuáciou, regionálne uzliny zväčšené a hnisajúce, lupoidné reakcie, keloidy, hematogénne diseminácie – osteitídy, generalizácia.

Praktický lekár pre deti a dorast je zvyčajne prvý, kto zistí nežiaducu reakciu po BCG vakcinácii. Niekedy ho na to upozorní matka dieťaťa.

Prvým krokom lekára, ktorý zistí nežiaducu reakciu, má byť prerušenie očkovacieho programu a riešenie komplikácie. Pokračovať v očkovačom programe je možné až po úplnom zhojení lokálnej reakcie po BCG vakcinácii.

Najčastejšími nežiaducimi lokálnymi reakciami po BCG vakcinácii sú **absces** a **regionálna lymfadenitída** (5) (obr. 2, 3, 4).

Absces môže byť ošetrený v ambulancii detského lekára, chirurga alebo na poliklinickom oddelení TaRCH.

V prípade abscesu treba urobiť evakuáciu za sterilných podmienok, odobrať materiál na sterilný tampón na nešpecifickú bakteriálnu flóru a citlivosť, lokálne aplikovať Framykoin zásyp a kontrolovať v 7 – 10-dňových intervaloch až do zhojenia. Pozor pri kúpaní, na ranu sa nesmie dostať voda, lebo sa predlžuje čas hojenia s možnosťou vzniku sekundárnej infekcie.

Čím skôr sa absces ošetrí, tým skôr sa rana zhojí a dieťa môže pokračovať v očkovačom programe.

V prípade zväčšenia **lymfatickej uzliny** po BCG vakcinácii je postup takýto (5, 6, 7):

Ak je lymfatická uzlina tuhá, s veľkosťou do 10 mm, pohyblivá, koža nad uzlinou je nezmenená, môže sa sledovať v 10-dňových intervaloch. Ak sa do 3 týždňov nezmenší, treba odoslať dieťa na poliklinické odd. TaRCH.

Ak má lymfatická uzlina veľkosť nad 10 mm a je tuhá, pohyblivá voči spodine, začneme laboratornými vyšetreniami: krvný obraz, sedimentácia erytrocytov, ALT, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM.

Vyšetrenie ultrazvukom nám ukáže veľkosť a štruktúru lymfatickej uzliny. Ak uzlina nejaví kolikváciu, začíname liečbu Nidrazidom (izoniazid, INH) v dávke 7 – 10 mg/kg hmotnosti v jednej rannej dávke a Pyridoxin tbl. (vitamín B6) v dávke 10 mg/deň, počas 6 – 12 týždňov.

Tab. č. 1 BCG vakcíny používané na Slovensku

Rok	Vakcína	Počet živých zárodkov v 0,1 ml
1953 – 1980	Šulova vakcína tekutá	100 000 – 300 000
1980 – 1992	sovietska vakcína lyofilizovaná	500 000 – 1 000 000
1992 – 2000	lyofilizovaná vakcína Behring 500 (reťazec Copenhagen 1331)	300 000 – 600 000
	lyofilizovaná vakcína Behring oslabená	100 000 – 300 000
2001 –	postupný prechod na lyofilizovanú vakcínu Aventis (reťazec Glaxo 1077)	800 000 – 3 200 000

Dieťa kontrolujeme v 10 – 14-dňových intervaloch.

Ak sa lymfatická uzlina po 10 dňoch zmenšuje, nemení štruktúru, proces má tendenciu k vyhojeniu. Ak však ultrazvukové vyšetrenie ukáže kolikváciu, ak sa mení koža nad uzlinou a uzlina sa začína fixovať ku koži, je indikovaný chirurgický zásah, a to extirpácia alebo exkochleácia na chirurgickom oddelení.

Pozor! Pri chirurgickom zákroku sa odoberá materiál na histologické vyšetrenie, nešpecifickú bakteriálnu flóru a BK typizáciu a kultiváciu! Na tieto podmienky treba upozorniť aj chirurga, ktorý na to niekedy zabúda.

Liečba perioperačná: K nidrazidu sa pridáva streptomycín 15 mg/kg hmotnosti v 1-dennej dávke i. m. alebo (ak sú na podávanie streptomycínu kontraindikácie) ako alternatíva erytromycín (30 – 50 mg/kg/deň) počas 7 až 10 dní.

Liečba pooperačná: Po vybratí stehov pokračovať v liečbe nidrazidom (s pyridoxinom) počas 4 – 6 týždňov.

Mesiac po operácii robíme kontrolné UZ vyšetrenie.

Po ukončení liečby treba doplniť vyšetrenie bunkovej imunity – FAG, CD3, CD4, CD8, CD19, CD4/CD8. V prípade imunodeficiencie monológom rozhodne lekár TaRCH o pokračovaní v očkovačom programe.

Tlačivo Hlásenie nezvyčajných reakcií v súvislosti s očkovaním v prípade lymfadenitídy vyplní lekár – pneumoftizeológ príslušného poliklinického oddelenia TaRCH. Zašle ho podľa pokynov na tlačivo – pozri prílohu (3).

Hematogénne diseminácie – osteitídy a generalizáciu BCG infekcie treba už pri podozrení bez zbytočných odkladov odoslať na špecializované pracovisko. Tieto formy komplikácií po BCG vakcinácii vyžadujú odborné vyšetrenie pneumoftizeológa, ktorý potom aj deti eviduje a lieči.

Nežiaduca reakcia na BCG vakcináciu sa niekedy rozvinie aj pri dodržaní všetkých kautiel na podklade imunodeficitu. V takýchto prípadoch závažnosť reakcie sa mení podľa druhu poruchy a môže ísť až o infaustne prebiehajúce generalizované formy.

Z ver

Podľa našich skúseností treba za zvýšeným výskytom komplikácií po BCG vakcinácii hľadať predovšetkým metodické chyby, ktoré spočívajú v podcenení správnej aplikačnej techniky, vo fluktuácii zdravotných sestier na novorodeneckých oddeleniach a pod. K tomuto záveru nás privádza pozorovanie, že sú pracoviská, kde pri tisícoch očkovaných detí v priebehu niekoľkých rokov nedošlo k výskytu žiadnych komplikácií po BCG vakcinácii. Popri tomto sa na výskyt komplikácií podieľajú aj imunodeficitné stavy. Pre serióznu analýzu výskytu komplikácií po BCG vakcinácii a rozhodovanie o nápravných opatreniach je nesmierne dôležité, aby lekári pri všetkých svojich povinnostiach nezabúdali, resp. nepodceňovali potrebu hlasnej povinnosti týchto komplikácií v zmysle uvedených pravidiel.

Literatúra:

1. Fine P.E.M., Carneiro I.A.M., Clements C.J.: Issues related to the use of BCG immunization programmes: a discussion document. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1999; WHO/V&B/ 99.23: s.1-44.
2. Milstien J.B., Gibson J.J.: Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. WHO bulletin 68, 1990, s. 93-108.
3. Vyhláska MZ SR č. 79/1997 Z. z. O opatreniach na predchádzanie prenosným ochoreniam, Vestník MZ SR, 45, 1997, č. 10/11, príloha č.2, s. 87 – 98.; Hlásenie nezvyčajných reakcií v súvislosti s očkovaním.
4. Lotte, A., Wasz, Höckert, O., Poisson, N., Dumitrescu, N., Veron, M., Couvet, E.: BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Advances in Tuberculosis Research, 21, 1984, s.107 – 193.
5. Hanley S.P., Gumb J., MacFarlane, J.T. Comparison of Erythromycine and Isoniazid in treatment of adverse reactions to BCG vaccination, BMJ, 290, 30 March 1985, s 970.
6. Vítková E., Galliová J., Štátná J., Pruchová J. Lokální komplikace po BCG vakcinaci, Stud. Pneumol. Phtiseol. Czechoslov. 52, 1992, č. 3, s. 209 - 213
7. Brehmer W., Falkenberg N., Hussels H.: Regionale Suppurative Lymphadenitis nach BCG-Impfung, Dtsch. Med. Wschr. 102, 1977, s.1251 – 1255.

Obr. č. 1 Očkovanie novorodenca – prísne intrakutánne v krajine m. deltoideus ľavého ramena



Obr. č. 2 Lymphadenitis axillaris – lokálna komplikácia po BCG primovakcinácii



Obr. č. 3 Dieťa očkované na nesprávnom mieste. Reakcia lymfatických uzlín v krčnej oblasti.

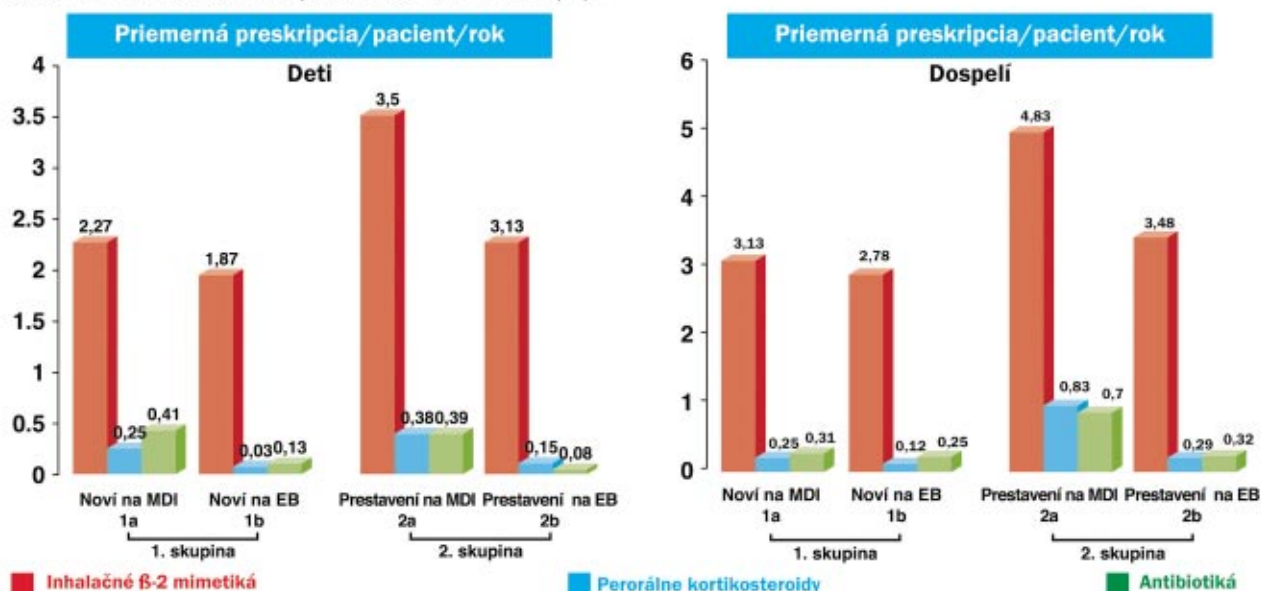


Obr. č. 4 Dieťa očkované na nesprávnom mieste. Kolikvovaná lymfatická uzlina supraklavikulár



Ekonomické aspekty použitia Beclazone® Easi - Breathe

Dizajn štúdie: Retrospektívna farmakoeconomická štúdia vychádzala z databázy **DIN-LINK (Doctors Independent Network)**. Bolo do nej celkove zahrnutých 7 412 pacientov, z toho 2038 detí. V štúdiu sa sledovala priemerná preskripcia β -2 mimetík, perorálnych kortikosteroidov a antibiotík na pacienta a na rok (1).



1. skupina	Pacienti predtým neliečení inhalačnými kortikosteroidmi a nastavení buď na inhalátory MDI (Metered Dose Inhaler) – skupina 1a) alebo na Easi-Breathe® (EB) – skupina 1b)	1a) Noví na MDI - nastavení na dávkovacie aerosólové inhalátory MDI (Metered Dose Inhaler) 1b) Noví na EB - nastavení na dychom aktivovaný Easi-Breathe® (EB) inhalátor
2. skupina	Pacienti predtým už liečení dávkovacími aerosólovými MDI inhalátormi a prestavení na iný MDI inhalátor – skupina 2a) alebo na dychom aktivovaný inhalátor Easi-Breathe® (EB) - skupina 2b)	2a) Prestavení na iný MDI inhalátor 2b) Prestavení na EB - prestavení na dychom aktivovaný inhalátor Easi-Breathe® (EB)

Výsledky porovnaní spotreby liekov za jeden kalendárny rok:

1. skupina 1b) Noví na EB versus 1a) Noví na MDI	2. skupina 2b) Prestavení na EB versus 2a) Prestavení na iný MDI
V skupine novonastavených pacientov používajúcich inhalátor Easi-Breathe® (Noví na EB-skupina 1b) bolo v priebehu roka predpísaných v porovnaní so zodpovedajúcou skupinou novonastavených pacientov používajúcich MDI inhalátory (Noví na MDI – skupina 1a) v priemere:	V skupine pacientov prestavených na inhalátor Easi-Breathe® (Prestavení na EB-skupina 2b) bolo v priebehu roka predpísaných v porovnaní so skupinou pacientov prestavených z jedného MDI inhalátora na iný MDI inhalátor (Prestavení na iný MDI – skupina 2a) v priemere:
1. o 9 % menej inhalačných β -2 mimetík ($p < 0,147$)*	1. o 25 % menej inhalačných β -2 mimetík ($p < 0,05$)
2. o 59 % menej perorálnych kortikosteroidov ($p = 0,008$)	2. o 64 % menej perorálnych kortikosteroidov ($p < 0,05$)
3. o 33 % menej antibiotík ($p = 0,022$)	3. o 55 % menej antibiotík ($p = 0,022$)

*(štatisticky nevýznamný trend)

Zhrnutie: Použitie dychom aktivovaného inhalátora Easi-Breathe® (EB) v porovnaní s dávkovacími aerosólovými inhalátormi (MDI, Metered Dose Inhaler) vedie: **1. k lepšej kontrole astmy, čo dokazuje nižšia spotreba β -2 mimetík a perorálnych kortikosteroidov; 2. k menšiemu výskytu respiračných infekcií, vyjadrené menšou potrebou predpisovať antibiotiká na ich zvládnutie.**

Možné vysvetlenie týchto rozdielov spočíva v skutočnosti, že **podľa literárnych údajov 33 – 75 % pacientov nepoužíva správne** dávkovacie aerosólové inhalátory (MDI) pri liečbe astmy (2, 3, 4). Aj ďalšie farmakoeconomické štúdie potvrdili **ekonomickú výhodosť** používania dychom aktivovaného inhalátora Easi-Breathe® (EB) **z hľadiska prešetrenia celkových nákladov v liečbe astmy** – náklady na hospitalizáciu, ambulantnú liečbu a preskripciu liekov (5).

Literatúra:

- Price, D. a kol. (2001): European Respiratory Society Annual Congress, Berlin
- Kamps, A. W. a kol. (2000): Pediatric Pulmonol, 29, 39-42
- Shrestha, M. a kol. (1996): Am. J. Emerg. Med., 14, 380-384
- British Thoracic Society (1997): Thorax, 52, S2
- Haycox, A. a kol. (2002): J. Med. Economics, 5, 65-77

HLÁSENIE NEZVYČAJNÝCH REAKCIÍ V SÚVISLOSTI S OČKOVANÍM

A) Podaný preparát:

- a) Očkovacia látka – názov:
- b) Číslo šarže:
- c) Výrobca preparátu:
- d) Veľkosť aplikovanej dávky:
- e) Miesto aplikácie preparátu:
- f) Spôsob aplikácie vrátane postupu:
- g) Použité injekčné ihly a striekačky (na jedno použitie, alebo spôsob sterilizácie):
- h) Použitý dezinfekčný roztok na kožu:
- i) Počet osôb súčasne očkovaných rovnakou šaržou preparátu:

B) Postihnutá osoba:

- a) Priezvisko a meno:
- b) Dátum narodenia
- c) Rodné číslo
- d) Adresa: obec..... ulica.....
okres.....
- e) Meno očkujúcej osoby:
- f) Zdravotnícke zariadenie, kde sa očkovanie vykonalo:
- g) Dátum očkovania:
- h) Dátum zistenia začiatku reakcie:
- i) Dátum, keď zistil reakciu lekár:
- j) Dátum a miesto prípadnej hospitalizácie:

Hlavné príznaky nezvyčajnej reakcie:

- | | |
|------------------------------|-------------------|
| Lokálne (veľkosť v mm): | Regionálne: |
| a) Opuch | Lymphadenitis: |
| b) Erytém | a) veľkosť uzliny |
| c) Ulcerácia | b) lokalizácia |
| d) Absces | c) kolikvácia |
| e) Exantém | d) perforácia |
| f) Keloid | |
| Iné príznaky (celkové):..... | |

C) Vyšetrený materiál (dátum a výsledok):

- a) bakteriologické vyšetrenie na nešpecif. bakter. flóru
- b) bakteriologické vyšetrenie na BK typizáciu a kult.
- c) Histologické vyšetrenie (záver):
- d) Imunologické vyšetrenie (záver):

D) Liečba:

- a) lokálne ošetrenie
- b) celková (antituberkulotiká – dĺžka liečby)
- c) chirurgická
- d) imunostimulačná

E) Iné relevantné informácie:

Vyplnený dotazník pošlite na adresy:

MUDr. Klára Frečerová
Ambulancia detskej TaRCH
Detská klinika TaRCH SPAM
Krajinská 99, Podunajské Biskupice
825 56 Bratislava

ŠÚKL
Kvetná 11
825 08 Bratislava
MUDr. GIBALA

V..... dňa.....

Podpis lekára:

Pečiatka zariadenia:

Súhlasím.
Doc. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Hlavný odborník MZ SR pre TaRCH

Súčasn^é postavenie gemcitabínu v liečbe pokročilého nemalobunkového pľúcneho karcinómu - výsledky nedávnych klinických štúdií z ASCO a ESMO konferencií prezentovaných v roku 2002

R. Barilla

Oddelenie onkológie a rádioterapie,
Nemocnica s poliklinikou Štefana Kuku, Michalovce

Súhrn: Pľúcny karcinóm je najčastejšou príčinou úmrtia na zhubný nádor v priemyselne rozvinutých krajinách. Väčšina pacientov má v čase stanovenia diagnózy lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie. Prognóza nie je dobrá a účelom terapie je paliácia symptómov, zlepšenie kvality života a predĺženie prežívania. Pľúcny karcinóm bol jedným z najviac diskutovaných nádorových ochorení na tohtoročných konferenciách ASCO (American Society of Clinical Oncology) a ESMO (European Society of Medical Oncology). V tomto článku sú prezentované niektoré z výsledkov posledných klinických štúdií. Toto ochorenie predstavuje typ solídneho nádoru, ktorý je dôležitým objektom klinického výskumu. Gemcitabín, nukleosidový analóg, je účinný v monoterapii NSCLC aj v kombinácii s derivátmi platiny, inými antineoplastickými látkami a terčom cielenej génovej liečby.

Kľúčové slová: pľúcny karcinóm, chemoterapia, gemcitabín

Abstract: Lung cancer is the most common cause of cancer related death in developed countries. The majority of patients diagnosed with lung cancer present with locally advanced or metastatic disease. The overall prognose of these patients is poor and the goals of therapy are palliation of symptoms, improvement of quality of life, and prolongation of survival. Lung cancer was one of the major topics at the last year ASCO (American Society of Clinical Oncology) and ESMO (European Society of Medical Oncology). These reports will highlight some of the most important presented results. This disease represents a major solid tumor, that become, in recent years, a prime candidate for translational research. Gemcitabine, nucleoside analogue, is active as a single agent and in combination with platinum derivatives, other antineoplastic agents and targeted gene therapies.

Key words: lung cancer, chemotherapy, gemcitabine

Gemcitabín (G) je nukleosidový analóg, ktorý je indikovaný v prvej línii chemoterapie u lokálne pokročilého metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc. Jeho efektívnosť sa sleduje v kombinácii s inými neplatínovými derivátmi, platínou a skúšajú sa i jeho kombinácie s novými molekulárnymi liekmi alebo rádioterapiou. Výsledky viacerých boli publikované tento rok na významných svetových konferenciách ASCO a ESMO.

Sederholm z University Hospital, Linköping, Švédsko v mene Swedish Lung Cancer Study Group prezentoval výsledky klinickej štúdie fázy III, kde boli porovnávané liečebné výsledky gemcitabínu v monochemoterapii (170 pacientov, G 1250 mg/m² D1, 8 raz za 3 týždne) oproti skupine liečených kombináciou gemcitabín/ karboplatína (164 pacientov, G 1250 mg/m² D1,8 + Cb AUC 5 všetko raz za 3 týždne). Celkovo bolo liečených 334 pacientov. Nehematologická toxicita bola v oboch skupinách pacientov porovnateľná. Trombocytopenia bola výraznejšie v skupine liečených kombináciou (24,3 %

vs 2,4 %), s maximom v D15 a mala krátke trvanie. Kompletná remisia (CR) bola pozorovaná v 1,5 % v ramene G+Cb vs 0 % v ramene G, parciálna remisia 28,1 % v skupine G+Cb vs 18 % v skupine G, stabilizácia choroby 62,2 % v skupine G+Cb vs 81,4 % v skupine G. Jednoročné prežítie 41 % v skupine G+Cb vs 32 % v skupine G a dvojiročné prežítie 16 % v skupine G+Cb vs 5 % v skupine G. Vyššia liečebná odpoveď a lepšie prežítie teda favorizuje dvojkombináciu preparátov.

