

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání

Číslo 3

Ročník 17

2020



O mělnickém víně a svobodném dechu

Editorial

Mělník má pro mne kouzlo, tajemství, noblesu a vášeň. Desítky let jsem k němu přitahován silou mocností blízkou lásce. Stojím-li na ostrohu nad soutokem Labe a Vltavy, cítím energii, kterou mohutné toky dorážejí na město. Procházím-li ulicemi, vnímám odkaz českých královen, jimž město tradičně patřovalo. Stejnou přitažlivostí na mne působí mělnické víno. Patří k městu, doplňuje jeho kulturu, tradici i ducha. Koneckonců v Mělníku se víno pěstuje od 9. století. Dnes je ve městě a okolí hned několik dobrých vinařství a vína z Mělníka se dnes opět dají s chutí a bez obav pít.



U vody v podhradí sídlí vinařství paní Bettiny Lobkowicz. Majitelka je energická a nesmírně noblesní dáma původem ze švýcarské vinařské rodiny, do čehož mi samozřejmě nic není, a umí ve svém vinařství udělat víno vynikající kvality – do čehož mi rozhodně už něco je. Protože její víno rád piju. Už jsem ve věku a stavu, kdy vím, co ve víně hledám a v jakém víně to najdu. Marketing vinařů tak pro mne není příliš důležitý.

Paní Bettina Lobkowicz ale ani tuto stránku nezanedbala. Má krásné logo, vstřícné internetové stránky, pěkné reklamní předměty, smysluplnou cenovou politiku, slevy ve správný čas. Myslela na každý detail.

Paní Bettina má také nejhorší prodavačky na světě. Už řadu let. Dělalí svou práci s velkou nechutí a nikdy jsem nepochopil, proč v ní zůstávají. Pokaždé, když jedu do Mělníka, stavím se ve vinařství a koupím si víno. Vždy se překonám, vydržím to a navzdory jim si nějakou tu lahvičku či bedničku vína koupím. To víno za to stojí.

Před několika lety jsem absolvoval masérský kurz. Dostal jsem jej darem a byl to pro mne zážitek. Školil jsem se spolu s jednou milou dámou, která po dvou desítkách let práce v korporátním byznysu, ve kterém se dopracovala poměrně vysoké pozice (a platu), změnila zcela svůj život a začala si na živobytí vydělávat masážemi a dechovou rehabilitací. Peníze má skrovné a práce mnoho. Ale spokojenost a vděk klientů jí vše vynahrazují více než bohatě. Prohlásila, že až po této změně byla schopna se – po řadě let – volně a svobodně nadechnout. Přestala se bát života i budoucnosti, odložila těžké břemeno strachu a začala volně dýchat.

Neznám větší svobodu než možnost se volně nadechnout.

S přáním krásného podzimu

Karel Vizner

šéfredaktor

Obsah

Editorial

O mělnickém víně a svobodném dechu Of wine and free breath	1
---	---

Petra Sehnalová

Difuzní alveolární hemoragie: komplikace léčby thiamazolem Diffuse alveolar haemorrhage: a complication of thiamazole therapy	9
--	---

Anotace / Annotation

Ján Breza, Marián Bernadič, Želmíra Mácová História slovenskej lekárskej spoločnosti	12
---	----

Zpráva z konference

V. kongres České pneumologické a ftizeologické společnosti 9.–10. října 2020, letos virtuálně <i>Conference report</i> 5th Congress of the Czech Pneumological and Phthiseological Society 9-10 October 2020, this year online	13
---	----

Jiří Kufa, Petr Jakubec, Jaromír Zatloukal

Respirační selhání po řezání kovů oxy-acetylenem Respiratory failure after oxy-acetylene metal cutting	19
---	----

Vladimír Bartoš

Intravaskulární papilární endotelová hyperplázie (Massonov tumor) v sliznici ústnej dutiny Intravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson's tumour) of the oral mucosa	24
--	----

<i>Aktualita z klinických studií</i>	
Spiolto Respimat a jeho místo v managementu CHOPN	
Stručný souhrn programu klinických studií TOVITO – 2. část	
<i>News from clinical studies</i>	
Spiolto Respimat and its place in COPD management	
Brief summary of the TOVITO clinical studies program – part 2	27
<i>Aktualita z klinických studií</i>	
Nazální hyperreaktivita pod drobnohledem	
Post hoc analýza studií s Dymistinem ve vztahu k nazální hyperreaktivě	
<i>News from clinical studies</i>	
Nasal hyper-reactivity under the microscope	
Post hoc analysis of studies with Dymistin in relation to nasal hyper-reactivity	31
Jiří Kufa, Petr Jakubec, Johana Šrámková-Kojecká, Dagmar Dohnalová, Martin Morong	
Mortui vivos docent	32
<i>Aktualita z klinických studií</i>	
Nintedanib ve studii SENSCIS	
<i>News from clinical studies</i>	
Nintedanib in the SENSCIS study	38
Alena Vlachová, Simona Tazbirková, Libor Fila	
Obtížně léčitelné astma je opravdu obtížně léčitelné	
Difficult-to-treat asthma is really difficult to treat	41
<i>Aktualita z klinických studií</i>	
Oralair u dětí s rinokonjunktivitidou	
Data z reálné klinické praxe potvrzují výsledky randomizovaných klinických studií	
<i>News from clinical studies</i>	
Oralair in children with rhino-conjunctivitis	
Data from real clinical practice confirm the results of randomized clinical studies	44

Aktualita z klinických studií

**ITULAZAX – SLIT v léčbě alergické rinokonjunktivitidy způsobené pyly stromů
ze skupiny břízovitých**

News from clinical studies

ITULAZAX - SLIT in the treatment of allergic rhino-conjunctivitis caused by birch pollen 47

Novinka

Energair Breezhaler – nová trojkombinace k léčbě astmatu

News

Energair Breezhaler - a new triple combination for the treatment of asthma 48

Kapitoly z histórie / Chapters from history

Peter Vyšehradský

Ivan Hálek 50

Upoutávka

60. otologický den

Invitation

60th Otological Day 52

Difuzní alveolární hemoragie: komplikace léčby thiamazolem

Petra Sehnalová

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Difuzní alveolární hemoragie (DAH) je klinický syndrom charakterizovaný difuzním poškozením plicní mikrocirkulace, vedoucím ke krvácení do alveolů a periferních dýchacích cest. Na polékovou příčinu DAH je třeba pomyslet při vyloučení ostatních možných příčin – infekce, systémových vaskulitid, traumatu a poruchy koagulace. Difuzní alveolární hemoragie může být komplikací tyreostatické léčby. Kazuistika prezentuje vzácnou příčinu hemoptýzy u 47leté pacientky léčené pro tyreotoxikózu thiamazolem (methimazolem). Bronchoskopické vyšetření u pacientky prokázalo difuzní alveolární hemoragii. Příčinou byl pneumotoxický vliv thiamazolu bez průkazu ANCA pozitivní vaskulitidy. Vysazení thiamazolu a systémová kortikoterapie vedly k úplnému uzdravení pacientky. Jako definitivní řešení tyreotoxikózy byla pacientce provedena totální tyreoidektomie.

Summary

Diffuse alveolar haemorrhage: a complication of thiamazole therapy

Diffuse alveolar haemorrhage (DAH) is a clinical syndrome characterized by diffuse damage to lung microcirculation causing blood to accumulate in alveoli and peripheral airways. Drug-induced DAH should be considered if other causes, such as infection, systemic vasculitis, trauma and coagulation disorders, are ruled out. Antithyroid drugs may induce DAH. The case report presents a rare aetiology of haemoptysis in a 47-year-old female treated for hyperthyroidism with thiamazole (methimazole). Bronchoscopy revealed diffuse alveolar haemorrhage due to pneumotoxic effect of thiamazole with no evidence of ANCA positivity. Thiamazole discontinuation and treatment with steroids led to complete recovery. Total thyroidectomy was performed as a definitive treatment for hyperthyroidism.

Klíčová slova

- ANCA negativní vaskulitida
- bronchoalveolární laváž
- difuzní alveolární hemoragie
- thiamazol
- methimazol

Keywords

- ANCA negative vasculitis
- bronchoalveolar lavage
- diffuse alveolar haemorrhage
- thiamazole
- methimazole

Úvod

Graves-Basedowova nemoc (GB) je nejčastější příčinou tyreotoxikózy s prevalencí 0,5–2 %, maximum manifestace je u žen mezi 20–49 lety a 60–69 lety a poměr ženy/muži je 10 : 1.¹ Základním krokem v léčbě je nasazení tyreostatik: thiamazol (synonymum methimazol je používáno v anglické literatuře) nebo propylthiouracil, dříve carbimazol. K vzácným nežádoucím účinkům této léčby patří difuzní alveolární hemoragie (DAH). První zmínka v literatuře o DAH a tyreostatické léčbě je z roku 1993.²

DAH je klinický syndrom charakterizovaný difuzním poškozením plicních kapilár, arteriol a venul, vedoucím ke krvácení do alveolů a periferních dýchacích cest. Pro diagnostiku je zásadní bronchoskopie s vyšetřením bronchoalveolární laváže s charakteristickým nálezem progresivního hemoragického zbarvení v po sobě následujících podílech bronchoalveolární lavážní tekutiny.³ Mezi hlavní symptomy patří dušnost, kašel, teploty a hemoptýza. Hemoptýza může chybět až v třetině

případů, přesto může docházet k významné anemizaci. Nemocný je ohrožen rozvojem respirační insuficience. V radiologickém obraze dominují difuzní plicní infiltráty.^{4,5}

U většiny DAH po tyreostatiku se prokáže ANCA asociovaná vaskulitida. Uvádím raritní kazuistiku DAH a ANCA negativní vaskulitidy po dlouhodobé léčbě thiamazolem (methimazolem).

Kazuistika

47letá pacientka, nekuřačka, s recidivující tachyfibrilací síní po opakovaných neúspěšných elektrických kardioverzích, na antikoagulační terapii warfarinem, antiarytmické léčbě metoprololem a propafenonem, s Graves-Basedowovou tyreotoxikózou s opakovanými relapsy onemocnění, byla přijata na interní oddělení pro hemoptýzu. Pro tyreotoxikózu byla pacientka dispenzarizována a léčena na jiných pracovištích, celková doba léčby thiamazolem byla při přijetí cca 5 let, 6 týdnů před při-

VON BASEDOW KARL ADOLPH (1799–1854) – německý lékař. Vystudoval na univerzitě v Halle, později praktikoval medicínu v Merseburgu. S jeho jménem je spojeno tyreotoxické koma (B. koma), Basedowův oční syndrom a nemoc charakterizovaná „merseburskou triádou“ – hypertyroidismem, strumou, exoftalmem, tedy choroba, kterou Georg Hirsch nazval Basedowovou nemocí a kterou dnes známe spíše pod jménem Graves- Basedowova choroba. (zdroj informací: archiv redakce)

GRAVES ROBERT JAMES (1797–1853) – irský lékař. Společně J. M. Turnerem (známým malířem) procestoval Evropu, při čemž uplatnil mj. svůj velký talent pro cizí jazyky. Vystudoval medicínu v Dublinu, kde v pozdějších letech zastával řadu významných lékařských i pedagogických funkcí. Jednou z jeho aktivit bylo např. editování (společně s R. Kanem) Dublin Journal of Medical and Chemical Science. (zdroj informací: archiv redakce)

jetím byla dávka thiamazolu navýšena z 10 mg/den na 30 mg/den. Pacientka měla dále v anamnéze operaci prsu pro karcinom, následovanou chemoradioterapií a hormonální léčbou anastrozolem.

Při příjmu udávala dva týdny kašel, týden malou hemoptýzu, bez bolestí na hrudníku či dušnosti. Vstupně byla ventilačně i oběhově stabilní, měla mírný exoftalmus a hmatnou strumu, ostatní fyzikální nález byl v mezích normy.

Laboratorně byla zjištěna suprese tyreotropního hormonu (TSH) a hraničně snížená hladina volného tyroxinu (fT4) odpovídající tyreotoxikóze korigované tyreostatickou léčbou. Dále měla pacientka mírně zvýšenou sedimentaci (33/56) a hodnota CRP byla 11,5 mg/l. Ostatní laboratorní nálezy (renální funkce, vyšetření moči chemicky a vyšetření močového sedimentu, proteinurie, krevní obraz a D-dimery) byly v normě. Koagulační parametr INR 2,09 odpovídal účinné léčbě warfarinem.

Ambulantně byl pacientce proveden skiagram hrudníku s nálezem mnohočetných neostře ohraničených skvrnitých zastínění (obr. 1). Při přijetí k hospitalizaci bylo doplněno CT

Obr. 1: RTG nález mnohočetných neostře ohraničených skvrnitých zastínění při DAH

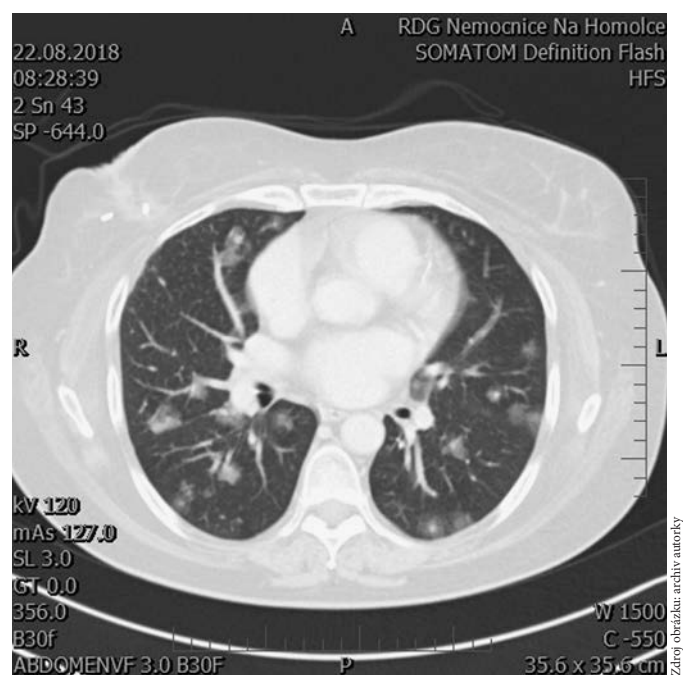


hrudníku, které potvrdilo mnohočetné infiltráty alveolárního charakteru v plicním parenchymu (obr. 2). Následovalo bronchoskopické vyšetření s nálezem difúzního endobronchiálního krvácení (obr. 3), provedená bronchoalveolární laváž měla pro DAH charakteristický nález progresivního hemoragického zbarvení v po sobě následujících podílech bronchoalveolární lavážní tekutiny (v diferenciálním rozpočtu bronchoalveolární laváže bylo nalezeno 74 % makrofágů, 15 % neutrofilních granulocytů, 1 % eozinofilních granulocytů, 10 % lymfocytů, dále velké množství siderofágů na hemoragickém pozadí). Cytologický nález byl benigní (PAP II). Při přijetí byl taktéž proveden imunologický screening se zaměřením na diagnostiku systémových vaskulitid.

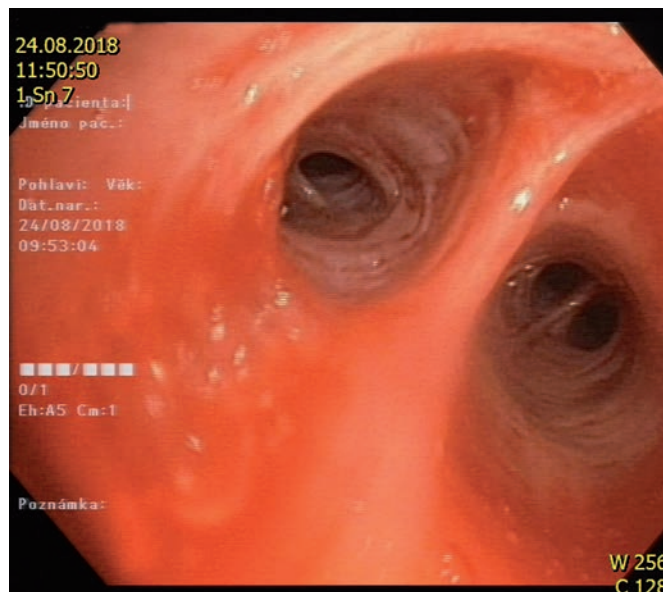
Vstupně byla pacientce vysazena antikoagulace, podávána hemostyptika a venotonikum. Pro možnou infekční příčinu byla zahájena empirická antibiotická léčba klarithromycinem. Mírná hemoptýza pokračovala i na zavedené terapii a po normalizaci koagulačních parametrů. Pro suspekci na možný pneumotoxický účinek byla ukončena léčba thiamazolem. Zároveň byla zahájena systémová kortikoterapie v úvodní denní dávce 0,5 mg prednisonu/kg t. hm. Při této léčbě hemoptýza postupně zcela odezněla. Kontrolní CT vyšetření hrudníku v odstupu čtyř týdnů ukázalo jasnou regresi plicních infiltrátů. Výsledky provedených vyšetření neprokázaly infekční příčinu. Nespecifická i specifická kultivace a mykologické vyšetření bronchoalveolární laváže bylo negativní. Klinický obraz ani provedená imunologická vyšetření nesvědčila pro systémovou vaskulitidu, panel autoprotilátek (ANA, dsDNA, ANCA, anti-GBM) byl negativní.

Po vysazení tyreostatické léčby se stav pacientky komplikoval recidivujícími paroxysmy tachyfibrilace síní. S ohledem na anamnézu opakovaných relapsů Graves- Basedowovy tyreoto-

Obr. 2: CT nález mnohočetných infiltrátů alveolárního charakteru při DAH



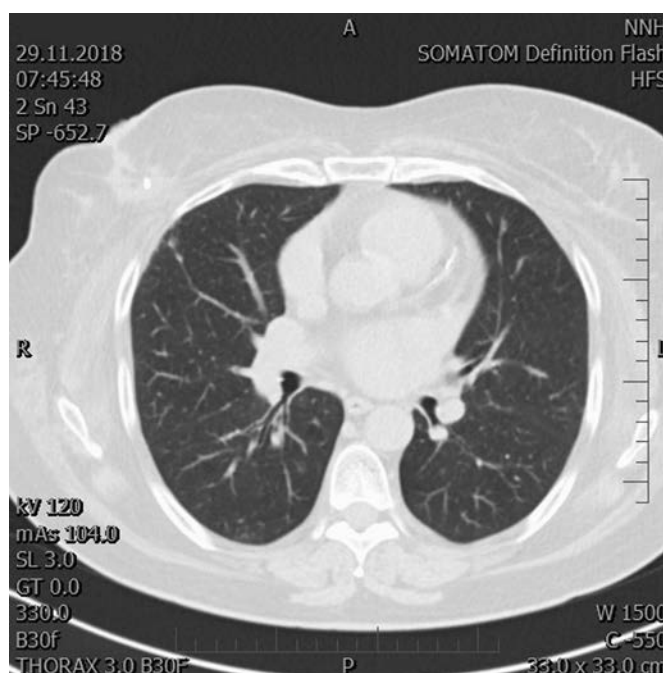
Obr. 3: Bronchoskopický nález difuzního endobronchiálního krvácení při DAH



xikózy, kontraindikaci antikoagulace a neuspokojivou rate-control fibrilace síní jsme časně přistoupili k provedení totální tyreoidektomie. Operační výkon proběhl bez komplikací. Histologické vyšetření prokázalo toxickou strumu s výraznou chronickou produktivní tyreoiditidou. Po výkonu jsme zahájili substituční terapii levothyroxinem a pacientka byla dimitována ve stabilizovaném stavu, bez hemoptýzy, do ambulantní péče.

Další klinický vývoj byl příznivý, při ambulantních kontrolách pacientka neudávala žádné subjektivní obtíže a byla nadále bez hemoptýzy, trval klidný sinusový rytmus, systémová kor-

Obr. 4: Kontrolní CT za dva měsíce po propuštění s úplnou regresí plicních infiltrátů



tikoterapie byla postupně detrahoována a po osmi týdnech vysazena. Kontrolní CT vyšetření plic v odstupu dvou měsíců od propuštění potvrdilo úplnou regresi plicních infiltrátů (obr. 4). Pacientka byla klinicky i laboratorně euthyroidní při substituci 75 µg levothyroxinu/den.

Diskuse

K vzácným nežádoucím účinkům tyreostatické léčby patří vaskulitida. Ve většině případů se jedná o ANCA asociovanou vaskulitidu a častěji je tato komplikace evidována při léčbě propylthiouracilem.⁶ Dosud byly publikovány jen čtyři případy ANCA negativní vaskulitidy při léčbě thiamazolem (methimazolem). Ve dvou případech se pacienti prezentovali difuzní alveolární hemoragií^{7,8}, v jednom případě měl pacient kožní projevy vaskulitidy⁹ a v jednom případě se jednalo o nefritidu¹⁰.

Pro možnou polékovou etiologii DAH u naší pacientky svědčila časová souvislost symptomů a léčby thiamazolem při vyloučení jiné možné příčiny. U ostatních pacientkou užívaných léků nebyly nežádoucí účinky charakteru DAH dosud evidovány.¹¹ Suspekci na polékovou příčinu dále podpořilo následné úplné uzdravení pacientky po vysazení thiamazolu a terapii systémovými kortikoidy. V léčbě tyreotoxikózy jsme s ohledem na opakované relapsy zvolili totální tyreoidektomii jako definitivní řešení.

Z dostupných poznatků lze nicméně usuzovat, že nejen vysazení, ale i změna tyreostatika je možnou variantou léčby, neboť zkřížená reaktivita v rozvoji vaskulitidy po thiamazolu a propylthiouracilu nebyla popsána, i když tyto léčivé látky mají podobnou chemickou strukturu.⁹ Dále z publikovaných zkušeností vyplývá, že při lehkém průběhu DAH nemusí být kortikoterapie nezbytná. Arai et al. prezentovali případ, kdy došlo k uzdravení pacienta po vysazení tyreostatika bez nutnosti léčby kortikoidy. Avšak při těžším průběhu DAH s hypoxemií byla pacientům kortikoterapie podávána vždy.¹²

Závěr

Na polékovou příčinu DAH je třeba pomýšlet při vyloučení ostatních možných příčin – infekce, systémových vaskulitid, traumatu a poruchy koagulace. DAH může být vzácnou komplikací tyreostatické léčby. Častěji byla tato komplikace dokumentována při léčbě propylthiouracilem, ale bylo publikováno i několik případů DAH při léčbě thiamazolem, většinou asociovaných s ANCA pozitivní vaskulitidou. U naší pacientky se jednalo o vzácný případ DAH po thiamazolu bez průkazu ANCA protilátek. Vysazení tyreostatické léčby a systémová kortikoterapie měly u naší pacientky dobrý léčebný efekt, nicméně vzhledem k malému počtu publikovaných případů zatím chybí jednoznačné doporučení.

Literatura

1. Vanderpump, M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 99: 39–51, 2011.
2. Dolman, K. M., Gans, R. O., Vervaet, T. J. et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 342, 8872: 651–652, 1993.

3. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2014. (s. 301–302)
4. Kašák, V., Koblížek, V. Naléhavé stavy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2009. (s. 46–59).
5. Schwarz, M. I. The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. UpToDate, 2020. (online: www.uptodate.com/contents/the-diffuse-alveolar-hemorrhage-syndromes) [cit. 17. 4. 2020]
6. Lau, E. Y. F., So, S. Y., Chan, E. et al. Methimazole-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated diffuse alveolar haemorrhage in a Chinese woman with Graves' disease Hong Kong Med J 15, 3: 209–212, 2009.
7. Vignes, J., Khosravi, M. A unique case of diffuse alveolar hemorrhage associated with methimazole use. CHEST 150, Supl. 4: 520A, 2016.
8. Bhat, N. Diffuse alveolar hemorrhage: A rare complication of methimazole therapy. Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences 6, 6: 32–33, 2019.
9. Kanat, M., Goksugur, N., Parlak, A. H. A case of methimazole induced leukocytoclastic vasculitis. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 4: 125–127, 2005. (online: www.turkjem.org/uploads/pdf/9-4-0_125-127.pdf)
10. Guo, H., Levitt, D., Munir, K. M. et al. Non-anti-neutrophil anti-cytoplasmic antibodies associated methimazole-induced nephritis. Journal of Endocrinology and Metabolism 8, 2–3: 47–51, 2018.
11. Camus, P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website (online: www.pneumotox.com) [cit. 17. 4. 2020]
12. Arai, N., Nemoto, K., Oh-Ishi, S. et al. Methimazole-induced ANCA-associated vasculitis with diffuse alveolar haemorrhage. Respirol Case Rep 6, 5: e00315, 2018.

