

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

78

5

ŘÍJEN

2018

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 5

STUDIA

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA

ŘÍJEN 2018
ROČNÍK 78

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 16 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

V. Kolek: Sarkoidóza jako stálá výzva	151
M. Pešek, K. Balihar, R. Bittenglová, L. Zdrhová: Sarkoidóza a gastroezofageální reflux	153
M. Doubková, L. Jakubíková: Idiopatická plicní fibróza a bronchogenní karcinom mají něco společného?	160
E. Kočová, M. Hyršl, V. Bartoš, P. Eliáš: Rozsah postižení plicního intersticia u pacientů se známkami běžné intersticiální pneumonie – hodnocení stupně postižení plicního parenchymu pomocí automatického skórování: pilotní studie	169
I. Paraničová, P. Pobeha, I. Trojová, R. Tkáčová, P. Joppa: Liečba neinvazívnou ventiláciou u pacientov s hypoventilačným syndrómom pri obezite	173
E. Rošková, I. Solovič, P. Olexa, B. Matula, Š. Tóth: Comorbidities of pulmonary fibrosis or even a need for lung transplant – a case report	183
V. Kašák: Subjektivní pohled na objektivní volby do výboru ČPFSS a revizní komise v roce 2018	191

Contents

V. Kolek: Sarcoidosis as a constant challenge	151
M. Pešek, K. Balihar, R. Bittenglová, L. Zdrhová: Sarcoidosis and gastroesophageal reflux	153
M. Doubková, L. Jakubíková: Is there anything common between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer?	160
E. Kočová, M. Hyršl, V. Bartoš, P. Eliáš: Extent of lung involvement in patients with interstitial lung disease – assessing the degree of lung parenchymal involvement with automated scoring: a pilot study	169
I. Paraničová, P. Pobeha, I. Trojová, R. Tkáčová, P. Joppa: Noninvasive ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome	173
E. Rošková, I. Solovič, P. Olexa, B. Matula, Š. Tóth: Comorbidities of pulmonary fibrosis or even a need for lung transplant – a case report	183
V. Kašák: A subjective view of the 2018 Czech Pneumological and Phthisiological Society election	191

Sarkoidóza jako stálá výzva

V. Kolek

Klinika plicních nemocí a tbc, FN Olomouc

Sarkoidóza zůstává onemocněním s nejasnou příčinou vzniku, přestože její histologický obraz – nekaseifikující granulom – je znám již přes sto let. Podle kvalifikovaného odhadu trpí nemocí asi 1,3 milionu lidí, zřejmě nejčastěji postihuje americké černochoy a severské evropské národy. Méně častá je v Japonsku, Indii a Jižní Americe, velmi málo víme o nemoci v Africe a ve většině asijských zemí. Teprve v posledních letech se objevují populační studie z Číny. Existují desítky aktivních patientských organizací, z nichž jedna pracuje i v ČR. Světová asociace, která se studiem nemoci zabývá (WASOG), pořádá pravidelně kongresy, kde se prezentují výsledky výzkumu směřujícího k bližšímu poznávání nemoci. Jsou organizovány rozsáhlé genetické studie, objevily se první zvířecí modely, koncipují se různé teorie patogeneze zánětlivých pochodů vedoucích ke vzniku granulomu. Přesto se již příliš nevěří, že existuje sjednocující etiologický faktor nemoci. Spíše se hovoří pouze o reakci na neznámou noxu, která přetrvává v organismu delší dobu a vyvolává pomaleji se rozvíjející imunitní odpověď. Jsou známy exogenní stimuly jako expozice křemíkovému a hydrokarbo-novému prachu, jiná onemocnění (často nádorová) a v poslední době především podání některých nových léků typu biologické léčby a imuno-onko-terapie. V literatuře se tyto projevy hodnotí jako sarkoidní reakce, ale odlišení od sarkoidózy jako takové není zcela zřejmé. Jako možná příčina nemoci se od počátku jejího popisu zvažuje modifikovaná forma infekce, prokazatelně se nachází vyšší výskyt mykobakterií, *Propionibacterium acnes*, borelií a *Herpes* virů než v běžné populaci. Genetický materiál různých mykobakterií je nacházen přímo v granulomech. Toto zjištění zatím nekoreluje s poznáváním mikrobiomu, kde byl nalezen genetický materiál jen poměrně běžných bakterií. Prakticky nikdy však nebyl prokázán interhumánní přenos nemoci nebo předcházení aktuální infekce.

KAM SMĚŘUJE VÝZKUM

Studují se genetické a epigenetické rozdíly mezi akutním Löfgrenovým syndromem a chronickou progredující nemocí, nemoc je ovlivněna rasou i pohlavím. Nicméně konkrétní změny v genomu

jsou málo vyhraněné na to, aby vedly k testování silnější etiopatogenetické hypotézy a už vůbec ne, aby směřovaly k cílené léčbě. O něco dál se posunulo studium inflammasomu a významu některých cytokinů, které ovlivňují zánětlivou kaskádu. Patří sem nepochybně INF γ , který produkují Th17 lymfocyty, extrémně akumulované v alveolárním prostoru. Dalším zajímavým cytokinem je TNF α , který je aktivně produkován T lymfocyty, získávanými v bronchoalveolární lavážní tekutině při progresi nemoci. Bližší identifikace subpopulací lymfocytů ukazuje na oligoklonální lymfocytární expanzi pod vlivem změn v HLA systému, bohužel bez specifikace antigenů, které tyto změny vyvolávají. Je známa plejáda proteinů vznikajících při aktivaci makrofágů, ale jejich využití jako diagnostických nebo aktivitu prokazujících biomarkerů nemoci je poměrně omezené. Prognózu a predikci účinku léčby neupřesňují spolehlivě ani nejvíce klinicky používané SACE a sIL2R. Studium samotných imunitních buněk ukazuje nespecifickou aktivaci makrofágů, T lymfocytů ale, i B buněk a dalších složek imunity. Reakce má některé rysy autoimunitního procesu, ale doposud nebyla identifikována žádná konkrétní autoprotilátka, snad s výjimkou rafinované teorie o protilátkách proti receptorům specifických T buněk (TCR) vázaných na HLA antigeny, a to na kompartmentalizované úrovni v bronchoalveolární tekutině. Většina uvedených informací ukazuje na význam velmi komplexních a doposud nevysvětlených buněčných interakcí především v plicích.

JAK SE MĚNÍ DIAGNOSTIKA

V kontextu s uvedenými, poměrně skepticky využívajícími výsledky výzkumných prací lze přidat i rozpaky s velkým spektrem klinických projevů a různým průběhem nemoci. Větší studie z posledních let poukázaly na možnost určitého sdružování (clusterování) orgánových postižení. Doposud největší mezinárodní populační studie diferencovala 5 fenotypů a podobné výsledky jsme pozorovali v české populaci. Tento fakt ale zatím nemá další konsekvence. Snad jen to, že v těchto souvislostech bylo také zaznamenáno, že nejde o nemoc mladých jedinců, jak se traduje ve starších defi-

nicích, ale že průměrný věk nemocných se blíží 50 letům života. Ženy jsou starší než muži, což zřejmě souvisí s určitou hormonální ochranou během doby fertility. Na druhou stranu ženy doposud stále mezi postiženými převažují. Co je dnes pro diagnostiku zásadní, je možnost ověření neka-seifikujícího granulomu bez chirurgického přístupu při odběru vzorků. K posouzení parenchymatózních změn se používá transbronchiální biopsie, prováděná klasicky klíšťkami nebo kryobiopickou sondou. Hilové a mediastinální postižení se hodnotí pomocí perbronchiálních a pertracheálních punkcí uzlin, dnes většinou pomocí EBUS. Je dobré nezapomínat na bronchiální biopsii, která může být pozitivní i při chybění viditelných slizničních změn. Je otázkou diskuze, kdy lze za sarkoidózu považovat onemocnění s typickým obrazem na výpočetní tomografii (CT) nebo na CT s vysokým rozlišením (HRCT) bez histologické podpory. Někdy může pomoci bronchoalveolární laváž s nálezem lymfocytární alveolity a indexem CD4/CD8 nad 3,5. Diagnostika je zpravidla složitější a mnozí nemocní strádají poměrně dlouho kancerofobií při lékařem vysloveném podezření na lymfom nebo jiné maligní onemocnění.

JAK HODNOTIT ÚSPĚŠNOST LÉČBY

První úvahou při potvrzení diagnózy je skutečná potřeba léčby, což je aktuální u méně než 50 % nemocných, a je pravděpodobné, že v praxi často dochází k „overtreatmentu“ u stavů, které jsou zcela stacionární nebo odeznívají spontánně. Základním lékem první linie zůstávají víc než 50 let systémové kortikosteroidy a v nejbližší době lze jen těžko očekávat zásadní průlom ve výběru léčby. Důvodem jejich podání je v podstatě obava z progresu nemo-

ci a možnosti selhání nejen plic, ale i srdce, CNS, jater, nebo poškození očí. Dalším důvodem je zhoršení kvality života, ke kterému dochází při symptomech, jako jsou chronický kašel, dušnost, únava, snížení zrakové ostrosti, svalové bolesti nebo kognitivní poruchy. Léčí se dysregulace vápníku a kosmeticky významné kožní změny. Klinicky charakterizovaným termínem je refrakterní sarkoidóza, progredující při iniciální léčbě. Problémem je i intolerance kortikosteroidů, jejichž podání způsobí někdy více potíží než samotná nemoc. V těchto stavech je na základě prohlášení expertů nejvhodnějším „steroidy šetřícím lékem“ methotrexat. Lze použít i azathioprin, hydroxychlorochin, mykofenolátmofetil nebo leflunomid. Až jako lék třetí volby se doporučuje infliximab a při jeho intoleranci adalimumab nebo rituximab. Je celá řada dalších léků, u nichž byla v kazuistických sděleních prokázána účinnost. Deprimující je však fakt, že neexistuje žádná randomizovaná studie fáze 3, která by srovnala účinnost nového léku s kortikosteroidy. Proto také americký úřad FDA žádný z těchto léků neschválil pro klinické použití a používají se vlastně off label. Novější léky jako např. různé anticytokiny, které se ověřují u psoriázy, revmatické artritidy nebo nespecifických střevních zánětů, se u sarkoidózy doposud uplatňují velmi omezeně. Sarkoidóza tak zůstává v tomto smyslu i nadále popelkou a na „svůj lék“ teprve čeká.

Závěrem lze konstatovat, že sarkoidóza je stále důležitá výzva v humánní medicíně. Zaslouhuje pozornost, protože minimálně 20 % nemocných má výrazně zhoršenou kvalitu života, zhoršující se plicní funkce a kratší délku života. Studie ukazují, že onemocnění má stoupající mortalitu. Je tedy nepochybně žádoucí vyvíjet nové léky, které by přinesly naději i pro nemocné se sarkoidózou.

Sarkoidóza a gastroezofageální reflux

M. Pešek, K. Balihar, R. Bittenglová, L. Zdrhová

Klinika PNE FN, 1. IK FN Plzeň

SUMMARY

Sarcoidosis and gastroesophageal reflux

Introduction: Sarcoidosis is known as a multisystem granulomatous disease of unknown etiology that, according to the literature, may be complicated by gastroesophageal reflux.