Autori zo St. Bartholomews z Londýna porovnávali efektívnosť a toxicitu kombinácie gemcitabín + karboplatína (G+Cb) oproti štandardne používanému režimu mitomycin C, ifosfamid a cisplatína (MVP). V období február 99 až august 01 422 pacientov bolo v rámci klinickej štúdie III fázy rozdelených na 2 skupiny, 212 pacientov liečených režimom GCb a 210 pacientov liečených režimom MIP. G bol podávaný v dávke 1200 mg/m² D1,8 raz za 3 týždne, Cb s AUC 5 všetko D1 každé 3 týždne. MIP v dávke M 6 mg/m², I 3g/m² a Cp 50 mg/m² všetko D1 každé 3 týždne.

Boli podávané maximálne 4 cykly liečby. Autori konštatovali signifikantne lepšie prežítie v skupine GCb. Jednoročné prežítie bolo 38 % v skupine Cb vs 28 % v skupine MIP, medián prežívania 10,2 mesiaca v skupine GCb a 6,9 mesiaca v skupine MIP. Hematologická toxicita bola pozorovaná vyššia v skupine GCb vs MIP, najmä v trombocytárnej zložke (8 % vs 3 %), čo neovplyvnilo vyššiu potrebu hospitalizácie v tejto skupine. V skupine GCb sa vyskytovalo menej nauzey, vomitu a alopecie a bola pozorovaná lepšia kvalita života.

Zatloukal s kolektívom z Fakultnej nemocnice Bulovka prezentovali výsledky klinickej štúdie fázy III Czech Lung Cancer Cooperative Group, kde pacientov s NSCLC III B a IV. štádia nepredliečených chemoterapiou alebo rádioterapiou liečili kombináciou gemcitabín + karboplatína (GCb) alebo gemcitabín + cisplatína (GC). V rámci režimu GCb bol G podávaný v dávke 1200 mg/m² D1,8 a Cb s AUC 5, v rámci režimu GC bol G podávaný v rovnakej dávke a C v dávke 80 mg/m² D1. Cykly sa opakovali každé 3 týždne. Výsledky ukázali podobný medián času do progresie a podobný medián prežívania u oboch skupín pacientov (5,6 vs 6,1 mesiaca) medián prežívania v oboch skupinách 8,1 mesiaca. Oba liečebné režimy boli dobre tolerované. Trombocytopenia bola signifikantne vyššia v skupine liečených režimom GCb (36,4 % vs 13,5 %). Ostatná hematologická toxicita bola podobná. Pokiaľ ide o nehematologickú toxicitu, bola podobná okrem nauzey a vomitu, ktorá bola výrazne vyššia v ramene s cisplatinou (16,2 % vs 3,8 %).

Patel z Comprehensive Blood and Cancer Center, Bakersfield, California so spoluautormi porovnávali dva non platínové režimy, kde podávali gemcitabín s taxánom. (Štúdia ACCORN 9901) G bol podávaný v dávke 1200 mg/m² D1 a 8 spolu s docetaxelom (GD) v dávke 40 mg/m² (49 pacientov) alebo paclitaxelom (GP) v dávke 120 mg/m² vždy D1 (45 pacientov) Liečba bola podávaná každé 3 týždne. Objektívna odpoveď (CR+PR) bola pozorovaná u 26 z 94 sledovaných pacientov (RR 28 %), 30 % v skupine GD a 23 % v skupine GP. Obidva režimy boli dobre tolerované. Najčastejšou toxicitou bola neutropénia, GD vs GP, 12 % vs 18 %, anémia gr. 2 a viac 8 % vs 13 %, grade 3 - 4 asthénia 22 % vs 15,5 %, a gr. 4 neutotoxicita 4% vs 9%. Oba režimy boli rovnako dobre tolerované.

Talijskí autori, Gridelli s kolektívom, prezentovali dáta klinickej štúdie fázy III GEMVIN, kde boli pacienti randomizovaní do 3 skupín. Prvá liečená non platínovým režimom gemcitabín + vinorelbín (GV), G 1000 mg/m² D1,8 a V 30 mg/m² D1,8, druhá skupina kombináciou vinorelbín + cisplatína (VC) V 30 mg/m² D1,8 a C 80 mg/m² a tretia skupina kombináciou gemcitabín + cisplatína (GC) G 1200 mg/m² D1,8 a C 80 mg/m² v pomere 2:1:1 u pacientov s pokročilým NSCLC (5). Liečebná odpoveď oboch platínových režimov bola 30 % a kombinácie GV 25 %, medián prežívania 38 vs 32 týždňov. Nebol pozorovaný nijaký rozdiel čo sa týka kvality života. Výsledok tejto štúdie potvrdzuje opodstatnenosť

ÚČINNOSŤ OVERENÁ
V 30 RANDOMIZOVANÝCH
KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH


GEMZAR®
(gemcitabine)

ŠTANDARD LIEČBY NEMALOBUNKOVÉHO KARCINÓMU PĽÚC



m e n i ť n e m e n n é

1. línia liečby

- ◆ nemalobunkový karcinóm pľúc
- ◆ karcinóm pankreasu
- ◆ karcinóm močového mechúra

liečba relapsu

- ◆ karcinóm prsníka
- ◆ karcinóm vaječníka

GEMZAR® (gemcitabín)

Zloženie: Gemcitabín (dionidum) **Boalenie:** 1 injekčná liekavka obsahuje 200 mg alebo 1000 mg účinnej látky. **Lieková forma:** Lyofilizovaný biely až belavý prášok určený pre intravenózne podanie. **Indikácie:** Lokálne pokročilý alebo metastizujúci nemalobunkový karcinóm pľúc, lokálne pokročilý alebo metastizujúci adenokarcinóm pankreasu, karcinóm močového mechúra. Gemcitabín vykazuje aktivitu u pokročilého malobunkového karcinómu pľúc a pokročilého rezistentného karcinómu semenníkov, pokročilého karcinómu prsníka a vaječníka. **Dávkovanie:** Dospelí odporúčajú dávka gemcitabínu je 1000 - 1250mg/m² podávaná vo forme 30 minútovej vnútrožilovej infúzie. 1 x týždenne počas 3 týždňov a potom nasleduje týždeň bez liečby. Tento štvortýždňový cyklus sa potom opakuje. Podávanie gemcitabínu v kombinácii s cisplatinou sa skúmalo v horúcevedenej štvortýždňovej a trojtýždňovej dávkovacej schéme. V trojtýždňovej schéme sa použila dávka 1250mg/m² podávaná formou 30 minútovej vnútrožilovej infúzie 1. a 8. deň každého 21 dňového cyklu. Dávka lieku je nutné upraviť podľa predchádzajúcej toxicity. Raz týždenne sa odporúča kontrolné vyšetrenie počtu lymfocytov, leukocytov a granulocytov. Pravidelne by sa mali kontrolovať črevné funkcie a funkcia obličiek. Gemcitabín je vhodný tiež v ambulancijnej aplikácii. **Starší pacienti:** Gemcitabín dobre znášajú aj starší pacienti (nad 65) a neboli spozorované žiadne významnejšie rozdiely vo farmakokinétike v porovnaní s veľkou mladšími pacientmi. **Pacienti s porušenými črevnými funkciami a funkciami obličiek:** Opatrné podanie preparátu v redukovanej dávke, podľa stupňa poškodenia obličkových či črevných funkcií je možné. **Deti:** Liečba gemcitabínom sa neodporúča pre nedostatok dát. **Kontraindikácie:** Alergia, dojčacie a tehotné ženy. **Nežiaduce účinky:** **Hematologické:** Leukopénia, trombocytopénia, anémia (mierného a stredného stupňa) **Gastrointestinálne:** Zvýšenie hodnôt pečeňových transamináz, nevoľnosť a nevoľnosť spojená so zvracaním ľahko zvládnuteľná pomocou štandardných antiemetik, imachy, zápal ústnej sliznice. **Omblikové:** Mierna proteinúria, hematuria, klinický nález zodpovedajúci hemolyticko-uremickému syndrómu. **Alérgické:** Svrbenie, vyrážka, akné. **Respiračné:** Dychavka, bronchospasmus, pľúcne pomchy (pľúcny edém, intersticiálna pneumónia alebo syndróm respiračnej tiesne dospelých - ARDS). **Iné účinky:** Stav podobný chripke, najčastejšie svidenými príznakmi sú teplota, bolesť hlavy, zimnica, bolesť svalov, ospalosť, anorexia. Ďalej sa objavuje kašeľ, zápal nosovej sliznice, potenie a nekdáň. Anafylaktoidná reakcia, periférny edém, hypotenzia. **Upozornenie:** Pri liečbe gemcitabínom je potrebné sa vyvarovať riadeniu motorového vozidla alebo obsluhy strojov. Gemcitabín môže spôsobiť ospalosť. **Príprava infúzieho roztoku:** Jedným schváleným rozpušťadlom pre rozpustenie sterilného gemcitabínového prášku je 0,9% roztok NaCl. Maximálna koncentrácia roztoku gemcitabínu je 40mg/ml, čo znamená, že pre nariadenie 200 mg injekčnej liekavky je nutné pridať najmenej 5 ml 0,9% roztoku NaCl a pre nariadenie 1 000 mg injekčnej liekavky 25 ml 0,9% roztoku NaCl. Pripravovaný roztok gemcitabínu má byť uchovaný pri izbovej teplote a má byť poslaný najneskôr do 24 hodín po nariadení. Pri manipulácii je nutné zachovávať pravdivú bezpečnosť práce s cytostatikami. **Uchovávanie:** Pri izbovej teplote (15-30°C). **Interakcie:** GEMCITABIN JE RADIOSENZIBILIZÁTOR. Pri súčasnej aplikácii rádioterapie s gemcitabínom v plnej dávke došlo k zväčšeným vedľajším toxickým účinkom. Optimálna schéma pre bezpečné podávanie pri terapietickom ošetrovaní nebola doposiaľ stanovená. Dátum poslednej revízie textu: Máj 2000.

súčasných liečebných režimov pre pokročilý a metastatický nemalobunkový pľúcny karcinóm, kde režimy na báze platiny v kombinácii majú svoje opodstatnenie.

Jedným z potenciálnych terčov pre liečbu NSCLC môže byť terapeutické ovplyvnenie HER 2 neu proteínu. Podľa Gatzmeiera, asi 29 % pacientov s NSCLC je pozitívne testovaných na expresiu HER 2 neu aspoň jednou z troch metód, imunohistochemicky (IHC), fluorescentou in situ hybridizáciou (FISH) alebo pozitívitou extracelulárnej domény (ECD) HER 2 receptora. Monoklonálna protilátka trastuzumab sa viaže na extracelulárnu doménu a inhibuje prenos proliferčných signálov, faktory podporujúce rast nádorových buniek a tlmi angiogénu. Nemeckí autori vedení Gatzmeierom prezentovali výsledky klinickej štúdie fázy II, kde bol 101 pacientom s pokročilým NSCLC a potvrdenou HER 2 pozitívitou podávaný gemcitabín (G) 1250 mg/m² D1,8 a cisplatina (C) 75 mg/m² D1 v jednej skupine (51 pacientov) alebo rovnakú liečbu GC + trastuzumab Herceptin (H). 4 mg/kg a ďalej 2 mg/kg týždenne (50 pacientov) (6). Chemoterapia bola podávaná každé 3 týždne maximum 6 cyklov a Herceptin bol podávaný do progresie choroby. Hematologická toxicita (anémia, neutropénia, trombocytopenia) bola v oboch skupinách podobná. Nehematologická toxicita gr. 1 – 4, bolesti hlavy, epistaxa, insomnia a nasopharyngitída bola o > 10 % vyššia v skupine pacientov liečených režimom GCH. V skupine GC versus GCH bolo pozorovaných CR 2 % vs 4 %, PR 39,2 % vs 32 %, SD 52,9 % vs 44 % a PD 3,9 % vs 14 %. Rozdiel v celkovom preživaní nebol pritom štatisticky významný (41,2 % vs 36 %). Príčinou mohla byť limitovaná overexpresia HER2 neu proteínu u niektorých pacientov. Z 8 pacientov s najvyššou overexpresiou (IHC 3+, FISH+), 2 pacienti boli liečení režimom GC a 6 režimom GCH. Všetci 6 pacienti odpovedali na liečbu, 1 v ramene GC a 5 v ramene GCH. U týchto pacientov prežvanie bez progresie bolo 23 týždňov v skupine liečených režimom GC, 20, 23, 37, 42 a 85 týždňov v skupine liečených režimom GCH. U pacientov s vysokým stupňom expresie HER 2 teda benefit liečby nemožno poprieť.

O zhodnotenie efektu liečby kombináciou klasických antineoplastických liekov a a cielených molekulárnych liekov sa pokúšali viacerí autori. Na tohtoročnom ESMO kongrese prezentoval G. Giaccone z Amsterdami výsledky medzinárodnej multicentrickej štúdie zaslepanej placebo kontrolovanej klinickej štúdie, kde bolo ku kombinácii gemcitabín + cisplatina (GC) pridaný preparát ZD1839 Iressa. Ide o inhibitor receptorovej tyrozínkinázy epidermálneho rastového faktora, ktorý hrá významnú úlohu v bolokovaní procesu signálnej transdukcie, v proliferácii a preživaní nádorových buniek. Jeho výhodou je možnosť perorálneho podávania. Pacienti boli liečení režimom gemcitabín (G) 1250 mg/m² D1,8 a cisplatina (C) 80 mg/m² D1 každé 3 týždne, celkovo 6 cyklov. Prvej skupine pacientov pridávali k tomuto liečebnému režimu placebo, druhej skupine ZD1839 v dávke 250 mg denne a tretej skupine

ZD1839 500 mg denne do progresie choroby (7). Bolo liečených celkovo 1093 pacientov s pokročilým a metastatickým NSCLC, chemoterapiou dovtedy nepredliečených. Neboli zistené nijaké štatisticky významné rozdiely v preživaní a liečebných výsledkoch medzi jednotlivými skupinami. Profil toxicity bol podobný, v skupine pacientov so ZD1839 boli navyše pozorované hnačky a kožná rash.

Vo francúzsko-americkej štúdiu fázy II boli liečení pacienti s pokročilým NSCLC non platinovou kombináciou gemcitabín + pemetrexát (Alimta). (8) Ide o nový multitargetovaný antifolát, ktorý v súčasnosti začína nachádzať svoje uplatnenie najmä v liečbe malígneho mezoteliómu. Pacienti boli liečení režimom gemcitabín (G) v dávke 1250 mg/m² D18 a pemetrexátom v dávke 500 mg/m² D8 všetko každé 3 týždne s premedikáciou dexametazonom a suplementáciou vitamínom B12 a kyselinou folovou. Spolu bolo liečených 68 pacientov. Bol zistený čas do progresie 4, 8 mesiaca, medián prežvania 11, 3 mesiaca a 1 ročné prežvanie 44 %, čo je porovnateľné s doteraz používanými režimami kombinácie platiny a tretogeneračného preparátu s podobným profilom toxicity.

Zhodnotenie efektu liečby novými preparátmi tretej generácie v kombinácii s cisplatinou a rádioterapiou u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc mala za cieľ klinická štúdia II. fázy, ktorú viedla Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (9). Boli podávané 2 cykly indukčnej chemoterapie a následne ďalšie 2 cykly rovnakej kombinácie súčasne s rádioterapiou. Pacientom bola podávaná cisplatina (C) v dávke 80 mg/m² v deň 22, 43 a 64 v spolu s niektorým z nových preparátov. G gemcitabín v dávke 1250 mg/m² deň 1, 8, 22 a 29 a 600 mg/m² v deň 43, 50, 64 a 71. P paclitaxel bol podávaný v dávke 225 mg/m² v trojhodinovej infúzii v deň 1 a 22 a dávke 135 mg/m² v deň 43 a 64. V vinorelbín bol podávaný v dávke 30 mg/m² v deň 1, 8, 15 a 22 a v dávke 15 mg/m² v deň 43, 50, 64 a 71. Radiačná liečba začala byť aplikovaná v deň 43 v dávke 2 Gy denne do celkovej dávky 66 Gy. Celkovo bol zhodnocovaný efekt liečby u 175 pacientov. Hlavnou toxicitou počas indukčnej chemoterapie bola gr. 3 – 4. Gr. 3 – 4 granulocytopenia, trombocytopenia a esophagitída bola najčastejšou toxicitou počas chemorádioterapie, najvyššie percento esophagitídy v ramene s gemcitabínom. Liečebná odpoveď v jednotlivých skupinách liečených pacientov po ukončení rádioterapie bola G 74 %, P 67 % a V 73 %. Medián prežvania bol 17 mesiacov. Jednoročné, dvojročné a trojročné prežvanie v skupinách G/ P/ V boli 68 % / 37 % / 28 %, 62% / 29% / 19% a 65% / 40% / 23%. Najlepšie prežvanie bolo zistené v skupine pacientov liečených gemcitabínom a cisplatinou. Indukčná chemoterapia s následnou chemorádioterapiou je v súčasnosti predmetom klinickej štúdie fázy III.

Medzi tzv. 3-generačné lieky v liečbe metastatického NSCLC patria paclitaxel, docetaxel, gemcitabín a vinorelbín a irinotecan s prívratnou efektivitou. Z tejto skupiny preparátov bolo najviac klinických

štúdií III. fázy vykonaných s gemcitabínom (celkovo 27, na ESMO prezentované ďalšie 3 štúdie, teda spolu 30), s vinorelbínom 21, paclitaxelom 18 a docetaxelom 12. Na záver možno konštatovať, že tieto výsledky predurčujú gemcitabín do pozície štandardnej liečby pokročilého metastatického NSCLC s výhodným profilom toxicity, možnosťou ambulantného podávania a ekonomickou dostupnosťou.

Literatúra:

1. Sederholm C. Gemcitabin (G) compared with gemcitabin plus carboplatin (GC) in advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study by Swedish lung cancer study group (SLUSHG). Proc ASCO 2002, 21 (Part 1 of 2) Abstract 1162
2. Rudd RM, Gower NH, James LE et al. A phase III randomised comparison of gemcitabin and carboplatin (GC) with mitomycin, ifosfamid and cisplatin in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). Proc ASCO 2002, 21 (Part 1 of 2) Abstract 1164
3. Zatloukal P, Novakova L, Petruzelka L et al. Gemcitabin plus cisplatin (Gcis) versus gemcitabin plus carboplatin (Gcarb) in patients with stage IIIB and IV non small cell lung cancer (NSCLC). Final results of Czech lung cancer cooperative group phase III randomised trial. Proc ASCO 2002, 21 (Part 1 of 2) Abstract 1225
4. Patel R, Keiser LW, Justice GR et al. ACORN 9901: a multicenter randomised trial of docetaxel plus gemcitabin versus paclitaxel and gemcitabin chemotherapy in patients with non small cell lung cancer. Proc ASCO 2002, 21 (Part 1 of 2) Abstract 1276
5. Gridelli C, Shepherd F, Perone F et al. Gemvin III: a phase III study of gemcitabin plus vinorelbín (GV) compared to cisplatin plus vinorelbín or cisplatin plus gemcitabin chemotherapy for stage IIIB or IV non small cell lung cancer (NSCLC): an Italo-Canadian study. Proc ASCO 2002, 21 (Part 1 of 2) Abstract 1165
6. Gatzmeier U, Groth G, Hirsh V et al. Gemcitabin/ cisplatin alone or with trastuzumab Herceptin in patients with non small cell lung cancer overexpressing HER2: results of randomised phase II study. Proc ASCO 2002, 21 (Part 1 of) Abstract 1185
7. Giaccone G, Johnson D, Manegold C, Scagliotti R, Rossell M, Wolf P, Rennie J, Ochs S, Averbuch A, Fandi A. A phase III clinical trial of ZD 1839 Iressa in combination with gemcitabin and cisplatin in chemotherapy naive patients with advanced non small cell lung cancer (INTACT 1). 27th ESMO Congress 18-22. October 2002, Nice, France. Abstract 40
8. Monnerat T, Le Chevalier S, Novello J, Rusthoven B, Nguyen A, Liepa J, Brahmer K, Kelly P, Bunn D, Ettinger R. Clinical results from a phase II trial of memtrexed + gemcitabin in advanced non small cell lung cancer. 27th ESMO Congress, 18-22. October 2002, Nice, France. Abstract 483PD
9. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, Green MR. Randomised phase II study of cisplatin with gemcitabin or paclitaxel or vinorelbín as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non small cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B study 9431. J Clin Oncol 2002, Oct 15, (20): 4191-8

Prínosy vo vzťahu k riziku pri liečbe pacientov s obštrukciou dýchacích ciest betablokátormi

MUDr. Štefan Laššán⁽¹⁾, MUDr. Monika Laššánová⁽²⁾,
MUDr. Martin Wawruch⁽²⁾, MUDr. Branislav Drugda⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinika funkčnej diagnostiky kardiorespiračného ústrojenstva
NÚTaRCH, Krajinská 91, 825 56 Bratislava

⁽²⁾ Farmakologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
prednosta: prof., MUDr. Milan Kriška, DrSc.