MUDR. PETRA SEHNALOVÁ
 Interní oddělení Nemocnice Na Homolce
 Roentgenova 2
 150 30 Praha
 e-mail: petra.sehnalova@homolka.cz

anotace

Ján Breza, Marián Bernadič, Želmíra Mácová

História slovenskej lekárskej spoločnosti



Slovenská lekárska spoločnosť (SLS) oslavila v roce 2019 pústoletí své samostatné existence. Navázala na předchozí činnost v rámci Československé lekárske společnosti Jana Evangelisty Purkyně, součástí které byla až do rozdělení Československé federativní republiky. Spolu s Českou lékařskou společností se stala členem významných mezinárodních institucí a partnerských organizací.

U příležitosti 50. výročí vzniku SLS a 70. výročí založení Československé lekárske společnosti J. E. Purkyně vyšla obsáhlá publikace autorů Dr.h.c. prof. MUDr. Jána Brezy, DrSc., MHA, MPH, prof. MUDr. Mariána Bernadiče, CSc., a PhDr. Želmíry Mácové, MPH – *História slovenskej lekárskej spoločnosti*. Autoři (editoři) zpracovali podklady získané z archivu SLS a dále podklady dodané jednotlivými odbornými společnostmi, jejich sekcemi, spolky lékařů a spolky farmaceutů a přidružených členů SLS, jimž jsou věnovány jednotlivé kapitoly. Vytvořili koncept, který představuje život a práci SLS od jejího vzniku po současnost. Poprvé jsou zařazeny do jedné knižní publikace všechny organizační složky SLS.

Publikace je doplněna mnoha ilustračními fotografiemi a přílohami.

Vydala: Slovenská lekárska spoločnosť, občianske združenie, Bratislava, 2019, ISBN: 978-80-89305-54-4, 464 stran
Publikace je volně ke stažení na www.sls.sk

V. kongres České pneumologické a ftizeologické společnosti

9.–10. října 2020, letos virtuálně

Vládní opatření s nastupujícím podzimem přinesla v případě lékařských kongresů nutnost změnit jejich podobu na virtuální. Spolu s odloženými Hradeckými pneumologickými dny letošní V. kongres České pneumologické a ftizeologické společnosti reprezentoval také XXVIII. moravskoslezské pneumologické dny. Nová podoba neumožňuje osobní setkání posluchačů ani společenské aktivity a osobní diskuse, nicméně pro většinu účastníků i přednášejících jistě přinesla tato podoba konference zcela novou zkušenost. Program byl v letošním roce z pochopitelných důvodů o něco kratší, přednášky byly zčásti přenášeny živě z konferenčního sálu v Brně, zčásti vysílány ze záznamů natočených v předstihu. Nicméně o možnost klást dotazy posluchači nepřišli. Organizátoři konference slibují, že v dohledné době budou záznamy většiny přednášek dostupné na internetu. Těší mne, že naše nakladatelství mohlo být prostřednictvím časopisu Kazuistiky v alergologii a pneumologii jedním z mediálních partnerů této spojené konference.

Mezi tématy kongresu pochopitelně nemohla chybět aktuální problematika covid-19. Vzhledem k tomu, že první atypické pneumonie způsobené novými koronaviry typu SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) se

začaly v Číně objevovat již v prosinci loňského roku a také proto, že s infekcí tímto virem a nemocí jím způsobenou (covid-19) získala zkušenost i evropská medicína, je k dispozici dostatek informací, o kterých bylo možno na konferenci diskutovat.

Některé osoby infikované virem SARS-CoV-2 rozvinou příznaky covid-19. Onemocnění se projevuje jako jiné virózy, převážně kašlem, horečkami, únavou a dušností, někdy i gastrointestinálními a kardiologickými příznaky. Nápadným rysem je lymfopenie a ztráta čichu a chuti. Kromě seniorů s komorbiditami jsou závažným projevem onemocnění častěji postiženi muži středního věku ve špatném metabolickém stavu a rizikovým faktorem pro závažný průběh onemocnění je i cukrovka, hypertenze a zejména obezita.

Jedním z hlavních míst účinku tohoto viru jsou plíce. Mimo vlastní poškození pneumocytů má svůj podíl nejspíše i interference viru s metabolismem porfyrinů (a uvolnění volného železa do plicní tkáně) a ovlivnění vazby kyslíku na hem. Zřejmě tento rys patogeneze nemoci způsobuje oproti chřipce častější a závažnější postižení plic se závažnou a často náhle vzniklou hypoxemií. Také je častěji přítomen hyperkoagulační stav, který může vyústit až do závažného obrazu ischemických či trombo-

Prezidentka kongresu prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

V. KONGRES ČESKÉ PNEUMOLOGICKÉ A FTIZEOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

XXVIII. moravskoslezské pneumologické dny
XXIV. hradecké pneumologické dny



COVID-19-TN- druhá vlna

Ke dni 8.10.2020 v TN 58 pacientů s COVID-19

- Oddělení ARO 4 (1x ECMO)
- JIP 7
- Oddělení akutní péče 28
 - Těžší pacienti 15
 - Lehčí pacienti 13
- Oddělení následné péče 19
- Z toho 3 děti

• Od začátku pandemie 250

Léčba druhá vlna

- Remdesivir 22
- Favipiravir 1
- Konvalescentní plasma 2
- O2- nosní brýle, polomaska, HFNO
- ARO UPV 4

Martina Vašáková

Partneři kongresu
Mediační partner

acta medicinae
farmakoterapie



Přidejte se na
slido.com
#Pneumo2020

V. KONGRES ČESKÉ PNEUMOLOGICKÉ A FTIZEOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI XXVIII. moravskoslezské pneumologické dny XXIV. hradecké pneumologické dny

embolických komplikací. V klinickém a radiologickém obrazu onemocnění dominují obrazy opacit mléčného skla a konsolidace, které jsou patrné zejména v zobrazení HRCT. Definitivní diagnózu nám pak dá pozitivita výtěru z nosu, případně bronchoalveolární laváže na SARS-CoV-2 virus. Imunologické testy, zejména tzv. IgG a IgM rapid testy bohužel nejsou příliš spolehlivé, mají jak nízkou senzitivitu, tak i specifitu. Větší výpovědní hodnotu mají testy metodou ELISA, které dosahují senzitivity téměř 100 %.

Zpočátku byly pacientům s touto nemocí nasazovány vesměs léky neodzkoušené, pouze s předpokládaným ať už antivirovým, nebo imunomodulačním efektem. Aktuálně se u nemocných s covid-19 a těžkým průběhem onemocnění uplatňuje remdesivir, případně favipiravir (mají efekt zejména u pacientů s rychlým nástupem účinku, kteří ještě nepotřebují umělou plicní ventilaci). V léčbě jsou používány také kortikosteroidy, které mají zmírňovat pneumonitidu a následný rozvoj fibrózy. Farmakoterapie však vyžaduje potvrzení v klinických studiích. Postupy intenzivní medicíny zahrnují pochopitelně také umělou ventilaci s využitím pronační polohy, případně léčbu vysokoprůtokovým kyslíkem.

Velmi zajímavou multicentrickou, prospektivní, kohortovou studii pod názvem COVLUNG (SARS CoV-2 infection on pulmonary interstitium and on lung functions) iniciovali ve FN Olomouc. Cílem studie je sledovat a racionálně analyzovat zda a v jaké míře přetrvává u pacientů, kteří prodělali infekci SARS CoV2, intersticiální postižení, a jak je ovlivněna funkce plic a jejich vývoj v budoucnu. Literární data jsou značně inkonzistentní a pro naše podmínky nevěrohodná. Plánují vyšetřit pacienty v intervalech měsíc, 6 měsíců, 1 rok a 3 roky po infekci. Ze 150 kontaktovaných pacientů přibližně polovina odmítla následné vyšetření, protože nemá žádné klinické potíže. Vyšetřeno tedy bylo zatím 78 pacientů (anamnéza, funkční vyšetření

plic, stanovení protilátkového profilu, HRCT u 52 osob), a to zatím v intervalu jeden měsíc po eliminaci infekce. Jednalo se o pacienty průměrného věku 47,9±14,9 roku. Z nich u 13 % byla prokázána pneumonie, 10 % hospitalizováno (část z nich preventivně). DL_{CO} pod 60 % měla 3 % osob, pod 80 % 22 % osob. Nicméně 47 % pacientů s DL_{CO} pod 80 % kouří a tato skutečnost jistě ovlivňuje výsledky. Signifikantní HRCT změny (přetrvávající opacity mléčného skla, přetrvávající air trapping, významné pozánětlivé změny) byly zaznamenány u 9,5 % pacientů (není ovšem známo, zda u některých pacientů nebyly pozánětlivé změny přítomny již před infekcí virem). Přetrvávající klinické potíže po jednom měsíci zahrnovaly kašel (8 %), únavu (14 %). V těchto hodnotách pochopitelně nejsou zahrnuti pacienti, kteří odmítli vyšetření pro absenci potíží.

Měsíční data zatím ukazují signifikantní postižení plicních funkcí u cca 3 % pacientů (s otázkou validity u kuřáků) a přetrvávající HRCT změny u cca 9 % pacientů (nejasná doba vzniku). Otázkou je vývoj v budoucnu. Jako problematické se jeví zahrnout do hodnocení pacienty zcela bez příznaků.

Častým a opakujícím se apelem pneumologů dovnitř vlastní komunity bylo zachovat, navzdory velké pozornosti médií, politiků i veřejnosti upřené výlučně na covid-19, dostupnost a kvalitu pneumologické péče.

Situaci v oboru spánkové medicíny ve své přednášce ilustroval Samuel Genzor. Dotazníkové šetření analyzovalo, jak odklad „neakutní“ péče ovlivnil spánkovou medicínu. Jen za období březen–duben 2020 nebylo provedeno v ČR 1 500 a na Slovensku 400 spánkových studií, a kolem 1 000 titrací terapie. Zdůraznil, že v případě poruch spánku, např. syndromu spánkové apnoe a dalších, se rozhodně nejedná o kosmetická vyšetření a mají přímý dopad na mortalitu a morbiditu nemocných. Informace z této i dalších přednášek otevírají celou řadu palčivých otázek. Co je to akutní lékařská péče? Kterou část péče lze od-

ložit a na jak dlouho? Kdo ponese odpovědnost v případě škod na zdraví?

V hlavních tématech konference nechybělo žádné ze zásadních témat současné pneumologie. Rozsáhlý blok byl věnován nově připravovaným inovacím v guidelines diagnostiky a léčby CHOPN. Očekávané změny odborných doporučení představili v sérii přednášek dr. Kristián Brat, doc. Vladimír Koblížek, doc. Kateřina Neumannová a dr. Jaromír Zatloukal. Rozsáhlá série přednášek byla věnována tématu pneumoonkologie. Prof. Jana Skříčková uvedla aktuální informace z registrů TU-LUNG a LUCAS. Údaje z těchto registrů byly také zdrojem pro řadu analýz a studií věnovaných efektivitě léčby pneumoonkologických onemocnění, které byly předneseny na této konferenci.

Co by měl vědět každý pneumolog o biologické léčbě astmatu bylo téma přehledné přednášky, které se ujal doc. Milan Teřl. Shrnul postavení biologické léčby astmatu v rámci aktuálních guidelines léčby bronchiálního astmatu i základní indikace jednotlivých biologik. Že je biologická léčba astmatu diskutovaným tématem dokazuje vícero zařazených přednášek věnovaných dílčím aspektům této léčby, v neposlední řadě i „Dámský klub proti eosinofilnímu astmatu“, společná prezentace a diskuse zástupců center pro obtížně léčitelné astma z různých míst republiky.

Specializovaná problematika cystické fibrózy dostala v hlavním programu široký prostor. Důvodem je nejspíše optimistická skutečnost, že rodina CFTR modulátorů bude v brzké době rozšířena o další preparát.

Mnohé symptomy cystické fibrózy se projevují již v prvních týdnech a měsících života. Jedná se o neutrofilní zánět dýchacích cest, iniciální respirační infekce v prvních měsících života a časnou pankreatickou insuficienci. Od 1. 10. 2009 byl v ČR zaveden novorozenecký screening pomocí vyšetření imunoreaktivního trypsinogenu (IRT) z kapky krve.

Na plicích začíná progresse onemocnění obvykle již v šesti měsících života, strukturální změny zaznamenáváme v roce a potenciálně ireverzibilní změny již kolem dvou let života. Exacerbace, zvláště časté, zkracují přežití a urychlují pokles FEV₁. Výskyt exacerbací stoupá průměrně o 9 % každý rok života. Děti s větším strukturálním postižením mají častější exacerbace.

Pankreatická insuficience se vyskytuje až u 90 % nemocných v prvním roce života, prevalence diabetes mellitus u pacientů nad 20 let je přibližně 50 %. S věkem se zhoršuje střevní motilita a objevuje se častěji distální obstrukční intestinální syndrom (až 15 % všech pacientů s CF). Incidence hepatobiliární choroby (CFLD) je nejvyšší v první dekádě života, poté klesá. Klinicky významné příznaky lze pozorovat u 15–30 % dětí s cystickou fibrózou.

Medián dožití se zvyšuje, ale cystická fibróza stále zůstává chorobou, jež výrazně zkracuje život.

Nejnovější farmakoterapeutickou skupinou k léčbě cystické fibrózy jsou modulátory CFTR. CFTR potenciátory (ivakaftor) potencují možnost otevření CFTR kanálu na povrchu buňky, korektory (lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor) usnadňují zpracování a transport CFTR a tím zvyšují množství CFTR kanálů na povrchu buňky. Modulátory CFTR zvyšují délku dožití pa-

MUDr. Kristián Brat, Ph.D. představuje nové aktualizace guidelines diagnostiky a léčby CHOPN



cientů, zabraňují a zpomalují progresi orgánových postižení, oddalují či zamezují infekci *Pseudomonas aeruginosa*, zlepšují nutriční stav, pomáhají oddálit pozdní komplikace CF a zlepšují kvalitu života.

Aktuálně budou terapeutické možnosti v této skupině, které dosud zahrnují ivakaftor, tezakaftor a lumakaftor, obohaceny o přípravek Kaftrio (ivakaftor + tezakaftor + elexakaftor) určený pro pacienty s cystickou fibrózou ve věku od 12 let, kteří jsou homozygotní nosiči mutace F508del v genu CFTR nebo heterozygotní nosiči F508del s mutací s minimální funkcí.

Další farmaceutickou novinkou, která byla přestavena právě na této konferenci, je trojkombinační lék pro léčbu astmatu (indakaterol, glykopyrronium, mometason) Enerzair Breezhaler. Krátce jsme o něm informovali na jiném místě tohoto čísla. V budoucnu představíme výsledky studie IRIDIUM, která sledovala ve fázi III klinického zkoušení jeho účinnost a bezpečnost v léčbě těžkého perzistentního astmatu.

Velkou pozornost jsme, vzhledem k zaměření našeho časopisu, věnovali také kazuistikám. V rámci programu jich zaznělo hned několik a prakticky všechny by si zasloužily samostatnou publikaci. Rozhodně se alespoň některé z nich pokusíme získat k publikaci právě v našem časopise.

Zpráva o obsahu konference je z pochopitelných důvodů vysoce selektivní a pro svůj rozsah obsahově nedostatečná. V nejbližší době nás zřejmě nečeká možnost žádného osobního se-

doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D. v přednášce o novinkách v léčbě cystické fibrózy



tkání na odborné pneumologické akci, vřele tedy doporučují – pokud jste nebyli online účastníky konference – přednášky dodatečně vyslechnout. Obsah konference, byť letos kratší než obvykle, rozhodně stojí za to.

Literatura

1. Vašáková, M. Covid-19 pohled pneumologa a zkušenosti z TN Praha. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
2. Havel, D. Zkušenosti s intenzivní péčí o pacienty s covid v období jarní vlny pandemie. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
3. Genzor, S. Dopady pandemie covid-19 na oblast spánkové medicíny v České a Slovenské republice. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
4. Brat, K., Koblížek, V., Neumannová, K., Zatloukal, J. Aktualizovaná verze českých doporučených postupů pro management a léčbu CHOPN. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
5. Skříčková, J. Registr TULUNG. Registr LUCAS. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
6. Teřl, M. Co by měl dnes vědět každý pneumolog o biologické léčbě astmatu. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
7. Teřl, M., Vlachová, A., Heribanová, L., Kirchnerová, OI, Voláková, E. Dámský klub proti eosinofilnímu astmatu. Satelitní symposium GSK. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
8. Herout, V. Posledních 40 let v terapii cystické fibrózy. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
9. Jakubec, P. Význam časně léčby cystické fibrózy CFTR modulátory. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.
10. Fila, L. KAFTRIO – nová naděje pro nemocné s cystickou fibrózou. Přednáška V. kongres ČPFS, 9.–10. 10. 2020.

Karel Vízner

anotace

Ladislav Kabelka

Nemocné rozhovory

Komunikace a narativní terapie s nevléčitelně nemocnými pacienty a jejich příbuznými



„Pokud se mě zeptáte, proč jsem napsal tuto knihu, odpovím, že život s paliativní medicínou, a to jak s pacienty, tak v politice či vzdělávání, mě stále učí vždy a s urputností hledat **smysl a příčinu.**“

Ve své knize připravil autor 16 kapitol věnovaných různým aspektům komunikace s nevléčitelně nemocným pacientem. Zasahují do oblasti psychologie, medicíny, ale také etiky a filozofie. Každá kapitola ve svém závěru obsahuje i několik zásad pro praxi, shrnutí hlavních myšlenek.

Odbornost textu je založena na osobní zkušenosti s paliativní medicínou, umíráním a smrtí. Autor knihu doplnil příběhy řady nemocných, které nám důsledně a nemilosrdně připomínají, kdo je pacientem. Je jím na prvním místě člověk a jeho lidskost.

Kdo by měl knihu pana doktora Kabelky číst? Lékaři a sestry, kteří potřebují v geriatrické a paliativní péči komunikovat s nemocnými a jejich rodinami, a úplně kdokoliv další – ať lékař nebo nelékař – kdo uvažuje o smyslu lékařské péče a v konečném důsledku i smyslu života.

Grada Publishing, 2020, 240x165 mm, brož., 237 stran, doporučená cena 379 Kč. K dispozici na www.grada.cz

Respirační selhání po řezání kovů oxy-acetylenem

Jiří Kufa, Petr Jakubec, Jaromír Zatloukal

Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Kazuistika popisuje případ muže, u kterého došlo k respiračnímu selhání po řezání kovů oxy-acetylenem ve špatně větraném prostoru. Jakákoliv inhalovaná noxa může způsobit život ohrožující akutní stav, postihující buď přímo plíce – syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS), nebo jiné systémy, podílející se na respiraci, např. otravy oxidem uhelnatým (CO), který se váže se na hemoproteiny a blokuje jejich funkci (hemoglobin v krvi), nebo kyanidy, které blokují buněčné dýchání vazbou na Fe^{3+} v cytochromoxidáze v mitochondriích. Možné je i chronické postižení respiračního systému (obliterující bronchiolitida, plicní fibróza). Inhalace některých látek může rozvinout onemocnění s imunogenním podkladem – bronchiální astma, hypersenzitivní pneumonitida. Dlouhodobá expozice některým látkám bývá spojována s pneumokoniózami, rakovinou plic či maligním mezoteliomem.

Summary

Respiratory failure after oxy-acetylene metal cutting

The case report describes a male patient with respiratory failure caused by oxy-acetylene metal cutting in a poorly ventilated space. Any inhaled noxa can cause a life-threatening acute state affecting either lungs – acute respiratory distress syndrome (ARDS) or other systems contributing to respiration. For example, poisoning by carbon monoxide (CO) which binds to haemoproteins and blocks their function (Hb in blood), or poisoning by cyanides which bind to Fe^{3+} in cytochrome oxidase in mitochondria and block cellular respiration. Also possible is chronic impairment of the respiratory system (obliterative bronchiolitis, pulmonary fibrosis). Inhalation of some substances may develop immunogenic disease – bronchial asthma, hypersensitivity pneumonitis. Long-term exposure to those substances is often connected to pneumoconiosis, lung cancer or malignant mesothelioma.

Klíčová slova

- inhalační trauma
- toxické noxy
- acetylén

Keywords

- inhalation injury
- toxic noxa
- acetylene

Úvod

Toxické poškození horních/dolních dýchacích cest je charakterizováno inhalací chemických látek v podobě výparů, plynů, aerosolu, par, kouře, které při inhalaci způsobují poškození dýchacích cest. Míra poškození závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech inhalované noxy – tedy na době působení, koncentraci, rozpustnosti látky ve vodě, velikosti inhalovaných částic. Z inhalovaných nox uvedme např. čpavek, oxid siřičitý, kyselinu chlorovodíkovou, chlor, fosgen a další.¹

K inhalačnímu traumatu dochází často při požárech v rámci nadýchání se zplodin hoření, kombinace inhalačního traumatu a popálenin bývá spojována s nepříznivou prognózou.² Dále k inhalačním traumatům dochází v průmyslu v rámci pracovních úrazů, nemalou měrou se na těchto traumatech podílejí různé volnočasové a domácí aktivity (například domácí úklidy, kutilství), a to zejména v kombinaci s nedodržením zásad bez-

pečnosti či nepoužitím ochranných pomůcek. V extrémních případech vznikají jako následek použití chemických zbraní ve válečném stavu či při teroristických útocích.¹

Mezi nejzávažnější důsledky inhalačního traumatu patří ARDS, klinicky se projevující těžkým hypoxemickým respiračním selháním, s poměrně typickým radiologickým obrazem.² Patologicky se projevuje ARDS v několika fázích, dle toho, která převažuje (exsudativní, proliferativní, fibrotická, reparativní). Z patofyziologického hlediska se jedná o reakci na inzult (plicní x mimoplicní) s rozvojem zánětlivé reakce. V rozvoji a vedení ARDS se zapojuje celá řada složek buněčných (neutrofilů, endotel plicního cévního systému, alveolární epitel) a nebuněčných (komplement, hemostáza, extracelulární matrix, cytokiny), které mezi sebou reagují se snahou zabránit dalšímu postižení. Výsledkem je poškození alveolo-kapilární membrány. V případě lokálního nezvládnutí zánětu může dojít k tzv. systémové dekompartmentizaci s rozvojem systémové zánětové

odpovědi organismu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), v krajních případech i s aktivací koagulace (diseminovaná intravaskulární koagulopatie, DIC) a rozvojem multiorganového selhání organismu (multiple organ dysfunction syndrome, MODS).³

Státní zdravotní ústav vydává každoročně publikaci o nemocích z povolání. Nemoci z povolání jsou rozděleny do kapitol dle fyzikálně-chemicko-biologického činitele.

Nemoci z povolání jsou podle § 1 odst. 1 nařízení vlády č. 290/1995 Sb. ve znění pozdějších předpisů nemoci vznikající nepříznivým působením chemických, fyzikálních, biologických nebo jiných škodlivých vlivů, pokud vznikly za podmínek uvedených v Seznamu nemocí z povolání.

Hlášenými onemocněními dýchacích cest v souvislosti s výkonem zaměstnání se zabývá kapitola I a III. V první kapitole jsou popisovány intoxikace chemickými látkami, ve třetí kapitole jsou popisovány onemocnění respiračního systému z dlouhodobého působení škodlivé inhalační noxy.⁴ V roce 2019 byla hlášena akutní intoxikace inhalační noxou ve 4 případech v souvislosti se zaměstnáním (kyselina chromová, kyselina mravenčí, dezinfekční prostředky). Dále byla hlášena dvě nádorová onemocnění v souvislosti s dlouhou expozicí chemickým noxám (plicní karcinom při expozici polycyklickým uhlovodíkům a chronická myeloidní leukemie při expozici trichlormethylbenzenu).⁴ V souvislosti se zaměstnáním při dlouhodobé expozici bylo hlášeno celkem 172 případů nemocí dýchacích cest, plic a pohrudnice. Pneumokoniózy způsobené prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého byly hlášeny 78×. Azbest způsobil onemocnění plic a pohrudnice celkem 12× – azbestóza (3 případy), hyalinóza pohrudnice (3 případy), mezoteliom pleury (2 případy), rakovina hrtanu (1×), rakovina plic (3×). Svářečská plíce jako nemoc z povolání byla hlášena v roce 2019 jedenkrát. Rakovina plic způsobená radioaktivním zářením byla evidována jednou. Exogenní alergická alveolitida byla příčinou nemocí z povolání u dvou osob (noxami bylo plesnivě seno a páry zinku při svařování). Bronchiální astma a/nebo alergická rinitida byly diagnostikovány u 67 lidí. Asthma bronchiale se vyskytlo 58×, alergická rýma 17×. Nejčastějším alergenem byla mouka a izokyanáty. Rakovina plic ve spojení s pneumokoniózou byla diagnostikována u tří nemocných.⁴

Kazuistika

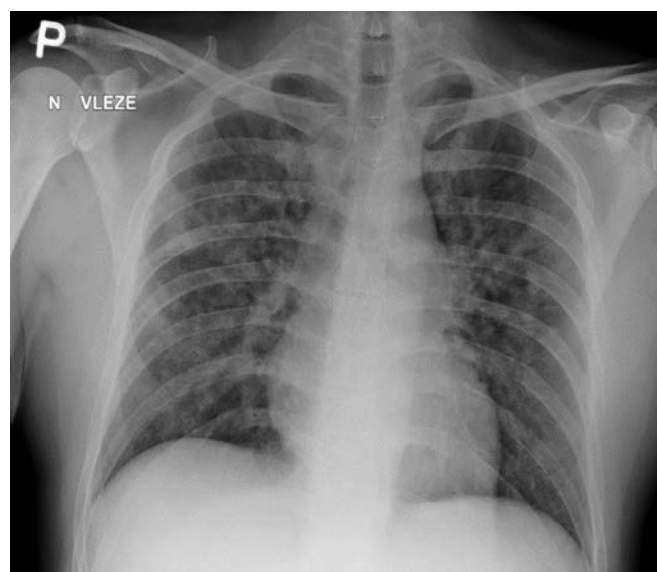
Následující kazuistika popisuje 39letého muže, žijícího v rodinném domě s rodinou, pracujícího jako svářeč, bez alergií na potraviny a léky. Jedná se o nekuřáka, s plicemi se dříve neléčil. V minulosti neprodělal žádné vážné úrazy ani operace, není s ničím sledován a léčen.