Methods and patients: The study included patients with confirmed sarcoidosis undergoing detailed gastroenterological examination after pepsin was detected in their respiratory secretions. The assessed parameters were stages of sarcoidosis, severe comorbidities, clinical picture and 24-hour esophageal impedance-pH monitoring results, with respect to proton pump inhibitor (PPI) therapy and pepsin concentration in respiratory secretions.

Results: The sample comprised 25 patients, 18 females and 7 males, with a median age of 59 years (range, 32–78 years). Most frequently, stage II was diagnosed (17 patients), followed by stage I–II in 3 patients and stage II–III in 3 patients. The most frequent comorbidities were bronchial asthma (4 patients), COPD (2 patients) and diabetes mellitus (2 patients). Peptest was positive in 19 patients and slightly positive in 6 patients. Acidic reflux was detected in 17 patients (68 %) and weakly acidic reflux in 2 patients (8 %); no abnormal reflux was found in 6 patients (24 %). Among patients not treated with PPIs, 15/18 (83 %) had acidic reflux. Esophageal impedance showed an increased frequency of proximal reflux in 21/25 patients (84 %). The most common clinical manifestations in patients with reflux confirmed by pH monitoring were cough (47 %), pyrosis and regurgitation (47 %), chest tightness (21 %) and globus sensation (16 %). Among patients without reflux confirmed by pH monitoring (6 patients), 50 % had cough, 33 % had pyrosis and regurgitation and 17 % had globus sensation.

Conclusion: The results showed a high rate of GERD in sarcoidosis patients, in particular acidic esophageal reflux and frequent proximal reflux. Therefore, it would be rational to examine sarcoidosis patients for the presence of GERD; however, their clinical problems cannot be considered as valid. Gastroesophageal reflux disease may also be associated with some comorbidities in sarcoidosis patients and may negatively influence the extent of parenchymal lung involvement.

Keywords: sarcoidosis, GERD, extraesophageal reflux, proton pump inhibitors, bronchial asthma

SOUHRN

Úvod: Sarkoidóza je známá jako mnohosystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které může být dle literárních údajů komplikováno gastroezofageálním refluxem.

Metodika a pacienti: Hodnotíme souhrn nemocných s ověřenou sarkoidózou, kde jsme na základě předchozího pozitivního průkazu pepsinu v respiračních sekretech indikovali podrobné gastroenterologické vyšetření. Hodnotíme stadia onemocnění sarkoidózou, závažné komorbidity, klinický obraz a výsledky 24 hodinové pH metrie a impedance jícnu, ve vztahu k léčbě inhibitory protonové pumpy a k výsledku koncentrace pepsinu v respiračních sekretech.

Výsledky: Hodnotili jsme soubor 25 nemocných, 18 žen, 7 mužů, středního věku 59 let, rozmezí 32–78 let. Nejčastějším stadiem sarkoidózy bylo stadium II (17 nemocných, stadium I–II měli 3 nemocní, stadium II–III také 3 nemocní). Nejčastější komorbidity bylo asthma bronchiale u 4 nemocných, CHOPN měli 2 nemocní, diabetes mellitus 2 nemocní, ostatní onemocnění se vyskytovala jednotlivě. Peptest byl pozitivní u 19 pacientů a slabě pozitivní u 6 pacientů. Prokázaný kyselý reflux mělo 17 nemocných (68 %), slabě kyselý 2 (8 %) a patologický reflux nebyl prokázán u 6 (24 %) nemocných. Nemocní neléčení inhibitory protonové pumpy (PPI) mělo 15/18 kyselý reflux (83 %). Zvýšenou frekvenci proximálních refluxů podle vyšetření impedance jícnu mělo celkem 21/25 nemocných (84 %). Z klinických projevů dominovaly u pacientů s prokázaným refluxem dle pH metrie kašel 47 %, pyróza a regurgitace (47 %), tlak na hrudi (21 %) a pocit globu (16 %). Mezi pacienty bez pH metricky prokázaného refluxu (6 pacientů) byl kašel evidován v 50 %, pyróza a regurgitace ve 33 % a globus u 17 %.

Závěr: Naše výsledky poukazují na vysoký výskyt GERD v souboru nemocných sarkoidózou, zejména na přítomnost kyselého jícnového refluxu a na častý výskyt zvýšené frekvence proximálních refluxů. Dle uvedených údajů pokládáme za racionální rutinně vyšetřovat pacienty se sarkoidózou na přítomnost GERD, přičemž se nelze validně opřít o jejich klinické obtíže. Refluxní onemocnění jícnu může souviset i s některými komorbiditami nemocných se sarkoidózou a může nepříznivě ovlivnit i rozsah postižení plicního parenchymu.

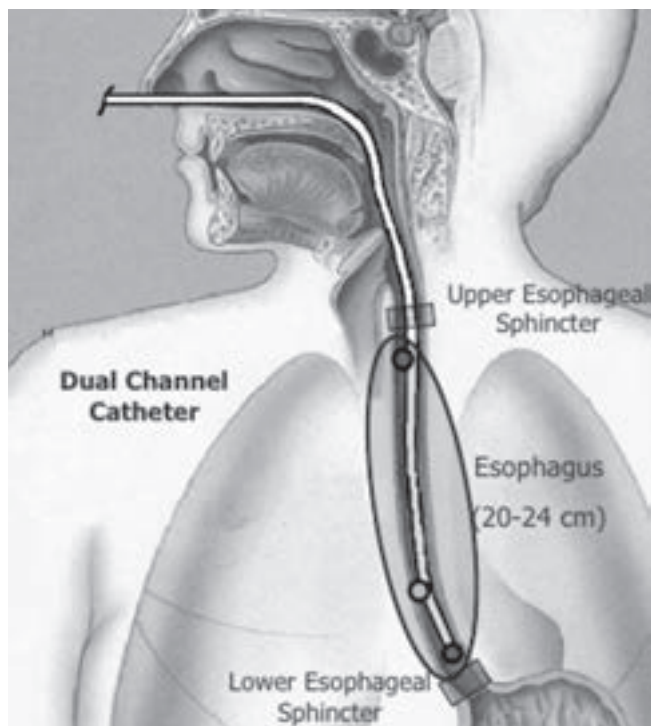
Klíčová slova: sarkoidóza, GERD, mimojícnový reflux, inhibitory protonové pumpy, bronchiální astma

ÚVOD

Sarkoidóza je známá jako multisystémové granulomatoidní onemocnění neznámé etiologie, častěji postihující nemocné mladého a středního věku. Gastroezofageální refluxní nemoc (GERD) postihuje přibližně 20 % západní populace a asi 1/3 nemocných s refluxním postižením má tzv. mimojícnové příznaky, především respirační a vztažené k oblasti uší, nosu a krční [1].

Refluxní nemoc jícnu u sarkoidózy může být vzácně důsledkem přímého postižení vlastní chorobou, neboť sarkoidóza může postihnout sliznici či svalovinu jícnu, může vyvolat poruchy inervace svaloviny a v jejím důsledku klinický obraz podobný achalazii [2–4]. Endoskopický obraz bývá nespecifický, nacházejí se diskretní, šedé, plakům podobné léze 3–10 milimetrů v průměru, překrvená sliznice a noduly. Biopticky se zjišťují granulomy bez nekrózy, k potvrzení diagnózy je nezbytné doložit negativní vyšetření na přítomnost mykobakterií a plísní.

Obrázek 1: Správné umístění pHmetrického katetru s dvěma pH senzory. Hlavní výhoda: zvýšení diagnostické přesnosti při posuzování extraezofageálního refluxu, zvláště nekyselého – 1kanálová 37,8 %; 2kanálová 49 %* (98 pacientů s GERD, vyšetřeno PPI off)



* Bong Eun Lee et al, Combined Dual Channel Impedance/pH-metry in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux, J Neurogastroenterol Motil. 2010 Apr; 16(2): 157-165.

Zdroj vyobrazení: prezentace Restech corp.

Vlastní postižení jícnu sarkoidózou je však velmi vzácné a GERD obvykle koexistuje se sarkoidózou bez prokazatelného histologického nálezu sarkoidózy v jícnu. Příčinou GERD u sarkoidózy je pravděpodobně narušení mechaniky dechu a oslabení bránice, což vede k porušení patence gastroezofageální junkce. Poruchy motility jícnu může vyvolat i postižení mediastinálních mízních uzlin zevním útlakem a také mohou přispět kortikoidy negativním vlivem na svalovinu, které se užívají v léčbě sarkoidózy. GERD může také navazovat na některé komorbidity nemocných sarkoidózou, jako jsou bronchiální astma, chronická bronchopulmonální nemoc (CHOPN), diabetes mellitus II. typu, sklerodermie, hypoventilační (Pickwickův) syndrom obézních pacientů či fibrotizující onemocnění plic [5].

K příznakům porušené motility jícnu u sarkoidózy patří: bolesti při polykání – odynofagie, hubnutí, bolest na hrudi, chrapot či kašel. Jako možné mechanismy působení refluxu na dýchací cesty ev. plicní parenchym přicházejí patofyziologicky v úvahu následující možnosti:

1. Samotný reflux, tedy aspirace žaludečního obsahu do dýchacích cest, většinou jde o aerosol, a tedy refluxy s plynnou složkou.
2. Reflexní mechanismus – výsledek stimulace bronchiální svaloviny a sliznice stimulací bloudivého nervu.
3. Mechanismus hypersenzitivní, kdy dráždění sliznice jícnu může vést k uvolňování tachykininů do dýchacích cest a jejich působením může docházet ke vzniku bronchiální hyperreakivity. Tato hyperreaktivita pak může dlouhodobě přetrvávat i poté, co zvýšená expozice jícnové sliznice refluxátu anebo známky zánětu jícnu již nejsou patrné.

Jícnová a mimojícnová refluxní onemocnění se mohou vyskytovat u mnoha onemocnění dýchacích cest i u onemocnění plicního parenchymu, a mohou se tak podílet i na jejich klinickém obrazu. Kromě nežádoucích příznaků refluxního postižení může docházet i ke zhoršování klinického obrazu plicního onemocnění, což může být důvodem intenzifikace léčby. U nemocného plicního intersticia se refluxní jícnová nemoc prokazuje zhruba ve 2/3 případů [6].

Pokusili jsme se zhodnotit její výskyt v souboru nemocných sarkoidózou. V předešlých sděleních jsme doložili častý výskyt pepsinu v respiračních sekretech nemocných s touto chorobou [7].

MATERIÁL A METODIKA

Hodnotíme soubor 25 nemocných s potvrzenou diagnózou sarkoidózy, kde jsme na základě pozitivního výsledku pepsinu v respiračních sekretech indikovali podrobné gastroenterologické vyšetření.

V našem souboru hodnotíme stadia onemocnění sarkoidózou, závažné komorbidity nemocných, klinický obraz, výsledky 24 hodinové pH metrie a impedance ve vztahu k podávání PPI a k výsledkům koncentrace pepsinu v respiračních sekretech (obr. 1). Z komorbidit se zaměřujeme na ta onemocnění, u kterých se možná souvislost s GERD podle literárních údajů předpokládá. V naší studii jsme vyhodnotili soubor 25 nemocných: 18 žen, 7 mužů, střední věk nemocných 59 let, rozmezí 32–78 let. Naše výsledky jsou shrnuty v tabulkách 1–5.