1. Úvod

Popri diuretikách patria betablokátory medzi najstaršie „novodobé“ kardiovaskulárne farmakoterapeutiká. Prvý zástupca tejto liekovej skupiny, pronethalol, bol úspešne uvedený na trh už v roku 1962. Vzhľadom na svoje karcinogénne účinky však musel o dva roky neskôr uvoľniť miesto propranololu, ktorý sa stal v nasledujúcich rokoch referenčnou látkou v otázkach účinnosti i liekovej bezpečnosti pre novovyvíjané látky (1).

Mechanizmus účinku je pre všetky liečivé tejto skupiny spoločný („skupinový účinok“) – kompetitívny antagonizmus s katecholamínmi o väzobné miesta na β -receptoroch (2). Farmakodynamické účinky blokády β -receptorov sympatika prehľadne uvádzame v **tabuľke 1**.

Napriek spoločnému mechanizmu účinku vykazujú jednotlivé betablokátory rôznorodé spektrum ďalších efektov, ktoré sa odzrkadľuje v značných rozdieloch v ich farmakokinetických aj farmakodynamických vlastnostiach (**tabuľka 2**). Medzi najdôležitejšie z nich patria (4):

1. membrány stabilizujúci účinok, ktorý predstavuje vystupňovanie bradykardizujúceho efektu (propranolol, metipranolol),

2. vazodilatačný účinok blokádou vápnikových kanálov (karvedilol), blokádou β_1 -receptorov (karvedilol, labetalol, celiprolol), stimuláciou uvoľňovania oxidu dusnatého (NO) v hladkom svalcovej stene (nebivolol),

3. dualistický účinok na β_2 -receptory – ISA (pindolol, bopindolol, acebutol, betaxolol).

Z farmakologického a klinického hľadiska existuje viacero kritérií, na základe ktorých možno betablokátory rozdeliť, pričom sa zohľadňujú hlavne ich farmakodynamické vlastnosti. Vďaka prehľadnosti uvádzame rozdelenie betablokátory „na generácie“ podľa ich tzv. kardioselektivity (t. j. selektivity k β_1 -adrenoreceptorom), vnútornej sympatomimetickkej aktivity (ISA), ako aj vazodilatačného účinku, ktorý navodzujú rôznymi mechanizmami (5):

- tretia generácia – hybridné betablokátory s vazodilatačným účinkom
 - $\beta_1+\beta$ neselektívne: labetalol, bucindolol,
 - $\beta_1+\beta$ neselektívne+blokáda kalciových kanálov: karvedilol,
 - $\beta_1+\beta_1$ +ISA: celiprolol,
 - β_1 +uvoľňovanie NO v cievnjej stene: nebivolol,
 - v širšom zmysle sem zaraďujeme i betablokátory s ISA (agonizmus na β_2 -receptory) napr. β_1 +ISA: acebutol.

2. Indikácie betablokátorov

Lieková skupina betablokátorov má vďaka širokej škále priaznivých účinkov, spoľahlivo overených v súlade so zásadami „evidence-based-medicine“, mimoriadny význam vo farmakoterapii kardiovaskulárnych ochorení, ako napr. artériovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca (IChS), porúch srdcového rytmu alebo chronického srdcového zlyhania. Dôležitú úlohu zohrávajú betablokátory aj v prevencii náhlej srdcovej smrti (2, 6). Najdôležitejšie indikácie betablokátorov uvádzame v **tabuľke 3**.

- prvá generácia – neselektívne betablokátory
 - bez ISA: propranolol, metipranolol, nadolol, timolol,
 - s ISA: pindolol, bopindolol,
- druhá generácia – kardioselektívne
 - atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol,

Tab. č. 1 (upravené podľa 1, 3)

Farmakologické účinky betablokády
zníženie uvoľňovania noradrenalínu
zníženie periférnej cievnjej rezistencie (po akútnom podaní zvýšenie cievnjej rezistencie, pri dlhodobej liečbe mierny pokles) a regresia hypertrofiie médiie rezistentných ciev
regresia hypertrofiie myokardu
„resetting“ baroreceptorového reflexu (zmena citlivosti baroreceptorov)
zníženie reakcie na katecholamíny pri záťaži
zníženie venózneho návratu a plazmatického objemu (preload)
inhibícia uvoľňovania renínu
zníženie vývrhového objemu, srdcovej frekvencie a myokardiálnej spotreby kyslíka
centrálne účinky – pôsobenie na obehové centrá CNS

Tab. č. 2 (upravené podľa 3, 4)

Farmakodynamické rozdiely betablokátorov – výber				
Látka	selektivita k β -receptorom		vazodilatacia	ISA*
	β_1	β_2		
acebutol	X			
atenolol	X			X
betaxolol	X			
bisoprolol	X			
bopindolol	X	X		
bucindolol	X	X	X (β_1 blokáda)	X
darvediol	X	X	X (blokáda β_1 a kalciových kanálov)	
celiprolol	X		X (β_1 blokáda)	
esmolol	X			X
labetolol	X	X	X (β_1 blokáda)	
nebivolol	X		X (uvoľnenie NO** v cievnjej stene)	
oxprenolol	X	X		
pindolol	X	X		XX
propranolol	X	X		XXX
sotalol	X	X		

Inz:
Astra
Zeneca

Tab. č. 3 (upravené podľa 7)

Najdôležitejšie indikácie betablokátorov	
artériová hypertenzia (pokles systolického i diastolického TK)	migréna
IChS, hlavne st. po infarkte myokardu	feochromocytóm
poruchy srdcového rytmu (SV i komorové vrátane WPW a syndrómu dlhého Q-T!)	esenciálny tremor
chronické srdcové zlyhanie	portálna hypertenzia
hypertrofická kardiomyopatia	glaukóm
hypertyreóza	úzkosť, stres, psychosomatické poruchy

Tab. č. 4 (upravené podľa 4, 5)

Typické nežiaduce účinky betablokátorov		
syndróm	látka	poznámka
bradykardia	všetky, najviac s membrány stabilizujúcim účinkom, najmenej s ISA	až 10 % liečených tolerujeme do 50/min.
poruchy vedenia (AA-V blok III. stupňa...)	všetky, najmenej s ISA	
hypotenzia	všetky, najmenej s ISA	
zhoršenie obštrukcie dýchacích ciest u pacienta s ochorením s obštrukciou dýchacích ciest	hlavne neselektívne, menej kardioselektívne, najmenej s ISA	ťažšia astma je považovaná za absolútnu kontraindikáciu, obštrukciu možno odstrániť β 2-mimetikami (neovplyvnia antihypertenzívny účinok!)
zhoršenie srdcového zlyhania (SZ)		zriedkavá komplikácia hlavne pri SZ s NYHA IV, vyslovene priaznivý efekt majú vazodilatačné betablokátorov
maskovanie kontraregulačnej odpovede na hypoglykémii + blokáda účinku katecholamínov na glykogenolýzu		voliť kardioselektívne betablokátorov alebo s ISA
dyslipooproteinémia (vzostup LDL-cholesterolu, pokles HDL-cholesterolu)	najmenej neselektívne betablokátorov	voliť kardioselektívne betablokátorov alebo s ISA
koronárne spazmy, zhoršenie ischemickej choroby DK		zriedkavé, voliť kardioselektívne betablokátorov alebo s ISA, zväziť kombináciu s vazodilatanciami (kalciové blokátory, nitráty...)
rebound-fenómén	len pri betablokátoroch bez ISA	riziko ischémie myokardu, arytmie, hypertenznej reakcie
centrálne účinky (depresia, poruchy spánku...)		

Tab. č. 5

Absolútne kontraindikácie liečby betablokátorami u pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest	
Worth H, Pneumologie 2001 (7)	1. akútny astmatický záchvat 2. ťažký priebeh bronchiálnej astmy
Chaffin CC et al., Cardiology 1999 (30)	stredne ťažká perzistujúca bronchiálna astma
Pozzi R, Ital Heart J, 2000 (20)	1. anamnéza bronchiálnej astmy 2. stredne ťažká až ťažká ChOChP, t. j. s redukciami FEV1 < 50 % ref. hodnoty 3. pacienti na chronickej bronchodilatačnej liečbe 4. pacienti s chronickým obmedzením výdychového prietoku a s > 20 % alebo = 20 % reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest po podaní inhalačného salbutamolu (Ak je FEV1 > 50 % ref. hodnoty, možno podať kardioselektívny betablokátor pri pravidelnej kontrole a stabilizácii pľúcnych funkcií.)

V súčasnosti sa záujem koncentruje najmä na signifikantné zníženie mortality a rizika reinfarktu po akútnom infarkte myokardu (AIM) (8) a priaznivý efekt u pacientov so srdcovým zlyhaním, teda tam, kde boli ešte donedávna betablokátorov považované za kontraindikované (2).

Prekvapuje preto, že v ostatných desaťročiach, napriek nespornému terapeutickému prínosu tejto liekovej skupiny, odsunuli novšie kardiovaskulárne farmaká betablokátorov do úzadia. Aj keď ide, ako napr. v prípade antagonistov vápnikových kanálov, o novšie preparáty, mechanizmom účinku a ani celkovým prínosom pre pacienta sa betablokátorom v ich indikačnej oblasti nevyrovnali. Jednou z príčin poklesu záujmu o betablokátorov bol profil ich nežiaducich účinkov (NÚ), ktoré takmer vyradili túto liekovú skupinu z liečby veľmi početnej skupiny pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest, akými sú bronchiálna astma alebo chronická obštrukčná choroba pľúc (ChOChP).

3. Lieková bezpečnosť betablokátorov

Betablokátorov patria medzi lieky, ktoré sú určené na dlhodobú, spravidla doživotnú liečbu, a preto je z hľadiska preskripčného rozhodovania prioritná nielen otázka ich účinnosti, ale aj liekovej bezpečnosti a tolerability zo strany pacienta. Súčasťou tohto prístupu je aj potreba zvýšenia percepce liekového rizika zo strany indikujúceho lekára.

Na základe údajov z databáz, ako napr. UMC (Uppsala Monitoring Center), sú betablokátorov dodnes považované za liekovú skupinu s výhodným profilom riziko-prínos, hlavne v kontexte redukcie kardiovaskulárnej mortality a predĺženia života pacientov. Ak sú betablokátorov indikované správne s ohľadom na rizikových pacientov, patria k látkam s najnižším výskytom NÚ. Terapeutický index majú vysoký a väčšina nežiaducich účinkov vychádza z mechanizmu účinku (tzv. A-ty) (5). Typické NÚ betablokátorov uvádzame v tabuľke 4.

Napriek dôkazom o efektivitve betablokátorov v ich dobre overených, kardiovaskulárnych indikáciách klinici často váhajú s ich použitím najmä u pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest (9). Preto ACC a AHA upravili pre túto početnú skupinu pacientov klinické odporúčenia na liečbu po AIM, aby zdôraznili skutočnosť, že prínos v zmysle zlepšenia prežívania prekonáva riziko nežiaducej reakcie aj u pacientov s ChOChP alebo bronchiálnou astmou (10). Faktom však ostáva, že na rozdiel napr. od diabetikov s kardiovaskulárnymi ochoreniami, ktorí z liečby betablokátorami (výlučne kardioselektívnymi!) profitujú porovnateľne s nediabetikmi, obdobný prínos u pacientov

s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest chýba. Je to tak najmä kvôli nejednoznačnej definícii liekovej bezpečnosti a rizikám takejto liečby pre uvedenú skupinu pacientov (9). V priebehu podávania betablokátorov sa obáva-me pochopiteľne predovšetkým zhoršenia pľúcneho ochorenia, ktoré môže prevážiť očakávaný kardiovaskulárny prínos liečby.

4. Mechanizmy bronchokonstrikcie spôsobenej betablokátorami

Mechanizmy, ktoré vedú u astmatikov k obštrukcii dýchacích ciest navodenej betablokátorami, nie sú úplne známe (7). Vieme však, že podanie betablokátoru zdravému jedincovi na rozdiel od astmatika nevedie k zhoršeniu pľúcnych funkcií a ani k zvýšenej bronchiálnej hyperreaktivite (11).

Dôležitým faktom, ktorý treba vziať pri posudzovaní patofyziologického mechanizmu do úvahy, je skutočnosť, že absolútna separácia β - a β 1-receptorov v orgánoch neexistuje. V dýchacích cestách nachádzame ako β 2, tak i β 1-receptory, pričom stimulácia oboch vedie k bronchodilatácii (12). Dýchacie cesty teda obsahujú aj plne funkčné β 1-receptory (13). Analogicky blokátory β 1-receptora nie sú úplne β 1-selektívne, čiže môžu mať afinitu aj k β 2-receptorom hladkého svalstva bronchov (7, 9). To znamená, že selektívne β 1-blokátory vykazujú zvyčajne len relatívnu selektivitu, ktorá je dávkovo závislá a s narastajúcou dávkou sa zvyšuje afinita aj k β 2-receptorom (14).

Za pravdepodobný mechanizmus, ktorý sa zúčastňuje na betablokátorami indukovanej bronchokonstrikcii u astmatikov, považujú viacerí autori nárast neurálnej bronchokonstriktorickej aktivity. Prostredníctvom β 2-receptorov a ich aktivácie adrenálnom dochádza k modulácii uvoľňovania acetylcholínu na cholinergných nervových zakončeniach v dýchacích cestách, ktorej výsledkom je zníženie cholinergného tonusu. Naopak, pri blokáde β 2-receptorov narastá uvoľňovanie acetylcholínu. U neastmatikov vedie uvoľnenie acetylcholínu k stimulácii presynaptických M2-receptorov, ktoré spätne väzobne znižia uvoľňovanie acetylcholínu a zabránia tak narastaniu tonusu hladkého svalstva dýchacích ciest (15, 16). U astmatikov nachádzame defekt v oblasti M2-receptorov dýchacích ciest, kvôli ktorému nemôže byť dostatočne kompenzované betablokádom akcelerované uvoľňovanie acetylcholínu v porovnaní s neastmatikmi. Následkom zvýšeného uvoľňovania acetylcholínu dôjde k stimulácii väčšieho množstva M3-receptorov v bronchiálnom hladkom svalstve, a tým ku bronchokonstrikcii (7).

Navyše u astmatikov je bronchokonstriktčná reakcia na acetylcholin výraznejšia a tak môže prispievať k bronchokonstrikcii navodenej

betablokátorom. Tieto poznatky podporuje aj klinicky overená skúsenosť, že bronchospazmus indukovaný betablokátorami je u astmatikov najlepšie zvládnuteľný inhalačnými anticholinergikami (17). Preto aj National Asthma Education and Prevention Program z 1997 odporúča ako liek voľby pri betablokátorami indukovanom bronchospazme anticholinergikum ipratropium bromid (18).

Ďalším možným mechanizmom betablokátorami navodenej bronchokonstrikcie je autonómna dysbalancia vo forme mutácie v oblasti β 2-receptorov (19). Pri niektorých mutáciách bola dokázaná aktivita G-proteínov aj bez obsadenia receptora agonistom. V takomto prípade pôsobia betablokátor ako inverzní agonisti, pričom rozličné betablokátor sú rôzne silnými inverznými agonistami, a to bez ohľadu na rozsah ich betablokujúceho účinku. Táto skutočnosť môže byť vysvetlením rozličného rozsahu bronchokonstrikcie navodenej rôznymi betablokátorami u astmatikov (7).

5. Prehľad literárnych údajov

Zhoršenie priebehu bronchiálnej astmy po začiatku liečby betablokátorami sa prejavilo už krátko po uvedení tejto liekovej skupiny do praxe (20). Neskôr publikované výsledky mnohých zverejnených štúdií tieto obavy potvrdili a poukázali nielen na možnosť zhoršenia pľúcnych funkcií následkom liečby betablokátorami u pacientov s bronchiálnou astmou, ale aj s ChOChP.

Riziko nebezpečnej bronchokonstrikcie sa ukazuje väčšie u pacientov s bronchiálnou astmou než u pacientov s ChOChP (21, 22). Až u približne 90 % astmatikov vznikne po podaní neselektívneho betablokátoru, ako napr. propranololu, bronchokonstrikcia (23). To znamená, že každý astmatik, aj s miernou astmou, môže zareagovať ťažkým bronchospazmom (24). Jeho rozsah a ani provokujúcu dávku betablokátoru nemožno vopred presne predpovedať, lebo zjavne nekoreluje so stupňom bronchiálnej hyperreaktivity (7). Podobne stupeň bronchokonstrikcie nemožno spoľahlivo odhadnúť ani na základe reakcie na jednorazové podanie betablokátoru (23, 24), keďže možný neskorší výskyt okolností vedúcich k astmatickému záchvatu znásobuje bronchokonstrikciu navodenú betablokátorom.

Citlivosť voči betablokátorom je výraznejšia u pacientov s dobrou odpoveďou na β 2-sympatomimetiká pri bronchodilatačnom teste (25). Túto skutočnosť potvrdzujú pozorovania pacientov s ChOChP, u ktorých sa po podaní betablokátoru zriedkavejšie objavuje zhoršenie pľúcnych funkcií (26). Navyše, ak sa zhoršenie pľúcnych funkcií u pacientov s ChOChP objaví, býva menej závažné než u pacientov s bronchiálnou astmou (21).

Skúsenosti z viacerých prác ukazujú, že β 1-selektívne betablokátor spôsobujú alebo zhoršujú zriedkavejšie a v menšom rozsahu obštrukciu dýchacích ciest ako neselektívne betablokátor (12, 26, 27). Bronchospazmus indukovaný kardioselektívnymi preparátmi je dobre zvládnuteľný inhalačiou β 2-sympatomimetik (7). Naopak, bronchokonstrikciu navodenú neselektívnymi betablokátorami podaním β 2-sympatomimetik zvládnuť nemožno (7, 28).

Neselektívne betablokátor s ISA, ako napr. pindolol, spôsobujú zriedkavejšie bronchospazmus ako preparáty bez ISA (29). Táto podskupina betablokátorov sa však v liečbe ICHS, hlavne po AIM, a chronického srdcového zlyhania neosvedčila, takže ich použitie u pacientov s ochorením dýchacích ciest nie je indikované najmä, ak zohľadníme dostatok rovnocenných alternatívnych farmakoterapeutických možností.

6. Princípy rozhodovania pri farmakoterapii betablokátorami u pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest

Vzhľadom na nie celkom presne definovanú liekovú bezpečnosť betablokátorov u pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest sa ukazuje ako nevyhnutné pred zaradením betablokátorov do liečby zvážiť, či nemáme k dispozícii inú alternatívnu medikáciu bez nepriaznivých účinkov na pľúcne funkcie. Pri najčastejších kardiovaskulárnych indikáciách predstavujú alternatívu tiažidové diuretiká, blokátory kalciových kanálov, ACEI, sartany, β -metyldopa atď. Dokonca aj pri veľkej časti supraventrikulárnych a komorových porúch srdcového rytmu je možné zaobísť sa s pomocou iných antiarytmik bez betablokujúceho účinku. Kvôli potenciálne letálnemu riziku pri liečbe betablokátorami u pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest musí v preskripčnom rozhodovaní zohrávať rozhodujúcu úlohu rešpektovanie absolútnych kontraindikácií liečby, ktoré sa značne líšia v závislosti od citovných prameňov, ako to uvádzame v **tabuľke 5**.

Na druhej strane naznačený pozitívny mortalitný trend a prínos liečby betablokátorami je prítomný aj u kardiovaskulárnych pacientov s bronchiálnou astmou či ChOChP (8) a núti nás napriek všetkým protirečeniam a rizikám venovať pozornosť liečbe tejto skupiny pacientov. Nedostatkom je, že dosiaľ boli pacienti s ChOChP alebo astmou spravdla vylučovaní z klinických štúdií s betablokátorami, a preto u nich nie je tento prínos dostatočne zmapovaný (31).

Ukazuje sa, že liečba kardioselektívnym betablokátorom nemusí viesť u pacientov s miernou reverzibilitou obštrukcie dýchacích ciest, ľahkou bronchiálnou astmou alebo ChOChP k signifikantnému zhoršeniu pľúcnych

Tab. č. 6 (upravené podľa 9)

Navrhované odporúčania pre liečbu betablokátormi u pacientov s bronchiálnou astmou alebo ChOChP
<ul style="list-style-type: none"> Ak sú betablokátory jednoznačne indikované: Je možná starostlivá observácia a sú prostriedky na zvládnutie nežiaducich udalostí dostupné? Ak áno: Je už pacient liečený β2-sympatomimetikom? Ak áno, zvážte pokračovanie v liečbe. Ak nie, zvážte súčasnú liečbu β2-sympatomimetikom a iniciálnym dávkovaním betablokátora.
<ul style="list-style-type: none"> Zvoľte kardioselektívny betablokátor bez ISA (napr. metoprolol, atenolol, esmolol). Esmolol vyhradte pre pacientov s ťažkou astmou alebo na skúšku pri začiatku liečby. Ak pacient esmolol toleruje, zameňte ho čo najrýchlejšie za metoprolol. Na začiatok zvoľte najnižšie možné dávkovanie betablokátora.
<ul style="list-style-type: none"> Starostlivo monitorujte pacientovu srdcovú frekvenciu, krvný tlak a reakciu bronchiálneho stromu.
<ul style="list-style-type: none"> Buďte pripravení na možný bronchospazmus. Ipratropium bromid, ak nie je kontraindikovaný, musí byť okamžite dostupný.
<ul style="list-style-type: none"> Ak pacient toleruje betablokátory a užíva atenolol alebo metoprolol, zvážte jeho prepustenie z nemocnice.
<ul style="list-style-type: none"> Nezvyšujte dávku metoprololu na viac než 200 mg/deň a atenololu na viac než 100 mg /deň.
<ul style="list-style-type: none"> Oboznámte pacienta s možnými nežiaducimi účinkami betablokátorov.
<ul style="list-style-type: none"> Ak nie je možné sledovanie pacienta v dostatočnej miere, prostriedky na zvládnutie nežiaducich udalostí nie sú dostupné alebo pacient vykazuje známky akútnej exacerbácie astmy, zvážte starostlivo riziká verzus prínos liečby betablokátormi.

funkcií, a preto ju niektorí autori dokonca odporúčajú, pričom prínos prevažujúci prípadne riziká očakávajú hlavne u pacientov po AIM, pri chronickom srdcovom zlyhaní alebo arteriovej hypertenzii (31, 32). S ohľadom na bezpečnosť liečby všetky pramene zaoberajúce sa touto problematikou odporúčajú nižšie dávkovanie kardioselektívneho betablokátora (napr. 50 mg atenololu denne), samozrejme za predpokladu, že pľúcne ochorenie je liečbou dobre kontrolované (30).