Dne 29. listopadu 2019 dopoledne svařoval potrubí v uzavřeném prostoru – jednalo se o asi 5 metrů hlubokou šachtu o ploše asi 2,5×2,5 metru. Svařoval ocelové a litinové potrubí, ke svařování používal oxy-acetylenový hořák. Svařování ukončil ve 14 hod., byl bez potíží. Až kolem 20. hodiny večerní došlo k prudkému zhoršení dechu a rozvoji klidové dušnosti, s nemožností se nadechnout, s bolestmi při hlubokém nádechu vedoucím k záchvatům suchého kašle. Postupně se začal trást, až

to nakonec nevydržel a sám autem přijel na oddělení urgentního příjmu. Vstupně krevní tlak i srdeční pulz v normě, saturace měřená oxymetrem na prstu 71 %, klidově dušný. Vzhledem k hyposaturaci byl pacient transportován na „emergency room“ urgentního příjmu. Byl uložen na vyšetřovací postel, zahájena oxygenoterapie s nutností vyšších průtoků (až 8 litrů/min). Laboratorně nevýznamná elevace zánětlivých markerů (CRP 10 mg/l, v krevním obraze leukocytóza $14,85 \times 10^9$ v litru s posunem doleva), mírná hypokalemie (3,3 mmol/l), známky mírné renální insuficience (kreatinin 114 μ mol/l), kardiomarkery (troponin a NTproBNP) v normě, D-dimery taktéž v mezích normy, ve venózním astrupu nižší pH 7,31, pCO₂ 6,71 kPa. Dále bylo doplněno skiagrafické vyšetření hrudníku vleže, kde plicní kresba byla bilaterálně rozšířená, zneostřená, naznačeně šetřící periferii – obraz připomínající alveolární edém. Vpravo zvláště interlobium. Srdeční stín nerozšířen. Skiagrafický obraz připomínal nekardiogenní alveolární plicní edém. Dále bylo doplněno CT plic, kde v plicním parenchymu byly patrné obláčkovité místy splývající opacities – distribuce spíše centrálně (periferie byla ušetřena) – centrilobulárně a peribronchovaskulárně – vlevo v horním laloku a vpravo v horním a střední laloku. Dolní laloky byly oboustranně relativně ušetřeny, v těch byly přítomny místy splývavější okrsky opacit mléčného skla. Ostatní radiologický obraz bez dalších patologických změn. Radiologicky diferenciatně diagnosticky byla zvažována akutní exogenní alveolitida, alveolární edém nebo rozvíjející se ARDS. Na oddělení urgentního příjmu byla nemocnému podána intravenózní léčba (40 mg methylprednisolonu, 1 000 ml rehydratační infuze), inhalační terapie (budesonid, salbutamol) a oxygenoterapie s průtoky kolem 6 litrů/min k udržení optimální saturace. Takto stabilizovaný byl nemocný přeložen k další léčbě a došetření na JIP naší plicní kliniky.

Stav byl hodnocen jako inhalační trauma po svařování oxyacetylenem s rozvojem akutní intersticiální pneumonitidy s respiračním selháním. Bylo pokračováno v oxygenoterapii, pře-

Obr. 1: Vstupní RTG snímek 29. 11. 2019



Zdroj obrázku: Radiologická klinika FN Olomouc

Obr. 2: Vstupní CT nález 29. 11. 2019



Zdroj obrázku: Radiologická klinika FN Olomouc

Obr. 3: Vstupní CT nález 29. 11. 2019

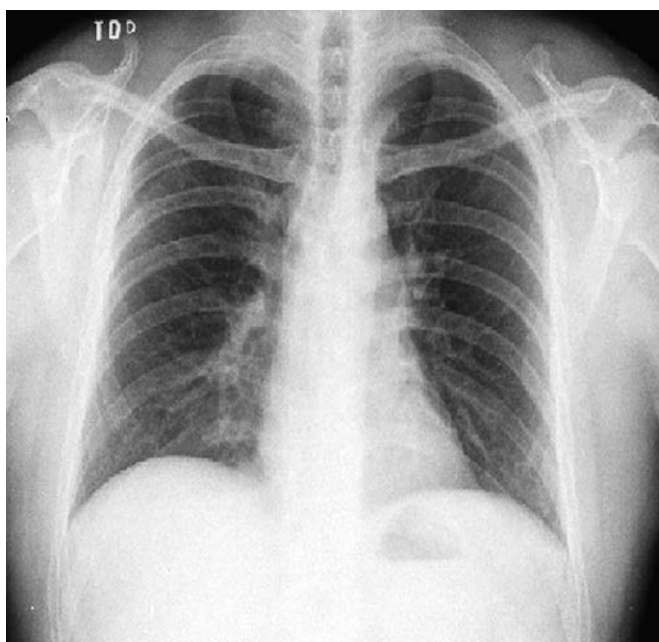


Zdroj obrázku: Radiologická klinika FN Olomouc

chodně i nutnost neinvazivní ventilace pro tachypnoi a riziko vyčerpání dechových svalů. Podán pulz methylprednisolonu celkově do dávky 1 g v krytu antibiotické terapie (ampicilin/klavulanát), navíc pro nemožnost vyloučit event. atypické agens podáván i klarithromycin. Laboratorně CRP vstupně 29. listopadu 2019 10 mg/l, 30. listopadu 2019 již 110 mg/l, 1. prosince 2019 s poklesem na 67 mg/l a následující den téměř normalizace na 9 mg/l. Klinický stav nemocného se během 2–3 dnů poměrně rychle upravoval, klinicky ustupující dušnost, laboratorně normalizace krevních plynů, mikrobiologicky bez prů-

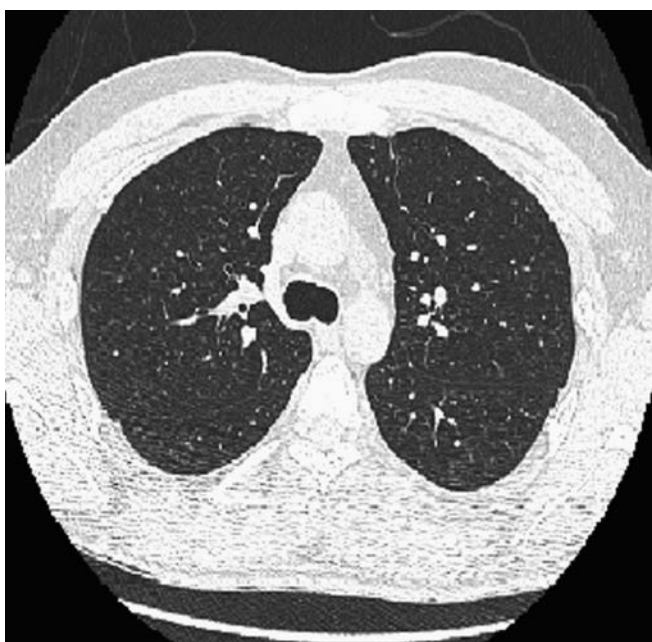
kazu agens – sputum, stěr z nosohltanu na vyšetření PCR atypických patogenů (chřipka, legionella, chlamydia, mycoplasma) negativní, sérologie atypických patogenů negativní. Dne 2. prosince 2019 bylo provedeno kontrolní skiagrafické vyšetření hrudníku, kde oboustranně difúzně více v dolních plicních polích byly patrné pruhovité stíny až jemné retikulace, suspektní intersticiální postižení, v porovnání se skiagrafickým vyšetřením z 29. listopadu 2019 výrazná regrese splyvavých zastínění. Dne 3. prosince 2019 byl pacient přeložen na standardní lůžkové oddělení, kde bylo pokračováno v kortikoterapii s po-

Obr. 4: Kontrolní RTG snímek 6. 12. 2019



Zdroj obrázku: Radiologická klinika FN Olomouc

Obr. 5: Kontrolní HRCT 6. 12. 2019



Zdroj obrázku: Radiologická klinika FN Olomouc

stupnou detrací dávky. Doplněno funkční spirometrické vyšetření, kde byly nalezeny jen známky lehké kombinované ventilační poruchy s lehce sníženou hodnotou transferfaktoru. VC 4,62 l = 78 % n.h., FEV₁ 3,34 l = 74 % n.h., Tiff. index 72 %, TLC 4,94 l = 62 % n.h., RV 56 % n.h., R tot 0,13 kPa, DL_{CO} 70 % n.h., K_{CO} 92 % n.h. Dne 6. prosince 2019 bylo doplněno HRCT plic, kde byla radiologicky potvrzena normalizace změn na plicním parenchymu v porovnání se vstupním CT plic. Nemocný byl ventilačně zcela sufficientní (s normální saturací při dýchání pokojového vzduchu, bez podpory kyslíku) propuštěn domů na dávce 40 mg prednisolonu denně s plánem rychlé detrakce o 5 mg každé 3 dny do úplného vysazení. Souběžně s kortikoterapií byla zajištěna substituce draslíku, preventivně nasazeny inhibitory protonové pumpy. Nemocnému bylo nabídnuto došetření na oddělení pracovního lékařství k eventuálnímu posouzení pracovního úrazu, což nemocný odmítl. Pravděpodobně si byl vědom nedodržení zásad BOZP (bezpečnost a ochrana zdraví při práci).

Dne 2. ledna 2020 se pacient dostavil na kontrolní pneumologické vyšetření, subjektivně se cítil zdravý, bez dušnosti a kašle, s dobrou tolerancí námahy. Skiagrafiicky další regrese, bilaterálně difúzně více v dolních plicních polích jemné pruhovité stíny, regrese retikulací. Spirometricky v normě, bez obstrukční či restriktivní ventilační poruchy, VC 5,71 l = 98 % n.h., FEV₁ 4,68 l = 104 % n.h., Tiff. index 82 %, TLC 8,07 l = 101 % n.h., RV 131 % n.h., R tot 0,13 kPa. V porovnání s vyšetřením z prosince 2019 došlo k výraznému navýšení VC, FEV₁ i TLC. Radiologický, klinický i funkční nález s úpravou téměř ad integrum, bez nutnosti terapie, bez nutnosti dalších opatření. Doporučeno kontrolní vyšetření za šest měsíců, do budoucna s ohledem na svářčeskou expozici sledování s kontrolami alespoň jednou za 1–2 roky.

Diskuse

Acetylen je triviální název pro chemickou sloučeninu ethyn – nejjednodušší alkyn s trojnou vazbou mezi dvěma uhlíky. Při normálním tlaku a teplotě se jedná o plyn rozpustný ve vodě, čistý s vůní po éteru, technický s vůní po česneku. Většina vyrobeného acetylénu se používá dále v průmyslu, menší část vyrobeného plynu se díky vysoké teplotě plamene využívá k oxyacetylenovému svařování a řezání kovů. Jako plyn je velmi nestálý, při zvýšení teploty nebo tlaku je výbušný a hořlavý. Uchovává se rozpuštěný v kapalném skupenství v kovových lahvách. Technický acetylen obsahuje celou řadu nečistot, např. fosfan, arsenodioxid, sulfan, metan a další. Inhalace acetylénu je toxická, závislá i na toxických příměsích. Inhalování ethynu způsobuje bolesti hlavy, závratě a může způsobit i smrt vzhledem k přítomným nečistotám.⁵

Svářeči jsou mimo jiné ohroženi i zvýšenou mírou infekčních onemocnění dýchacích cest. V periodiku Vakcinologie popisuje dr. Trojáněk bakteriemickou pneumokokovou pneumonii u mladého svářeče.⁶ Literárně je publikována celá řada kazuistik a studií popisujících zvýšenou nemocnost a úmrtnost na infekce dýchacích cest při expozici svářčeským dýmům. Je uváděn zvýšený výskyt zejména pneumokokových plicních in-

fekcí, včetně invazivních forem.^{7,8} Možnou prevencí je očkování. Mezi další onemocnění častěji se vyskytující mezi svářeči patří nekolagenní plicní fibróza – tzv. svářčeská plíce, dále čtenější výskyt CHOPN a plicní rakoviny. Podobnou kazuistiku s respiračním selháním po svařování oxyacetylenem popsal v roce 2014 dr. Brvar. Kazuisticky popisoval mladého muže svařujícího v podzemí (ve špatně větrané místnosti), u pacienta došlo taktéž k symptomatice až po několika hodinách od pracovní činnosti, průběh byl fulminantní, odeznění plicního postižení bylo obdobně rychlé jako u našeho pacienta.⁹

Závěr

Ať už akutní inhalační intoxikace, nebo onemocnění z dlouhodobého působení toxické noxy bývají někdy neprávem opomíjenou problematikou. Jejich znalost je důležitá zejména v oblasti urgentního lékařství, v pneumologii, pracovním lékařství, praktickém lékařství a dalších oborech. S inhalačním traumatem se můžeme setkat kdykoliv – ať už jako s následkem požáru, hoření, výkonu profese či náhodné intoxikace. Dodržování zásad bezpečnosti při práci nejen v zaměstnání, ale všude tam, kde přicházíme do kontaktu s chemickými látkami, je nedílnou součástí prevence vzniku těchto závažných traumat.

Literatura

1. Kašák, V., Koblížek, V. et al. Akutní inhalační expozice toxickým látkám. In: Kašák, V., Koblížek, V. et al. Naléhavé stavy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2009. (s. 192–197)
2. Šterclová, M. Poškození plic vlivy zevního prostředí. In: Koleč, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. Pneumologie – 3. vydání. Praha: Maxdorf, 2017. (s. 466–467)
3. Máca, J. Patogeneze a patofyziologie ARDS. In: Máca, J. et al. ARDS v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015. (s. 200–262)
4. Fenclová, Z., Urban, P., Žofka, J. et al. Nemoci z povolání v České republice. Praha: Státní zdravotní ústav, 2019. (s. 9–12) (online: www.szu.cz/publikace/data/nemoci-z-povolani-a-ohrozeni-nemoci-z-povolani-v-ceske-republice)
5. Ethyn. Wikipedie, 2020. (online: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Ethyn>)
6. Trojáněk, M., Lhořan, J., Džupová, O. et al. Závažný průběh bakteriemické pneumokokové pneumonie u mladého svářeče. Vakcinologie 14, 1: 22–26, 2020.
7. Suri, R., Periselneris, J., Lanone, S. et al. Exposure to welding fumes and lower airway infection with Streptococcus pneumoniae. J Allergy Clin Immunol 137, 2: 527–534, 2016.
8. Wong, A., Marrie, T. J., Garg, S. et al. Welders are at increased risk for invasive pneumococcal disease. Int J Infect Dis 14, 9: 796–799, 2010.
9. Brvar, M. Interstitial pneumonitis after acetylene welding: a case report. Int J Occup Med Environ Health 27, 1: 132–136, 2014.

MUDR. JIŘÍ KUFA
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
e-mail: jiri.kufa@fnol.cz

Intravaskulárna papilárna endotelová hyperplázia (Massonov tumor) v sliznici ústnej dutiny

Vladimír Bartoš

Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

Súhrn

Intravaskulárna papilárna endotelová hyperplázia (IPEH) je pomerne zriedkavá benígna lézia, ktorá je zvyčajne asociovaná s rôznymi cievnymi anomáliami. Vyskytovať sa môže prakticky v každej anatomickej lokalite, väčšinou v koži a podkoží, zriedkavejšie v sliznici. 54-ročný muž pozoroval dlhšiu dobu rast podslizničnej tumoróznej rezistencie na bukálnej strane hornej pery. Ako klinická diagnóza bol zvažovaný granulóm zapríčinený kontaktom so zubnou náhradou. Lézia bola chirurgicky extirpovaná. Histologicky pozostávala z väzivovej strómy s početnými ektatickými cievnymi priestormi, v lúmene ktorých sa vyskytovali organizujúce sa krvné tromby. Tie boli sprevádzané proliferáciou endotelových buniek v solídnych a papilárnych formáciách. Spektrum histomorfologických a imunohistochemických nálezov zapadalo do obrazu IPEH. Z klinického hľadiska je IPEH prognosticky nezávažná vaskulárna lézia, ktorej liečebnou modalitou je kompletná chirurgická excízia. Tá je však (najmä pri slizničných formách) často obťažná, čo zvyšuje riziko vzniku lokálnej recidívy. Cieľom uvedeného príspevku bolo poukázať na túto zaujímavú histopatologickú jednotku, s ktorou sa možno občas stretnúť v otorinolaryngologickej praxi.

Summary

Intravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson's tumour) of the oral mucosa

Intravascular papillary endothelial hyperplasia (IPEH) is a relatively rare benign lesion, usually associated with various vascular anomalies. It can occur in virtually any anatomical location, mostly in the skin and subcutis, rarely in the mucosa. A 54-year-old man has noticed a long-term growth of a submucosal tumour resistance on the buccal side of the upper lip. A presumptive clinical diagnosis was a granuloma caused by a dental prosthesis. A surgical extirpation of the lesion was done. Histologically, it consisted of a fibrous stroma with numerous ectatic vascular spaces, many of which contained blood thrombi organizing inside the lumina. They were accompanied by endothelial cell proliferation arranged in solid and papillary growth pattern. Based on histomorphology and immunohistochemistry, the diagnosis of IPEH was done. From a clinical point of view, IPEH is a prognostically favourable vascular lesion, whose treatment modality is a complete surgical excision. However, this is often difficult to achieve (especially in mucosal forms), resulting in an increased risk of local recurrence. The purpose of the current paper was to point out this interesting histopathological entity that may sometimes be encountered in otolaryngological practice.

Kľúčové slová

- intravaskulárna papilárna epiteliálna hyperplázia
- Massonov tumor
- vaskulárne anomálie

Keywords

- intravascular papillary epithelial hyperplasia
- Masson's tumour
- vascular anomalies

Úvod

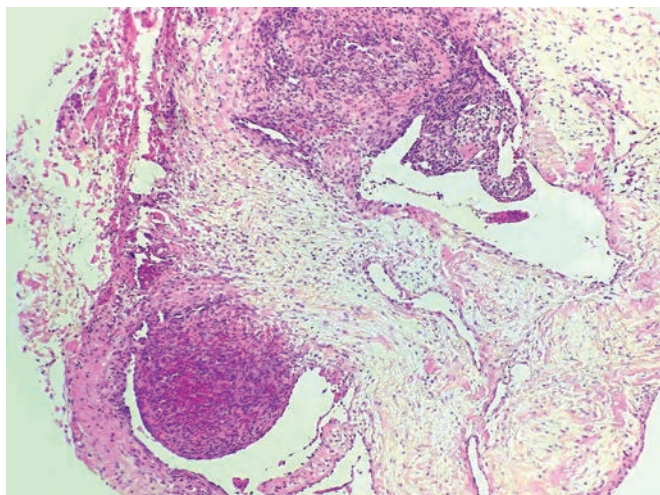
Intravaskulárna papilárna endotelová hyperplázia (IPEH) je pomerne zriedkavá, ale dlho známa benígna vaskulárna lézia. Histologicky pozostáva z proliferovaných endotelových buniek v teréne organizujúceho sa krvného trombu.¹ V skutočnosti nejde o samostatné ochorenie, ale o histopatologickú jednotku, ktorá sa môže vyskytovať pri rôznych cievnych anomáliách.¹ Ako prvý ju opísal v roku 1923 patológ Pierre Masson v lúmene

inflamovaného hemoroidálneho plexu u muža.² Pôvodne ju považoval za pravý nádor a podľa neho sa niekedy označuje aj ako Massonov tumor. V súčasnosti je definovaná ako reaktívna hyperplázia krvných endotelových buniek, ku ktorej dochádza v procese organizácie intravaskulárneho trombu.¹ IPEH sa môže vyvinúť v teréne rôznych vaskulárnych anomálií, napr. hemangiómu, angiokeratómu, lymfangiómu, kapilárnej aneurizmy, angiolymfoidnej hyperplázie, flebektázií či hematómu.¹ Výnimočne sa pri nej krvný trombus neidentifikuje, čo vedie

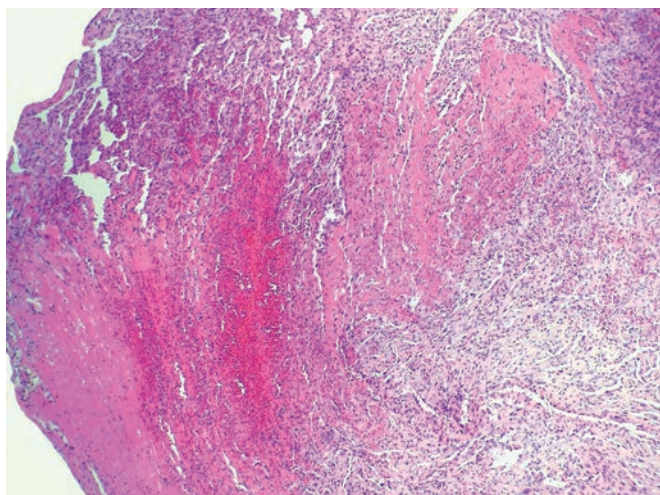
MASSON CLAUDE L. PIERRE (1880–1959) – významný profesor patológie francúzskeho pôvodu. Bol priekopníkom vo výskume nádorov mozgu a nervového systému, ako aj vo vývoji špeciálnych histologických farbiacich metódik, napr. farbenie trichrómom, ktoré sa stalo štandardom vo všetkých patologických laboratóriách. Podľa neho sú v medicíne označované niektoré pojmy, ako napr. Massonov tumor, Barré-Massonov syndróm, farbenie Massonovým trichrómom.

k domnienke, že môže ísť o primárnu endotelovú proliferáciu a tvorba trombu je až sekundárnym fenoménom.¹ Pravdepodobnejšie však je, že v takýchto prípadoch ide o pretrvávajúcu hyperpláziu endotelu po tom, čo sa krvný trombus už definitívne odstránil.¹ IPEH sa môže vyskytovať prakticky v každej anatomickej lokalite, väčšinou v koži a podkoží, zriedkavejšie v sliznici.¹ V predkladanom článku autor stručne opisuje pacienta s diagnostikovanou IPEH v sliznici ústnej dutiny.