VÝSLEDKY

U těchto nemocných jsme prokázali následující komorbidity: bronchiální astma – 4 pacienti, SAS – 1 pacient, revmat. artritida – 1 nemocný, CHOPN – 2 pacienti, sklerodermie – 1 pacient, diabetes mellitus – 2 pacienti, emfyzém + plicní fibróza – 1 nemocný, ANCA vaskulitida – 1 nemocný, ulc. colitis – 1 pacient, jaterní cirhóza – 1 pacient, M. Bechtěrev – 1 pacient a renální selhání – 1 nemocný.

Stadium I měl 1 pacient, st. I–II – 3 pacienti, st. II – 17 nemocných, st. II–III – 3 nemocní, st. III – 1 nemocný a st. III–IV – 1 pacient.

Peptest byl pozitivní u 19 pacientů a slabě pozitivní u 6 pacientů. 24hodinová pH metrie a impedance: kyselý reflux mělo 17 pacientů (68 %), slabě kyselý 2 (8 %) a nebyl prokázán u 6 (24 %). V souboru neléčených inhibitory protonové pumpy (PPI) v době vyšetření mělo 15/18 kyselý reflux (83 %). Z 6 nemocných se slabě pozitivním Peptestem měli čtyři nemocní zjištěný kyselý reflux, jeden pacient slabě kyselý reflux a jedna nemocná neměla patologický reflux prokázáný. V souboru léčených PPI (7 pacientů) měli 2 nemocní kyselý, 2 nemocní slabě kyselý a 3 nemocní reflux neměli.

Zvýšenou frekvenci proximálních refluxů podle impedance mělo celkem 21/25 nemocných (84 %), neléčených PPI 15/19, léčených PPI 6/6 (tab. 7).

Mezi jícnovými a mimojícnovými klinickými symptomy, které udali pacienti před vyšetřením, dominovaly u pacientů s prokázaným refluxem dle pH metrie (19 pacientů) – kašel (47 %), pyróza či regurgitace (47 %), tlak na hrudi (21 %) a pocit globu (16 %). Mezi pacienty posléze bez pH metricky prokázaneho refluxu (6 pacientů) byl kašel evidován v 50 %, pyróza a regurgitace ve 33 % a globus v 17 % (tabulka 8).

DISKUZE

Naše výsledky ukazují na vysoký výskyt GERD v souboru nemocných se sarkoidózou, zejména na přítomnost kyselého jícnového refluxu a na častý výskyt zvýšené frekvence proximálních refluxů dle impedance u nemocných s pozitivním průkazem pepsinu v respiračních sekretech.

Tabulka 1: Soubor 25 nemocných, 18 žen, 7 mužů, střední věk nemocných 59 let, rozmezí 32–78 let

Komorbidity	Počet pacientů
bronchiální astma	4
SAS	1
revmat. artritida	1
CHOPN	2
sklerodermie	1
diabetes mellitus	2
emfyzém + plicní fibróza	1
ANCA vaskulitida	1
ulc. colitis	1
jaterní cirhóza	1
M. Bechtěrev	1
renální selhání	1

Tabulka 2: Stadia sarkoidózy

Stadium	Počet nemocných
I	1
I–II	3
II	17
II–III	3
III	1
III–IV	1

Tabulka 3: Výsledky peptestu

Peptest	
Pozitivní	Slabě pozitivní
19	6

Tabulka 4: 24 hodinová pH metrie a impedance

kyselý reflux	17 pacientů	68 %
slabě kyselý	2 pacienti	8 %
nebyl prokázán	6 pacientů	24 %

Tabulka 5: Soubor neléčených inhibitory protonové pumpy (PPI) – kyselý reflux 15/8 (83 %)

Slabě pozit. Peptest (6 nem.)	kys. reflux	4
	slabě kyselý	1
	neprokázán	1

Pepsin v respiračních sekretech lze využít jako ukazatel přítomnosti mimojícnového refluxu, jeho význam souvisí patrně s jeho koncentrací ve vyšetřném materiálu. Testování pepsinu v respiračních sekretech se jeví jako možná neinvazivní vyhledávací metoda přítomnosti GER, která nicméně bude vyžadovat validaci v kontrolovaných studiích. Podle uvedených dat se jeví jako racionální rutinně vyšetřovat pacienty se sarkoidózou gastroenterologicky na přítomnost GERD, přičemž se nelze validně opřít o jejich klinické potíže, neboť zvláště mimojícnové příznaky se často kryjí s projevy vlastní nemoci. Z našich pozorování i z literárních údajů vyplývá, že refluxní postižení jícnu, ale i průdušek a plic může souviset kromě sarkoidózy s některými komorbiditami, jako jsou již zmíněné bronchiální astma, CHOPN, diabetes a hypoventilace oběžných, sklerodermie, mimojícnový reflux může nepříznivě ovlivnit postižení plicního parenchymu a přispět k rozvoji plicní patologie a poruch plicních funkcí. Je třeba brát v úvahu také vliv některých léků, jako jsou: NSA, benzodiazepiny, beta-blokátory, blokátory Ca kanálu, dopamin, opiáty, anestetika, anticholinergika, teofylin, amoxicilin/klavulanát a kortikosteroidy.

V léčení refluxních onemocnění přicházejí v úvahu především režimová a dietní opatření, medikamentózní léčba, fyzioterapie, endoskopická léčba

Tabulka 6: Soubor léčených PPI – 7 pacientů

kyselý reflux	2
slabě kyselý	2
neprokázán	3

Tabulka 7: Zvýšená frekvence proximálních refluxů podle výsledků vyšetření jícnové impedance

Zvýšená frekvence proximálních refluxů podle impedance	21/25 nemocných (84 %)
neléčených PPI	15/19
léčených PPI	6/6

Tabulka 8: Výskyt příznaků refluxu ve vztahu k ověřenému patologickému refluxu

	Prokázaný reflux dle pHmetrie (19 pacientů)	Neprokázaný reflux dle pHmetrie (6 pacientů)
kašel	47 %	50 %
pyróza či regurgitace	47 %	33 %
tlak na hrudi	21 %	
pocit globu	16 %	17 %

GER a například chirurgická fundoplikace. Medikamentózní léčba se opírá především o podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI), které snižují žaludeční aciditu a hojí velmi dobře jícnové poškození sliznice. Na mimojícnové projevy jsou PPI účinné obvykle až ve vyšších dávkách, což při dlouhodobém užití zvyšuje frekvenci jejich nežádoucích účinků. Bohužel cca 20 % pacientů neodpovídá dobře na tuto terapii a vyžaduje invazivnější přístup, obvykle v podobě chirurgické fundoplikace. Prokinetika, alginát, blokátory H₂ receptorů a další farmakologické modalities jsou možnými symptomatickými doplňky k terapii PPI a samy o sobě nemají efekt v dlouhodobé terapii GERD.

Intersticiální plicní fibrózy a chronická onemocnění pojivové tkáně jsou obvykle systematicky vyšetřovány na přítomnost GER, zatímco u sarkoidózy se tato vyšetření provádějí jen, je-li klinické podezření na reflux. V již publikovaném souboru byl u pacientů s IPF zjištěn u 56 % abnormální distální reflux a u 23 % abnormální proximální reflux [6]. Abnormální motilitní funkce jícnu byly zjištěny u 56 % vyšetřovaných. U nemocných se systémovými onemocněními pojiva bylo u 78 % prokázáno abnormální refluxní skóre (DeMeester) a narušená motilita jícnu ve smyslu slabší až selhané peristaltiky a hypotonie dolního jícnového svěrače. U nemocných se sarkoidózou, z nichž 8 z 10 mělo typické refluxní příznaky a jeden byl vyšetřován před transplantací plic, mělo 70 % nemocných abnormální De Meester skóre [6].

V našem souboru pacientů selektovaných na základě předchozího vyšetření pepsinu v respiračních sekretech jsme prokázali kyselý a slabě kyselý jícnový reflux u 76 % nemocných našeho souboru a u 84 % i zvýšenou frekvenci proximálních refluxních příhod, což je v souladu s nečetnými literárními údaji [6]. U 9 nemocných byly přítomny i další choroby, které mohou mít spojitost s gastroezofageálním refluxem, jako jsou bronchiální astma, exacerbace CHOPN, sklerodermie a plicní fibróza. Naprostá většina našich nemocných měla v době zjištění refluxu stadium sarkoidózy vyšší než I. Je známo, že mikroaspirace, ke kterým dochází při refluxním onemocnění, mohou vyvolávat i změny v plicním parenchymu, a komplikovat tak přesné určení stadia onemocnění sarkoidózou.

ZÁVĚR

Refluxní nemoc jícnu se velmi pravděpodobně vyskytuje u nemocných se sarkoidózou často, třebaže v tomto ohledu chybějí rozsáhlejší klinické studie. Z literárních údajů i z našich výsledků se nabízí doporučení vyšetřovat možnou přítomnost GERD u všech pacientů se sarkoidózou, kteří mají klinické příznaky refluxu anebo pokročilejší stadia sarkoidózy. Kromě vyšetření pepsinu v respiračních sekretech je na místě i ezofagogastroskopie k vyloučení primárního postižení jícnu sarkoidózou a stagingu GERD, dále 24 hodinová, nejlépe dvoukanálová pH metrie jícnu s impedancí, případně doplnění o high resolution jícnovou manometrii při úvaze směrem k laparoskopické fundoplikaci.

LITERATURA

1. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Savarino E, Marabotto E, Bodini G et al. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63(3):175–183.
2. Vahid B, Spedik M, Braun KN et al. Sarcoidosis of gastrointestinal tract a rare disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52:3316.
3. Abraham A, Hajar R, Viridi R et al. Esophageal sarcoidosis: a review of cases and an update ISRN. *Gastroenterol* 2013; 836203.
4. Bredenoord AJ, Jafari J, Kadri S et al. Case report achalasia-like dysmotility secondary to esophageal involvement of sarcoidosis. *Gut* 2011; 60:153.
5. Akyüz F, Soyer ÖM. Which diseases are risk factors for developing gastroesophageal reflux disease? *Tur J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl. 1):S44–S47.
6. Soares RV, Forsythe A, Hogarth K et al. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. *Arg Gastroenterol* 2014; 48(2):91–97.
7. Pešek M, Bittenglová R, Fremundová L, Turková-Sedláčková T, Dettmar PW. Průkaz pepsinu v sekretech dýchacích cest u intersticiálních plicních procesů. *Stud Pneumol et Phthiseol* 2014; 74(5):168–173.

Došlo: 15. 5. 2018

Adresa:
 Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
 Klinika Pneumologie a ftizeologie
 FN Plzeň
 Edvarda Beneše 1128/13
 305 99 Plzeň-Bory
 Česká republika
 e-mail: pesek@fnplzen.cz

Idiopatická plicní fibróza a bronchogenní karcinom mají něco společného?

M. Doubková, L. Jakubíková

Klinika nemocí plicních a TBC Fakultní nemocnice Brno
a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

SUMMARY

Is there anything common between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer?