Indikácia betablokátorov sa ponúka predovšetkým u fajčiarov s ChOChP, a to najmä z toho dôvodu, lebo sa vyznačujú podstatne vyššou komorbiditou IChS s ChOChP. To znamená, že častejšie ako u astmatikov sa u nich stretávajú s dilemou liečby betablokátormi kvôli niektorej z akútnych foriem IChS, najmä AIM. V tejto skupine pacientov s ChOChP nachádzame najčastejšie ireverzibilnú alebo len málo reverzibilnú obštrukciu dýchacích ciest a zvyčajne malú bronchodilatačnú odpoveď na β 2-sympatomimetiká. To je jedným z dôvodov, prečo môžeme v ich liečbe použiť betablokátory s menším rizikom než u astmatikov (7). Aj táto skupina pacientov by však mala dostávať výlučne kardioselektívne betablokátory, a to len za predpokladu pozorného sledovania pacienta a s čo najnižšou úvodnou dávkou.

Osobitnú opatrnosť vyžadujú pacienti s ChOChP s reverzibilnou komponentou obštrukcie dýchacích ciest, resp. dokázanou bron-

chiálnou hyperreaktívnosťou. Rovnako vyššie riziko zhoršenia pľúcnych funkcií vykazujú starší pacienti, u ktorých je odlišenie astmy od ChOChP kvôli málo reverzibilnej obštrukcii dýchacích ciest pri dlhotrvajúcej astme ťažkej (21).

V prípade potreby liečby betablokátormi z vitálnej indikácie, napr. pri inak nezvládnuteľných životoch nebezpečných poruchách srdcového rytmu, jednoznačne uprednostňujeme kardioselektívne betablokátory, a to v najnižšom možnom iniciálnom dávkovaní za pozorného sledovania pacienta a súčasného podávania β 2-sympatomimetiká, ak nie sú kontraindikácie, aj anticholinergiká (9).

7. Postavenie jednotlivých podskupín betablokátorov v liečbe pacientov s ochorením s obštrukciou dýchacích ciest

V súčasnosti sú najčastejšími dostupnými β 1-selektívnymi betablokátormi acebutolol (perorálny), atenolol (perorálny aj i. v.), bisoprolol (perorálny), betaxolol (perorálny), esmolol (i. v.) a metoprolol (perorálny aj i. v.).

Ak vezmeme do úvahy klinicky overené skúsenosti z početných štúdií a farmakoekonomické hľadisko, do ktorého sa premietajú relatívne nízke liečebné náklady súvisiace s dostupnosťou množstva generických preparátov, mali by predstavovať prvú voľbu u astmatika, vyžadujúceho

liečbu betablokátormi, atenolol alebo metoprolol.

Esmolol, ktorý je dostupný len v parenterálnej forme, má výhodu krátkeho biologického polčasu, ktorý umožňuje rýchle skončenie betablokujúceho účinku po zastavení aplikácie a rýchle odznenie NÚ. Nevýhodou je jeho vysoká cena. Navyše nie je odporúčaný FDA na liečbu AIM, pokiaľ atenolol a metoprolol áno (9).

O podskupine betablokátorov s ISA sme sa už raz zmienili. V rámci tejto podskupiny sú zaujímavé tzv. betablokátory tretej generácie, ktoré sa vyznačujú okrem ISA aj kardioselektívnosťou. Teoreticky by nielen nemali mať nepriaznivé účinky na pľúcne funkcie, ale práve naopak, vďaka ISA by mohli spôsobovať i miernu bronchodilatáciu stimuláciou β 2-receptorov. Skutočne, použitie celiprololu v indikácii arteriovej hypertenzie nevedlo u pacientov s ChOChP po trojmesačnom sledovaní k významným zmenám pľúcnych funkcií (33). Podobne práve celiprolol sa ukázal ako bezpečný betablokátor aj u pacientov s dlhodobo stabilizovanou bronchiálnou astmou, a to dokonca pri porovnaní s referenčnými betablokátormi – atenololom a metoprololom (34).

Na základe zdokumentovaných početných prípadov úmrtia a rezistencie voči účinku bronchodilatancií sa musíme v klinickej praxi vyhnúť podávaniu neselektívneho betablokátora u pacienta s bronchiálnou astmou či ChOChP dokonca aj vtedy, ak by išlo „len“ o očné kvapky s obsahom timololu (35).

8. Záver

Indikáciu betablokátorov u pacientov s astmou a ChOChP je potrebné vždy starostlivo a kriticky zvážiť s ohľadom na typ ochorenia, jeho závažnosť, indikáciu betablokátora pri tomto ochorení, očakávaný úžitok, ako aj možnosti alternatívnej medicíny.

Predovšetkým u astmatikov po AIM musíme posúdiť, či podávanie betablokátora, spojené s nesporným rizikom, bude viesť k pozitívnemu trendu z hľadiska prognózy v rovnakej miere, ako u ostatných pacientov.

Viaceri autori odporúčajú pokúsiť sa u všetkých pacientov s ChOChP, ktorí prekonalí IM, o liečbu betablokátormi. Predpokladajú, že len u malej časti týchto pacientov bude nutné liečbu prerušiť kvôli indukcii alebo zhoršeniu bronchospazmu, pričom potenciálny prínos liečby by mal vysoko prevýšiť možné riziká. Táto indikácia sa vzťahuje hlavne na pacientov s miernou reverzibilitou obštrukcie dýchacích ciest, ktorí by mohli byť liečení kardioselektívnymi betablokátormi nielen po AIM, ale aj pri chronickom srdcovom zlyhaní alebo arteriovej hypertenzii.

Až vtedy, keď je zabezpečené pozorné sledovanie a po dôkladnom overení indikácie týchto liečiv u konkrétneho pacienta, možno začať lieč-

bu s najnižšou možnou dávkou kardioselektívneho betablokátora. Liekmi voľby sú metoprolol, atenolol v niektorých prípadoch aj esmolol. Kdekoľvek je to možné, podávame pacientovi súčasne β 2-sympatomimetiká, najlepšie inhalačne. Na tomto mieste však treba pripomenúť, že užívanie β 2-sympatomimetik môže redukovať

prínos liečby betablokátormi, hlavne u pacientov po prekonanom AIM.

Odporúčaným liekom voľby pri betablokátormi indukovanom bronchospazme sú anticholinergiká, konkrétne ipratropium bromid. Pri novších anticholinergikách s dlhodobým účinkom (tiotropium bromid) však možno očakávať podobný účinok.

V otázke liečby betablokátormi pri farmakoterapeuticky fragilnej skupine pacientov s ochoreniami s obštrukciou dýchacích ciest je bezpečnosť liečby a kritický prístup k nej dominantným kritériom v preskripčnom rozhodovaní. Pomôckou by mohli byť odporúčania formulované v **tabuľke 6**.

Literatúra:

1. Borchard U. Klinische Pharmakologie der β -Rezeptorenblocker. basel: Aesopus-Verlag 1996:13.
2. Wehling M. β -blocker und ihre bedeutung für die Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen im Vergleich. *Arzneim Forsch* 2002; 52:73-80.
3. Feuring M, Schmidt BMW, Christ M, et al. β -blocker. Stellenwert bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Der Internist* 1999; 40:680-685.
4. Gregor P, Widimský J. Léky blokující β -receptory – β -blokátory. In: Gregor P, Widimský P, et al. *Kardiologie*. Praha:Galén 1999:105-109.
5. Kriška M, Kriška J. Antihypertenzíva. In: Kriška M, et al. *Riziko liekov v medicínskej praxi*. bratislava: SAP 2000:182-202.
6. Tillmanns H. Nicht-invasive Akuttherapie des Herzinfarkts. *Internist* 2001; 42:665-681.
7. Worth H. beta-blocker bei Asthma und COPD – ein therapeutisches Dilemma? *Pneumologie* 2001; 55:53-56.
8. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:489-497.
9. Tafreshi MJ, Weinacker Ab. β -Adrenergic-blocking Agents in bronchospastic Diseases: A Therapeutic Dilemma. *Pharmacotherapy* 1999;19:974-978.
10. Ryan TJ, Antman EM, brooks NH et al. (1999) update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
11. Im Hof VI. betablocker und Asthma bronchiale. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84:319-320.
12. Greefhorst AP, van Herwaarden CLA. Comparative study of the ventilatory effects of three beta-1-selective blocking agents in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20:417-421.
13. Lammers JW, Folgering HT, van Herwaarden CLA. Respiratory tolerance of bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11):S69-73.
14. LeJeune CL, Hugues FC, Dufier JL, et al. bronchial and cardiovascular effects of ocular topical β -antagonists in asthmatic subjects: comparison of timolol, carteolol and metipranol. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:97-101.
15. Aizawa H, Inoue H, Myiazaki N, et al. Effects of procaterol, a beta-2-adrenoceptor stimulant, on neuroeffector transmission in human bronchial tissue. *Respiration* 1991; 58:163-166.
16. barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes: Implications for lung disease. *Thorax* 1989; 44:161-167.
17. Ind PW, Dixon CMS, Fuller RW, et al. Anticholinergic blockade of beta-blocker induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1390-1394.
18. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel. Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
19. Leff P. Inverse agonism: theory and practise. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16:256-259.
20. McNeill RS. Effect of β -adrenergic – blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 1964; 2:1101-1102.
21. Tattersfield A. Respiratory function in the elderly and the effects of beta-blockade. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4:1229-1232.
22. Pozzi R. True and presumed contraindications of beta blockers. *Peripheral vascular disease, diabetes mellitus, chronic bronchopneumopathy*. *Ital Heart J* 2000; 1 (Suppl 8):1031-1037.
23. Woolcock AJ, Anderson SA, Reat KJ, et al. Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1438-1443.
24. Graft DF, Fowles J, McCoy CE, et al. Detection of beta-blocker use in people with asthma. *Ann Allergy* 1992; 62:449-453.
25. van Herwaarden CLA. betaadrenoreceptor blockade and pulmonary functions in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:S46-50.
26. Lammers JW, Folgering HTM, van Herwaarden CLA. Ventilatory effects of beta-1-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27:141-145.
27. Fogari R, Zoppi A, Teltamanti F, et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4:1145-1150.
28. Decalmer Pb, Chatterjee SS, Cruickshank JM, et al. beta-blockers and asthma. *br Heart J* 1978;40:184-189.
29. benson MK, berrill WT, Cruickshank JM, et al. A comparison of four beta-adrenoreceptor antagonists in patients with asthma. *br J Clin Pharmacol* 1978;5:415-419.
30. Chaffin CC, Soberman JE, Demirkan K, et al. beta-blockers after myocardial infarction: do benefits ever outweigh risks in asthma? *Cardiology* 1999; 92:99-105.
31. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1950-1956.
32. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease. In: *The Cochrane Library Oxford* 2001:2
33. Chahuan M, Corradi L, Roman O, et al. Safety and efficacy of celiprolol in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Rev Med Chil* 2000; 128:59-63.
34. Szmidi M, Minc P, Wasiak W. Comparison of the influence of celiprolol, metoprolol and atenolol on pulmonary ventilation in patients with asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 1999; 67:452-461.
35. Fraunfelder FT, baker AF. Respiratory effects of timolol. *N Engl J Med* 1984; 311:1441.

Klinické sledovanie účinnosti a bezpečnosti montelukastu v liečbe astmy u detí

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY MONITORING OF MONTELUKAST IN CHILDHOOD ASTHMA THERAPY

MUDR. PETER ČIŽNÁR, CSc.
I. Detská klinika DFNSP a LFUK,
Bratislava

Súhrn: Montelukast patrí medzi antagonistov leukotriénových receptorov a používa sa v preventívnej liečbe chronickej astmy u pacientov starších ako 2 roky. Cieľom práce bolo overiť klinickú účinnosť a bezpečnosť montelukastu (SINGULAIR®) 5 mg v liečbe ľahkej a stredne ťažkej bronchiálnej astmy u detí vo veku 6 – 14 rokov v ambulantnej praxi 83 alergológov. Výsledky potvrdili, že liečba montelukastom viedla k významnému poklesu frekvencie denných a nočných príznakov astmy už v prvých týždňoch liečby. Tento priaznivý trend pokračoval aj v priebehu ďalších mesiacov klinického sledovania. U pacientov s nedostatočne kompenzovanou ľahkou perzistentnou astmou sa pľúcne funkcie zlepšili o 17 %. Významne sa znížila spotreba krátkopôsobiacich beta-2-mimetík a inhalačných kortikoidov. Montelukast v monoterapii plne nahradil kromoglykáty. Sledovanie ukázalo výbornú znášanlivosť prípravku.

Kľúčové slová: astma, deti, liečba, antileukotriény, klinické sledovanie

Summary: Montelukast is a leukotriene receptor antagonist which is used as a preventive treatment for persistent asthma in patients over 2 years of age. The aim of our study was to verify clinical efficacy and safety of montelukast (SINGULAIR®) 5 mg in the treatment of mild and moderate bronchial asthma in 6 to 14 year old children followed at 83 allergy clinics in Slovak Republic. Results confirmed that montelukast substantially reduced day and night asthma symptoms after few weeks and this positive clinical trend progressed to subsequent months. Lung functions improved mainly in the group of patients with not fully compensated mild persistent asthma (over 17 %). We observed substantial decrease of short acting beta-2-agonists consumption as well as inhaled steroids. Montelukast in monotherapy fully substituted cromoglycates. Clinical experiences confirmed excellent tolerability of the drug.

Key words: asthma, children, therapy, antileukotrienes, clinical experiences

Úvod

Bez ohľadu na stupeň závažnosti astmy sa za jej patogenetický mechanizmus považuje chronický zápalový proces. Vieme, že alergický zápal je prítomný už vo veľmi včasných fázach ochorenia (1). Kľúčovú úlohu v ňom zohrávajú najmä lymfocyty, eozinofily a mediátory alergického zápalu, medzi ktorými majú zvlášť významné miesto leukotriény (2). Cysteinylované leukotriény C₄, D₄ a E₄ (cysLT) sa uvoľňujú z aktívovaných mastocytov, eozinofilov a bazofilov a spôsobujú celý rad astmatických mechanizmov. Vyvolávajú bronchospazmus prostredníctvom vazodilatácie edém sliznice, hypersekreciu hlienov, zápalový infiltráciu a proliferáciu hladkej svaloviny. Tieto účinky vyvolávajú leukotriény väzbou na špecifické receptory (LTR1 a LTR2) na cieľových bunkách (3).

Dodnes ešte nepoznáme všetky mechanizmy podieľajúce sa na vzniku a progresii astmy u detí. Napriek tomu považujeme za kauzálnu protizápalovú liečbu. Zablokovanie pôsobenia leukotriénových zápalových mediátorov sa ukázalo ako veľmi efektívny spôsob terapeutického ovplyvnenia astmatického procesu. Lieky, ktoré priamo blokujú účinok leukotriénových mediátorov, označujeme ako antileukotriény a po dlhom čase predstavujú zásadne novú skupinu protiastmatických liekov. Doterajšia klinická prax potvrdila duálny, bronchodilatačný a protizápalový účinok antileukotriénu a ukázala, že tento účinok sa pridáva k účinku beta-2-mimetík a inhalačných kortikosteroidov (4). Cieľom tejto práce bolo overiť klinickú účinnosť a bezpečnosť montelukastu (SINGULAIR®) 5 mg v liečbe ľahkej a stredne ťažkej bronchiálnej astmy u detí

vo veku 6 – 14 rokov v ambulantnej praxi alergológov.

Metódy

Klinické sledovanie sa vykonávalo v ambulantnej praxi 83 alergológov formou otvoreného sledovania bez porovnávacej skupiny. Kritériami na zaradenie pacienta bola diagnóza ľahkej a stredne ťažkej perzistentnej astmy (5), potvrdená štandardnými postupmi v ambulancii alergológa, ďalej vek pacienta od 6 do 14 rokov a vylúčenie iného závažného ochorenia. Sledovanie trvalo 9 mesiacov, počas ktorých boli naplánované štyri klinické kontroly v alergologickej ambulancii, vrátane vstupného vyšetrenia (0., 1., 4. a 9. mesiac). Počas každej z uvedených návštev sa vykonalo fyzikálne vyšetrenie. Prostredníctvom dotazníka vyplneného rodičom dieťaťa sa zisťovala frekvencia denných symptómov (kašeľ, piskoty, tlak na hrudníku, dyspnoe) a nočných symptómov (prebudenie, kašeľ, dyspnoe, piskoty). Sledovala sa spotreba krátkopôsobiacich beta-2-mimetík a používanie ďalšej protiastmatickej medicíny. Pacientom sa merali hodnoty vrcholového expiračného prietoku (PEF) a úsilného expiračného objemu (FEV1), ktoré sa hodnotili ako percento predpovedanej hodnoty.

K štatistickému vyhodnoteniu bol použitý počítačový program EpiInfo verzia 6.03. Použili sa štatistické testy chí-kvadrát v kontingenčných tabuľkách a dvostranný dvojitýberový Mannov-Whitneyov test.

Výsledky

402 pacientov vo veku od 6 do 14 rokov (priemerný vek 10,2 roka) sa zaradilo do štyroch skupín: A) 80 pacientov (20,2 %) s prvýkrát diagnostikovanou ľahkou perzistentnou bronchiálnou astmou; B) 130 pacientov (32,3 %) s ľahkou perzistentnou astmou kompenzovanou v posledných 3 mesiacoch na predchádzajúcej liečbe kromonmi; C) 133 pacientov (33,1 %) liečených ako ľahká perzistentná astma kromonmi a inhalačnými kortikoidmi, ale ktorých priebeh ochorenia sa v poslednom mesiaci zhoršil, a D) 58 pacientov (14,4 %) so stredne ťažkou astmou kompenzovanou v posledných 3 mesiacoch na liečbe inhalačnými kortikoidmi.

Najčastejšie udávaným denným symptómom pri vstupnom vyšetrení bol kašeľ, v priemere 3,26 dní v týždni (3,88 v skupine A, 2,58 v skupine B, 3,29 v skupine C a 3,83 v skupine D). Dyspnoe udávali pacienti v priemere 1,93 dní v týždni (2,22 v skupine A, 1,2 v skupine B, 2,35 v skupine C a 2,21 v skupine D) a nočné prebudenie v priemere 1,44 dní v týždni (1,64 v skupine A, 1,21 v skupine B, 1,27 v skupine C a 2,09 v skupine D) (graf č. 1).

V priebehu liečby došlo k štatisticky významnému poklesu frekvencie každého zo sledova-

ných symptómov. Štatisticky významný rozdiel bol prítomný po prvom mesiaci liečby vo všetkých štyroch skupinách. Rozdiel medzi vyšetrením 2 a 4 bol štatisticky významný v skupine A a C ($p < 0,05$). Frekvencia kašľa poklesla z 3,26 dní v týždni na 1,62 po prvom mesiaci a 0,72 po deviatich mesiacoch ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Frekvencia dyspnoe poklesla z 1,93 dní v týždni na 0,54 po prvom mesiaci a 0,19 po deviatich mesiacoch ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Frekvencia nočného prebúdzania poklesla z 1,44 dní v týždni na 0,48 po prvom mesiaci a 0,09 po deviatich mesiacoch ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

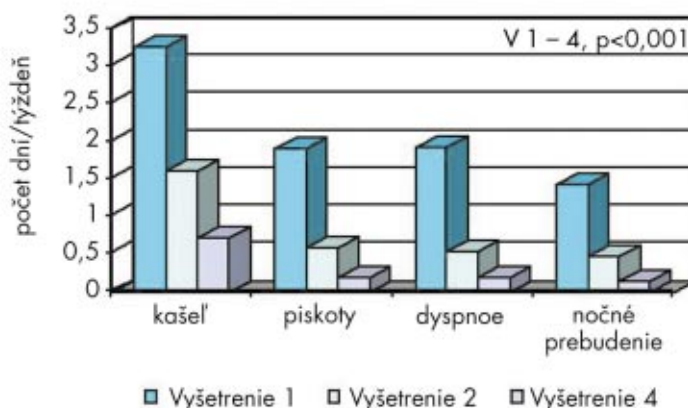
Počet pacientov, ktorí nemali v poslednom mesiaci žiadne symptómy, stúpol od vyšetrenia č. 1 do vyšetrenia č. 4 o 36,5 % ($p < 0,001$) v skupine A, o 51 % v skupine B, o 51 % v skupine C a o 56 % v skupine D. Štatisticky významný rozdiel sa pozoroval medzi vyšetrením 1 a 2 a medzi vyšetrením 2 až 4 (graf č. 2).