Obr. 1: Ektatické cievy s trombami a intraluminálnou proliferáciou endotelových buniek (farbenie H&E, zväčšenie 40×)



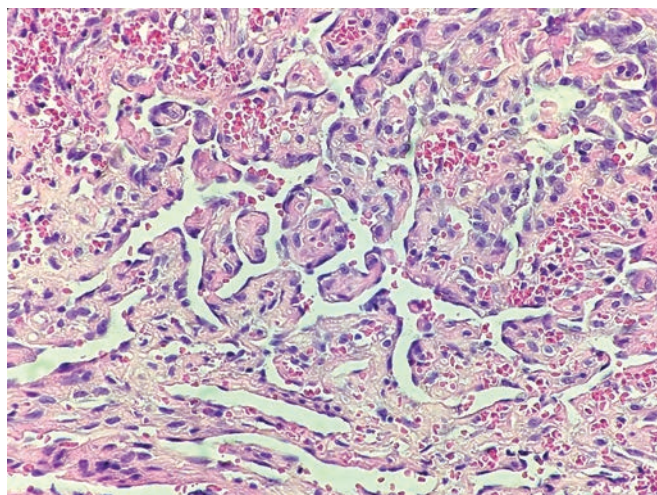
Obr. 2: Organizujúci sa krvný trombus, ktorý obsahuje hyperplastický endotel vo forme solídnych zoskupení aj vo vyznačených papilárnych formáciách (farbenie H&E, zväčšenie 80×)



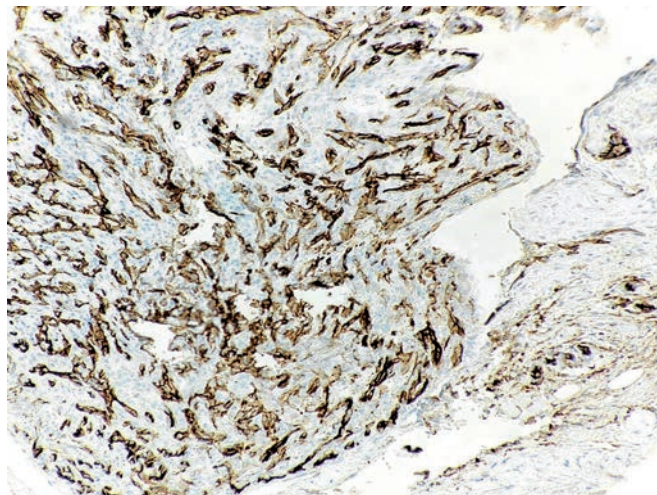
Kazuistika

54-ročný muž pozoroval dlhšiu dobu rast podslizničnej tumoróznej rezistencie na bukálnej strane hornej pery. Pri inspekcii bola v danej lokalite viditeľná zdurenina s lividnejším koloritom. Predpokladaná diagnóza bol granulóm zapríčinený kontaktom so zubnou náhradou. Lézia bola chirurgicky extirpovaná a zaslaná na mikroskopické vyšetrenie. Získaná bioptická vzorka pozostávala z nepravidelného fragmentu šedohnedého tkaniva rozmerov 10×10×6 mm, elastickej konzistencie. Histologicky pozostávala z prekrvácanej väzivovej strómy s početnými ektatickými cievnymi priestormi, v lúmene ktorých sa vyskytovali organizujúce sa krvné tromby (obr. 1). Tie boli sprevádzané proliferáciou endotelových buniek, niekde vo forme solídnych zoskupení, inde vo vyznačených papilárnych formáciách (obr. 2 a 3). Bez atypií, bez zvýšenej mitotickej aktivity. Imunohistochemicky vykazoval endotel difúznu expresiu an-

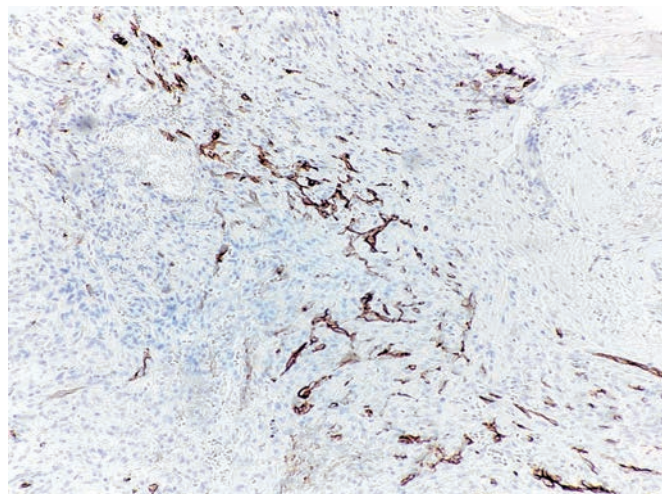
Obr. 3: Detailný pohľad na hyperplastický epitel s charakteristickou papilárnou konfiguráciou (farbenie H&E, zväčšenie 200×)



Obr. 4: Difúzna pozitivita proliferovaných endotelových buniek na CD34 (zväčšenie 200×)



Obr. 5: Ložisková pozitivita proliferovaných endotelových buniek na D2-40 (zväčšenie 200x)



Zdroj obrázku: Martinské biopické centrum, Martin

tigénu CD34 (obr. 4) a veľmi ojedinele bol pozitívny aj na D2-40 (obr. 5). Spektrum histomorfologických nálezov zapadalo do obrazu IPEH (Massonovho tumoru) v teréne trombotizovaných ektatických krvných ciev. Nález dotváral fragment intaktnej mucinózneho slinnej žľazy.

Diskusia

Hoci je IPEH v literatúre známa už takmer jedno storočie, jej patogenéza nie je stále úplne objasnená. Všeobecne prevláda názor, že ide o fenomén súvisiaci s abnormálnou organizáciou krvného trombu v cievach.^{3,4} Niektorí autori predpokladajú,^{4,5} že jeden zo spúšťačov môže byť dlhodobá mechanická iritácia tkaniva, ktorá pripadá do úvahy aj v našom prípade. Historicky zaužívaná morfológická klasifikácia⁶ rozlišuje tri typy IPEH. Typ I – primárna (čistá) forma sa vyskytuje v lúmene ektatickej cievy, väčšinou venózneho pôvodu. Typ II – sekundárna (zmiešaná) forma vzniká v teréne rôznych preexistujúcich vaskulárnych malformácií, napr. hemangiómov, lymfangiómov, pyogénneho granulómu, varixov alebo arteriovenózných malformácií. Typ III – je veľmi zriedkavá a vzniká extravaskulárne, väčšinou v teréne hematómu. V našom prípade išlo o druhý typ. Je pravdepodobné, že iritácia sliznice pery zubnou náhradou zapríčinila ložiskové varikózne zmeny krvných ciev so stagnáciou krvného prietoku, trombózou a následnou reaktívnou hyperpláziou epitelu.

IPEH má pomerne charakteristický mikroskopický obraz. Hlavnou histomorfologickou črtou sú početné papilárne formácie kryté jednou vrstvou uniformného endotelu, ktoré prominujú do lúmenu ciev.¹ Endotelové bunky imunohistochemicky exprimujú antigén CD34, ktorý svedčí o ich pôvode z krvných ciev. Na druhej strane niektorí autori^{3,4} pozorovali aj ložiskovú pozitivitu na D2-40 (podoplánin) – markeru endotelu lymfatických ciev. Sporadická reaktivita proliferovaného endotelu na D2-40 bola viditeľná aj v našom prípade. Absencia pleomorfie buniek, mitóz, nekrotických a infiltratívneho charakteru rastu bez deštrukcie steny ciev odlišuje IPEH od angiosarkómu,¹

ktorý ako prvý pripadá do úvahy v rámci diferenciálnej diagnostiky.

Sliznica ústnej dutiny je pomerne zriedkavým miestom vzniku IPEH. V literatúre sú takéto prípady väčšinou opísané vo forme kazuistik, ale existuje aj niekoľko prác analyzujúcich väčší súbor pacientov.^{3-5,7,8} Kolektív brazílskych autorov³ nedávno uverejnil prácu, v ktorej analyzoval 31 publikácií (extrahovaných z PubMed/Medline databázy) reportujúcich prípady IPEH v sliznici ústnej dutiny. Tieto zdroje zahŕňali celkom 97 pacientov (vrátane jedného ich vlastného prípadu). Priemerný vek pacientov bol 44,9 rokov, pričom ženy boli postihnuté o niečo častejšie (pomer žien a mužov 1,3 : 1). Makroskopicky sa lézie väčšinou prejavovali ako nodul alebo zdurenie sliznice s červeným, purpurovým alebo fialovým zafarbením. Ich veľkosť variovala od 0,2 cm do 4 cm (priemerne 1,6 cm). Niektoré boli ulcerované. Najčastejším miestom vzniku bola dolná pera, po nej nasledovala bukálna sliznica, horná pera a jazyk. Štyri prípady vyrástali v gingíve.

Záver

Z klinického hľadiska je IPEH prognosticky nezávažná vaskulárna lézia, ktorej liečebnou modalitou je kompletná chirurgická excízia. Tá je však (najmä pri slizničných formách) často obťažná, čo zvyšuje riziko vzniku lokálnej recidívy. Cieľom uvedeného príspevku bolo poukázať na túto zaujímavú histopatologickú jednotku, s ktorou sa možno občas stretnúť v otorinolaryngologickej praxi.

Literatúra

1. Sangüeza, O. P., Requena, L. Pathology of vascular skin lesions. Clinicopathologic correlations. New York: Humana Press, 2003. (s. 119–122)
2. Masson, P. Hemangioendothelioma vegetant intravasculaire. Bull Soc Anat (Paris) 93: 517–523, 1923.
3. Milhan, N. V. M., Torquato, L. C., Costa, V. et al. A mixed form of intravascular papillary endothelial hyperplasia in an uncommon location: case and literature review. Dermatol Online J 24, 2: 8, 2018.
4. Inoue, H., Miyazaki, Y., Kikuchi, K. et al. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the oral cavity. J Oral Sci 53, 4: 475–480, 2011.
5. Tosios, K., Koutlas, I. G., Papanicolaou, S. I. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the oral soft tissues: Report of 18 cases and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 52, 12: 1263–1268, 1994.
6. Hashimoto, H., Daimaru, Y., Enjoji, M. Intravascular papillary endothelial hyperplasia. A clinicopathologic study of 91 cases. Am J Dermatopathol 5, 6: 539–546, 1983.
7. de Courten, A., Küffer, R., Samson, J., Lombardi, T. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the mouth: Report of six cases and literature review. Oral Dis 5, 2: 175–178, 1999.
8. Buchner, A., Merrell, P. W., Carpenter, W. M., Leider, A. S. Oral intravascular papillary endothelial hyperplasia. J Oral Pathol Med 19, 9: 419–422, 1990.

MUDR. PHDR. VLADIMÍR BARTOŠ, PHD., MPH
Martinské biopické centrum, s.r.o.
Prieložtek 1
036 01 Martin
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Spiolto Respimat a jeho místo v managementu CHOPN

Stručný souhrn programu klinických studií TOVITO – 2. část

Základem paušální léčby stabilní CHOPN jsou dle aktuálních klinických doporučení inhalační bronchodilatační. Jejich cílem je symptomatická léčba zaměřená proti pocitu dušnosti, omezené toleranci zátěže a zhoršené kvalitě života. Většina z nich má prokázán i příznivý vliv na redukcii akutních exacerbací. Kombinace LABA + LAMA přináší nemocným výraznější benefit než prosté zvyšování dávek jednoho léku. Fixní kombinace LABA + LAMA jsou indikovány u každého pacienta s CHOPN se zjevnými symptomy. Jejich časně nasazení prokazatelně redukuje symptomy nemoci, snižuje výskyt exacerbací, zvyšuje toleranci námahy a ovlivňuje negativní dopady choroby.⁹

Fixní kombinací antagonisty muskarinových receptorů s dlouhodobým účinkem (LAMA) – tiotropia, a beta₂-agonisty s dlouhodobým účinkem (LABA) – olodaterolu, je preparát Spiolto. Připraven je k podávání v inhalátoru Respimat.^{10,11} Klinickou efektivitu a bezpečnost této duální fixní kombinace hodnotil rozsáhlý program fáze III klinických studií, který pod společným akronymem TOVITO zahrnul sledování více než 16 000 pacientů s CHOPN. Tento program zhodnotil benefity léčby přípravkem Spiolto Respimat v terapii CHOPN a určil jeho místo v managementu této nemoci.

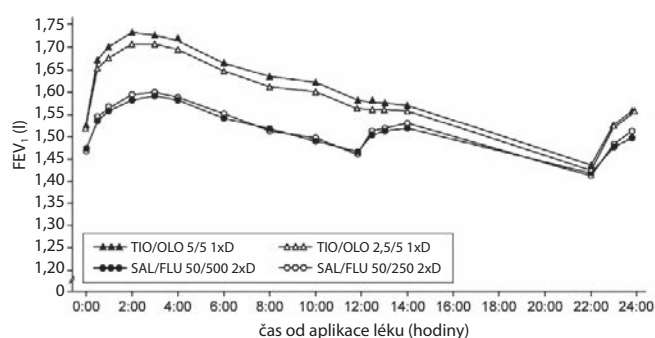
ENERGITO

ENERGITO byla multicentrická a mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená, překřížená studie, která srovnávala duální fixní bronchodilatační léčbu (tiotropium + olodaterol 5/5 µg nebo 2,5/5 µg) podávanou jednou denně v Respimatu s dvakrát denně podávanou kombinací léčbou salmeterolem + flutikasonem 50/500 µg a 50/250 µg (Accuhaler) u pacientů s CHOPN. Vlastní studii předcházela vstupní fáze, během které byla vysazena dosavadní léčba IKS, LABA a LAMA a nahrazena studijní medikací. Studie trvala šest týdnů a dokončilo ji 220 pacientů. Jednalo se o pacienty s CHOPN stupně 2 a 3 GOLD, postbronchodilatační FEV₁ 30–80 % n.h., FEV₁/FVC pod 70 % n.h., ve věku nad 40 let, kuřáky či bývalé kuřáky s náloží nejméně 10 balíčko-roků^{7,8}

Primárním cílem studie byl AUC_{0–12h} FEV₁ po šesti týdnech studie. Mezi sekundární cíle patřily další parametry hodnocení plicních funkcí (AUC_{0–24h} FEV₁, AUC_{12–24h} FEV₁, prebronchodilatační FEV₁, FVC ad.) a četnost nežádoucích účinků.^{7,8}

Duální kombinace bronchodilatací prokázala při 24hodinovém měření FEV₁ lepší efekt na plicní funkce než fixní kombinace LABA + IKS, a to po celou dobu měření. Výsledky měření plicních funkcí ukazuje tabulka 1.

Obr. 2: Průměrný 24hodinový profil FEV₁ (l) po šesti týdnech studie ENERGITO⁷



OTEMTO

Primárně zhodnocení vlivu na kvalitu života pacientů s CHOPN byla věnována mezinárodní, dvojité zaslepená, placebo kontrolovaná, randomizovaná studie OTEMTO. Dvojice studií OTEMTO 1 + 2 (NCT01964352 a NCT02006732) sledovala po 12 týdnech 1 621 pacientů s CHOPN GOLD stupně 2–3 starších 40 let, s postbronchodilatačním FEV₁ 30–80 %

Tab. 1: Změna plicních funkcí ve studii ENERGITO⁷

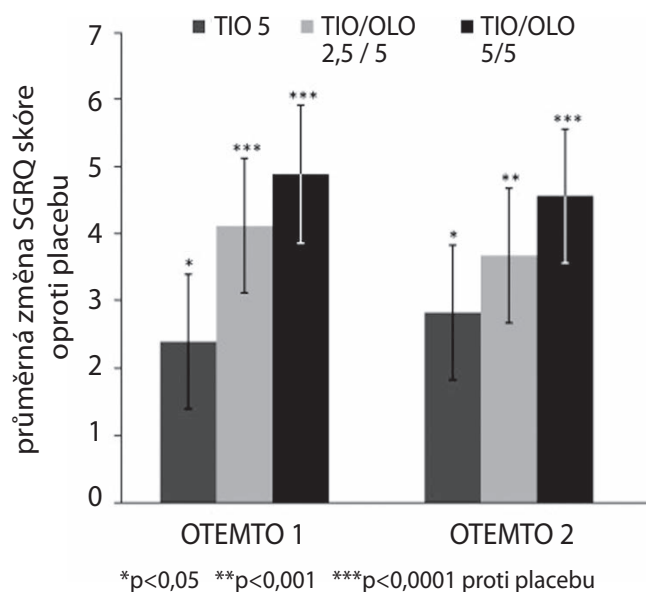
	TIO/OLO 5/5 µg	TIO/OLO 2,5/5 µg	SAL/FLU 50/500 µg	SAL/FLU 50/250 µg
AUC _{0–12} FEV ₁ (ml)	317	295	188	192
AUC _{0–24} FEV ₁ (ml)	244	228	159	162
AUC _{12–24} FEV ₁ (ml)	172	160	129	132

vysvětlivky:

TIO – tiotropium
OLO – olodaterol

SAL – salmeterol
FLU – flutikason propionát

Obř. 3: Zlepřeni kvality života (SGRQ skóre) ve studii OTEMTO¹²



n.h., FEV₁/FVC pod 70 % n.h. a kuřackou zátěží minimálně 10 balíčko-roků. Pacientům bylo umožněno pokračovat v užívání dosavadní kortikoidní terapie, pokud byly dávky stabilní alespoň šest týdnů před screeningem. Jiné než studijní LABA a LAMA nebyly v průběhu screeningu a studie povoleny, jako záchranná medikace byl užíván salbutamol.

Studijní medikací bylo placebo, tiotropium 5 µg, tiotropium + olodaterol 2,5/5 µg a tiotropium + olodaterol 5/5 µg.^{12,13}

Primárním cílem studie, měřeném ve 12. týdnu sledování, bylo skóre v SGRQ testu, změna plochy pod křivkou FEV₁ za období 0–3 hodiny (AUC_{0–3h} FEV₁) a prebronchodilatační FEV₁. Mezi sekundární cíle byla zařazena hodnota Transition Dyspnoea Indexu (TDI), FVC a AUC_{0–3} FVC. Sledovány byly také nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky.^{12,13}

Tiotropium + olodaterol 5/5 µg zlepřil oproti placebu SGRQ skóre ve 12. týdnu studie o 4,89 (OTEMTO 1), resp. 4,56 bodu (OTEMTO 2) (p<0,0001). Ve srovnání se samotným tiotropiem v dávce 5 µg dořlo ke zlepření skóre o 2,49 bodu (p=0,0136), resp. 1,72 bodu (p=0,078).^{12,13}

Duální bronchodilatační kombinace zvýřila procento pacientů označovaných za respondéry (zlepřeni SGRQ alespoň o 4 body) statisticky signifikantně více oproti pacientům na placebo nebo samotném tiotropiu. Např. ve studii OTEMTO 1 byl podíl respondérů 31,2 % (pro placebo), 41,7 % (pro tiotropium), 46,2 % (TIO/OLO 2,5/5 µg) a 53,1 % (TIO/OLO 5/5 µg).^{12,13}

I v této studii byl potvrzen pozitivní efekt na plicní funkce. Ve srovnání s placebem signifikantně zlepřovaly obě užitě dávky duální bronchodilatace AUC_{0–3} FEV₁ o 331 ml (OTEMTO 1), resp. 299 ml (OTEMTO 2) (pro TIO/OLO 5/5 µg) a o 300, resp. 284 ml (pro TIO/OLO 2,5/5 µg) (p<0,0001). Signifikantně lepší výsledek byl dosažen také v porovnání s medikací samotným tiotropiem.^{12,13}

Incidence nežádoucích účinků byla ve sledovaných větvích podobná, s mírně vyšři incidencí nežádoucích účinků vedoucích k přerušeni léčby ve skupině s placebem. Při sledování kardiovaskulární bezpečnosti nebyly zaznamenány řádné známky zvýřeného rizika.

Tato studie zaměřená na kvalitu života pacientů s CHOPN prokázala, že klinické benefity v podobě zlepřených plicních funkcí jsou signifikantně, jasně a prokazatelně provázeny zlepřenou kvalitou života spojenou se zdravím a snížením symptomů.^{12,13}

PHYSACTO, TORRACTO, MORACTO

V rámci programu byla připravena také skupina studií, jež byly zaměřeny především ke sledování schopnosti tolerovat fyzickou zátěž. Studie PHYSACTO (NCT02085161) studovala, zda duální bronchodilatace pomocí kombinace tiotropia a olodaterolu (a také ve srovnání s jednotlivými složkami a placebem) spolu s pohybovým programem (a bez něj) je u pacientů s CHOPN schopna zlepřit toleranci zátěže a cvičeni (exercise endurance time, EET) a zda má dopad na zvýřeni denní tělesné aktivity. Randomizovaná, 12týdenní studie zahrnula přibližně 300 pacientů. Všichni byli zahrnuti do programu behaviorální modifikace chování. Randomizováni byli k užívání placebo, tiotropia v dávce 5 µg, tiotropia/olodaterolu v dávce 5/5 µg (TIO/OLO 5/5 µg) ev. TIO/OLO 5/5 µg s přidáním 8 týdnů pohybového/cvičebního tréningu.^{14,15}

Primárním cílem studie byla tolerance zátěže (EET) měřená testem vytrvalostní chůzi. Dalšími endpointy byl vliv na denní fyzickou aktivitu a míra duřnosti spojená s aktivitou (měřeno validovanými dotazníky).^{14,15}

Studie ukázala, že behaviorální program změny chování + duální bronchodilatační léčba (ať již s cvičebním tréningem v délce 8 týdnů či bez něj) je schopen oproti placebu signifikantně zvýřit toleranci zátěže (TR 1,46, 95% CI 1,2–1,78, p=0,0002 pro variantu s cvičením a TR 1,29 95% CI 1,06–1,57, p=0,0109 pro variantu bez cvičeni). Oproti placebu bylo pro duální bronchodilatační léčbu prokázáno snížení duřnosti spojené s aktivitou.¹⁵

Dvojice studií MORACTO (1 a 2) zahrnula 586 pacientů se středně závažnou až závažnou CHOPN. Dvojité zaslepená, neúplně překřížená, šestitýdenní studie sledovala vliv kombinace tiotropium + olodaterol na inspirační kapacitu a toleranci (výdrž) cvičeni. Pacienti byli randomizováni k léčbě TIO/OLO v dávce 2,5/5 µg nebo 5/5 µg, TIO 5 µg, OLO 5 µg nebo placebem. Primárním sledovaným cílem studie byla inspirační kapacita při zátěži a tolerance zátěže/cvičeni (exercise endurance time, EET) během bicyklové ergometrie s konstantní zátěží.¹⁶

Kombinace TIO/OLO (obě dávky) prokázala signifikantní zlepřeni inspirační kapacity jak oproti placebu, tak proti monoterapii (p<0,0001) a signifikantní zlepřeni tolerance zátěže měřené pomocí EET vůči placebu (p<0,0001). Prokázána byla také vyšři redukce dechového dyskomfortu při zátěži pro duální bronchodilataci oproti placebu (p<0,0001).¹⁶

DYNAGITO

Dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie s trváním 52 týdnů testovala pacienty s CHOPN, u kterých byla v posledním roce zaznamenána alespoň jedna středně těžká až těžká exacerbace vyžadující podání systémových kortikosteroidů a/nebo antibiotik nebo museli být pro exacerbaci CHOPN hospitalizováni. Nemocní byli randomizováni k léčbě kombinací tiotropia s olodaterolem (3 939 pacientů, 5/5 µg) nebo samotného tiotropia (3 941 pacientů, 5 µg jednou denně). Průměrný věk pacientů byl 66,4 let (SD 8,5), 71 % byli muži, průměrný FEV₁ 44,5 % n.h. (SD 27,7). Pokud pacienti byli léčeni inhalačními kortikosteroidy, léčba byla po dobu studie zachována.¹⁷

Míra výskytu středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN byla nižší u pacientů léčených kombinací tiotropia s olodaterolem (0,93 RR, 99% CI 0,85–1,02, p=0,0498).¹⁷ Přestože předem specifikované hladiny statistické významnosti p<0,01 (primární cíl studie) nebylo dosaženo a autoři studie hodnotí výsledky tak, že kombináční léčba snížila výskyt exacerbací tak, jak očekávali, **7% snížení oproti samotnému tiotropiu naznačuje potenciál této kombinace snižovat míru výskytu středně těžkých a těžkých exacerbací u řady pacientů s CHOPN.**^{18,19,20}

Literatura

1. Výsledky studie OTIVACTO. Spiolto Respimat v reálné klinické praxi prokázal zlepšení tolerance fyzické zátěže i celkového stavu pacientů se stabilní CHOPN. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 4: 27, 2018.
2. Valipour A., Tamm, M., Kociánová, J. et al. Improvement of self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. Poster PQ912. ERS International Congress, Paříž, 15.–19. 9. 2018.
3. Beeh, K.-M., Westerman, J., Kirsten A. M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dosed combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Pharmacol Ther* 32: 53–59, 2015.
4. Buhl, R., Maltais, F., Abrahams, R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 45, 4: 969–979, 2015.
5. Russell, R. E. K. What does the TOVITO programme tell us about how we can manage COPD? *Turk Thorax J* 19, 4: 216–219, 2018.
6. Tantucci, C., Modina, D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 7: 95–79, 2012.
7. Beeh, K.-M., Derom, E., Echave-Sustaeta, J. et al. The lung function profile on once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler (ENERGITO study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11: 193–205, 2016.
8. Characterization of lung function profile of inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination compared to fluticasone propionate + salmeterol fixed dose combination in COPD patients. NCT01969721. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01969721>) [cit. 11. 6. 2020]
9. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (revize 2019). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 11. 6. 2020]
10. Spiolto Respimat 2,5 mikrogramů/2,5 mikrogramů roztok k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 11. 6. 2020]
11. Pomocník alergologa a pneumologa 2020. Semily: GEUM, 2020.
12. Singh, D., Ferguson, G. T., Bolitschek, J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 109, 10: 1312–1319, 2015.
13. Singh, D., Gaga, M., Schmidt, O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO studies. *Respir Res* 17: 73, 2016.
14. Troosters, T., Bourbeau, J., Maltais, F. et al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open* 6, 4: e010106, 2016.
15. Troosters, T., Maltais, F., Leidy, N. et al. Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 198, 8: 1021–1032, 2018.
16. O'Donnell, D. E., Casaburi, R., Frith, P. et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J* 49, 4: 1601348, 2017.
17. Calverley, P. M. A., Anzueto, A. R., Carter, K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 6, 5: 337–344, 2018.
18. Výsledky rozsáhlé klinické studie DYNAGITO byly zveřejněny v časopise *The Lancet Respiratory Medicine*. Tisková zpráva Boehringer Ingelheim, 3. 4. 2018.
19. Lopes, J. M. Treatment with Spiolto Respimat Reduces rate of COPD flare-ups compared to Spiriva Respimat, study shows. *COPD News Today*, 10. 4. 2018. (online: <https://copdnewstoday.com/2018/04/10/spiolto-respimat-fares-well-comparison-spiriva-respimat-study/>) [cit. 4. 9. 2018]
20. Výsledky studie DYNAGITO. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 3: 34, 2018.
21. Kociánová, J. CHOPN nemusí znamenat omezení aktivity pacientů – výsledky studie OTIVACTO. Přednáška na XXVII. Moravskoslezských dnech pneumologie, Ostrava, 5.–6. 10. 2018.
22. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (revize květen 2016). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 27. 10. 2018]

Nazální hyperreaktivita pod drobnohledem

Post hoc analýza studií s Dymistinem ve vztahu k nazální hyperreaktivitě

Nazální hyperreaktivita (NHR) je zastoupena u všech typů rýmy (včetně alergické), předpokládá se její prevalence na úrovni 60–70 % ve všech podskupinách rýmy. Jde o indukci jednoho nebo více nosních symptomů, jako je sekrece z nosu, kýčání, svědění či obstrukce nosu vlivem faktorů okolního prostředí – změny teploty, vlhkosti, cigaretového kouře, silných vůní a dalších iritačních faktorů. Na patofyziologickém podkladě je zvažována alterace nazální inervace, jejíž podoba se u různých typů rýmy může různit. Subjektivní příznaky NHR jsou pacienti jednoznačně negativně vnímány a nemocní požadují rychlou a účinnou úlevu.