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and usually fatal form of idiopathic interstitial pneumonia. IPF is caused by chronic damage to the alveolar epithelium, leading to abnormal tissue repair and profound changes in the alveolar structure. The similarity between IPF and lung cancer (LC) is not limited to the poor prognosis of both diseases; there are also some common pathogenetic mechanisms and risk factor. The aim of this paper is to highlight certain similarities between IPF and LC. Cases illustrating the coincidence of IPF and LC are also reported.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer, pathogenesis

SOUHRN

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je progresivní a obvykle fatální forma chronické idiopatické intersticiální pneumonie. IPF je charakterizována jako výsledek opakujícího se poškození alveolární výstelky, vedoucí k patologickému vzorci hojení. Podobnost mezi IPF a bronchogenním karcinomem je nejen ve špatné prognóze obou onemocnění, některých podobných patogenetických mechanismech, ale i v rizikových faktorech vzniku onemocnění. Cílem práce je upozornit na určité společné etiopatogenetické mechanismy IPF a bronchogenního karcinomu. Součástí práce jsou i kazuistiky včetně koincidence IPF a plicního nádoru.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, idiopatická plicní fibróza, patogeneze

ÚVOD

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je nejběžnějším typem idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) a má obvykle špatnou prognózu, která je způsobena progresí rozsáhlé fibrotické přestavby plicního parenchymu [1].

Medián věku při diagnóze nemocných s IPF je 60–70 let [1]. Rizikovými faktory jsou kouření cigaret, expozice prachům organickým i anorganickým, gastroezofageální reflux, infekce. Pacienti obvykle trpí postupně se zhoršující dušností a neproduktivním kašlem. Průběh nemoci je nepředvídatelný [2]. V ČR není aktuální epidemiologická situace známa, ale nemoc má celosvětově stoupající výskyt [1]. Bronchogenní karcinom je v ČR druhým nejčastějším nádorem u mužů a čtvrtým u žen, u mužů se také vyznačuje vůbec nejvyšší mortalitou (81,5 úmrtí na 100 000 mužů). Obecně náleží bronchogenní karcinom mezi nejčastější zhoubné nádory v Evropě i ve světě, věkově standardizovaná

incidence činí v evropských zemích 30,2/100 000 obyvatel, přičemž ČR zaujímá 9. místo [3]. Většinu zhoubných nádorů (80–85 %) tvoří nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC), který je nutné považovat za systémové onemocnění, protože nadpoloviční většina případů je zjištěna v metastazujícím stadiu IV a také většina recidiv po radikální léčbě (operace, radioterapie, radiochemoterapie) se projeví v podobě vzdálených metastáz. Medián věku je podobný jako u IPF kolem 65 let. Bronchogenní karcinom ovlivňuje negativně prognózu pacientů s IPF [4].

DISKUZE

Nové poznatky etiopatogeneze IPF zcela změnily pohled na její léčebné možnosti, proto je IPF předmětem zájmu posledních několika let. IPF je specifická forma chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie, objevu-

jící se primárně u dospělých jedinců, postihující pouze plice a spojené s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP, usual interstitial pneumonia) [1]. IPF se vyskytuje s vyšší četností u mužů než u žen [1]. Etiologie nemoci není známa. Příčinou smrti je obvykle respirační selhání. Klinický průběh IPF neumíme jasně předpovídat a kritéria IPF progresu nejsou zcela dobře definována [1]. Střední doba přežití u neléčených pacientů s IPF se pohybuje mezi 2,5–3 roky [1].

Řada studií se zabývala klinickými rizikovými faktory spojenými s bronchogenním karcinomem a IPF [5,6,7]. Vyšší výskyt nádorů byl popsán u mužů kuřáků a u pacientů s kombinací plicní fibrózy a emfyzému (CPFE – combined pulmonary fibrosis and emphysema). Lokalizace plicního nádoru se lišila v různých studiích, ale většina nádorů byla lokalizována subpleurálně, blízko voštiny a fibrózy [8,9,10]. Prevalence bronchogenního karcinomu u pacientů s IPF je v různých studiích různá 3–45,7 % [11,12,13,14].

Podobnost mezi IPF a bronchogenním karcinomem je nejen ve špatné prognóze obou onemocnění, jak dokumentuje první kazuistika, některých podobných patogenetických mechanismů, ale i v rizikových faktorech vzniku onemocnění (kouření, vlivy zevního prostředí). Většina nádorů u nemocných s IPF je lokalizována periferně, subpleurálně, v dolních lalocích, blízko voštiny a fibrotických úseků [15]. Stejná lokalizace byla dokumentována i v kazuistice I. Mnohdy je těžké nádorové změny rozpoznat v terénu IPF jako v kazuistice I, kdy i přes pravidelné sledování u nemocného byl zjištěn bronchogenní karcinom v generalizovaném stadiu. Nejčastějším histopatologickým nálezem je skvamózní karcinom, pak následuje adenokarcinom [16,17]. Genetické a epigenetické faktory mající vliv na obě nemoci jsou věk, kouření, vliv zevního prostředí prostřednictvím metylace supresorových genů nebo hypometylace onkogenů (změna DNA sekvencí). Mutace tumor supresorového genu p53 byla nalezena i u pacientů s IPF [18]. Hypermetylace Thy-1 genu vede k větší invazivitě nádorů. Th-1 je glykoprotein na povrchu buněk i fibroblastů, který se podílí na buněčné adhezi a buněčném kontaktu [18,19]. Mutace surfaktant proteinů SFTPA1, SFTPA2 byla nalezena u rodin s familiární plicní fibrózou a karcinomem plic [17,20]. Oxidační stres, mikrosatelity nestability, chybění heterozygoty, zkrácení a poškození telomer mají vliv na kontrolu buněčného cyklu a apoptózu [18]. Na patogenезi nádoru se také může podílet bronchiolární metaplazie [21]. Zvýšené hladiny některých mikroRNA, nekódujících malých RNA regulujících prostřednictvím posttranskripčních mechanismů, se nachází v plicních biopsiích u nádorů plic a IPF [22]. Alterace mezibuněčné komunikace a nekontrolovatelná proliferace z důvodů nízkých hladin konexinů (konexiny jsou spojovací mezibuněčné kanály zajišťující

interakci a koordinaci buněčných funkcí) je pozorována jak u karcinomu plic, tak IPF [18,23]. Obdobné cesty přenosu signálů do buněk nacházíme rovněž u obou nemocí, Wnt/ β -catenin [24], PI3K/AKT – the phosphoinositide3-kinase pathway [25], JAK/STAT – Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription proteins [18, 26], tyrozinkinázové cesty [18,27]. Tyto cesty, pokud jsou aktivovány, jsou zodpovědné za regulaci mnoha buněčných funkcí: růst, diferenciaci, adheze, motilita, regulace buněčné smrti. Což má vliv na vznik a růst nádorů a fibrogenезi. Aktivace drah buněčné signalizace prostřednictvím tyrosin kináz, jako je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF, vascular endothelial growth factor), fibroblastový růstový faktor (FGF, fibroblast growth factor) a růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGF, platelet-derived growth factor), se podílejí na patogenezi IPF a bronchogenního karcinomu [27]. Rostoucí nádor je bez vlastního cévního zásobení schopen dosáhnout jen určité maximální velikosti kolem 2 mm, poté už výživa prostřednictvím difuze z okolí přestává být dostatečná. Nádor na to reaguje zahájením tvorby faktorů, které podněcují novotvorbu a růst kapilár z okolních cév směrem k nádorovému ložisku, což umožní jeho další, již velmi rychlý růst. Tento zvrát je nazýván angiogenní switch a je pro další vývoj nádoru zcela zásadní, odděluje dvě významně odlišné fáze vývoje nádoru – fázi nevasculární, kdy možnosti dalšího vývoje a růstu nádoru jsou velmi omezené, a fázi vaskulární. Za fyziologických podmínek je nejsilnějším stimulem k uvolnění VEGF z buněk hypoxie, dále zánět a metabolický stres, což by částečně vysvětlilo, proč je plicní fibróza považována za rizikový faktor pro vznik bronchogenního karcinomu [28,29].

Právě ovlivnění angiogeneze je oblíbeným cílem protinádorové léčby. Nintedanib byl původně pro svůj antiangiogenní účinek zamýšlený jen pro léčbu nádorů. U nintedanibu v léčbě plicního karcinomu využíváme jeho trojitý inhibiční účinek angiokináz, kdy blokuje aktivitu kináz receptorů pro VEGF 1-3, receptorů pro PDGF- α / β a FGF 1-3 (obrázek 6) [30]. Nintedanib se kompetitivně váže na ATP-vazebnou kapsu těchto receptorů a blokuje intracelulární signalizaci, která je zásadní pro proliferaci a přežití endoteliálních, stejně jako perivaskulárních buněk (pericyty a buňky hladké cévní svaloviny). Inhibovány jsou navíc také receptory pro Flt-3 (Fms-like tyrosine kinase 3, Lck a Src kinázy) [31]. Je tedy ovlivněna proliferace a přežití tří klíčových buněčných populací zúčastněných při neoangiogenezi – endoteliálních buněk, pericytů a buněk hladké svaloviny. Nádorová angiogeneze je klíčovým rysem, který přispívá k růstu nádorů, jejich progresi a tvorbě metastáz, přičemž k jejímu spuštění dochází zejména uvolněním proangiogenních faktorů vylučovaných nádorovou buňkou (VEGF a bFGF), jejichž úkolem je zajistit, aby endoteliální a perivaskulární buňky hostitele

podporovaly dodávání kyslíku a živin cévním systémem hostitele. První studie fáze III LUME-Lung 1 hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace nintedanibu a docetaxelu u pacientů s pokročilým NSCLC (non-small cell lung carcinoma), u kterých došlo k progresi po chemoterapii 1. linie [32]. Do studie bylo zařazeno 1 314 pacientů s NSCLC stadia IIIB/IV, progredující po prvoliniové chemoterapii. Celkem se jednalo o 658 pacientů (50,1 %) s adenokarcinomem, 555 pacientů (42,2 %) s dlaždicobuněčným karcinomem a 101 pacientů (7,7 %) s nádory s jinou histologií. Pacienti byli randomizováni (1 : 1) k podávání nintedanibu 200 mg perorálně 2krát denně v kombinaci s 75 mg/m² docetaxelu i. v. každých 21 dnů (n = 655), nebo placebo per os 2krát denně v kombinaci se 75 mg/m² docetaxelu každých 21 dnů (n = 629). PFS (doba do progresu = progression-free survival) byla signifikantně prodloužena ve skupině s docetaxelem a nintedanibem v porovnání se skupinou s docetaxelem a placebem (medián 3,4 měsíce (95 % CI 2,9–3,9) vs. 2,7 měsíce (2,6–2,8); HR 0,79 (95 % CI 0,68–0,92); p = 0,0019). Po střední době sledování 31,7 měsíce bylo OS (celkové přežití – overall survival) signifikantně prodlouženo u pacientů s histologickým nálezem adenokarcinomu, u nichž došlo k progresi do devíti měsíců po zahájení léčby 1. linie ve skupině s docetaxelem a nintedanibem (206 pacientů) v porovnání se skupinou s docetaxelem a placebem (199 pacientů), medián 10,9 měsíce (95 % CI 8,5–12,6) vs. 7,9 měsíce (6,7–9,1); HR 0,75 (95 % CI 0,60–0,92); p = 0,0073. Podobné