Hodnoty vrcholového expiračného prietoku stúpli o viac ako 12 % (hladina štatistickej významnosti) vo všetkých skupinách s výnimkou skupiny B (A o 13,1 %, B 9,9 %, C 17,8 %, D 16,2 %). Hodnoty úsilného expiračného objemu v prvej sekunde stúpli o viac ako 12 % (hladina štatistickej významnosti) len v skupine C a D (A o 9,8 %, B 9,6 %, C 12,4 %, D 12,6 %) (graf č. 3). Frekvencia exacerbácií hodnotená za posledné tri mesiace poklesla z 2,66 pri vyšetrení č. 1 na 0,27 po 9 mesiacoch liečby ($p < 0,01$) (graf č. 4). Spotreba beta-2-mimetík vyjadrená percentom dní v mesiaci vyžadujúcich podanie beta-2-mimetík klesla z 39,6 % na 8,7 % ($p < 0,001$) (graf č. 5). Štatisticky významný pokles používania inhalačných kortikoidov sa zaznamenal najmä v skupine pacientov B (z 66 % na 27,5 %, $p < 0,001$), ďalej v skupine C (z 81,1 % na 52,8 %, $p < 0,001$) a aj v skupine D (z 96,6 % na 70,8 %, $p < 0,01$) (graf č. 6). Najzreteľnejší bol pokles v používaní kromonov, a to v skupine B (z 60 % na 34 %, $p < 0,001$). Žiaden z pacientov nepreušil liečbu z dôvodu výskytu nežiaduceho účinku. Jeden z pacientov udával pri vyšetrení č. 2 krátkodobú bolesť hlavy so spontánnym ústupom a jeden z pacientov udával pri vyšetrení č. 3 zvýšenie telesnej hmotnosti.

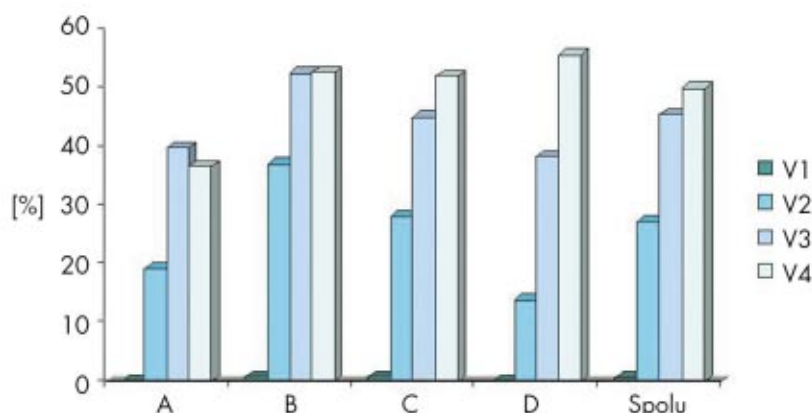
Diskusia

Antileukotriény predstavujú po dlhom čase zásadne novú skupinu protiaštmatických liekov. Ich protizápalový efekt nedosahuje intenzity inhalačných kortikosteroidov, ale dávkovanie jedenkrát denne a výhodná lieková forma podstatne zvyšujú compliance liečby, čo môže tento rozdiel vyvážiť. Montelukast sa navyše potvrdil ako veľmi bezpečný liek a ako ukázalo aj naše sledovanie, takáto liečba nemá nijaké významné nežiaduce prejavy.

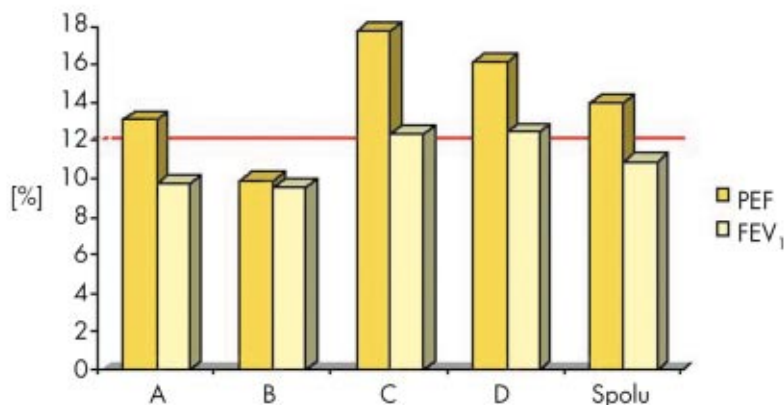
Deväťmesačné sledovanie astmatických detí potvrdilo, že montelukast má schopnosť veľmi účinne potlačiť denné aj nočné symptómy astmy.



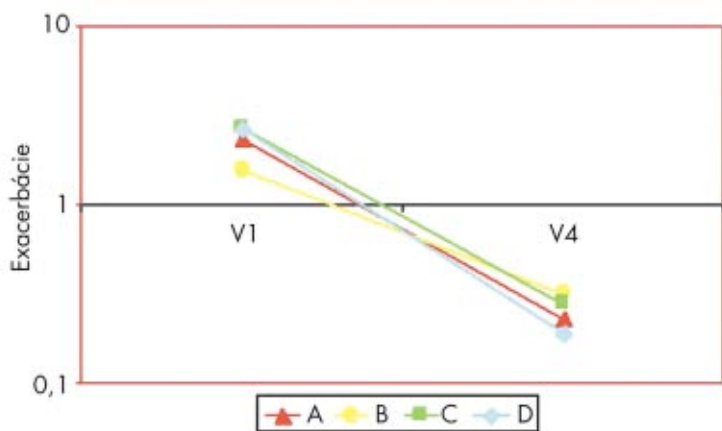
Obr. č. 1: Skóre denných symptómov kašľa, piskotov, dyspnoe a nočného prebudenia.



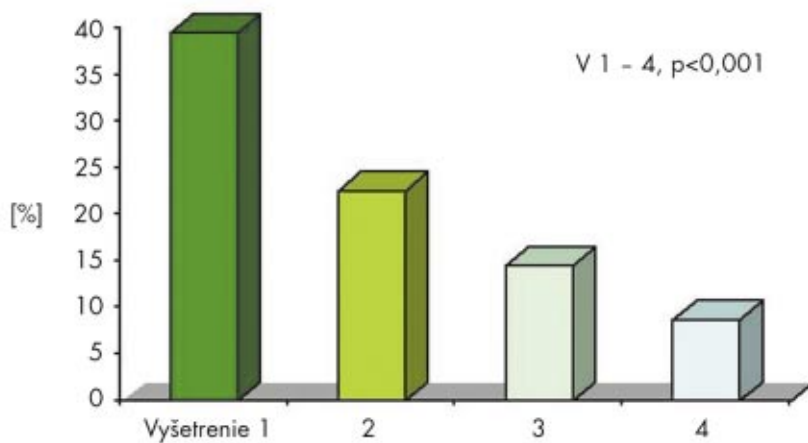
Obr. č. 2: Percento pacientov bez nočných a denných príznakov v celom súbore a podľa jednotlivých skupín. (V 1 - 4 = vyšetrenie 1 - 4.)



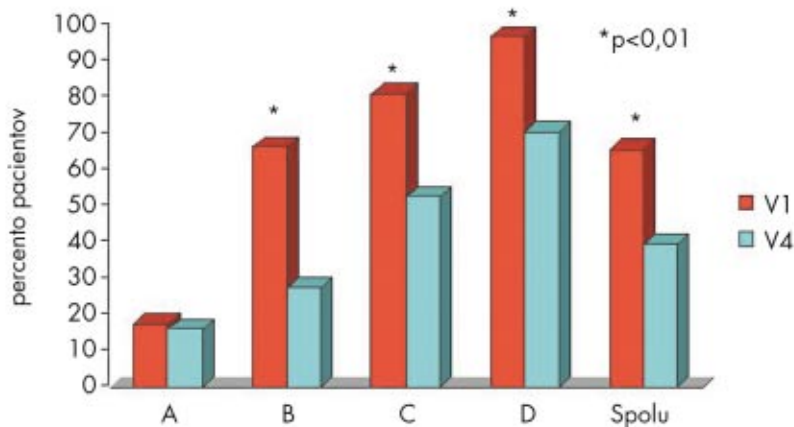
Obr. č. 3: Zmena pľúcnych funkcií v priebehu deviatich mesiacov liečby v celom súbore a podľa jednotlivých skupín. (Červená čiara označuje hladinu klinicky významnej zmeny, PEF vrcholový expiračný prietok, FEV₁ úsilný expiračný objem v prvej sekunde.)



Obr. č. 4: Frekvencia exacerbácií astmy posledné tri mesiace pred prvým a posledným vyšetrením, podľa jednotlivých skupín.



Obr. č. 5: Percento dní v predchádzajúcom mesiaci vyžadujúce podanie krátkopôsobiacoho beta-2-mimetika.



Obr. č. 6: Vplyv liečby montelukastom na spotrebu inhalačných kortikoidov podľa jednotlivých skupín pacientov (V1, 4 = vyšetrenie 1, 4).

Tento efekt bol zjavný najmä u pacientov s ľahkou perzistentnou astmou, kde monoterapia montelukastom zabezpečila plnú kompenzáciu astmy. Vo veľkej časti nášho súboru montelukast nahradil kromoglykáty a viedol k zníženiu skóre symptómov pacientov. Významný pokles skóre symptómov sa pozoroval aj u pacientov so stredne ťažkou astmou. U takýchto pacientov sa montelukast pridával k inhalačným kortikoidom a umožnil znížiť celkovú spotrebu inhalačných kortikoidov.

Významným poznatkom bolo, že k poklesu symptómov nedochádzalo len prvé týždne po začiatku liečby montelukastom, ale aj v nasledujúcich mesiacoch. Tento fakt je možné vysvetliť už spomínanou lepšou liekovou compliance. Detskí pacienti s ľahšími formami astmy a ich rodičia často nevnímajú ľahké symptómy. Z tohto dôvodu nie sú dostatočne motivovaní dodržiavať pravidelnú dlhodobú liečbu, najmä ak je ju nutné podávať viackrát denne, alebo je spojená s určitým diskomfortom, ako napr. pri inhalácii cez inhalačnú komôrku. K tomu sa pridáva aj strach z kortikoidov, ktorý je častou príčinou vedomého prerušenia liečby po odznení akútnych prejavov (6).

Montelukast u väčšiny detských pacientov dokáže účinne a dlhodobo potlačiť alergickú zápalovú reakciu v dýchacích cestách. Ukazovateľom tohto efektu bol v našom sledovaní pokles spotreby krátkopôsobiacich beta-2-mimetík, pokles počtu exacerbácií a vzostup parametrov pľúcnych funkcií. V prípade pacientov s ľahkou astmou nebol vzostup štatisticky významný preto, že východiskové hodnoty boli u väčšiny pacientov zo súboru v referenčnom pásme. U pacientov so stredne ťažkou astmou bol vzostup signifikantný v oboch sledovaných ukazovateľoch (PEF, FEV1).

Antileukotriény rozširujú naše možnosti liečby astmy a zvyšujú jej kvalitu oproti doterajším možnostiam. Pre väčšinu pacientov tak predstavujú vhodnú alternatívu. Pre pacientov, ktorí zle tolerujú beta-2-mimetiká, alebo pre pacientov s aspirínom provokovanou astmou sú dokonca liekom prvej voľby.

Záver

1. Liečba montelukastom (SINGULAIR® 5 mg) viedla k významnému poklesu frekvencie denných a nočných príznakov astmy u 6- až 14-ročných detí.
2. Najväčší pokles symptómov sa zaznamenal u pacientov s novozistenou ľahkou perzistentnou astmou a pacientov s nedostatočne kompenzovanou ľahkou perzistentnou astmou.
3. K potlačeniu symptómov došlo najmä v prvých týždňoch liečby, ale tento efekt pokračoval aj v priebehu ďalších mesiacov.

Inz: MSD

4. Pľúcne funkcie sa významne zlepšili najmä u pacientov s nedostatočne kompenzovanou ľahkou perzistentnou astmou (o viac ako 17 %) a u pacientov so stredne ťažkou astmou.
5. Liečba montelukastom významne znížila spotrebu krátkopôsobiacich beta-2-mimetík a inhalačných kortikoidov. Montelukast v monoterapii plne nahradil kromoglykáty.
6. V priebehu deväťmesačného sledovania montelukast (SINGULAIR® 5 mg) potvrdil výbornú znášanlivosť a vysokú bezpečnosť.

Literatúra:

1. Warner, J. O., Marguet, R., Rao, R., Roche, W.R., Pohunek, P.: Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, suppl. 5, s.71-75.
2. Ennis, M., Turner, G., Schock, B. C., Stevenson, E. C., Brown, V., Fitch, P.S., Heaney, L. G., Taylor, R., Shields, M. D.: Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage samples from children with and without asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 29, 1999, s. 362-366.
3. Laitinen, L.A., Laitinen, A., Haahntela, T., Vilkkka, V., Spur, B.W., Lee, T.H.: Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*, 341, 1993, s.989-990.
4. Knorr, B., Matz, J., Bernstein, J.A., Nguyen, H., Seidenberg, B.C., Teiss, T.F., Becker, A.: Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children. *J.A.M.A.*, 279, 1998, s.1181-1186.
5. Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report, March 1993. NIH publication No 95-3659. January 1995. 176 s.
6. Cochrane, M.G., Bala, M.V., Downs, K.E., Mauskopf, J., Ben. Joseph, R.H.: Inhaled corticosteroids for asthma therapy. *Chest*, 117, 2000, s.542-550.

Transplantácia pľúc na Slovensku

LUNG TRANSPLANTATION IN THE SLOVAK REPUBLIC

M. Redlichová

Klinika funkčnej diagnostiky, Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb, Bratislava
Prednosta kliniky: prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.

Súhrn: Mnohým pacientom s určitými formami tzv. „pľúc v konečnom štádiu“ a limitovaným dožitím predstavuje transplantácia pľúc možnosť výrazného zlepšenia kvality života a predĺženia života. V priebehu rokov 1998 – 2002 bolo transplantovaných 9 slovenských pacientov, z toho 7 stále žije. Transplantácia pľúc však predstavuje iba liečbu, nie vyliečenie, a prekážkou lepších výsledkov zo stredne a dlhodobého hľadiska sú rejekcie. Článok prezentuje možnosti predoperačnej a pooperačnej starostlivosti o recipientov na Slovensku.

Kľúčové slová: transplantácia pľúc, predoperačná a pooperačná starostlivosť, rejekcie

Abstract: For many with certain forms of end-stage lung disease and limited life expectancy lung transplantation confers the possibility of a markedly improved quality of life as well as a survival benefit. There were 9 patients transplanted from Slovak Republic in the period of 1998-2002, 7 of them are still living. However, lung transplantation is still a treatment, not a cure and rejections remain an obstacle to better medium and long-term results. This article presents the possibilities of preoperative and postoperative care of the recipients in Slovak Republic.

Key words: lung transplantation, preoperative and postoperative care, rejection

Vyššie 39 rokov uplynulo od prvej ľudskej transplantácie pľúc realizovanej v USA tímom Mississippskej Univerzity pod vedením Dr. Jamesa Hardyho. Pacient, ktorý trpel ťažkým emfyzémom pľúc a karcinómom ľavého hlavného bronchu, žil po ľavostrannej transplantácii pľúc 18 dní. Pokrok v tejto oblasti prichádzal veľmi pomaly. Do prvého úspešnejšieho zákroku umožňujúceho aj prepustenie pacienta

z nemocnice prešlo ďalších 8 rokov, no dá sa povedať, že až do konca sedemdesiatych rokov minulého storočia celkovo asi 40 transplantovaných pacientov nemali dlhodobé prežítie.

Čiastočné oživenie transplantáčného programu priniesla úspešná transplantácia srdce-pľúca (HLT, Stanfordova skupina) v r. 1981 u pacienta s pľúcnou hypertenziou a pravokomorovým srdcovým zlyhávaním. Pacient žil po zákroku

vyššie 5 rokov. Tento prvý výraznejší úspech – a najmä predstavenie cyklosporínu – znamená začiatok novej éry v transplantológii solidných orgánov.

V r. 1983 transplantáčny tím v Toronte úspešne realizuje jednostrannú transplantáciu pľúc (SLT) pre pľúcnu fibrózu a v r. 1986 obojstranný výkon (DLT) u pacienta s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc [1, 2].

Pľúcny transplantáčny program po svojom najväčšom rozmachu v deväťdesiatych rokoch existuje už v súčasnosti v mnohých krajinách. Z medzinárodného hľadiska je počet dostupných donorských orgánov oveľa menší než množstvo pacientov s postihnutím pľúc v ich konečnom štádiu. Z tohto dôvodu mnoho z perspektívnych recipientov umiera na „čakacej listine“, pričom priemerný čas na tejto listine sa v celosvetovom meradle pohybuje od 1 do 2 rokov.

Pre pacientov s ireverzibilným ťažkým poškodením pľúc predstavuje transplantácia možnosť výrazného zlepšenia kvality života, ako aj dlhšieho prežívania, a to aj napriek širokej škále rôznych možných komplikácií. Špecifiká transplantácie pľúc spočívajú najmä v relatívne nízkej dostupnosti orgánov. Vzhľadom na to, že pľúca sú jedným z vitálnych orgánov a majú otvorenú komunikáciu s vonkajším prostredím, len cca 20 % pľúc z multiorgánových odberov je vhodných na transplantáciu. Tolerancia ischemického obdobia je krátka – 5 – 6 hodín, preto je tento zákrok mimoriadne náročný aj na celkovú organizáciu a koordináciu výkonu, keď pacient musí byť dopravený do transplantologického centra do 4 hodín od odberu orgánu [3].

Od roku 1998 realizuje Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb v Bratislave v spolupráci s Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (AKH) pred- a potransplantačnú starostlivosť o slovenských pacientov indikovaných na transplantáciu pľúc, ktorá je realizovaná v transplantologickom centre AKH. Spravidla 3 – 4 týždne po transplantácii je pacient preložený na

Tab. č. 1 Všeobecné indikačné kritériá

<ul style="list-style-type: none"> • Progredujúce pľúcne ochorenie, neúspech konzervatívnej liečby • Očakávaná dĺžka života menej ako 2 roky • Dostatočný potenciál na rehabilitáciu (psychický i fyzický) • Vyhovujúci stav výživy (80 – 120 % ideálnej telesnej hmotnosti) • Vyhovujúci psychosociálny profil • Kortikoterapia 15 mg prednizolonu/deň • Nefajčiar
--

Tab. č. 2 Všeobecné kontraindikačné kritériá

Absolútne	Relatívne
<ul style="list-style-type: none"> • Kortikoterapia > 15 mg prednizolonu/deň • Neliečená osteoporóza • Akútna infekcia a dekompenzácia • Anamnéza malignity < 5-ročná • Nikotinizmus, abúzy • Nespolupráca, psychické ochorenie • Ťažká ICHS • Renálna insuficiencia (klírens < 50 mg/ml/min.) • Pozitívna HBsAg, HIV, HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • Systémové ochorenie spojiva • Symptomatická osteoporóza v liečbe • Panrezistentná kolonizácia dýchacích ciest • Invazívna ventilácia

Tab. č. 3 Vekové limity recipienta

<ul style="list-style-type: none"> • SLT 65 rokov • DLT 60 rokov • HLT 55 rokov
--

Tab. č. 4 Smernice na výber optimálneho darcu

<ul style="list-style-type: none"> • vek 60 – 65 rokov • negatívna anamnéza pľúcnych ochorení • negatívna fajčiarska anamnéza (aktuálna, individuálny prístup k údajom z minulosti) • negatívny nález na rtg snímke hrudníka • adekvátna oxygenácia • bronchoskopický nález bez abnormalít
--

Tab. č. 5 Predtransplantačné vyšetrenia

• biochemické	kompletné biochemické parametre; hormóny ŠŽ; Ca-metabolizmus
• hematologické	krvná skupina; KO; krvný náter; hemokoagulačné parametre
• sérologické	HLA typizácia; antileukocytárne protilátky; hepatitída A, B, C; CMV; EBV; HIV; BWR
• mikrobiologické	spútum; výtery; moč na NF, kvasinky, BK
• funkčné	kompletné funkčné vyšetrenie pľúc; arteriálne krvné plyny; ergometria alebo 6-minútový test chôdze; kyslíkový test
• zobrazovacie	RTG a CT+HRCT pľúc; V-P gamagrafia; ECHOKG; USG brucha
• psychologické	vylúčenie latentnej psychickej poruchy, ev. možnej reaktívacie porúch z minulosti, abúzov, perspektívnych zdrojov nespolupráce
• doplňujúce	vylúčenie fokálnej infekcie (USG brucha, stomatológia, gynekológia, urológia, ORL); denzitometria; Doppler karotíd; katetrizácia srdca (PPH); koronarografia; stav výživy

Kliniku funkčnej diagnostiky (KFD) NÚTaRCH, kde sa počas hospitalizácie robia kontrolné vyšetrenia a intenzívne monitorovanie klinického stavu. Do ambulantnej starostlivosti býva pacient prepustený v priebehu niekoľkých týždňov.