V rámci randomizovaných klinických studií provedených s fixní kombinací flutikason propionátu aazelastinu (Aze/Flu, Dymistin) v jedné dávce u pacientů se středně závažnou až závažnou alergickou rýmou prokázala tato kombinovaná léčba schopnost potlačovat nazální a oční příznaky alergické rýmy efektivněji než samostatně podané složky této kombinace.²

V rámci metaanalýzy tří klinických studií bylo prokázáno, že Aze/Flu redukoval celkové skóre nosních symptomů (TNSS) více (-5,7 bodu) než samotný FP (-5,1, $p < 0,001$), samotnýazelastin (-4,4, $p < 0,001$) nebo placebo (-3,0, $p < 0,001$). Úleva od symptomů byla pozorována od prvního dne léčby, byla rychlejší a účinnější v případě léčby kombinací Aze/Flu a prokázána pro všechny symptomy skládající TNSS skóre.²

Tab. 1: Total nasal symptom scores v metaanalýze klinických studií (MP4002, MP4004, MP4006)²

	počet	výchozí	změna vs. výchozí
Aze/Flu	848	18,8 (2,9)	-5,7 (5,3)
Flu	846	18,9 (2,8)	-5,1 (4,9)
Aze	847	18,9 (3,0)	-4,4 (4,8)
placebo	857	19,0 (2,8)	-3,0 (4,2)

Výsledky této metaanalýzy klinických studií dále rozšířila post hoc analýza publikovaná v rámci výroční konference EAACI¹. V ní se výzkumníci zaměřili na analýzu schopnosti kombinaceazelastin/flutikason propionátu (Aze/Flu, Dymistin) ovlivnit nealergické spouštěče nazálních symptomů rýmy.

Ze 3 412 pacientů ve třech analyzovaných studiích celkem 89 % nemocných reagovalo minimálně na jeden nealergický spouštěč, za nějž byly považovány: změna teploty či vlhkosti prostředí (72 % pacientů), tabákový kouř (61 %), parfém a voňavky (57 %), svíčky a vonné tyčinky (38 %) a čisticí prostředky (38 %).¹

U pacientů s alergickou rýmou, kteří reagovali alespoň na jeden nealergický spouštěč, bylo prokázáno výraznější ovlivnění symptomů rýmy (měřené pomocí celkového skóre nazálních symptomů TNSS) pokud byli léčeni kombinací Aze/Flu, než v případě léčby jednotlivými složkami. Současně tito pacienti (reagující i na nealergický spouštěč symptomů) zlepšili své TNSS skóre symptomů více než pacienti bez reakce na tyto spouštěče.

Tab. 2: Změna TNSS skóre v závislosti na projevech nazální hyperreaktivit¹

	nereagující na nealergo spouštěče	reagující na alergo spouštěče
Aze/Flu	3,53	2,33
Flu	2,73	1,51
Aze	1,32	1,39

Výsledky tak ukazují, že by kombinační léčba měla být v případě pacientů s nazální hyperreaktivitou preferovanou terapií.

Literatura

1. Hellings, P., Kuhl, H., Koltun, A. Efficacy of MP-AzeFlu versus fluticasone propionate and azelastine in patients with allergic rhinitis and nasal hyperreactivity: A post hoc analysis from three clinical trials. Abstract 818. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 20.–26. 5. 2018, Mnichov, Německo.
2. Carr, W., Bernstein, J., Lieberman, P. et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 129, 5: 1282–1289, 2012.
3. A study to evaluate the safety and effectiveness of a nasal spray to treat seasonal allergies (MP4002). NCT00651118. ClinicalTrials.gov [cit. 21. 9. 2020]
4. A study evaluating the safety and effectiveness of a nasal spray to treat seasonal allergies (MP4004). NCT00740792. ClinicalTrials.gov [cit. 21. 9. 2020]
5. A study to evaluate the safety and effectiveness of a nasal spray to treat seasonal allergies (MP4006). NCT00883168. ClinicalTrials.gov [cit. 21. 9. 2020]

Mortui vivos docent

Jiří Kufa¹, Petr Jakubec¹, Johana Šrámková-Kojecká², Dagmar Dohnalová², Martin Morong²

¹Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Pitva (autopsie, patologická sekce, nekropsie) je diagnostickou metodou, při které se popisuje a zkoumá tělo zemřelého člověka, jak zevně, tak vnitřně (orgánově), posléze mikromorfologicky. Cílem je určit příčinu smrti a chorobné orgánové znaky. Pitvy se provádějí v místnosti, která se nazývá pitevna (prosektura, autoptický sál). Tělo k pitvě je připravováno autoptickým sanitářem, vlastní pitvu provádí lékař (patolog, soudní lékař). Autopsie bývá prováděna za přítomnosti studentů zdravotnických oborů, dále klinického lékaře, který o provedení pitvy žádá, v případě soudních pitev i za přítomnosti orgánů činných v trestním řízení. Následující sdělení popisuje druhy pitev, dále se zabývá jejich indikacemi a zákony. Jako příklad uvádíme čtyři pacienty, u kterých nebylo možno za života stanovit přesnou definitivní klinickou diagnózu, ať už z důvodu rychlé progresse samotného onemocnění a/nebo z důvodu celkového stavu nemocného. Vzhledem k neznámé klinické diagnóze či pochybnostech se stávající diagnózou byli tito zemřelí indikováni k patologicko-anatomické pitvě. Výsledky provedených pitev byly překvapivé.

Summary

Mortui vivos docent

An autopsy (pathological section, post-mortem examination, necropsy) is a diagnostic method in which a body of a deceased person is described and examined, both externally and internally (organically), and then micromorphologically as well. The aim is to determine the cause of death and morbid organ signs. Autopsies are performed in a room called a dissecting room (autopsy room, post-mortem room). A body is prepared for autopsy by an autopsy attendant and the autopsy is performed by a doctor (pathologist, forensic pathologist). An autopsy is usually performed in the presence of medical students, as well as a clinician who requested the autopsy, and prosecuting authorities in the case of forensic autopsies. The following statement describes types of autopsies, their indications and laws. We present an example of four patients in whom it was impossible to make accurate definitive clinical diagnosis during their life, either due to the rapid disease progression or due to overall condition of the patients. These deceased were indicated for pathological-anatomical autopsy in consideration of unknown clinical diagnosis or uncertainty in diagnosis. The outcomes of the performed autopsies were unexpected.

Klíčová slova

- pitva
- diagnostika

Keywords

- autopsy
- diagnostics

Úvod

Historie pitvy se datuje do oblasti starověkého Egypta, v tomto období probíhaly v rámci mumifikace. Průkopníkem anatomické pitvy byl starověký učenec Galén, ten se však zabýval pitvami zvířat. Z raného středověku se nezachovalo mnoho poznatků, pozdní středověk se pojí se starořímskými fakultami, mezi známé učence té doby patří například Leonardo da Vinci. Základy pitvy položil vlámský anatom a chirurg Andreas Vesalius v 16. století. Na našem území se uskutečnila první veřejná pitva v roce 1600 v Praze, byla provedena Jánem Jesenským.¹

Pitvy bývají prováděny v ústavech anatomie, patologické anatomie nebo soudního lékařství. Podle účelu se dělí na pitvy anatomické, patologicko-anatomické, zdravotní a soudní.² **Anatomická sekce** bývá prováděna na anatomických prosekturách v rámci výuky mediků. **Patologicko-anatomická pitva** probíhá na ústavech patologie, týká se vždy pacientů zemřelých ve zdravotnickém zařízení, bývá provedena patologem, výstupem je pitevní protokol, jehož základem je patologicko-anatomická diagnóza, která se skládá ze základního onemocnění (morbus principalis), komplikací (complicationes), příčiny smrti (causa mortis) a vedlejších nálezů (inventus accessorius).³

Provedení patologicko-anatomické pitvy indikuje klinický lékař, nejčastěji s cílem určení základního onemocnění, které vedlo k úmrtí, eventuálně k objasnění komplikací a jiných onemocnění, které se mohly podílet na úmrtí.² Další indikace povinné pitvy vycházejí ze zákona (§ 88, zákon č. 372/2011 Sb.), a to u mrtvorozených plodů, u plodů z uměle ukončených těhotenství z genetické indikace (např. vrozené vývojové vady, chromozomální aberace aj.), u žen v souvislosti s těhotenstvím, porodem či šestinedělím, dále u pacientů, u kterých byl proveden odběr orgánů k transplantaci, u zemřelých při operacích (mors in tabula), jiných lékařských výkonech či v rámci klinických studií. **Zdravotní pitvy** bývají prováděny v ústavech soudního lékařství, indikujícím bývá prohlížející lékař, nejčastěji z terénu (lékař rychlé záchrané služby, koroner), ale i ohledávající lékař ze zdravotnického zařízení (urgentní příjem apod.). Pitvu provádí soudní lékař, výstupem je pitevni protokol. Zdravotní pitva bývá indikována u zemřelých mimo zdravotnické zařízení, u kterých dojde k úmrtí náhle a neočekávaně nebo nelze jednoznačně určit příčinu smrti. Dále dle výše citovaného zákona se provádějí zdravotní pitvy zemřelých ve výkonu trestu, vazby či zabezpečovací detence, u všech násilných úmrtí včetně sebevražd a u úmrtí v souvislosti s užíváním návykových látek. Další z indikací ke zdravotní pitvě je úmrtí v příčinné souvislosti s nesprávným postupem při poskytování zdravotních služeb. **Soudní pitvu** nařizují orgány činné v trestním řízení (Policie ČR, státní zástupce), a to nejčastěji v případě úmrtí násilných či úmrtí za nejasných okolností. Pitvu provádí dva znalci z oboru soudního lékařství a jeden znalec z oboru toxikologie. Výstupem pitvy je znalecký posudek, včetně odpovědi na otázky položené orgány činnými v trestním řízení.²

Zdravotnické právo se řídilo od roku 1966 tzv. **Zákonem o péči o zdraví lidu** (20/1966 Sb.), tento zákon byl několikrát novelizován.⁴ V České republice byl zrušen dne 1. 4. 2012 a byl nahrazen zákonem č. 372/2011 Sb., tzv. **Zákonem o zdravotních službách**.² Část sedmá tohoto zákona se zabývá nakládáním s odejmutými částmi lidského těla, tělem zemřelého, postupem při úmrtí a pitvami. Paragraf 88 tohoto zákona se zabývá pitvami, jejich indikací apod. Do konce roku 2013 nebyly s indikacemi pitev problémy, tento problém nastal až po vydání nového **občanského zákoníku** č. 89/2012 Sb., a to zejména jeho část (§ 113), ve kterém se cituje, že člověk má právo rozhodnout, jak bude po jeho smrti naloženo s jeho tělem, provést pitvu nebo použít lidské tělo po smrti člověka bez souhlasu zemřelého lze jen, pokud tak stanoví jiný zákon.⁵ Povinných pitev se tento zákon nijak netýkal, v případě povinných pitev zákon o zdravotních službách mluví jasně, kdy pitva musí být provedena.

Tento výklad občanského zákoníku byl problematický v případě tzv. pitev nepovinných, indikovaných klinickými lékaři. Tyto pitvy byly do té doby běžně indikovány k ověření příčiny úmrtí ve zdravotnických zařízeních. Tímto došlo ke snížení indikací pitev z klinických pracovišť, pitvalo se velmi omezeně, byla ohrožena kvalita výuky mediků ve výuce patologické anatomie a také mladých lékařů (patologů) připravujících se k atestaci. Nepomohl ani výklad právníků, že zákon o zdravotních službách je nadřazený novému občanskému zákoníku. V roce

2016 naštěstí vyšel nový zákon (č. 147/2016 Sb.), který novelizoval zákon o zdravotních službách (č. 372/2011 Sb.), tato novela se týkala také změn v oblasti provádění pitev. Tímto zákonem byla zpět dána širší možnost provést patologicko-anatomickou pitvu zemřelého, jestliže příčina smrti není zcela zřejmá.⁶

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) zřizuje tzv. Národní registr pitev a toxikologických vyšetření prováděných na oddělení soudního lékařství (NRPATV), který je poměrně podrobným zdrojem informací o příčinách úmrtí. Tento zdravotnický registr pravidelně vydává tzv. ročenku, kde jsou podrobně referovány získané statistické údaje, naposledy v roce 2017. Ročně je provedeno kolem 12–13 tisíc zdravotních a soudních pitev v ústavech soudního lékařství. Do těchto dat nejsou zahrnuty pitvy prováděné v ústavech patologické anatomie.⁷

Kazuistika 1

70letý polymorbidní nemocný (obezita 126 kg, hypertonik, kardiak, diabetik) byl přijat v říjnu roku 2018 na interní kliniku pro globální kardiální dekompenzaci a levostrannou pneumonii. Léčen diuretiky a antibiotiky, na kontrolním skiagrafičtém snímku suspektní ložiskový plicní proces, diferenciální diagnóza – metastáza. Bylo doplněno CT plic, kde byla patrna mnohočetná ložiska oboustranně, v.s. metastatický proces, dále lymfadenopatie mediastina, mnohočetná osteolytická ložiska skeletu (obratle, žebra, lopatka). V rámci pátrání po primárním tumoru byla doplněna gastroscopie, kde byl nalezen soor jícnu,

Obr. 1: Kazuistika 1 – liposarkom (hmotnost 9,8 kg)



Zdroj obrázku: Ústav klinické a molekulární patologie LF UP Olomouc

jinak bez neoplázie. Sonografie břicha – steatóza jater, limitované vyšetření pro výraznou obezitu. Laboratorně onkomarkery nesignifikantní. K došetření suspektního metastatického procesu plic byl pacient přeložen na naši plicní kliniku. Byla provedena bronchoskopie, výkon limitován nespoluprací nemocného, endobronchiálně bez známek malignity. Byl učiněn pokus o brush a forceps biopsii pod C-ramenem. Cytologie a histologie byly bez nálezu maligních buněk či tkání. Po několika dnech nemocný zemřel na kardiorepirační selhání.

Patologicko-anatomická pitva:

- Základní onemocnění: Nádorová duplicita – světlobuněčný renální karcinom G4, apT3a, apN1, apM1 dle TNM 8 a dobře diferencovaný liposarkom (9 800 g!) v dutině břišní G1, apT2b, apN0, apM0 dle TNM8. Ateroskleróza centrální II. st., periferní koronární I. st.
- Komplikace: Mnohočetné metastázy světlobuněčného renálního karcinomu do obou plic, jater, druhostranné ledviny, lymfatických uzlin břišních a hrudních, kostní dřevě a mezenteria, známky oboustranného srdečního selhávání – edém plic, venostatická indurace sleziny, muškátová játra a velkokapénková steatóza, edém mozku, excentrická hypertrofie obou komor srdečních.
- Příčina smrti: Kardiorepirační selhání.
- Vedlejší nálezy: Obezita III. st., cholecystolitíáza, antrakóza plic, emfyzém plic.

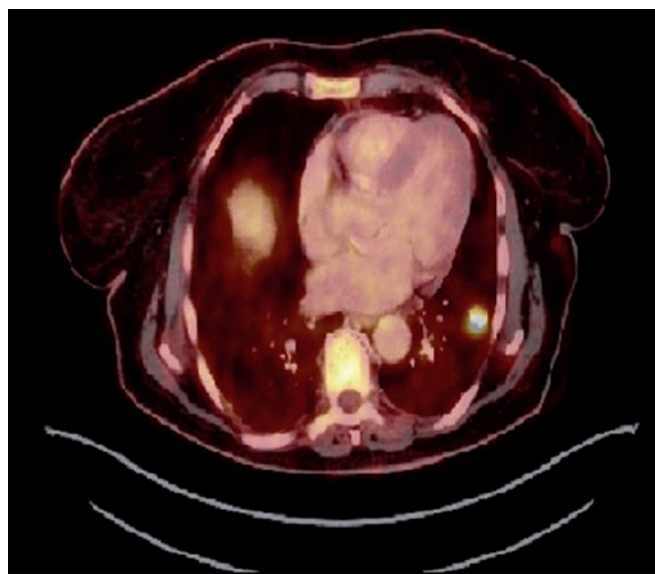
Kazuistika 2

72letá nemocná byla vyšetřována v říjnu roku 2018 na hematologické klinice pro těžkou trombocytopenii, přeléčena pulzou methylprednisolonu a vysokými dávkami imunoglobulinů, s úpravou trombocytů ad integrum. V rámci diferenciální diagnostiky doplněno PET/CT, kde bylo nalezeno akumulující ložisko velikosti 16 mm v periférii dolního laloku levé plic, dále zvýšená akumulace v průběhu nervových vláken při odstupu L3/4 vpravo a L4/5 vlevo – v.s. neuritis. K diagnostice plicního ložiska byla pacientka přeložena na naši kliniku, kde byla provedena bronchoskopie – bez diagnostické výtěžnosti, dále transparietální punkce pod CT, kde byly nalezeny cytologicky suspektní maligní buňky. Vzhledem k věku, polymorbiditám a také s přihlédnutím k přání nemocné bylo upuštěno od opakování diagnostických metod, včetně chirurgické diagnostiky. V rámci mezioborového indikačního semináře byla navržena stereotaktická radioterapie, kterou podstoupila v prosinci téhož roku. V lednu 2019 byla přijata pro opětovnou recidivu těžké trombocytopenie, hematologem uzavřeno jako MAIPA pozitivní trombocytopenie sekundární paraneoplastické etiologie. Dalším paraneoplastickým projevem byla neuritis multiplex (paréza pravé horní končetiny, n. VII. l. dx. s diplopií, dysartrií), neurologem byla vyloučena cévní mozková příhoda (CMP) a jiná neurologická příčina. Byla zajištěna komplexní terapie včetně krevních derivátů, vysokých dávek imunoglobulinů a kortikosteroidů. Celkový stav byl však progredující, komplikován zakrvácením do CNS a gastrointestinálního traktu, exitus na terminální pneumonii.

Obr. 2, 3: Kazuistika 2 – drobný PET akumulující tumor v dolním levém plicním laloku



Zdroj obrázku: Klinika nukleární medicíny FN Olomouc



Zdroj obrázku: Klinika nukleární medicíny FN Olomouc

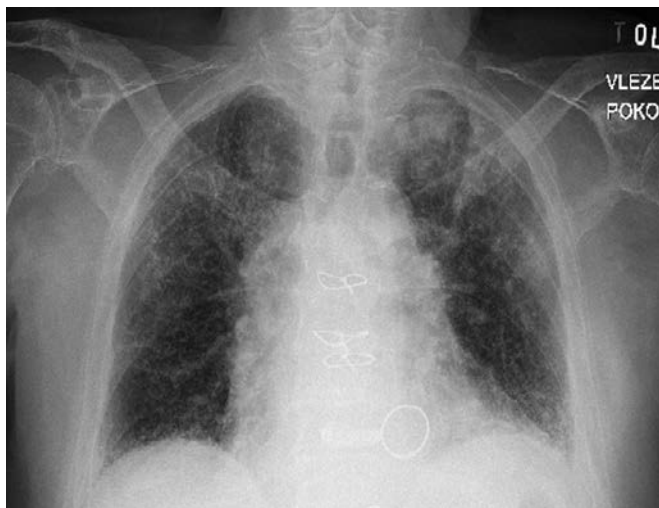
Patologicko-anatomická pitva:

- Základní onemocnění: Acinární adenokarcinom nízce diferencovaný G3 levého dolního plicního laloku, apT1, apN0, apM0 dle TNM 8.
- Komplikace: Eroze v žaludeční sliznici, meléna v rektu, alveolární krvácení, periventrikulární krvácení v pravé mozkové hemisféře v temporálním laloku a v bazálních gangliích vpravo, venostáza parenchymových orgánů, koncentrická hypertrofie levé komory, excentrická hypertrofie pravé komory.
- Příčina smrti: Bronchopneumonie.
- Vedlejší nálezy: Antrakóza plic, ateroskleróza cév, foramen ovale pervium.

Kazuistika 3

90letý kardiak byl přijat v červnu roku 2019 pro anamnézu dušnosti a vykašlávání sputa s příměsí krve. Skiograficky oboustranně difúzní retikulonodulace s maximem bazálně a vpravo i ve středním plicním poli, v horním plicním poli vlevo zastínění velikosti 50×46 mm, nelze vyloučit specifickou etiologii. Bylo doplněno CT hrudníku, kde byl nalezen drobnoložiskový proces bilaterálně nejednoznačné etiologie, patologická formace vlevo apikálně spíše charakteru zánětu než tumorózní etiologie. Diferenciálně diagnosticky byl zvažován tumor s metastatickým drobnoložiskovým metastatickým procesem nebo TBC. Laboratorně prokázána jen nevýrazná elevace zánětlivých markerů, IGRA test negativní, vysoká elevace karcinoembryonálního antigenu (CEA). Byla provedena bronchoskopie s odběrem endosekretu k vyloučení případné specifické etiologie.

Obr. 4, 5: Kazuistika 3 – kondenzace v horním plicním laloku, difúzní drobnoložiskový proces bilaterálně



Vzhledem k věku a řadě komorbidit nebyl nemocný nezařezován dalšími vyšetřovacími metodami, přeložen do následné péče, zde po několika dnech došlo k úmrtí. Patologicko-anatomická pitva byla indikována vzhledem k nejasnému nedošetřenému plicnímu procesu za života nemocného, a také s přihlédnutím na přání manželky („zajímalo ji, zdali zemřel na TBC nebo malignitu“).