výsledky byly zaznamenány u všech pacientů s histologickým nálezem adenokarcinomu (322 pacientů ve skupině s docetaxelem a nintedanibem a 336 ve skupině s docetaxelem a placebem; medián OS 12,6 vs. 10,3 měsíce; p = 0,0359), nikoliv však v celém souboru studie (medián 10,1 vs. 9,1 měsíce; p = 0,2720). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího byly častější ve skupině s nintedanibem než ve skupině s placebem, vyskytl se průjem a reverzibilní vzestup alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Celkem 35 pacientů (5,4 %) ve skupině s nintedanibem + docetaxel a 25 (3,8 %) ve skupině s placebem + docetaxel zemřelo v důsledku nežádoucích účinků patrně nesouvisejících s progresí onemocnění, nejčastějšími příhodami byly sepse (2 ve skupině s nintedanibem vs. 1 ve skupině bez nintedanibu), pneumonie (2 vs. 7), respirační nedostatečnost (4 vs. 0) a plicní embolie (0 vs. 3). Kombinace nintedanibu s pemetrexedem byla zkoumána ve studii III. fáze LUME-Lung 2 ve 2. linii léčby pacientů s neskvamózním NSCLC. Výsledkem bylo zlepšení doby přežívání bez progresu – 4,4 vs. 3,6 měsíce, HR 0,83, p = 0,0435 [33]. Stejně jako u ostatních přípravků zaměřených na angiogenezi není ani u nintedanibu znám prediktivní faktor účinnosti. Kazuistika III potvrzuje efektivní terapii nintedanibem ve druhé linii v kombinaci s docetaxelem, která navodila u našeho generalizovaného pacienta s plicním adenokarcinomem stabilizaci onemocnění na dobu 4 měsíců za přijatelné laboratorní myelotoxicity, která je obecně v této kombinaci význam-

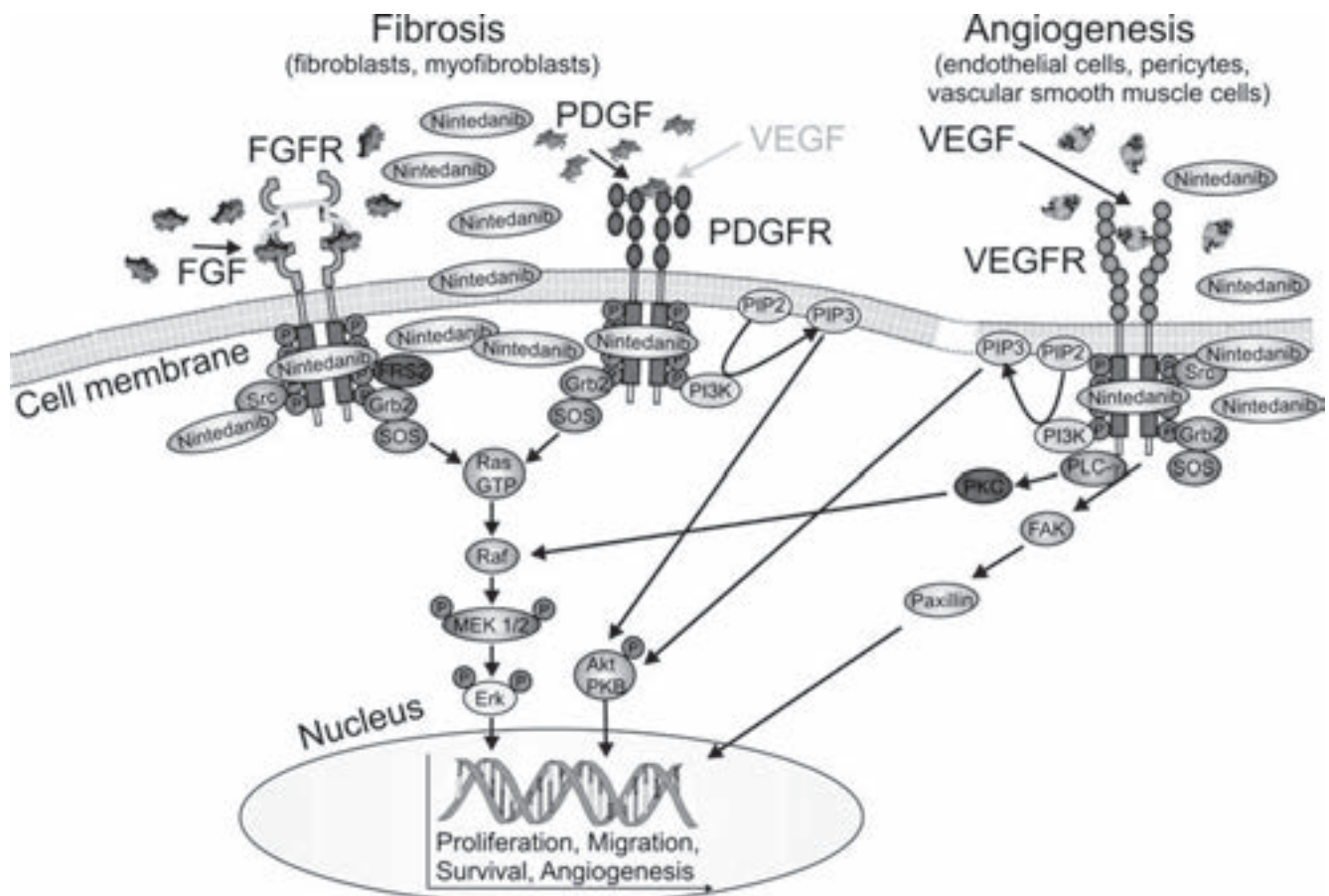
Tabulka 1: HRCT kritéria pro UIP dle [1]

Typický vzorec UIP (4 kritéria)	Možná UIP (3 kritéria)	Neodpovídá UIP (jakékoliv ze 7 kritérií)
maximum změn subpleurálně a bazálně	maximum změn subpleurálně a bazálně	maximum změn v horních a středních polích
retikulace	retikulace	převaha změn peribronchovaskulárně
voština s nebo bez bronchiektázií	nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz 3. sloupec)	rozsáhlé opacity mléčného skla (převažují nad retikulárními)
nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz 3. sloupec)		rozsáhlá mikronodulace (bilaterálně s převahou v horních polích)
		diskrétní cysty (mnohočetné, bilaterální, mimo oblast voštiny)
		difúzní obraz mozaikovitě perfuze a air-trapping (bilaterálně, ve 3 nebo více lalocích)
		konsolidace v bronchopulmonálních segmentech (lalocích)

Tabulka 2: HRCT upravená diagnostická kritéria IPF dle [40]

	Typický UIP CT nález	Pravděpodobný UIP CT nález	CT nález neurčitý pro UIP	CT nálezy ukazující na ne-IPF
Distribuce	bazálně (i difuzně), subpleurálně, často heterogenní	bazálně a subpleurálně; často heterogenní	variabilní nebo difuzní	horní nebo střední laloky, peribronchovaskulární se subpleurálním šetřením
Nálezy	voština; retikulace s periferními trakčními bronchi- nebo bronchioloektáziemi, nepřítomnost příznaků pro jiné diagnózy	retikulace s periferními trakčními bronchi- nebo bronchioloektáziemi, není voština nebo jiné příznaky pro jinou diagnózu	přítomnost fibrózy s nenápadnými znaky patřícími k ne-UIP příznakům	jakýkoliv: predominantně konsolidace, převažující ground glass (kromě AE), air-trapping, difuzní noduly, cysty

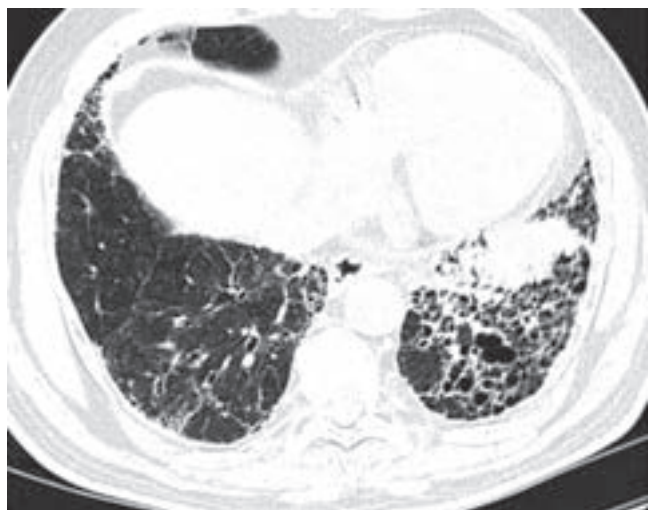
Obrázek 5: Mechanismus účinku nintedanibu. Upraveno dle [30]. Nintedanib se váže do místa určeného pro vazbu ATP v intracelulární části receptorů: FGFR, PDGFR a VEGFR. To vede k blokování autofosforylace receptorů a navazujících signalizačních kaskád. Nintedanib může blokovat i nereceptorové tyrosinkinázy, jako je Src nebo Lck.



nější, než při monoterapii nintedanibem u IPF nebo monochemoterapii docetaxelem u NSCLC.

Nintedanib, kromě protinádorového účinku s využitím především inhibice neoangiogeneze, představuje jeden ze dvou u nás dostupných „antifibrotických léků“ u IPF. Účinek nintedanibu spočívá v omezení proliferace, migrace a přežívání fibroblastů a v negativním působení na angiogenezi [30,34]. U IPF byl nintedanib hodnocen ve třech studiích [35,36]. Léčba nintedanibem je v ČR hrazena u dospělých pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza IPF, u nichž je usilovná vitální kapacita plic (FVC) v rozmezí 50–90 %, mají transfer faktor (TLCO) větší nebo rovný 30 % a kteří dodržují zákaz kouření. Účinnost nintedanibu na

Obrázek 1: Kazuistika I. HRCT hrudníku. Koincidence IPF a bronchogenního karcinomu



Obrázek 2: Kazuistika II. HRCT hrudníku. Možná UIP (pravděpodobná UIP). Difuzně subpleurálně, zejména dorzobazálně zesílení inter- a intralobulárních sept, bronchioloektázie, bez voštinovité přestavby



zpomalení poklesu plicních funkcí ale byla prokázána v obou skupinách pacientů s IPF a FVC (forced vital capacity) $\leq 90\%$ a $> 90\%$ [35,36,37]. Což dokazuje kazuistika II. Nintedanib měl ve studiích efekt nejen na zpomalení plicních funkcí, ale i snížení rizika akutních exacerbací [36]. Zpomalení poklesu FVC bylo obdobné u pacientů léčených nintedanibem bez ohledu na snížení dávky, přerušení léčby nebo intenzitu dávky [35,36,38]. Efekt nintedanibu byl pozorován i u skupiny s možnou UIP na HRCT hrudníku bez histologické verifikace [39]. Opět možno dokumentovat v kazuistice II.