Doteraz absolvovali transplantačnú liečbu 8 slovenskí pacienti, 2 sú na „čakacej listine“ a na svoje zaradenie ešte ďalší 2 čakajú.

INDIKÁCIE A LIMITY PĽÚCNEJ TRANSPLANTÁCIE

Medzinárodná spoločnosť pre transplantáciu srdca a pľúc (ISHLT) stanovila kritériá a smernice výberu vhodných kandidátov a darcov pre transplantáciu pľúc (tab. 1 – 4), ako aj orientačné kritériá na zaradenie do transplantačného programu [2, 3, 4]. Treba však povedať, že roz-

hodnutie o niektorých faktoroch (vek, niektoré kontraindikácie) spadá do kompetencie tohto transplantačného centra a u každého pacienta sa posudzujú individuálne.

Nakoľko v súčasnosti pribúdajú aj pediatrickí pacienti, spodná veková hranica nie je striktno stanovená.

Správne vystihnúť obdobie vhodné na zaradenie do transplantačného programu patrí k najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim nielen samotný transplantačný výkon, no i pooperačný priebeh, prežívanie a kvalitu života. Stanovenie uvedených kritérií je orientačné, je dôležité zvažovať každý prípad individuálne. Ich rozdiely súvisia samozrejme so základnou diagnózou pacienta. Drvivú väčšinu všetkých diagnostických indikácií pľúcnych transplantácií tvoria 4 základné chorobné jednotky: CHOCHP (okolo 50 %), CF (cca 20 %), IPF (cca 17 %) a PPH (asi 5 %), pričom každá z nich má trochu iné klinické a funkčné indikačné parametre na zaradenie do transplantačného programu, z ostatných diagnóz sem patria konečné štádiá sarkoidózy, lymfangoieomyomatózy, Eisenmengerov syndróm, obliterujúca bronchiolitída, pneumokoniózy a iné.

PREDTRANSPLANTAČNÁ STAROSTLIVOSŤ, PRÍPRAVA PACIENTA

Starostlivosť a selekcia pacientov pred plánovanou transplantáciou pľúc je náročný proces vyžadujúci realizáciu veľkého množstva klinických, laboratórných a zobrazovacích vyšetrení (tab. 6) [3]. Klinický stav pacientov je v tomto období spravidla už veľmi ťažký; pacienti sú závislí od dlhodobej oxygenoterapie a limitovaní z hľadiska tolerancie námahy, preto väčšinu vyšetrení realizujeme počas hospitalizácie na KFD, NÚTaRCH, Bratislava. U niektorých diagnóz (napr. IPF) sa stretávame najmä so staršími pacientmi, ktorých často napriek vyhovujúcim klinickým i funkčným kritériám limituje ich komorbidita, väčšinou vyplývajúca zo základného ochorenia. Aktuálny prehľad vyšetrených, indikovaných a kontraindikovaných pacientov na KFD NÚTaRCH za obdobie 7/98 – 8/02 uvádza tab. 7 [3]. Po zistení, resp. aj novoobjavení sa kontraindikujúcej podmienky, musí byť pacient z transplantačného programu (aj z transplantačnej listiny) vylúčený – dočasne (akútny respiračný infek) alebo natrvalo (novozistená malignita). V záujme predchádzania akvizovaných infekcií pred transplantáciou absolvujú všetci pacienti zaočkovanie proti hepatitíde typu B a proti chrípke.

Medzi dôležité faktory pri hodnotení stavu pacientov patria: stav výživy, svalová sila, psychosociálny status, závislosť od kyslíka a systémových kortikoidov, urgentnosť transplantácie, komorbidita a jej predpokladaný ďalší potransplantačný vývoj.

Inz:
Novartis

POTRANSPLANTAČNÁ STAROSTLIVOSŤ

Samotný transplantáčny výkon u slovenských pacientov prebieha (po odsúhlasení poisťovní) v transplantologickom centre na Klinike srdcovo-hrudnej chirurgie v Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien. Bezprostredná perioperačná starostlivosť prebieha teda na tomto pracovisku. Dĺžka hospitalizácie závisí od perioperačného priebehu (času a spôsobu extubácie, spolupráce pri úvodnej rehabilitácii, potrebnej dĺžky pobytu na Jednotke intenzívnej starostlivosti a včasnosť preloženia na bežné chirurgické oddelenie). Pri stabilizovanom stave býva pacient spravidla do 3 – 4 týždňov preložený na KFD NÚTaRCH v Podunajských Biskupiciach. Kontroly v AKH bývajú po prepustení spočiatku každé 2 – 3 týždne, neskôr len v čase plánovanej BSC s TBB (rutinne po 3, 6 a 12 mesiacoch od transplantácie, ďalej len p. p.), po skončení 12. mesiaca sú pravidelné kontroly v transplantologickom centre 2-krát do roka. Starostlivosť a dispenzarizácia pacientov sa robí u nás – pri stabilizovanom stave sú rutinné kontroly každých 6 – 8 týždňov, prípadne podľa potreby. Prehľad vyšetrení realizovaných počas týchto kontrol znázorňuje tab. č. 7.

ZÁKLADNÁ LIEČBA, JEJ MONITOROVANIE A MODIFIKÁCIE

Celkovo možno medikamentóznú liečbu (nakoľko samotná LTx znamená takisto LIEČBU, nie vyliečenie) u pacientov po LTx rozdeliť na:

- chronickú (profylaktickú) liečbu, ktorú delíme na imunosupresívnu a antiinfekčnú,
- liečbu komplikácií – pľúcnych (rejekcie, infekty, PNO a i.) i mimopľúcnych.

Medzi najbežnejšie a najmodernejšie prípravky používané aktuálne v **základnej imunosu-**

presívnej schéme patria: *Methylprednizolon* (Urbason a i., rutinne len intraoperačne), *anti-thymocytárny globulín* (ATG, indukčná liečba), *cyklosporín A* (CyA, Sandimmun Neoral), *tacrolimus* (FK 506, Prograf), *sirolimus* (Rapamycin, zatial len klinické štúdie, II. fáza), *cortizon* (Prednizon), *mykofenolát-mofetil* (MMF, Cellcept), azathioprine.

Väčšina transplantáčnych programov sa spolieha na 3-kombináciu imunosupresív pozostávajúcu z CyA, azathioprinu a kortikosteroidov. Slovenskí pacienti sú na udržiavacej 3-kombinácii v zložení: prednizolon, MMF (cca od r. 1996) a CyA alebo FK 506 (tacrolimus), v úvodnej liečbe ATG a iv. methylprednisolon [5].

S cieľom zabezpečiť maximálnu ochranu pred neustále hroziacou rejekciou a na druhej strane minimalizovať nežiaduce účinky imunosupresív (najmä nefrotoxické) je potrebné podľa možnosti monitorovať hladinu niektorých imuno-

supresív a podľa nich liečbu modifikovať. Interakcie hlavne s CyA spôsobujúce zníženie alebo zvýšenie jeho hladiny sú veľmi časté a opísané pri veľkých skupinách liekov vrátane napr. ATB (najmä aminoglykozidy) a nesteroidných antiflogistik.

Medzi najčastejších všeobecne užívaných prípravky v profylaktickej antiinfekčnej liečbe patria:

Inhalačná liečba: *Amphotericín B* (Candida alb., Aspergillus, spravidla do 12. týždňa), *Gentamycín* (Pseudomonas, spravidla do 3 týždňov), *Brulamycín*, *ev. Colimycín* (doživotne – u pacientov s CF).

ATB liečba iv. a p. o.: Cielená (spútum), alebo *Tazocín* (7 – 10 dní). Doživotná je profylaktická liečba *cotrimoxazolom* per os (Pneumocystis, Toxoplazma) od preloženia na bežné chirurgické oddelenie.

Virostatická liečba: *Gancyclovir* (3 týždne i. v., potom spravidla 3 mesiace p. o.), *Valacyc-*

Tab. č. 6 Pacienti vyšetrení na KFD v období 07/1998 – 08/2002

Neindikovaní	ešte nespĺňajú kritériá, sú dispenzarizovaní, pravidelne sledovaní	5
Kontraindikovaní	dôvod: syst. ochorenie + patol. fraktúra, ťažká ICHS, nesúhlas pacienta, vysoké dávky kortikoidov, komorbidity, psychická indispozícia	10
Zomreli pred zaradením	dg.: PPH	3
Zomreli na čakacej listine	dg.: popôrodná pľúcna fibróza	1
Vyradení z čakacej listiny	dg.: IPF; dôvod: čerstvá patologická fraktúra	1
Pacienti na čakacej listine	dg.: cystická fibróza	1
Pacienti pred zaradením na čakaciu listinu	dg: CHOCHP	1
Transplantovaní pacienti/z toho zomreli	dg. popôrodná pľúcna fibróza postradiačná fibróza CHOCHP primárna pľúcna hypertenzia cystická fibróza	1/0 1/1 2/1 4/0 1/0
Spolu pacientov		31

Tab. č. 7 Časový harmonogram vyšetrení v ďalšom potransplantačnom období na KFD, NÚTaRCH (za predpokladu stabilizovaného klinického stavu pacienta)

vyšetrenie	dátum	týždeň						mesiac												mesiace > 1 rok											
		3-4	5	6	7	8	10	12	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
BSC (TBB + BAL.)		X						X			X						X	už len p. p.													
Rtg hrudníka – PA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CT hrudníka										X						X													X		
FVP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Acidobáza		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Biochémia		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Osteo-krv, 24-hod. moč		X							X			X			X		X			X			X			X					
Spútum		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Viroológia		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Osteodenzitometria		X															X														
Amb. pre oseoporózu					X					X					X							X						X			
Nefrologická amb.																X													X		
OP-prev. (gyn., urol.)																X													X		

lovir (5 – 7 dní). Do preventívnej antiinfekčnej liečby patrí aj **očkovanie**, ktoré však musí byť pasívne (žiadne atenuované či inaktívne kmeňe!), úplne *najlepšie pred LTx*, inak *najskôr 3, no odporúča sa aspoň 12 mesiacov po LTx*. V rámci prevencie je vhodné aj očkovanie rodinných príslušníkov (najmä proti chrípke).

KOMPLIKÁCIE – DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Vo všeobecnosti by sme mohli rozdeliť komplikácie po LTx na **plúcne** (komplikácie transplantovaného bronchu, reperfúzy edém, rejekcie, infekčné komplikácie, PNO, malignity a i.) a **mimoplúcne** (neurologické, kardiovaskulárne, renálne, hematologické, ortopedické, endokrinné a metabolické, gastrointestinálne, malignity a i.)

Zatiaľ čo *perioperačné* komplikácie sú hlavnou príčinou včasných úmrtí transplantovaných pacientov, rejekcie a infekcie predstavujú najväčšiu hrozbu z hľadiska ich dlhodobého prežívania. Rôzne štúdie potvrdzujú, že *rejekcia* sa po pľúcnych transplantáciách vyskytuje veľmi často – oveľa častejšie než pri transplantáciách iných orgánov. I keď zďaleka nejde o jedinou možnú komplikáciu, pri jej neskorom záchyťe a liečbe bývajú dôsledky najproblematickejšie. Rejekcia môže prebiehať akútne i chronicky, môže byť sprevádzaná respiračným infektom (častá demaskácia) a môže prebiehať – aspoň v úvodnom štádiu – bez klinickej symptomatológie. Ďalšiu možnú skupinu komplikácií predstavujú už spomenuté *respiračné infekty* – najmä vďaka intenzívnej imunosupresii. Práve pri týchto infektoch niekedy dochádza k redukcii imunosupresie a rejekcia sa môže vyvinúť až v jej dôsledku. Nemalá je aj skupina komplikácií *v dôsledku nežiaducich účinkov liečby* (imunopresívnej či antiinfekčnej), či *progresie základného ochorenia* (cystická fibróza, pľúcny emfyzém).

PREŽÍVANIE A KVALITA ŽIVOTA

Vďaka postupnému zdokonaľovaniu chirurgickej techniky, imunopresívnej i profylaktickej antiinfekčnej liečby sa obdobie prežívania po transplantácii pľúc stále predlžuje, spravidla so súčasným zlepšovaním kvality života. Podľa registra ISHLT 1-ročné prežitie v súčasnosti dosahuje cca 71 % všetkých recipientov, 3-ročné prežitie asi 55 % recipientov a 5-ročné prežitie asi 46 % recipientov, s mediánom prežívania 3,7 roka (obr. 1). Obdobie a % prežívania rastie pri pľúcnych transplantáciách len veľmi pozvoľna a výrazne zaostáva za výsledkami dosiahnutými pri transplantáciách pečene a srdca [6].

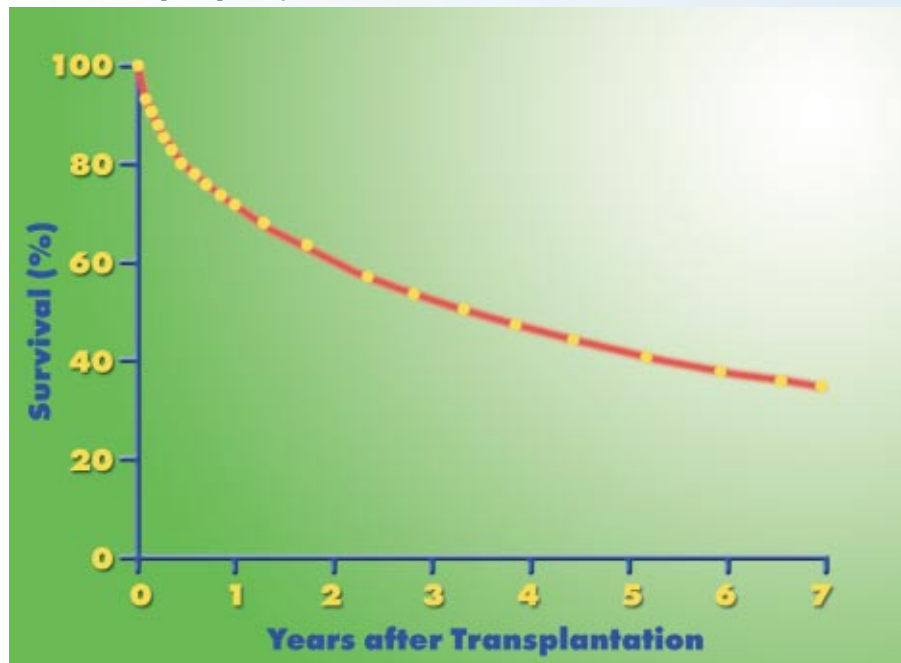
Najvyšší počet úmrtí je počas prvého roka po transplantácii (infekcie a primárne zlyhanie transplantátu predstavujú najčastejšie príčiny

skorých úmrtí). Medzi faktory predstavujúce zvýšené riziko skorého úmrtia patria: diagnóza PPH, závislosť od ventilátora pred transplantáciou pľúc, vek vyšší ako 50 rokov v prípade recipienta i donora. Naopak, predtransplantačná diagnóza pľúcneho emfyzému je spojená s nižším rizikom skorého úmrtia. V súčasnosti nie je signifikantný rozdiel medzi pacientmi po jednostrannej a obojstrannej transplantácii. V oboch skupinách je dlhodobé prežitie limitované rozvojom BO. Pokročilý vek recipientov (55 rokov a viac) s diagnózou IPF je spojený s trochu horším dlhodobým prežívaním [6, 7].

V snahe objektívne zhodnotiť efekt pľúcnej transplantácie z hľadiska prežívania pacientov s dg. „end-stage lung“, ako aj z hľadiska kvality ich života, boli realizované viaceré klinické štúdie s porovnávaním údajov a parametrov od pacientov na „čakacej listine“ (kontrolná skupina) a po transplantácii pľúc a so snahou odhadnúť ich ďalší priebeh. Prvé štúdie porovnávajúce obdobie prežívania na „čakacej listine“ a po transplantácii sa objavujú už od začiatku 70. rokov (Messner, Clark, neskôr Turnbull a iní). Štúdií zameraných sa samotnú efektivitu pľúcnej transplantácie je však minimum. Na základe dostupnej literatúry a limitovaného počtu prognóz u pacientov s „end-stage lung“ bolo možné vyselektovať niekoľko prognostických parametrov (vek, FEV1, pCO2, pO2, diagnóza). Vyšší vek, nižšia hodnota FEV1, vyššia hodnota pCO2 a nižšia hodnota pO2 sú spojené s kratším obdobím prežívania. Pokiaľ ide o základnú diagnózu, pacienti s IPF a PPH majú z hľadiska prežívania horšiu prognózu v porovnaní s pacientmi s pľúcny emfyzémom a CF [8]. Kanašky a kol. uvádza aj ďalší rizikový faktor, zvyšujúci potransplantačné riziko mortality cca 3-násobne, a to obezitu s BMI 30 [9].

Predmetom ďalšieho skúmania je v súčasnosti zhodnotenie zdravotného stavu a kvality života transplantovaných pacientov na posúdenie účinku transplantácie a trvania klinického zlepšenia aj roky po zákroku. Výsledky porovnávaní pri jednostrannej a obojstrannej transplantácii pľúc, ako aj transplantácii srdce-pľúca, potvrdzujú vo všeobecnosti dramatické zlepšenie ako objektívnych parametrov, tak aj zdravia sa týkajúcej kvality života. Termínom „kvalita života“ sa vo väčšine štúdií definuje vnímanie a/alebo spokojnosť s aktuálnym fyzickým a všeobecným zdravím s ohľadom aj na psychologické, sociálne a emocionálne aspekty života. Výsledky viacerých štúdií ukázali, že vyše 50 % recipientov pociťuje väčšie ťažkosti – najmä v neskoršom období – v dôsledku ich stavu v oblastiach ako: práca, sociálny a sexuálny život, zvládnutá práca v domácnosti a účasť na rekreačných aktivitách a koníčkoch, teda v oblastiach psychologického a emocionálneho zdravia. Len menej ako 20 % udáva po transplantácii aj zdravotné ťažkosti [10, 11]. Presný dôvod aktuálnych psychologických ťažkostí u transplantovaných pacientov limitujúcich ich bežný život nie je úplne známy. Šťastí sa na nich podieľajú stresy zo straty zamestnania (ešte pred transplantáciou), opakovaných hospitalizácií aj v rámci rutinných kontrol [11], inokedy môžu byť práve prejavom paradoxnej reakcie na výrazné zlepšenie zdravotnej kvality života, vedúcej občas k nezodpovednému správaniu a podstupovaniu neprimeraných rizík [12]. Dá sa teda povedať, že aj keď pacienti po transplantácii pľúc sú vo všeobecne lepšom fyzickom a psychologickom zdravotnom stave ako pacienti pred zákrokom, súčasný výskum svedčí o tom, že psychologické fungovanie je u oboch skupín podpriemerné. Na skúmanie presných príčin a následného zlepšenia emocionálneho života týchto pacien-

Obr. č. 1 Prežitie po LTx podľa registra ISHLT



tov budú potrebné dlhodobejšie potransplantačné štúdie.

K rozšíreniu a ďalšiemu zdokonaleniu techniky pľúcnych transplantácií, ako aj zlepšeniu dlhodobého prežívania pri dobrej kvalite života recipientov je potrebné prekonať najmä dve veľké prekážky: je nevyhnutné zvýšiť ponuku donorských orgánov a zlepšiť efektívnu prevenciu chronických rejekcií. Jedno z možných riešení by mohla v budúcnosti predstavovať xenotransplantácia, teda transplantácia zvieracieho orgánu u ľudí. Jej aktuálnym hlavným problémom sú ľudské protilátky, ktoré špecifickou väzbou na endotel xenotransplantátu vyvolávajú hyperakútnu rejekciu; výskum preto smeruje k odstráneniu endotelových zvieracích antigénov prostredníctvom génového inžinierstva. Rozhodujúcou úlohou do budúcnosti však ostáva prehlbiť imunologickú toleranciu, najlepšie s permanentným akceptovaním transplantátu recipientom bez potreby doživotnej imunosupresívnej liečby. Dve podobné stratégie sú predmetom súčasného výskumu [12].

Literatúra:

1. Meyers BF, Patterson GA: Lung transplantation: Current Status and Future prospects. In: World J. Surg.- Roč.23, č.11 (1999), s.1156-1162.
2. Pereszlényi Jr A, Haruštiak S, Taghavi S, Birsan T, Huber E, Deviatko E, Klepetko W: Lung transplantation today. In: Bratisl. lek. Listy. - Roč.101, č.2 (2000), s.63-70.
3. Šenková A, Redlichová M, Pereszlényi Jr A, Drugda B, Krištúfek P: Problematika transplantácie pľúc na Slovensku. In: Lek.Listy príh.Zdrav.Nov.- Roč.7, č.13 (2002), s.3-4.
4. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. In: J. Heart Lung Transpl.- Roč.17, č.7 (1998), s.703-709.
5. LTX - Manual. Interná príručka viedenského transplantologického centra. Ulož. NÚTaRCH KFD, Bratislava.
6. Arcasoy SM, Kotloff RM: Lung Transplantation. In: New Engl.J.Med.- Roč.340, č.14 (1999), s.1081-1091.
7. Chaparro C, Kesten S: Infections in Lung Transplant Recipients. In: Clin.Chest Med.-Roč.18, č.2 (1997), s.339-351.
8. Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, DeBoer WJ, Bij W.v.d.: Does Lung Transplantation Prolong Life? A Comparison of Survival with and Without Transplantation. In: J.Heart Lung Transplant.- Roč.17, č.5 (1998), s.511-516.
9. Kanasky Jr WF, Anton SD, Rodrigue JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA: Impact of Body Weight on Long-term Survival After Lung Transplantation. In: Chest.- Roč.121, č.2 (2002), s.401-406.
10. Gross C, Savik K, Bolman RM, Hertz MI: Long-term Health Status and Quality of Life Outcomes of Lung Transplant Recipients. In: Chest.- Roč.108, č.6 (1995), s.1587-1593.
11. Limbos MM, Joyce DP, Chan ChKN, Kesten S: Psychological Functioning and Quality of Life in Lung Transplant Candidates and Recipients. In: Chest.- Roč.118, č.2 (2000), s.408-416.
12. Yankaskas J, Aris R: Outpatient care of the cystic fibrosis patient after lung transplantation. In: Curr.Opin.Pulm.Med.- Roč.6, č.6 (2000), s.551-557.