Patologicko-anatomická pitva:

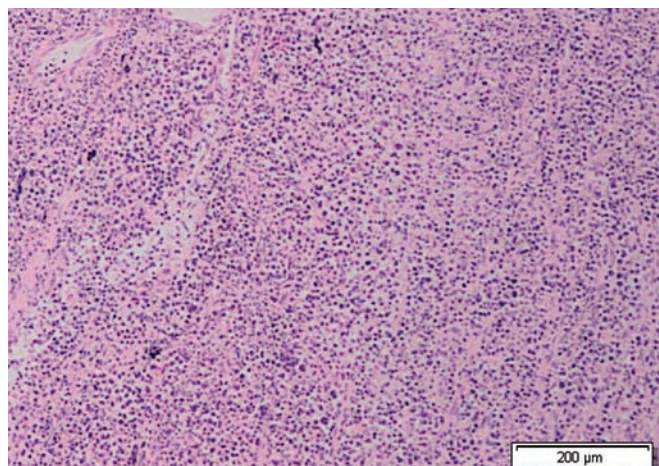
- Základní onemocnění: Adenokarcinom apexu horního laloku levé plic, nízké diferencovaný G3, apT2b, apN2, apM0 dle TNM 8. Ateroskleróza centrální III. st., periferní koronární III. st., mozková II. st.
- Komplikace: Excentrická hypertrofie obou srdečních komor, jizva po transmuralním infarktu, náhrada mitrální chlopně, chronická venostáza v malém i velkém oběhu, těžký senilní emfyzém plic, mnohočetná ložiska kalcifikace s kostní metaplázií disperzně v obou plicích, atrofie mozku, vaskulární nefroskleróza obou ledvin těžkého stupně, metastázy plicního adenokarcinomu do lymfatických uzlin mediastinálních vlevo.
- Příčina smrti: Bronchopneumonie.
- Vedlejší nález: Antrakóza plic, adenomyomatózní hyperplázie prostaty.

Kazuistika 4

70letý pacient bez významných komorbidit, léčen pouze pro hypertenzi a hyperlipidemii.

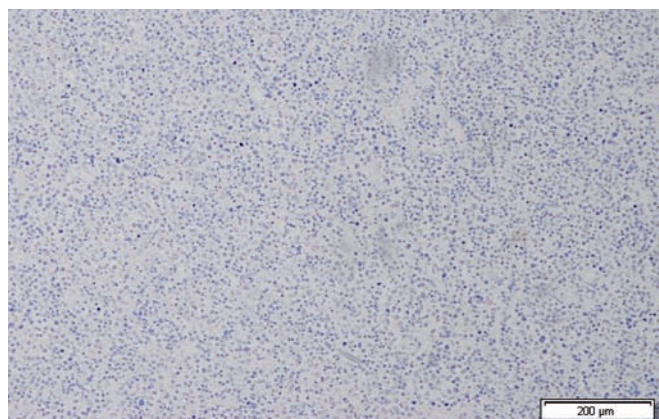
V červenci roku 2019 byl hospitalizován na kardiologické klinice pro primoatak rychlé fibrilace síní. Laboratorně hypereozinofilie (eozinofily $35 \times 10^9/l$), imunologicky nespecifické abnormality, onkomarkery nesignifikantní. Bylo provedeno CT hrudníku s nálezem: centrálně uložený tumor vpravo, výrazná mediastinální lymfadenopatie, ojedinělé nodulace v plicním parenchymu. Pacient byl přeložen na naši kliniku k došetření plicního procesu a hypereozinofilního syndromu. Vedlejším nálezem bylo neurologické postižení – progredující paréza levé horní končetiny, přechodná zmatenost a neklid, CT mozku opakovaně bez čerstvých změn, etiologicky v diferenciální diagnóze infiltrace CNS, ischemická CMP v povodí arteria cerebri media vpravo. Pacient byl komplexně přešetřen včetně lumbální punkce – bez nálezů významné patologie. Dále byl vyšetřen hematologem včetně sternální punkce, imunofenotypizačně ani molekulárně biologicky nic nenasvědčovalo hematologické příčině hypereozinofilního syndromu. Byla provedena bronchoskopie, kde bylo nalezeno hladkosliziční vyklenutí v dolním bronchu nad odstupem B₆ l. dx., odtud perbronchiální punkce, stenóza podvětvě B₆ l. dx., odtud opakovaně forceps biopsie a brush. Cytologicky pouze buněčné atypie, histologicky bronchiální sliznice a přilehlý plicní parenchym s mírnými odběrovými artefakty, s mírným chronickým zánětem s příměsí četných eozinofilů. Bez průkazu malignity. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (hypereozinofilie, extravaskulární eozinofilie, spirometricky lehká obstrukční ventilační porucha, neuropatie).

Obr. 6: Kazuistika 4 – anaplastický velkobuněčný T-lymfom. Lymfatická uzlina, barvení HE



Zdroj obrázku: Ústav klinické a molekulární patologie LF UP Olomouc

Obr. 7: Kazuistika 4 – anaplastický velkobuněčný T-lymfom. Lymfatická uzlina, ALK negativní



Zdroj obrázku: Ústav klinické a molekulární patologie LF UP Olomouc

Byla nastavena kortikoterapie, předjednáno PET/CT a bronchoskopie v celkové anestezii s EBUS, pacient byl propuštěn domů. Před nástupem na plánovanou diagnostickou hospitalizaci opět zhoršení stavu, nespecifické bolesti na hrudi. Přijat cestou urgentního příjmu na JIP. Zde rychle progredující stav, porucha vědomí, vzhledem k neznámé základní diagnóze intubován a přeložen na anesteziologickou kliniku. Doplněno CT mozku, kde byl nález výraznější hypodenzity v mozečkových hemisférách, nelze vyloučit metastatické poškození ani zánětlivý proces – septické emboly? CT hrudníku s progresí lymfadenopatie. Celkový stav nemocného byl fulminantně progredující, převeden do bazální terapie, exitus pod obrazem multiorgánového selhání a diseminované intravaskulární koagulopatie.

HODGKIN THOMAS (1798–1866) – britský lékař a patolog. Vystudoval na Univerzitě v Edinburghu. Působil mj. jako kurátor lékařského muzea, pracoval jako patolog v Guy's Hospital a vyučoval v St. Thomas Hospital v Londýně. Později se věnoval soukromé praxi. S jeho jménem se pojí Hodgkinův lymfom a řada dalších onemocnění a symptomů. Někdy je označován také za průkopníka preventivní medicíny. Znám byl také jako filantrop s širokými kulturními a politickými zájmy se zájmem o světové a evropské dění. Zemřel na úplavici v Palestině 4. dubna 1866. (zdroj informací: archiv redakce)

Patologicko-anatomická pitva:

- Základní onemocnění: Anaplastický velkobuněčný T-lymfom (T-ALCL), ALK negativní, pokročilé stadium (st. IV) dle Luganské klasifikace. Ateroskleróza centrální III. st., periferní koronární a mozková I. st.
- Komplikace: Neoplastická infiltrace T-ALCL v obou plicích, játrech, kostní dřeni a hrudních lymfatických uzlinách, mnohočetné akutní i organizované tromby v periférii cév plicních, koronárních, stenických a mozkových, ložiska akutní encefalomalacie, edém mozku, akutní tubulární nekróza ledvin, akutně akcentovaná chronická venostáza ve velkém krevním oběhu (hepatosplenomegalie), venostatický katar žaludku a duodena, edém plic, difúzní alveolární poškození plic v proliferativní fázi, hydrotorax, mnohočetná ložiska akutní nekrózy myokardu levé komory, excentrická hypertrofie levé komory srdeční, koncentrická hypertrofie pravé komory srdeční.
- Příčina smrti: Multiorgánové selhání.
- Vedlejší nález: Obezita I. st., antrakóza plic, modulární hyperplázie levé nadledviny, adenomyomatózní hyperplázie prostaty.

Diskuse

Všichni výše referovaní pacienti zemřeli na kardiopulmonální či multiorgánové selhání. Důvody, které k tomu vedly, byly různé. Jednalo se o pacienty, u kterých byla progresse onemocnění tak rychlá, že nemocný zemřel ještě před eventuálním pokusem o došetření a/nebo se jednalo o pacienty, u kterých by riziko vyšetřovací metody převýšilo benefit. V první kazuistice byl popsán nemocný, který byl komplexně interně přšetřen, včetně ultrasonografie břicha, na které nebyla popisována žádná hrubá patologie až na steatózu jater. Na naší plicní kliniku byl přeložen k došetření ložiskového plicního procesu. Výsledek patologicko-anatomické sekce byl překvapením – **generalizovaný karcinom ledviny a objemný liposarkom dutiny břišní (téměř 10 kg)**.

Druhá kazuistika popisuje pacientku s drobným tumorem dolního laloku levé plíce (cca 1,5 cm), paraneoplasticky nezvykle velmi aktivním – projevujícím se těžkou trombocytopenií a neuropatií, znemožňující došetření nemocné v průběhu života, pitvou verifikovaný acinární **adenokarcinom nízce diferencovaný**. S takto agresivní kombinovanou paraneoplastickou aktivitou při tak malém tumoru jsme se doposud nesetkali. Paraneoplastické projevy se dělí dle orgánového poškození (endokrinní a metabolické, kostní a pojivové, neurologické, hematologické a kožní), jejich příčinou bývá produkce protilátky nebo jiného aktivního produktu tumorem. Syndromy bývají pestré, jejich tíže neodpovídá velikosti nádorové masy.^{8,9}

Třetím případem byl nemocný s rozpadovou dutinou v horním plicním laloku, mimo jiné byly radiologicky zjištěny v parenchymu obou plicních křídel mnohočetné drobné nodulace. Pitvou byl nalezen předpokládaný plicní karcinom v horním plicním laloku, překvapením bylo histomorfologické vyšetření drobnonodulárního plicního procesu, jednalo se o **mnoho-**

četná ložiska kalcifikace s kostní metaplázií, nejspíše v rámci dlouhodobé kardiální insuficience.¹⁰

Čtvrté sdělení popisuje nemocného s hypereozinofilním syndromem, u kterého byla za života zvažována celá řada diagnóz, včetně eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou.¹¹ Definitivní klinické diagnózy se nemocný nedožil pro fulminantní průběh onemocnění s multiorgánovým selháním a diseminovanou intravaskulární koagulopatií. Pitvou byl zjištěn pokročilý **anaplastický velkobuněčný T-lymfom** s infiltrací kostní dřene, plic, jater a lymfatických uzlin mediastina. Anaplastický velkobuněčný T-lymfom spadá pod agresivní lymfomy, molekulárně biologicky se ještě dělí na ALK pozitivní a negativní. ALK negativní varianta bývá spojována s méně příznivou prognózou.¹² Sekundární eozinofilie bývá spojována s řadou lymfomů, bývá způsobena neklonální proliferací eozinofilů na základě produkce růstových faktorů, cytokinů a interleukinů (např. GM-CSF, IL-5, IL-3). Incidence eozinofilie bývá různá, největší (cca 15 %) u Hodgkinových lymfomů, u ostatních lymfomů bývá méně častá. Taktéž přítomnost a/nebo nepřítomnost eozinofilie bývá spojována s prognózou nemocných. Přítomnost hypereozinofilie u Hodgkinových lymfomů bývá spojována s lepší prognózou přežití, naopak v případě T-buněčných lymfomů bývá eozinofilie nepříznivým prognostickým faktorem. Hypereozinofilie bývá někdy popisována ještě před vypuknutím samotného hematologického onemocnění.^{13,14,15}

Závěr

I v době dostupnosti rozličných diagnostických metod – zobrazovacích, endoskopických, laboratorních – se vyskytuje skupina pacientů, u kterých nejsme za života schopni stanovit přesnou klinickou diagnózu. Při pochybnostech o úmrtí nemocného je patologicko-anatomická pitva vždy indikována. Někdy býváme sami překvapeni nad výsledkem provedené pitvy, a tedy platí staré známé latinské rčení, že mrtví učí živé – mortui vivos docent.

Literatura

- Schott, H. Kronika medicíny. Praha: Fortuna Print, 1994.
- Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách) č. 372/2011 Sb. (online: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/>) [cit. 15. 07. 2020]
- Kábrt, J. Pitvění diagnóza. In: Kábrt, J. Jazyk latinský I. Praha: Informatorium, 1995. (s. 122–123)
- Zákon o péči o zdraví lidu č. 20/1966 Sb. (online: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/>) [cit. 15. 07. 2020]
- Občanský zákoník č. 89/2012 Sb. (online: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/>) [cit. 15. 07. 2020]
- Zákon kterým se mění zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), ve znění pozdějších předpisů č. 147/2016 Sb. (online: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/>) [cit. 15. 07. 2020]
- Národní registr pitev a toxikologických vyšetření prováděných na oddělení soudního lékařství (NRPATV). Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (online: www.uzis.cz).
- Kadlec, B. Paraneoplastické syndromy. In: Skříčková, J., Kolek, V. et al. Základy moderní pneumoonkologie 2. Praha: Maxdorf, 2017. (s. 54–61)
- Adam, Z., Chlupová, G., Tomášek, J. et al. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění. Vnitř Lék 53, 3: 253–285, 2007.
- Šterclová, M., Vašáková, M., Homolka, J. Plicní osifikace a kalcifikace. Studia pneumologica et phtizeologica 71, 2: 83–87, 2011.
- Žurková, M. et al. Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. In: Kolek, V. et al. Doporučené postupy v pneumologii – 3. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2019. (s. 323–333)
- Belada, D., Trněný, M. et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – X. vydání. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o., 2018. (s. 102–105)
- D'Souza, A., Pardanani, A., Tefferi, A. Lymphoma-associated versus lymphocytic-variant hypereosinophilia. Leuk Lymphoma 53, 11: 2103–2104, 2012.
- Desenne, J. J., Acquatella, G., Stern, R. Blood eosinophilia in Hodgkin's disease. A follow-up of 25 cases in Venezuela. Cancer 69, 5: 1248–1253, 1992.
- Valent, P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. Blood Rev 23, 4: 157–165, 2009.

MUDR. JIŘÍ KUFA
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
e-mail: jiri.kufa@fnol.cz

Nintedanib ve studii SENSIS

Ofev (nintedanib) je inhibitor tyrozinkinázy aktuálně využívaný k léčbě dospělých s idiopatickou plicní fibrózou. V letošním roce byla Evropskou lékovou agenturou rozšířena indikace tohoto léku také pro léčbu dospělých se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD). Základem této změny byly výsledky randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie SENSIS.

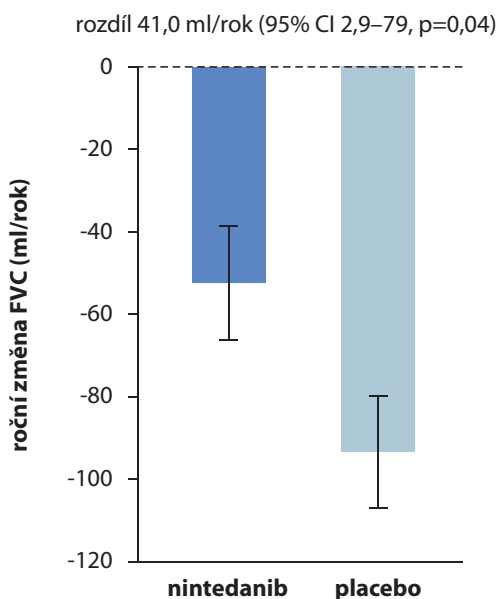
Ve studii SENSIS bylo zahrnuto 576 pacientů se systémovou sklerodermií a intersticiálním plicním onemocněním (více než 10% fibróza plic, potvrzeno HRCT) s FVC \geq 40 % n.h. a DL_{CO} 30–89 % n.h. 51,9 % pacientů mělo kožně difuzní formu systémové sklerózy.

Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě 150 mg nintedanibu 2× denně nebo placebem. Stratifikováni byli podle protilátek proti topoizomeráze. V souladu s běžnou praxí pacienti mohli dostávat prednison (v dávce do 10 mg/den) a/nebo stabilní dávku mykofenolátu nebo methotrexátu (během posledních šesti měsíců před randomizací).¹

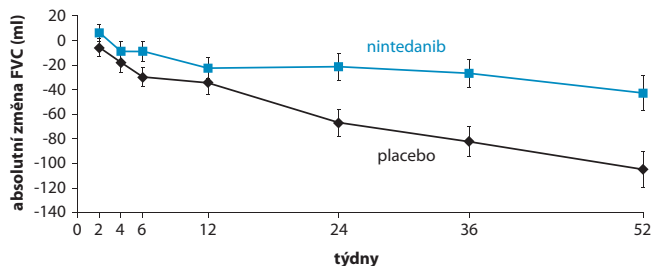
Primárním sledovaným cílem studie byla roční míra poklesu FVC (ml/rok) hodnocená za 52 týdnů studie. Mezi sekundární cíle patřila změna v modifikovaném kožním skóre podle Rodnana (mRSS) a změna v kvalitě života spojená se zdravím hodnocená pomocí St Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) v 52. týdnů studie.¹

Nintedanib zpomalil zhoršování plicních funkcí měřené pomocí FVC o 44 % (ve skupině placebové došlo k poklesu o 93,3 ml/rok, ve skupině s nintedanibem o 52,4 ml/rok, rozdíl tak činil 41 ml/rok, $p=0,04$ – obr. 1). Zpomalení poklesu FVC ve prospěch pacientů léčených nintedanibem oproti placebu bylo

Obr. 1: Roční míra změny FVC (ml/rok) ve studii SENSIS²



Obr. 2: Pokles průměrné absolutní hodnoty FVC u nintedanibu vs. placebu ve studii SENSIS²



zřejmé již od 12. týdne sledování (obr. č. 2). Nebylo pozorováno zlepšení v modifikovaném Rodnanově kožním skóre (mRSS) pro nintedanib vůči placebu, rozdíl v SGRQ nebyl statisticky významný.²

Nejčastějším nežádoucím účinkem nintedanibu byl průjem, vyskytoval se častěji než u pacientů na placebu (75,7 % vs. 31,6 %), dále byly pozorovány nauzea, zvracení, nechutenství a úbytek hmotnosti.²

Téměř polovina pacientů ve studii užívala současně při zařazení do studie mykofenolát mofetil (279 pacientů, 48 %). Subanalýza studie ukázala, že u pacientů ve skupině užívajících nintedanib bez mykofenolátu byl rozdíl v FVC oproti placebu 46 % (66,5 ml), v podskupině užívající současně mykofenolát pak rozdíl oproti placebu 40 % (40,2 ml). Současně nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v bezpečnostním profilu u obou skupin.^{3,4}

U pacientů se systémovou sklerodermií a progredujícím intersticiálním plicním postižením je terapie nintedanibem novou léčebnou možností ke zpomalení poklesu plicních funkcí. Při současné léčbě mykofenolátem je zachován podobný bezpečnostní profil i účinnost.

Literatura

1. Distler, O., Brown, K. K., Distler, J. H. W. et al.; SENSIS trial investigators. Design of randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSIS). *Clin Exp Rheumatol* 35, Suppl. 106, 4: 75–81, 2017.
2. Distler, O., Highland, K. B., Gahlemann, M. et al.; SENSIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 380, 26: 2518–2528, 2019.
3. Highland, K., Distler, O., Kuwana, M. et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease by use of mycophenolate at baseline: subgroup analysis of the SENSIS trial. Abstrakt 1833. American College of Rheumatology Session, 11. 9. 2019.
4. Tomčík, M. Systémová sklerodermie. In: Olejárová, M., Prajzlerová, K., Oreská, S. et al. Kongres American College of Rheumatology (ACR) 2019. *Česká revmatologie* 28, 1: 61–68, 2020.
5. Žurková, M., Lošťáková, V., Kolek, V. Vyhodnocení účinnosti terapie nintedanibem u nemocných se systémovou sklerodermií a progredujícím intersticiálním plicním postižením. Přednáška na: XXI. kongres ČPFS a SPFS, Olomouc, 24.–26. 10. 2019.
6. A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. NCT02597933. *ClinicalTrials.gov* [cit. 17. 9. 2020]

Obtížně léčitelné astma je opravdu obtížně léčitelné

Alena Vlachová, Simona Tazbirková, Libor Fila

Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Obraz těžkého astmatu modifikují komorbidity tak, že je obtížné oddělit příznaky astmatu od příznaků komorbidit. U našeho nemocného se jednalo o neléčené refluxní onemocnění jícnu, které vedlo k chronické laryngitidě se syndromem dysfunkce hlasových vazů. Nemožnost adekvátní ventilace vedla k těžké námahové dušnosti, což bylo interpretováno a léčeno jako dyskontrola vlastního onemocnění, tj. astmatu.

Summary

Difficult-to-treat asthma is really difficult to treat

There are various comorbidities associated with asthma, especially with severe asthma. These comorbidities alter asthma responses to therapy. Our patient was diagnosed with gastroesophageal reflux disease which led to chronic laryngitis with vocal cord dysfunction. The impossibility of sufficient ventilation resulted in severe strenuous dyspnoea, which was misinterpreted and treated as dyscontrol of asthma.

Klíčová slova

- asthma bronchiale
- refluxní onemocnění jícnu
- dysfunkce hlasových vazů

Keywords

- asthma bronchiale
- gastro-oesophageal reflux disease
- vocal cord dysfunction

Úvod

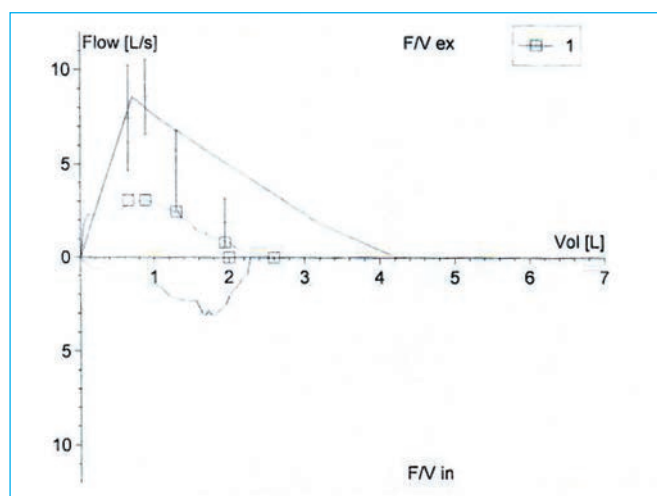
Bronchiální astma je komplexní heterogenní onemocnění. Jeho obraz je variabilní dle endotypu s modifikací vnějším prostředím. Léčba astmatu se celosvětově odvíjí od doporučení Globální iniciativy pro astma (GINA) s modifikací dle jednotlivých pneumologických společností. Při zachování doporučených postupů spolu se spoluprací pacienta jde v současné době o dobře léčitelné onemocnění a lze dosáhnout plné kontroly u 95 % astmatiků. Nicméně celosvětově (a stejně tak u nás) je cca 5 % nemocných s těžkým astmatem, které je navzdory veškeré léčbě v neuspokojivém stavu, s nízkou kvalitou života z opakovaných exacerbací a s četnými komorbiditami, které často plynou z maximální léčby nemocného. Část nemocných s Th2 zánětlivým fenotypem po přesné identifikaci může profitovat z biologické léčby. Vycházíme-li z našeho doporučeného rozdělení astmatu, jedná se o eozinofilní atopické astma (regulované Th2 lymfocyty) a eozinofilní neatopické astma (řízené přirozenými lymfoidními buňkami ILC2). V současné době jsou k dispozici léky cílené na celkové IgE u atopického astmatu a na interleukin 5 (IL-5) u neatopického astmatu. Přesná identifikace typu astmatu za pomoci biologických markerů (vydechovaného oxidu dusnatého, eozinofilie sputa, periferního krevního obrazu či jiného průkazu infiltrace tkáně eozinofily, hodnot imunoglobulinu E) je nezbytná, protože biologická léčba zasahuje zcela specifickou část patofyziologického děje.

Proti celosvětovému dělení astmatu dělíme u nás těžké astma ještě na podskupinu refrakterního astmatu, tj. zcela neovlivnitelného terapií, a skupinu obtížně léčitelného astmatu, kdy vlastní astma není tak závažné jako komorbidity, které brání jeho kontrole. Dle našich doporučení pro léčbu bychom měli identifikovat a vyléčit komorbidity a teprve poté uvažovat, zda nemocný bude indikován k biologické léčbě. V praxi je někdy obtížné rozhodnout, jak dlouho vyčkávat a léčit komorbidity za cenu stále neuspokojivého astmatu. Zde prezentuji kazuistiku nemocného splňující kritéria obou podskupin.

Kazuistika

36letý muž byl odeslán do ambulance OLA plicní kliniky v Motole pro nekontrolované eozinofilní astma s trvalým abúzem systémových steroidů. Onemocnění se datuje cca od roku 2009 (spouštěčem mohla být překonaná chřipka), od počátku je hůře odpovídající na terapii s častými exacerbacemi. Od roku 2014 je nemocný trvale kortikodependentní, denní dávka kolísá mezi 4–32 mg metylprednisolonu (Medrol) při kompletní protizánětlivé a bronchodilatační terapii. Nemocný je nekuřák, abstinent. Z alergologického vyšetření byla zjištěna alergie na kočku, kterou doma nemá a která není spouštěčem jeho obtíží, dále na candidu. Rizikovým údajem v anamnéze je stav po enukleaci očního bulbu pro recidivu uveálního melanomu po předchozím ošetření gamma nožem, v současné době bez recidivy,

Obr. 1: Vstupní spirometrie



a údaj profesní anamnézy o práci řidiče v lomu na lupek, bez závažného plicního postižení.