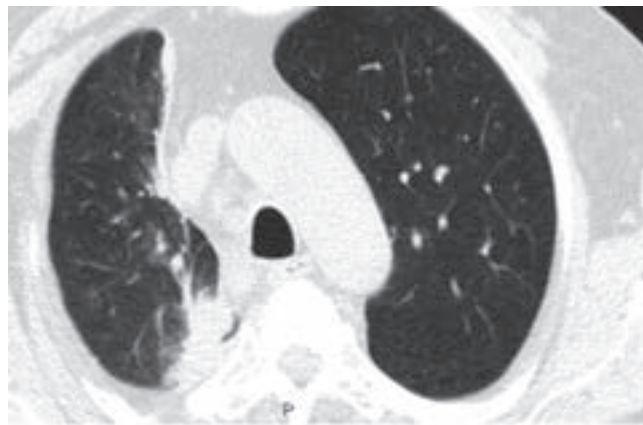
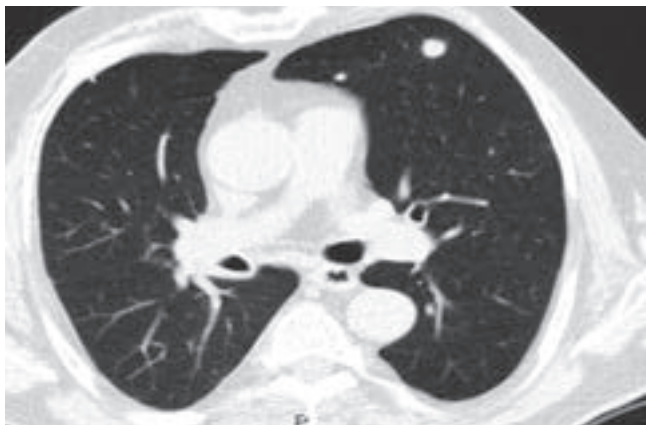
U kazuistiky II jsme s pomocí multidisciplinárního týmu postavili diagnózu IPF u možné UIP (nesplňující všechna čtyři kritéria – viz tabulka 1) dle radiologického a pravděpodobné UIP dle histopatologického nálezu. Dle platného doporučení z roku 2011 ATS/ERS jsou HRCT nálezy klasifikovány na typickou, možnou UIP a nekonzistentní s UIP, viz tabulka 1 [1]. U možné UIP dle HRCT nálezu je k ověření UIP doporučována histopatologická diagnóza. Studie ale ukázaly, že nepřítomnost voštinovité přestavby na HRCT hrudníku nevylučuje diagnózu UIP [40,41]. 82–94 % pacientů s pravděpodobnou UIP (bez voštinovité přestavby) na HRCT má pravděpodobnou nebo definitivní UIP dle histopatologického nálezu [40]. Navíc v několika studiích nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v přežití mezi typickou a možnou UIP dle HRCT nálezu [40]. Proto v roce 2017 vyšla práce s návrhem změn pro diagnostiku UIP/IPF dle HRCT nálezu (tabulka 2). Pokud klinika odpovídá IPF a na HRCT hrudníku je nález typické nebo pravděpodobné UIP, pak lze uzavřít diagnózu jako IPF bez nutnosti histologické verifikace viz tabulka 2 [40]. Dle těchto návrhů bude upraveno doporučení diagnostiky IPF v ČR.

Nicméně i přes určité podobnosti, které jsme popsaly výše, nacházíme mezi IPF a karcinomem plic i rozdíly: 1) myofibroblasty ve fibroblastických fókusech jsou polyklonální, zatímco u nádorů jsou buňky monoklonální, 2) IPF je limitována na plíce, kdežto nádor metastazuje, 3) IPF je onemocnění postihující obě plíce, zatímco plicní nádor je obvykle jednostranný [42]. Tyto odlišnosti ale neplatí beze zbytku. Některé nádory mohou vykazovat stejnou heterogenitu buněčné populace jako u IPF. Některé typy nádorů vykazují lokálně agresivní růst, ale nemetastazují a 2–6 % tumorů má oboustrannou plicní lokalizaci [42].

KAZUISTIKA I – SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM V PLICNÍ FIBRÓZE

57letý muž, bývalý silný kuřák, byl odeslán na plicní ambulanci v roce 2006 pro narůstající dušnost a kašel trvající několik měsíců. Pracoval jako technik a strojvedoucí. Léčil se na ischemickou chorobu srdce se syndromem anginy pectoris (po prodělaném infarktu myokardu), vysokým krev-

Obrázek 3: Kazuistika III. HRCT hrudníku s adenokarcinomem horního laloku pravé plicé a meta ložiskem v levé plicí, mediastinální lymfadenopatií, léčený nintedanibem ve 2. linii (6 cyklů)



ním tlakem a cukrovkou. Poslechově byly slyšitelné krepitace v dolních třetinách, byly přítomny paličkovité prsty. Plicní funkční vyšetření prokázalo mírnou poruchu restriktce a mírnou poruchu difuze. Na HRCT (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) hrudníku byla převaha změn dorzobazálně s retikulacemi, zesílením interbulárních sept, voštinovitou přestavbou typu běžné intersticiální pneumonie (UIP, usual interstitial pneumonia). V bronchoalveolární tekutině byl nález neutrofilní alveolitydy. K histologickému vyšetření vzhledem k pokročilosti procesu a komorbiditám pacient nebyl indikován. Na základě dostupných vyšetření byla diagnóza uzavřena jako UIP/IPF po vyloučení jiných možných příčin. Od roku 2008 byl pacient léčen imunopresivou, od roku 2015 pirfenidonem. Při této léčbě se plicní funkce stabilizovaly, pravděpodobně se tedy jednalo o pomalého progresora. Na kontrolním HRCT hrudníku v roce 2018 bylo zjištěno nové zastínění v dolním laloku levé plicé v místě fibrózní přestavby, viz obrázek 1. Histologicky (odběr vzorku excízi při bronchoskopii) byl potvrzen spinocelulární karcinom, stadium T3N2M1b (IV. klinické stadium, meta játra, skelet, mozek, nadledvina). Z onkologického hlediska byl stanoven jen symptomatický postup. Jiná antifibrotická léčba, nintedanibem, nebyla již indikována. Pacient zemřel na progredující nádorové onemocnění s metastázami měsíc po zjištění diagnózy.

KAZUISTIKA II – NINTEDANIB U MOŽNÉ (PRAVDĚPODOBNĚ) UIP

66letá pacientka, žena, nekuřačka. Byla odeslána na plicní ambulanci v květnu 2015 pro 8 měsíců trvající dušnost při námaze (mírný kopec, rychlejší chůze) a dráždivý kašel. Pracovala jako úřednice. Léčila se s vysokým krevním tlakem. Fy-

zikálním vyšetřením auskultací byly slyšitelné oboustranné krepitace na bázích plic. Nebyl přítomen fenotypický projev paličkovitých prstů s nehty tvaru hodinového sklíčka. Plicním funkčním vyšetřením nebyla zjištěna ventilační porucha a jen lehká porucha plicní difuze, bez respirační nedostatečnosti. Na HRCT hrudníku byl popsán nález pro možnou UIP (retikulace, subpleurální distribuce, bazálně, bronchiectázie a bronchioloektázie, bez voštiny, vše mírného rozsahu, počínající stadium), viz obrázek 2. Bronchoskopický nález ukázal převahu eozinofilních a neutrofilních granulocytů v cytologickém zpracování bronchoalveolární tekutiny, získané bronchoalveolárním výplachem, transbronchiálně klíštkovou excízi byl prokázán nález možné UIP. S pomocí mezioborového týmu a po vyloučení jiných příčin byla postavena diagnóza IPF. Nemocná byla indikována k biologické léčbě. Vzhledem k hodnotám FVC (forsírovaná vitální kapacita > 90 %) mimo indikační kritéria pro léčbu pirfenidonem, byla zařazena do patientského programu s nintedanibem od roku 2015. Užívala jej 2 × 150 mg denně. Během sledování na kardiologii pro hypertenzi byla u nemocné zjištěna fibrilace síní a nasazena antikoagulace. Dávka nintedanibu byla snížena na 2 × 100 mg z důvodů minimalizace nežádoucích účinků ze vzájemného působení antikoagulancia a nintedanibu. Při pravidelných kontrolách jsou plicní funkce stabilizovány (FVC 104 %, DLco 75 %), pacientka léčbu snáší dobře a nemá vedlejší nežádoucí účinky.

KAZUISTIKA III – NINTEDANIB U POKROČILÉHO PLICNÍHO ADENOKARCINOMU

Na našem pracovišti jsme měli možnost v rámci SLP (specifického léčebného programu) léčit kombinací nintedanib a docetaxel celkem 3 pacienty,

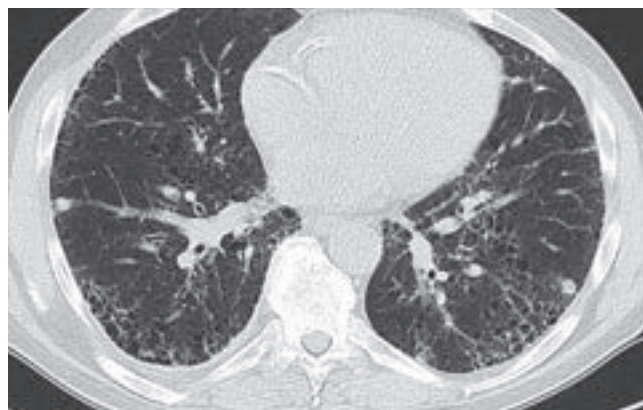
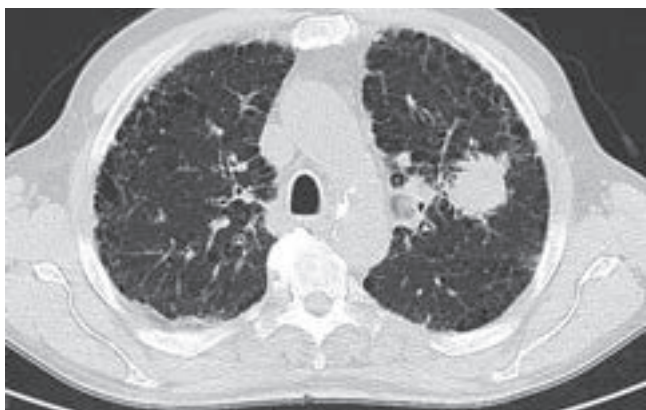
standardně tito pacienti nebyli pojišťovnou schváleni. Nejdéle léčeným pacientem byl v době prvního kontaktu na našem pracovišti tehdy 74letý muž, kuřák, vysokoškolsky vzdělaný veterinář, s anamnézou ICHS a hypertenze. Pro dlouhodobé vertebrogenní potíže absolvoval rehabilitační procedury a vyšetření a byl odeslán k došetření pro RTG nálezy. Bronchoskopicky byla zjištěna paréza pravé hlasivky, stenóza horního pravého bronchu i se známkami infiltrace, zúžení patrné i v hlavním bronchu vpravo. Dle CT vyšetření hrudníku byl popsán periferní tumor horního laloku pravé plic s oboustranným metastatickým postižením plic, mediastinální lymfadenopatií (obrázek 3), metastatické ložisko ve slezině a postižení 2. hrudního obratle s kompresí a destrukcí těla a intraspinální propagací. Histologicky byl verifikován nízcce diferencovaný adenokarcinom, T3N2M1b, epidermal growth factor receptor (EGFR) i anaplastic lymphoma kinase (ALK) negativní, performance status (PS) 1. U nemocného byla 5/2014 zahájena první linie léčby pemetrexed s cisplatinou ve standardní dávce, po prvních dvou cyklech byl proces stabilní dle kontrolního CT, po 4. cyklu před rozhodnutím o maintenance léčbě pemetrexedem byla konstatována progresse centrální části nádoru, progresse karcinomatózní lymfangoitidy, lytický proces Th2, ložisko sleziny bylo stacionární. Vzhledem k možnosti SLP podávání byl ve druhé linii indikován režim docetaxel + nintedanib. U pacienta bylo aplikováno 6 cyklů docetaxel D1 po 3 týdnech v dávce 80 mg/m² a nintedanib per os v dávce 150 mg 2krát denně D2-21, tato léčba probíhala od 10/2014 do 2/2015 a během ní byla pozorována myelotoxicita, opakované neutropenie grading (G) 3 a anémie G2 způsobená docetaxelem. Pacient byl na kombinované terapii s nintedanibem stabilní, od března 2015 došlo k progresi onemocnění, byla zahájena další léčebná linie erlotinibem, která ale již nebyla efektivní a klinický stav se nadále zhoršoval. V červnu 2015 dochází k úmrtí ne-

mocného za příznaků progredujícího nádorového onemocnění a současné infekce.