Nemocnica na konci sveta

Napriek tomu, že žijeme v 21. storočí, napriek tomu, že vo svete sú v mnohých oblastiach neobmedzené možnosti na vedu a výskum, stále existujú územia, kde tuberkulóza, bieda, hlad a všeobecná zaostalosť sú na dennom poriadku.

V dňoch 19. – 25. 1. 2003 som sa spolu s Dr. M. Grzemsou a Dr. S. Kimom (obaja pracovníci WHO Ženeva) zúčastnil na monitorovacej misii WHO v Karakalpakstane, autonómnej republike Uzbekistanu. Uzbekistan sa nachádza v centrálnej Ázii, má 24,7 mil. obyvateľov a nachádza sa na území 447 400 km².

Karakalpakstan, v minulosti úrodné územie okolo Aralského mora, sa v súčasnosti premieňa na pekló. V zime teploty okolo -20, v lete teploty dosahujú až 50 st. C., voda z rieky Amudarja v súčasnosti nepostačuje na zavlažovanie republiky a preto Aralské more a jeho okolie sú považované za najväčšiu a najstrašnejšiu ekologickú katastrofu konca 20. storočia. Krajiny centrálnej Ázie majú incidenciu tuberkulózy podstatne vyššiu ako iné európske krajiny a sú zaradené do I. skupiny

krajín WHO európskeho regiónu v rámci výskytu tuberkulózy. Uzbekistan spolu s Ruskou federáciou, Ukrajinou, Rumunskom a Kazachstanom patrí medzi top 5 krajín s najväčšími problémami v boji s tuberkulózou. Implementácia stratégie DOTS je v týchto krajinách veľmi problematická, pokrytie DOTSom je v Uzbekistane len v 40 %. Incidencia tuberkulózy v Uzbekistane bola v roku 2001 63/100 000 obyvateľov, v autonómnej republike Karakalpakstan 212/100 000 obyvateľov, prevalencia tuberkulózy 449/100 000 obyvateľov a mortalita tbc 37/100 000 obyvateľov.

Svetová zdravotnícka organizácia v spolupráci s holandskou misiou Lekárov bez hraníc v hlavnom meste Nukuse dozerá na priebeh implementácie DOTS stratégie. Treba si však uvedomiť, že v rájonnej najväčšej tuberkulózne nemocnici s kapacitou 450 lôžok je výrazný dennodenný tlak na lôžka. Antituberkulotiká sú zabezpečované pomocou rôznych donorov (Lekári bez hraníc, Holandsko, GDF, WHO, Svetová banka), avšak nie vždy stačí len zabezpečenie 5 základných antitu-

berkulotík. Nevyhnutnou nutnosťou je zmena myslenia a hygienických návykov celej spoločnosti. Je potrebné si uvedomiť, že miestnosti, v ktorých sú hospitalizovaní tuberkulózní pacienti, je potrebné pravidelne vetrať a nie mať okná zadebnené v dôsledku výrazného chladu. Je nutné si uvedomiť, že v týchto oblastiach antituberkulotiká sú zároveň aj jedinými antibiotikami, treba mnoho urobiť v oblasti zdravotnej výchovy a zdravotnej osvetly.

Vedeli by sme si predstaviť, že by naši pacienti nemali pitnú vodu na zapitie rannej dávky antituberkulotík, že v našich ambulanciách, vyšetrovniciach a na lôžkových oddeleniach by sa teplota pohybovala okolo 10 st. C, že nakladanie kuratívneho pneumotoraxu a kuratívneho pneumopertonea by bolo bežnou dennou realitou, že v rámci diferenciálnej diagnostiky pľúcnych ochorení by sme mohli použiť jedine AT terapeutický test?

Veľká vďaka patrí všetkým tým „fanatikom“ – lekárom bez hraníc, misionárom WHO, ako aj všetkým domácim lekárom, zdravotným sestram a felčiarom, ktorí dennodenne zvädzajú aj na začiatku 21. storočia nelútostný boj s tuberkulózou.

MUDr. Ivan Solovič, CSC.
ÚTPCHaHCH Vyšné Hágy

K životnému jubileu doc. MUDr. Evy Rozborilovej, CSc.

Pri významnom životnom jubileu nastáva vhodný čas na zhodnotenie práce už vykonanej a uplynulej, na obzretie sa späť, ale zároveň aj na pohľad dopredu, na vytýčenie si ďalších nových životných plánov a predsavzatí.

Začiatkom októbra 2002 sa dožila významného okrúhleho životného jubilea doc. MUDr. Eva Rozborilová, CSc., prednostka Kliniky tuberkulózy a pľúcnych chorôb Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Martinskej fakultnej nemocnice v Martine.

Narodila sa na Kysuciach, v Rakovej. Stredoškolské štúdium s maturitou na JSŠ absolvovala v Poprade v r. 1959. Hlboký záujem o zdravotnícku problematiku ju priviedol k štúdiu na Lekárskej fakulte Univerzity P. J. Šafárika do Košíc, ktoré v r. 1965 skončila promóciou na Lekárskej fakulte UK v Bratislave, na vtedy detašovanom pracovisku v Martine. Jej životná dráha ako lekárky sa začína v NsP v Martine a v tomto meste prežíva prakticky celý svoj profesijný život až dodnes.

Záujem o pedagogickú a vedecko-výskumnú prácu ju priviedol v r. 1969 na novovybudovanú Kliniku tuberkulózy a pľúcnych chorôb LF UK a NsP v Martine, kde začína pracovať ako odborná asistentka u vedúceho kliniky prof. MUDr. O. Haláka, CSc. Tu sa začína jej úspešný vedecký a odborný rast – základná a nadstavbová atestácia v odbore vnútorné lekárstvo a ftizeológia, odborné minimum a úspešná obhajoba kandidátskej dizertačnej práce na tému: Možnosti včasnej diagnostiky bronchogénneho karcinómu na podklade klinických a scientigrafických vyšetrovacích metód v r. 1981. V r. 1987 je vymenovaná za docentku v odbore vnútorné lekárstvo. V r. 1989 sa stáva prednostkou Kliniky TaPCH LF UK a NsP Martin, ktorou je doteraz. Od r. 2000 okrem práce prednostky kliniky zastáva významnú funkciu prodekanke pre pedagogickú činnosť na Jesseniovej LF UK Martin.

Jubilantka svoju pedagogickú činnosť vykonáva vyše 33 rokov. Vo výchovno-vzdelá-

vacej činnosti sa predovšetkým venuje pregraduálnej výchove formou prednášok a praktických cvičení z predmetu interná propedeutika a ftizeológia u poslucháčov všeobecného lekárstva a zabráničných študentov, ktorí študujú na JLF UK Martin. Je predsedkyňou a členkou komisií pre štátne záverečné skúšky z internej medicíny. Je vyhladávanou školiteľkou a konzultantkou externého a interného doktorandského štúdia na JLF UK Martin. Doteraz úspešne skončilo štúdium pod jej vedením 5 doktorandov a 5 ich študuje



v súčasnosti. Bola oponentkou viacerých doktorandských a habilitačných prác. V postgraduálnej výchove organizuje a prednáša na doškolovacích kurzoch SZU Bratislava. Na klinike je zriadené školiace miesto v bronchológii, vo funkčnej diagnostike pľúc a v polysomnografickej diagnostike.

Vo vedecko-výskumnej oblasti sa podieľala na vyriešení a skončení 19 výskumných projektov, či už ako hlavná riešiteľka alebo spoluriešiteľka.

V publikačnej činnosti je spoluautorka 3 monografií, autorka a spoluautorka skript a učebných textov, autorka a spoluautorka viac ako 100 odborných publikácií v medicínskych časopisoch. Na odborných podujatiach a kongresoch odprednášala viac ako 400 prednášok. Aktívne sa zapájala do práce Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti. Je členkou Európskej respirolologickej spoločnosti,

Spoločnosti fyziológie a patológie dýchania a Spoločnosti alergológie a klinickej imunológie. Je dlhoročná členka redakčnej rady nášho časopisu *Studia* a odborného časopisu *Respiro*.

Svoje bohaté odborné skúsenosti využíva aj v liečebno-preventívnej činnosti na klinike. Okrem práce s pacientmi veľkú pozornosť venuje odbornému rastu a výchove svojich spolupracovníkov. Zaslúžila sa o ďalší rozvoj klinického pracoviska zavádzaním nových diagnostických a liečebných postupov, ako aj vybudovaním Centra pre indikáciu DDOT a zriadením spánkového laboratória.

Za svoju bohatú a záslužnú činnosť bola ocenená celým radom ocenení a pamätných medailí. Naposledy zlatou medailou za zásluby o SLS a zlatou medailou za dlhoročnú pedagogickú a vedecko-výskumnú prácu Jesseniovej LF UK Martin. Docentka Rozborilová však nepatrí medzi tých, pre ktorých sú tieto počty rozhodujúcim kritériom. Najväčšou radosťou pre ňu stále zostáva dobre vykonaná práca, splnená úloha, dobrý poslucháč medicíny a najmä uzdravený pacient.

Milá naša jubilantka, ak je pre nás pohľad do minulosti akýmsi pohľadom do zrkadla, v ktorom sa odráža hodnota a zmysel života človeka, môžeš sa do tohto zrkadla, pri príležitosti svojho významného životného jubilea, pozrieť naozaj s uspokojením. My, ktorí sme mali to šťastie bližšie ťa poznať, pracovať s tebou, sme ti vďační za to, čím si obohatila náš život. Ďakujeme za všetko cenné, čo si nám dala. Ďakujeme za ochotu odovzdávať skúsenosti a nápady, ďakujeme za schopnosť radovať sa zo spoločných úspechov, aj za porozumenie v okamihoch prehier. Prajeme ti, aby si si zachovala zdravie, neutíchajúci elán a optimizmus. Nech sú všetky nasledujúce dni tvojho života naplnené zdravím, šťastím, osobnou spokojnosťou a pohodou v kruhu svojich blízkych, priateľov a nás spolupracovníkov.

Kolektív Kliniky TaPCH JLF a MFN Martin

K životnému jubileu prof. MUDr. Ladislava Badalíka, DrSc.

V roku 2003 sa dožíva 65 rokov ďalší reprezentant biskupickej lekárskej školy prof. MUDr. Ladislav Badalík, DrSc. Rodák z Jacoviec pri Topoľčanoch, maturoval v Žiline a lekárske štúdium skončil na Karlovej univerzite v Prahe. Po promócii nastúpil do služieb OÚNZ v Trenčíne. Na základe vybraného konkurzu získal miesto asistenta na ILF v Bratislave. Od začiatku prejavoval záujem o problematiku tuberkulózy a v čase formovania tímu Štátnej výskumnej úlohy „Epidemiologická a klinická štúdia o tuberkulóze v Podunajskej oblasti“ bol ako epidemiológ prijatý do ÚTaRCH v Bratislave – Podunajských Biskupiciach.

Okrem zmienenej štúdie stál pri zrode takýchto projektov, akými boli: Výskum vedľajších účinkov thiacetazonu, Výskum intermitentnej terapie tuberkulózy, Multicentrická štúdia o rakovine pľúc, Surveillance tuberkulózy ako zoonózy na Slovensku a iné. Celkom obhájil 16 výskumných projektov. Jeho práce sa vyznačovali značným praktickým dosahom, tímovým charakterom práce a mimoriadnou vytrvalosťou (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Postupne sa uplatňoval aj ako koordinátor výskumu, a to ako tajomník Hlavnej odborovej komisie „Tuberkulóza“, neskôr ako zástupca koordinátora výskumnej úlohy Štátneho plánu technického rozvoja „Výskum ochorení dýchacích orgánov“. Neskôr sa stal tajomníkom Vedeckej rady ministerstva zdravotníctva, v ktorej pôsobil tri funkčné obdobia. Jeho vedecko-výskumná činnosť bola dôvo-



dom vymenovania za námestníka ministerky zdravotníctva pre vedu a výskum a neskôr za námestníka ministra zdravotníctva a sociálnych vecí. Dôstojne reprezentoval aj v medzinárodnej únii boja proti tbc a pľúcny chorobám v Paríži, pôsobil najprv ako tajomník komisie pre epidemiológiu, neskôr ako councillor zastupujúci Československo a neskôr Slovensko.

V roku 1978 habilitoval, v 1983 obhájil doktorát lekárskeho vied a v roku 1986 sa stal profesorom epidemiológie. Dosiaľ publikoval 375 prác. Pracoval ako krátkodobý konzultant SZO v Regionálnej úradovni SZO na Filipínach. V roku 1991 sa stal riaditeľom Školy verejného zdra-

voťníctva v Bratislave. V roku 2002 sa stal prodekanom pre vedecko-výskumnú činnosť na Fakulte verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity.

Prof. Badalík sa vždy brdo hlásil ku kolektívu NÚTaRCH v Bratislave Podunajských Biskupiciach, z ktorého vyšiel, bol mu verný a dôstojne ho reprezentoval na všetkých postoch, ktoré zastával.

Ako jeho učiteľ a spolucestovateľ po mnohých krajinách, želám tomuto výraznému reprezentantovi nášho pracoviska veľa síl a elánu do ďalšej práce.

Ad multos annos.

K. Víršik

Literatúra:

1. Badalík, L., Honzátková, Z., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Hanzlíková, M.: Surveillance of TB Caused by Mycobacterium Bovis in Slovakia. In: 2nd High Tatras International Health Symposium, Health Management, Organization, and Planning in Changing Eastern Europe. Štrbské Pleso, October, 16-18, 1992, Abstracts, p. 70.
2. Badalík, L., Honzátková, Z., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Hanzlíková, M., Paniaková, M.: Epidemiological Aspects of Tuberculosis Caused by Mycobacterium Bovis in Slovakia. In: Health Management, Organization, and Planning in Changing Eastern Europe. Editor: D. Salát, L. Badalík, S.B. Day, P.P. Gorbenko, V. Krčméry, Sympos International, New York, Bratislava, 1993, s. 252-258.
3. Badalík, L., Honzátková, Z., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Hanzlíková, M., Minichová, J.B.: Výskyt tuberkulózy vyvolanej Mycobacterium bovis na Slovensku v rokoch 1972 - 1992. Studia pneumol. et phtiseol., 55, 1995, č. 1, s. 26-30.
4. Badalík, L., Honzátková, Z., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Paniaková, M.: Surveillance of tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in Slovakia. The Journal of the Royal Society of Health, 115, No. 5, 1995, p. 310-313.
5. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriózy v Slovenskej republike. Rok 1987. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 9-22, ISBN 80-7148-007-X.
6. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriózy v Slovenskej republike. Rok 1988. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 25-37, ISBN 80-7148-007-X.
7. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriózy v Slovenskej republike. Rok 1989. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 41-53, ISBN 80-7148-007-X.
8. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriózy v Slovenskej republike. Rok 1990. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 57-70, ISBN 80-7148-007-X.

9. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriízy v Slovenskej republike. Rok 1991. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 73-85, ISBN 80-7148-007-X.
10. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriízy v Slovenskej republike. Rok 1992. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s.89-101, ISBN 80-7148-007-X.
11. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriízy v Slovenskej republike. Rok 1993. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 105-117, ISBN 80-7148-007-X.
12. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriízy v Slovenskej republike. Rok 1994. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 7-9, ISBN 80-7148-015-0.
13. Badalík, L., Krištúfek, P., Švejnchová, M., Kandráčová-Honzátková, Z., Hanzlíková, M.: Bovinná tuberkulóza a ostatné mykobakteriízy v Slovenskej republike. Rok 1995. In: Surveillance zoonóz. 1. vydanie, Štátna veterinárna správa SR, Bratislava, 1997, s. 23-35, ISBN 80-7148-015-0.
14. Badalík, L., Krištúfek, P., Honzátková, Z., Švejnchová, M., Melichárek, I.: Surveillance zoonóz: Tuberkulóza a ostatné mykobakteriízy, Slovenská republika 1997. 1. vyd. Bratislava: Štátna veterinárna správa SR, 1999. 26 s., ISBN 80-7148-030-4.
15. Badalík, L., Honzátková, Z., Krištúfek, P., Melichárek, I., Švejnchová, M.: Štatistické vyhodnotenie epidemiologickej a epizootologickej situácie na úseku tuberkulózy a ostatných mykobakteriízy v roku 1996 : 1. vyd. Bratislava: ÚZIS, 1999. In: Honzátková, Zuzana et al: Sekcia zdravotníckej štatistiky pri Spoločnosti sociálneho lekárstva SLS, Zborník č. 7, s. 72-83, ISBN - 80-967476-5-7.

LEGENDY ODBORU

Prof. MUDr. Anton Bajan, DrSc.

Náš odbor je pozoruhodný tým, že združuje viac medicínskych a dokonca aj nemedicínskych činností. Na jednej strane klasická klinická práca, diagnostika a liečba pľúcnych chorôb, na druhej strane vyhľadávanie tuberkulózných kontaktov v teréne, testovanie rizikových osôb pre možnosť latentnej infekcie, preventívne podávanie liekov, hlásna služba, a to vo všetkých vekových skupinách. Na vlastnej koži sme mali možnosť vychutnať široký záber pneumológie a ftizeológie v rámci atestácie. Osobnosť, ktorá nám pri postgraduálnej príprave otvárala všetky zákutia nášho odboru, sa volá profesor Bajan. Tichým, otcovským hlasom, občas sa pozrúc do svojich malých kartičiek, nás zasväcoval do klinických, epidemiologických, organizačno-metodických a celospoločenských aspektov našej práce a my sme boli pyšní, že sa z nás stávajú odborníci.

Profesor MUDr. Anton Bajan, DrSc., oslávil v minulom roku svoje trištvrtstoročie v dobrom zdraví a s nevyčerateľnou činorodosťou. Jeho povestná usilovnosť je zrejma už pri letnom pohľade na osobnú anamnézu. Narodil sa 4. 11. 1927 vo Veľkých Vozokanoch, stredoškolské štúdium absolvoval na gymnáziu v Zlatých Moravciach, kde maturoval v roku 1946. Lekársku fakultu UK v Bratislave skončil promóciou v r. 1951. Najskôr pracoval ako sekundárny lekár na infekčnom, internom, neurologickom a detskom oddelení KÚNZ Banská Bystrica, potom v rokoch 1955 až 1957 ako zástupca prednostu na detskom tbc oddelení Detskej fakultnej nemocnice v Bratislave. Od roku 1957 prešiel na Katedru tbc a pľúcnych chorôb SPAM (ILF) do Podunajských Biskupíc, v roku 1958 atestoval z odboru tuberkulóza a respiračné choroby (TaRCH) a odvtedy sa stal neodmysliteľnou súčasťou všetkého, čo sa udialo v našom

odbore. V roku 1963 obhájil kandidátsku prácu na LF UK v Bratislave na tému: Epidemiologický a klinický význam Mycobacterium bovis, v roku 1977 obhájil habilitačnú prácu s problematikou: Niektoré základné vyšetrenia pľúcnej funkcie vo vzťahu k anamnestickým a klinickým údajom chorých s chronickou bronchitídou, v roku 1982 obhájil doktorát vied na základe komplexného spracovania problematiky chronickej bronchitídy. Najskôr pracoval ako asistent, neskôr ako zástupca zakladajúceho vedúceho katedry TaRCH, profesora MUDr. Karola Virsika, DrSc., a potom dlhé roky ako vedúci tejto postgraduálnej katedry. V roku 1986 bol vymenovaný za profesora pre vnútorné choroby.

Vedecko-vzdelávacia činnosť profesora Bajana je mimoriadne bohatá. Od roku 1957 rozdával svoje vedomosti v rámci ILF nielen na Katedre tbc a pľúcnych chorôb, ale prednášal aj na iných katedrách pre odbory: infekčné, vnútorné choroby, geriatra, všeobecné lekárstvo, pracovné lekárstvo, posudkové lekárstvo, hygiena a epidemiológia. Na odborných fórach prezentoval viac ako 350 prednášok, z nich mnohé v zahraničí (Szeged, Leningrad, Kodaň, Budapešť, Berlín, Brusel, Sofia, Florencia, Helsinky, Tokio, Moskva, Zagreb). Publikoval viac ako 360 odborných prác, vyše 50 z nich v zahraničných odborných časopisoch (Nemecko, Rusko, Taliansko, Francúzsko, USA, Maďarsko, Bulharsko, Belgicko, Anglicko). V rámci Slovenskej lekárskej spoločnosti a Slovenskej pneumologicko-ftizeologickej spoločnosti bolo päť jeho publikácií ocenených ako najlepšia práca v roku vydania. Profesor Bajan je autorom dvoch samostatných monografií, ktoré vydalo vydavateľstvo Osveta. Sú to I. a II. vydanie „Bronchitis chronica“ a „Tuberkulóza“. V ďalších 17 knižných publikáciách bol spoluautorom.