Diagnóza astmatu je jasná, v době odeslání do ambulance obtížně léčitelného astmatu byla přítomna eozinofilie periferního obrazu (eozinofily $0,34 \times 10^9/l$) při systémové kortikoterapii, vydechovaný oxid dusnatý (FENO) byl 67 ppb, bronchodilatační test se salbutamolem (Ventolin) pozitivní, lehké snížení transferfaktoru (TL_{CO} 74 % n. h.) při normálním koeficientu (K_{CO} 105 % n. h.).

Při vstupním vyšetření si pacient stěžoval na těžkou námaňovou dušnost, častou noční klidovou dušnost, kterou řeší inhalací ipratropia/fenoterolu (Berodual), a bolesti hlavy, pro které je sledován neurologem a psychologem. Nos měl relativně volný, při ORL vyšetření přítomna jen lehká chronická vs. alergická rinitis bez nosních polypů. Při objektivním vyšetření nebyl významně cushingoidní, jen s lehkou nadváhou (BMI 27 kg/m^2), s expiračním spastickým nálezem bilaterálně na plicích a hraniční hypertenzí (TK 149/93 mmHg). V ústech na sliznici byla incipientní mykóza. Oční protéza. Ventilačně byla snížena inspirační vitální kapacita (VC 59 % n. h.), celková plicní ka-

pacita (TLC 68 % n. h.), hodnota forsírovaného výdechu (FEV_1 75 % n. h.) s minimálním navýšením reziduálního objemu (RV 124 % n. h., RV/TLC 56 %). Křivka byla netypická, výrazně klesající inspirační průtokové rychlosti v druhé fázi nádechu nevylučující dysfunkci hlasových vazů.

V době vyšetření pacient užíval:

kombinace LABA/IKS: flutikason furoát/vilanterol (Relvar Elipta) 184 $\mu g/22 \mu g$ jeden vdech ráno, salmeterol/flutikason propionát (Airflusan) 50 $\mu g/500 \mu g$ dva vdechy ráno a večer, beklometason/formoterol (Combair) 200 $\mu g/6 \mu g$ 2x2 vdechy, ipratropium/fenoterol (Berodual) MDI dle potřeby cca 3x denně 1–2 vdechy, večer v nebulizaci.

Metylprednisolon (Medrol) užíval 32 mg poslední tři týdny, jinak kolísal mezi 4 mg a 32 mg denně, teofylin (Euphyllin) 2x denně 300 mg. Dále užíval: antihistaminikum desloratadin (Jovesto), antileukotrien montelukast (Castispir) a anticholinergikum – tiotropium (Spiriva Respimat) dva vdechy 1x denně. V ostatní medikaci měl pregabalín (Lyrica), karbamazepín (Neurotop), amitriptylín na noc, pro bolesti hlavy dle potřeby nimesulid (Aulin) nebo diklofenak (Voltaren), někdy alprazolam (Neurol) nebo diazepam (Apaurin).

Z uvedeného bylo zcela jasné, že se o refrakterní eozinofilní astma jedná, již krátce po jeho diagnóze se nemocný stal kortikodependentním, současně však bylo jisté, že je i obtížně léčitelné, zamysleme-li se nad možnými komorbiditami, které vyplývaly minimálně z množství medikace. Z podaných beta-mimetik lze předpokládat vznik bolesti hlavy, kardiovaskulárních komplikací včetně navýšení krevního tlaku, metabolické komplikace. Závažným vedlejším efektem léčby beta-mimetiky je též dilatace jícnových svěračů, což v kombinaci s perorálně podanými systémovými kortikoidy a vysokou dávkou teofylinů vede zcela jistě k refluxnímu onemocnění jícnu. Refluxní choroba jícnu je velmi častou a závažnou komorbiditou astmatu. Někdy nelze přesně posoudit, jak velký je její podíl na symptomech nemocného. Nemocný je poté často léčen maximem bronchodilatační a protizánětlivé medikace ve snaze dostat astma pod kontrolu, což vede k dalšímu zhoršení reflux-

Obr. 2 a 3: Obraz hrtanu se známkami refluxního postižení

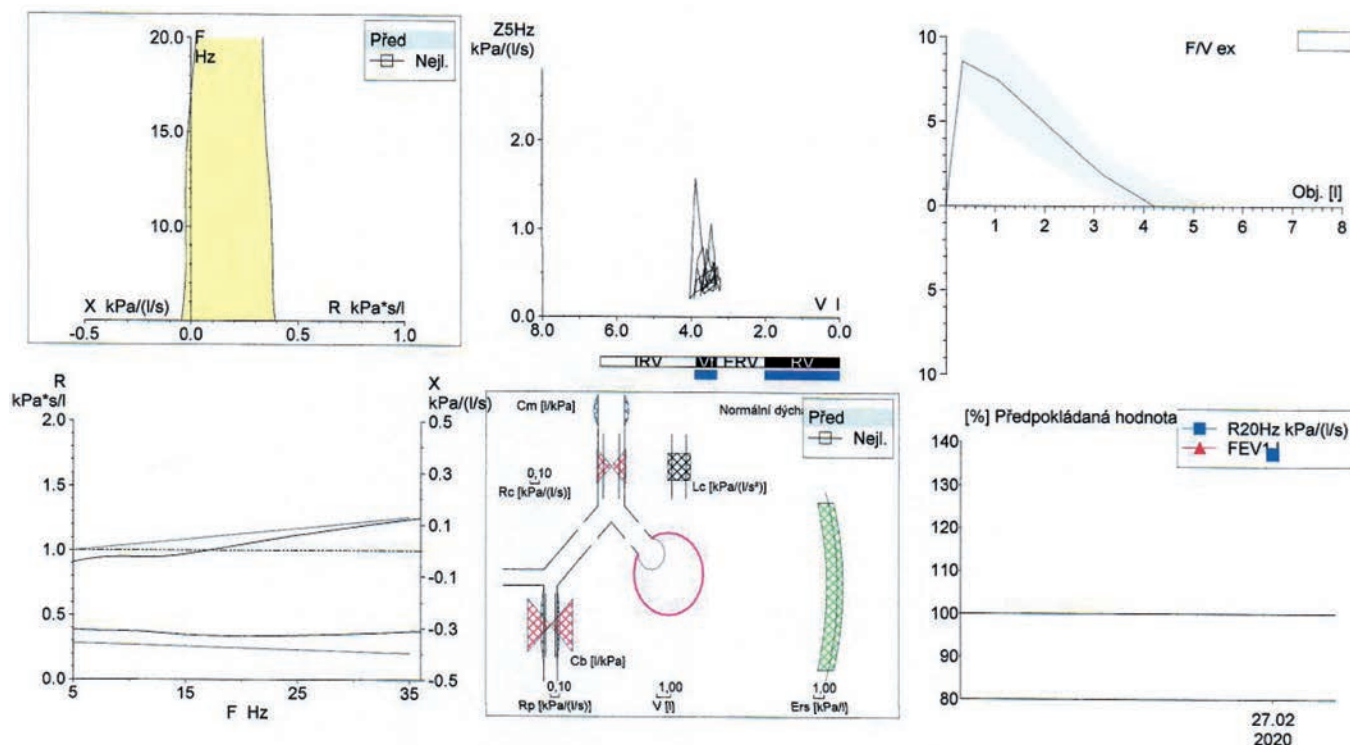


Zdroj obrázku: Hlasové centrum Praha



Zdroj obrázku: Hlasové centrum Praha

Obr. 4 a 5: Impulsní oscilometrie a spirometrie



ních epizod. Dlouhodobá iritace hrtanu refluxátem vede k jeho chronickému zánětu s postupným vývojem syndromu dysfunkce hlasových vazů. Toto postižení je velmi špatně léčitelné a vyžaduje čas a trpělivost jak ze strany nemocného, tak ze strany lékaře.

U našeho nemocného pro převážně neatopické eozinofilní astma byla zahájena terapie mepolizumabem (Nucala) v dávce 100 mg subkutánně jednou měsíčně, kterou nemocný dobře snášel. Došlo k poklesu eozinofilie a tento pokles trvá. Pod touto clonou bylo možno provést další vyšetření, ale hlavně racionalizovat terapii (vysazení teofyliny, zahájena antirefluxní terapie, postupně snižováno množství beta-mimetik a kortikosteroidů), byl doporučen režim včetně typu dechové rehabilitace.

Refluxní nemoc jícnu byla verifikována pH-metrií s impedancí, která prokázala vysoký počet refluxních epizod ve stoje, DeMeester skóre bylo vysoké, nejdelší reflux ve stoje trval 23 minut. Refluxní události zasahovaly vysoko do jícnu. Následovalo vyšetření v Hlasovém centru Praha.

Vzhledem k nefyziologickému dechovému manévru při spirometrickém vyšetření byla doplněna impulsní oscilometrie, která neprokázala zvýšení odporů v dýchacích cestách jak centrálně, tak periferně.

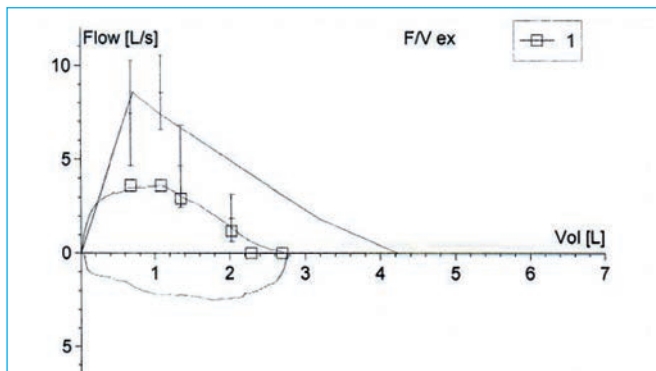
Nemocnému byla vysvětlena problematika nutnosti nácviu adekvátního nádechu k zamezení dechového stresu s projevy nedostatečnosti, rehabilitoval pomocí nádechového rehabilitačního ventilu a ušel 5–6 km vlastním tempem.

Po osmé aplikaci mepolizumabu (Nucala) pacient užívá 4 mg metylprednisolonu (Medrol) bez nutnosti navýšení, inhalačně

	Nál.	Best	%(B/P)	M1	%M1	
Impulsní oscilometrie						
Z5Hz	kPa/(l/s)	0.28	0.39	138 %	0.39	138 %
R5Hz	kPa/(l/s)	0.28	0.39	138 %	0.39	138 %
R20Hz	kPa/(l/s)	0.24	0.34	137 %	0.34	137 %
X5Hz	kPa/(l/s)	-0.00	-0.05	61733 %	-0.05	61733 %
Fres	1/s		17.02		17.02	
X	kPa/l		0.29		0.29	
D5-20%	%		14.17		14.17	
DI5-20	kPa/(l/s)		0.06		0.06	
IH1	kPa/(l/s)		0.09			
Dstage			0			
Spirometrie						
FVC IN	l	4.40				
FVC	l	4.23				
FEV1	l	3.46				
FEV1%M	%	78.75				
FEV1%F	%	78.75				
MEF75	l/s	7.45				
MEF50	l/s	4.64				
MEF25	l/s	1.88				
PEF	l/s	8.57				
AEX	l ² /s	19.61				
Datum			27.02.20			
Čas			13:48			
		Před.	Best	P-B		
X5Hz	kPa/(l/s)	-0.00	-0.05			

má stále poměrně vysokou dávku beta-mimetik, t.č. beklometason/formoterol (Combair) 200 µg/6 µg 2× denně dva vdechy spacerem, plus ipratropium/fenoterol (Berodual) 2× denně dle potřeby. Ostatní medikace je beze změny. Vzhledem k domácí aplikaci biologické léčby probíhá úprava medikace v delších časových úsecích, ale nemocný terapii zvládá dobře.

Obr. 6: Kontrolní spirometrie po sedmi měsících



Obr. 7: Návčik správného nádechu



Závěr

Na příkladu našeho nemocného je patrné, jak komorbidity modifikují obraz základního onemocnění, jeho odpověď na léčbu a jak je těžké odlišit refrakternost od jejich účinku. Jedna komorbidity podporuje vznik dalších, viz rozvoj dysfunkce hlasových vazů, a jejich léčba je obvykle dlouhodobá a ekonomicky náročná. Náš nemocný profituje z nasazené biologické medicíny, protože bez jejího nasazení by řešení komorbidit nebylo vůbec možné.

Poděkování

MUDr. Libuši Novotné – Pneumologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno
MUDr. Lucii Hoskovcové – Gastroenterologické oddělení, 2. LF a FN v Motole, Praha

MUDr. Evě Vitáskové – Hlasové centrum Praha

doc. MUDr. Petru Čápovi – Alergologicko-imunologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Literatura

1. Teřl, M. Současné možnosti léčby těžkého astmatu v ČR. *Remedia* 22, 4: 248–253, 2012.
2. Sedlák, V., Chlumský, J., Teřl, M. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu. *Pneumologie* (online: www.pneumologie.cz/guidelines)
3. Stefanová, M. Refluxní nemoc jícnu. *Kardiolog Rev Int Med* 16, 3: 210–213, 2014.
4. Ledford, D. K., Lockett, R. F. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13 1: 78–86, 2013.
5. Bardin, P. G., Rangaswamy, J., Yo, S. W. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust* 209, S2: S11–S17, 2018.
6. Kenn, K., Balkissoon, R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J* 37, 1: 194–200, 2011.
7. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma, 2017. (online: <http://ginasthma.org/download/317>)

MUDR. ALENA VLACHOVÁ
Pneumologická klinika
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Oralair u dětí s rinokonjunktivitidou

Data z reálné klinické praxe potvrzují výsledky randomizovaných klinických studií

Oralair je sublingvální tableta obsahující extrakt pylu pěti trav (srha říznáčka, tomka vonná, jílek vytrvalý, lipnice luční, bojíněk luční). Je indikována k alergenové imunoterapii alergické rinitidy (s konjunktivitidou nebo bez ní) způsobené pyly trav

u dospělých a dětí od 5 let. Nemocní musí mít klinicky relevantní symptomy potvrzené pozitivním kožním testem nebo pozitivním titrem IgE specifickým pro pylu trav.¹

Cílem léčby je indukovat odpověď imunitního systému na

alergen, jímž má být pacient léčen. Léčba přípravkem Oralair indukuje systémovou kompetitivní protilátkovou odpověď na trávu a vyvolává zvýšení specifického IgG.¹

Bezpečnost a účinnost léčby SIT Oralair byla testována v ob- sažně řadě randomizovaných klinických studií, které byly zá- kladem pro registraci přípravku a stanovení optimální dávky.² Aktuálně je doporučována úvodní léčba, která odpovídá prv- nímu měsíci terapie a zahrnuje jednu sublingvální tabletu denně, kdy dávka je v první třech dnech zvýšena postupně ze 100 IR, na 200 IR a 300 IR, následovaná udržovací léčbou, jež je reprezentována jednou sublingvální tabletou s dávkou 300 IR denně. Léčba by měla být zahájena přibližně čtyři měsíce před začátkem pylové sezóny a pokračovat do konce sezóny.¹

Terapie byla v klinických studiích testována také pro různé komorbidity a stavy, které potenciálně mohou ovlivňovat účinnost a bezpečnost SIT. Např. studie referovaná Malligem et al. ukázala, že Oralair v dávce 300 IR vede efektivně ke snížení symptomů rinokonjunktivitidy reprezentované RTSS (rhinitis total symptom score), ať již pacient má či nemá současně přítomné astma, pro různé míry závažnosti rinokonjunktivitidy (hodnoceno pomocí hladiny IgE) či mono- či polysenzitizaci na více alergenů.³

Účinnost a bezpečnost pediatrického použití sledovala mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie, jež zahrnuje 278 dětí ve věku 5–17 let (průměrně 10,9±3,2 roku) s rinokonjunktivitidou (RK) vyvolanou pylem trav. Pacienti užívali denně sublingvální tabletu Oralair 300 IR (nebo placebo), léčba byla započata 4 měsíce před začátkem pylové sezóny a trvala do konce sezóny. Primárním cílem studie bylo RTSS (rhinoconjunctivitis total symptom score) zahrnující kýčání, sekreci z nosu, svědění nosu, obstrukci nosu, slzení a svědění očí. Sekundárním cílem bylo užití záchranné medikace a bezpečnost léčby. Medián zlepšení skóre symptomů RTSS činil 39,3 % (průměrně pak 28 %) pro Oralair vůči placebové skupině. Signifikantně nižší byla také u pacientů užívajících Oralair potřeba záchranné medikace. Nežádoucí účinky byly mírné nebo střední intenzity a nevyskytly se žádné neočekávané ani závažné reakce.⁴

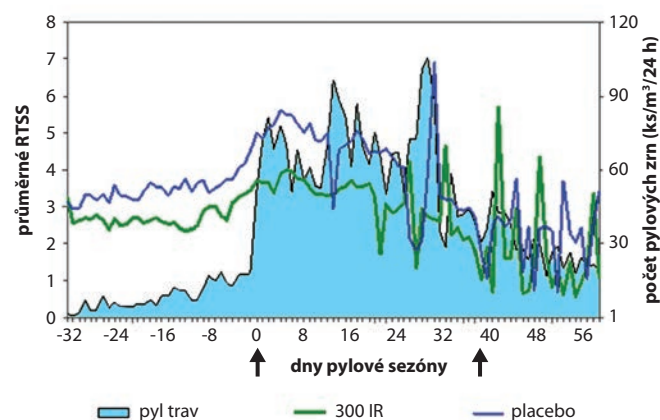
Z výše uvedených východisek vycházela nová observační studie zaměřená na SLIT alergické rinokonjunktivitidy u dětí. Cílem studie bylo potvrdit data o bezpečnosti Oralair v reálné klinické praxi u specifické skupiny dětí ve věku 5–9 let.^{5,6}

Jednalo se o multicentrickou observační studii, která sledovala 307 dětí ve věku 5 až 9 let. Malí pacienti s alergickou rino- konjunktivitidou indukovanou alergií na pyl trav museli být dosud neléčeni alergickou imunoterapií. Sledovaná medikace zahrnovala denní užívání sublingválních tablet Oralair (eska- lace dávky na 300 IR během tří počátečních dní). Sledovaná populace pacientů měla průměrný věk 7,1 roku, 58 % mělo potvrzenou senzibilizaci na více alergenů, 36 % mělo středně zá- važné a závažné astma.^{5,6}

Primárním cílem studie bylo testovat toleranci a bezpečnost léčby, sledovány byly všechny nežádoucí účinky po 30 dnů od počátku terapie.^{5,6}

Z 307 pacientů 233 osob (76 %) hlásilo v průběhu sledova- ného období nežádoucí účinek, 173 (56 %) pak nežádoucí úči-

Obř. 1: Průměr denních symptomů (RTSS) ve vztahu k čet- nosti pylu trav v pediatrické studii účinnosti a bezpečnosti přípravku Oralair⁴



nek spojený s lékem. Nejčastěji se jednalo o mírné nežádoucí účinky v místě aplikace, tedy podráždění hrdla, svědění v ústech, orální parestezie. U 16 pacientů (5,2 %) vedly nežá- doucí účinky k přerušení léčby. U většiny pacientů (143 ze 173, tj. 83 %) se nežádoucí účinky spojené s léčbou projeví do týdne od počátku terapie. Více než polovina nežádoucích účinků trvala méně než dva dny. U 161 ze 173 pacientů (tj. u 93 %) nežádoucí účinky spontánně odezněly. Recidivy nežá- doucích účinků byly hlášeny u 26 % pacientů a jednalo se nej- častěji o reakce v místě aplikace.^{5,6}

Nebyly nalezeny rozdíly v nežádoucích účincích podle toho, zda pacient měl nebo neměl při zařazení do studie astma. V prů- běhu studie nebylo hlášeno užití epinefrinu ani přijetí na jed- notku intenzivní péče.^{5,6}

Reálná klinická praxe potvrdila data z randomizovaných kli- nických studií o bezpečnosti a tolerabilitě alergenové imu- noterapie pomocí sublingvální tablety Oralair u malých dětí ve věku 5 až 9 let s alergenovou rinokonjunktivitidou vyvo- lanou pylem trav.

Literatura

- ORALAIR 300 IR sublingvální tablety. Souhrn údajů o produktu. (online: www.sukl.cz) [cit. 22. 9. 2020]
- Didier, A., Mallig, H.-J., Worm, M. et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120, 6: 1338–1345, 2007.
- Malling, H.-J., Montagut, A., Melac, M. et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 39, 3: 387–393, 2009.
- Wahn, U., Tabar, A., Kuna, P. et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, 1: 160–166, 2009.
- An observational study of ORALAIR tablet for sublingual use in children 5 to 9 years of age with grass-pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis. NCT02295969. *ClinicalTrials.gov* [cit. 22. 9. 2020]
- Gerstlauer, M., Szeplafusi, Z., Golden, D. et al. Real-life safety of 5-grass pollen tablet in 5-to-9-year-old children with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 123, 1: 70–80, 2019.

ITULAZAX – SLIT v léčbě alergické rinokonjunktivitidy způsobené pyly stromů ze skupiny břízovitých

Výsledky klinické studie fáze III

Pyly stromů jsou v Evropě a Severní Americe významným alergenem. Častým podnětem vyvolávajícím alergickou rinokonjunktivitidu jsou pyly břízovitých, která je reprezentována především břízou, olší, lískou, habrem a dubem (podle některých zdrojů také kaštanem a bukem). Pyly těchto stromů obsahují Bet v 1 homologní alergeny s vysokou sekvenční identitou vedoucí ke zkřížené reaktivitě.

Společnost ALK-Abelló představila v České republice novou sublingvální tabletu pro alergenovou terapii ITULAZAX. Obsahuje standardizovaný alergenový extrakt z pylu břízy bradavičnaté (*Betula verrucosa*) (12 SQ-Bet). Je indikována k léčbě dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem ze skupiny alergenů homologních s břízou. Přípravek je určen pacientům s klinickou anamnézou příznaků přetrvávajících navzdory úlevové léčbě a s pozitivním testem citlivosti (pomocí kožního prick test nebo specifického IgE) na zástupce skupiny stromů homologních s břízou – břízy, olše, lísky, dubu a buku.¹

Léčba je zahajována mimo pylovou sezónu (16 týdnů před startem sezóny) a má pokračovat v průběhu pylové sezóny stromů. Dávkování zahrnuje podávání jedné sublingvální tablety perorálního lyofylyzátu (12 SQ-Bet) denně.¹

Bezpečnost a účinnost přípravku ITULAZAX byla testována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze III klinického zkoušení. Celkem 634 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 k léčbě přípravkem ITULAZAX (12 SQ-Bet) a placebem. Jednalo se o nemocné

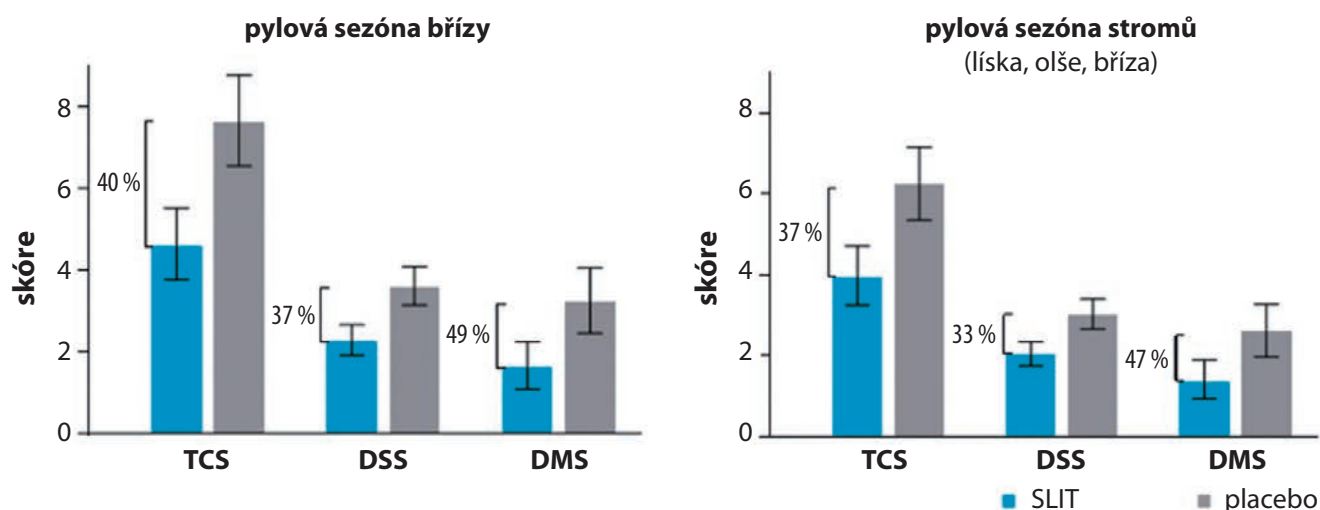
s alergií na pyl břízy, většina z nich byla senzibilizována také na pyl olše (92 %) a lísky (86 %). 44 % mělo astma, 57 % mělo titr protilátek IgE nad 17,5 kU/l. Průměrná doba užívání terapie byla 224 dní (medián 239 dní). Studie zahrnuje pacienty ve věku 12–65 let se středně závažnou až závažnou alergickou rinokonjunktivitidou způsobenou pylem břízy. Vyloučení byli pacienti s nekontrolovaným astmatem. V rámci studie byla povolena úlevová a symptomatická terapie.²

Primárním cílem studie byla změna průměrného celkového kombinovaného skóre (TCS) během pylové sezóny břízy. Toto kombinované skóre sestávalo z denního skóre symptomů (výtok z nosu, ucpaný nos, kýčání, ucpaný nos, svědění a pálení očí, zarudnutí) (DSS) a denního skóre medikace (antihistaminika lokální i celková, nazální kortikoidy) (DMS).²

Sekundárním cílem bylo samostatné vyhodnocení průměrného DSS během pylové sezóny břízy. Dalším cílem pak průměrné DMS jak během pylové sezóny břízy, tak širšího období pylové sezóny stromů. Vzhledem k tomu, že studie byla mezinárodní a centra léčby reprezentovala různé pylové oblasti, byly vyhodnoceny i parametry pylové sezóny a vztaženy k výsledkům léčby. V průměru trvala sezóna pylu břízy 24 dní (10–42 dní) a sezóna pylu stromů 50 dní (14–68 dní). Průměrné denní počty pylu byly 284 zrn/m³ u břízy, 100 zrn/m³ u olše a 40 zrn/m³ u lísky.²

Logickou součástí sekundárních cílů bylo také vyhodnocení změny kvality života reprezentované změnou v RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) a řada dalších.²

Obr. 1: Pokles příznaků (sledovaných pomocí TCS, DSS, DMS) při léčbě přípravkem ITULAZAX²



Výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů průměrného celkového kombinovaného skóre pro léčbu přípravkem ITULAZAX vůči placebo, a to jak pro sezónu pylu břízy, tak pro celou sezónu pylu stromů. V průběhu sezóny pylu břízy činil rozdíl v TCS v absolutní hodnotě 3,02 (v relativní 40 %, $p < 0,0001$), rozdíl v DSS činil 1,32 (37 %) a v DMS 1,58 (49 %) ($p < 0,0001$).