KAZUISTIKA IV – ADENOKARCINOM U PLICNÍ FIBRÓZY

V září 2015 byl na plicní ambulanci vyšetřen tehdy 62letý pacient s kašlem, dušností, klinicky výrazné krepitace při plicních bázích a začínající paličkovité prsty. V osobní anamnéze byl léčen pro hypertenzi, diabetes a séropozitivní revmatoidní artritidu RA (Metypred 4 mg denně a metotrexát 10 mg 1× týdně), kuřák minimálně 30 let 20 cigaret denně. Plicním funkčním vyšetřením byla zjištěna lehká restrikce s těžkou poruchou difuze (TLCO pod 30 %). Pacient měl již provedené HRCT vyšetření plic s postižením plicního intersticia pod obrazem UIP, zesílené intersticiium, subpleurální retikulace a mnohočetné cystoidní okrsky dorzobazálně oboustranně, voštinovitá přestavba, v horních lalocích kombinace voštinovité přestavby a paraseptálního emfyzému, bazálně mírné trakční bronchiektázie. Vlevo v segmentu 1/2 bylo přítomno solidní nádorové ložisko velikosti 20 × 12 mm s cípatými okraji, další drobnější podezřelé ložisko subpleurálně v segmentu 9, zvětšené mediastinální uzliny pod bifurkací velikosti 35 mm, ložisko v levé nadledvině (obrázek 4). Spirometrií byla zjištěna restrikční ventilační porucha středního stupně, výrazné snížení difuze s TLco 34 % a Kco 56 % nh, hraniční pO₂ 8,93 kPa. Bronchoskopicky z prvního vyšetření nebyly zjištěny nádorové buňky z transbronchiální biopsie z horního laloku levé plic, z BALu lehce vyšší podíl neutrofilů 4 % a eozinofilů 1,2 %. Proto byla indikována znovu bronchoskopie a z punkce pod EBUS kontrolou byl z bifurkačních lymfatických uzlin verifikován plicní adenokarcinom G3, EGFR i ALK negativní. Intersticiální plicní proces byl hodnocen jako intersticiální plicní fibróza typu UIP. Pravděpodobně

Obrázek 4: Kazuistika IV – HRCT hrudníku u pacienta s adenokarcinomem horního laloku levé plic, dalšími ložisky subpleurálně a převážně voštinovitou přestavbou plicního parenchymu v rámci UIP



šlo o plicní postižení při séropozitivní RA, ale nebylo možné odlišit dle HRCT vyšetření UIP při RA od UIP/IPF. Nemocný byl dále sledován a léčen cestou pneumoonkologické ambulance, adenokarcinom byl klasifikován jako T4 (2 nádorová ložiska ve dvou lalocích jedné plíce) N2-3 M1b, stadium IV, PS 1 v době stanovení diagnózy. V první linii byla podávána kombinace bevacizumabu s chemoterapií navelbin + karboplatina. Celkem 6 cyklů bylo pro progresi ukončeno. Ve druhé linii byl podáván pemetrexed celkem 7 cyklů, pro další progresi zahájena 3. linie chemoterapie docetaxelem, pro klinické zhoršení a progresi ukončeno po 5 týdnech aplikace. Nadále probíhala symptomatická terapie, po celou dobu pacient užíval i dávku kortikoidů, která se pohybovala 5–10 mg prednisonu denně, v rámci intersticiálního plicního postižení a séropozitivní RA. Plicní nádor byl nemocnému diagnostikován v listopadu 2015, nemocný zemřel po 14 měsících od stanovení diagnózy. Nintedanib nebyl ve druhé linii, po selhání bevacizumabu s dvojkombinací navelbinu + karboplatiny indikován vzhledem k tomu, že pemetrexed v monoterapii je stejně účinný jako docetaxel s nintedanibem, s lepším bezpečnostním profilem, a možnost kombinace nintedanibu a pemetrexedu není registrována [33].

ZÁVĚR

IPF je progresivní a obvykle fatální forma chronické idiopatické intersticiální pneumonie. Podobnost mezi IPF a bronchogenním karcinomem je nejen ve špatné prognóze obou onemocnění, některých podobných patogenetických mechanismech, včetně tyrozinkinázové signalizační cesty, ale i v rizikových faktorech vzniku onemocnění. Karcinom plic je vzhledem ke své incidenci a nadpoloviční většině diagnostikovaných případů v pokročilé fázi onemocnění, tedy nevyléčitelné chronické a nakonec smrtící choroby, velmi závažnou, ekonomicky nákladnou chorobou. Pětileté přežívání při použití té nejúčinnější léčby je přibližně 60 % u stadia I, 40 % u stadia II, 20 % u stadia III a do 5 % u stadia IV s mediánem asi 12 měsíců [43]. Přítomnost plicní fibrózy je považována za rizikový faktor pro vznik karcinomu plic. Dne 21. 11. 2014 Evropská léková agentura (EMA) schválila nintedanib v kombinaci s přípravkem docetaxel pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým, metastazujícím nebo lokálně rekurentním NSCLC, histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii 1. linie. Ve stejné indikaci je schválen i v ČR, ale dosud nebyla stanovena úhrada, proto je nutno žádat o povolení a úhradu při indikaci přípravku příslušnou pojišťovnu. Nintedanib je multipotentním inhibítorem angiokináz, s prokázanou účinností u plicního adenokarcinomu i u IPF, kde má konkrétně na našem pracovišti zatím častější využití.

Článek vznikl za podpory společnosti Boehringer Ingelheim.

LITERATURA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 2011(183):788–824.
2. Doubková M, Uher M, Bartoš V et al. Prognostické faktory idiopatické plicní fibrózy (IPF) – analýza českého registru IPF. *Cas Lek Ces* 2016; 155:188–194.
3. Dušek L, Májek O, Mužík J et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v ČR. In *Základy moderní pneumoonkologie*. Maxdorf 2012. s: 12–18.
4. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 31:266–274.
5. Lee KJ, Chung MP, Kim YW et al. Prevalence, risk factors and survival of lung cancer in the idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cancer* 2012; 3:150–155.
6. Nagai A, Chioyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1992; 167:231–237.
7. Park J, Kim DS, Shim TS et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1216–1219.
8. Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0161437.
9. Usui K, Tanai C, Tanaka Y et al. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology* 2011; 16:326–331.
10. Šterclová M, Vašáková M. Intersticiální plicní procesy a bronchogenní karcinom. *Stud Pneumol Phthiseol* 2015; 6:208–212.
11. Kato E, Takayanagi N, Takaku Y et al. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2018; 4:pii:00111-2016. doi: 10.1183/23120541.00111-2016.
12. Kawai T, Yakumar K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37:11–19.
13. Ma Y, Seneviratne CK, Koss M. Idiopathic pulmonary fibrosis and malignancy. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 278–282.
14. Thomassetti S, Gurioli C, Ryu JH et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147:157–164.
15. Lee HJ, IM JG, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:979–982.
16. Caliò A, Lever V, Rossi A et al. Increased frequency of bronchiolar histiocytes in lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Histopathology* 2017; 71:725–735.
17. Wang Y, Kuan PJ, Xing C et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84:52–59.
18. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev* 2013; 22:265–272.
19. Sanders YY, Kumbala P, Hagood JS. Enhanced myofibroblastic differentiation and survival in Thy-1(-)lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36:226–235.
20. Nathan N, Giraud V, Picard C et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet* 2016; 25:1457–1467.
21. Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia

- with or without lung carcinoma. *Pathol Int* 1999; 49: 1060–1066.
22. Yang S, Banerjee S, de Freitas A et al. Participation of miR-200 in pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2012; 180: 484–493.
 23. Trovato-Salinaro A, Trovato Salinaro E, Failla M et al. Altered intercellular communication in lung fibroblast cultures from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2006; 7:122.
 24. Chilosi M, Poletti V, Zamo A et al. Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2003; 162:1495–1502.
 25. Cantley LC. The phosphoinositide-3-kinase pathway. *Science* 2002; 296:1655–1657.
 26. Bao Z, Zhang Q, Wan H, He P, Zhou X, Zhou M. Expression of suppressor of cytokines signaling 1 in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin Med J* 2014; 127:2117–2120.
 27. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 2007; 29:976–985.
 28. Sund M, Zeisberg M, Kalluri R. Endogenous stimulators and inhibitor of angiogenesis in gastrointestinal cancer: basic science to clinical application. *Gastroenterology* 2005; 129:2076–2091.
 29. Nishida N, Yano H, Nishida T et al. Angiogenesis in cancer. *Vas Health Risk Manag* 2006; 2:213–219.
 30. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45:1434–1445.
 31. Hilberg F, Roth GJ, Merger M et al. BIBF 1120. *Drugs future* 2010; 35:5–10.
 32. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized, double-blind, phase III trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:143–155.
 33. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer* 2016; 102:65–73.
 34. Ellis PM, Kaiser R, Mellemaard A et al. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010; 16:2881–2889.
 35. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079–1087.
 36. Richeldi L, du Bois RM, Raghu RM et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071–2082.
 37. Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72:340–346.
 38. Maher T, Inoue Y, Case AH et al. Effect of the dose reductions and/or interruptions of the efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): subgroup analysis of the INPULSIS trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:A5381.
 39. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 78–85.
 40. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6:138–153.
 41. Chunt JH, Chawla A, Peljto AL et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147:450–459.
 42. Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and cancer: do they really look similar? *BMC Med* 2015; 13:220. doi: 10.1186/s12916-015-0478-1.
 43. Zemanová M. Strategie cílené léčby pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu. *Farmakoterapie* 2013; 9(Suppl):41–48.