V rokoch 1965 – 1998 pracoval profesor Bajan na Ministerstve zdravotníctva SR (MZSR) na úseku tbc a pľúcnych chorôb a infekčných chorôb. Od roku 1982 vykonával pätnásť rokov funkciu hlavného odborníka MZSR pre tbc a respiračné choroby. V Slovenskej pneumologicko-ftizeologickej spoločnosti bol až do roku 1998 aktívnym členom výboru. Od roku 1980 je členom redakčnej rady Slovenského lekára, členom redakčnej rady časopisu RESPIRO a počas celého vychádzania aj členom redakčnej rady časopisu RECIPE. Je čestným členom Slovenskej lekárskej spoločnosti, Slovenskej pneumologicko-ftizeologickej spoločnosti, Českej pneumologicko-ftizeologickej spoločnosti a členom Európskej respirologickej spoločnosti. V rokoch 1989 – 1999 bol členom pracovnej skupiny expertov WHO pre kontrolu a liečbu tuberkulózy krajín strednej a východnej Európy. V rámci vedecko-výskumnej činnosti sa zamerával predovšetkým na problematiku koncepcie a organizácie boja proti tuberkulóze z hľadiska celoštátneho i medzinárodného. O tom, že jeho práca bola mimoriadne úspešná, svedčia aj udeľené pocty: medaila Fínskeho zväzu proti tuberkulóze (1975); Cena Ministerstva zdravotníctva SR za organizačné a koncepčné vedenie boja

proti tbc, za manažment racionálnej a účinnej liečby a prevencie tbc v rámci vývojových zemí (WHO a Medzinárodná únia boja proti tbc) a za klinicko-epidemiologické sledovanie bovinnej formy mykobaktérií. Slovenská lekárska spoločnosť ocenila dlhoročné vedecko-vzdelávacie aktivity profesora Bajana pri rôznych príležitostiach a pri jeho jubileách postupne bronzovou, striebornou a zlatou medailou Jána Evangelistu Purkyně a Guothovou medailou.

Ako predseda atestačnej komisie pre odbor TarCH sa profesor Bajan podieľal na postgraduálnej výuke celej generácie pneumoftizeológov na Slovensku. Ako hlavný odborník bol tvorcom

konceptie, neúnavne kontroloval kvalitu práce v poliklinických a lôžkových zariadeniach nášho odboru. Nezabudnuteľné sú jeho diskusné sústredenia s pracovníkmi odboru, na ktorých sa riešili problémy terénnych pracovníkov. Významnou mierou sa ako školiteľ i ako posudzovateľ a oponent podieľal na výchove vedecko-pedagogických pracovníkov, kandidátov vied (CSc., PhD.), doktorov vied, docentov a profesorov v rámci lekárskeho fakult v Bratislave, Martine a v Košiciach.

Profesor Bajan je pre nás príkladom pre svoju húževnatosť a nesmiernu pracovitosť. Stále ho baví chodiť na vizity, čítať odbornú literatúru,

prednášať atestantom, počúvať a usmerňovať ich pri atestačných prednáškach alebo pri skúške. Popri všetkých činnostiach spolu s obetavou manželkou stihol vychovať štyri deti a teší sa z ôsmich vnúcat. Venuje sa svojej záhradke v Lakšárskej Novej Vsi, zbiera a popíja kvalitné čaje a nadovšetko rád má dobré knihy.

V mene jeho atestantov, ale aj všetkých, ktorí sa pohybovali okolo pneumológie a ftizeológie, dovoľujem si zaželať pánu profesorovi MUDr. Antonovi Bajanovi, DrSc., veľa zdravia a radosti v rodinnom a odbornom živote.

Peter Krištúfek

K životnému jubileu MUDr. Pavla Sameka

MUDr. Pavol Samek sa narodil 1. mája 1933 v Bratislave v rodine odborného lekára. Detské a školské roky prežil v Bratislave. V roku 1959 promoval na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. Po promócii nastúpil ako sekundárny lekár v Liečebni tuberkulózy v Novom Smokovci. V roku 1962 atestoval v odbore TarCH. V rokoch 1964 – 1966 pracoval ako zástupca primárky pľúcneho oddelenia OÚNZ Humenné. V roku 1966 atestoval z vnútorného lekárstva I. stupňa. V rokoch 1967 – 1997 vybudoval a viedol PO TarCH NsP Košice-Šaca. Po odchode do dôchodku pracoval v rokoch 1997 – 2001 na PO TarCH Košice-vidiek.

Zo svojej praxe publikoval tri originálne práce v časopise *Studia pneumologica et ftiseologica cecoslovaca*:

„Osamele žijúci muži ako riziková skupina pre výskyt novozistenej tuberkulózy pľúc a tbc recidív v podmienkach veľkého hutného závodu a hutných stavebných organizácií“ (1981, č. 5),

„Použitelnosť kontrolovanej intermitentnej liečby tuberkulózy v podmienkach dnešnej závodnej ambulancie starostlivosti“ (1983, č. 6),

„Depistáž chronickej bronchitídy v prašných prevádzkach hutníckeho podniku“ (1988, č. 9).

Aktívne sa podieľal na predatestačnej príprave viacerých košických pneumoftizeológov, ktorým ochotne odovzdával dlhoročné skúsenosti, vrátane demonštrácie bohatého rtg archívu, obsahujúceho snímky a abroagramy brudníka so špecifickými a nešpecifickými chorobami pľúc so zvláštnym zreteľom na diferenciálnu diagnózu.

Od začiatku existencie časopisu *Respiro* je jeho stálym prispievateľom. Jeho úsmevné príbehy sa stali populárnymi a jednými z najčítanejších rubrik tohto periodika. K pozícii aktívneho lekára pribudla pozícia čínorodého spisovateľa. Slovenská pneumologická a ftizeologická verejnosť objavila nový literárny talent.

Pri príležitosti životného jubilea veľa zdravia, neutíchajúceho elánu, znesiteľné podmienky na prácu a pevné zázemie v rodine a priateľoch želá

Redakcia časopisu **RESPIRO**

Nezničiteľný fantóm pani Mantouxovej

Je neuveriteľné, že fenomén pani Mantouxovej prežíva už viac ako štvrt storočia a dostal sa aj do prestížnych slovenských publikácií o tuberkulóze. Tuberkulínovú skúšku zaviedol pri všetkej emancipácii muž – Charles Mantoux (1877 – 1947), francúzsky dermatológ a skúška je pomenovaná po ňom.

Genézu mystifikácie vysvetľuje list Ústavu sér a očkovacích látok Praha z 30. 3. 1988:

Vážený pane doktore,

děkujeme Vám za dopis ze 14. 2. t. r., ve kterém jste nás upozornil na chybu v příbalovém letáku pro přípravek „Mantoux“,

Při prohlídce archívu jsme našli letáky starší 20 let, ve kterých je uváděno „tuberkulínová zkouška podle Mantoux“ což se užívalo až do roku 1974. Náhle v roce 1975 se objevili letáky, kde je „tuberkulínová zkouška podle Mantouxové“. Nenašli jsme nikoho, kdo by nám to dovedl vysvětlit, v dokumentaci také nic. Snad se někdo snažil francouzské jméno „Mantoux“ dát podle pravidel českého pravopisu do genitívu (podle „Mantouxové“) a tiskárna z toho udělala podle „Mantouxové“. Že to prošlo korektúrou je divné. A pak se to asi dál opísávalo z jednoho vydání do druhého.

Na chybu jsme upozornili našeho obalového technika, který ji napraví v příštím vydání příbalového letáku.

Děkujeme ještě jednou a jsme s pozdravem.

**Oborové normalizační středisko
Dr. Václav Mucha, vedoucí v. r.**

K ďalšiemu vydaniu príbalového letáka po roku 1989 už nedošlo. Dúfam, že pani Mantouxová na Slovensku nebude nesmrteľná a veci sa uvedú do správnej polohy.

Správy pre členov ERS

V septembri 2002 sa konal výročný kongres Európskej respirologickej spoločnosti v Stockholme. Na stretnutí národných delegátov sa schvaľovali navrhnuté zmeny v stanovách spoločnosti.

Reprezentanti jednotlivých krajín boli vyzvaní, aby využili možnosť navrhnuť tzv. hot topic – aktuálne témy, ktoré budú na výročnom kongrese vo Viedni zahŕňať aktuálne problémy v určitej oblasti a prednesú ich pozvaní prednášatelia. Máte nejaký návrh?

ERS ponúka krátkodobé a dlhodobé štipendia pre svojich členov v oblasti výskumu aj klinickej praxe. Termín pri-

hlášok je do 15. februára 2003. Využite túto možnosť, najmä mladšia generácia!

V prípade záujmu o účasť na ďalšom kongrese ERS je možnosť žiadať o sponzorstvo strieborné alebo bronzové, ktoré sa týka buď uhradenia registračného poplatku, alebo aj cestovných nákladov. Je dobré využiť ponúkanú podporu.

Časopisy vydávané ERS sú všetky dostupné on-line. Prihlásiť sa treba na webovej stránke pod svojim členským číslom.

Po dlhých preťahoch sa konečne vyriešili problémy s obnovením členstva u starých členov. Všetky poplatky sú uhradené a už by ste mali všetci mať

novú členskú kartu aj s číslom. Nakoľko SLS robí prevody členských poplatkov z VUB do ERS len vtedy, ak sa nazbierajú poplatky od viacerých členov, stáva sa, že spätná informácia z ERS mešká. V prípade záujmu o prihlášku do ERS pre nových členov nájdete prihlášku na stránke www.nutarch.sk.

Detailnejšie informácie nájdete na adrese www.ersnet.org.

MUDr. Klára Frecerová

Národný delegát SR pre ERS
e-mail: freceirova@nutarch.sk

Plán vedecko-vzdelávacích akcií SPFS na rok 2003

- I. Pullmanove dni** 18. – 20. 1. 2003, Helios, Štrbské Pleso.
Koordínátor: Doc. MUDr. Dušan Salát, CSc., Sanatorium Helios, 059 85 Štrbské Pleso, tel: 052 – 4413033 E-mail: salat@sinet.sk.
- ERS School Seminar: "The current status of BCG vaccination"** 28. – 30. 2003 Bratislava, Galbov Mlyn, Viničné.
Koordínátorka: MUDr. K. Frecerová, národná delegátka ERS, NÚTaRCH Krajinská 91, 825 56 Bratislava, odd. detskej TaRCH, tel.: 02 – 40251 155, fax: 02 – 452 43 622.
- Dni mladých pneumológov a ftizeológov** – 4. 4. 2003, Bratislava.
Aktuálne problémy ftizeológie a pneumológie.
Koordínátor: Doc. MUDr. Štefan Urban, CSc. Klinika pneumoftizeológie LF UK a FN, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, tel: 02 – 572 90 653, e-mail: stefan.urban@faneba.sk.
- Vedecko-vzdelávacia schôdza sestier pracujúcich v odbore TaRCH.** 12. 5. 2003, Bratislava. Pri príležitosti medzinárodného dňa sestier. Téma: Ošetrovatelstvo v odbore TaRCH a jeho ďalší rozvoj.
Koordínátor: Dr. Ladislav Hanus, tel.: 02 – 452 43 444, fax: 02 – 452 43 622.
- XV. Zoborský deň** 16. 5. 2003, Nitra, slávnostná vedecko-vzdelávacia schôdza (70. narodeniny prim. MUDr. F. Dvořáka) – Fyziológia a patológia dýchania, klinická biochémia, pneumológia.
Koordínátor: MUDr. Daniel Magula, CSc., tel.: 037 – 6513 133
- IX. Bardejovské dni pneumológov a ftizeológov** 28. – 30. 5. 2003, Bardejovské Kúpele. Témy: CHOCHP, Astma bronchiale, Tuberkulóza, Varia.
Koordínátorka: prim. MUDr. H. Leščišinová, tel: 054 – 4788385, 0903 449 450, fax: 054 – 474 4535, e-mail: lescisinova@zem.sk.
- XVI. Zoborský deň**, slávnostná vedecko-vzdelávacia schôdza pri príležitosti 55. výročia založenia VOÚ TaRCH Nitra-Zobor, 19. 6. 2003, Nitra-Zobor. Téma:
Varia Koordínátor: MUDr. Štefan Petříček, M. P. H., tel.: 037 – 6513 092, fax: 037 – 6513 092
- Tatranské pneumologické a pneumochirurgické dni** 4. – 6. 9. 2003, Vyšné Hágy. Témy: Tuberkulóza na prahu nového milénia, manažment infekcií dolných dýchacích ciest, pokroky v bronchológii, nové trendy v hrudníkovej chirurgii.
Koordínátor: Doc. MUDr. Ivan Solovič CSc., tel.: 052 – 4414 413, fax: 052 – 4497 715.
- II. Halákové dni**, 30. – 31. 10. 2003, Martin, Téma: Aktuality z diagnostiky v pneumológii.
Koordínátorka: Doc. MUDr. E. Rozborilová, CSc., Klinika TaPCH, JLF UK a MFN, Kollárova 2, 036 59 Martin, tel.: 043 – 4133 950, fax: 043 – 4133 950.
- XVI. Slovensko-poľské Vojtekove – Rudnikove dni detskej pneumoftizeológie a imunoalergológie** 2. – 4. 10. 2003, Rabka – Zdrój, Poľsko (organizuje poľská strana v spolupráci so Šrobárovým ústavom detskej TaRCH v Dolnom Smokovci).
Koordínátor: Dr. Med. Joachim Buchwald, IGCHP, Ul. Prof. J. Rudnika 3b, Rabka – Zdrój, POLSKA, tel: 0048 18 2676 060, fax: 0048 1826 76212, Kontaktná osoba: Mgr. Krystyna Szarawarska (adresu pozri vyššie). tel.: 0048 – 1826 76218, e-mail: kszarawarska@zpigichp.edu.pl
- XV. Bratislavské dni fyziológie a patológie dýchania**, 12. – 13. 12. 2003, Bratislava. Téma: Spánkové poruchy dýchania, Varia.
Koordínátor: Prof. MUDr. Rafael Redhammer, DrSc. Klinika pneumoftizeológie LF UK a FN Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, tel.: 02 – 5292 1527, 02 – 5296 4911, fax: 02 – 5292 1527
- I. Somnologické dni.** Organizuje sekcia spánkovej medicíny /SSM/ pri SPFS. 3. 10. – 4. 10. 2003, Bratislava.
Kontakt: MUDr. I. Mucska, Klinika TaPCH FN a LF UK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, tel.: 02 – 5729 0646, fax: 034 – 7722 100, e-mail: imrichmucska@post.sk.

Upozorňujeme Vás na zmenu termínu II. Halákových dní oproti pôvodnému plánu

Vedecko-vzdelávacie akcie ČPFS na rok 2003

22. – 26. 1. 2003	RAPL (Dny rinologie, alergologie, pneumologie a lázenství) , Karlova Studánka Kordinátor: Kolek	5. 6. 2003	Prosečnice – nemoci spojené s bronchiální obstrukcí Kordinátor: Bártů
7. 2. 2003	60 let plicního odd. v Motole , Praha Kordinátori: Marel, Skácel	5. – 7. 6. 2003	Setkání pneumologů Severních, Západních a Jižních Čech . Maxičky Kordinátori: Reiterer, Fišerová
21. – 22. 3. 2003	Luhačovické dny – s alergologickou spol. , Luhačovice Kordinátori: Hlobil, Vondra, Skříčková	19. – 20. 6. 2003	Mezistátní soustředění pneumologů Čech a Slovenska , Bratislava Kordinátori: Chovan a Zatloukal
28. – 29. 3. 2003	Česko-bavorské dny , Würzburg Kordinátori: Homolka, Kolek	11. – 12. 9. 2003	Tománkovy dny , Zlín Kordinátori: Kolek, Krynská
4. 4. 2003	Deň mladých pneumológov , Bratislava Kordinátori: Urban, Homolka	24. – 25. 10. 2003	XII. Moravsko-slezské dny , Ostrava Kordinátori: Roubec, Skříčková, Kolek
11.4. – 12. 4. 2003	Moravský medzikrajský seminár pre pneumológov v Jeseníkach Kordinátor: Kolek	7. 11. 2003	MEFA – Akutní pneumologie , Brno Kordinátor: Skříčková
25. – 26. 4. 2003	Hradecké dny Kordinátor: Salajka	21. 11. 2003 XI.	Pneumoonkologický den , Plzeň Kordinátori: Pešek, Skříčková, Salajka
30. – 31. 5. 2003	Astma, infekce, alergie , Litomyšl, Smetanov dom Kordinátor: Novák, Musil	12. 12. 2003	Kazuistiky , Praha Kordinátori: Homolka, Musil

**Katedra tuberkulózy a pľúcnych chorôb Slovenskej zdravotníckej univerzity
Krajinská 91, 825 56 Bratislava, tel: 02/4025 1332, 4025 1632, fax 02/4552 5462**

Tematický plán školiacich akcií 2003/2004

Kurzy:

- TK – Škola CHOCHP
- TK – Novinky vo ftizeológii
- TK – Nové pohľady na difúzne intersticiálne choroby pľúc
- TK – Novinky v pneumoonkológii

Školiace miesta:

- ŠM pred KA z tbc a respiračných chorôb
- ŠM v bronchológii a cytodiagnostike respiračných ochorení
- ŠM súčasné problémy v liečbe tbc
- ŠM vo funkčnej diagnostike pľúc
- ŠM v bronchológii
- ŠM dispenzarizácia a kalmetizácia v odbore TarCh (SZP)
- ŠM vo funkčnej diagnostike pľúc (SZP)

Bratislava, 16. 09. 2003

Bratislava, 18. 11. 2003

Bratislava, 16. 02. 2004

Bratislava, 03. 05. 2004

Bratislava, 22. 09. – 07. 11. 2003, 08. 03. – 23. 04. 2004

Bratislava, 03. 11. – 28. 11. 2003, 26. 04. – 21. 05. 2004

Vyšné Hágy, 06. – 10. 10. 2003, 08. – 12. 03. 2004

Martin, 09. 02. – 20. 02. 2004

Martin, 08. 03. – 19. 03. 2004

Bratislava, 01. – 12. 12. 2003, 31. 05. – 11. 06. 2004

Martin, 17. 05. – 21. 05. 2004

Poznámka: Termíny školiacich akcií odporúčame overiť si v Tematickom pláne šk. akcií SZU na šk. rok 2003/2004.

Pokyny pre prispievateľov

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

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

Nevyžiadané rukopisy sa nevracajú.

SPRACOVANIE RUKOPISU

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

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

NÁLEŽITOSTI

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

TEXT

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

VZOR

Časopisecká publikácia:

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

MONOGRAFIA

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

KAPITOLA V KNIHE

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

DOKUMENTÁCIA (PRÍLOHY)

Obrázky:

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

Grafy:

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

Tabuľky:

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

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

Príspevky zasielajte na adresu:

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

1. INFORMÁCIA

**Psychiatrická nemocnica Philippa Pinela Pezinok v spolupráci
s Psychiatrickou spoločnosťou SLS
a Slovenskou psychoterapeutickou spoločnosťou**

organizujú konferenciu na tému:

Psychosomatika v teórii a praxi

Termín: 5. – 7. júna 2003

Miesto konania: Kultúrne centrum mesta Pezinok

Pinelova nemocnica v Pezinku už tradične organizuje medzi psychiatrickými zjazdmi konferencie s aktuálnymi interdisciplinárnymi témami. Tentokrát venujeme pozornosť teoretickým a najmä klinickým aspektom psychosomatickej a behaviorálnej medicíny a liečbe psychosomatických porúch. Preto oslovujeme aj odborníkov mimo psychiatrickej a psychologickéj praxe, ako aj kolegov z okolitých krajín a vopred vítame záujem všetkých účastníkov, ktorých táto téma zaujíma.

MUDr. Pavel Černák,
riaditeľ Pinelovej nemocnice
hlavný odborník MZ SR pre psychiatriu

P r i h l á š k a

Konferencia – Psychosomatika Pezinok, 5. – 7. júna 2003

Priezvisko, meno, titul:

Kontaktná adresa:

Telefón, fax:

e-mail:

Účasť: aktívna – pasívna (zakrúžkovať)

Názov prednášky (uviesť aj spoluautorov):

Mám záujem o ubytovanie: v nemocnici – v hotelovom zariadení (zakrúžkovať)

Rezervácia ubytovania: zo 4. 6. na 5. 6. áno – nie
5. 6. na 6. 6. áno – nie
6. 6. na 7. 6. áno – nie

Presnejšie informácie o ubytovaní, doprave a pod. budú uvedené v programe.

Prosíme každého prihláseného účastníka, aby prihlášku odoslal najneskôr do 30. 4. 2003 na adresu:

Sekretariát Pinelovej nemocnice, Malacká 63, 902 18 Pezinok
tel.: 033/6482 101, fax: 033/6413 280
e-mail: belkova@pnpp.sk