Pro celou sezónu pylu stromů činil rozdíl ITULAZAX vůči placebo 37 % pro TCS, 33 % pro DSS a 47 % pro DMS (vše $p < 0,0001$). Viz obr. 1.

Klinická relevance výsledků je vyjádřena mj. podílem počtu dní s přítomností/nepřítomností závažných příznaků. Podíl dnů s těžkými příznaky během pylové sezóny břízy významně poklesl pro sledovanou medikaci vůči placebo. Sledovaná medikace snížila přibližně o polovinu počet dnů s těžkými příznaky a zdvojnásobila šanci na přítomnost mírných příznaků. Kvalita života měřená pomocí RQLQ u pacientů užívajících ITULAZAX signifikantně vzrostla vůči placebo. Relativní rozdíl činil 31 % pro sezónu pylu břízy a 28 % pro sezónu pylu stromů ($p < 0,0001$).²

Léčba byla dobře tolerována, nejčastějšími nežádoucími účinky byly mírné až středně závažné lokální reakce v místě aplikace.²

ITULAZAX prokázal významný a klinicky relevantní léčebný účinek na příznaky alergické rinokonjunktivitidy v průběhu sezóny pylu břízy i sezóny pylu stromů (tedy lísky, olše a břízy). Významným způsobem rozšiřuje možnosti kauzální léčby.

Literatura

1. ITULAZAX 12 SQ-Bet perorální lyofylizát. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 23. 9. 2020]
2. Biedermann, T., Kuna, P., Panzner, P. et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 143: 1058–1066, 2019.
3. Jaseňák, M. Nová tableta na liečbu stromovej alergie. Prednáška na: XXXVI. Zjazd slovenských a českých alergológov a klinických imunológov. Horný Smokovec, 2.–5. 10. 2019.

zpráva

Enerzair Breezhaler – nová trojkombinace k léčbě astmatu

V rámci právě skončeného virtuálního kongresu České pneumologické a ftizeologické společnosti byl představen nově schválený lék Enerzair Breezhaler společnosti Novartis.

Kombinovaný přípravek obsahuje LABA indakaterol, LAMA glykopyrronium a inhalační kortikosteroid mometason furoát. Jak napovídá název, je k dispozici v osvědčeném inhalátoru Breezhaler. Podává se jednou denně.

Indikován je k udržovací léčbě astmatu u dospělých pacientů, kteří nejsou adekvátně kontrolováni udržovací léčbou kombinací dlouhodobě působících beta-agonistů a vysoké dávky inhalačního kortikosteroidu, kteří prodělali jednu nebo více exacerbací astmatu v předchozím roce.

Bezpečnost a účinnost přípravku byla posouzena v randomizované, dvojité zaslepené klinické studii fáze III (IRIDIUM). Výsledkům této studie se budeme věnovat v některém z příštích čísel.

V současné době není přípravek hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Literatura

1. Enerzair Breezhaler 114 mikrogramů/46 mikrogramů/136 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 12. 10. 2020]
2. Kerstjens, H. A. M., Maspero, J., Chapman, K. R. et al.; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-furoate-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 8, 10: 1000–1012, 2020.
3. Bártů, V. Trojkombinace v praxi pneumologa. Satelitní sympozium Novartis, s.r.o. V. kongres České pneumologické a ftizeologické společnosti. 9.–10. října 2020.
4. Sedlák, V. Novinky v léčbě astmatu. Satelitní sympozium Novartis, s.r.o. V. kongres České pneumologické a ftizeologické společnosti. 9.–10. října 2020.

Ivan Hálek

11. 11. 1872 – 17. 2. 1945

Kapitoly z histórie

Pri zakladaní slovenského moderného zdravotníctva aj medicínskej pedagogiky zohrali dôležitú úlohu viacerí českí odborníci. Jedným z tých, ktorým v tomto procese patrí najviac zásluh, je Ivan Hálek.² Syn českého básnika Vítězslava Háľka žil a pracoval na Slovensku v rokoch 1901 až 1939. Sám o tom píše vo svojej knihe *Zápisky lekára*: „A tak v kraji, kde som sa rozhodol pracovať ako lekár, na Kysuciach, stretali sa podmienky, ktoré sa Dušanovi Makovickému a rovnako i mne zdali ideálne: blízkosť k prírode, neskazenosť civilizáciou a nízky stupeň blahobytu. Predstavoval som si v súhlase s tým roľníkov, pastierov, drevorubačov, žijúcich tvrdo, ale plných prirodzenej múdrosti. Ľud spievajúci, zdravý a silný...“³ Ako sa dozvedáme z tohto zaujímavého literárneho diela pojednávajúceho o každodennom živote, zvykoch ale hlavne psychickom i fyzickom zdraví Kysučanov na začiatku 20. storočia, Ivan Hálek nenašiel možno svoj ideál nepoškvrneného života v súlade s prírodou, napriek tomu však nezanevrel na prostoduchý ľud slovenského vidieka a snažil sa mu všemožne pomáhať ako lekár i človek, a výrazne tak prispel k rozvoju zdravotníctva a ochrany verejného zdravia na severozápadnom Slovensku v prvej polovici 20. storočia.

Ivan Hálek sa narodil 11. novembra 1872 v Prahe.¹ Jeho otec, Vítězslav Hálek, najobľúbenejší básnik mladej generácie druhej polovice 19. storočia, bol domácim učiteľom v rodine advokáta Mikuláša Horáčka. Právnikova dcéra Dorota sa stala najprv múzou Háľkovej ľúbostnej lyriky, neskôr aj manželkou a všetko naznačovalo, že by spolu mali prežiť veľmi šťastný život. Rodinnú idylu však zakrátko prerušilo úmrtie prvorodeného syna. Z druhého narodeného syna Ivana sa otec Vítězslav veľmi dlho netešil. Na vrchole svojej slávy a umeleckej tvorby zomrel ešte pred štyridsiatkou. Vyrastajúci Ivan nemal na otca žiadne osobné spomienky a spoznával ho len z rozprávania matky, neskôr čítaním jeho literárnej tvorby. Dorota Háľková sa aj so svojím synom rozhodla z existenčných obáv presťahovať ku svojmu švagrovi, na majer do obce Skrchleby pri Nymburku. Syna, ktorý tam chodil do ľudovej školy, vychovávala v duchu ideálov proslovansky orientovaného otca a sama mu bola vzorom svojím čestným charakterom a zmyslom pre sociálnu spravodlivosť. Neskôr sa aj s mladým Ivanom presťahovala späť do Prahy, aby mu mohla zabezpečiť kvalitné stredoškolské vzdelanie na niektorom z pražských gymnázií.⁴

Mladý Ivan Hálek v Prahe najprv dokončil svoju povinnú školskú dochádzku na základnej škole v Školskej ulici a nastúpil na gymnázium v Žitnej ulici. Podľa svojich osobných poznámok, ktoré sú dochované v českom Pamätníku národného písomníctva, už počas gymnaziálneho štúdia navštevoval prednášky T. G. Masaryka na Filozofickej fakulte Karlovej univerzity.⁶ V roku 1890 Ivan Hálek úspešne zmaturoval a prijali



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

ho na štúdium medicíny na Karlovej univerzite.⁵ Na univerzite sa zblížil a spriatelil so slovenskými študentmi zo spolku Detvan, propagujúcim Tolstého učenie, ktoré hlboko zapôsobilo na Háľkov filozofický idealizmus. Blízky vzťah mal najmä k Dušanovi Makovickému, Albertovi Škarvanovi a Vavrovi Šrobárovi. Cez svojich slovenských priateľov postupne Ivan Hálek nadobudol vzťah i k Slovensku.⁴ V roku 1896 úspešne ukončil štúdium medicíny promóciou.¹ Základnú vojenskú službu si odslúžil Ivan Hálek koncom 19. storočia tiež v Prahe. Háľkovým vojenským nadriadeným sa stal Josef Svatopluk Machar, ktorý ho osobne zoznámil s T. G. Masarykom.⁶ Priamy kontakt s Masarykom, hlásajúcim ideu československej vzájomnosti, v mladom Ivanovi Háľkovi ešte viac posilnil vzťah k Slovensku. Práve priateľstvo s Masarykom zohralo veľkú úlohu, keď si v roku 1901 vyberal Hálek svoje budúce miesto kariérneho pôsobenia. Mohol si otvoriť ordináciu v Prahe, alebo sa zamestnať na univerzite. Miesto toho sa rozhodol odísť na Slovensko.⁴

Háľkov príchod na Slovensko mal trochu temnejšie politické pozadie, než by sa na prvý pohľad zdalo. Nebol ovplyvnený len ideálom lekárskej pomoci prostému slovenskému ľudu v rámci československej vzájomnosti. V známej Hilsnerovej afére vyjadril doktor Hálek svojím odborným lekárskeym posudkom pozitívny postoj k Židom a postavil sa na Masarykovu stranu.⁶ Podľa antisemitskej časti verejnosti bol T. G. Masaryk kúpený židovskými peniazmi, aby vyvrátil obvinenie židov z rituálnej vraždy 19-ročnej kresťanky Anežky Hružovej. Matkin švagor, doktor Černý, ktorý v detstve Ivanovi Háľkovi nahrádzal otca, patril k časti verejnosti práve s týmto xenofóbnym názorom.

Ivanovi vytýkal a nemohol odpustiť jeho publikovaný článok *Na adresu polenských lekárov*, ktorým sa postavil na stranu Židov a Masaryka.⁴ Ako mladý lekár si Hálek uvedomil, že od strýka a rodiny sa už žiadnej spoločenskej ani hmotnej pomoci nedočká a začal hľadať uplatnenie inde. Málokto tuší, že toto bol hlavný dôvod jeho rozhodnutia už viac nevyckávať na miesto asistenta na niektorej z pražských kliník a odísť na Slovensko. Na odporúčanie svojho priateľa Dušana Makovického, ktorý bol lekárom v Žiline, si vybral za miesto svojho pôsobenia Kysuce. V roku 1901 sa usadil ako praktický lekár v Čadci.⁴ 17. januára 1903 sa Ivan Hálek oženil s Louisou Klicperovou, s ktorou mal neskôr dve dcéry, Elenu a Taťanu.⁶ Na Kysuce neskôr presťahoval aj svoju manželku a matku Dorotu.⁴

Ivan Hálek prišiel na Kysuce s cieľom a ideálom pomáhať ľudu nedotknutému civilizáciou. Styk so sociálnou biedou a poznanie jej pravých príčin ho však nakoniec priviedli k aktívnej politicko-sociálnej pomoci pri hľadaní východiska pre záchranu zdravia ľudu na slovenskom vidieku a hlavne k celkovej zmene svetonázoru.² Konfrontovaný s biedou, hladom, negramotnosťou miešajúcou sa s náboženským dogmatizmom až odovzdaným fatalizmom a chorobami, ktoré zužovali jednoduchý, miestami žiaľ až zaostalý kysucký ľud, pochopil, ako veľmi sa mýlili jeho študentské idoly Tolstoj či Rousseau v glorifikovaní čistého nepoškvrneného života v súlade s prírodou na európskom vidieku. Pochopil, že slovenský vidiek potrebuje systematickú zdravotnú, infraštruktúrnú a sociálnu pomoc pre zvýšenie celkovej úrovne fyzického i psychického zdravia a kvality života jeho obyvateľov. Jedným z prvých problémov, na ktoré ako lekár narazil, bola ohromná detská úmrtnosť na Kysuciach. Vo svojom diele *Zápisky lekára*, ktoré o pôsobení na Kysuciach v roku 1937 vydal, píše: „Z prvých zjavov, ktoré na mňa najmocnejšie zapôsobili, boli kysucké deti.... bosé, v dlhých popolavých košielkach, stávali pred prahmi rodičovských domkov. Z ich špinavobedej pleti a zdurenej kože hľadela choroba... v súhlase s tým bola ohromná úmrtnosť detí v útlom veku, ako sa mi skoro ukázalo pri lekárskej práci. Mnoho detí sa rodilo a veľa ich aj hynulo. Ak to bolo zrejme pri lekárskej práci, bolo to zrejmejšie ešte zo štatistiky... Vtedy vychodili v Slovenských pohľadoch štatistické štúdie mikulášskeho pravotára dr. Emila Stodolu. Z nich som sa dozvedel, že sa v slovenských stoliciach rodí viac detí ako v ktorýchkoľvek druhých krajoch Uhorska, za to ich aj umiera viac: z 1 000 detí v prvom roku života zomrelo v r. 1900–1901 – 424, t. j. za rok 212...“³

Ďalším problémom, ktorý si Ivan Hálek na Kysuciach všimol, bol všeobecne vysoký počet mentálne a fyzicky degenerovaných jedincov. V *Zápiskoch lekára* píše: „Koľko telesných i duševných zakrpatencov som stretával medzi našimi dedinčanmi. Veľa ich bolo medzi pastiermi, kraviarmi a kraviarkami, ale veľa sa ich bez zamestnania iba ponevieralo z domu do domu, od dediny k dedine, často sprevádzaní krdlom detí, proti ktorým sa oháňali palicou alebo kameňom, alebo len neartikulovanými zvukmi. Takto sa potíkali v svojom obmedzenom svete celý život, kým sa im nenašiel koniec volakde v maštali, alebo na dvorku, alebo jednoducho v priekope popri hradskej.... tohto javu, ktorý svojim smutným významom prevyšuje mnohé kladné stránky hornotrenčianskeho obyvateľstva, povšimol si taktiež Emil Stodola,

ktorý v svojich štatistických štúdiách pred dajakými troma desaťročiami tieto pozorovania potvrdil. Stodola tam hovorí: *Kým vo Švédsku, Veľkej Británii a v Nórsku, ktoré v tomto ohľade stoja najhoršie, pripadá na 10 000 obyvateľov 34–39 slabomyselných a choromyselných – pripadá v stolici Oravskej na 10 000 duší 44, v Prešporskej 39, v Trenčianskej 31,3, vo Zvolenskej 28,4 idiotov. Teda len samotných idiotov, choromyselných nerátajúc...“³ Neľichotivé pomery doktor Ivan Hálek pripisoval spočiatku alkoholizmu a rozhodol sa proti nemu ako lekár aktívne bojovať. Neskôr však dospel k názoru, že alkoholizmus je skôr dôsledkom než príčinou biedy a choroby kysuckého ľudu. Zdravotné neduhy vidieckeho obyvateľstva na začiatku 20. storočia boli spôsobené nezdravými primitívnymi obydliami, ktoré obývali, jednotvárnou, na živiny chudobnou stravou, neexistujúcou hygienou a až na ďalších priečkach zrejme hral svoju rolu alkoholizmus a ďalšie faktory. Všadeprítomná bieda, špina a chudoba je v naturalistických opisoch v Zápiskoch lekára naozaj do očí bijúca: „... chaty tu boli ešte dymné, to jest také, kde nebolo pece, ani komína, ale jednoduché ohnisko uprostred izby, nad ktorým visel z reťaze kotol. Keď sa kúrilo, bolo treba pootvárať dvere a dym sa valil nimi von.... z času na čas padali z povaly hrudy sadzí ako čapica, pritom – v zime – voda v hrnku na dlážke stojaca mrzla.... dlážka bola napospol iba z hliny, ktorá sa často premieňala na blato. V obytnej izbe ste neraz našli kravu, tela alebo kozu... posteľ-skladište najšpinavších handár, o ktorých si ťažko bolo predstaviť, na čo ešte mohli slúžiť. Raňajky, obed a večera – zemiaky a kapusta...“³*

Naproti týmto všetkým prekážkam, ktoré znemožňovali zdravý a dôstojný život kysuckým ľuďom už od narodenia, sa snažil Ivan Hálek ako mladý lekár pomôcť a pozdvihnúť úroveň verejného zdravia na Kysuciach. Sledoval výskyt chorôb, zaviedol zdravotné karty jednotlivých pacientov, skúmal ich životoprávu, životné podmienky, demografické charakteristiky populácie ako priemerný vek, pôrodnosť či úmrtnosť. Zistené údaje neskôr uverejňoval v časopisoch a snažil sa tak upozorniť verejnosť na bezútešnú situáciu v Kysuckom regióne. Postupne dospel k názoru, že ani boj proti alkoholizmu, ani osveta a ani on sám svojim odborným pôsobením nedokážu tento stav od základu zmeniť. Začal sa preto viac orientovať na verejnú činnosť. Jeho manželka Louisa sa osvedčila ako obetavá širitelka osvetu, keď chodila do miestnych rodín a vyučovala negramotné deti. Zapojila sa aj do spolkovej činnosti a po dlhé roky zastávala funkciu predsedníčky žilinskej Živeny.⁴ V Čadci pôsobil Ivan Hálek do roku 1905, potom sa presťahoval do Žiliny.¹ Prijal ponuku svojho priateľa Dušana Makovického, aby po ňom prevzal jeho lekársku prax aj s bytom. Makovický sa totiž v tom roku sťahoval do Jasnej Poľany, aby vykonával funkciu tajomníka a osobného lekára L. N. Tolstého. Hálkovými pacientmi v Žiline už neboli len prostí kysuckí dedinčania, ale aj mešťania, robotníci, živnostníci a ďalší, menej či viac zámožní ľudia z veľmi širokého okolia. V roku 1913 sa uhorské úrady rozhodli vyhostiť Ivana Hála z krajiny. Jeho politické presvedčenie im bolo totiž trňom v oku a ako oficiálny dôvod sa rozhodli využiť fakt, že Hálek nemal oficiálne občianstvo. Pred vyhostením ho nakoniec zachránila žilinská verejnosť, pacienti a priatelia, ktorí spísali úspešnú petíciu proti tomuto rozhodnutiu. Počas prvej sve-

tovej vojny nakoniec aj tak musel Žilinu opustiť. Narukoval do armády ako vojenský lekár.⁴ V rámci armádnej činnosti pôsobil v Poľsku a v Bosne.¹ Koniec vojny a vznik prvej Československej republiky privítal s veľkým nadšením a očakávaním. Stal sa členom Revolučného národného zhromaždenia a v Žiline, kde vtedy sídlilo Ministerstvo pre správu Slovenska, ho minister dr. Vavro Šrobár menoval za rezortného šéfa zdravotníctva. Po presídlení úradu do Bratislavy zastával funkciu i tam. Od roku 1919 bol členom vedenia novozorganizovaného Československého červeného kríža a bez nároku na preplatenie nákladov dochádzal do Martina vyučovať ošetrovatelky na miestnej škole otvorenej práve Červeným krížom. V tejto dobe publikoval niekoľko článkov venujúcich sa organizácii zdravotníctva. Kvôli politickým útokom z rôznych strán sa svojich verejných funkcií v roku 1923 vzdal bez nároku na penziu a vrátil sa k lekárskej praxi.⁴ Vystúpil aj z agrárnej strany a odsťahoval sa do Bytčice pri Žiline, aby tam pracoval ako primár detskej nemocnice. Ďalej sa venoval publikovaniu, v roku 1929 vyšla jeho významná práca *Ako ozdraviť dedinu* a v roku 1937 titul *Kysuce – pokus lekára o sociológiu hornatých krajov Slovenska*. Kompletné vydanie *Zápisov lekára* vyšlo až v roku 1955.¹

V roku 1939 musel Ivan Hálek na príkaz fašistického režimu opustiť Slovensko.¹ 18. marca toho roku bol ako štátny zamestnanec českej národnosti zbavený služby a vyhostený z krajiny. Odišiel medzi poslednými až v júni 1939. Odchod z milovaného Slovenska niesol veľmi ťažko. Útočisko mu poskytol jeho kamarát z univerzity, dr. Karel Šantrůček, ktorý ho ubytoval u seba v Prahe-Modřanoch. Tu v ústraní popri práci na literárnych prekladoch a dokončovaní diela *Zápisky lekára* prežil Ivan Hálek posledné roky svojho života. Hálkov zdravotný stav sa počas vojnových rokov zhoršoval. Niekoľko dní po americkom nálete na Prahu, 17. februára 1945, Ivan Hálek umrel. Pochovaný je na Vinohradskom cintoríne s manželkou Louisou a dcé-

rou Elenou. Jeho dielo a zásluhy si slovenské zdravotníctvo cení dodnes. Každé tri roky sa konajú v Čadci Hálkove pediatrické dni pod záštitou Slovenskej pediatrickej spoločnosti a Spolku lekárov Kysúc. V Žiline jeho meno nesie jedna z dôležitých mestských komunikácií. V areáli žilinskej nemocnice bol v roku 1963 postavený pamätník dr. Háleka s jeho bustou z dielne akademického sochára Stanislava Bíroša. Aj napriek nútenému odchodu Ivan Hálek na Slovensko nikdy nezanevrel a nezabudol. Dôkazom toho je aj vyznanie, ktoré vyslovil pred odchodom v roku 1939: „Zapustil jsem na Slovensku kořeny... Slovensko je pro mne nejdelší, nejdražší a nejkrásnější dobou mého života...“⁴

Literatúra

1. Junas, J. Průkopníci medicíny. Praha: Avicenum, 1977.
2. Junas, J., Bokesová-Uherová, M. Dejiny medicíny a zdravotníctva. Martin: Osveta, 1985.
3. Hálek, I. Zápisky lekára. Bratislava: Slovenský spisovateľ, 1972.
4. Sobolová, B. Ivan Hálek. Žilinská knižnica, 2005. (online: <http://www.kraj-skakniznicazilina.sk/menu/sluz/region/edicna/halek2005.pdf>) [cit. 2. 3. 2020]
5. Ivan Hálek. (online: <https://www.phil.muni.cz/fil/scf/komplet/halek.html>) [cit. 2. 3. 2020]
6. Ivan Hálek. Wikipedia, 2019. (online: https://cs.wikipedia.org/wiki/Ivan_H%C3%A1lek) [cit. 3. 2. 2020]

MUDR. PETER VYŠEHRADSKÝ

Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta
v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Malá Hora 11149/4B

036 01 Martin

e-mail: vysehradsky3@jfmed.uniba.sk