Došlo: 16. 7. 2018

Adresa:

MUDr. Martina Doubková, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a TBC FN a LF MU

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Rozsah postižení plicního intersticia u pacientů se známkami běžné intersticiální pneumonie – hodnocení stupně postižení plicního parenchymu pomocí automatického skórování: pilotní studie

E. Kočová¹, M. Hyršl¹, V. Bartoš², P. Eliáš¹

¹Radiologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové; ²Plicní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

SUMMARY

Extent of lung involvement in patients with interstitial lung disease – assessing the degree of lung parenchymal involvement with automated scoring: a pilot study

An integral part of diagnosing interstitial lung disease is computed tomography of the lung. The extent of lung involvement may be assessed with visual scoring systems, either based on experience of a radiologist or using automated software systems. The aim of the study was to compare the Dutka/Vasakova scoring system with automated system CALIPER Imbio pioneered at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Keywords: computed tomography, interstitial lung disease, score

SOUHRN

Intersticiální plicní procesy jsou rozsáhlou skupinou onemocnění, jejichž nedílnou součástí diagnostiky je vyšetření plic výpočetní tomografií (CT). Hodnocení rozsahu postižení je možné provádět vizuálně na základě zkušeností popisujícího lékaře, či automatickými vyhodnocovacími systémy. Cílem této pilotní studie je porovnat v České republice běžně používaný skórovací systém Dutka/Vašáková s automatickým systémem CALIPER Imbio, pilotně používaným Mayo Clinic Rochester, Minnesota.

Klíčová slova: výpočetní tomografie, intersticiální plicní procesy, skóre

ÚVOD

Identifikace postižení plicního intersticia na výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography, HRCT) je založena na správnosti identifikace patologických morf. Jejich odlišení a následné vyhodnocení rozsahu je nezbytnou součástí diagnostiky a následného sledování léčby, progresu či regrese onemocnění u pacientů s postižením plicního intersticia.

Snaha o zhodnocení rozsahu postižení plicního intersticia vedla již v minulosti k vytvoření celé řady různých druhů skórování [1,2], tedy možnosti číselného vyjádření postižení plicního intersticia. HRCT skóre je možné získat vizuálním hodnocením, či použitím automatických softwarových programů.

Cílem této pilotní studie je porovnání vizuálního hodnocení postižení plicního parenchymu za využití skórovacího systému Dutka/Vašáková [2] s auto-

matickým vyhodnocováním postižení plicního intersticia pomocí systému CALIPER (Computer – Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating).

MATERIÁL A METODIKA

Do pilotní studie bylo zařazeno 15 pacientů dle abecedního seznamu pacientů se stanovenou diagnózou idiopatické plicní fibrózy (IPF) na biologické léčbě ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Diagnóza byla u všech pacientů stanovena na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu ve složení – pneumolog, radiolog, patolog. V úvahu byly brány při vytvoření diagnózy anamnéza, přítomnost, resp. nepřítomnost antigenní expozice, fyzikální vyšetření, funkční plicní vyšetření, výsledky rozpočtu tekutiny bronchoalveolární laváže, HRCT plic a v ojedinělých případech i plicní

biopsie. Hodnocené skeny byly provedeny ve standardních rekonstrukcích (obr. 1). Ke studii byly použity skeny široké 0,6–1,5 mm, rekonstruované s ostrým kernelem 70 f, v plicním okně.

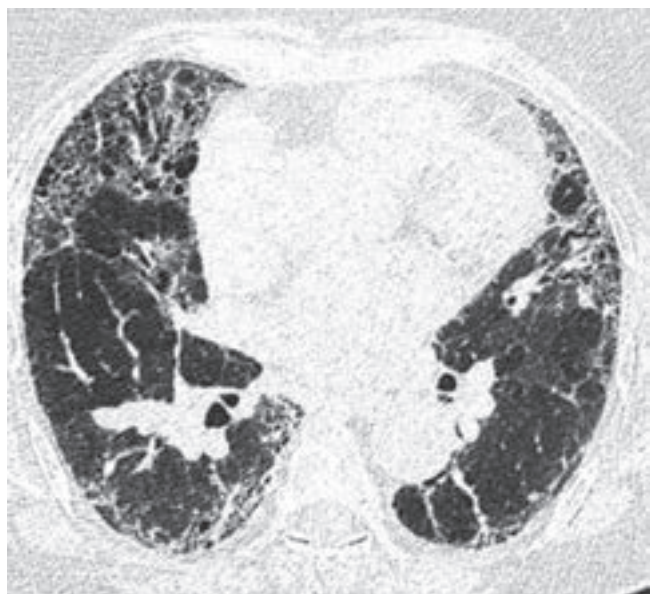
Hodnocení systémem Dutka/Vašáková probíhalo ve 4 standardizovaných úrovních, se zvláštním hodnocením alveolárních a intersticiálních plicních změn radiologem se zkušeností v hodnocení intersticiálních plicních procesů. Všichni pacienti byli ve studii zaslepeni, bez informace o klinickém stavu.

Hodnocení systémem CALIPER bylo provedeno s anonymizovanými daty firmou IMBIO Mayo Clinic Rochester. Výhodnocené parametry byly uzpůsobeny k hodnocení systémem Dutka/Vašáková sečtením hodnot retikulací a voštinovité přestavby.

VÝSLEDKY

Do pilotní studie bylo zařazeno 15 pacientů s IPF. Hodnocení systémem CALIPER bylo provedeno u 12 z nich, pro technicky nedostatečné parametry provedených CT byli tři pacienti vyřazeni, studie tedy dále probíhala na 12 HRCT vyšetřeních. Ve studii bylo 10 mužů a 2 ženy, medián věku byl 74 let (64–86 let). Hodnoty alveolárního skóre Dutka/Vašáková se pohybovaly mezi hodnotami 0–3, což odpovídá postižení plicního parenchymu v rozsahu od 0 % do 50 % s průměrnou hodnotou 1,41. Intersticiální skóre bylo v rozsahu 3–5, což odpovídá postižení od 25 % do 75 % plicního parenchymu, s průměrnou hodnotou 4,17. Alveolární změny byly následně hodnoceny systémem CALIPER – ground glass opacities – s me-

Obrázek 1: HRCT sken, transverzální řez, plicní okno: retikulace, trakční bronchiektázie, přilehle denzit mléčného skla



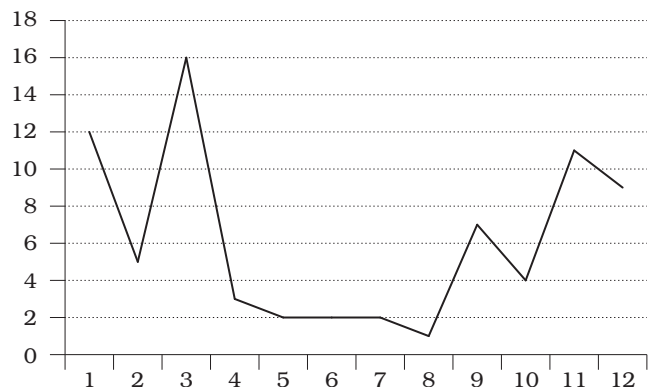
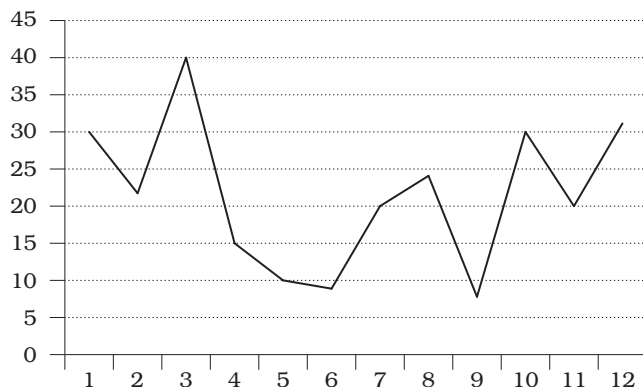
diánem 4,5 % (průměr 6,17 %) postiženého plicního parenchymu (1%–16 %). Intersticiální změny byly automatickým systémem přítomny s mediánem 21 % (průměr 21,58 %) postižení plicního parenchymu (8–40 %). Intersticiální změny byly hodnoceny jako kombinace přítomných retikulací a voštinovité přestavby (tab. 1, 2, 3).

U všech hodnocených pacientů byla převaha intersticiálních plicních změn, a to jak při vizuálním hodnocení, tak při použití automatického hodnotícího systému. V případě alveolárního skóre byla shoda vyjádřena ve 25 % případů, v případě intersticiálních změn nebyla vyjádřena shoda mezi vizuálním a automatickým hodnocením. Ve všech případech bylo intersticiální skóre výrazně nadhodnoceno, a to průměrně o 34 %.

DISKUZE

Vizuální hodnotící systém, stejně tak jako automatický, dobře vyhodnotí přítomnost intersticiálních i alveolárních změn se shodou dominantních změn plicního intersticia. Vizuální vyhodnocení v této pilotní studii prokázalo nadhodnocení zejména intersticiálních změn. Nicméně je potřeba vycházet zejména ze skutečnosti, že systém Dutka/Vašáková hodnotí postižení plicního intersticia semikvantitativně – rozsah postižení je vyhodnocen na škále 0–5, dochází tedy k výraznému zaokrouhlení výsledné hodnoty. Například skóre s hodnotou 2 představuje postižení plicního intersticia v rozsahu od 5 % do 25 %. Naproti tomu systém CALIPER udává jasně dané procentuální zastoupení intersticiálních změn.

Posouzení postižení plicního intersticia je nedílnou součástí diagnostiky intersticiálních plicních procesů. Ve studii Maldonado et al. či Best et al. [3,4] byla prokázána souvislost s rozsahem postižení na HRCT plic a mortalitou pacientů. Snaha o jasný popis množství změn na HRCT vedla k rozvoji mnoha skórovacích systémů. Ty jsou využívány ke zhodnocení postižení plicního parenchymu, ale i ke zhodnocení progresu onemocnění či efektu podávané léčby. V ČR je využíván pro hodnocení postižení plicního parenchymu pacientů s IPF systém modifikovaný dle Gaye [5]. Tento systém modifikovaný v Thomayerově nemocnici prof. Dutkou a prof. Vašákovou se dnes běžně používá pro hodnocení pacientů s IPF v celorepublikovém registru pacientů s IPF [2]. Používání hodnotících systémů není celosvětově unifikováno a systémů na hodnocení plicního parenchymu existuje celá řada [2]. Variantou je použití automatických vyhodnocovacích softwarů. Všechny běžně dostupné dříve byly schopné identifikovat především změnu denzity plicního parenchymu. Nebyly tedy schopné odlišit detailní změny – retikulace od denzit mléčného skla. Automatické systémy jsou závislé zejména na kvalitním plném inspiriu v průběhu vyšetřování, neboť nedostatečný nádech zvyšuje denzitu

Tabulka 1: Zastoupení denzit mléčného skla u 12 hodnocených pacientů (CALIPER)**Tabulka 2: Zastoupení intersticiální změn u 12 hodnocených pacientů (CALIPER)**

plicního parenchymu. Dále je jejich použití vázáno na vysokou kvalitu uložených rekonstrukcí, které jsou na každém pracovišti, či na každém CT stroji jiné a často požadavkům softwarů nevyhovují. Systém CALIPER Lung Texture Analysis IMBIO LLC, Minneapolis, MN technologie Caliper, vyvinutý na Mayo Clinic, USA je program umožňující analýzu a kvantifikaci plicních patologií na HRCT plic. Je založen na analýze histogramových map, kdy je schopen analyzovat přítomnost denzit mléčného skla, retikulací, voštiny a oblastí se sníženou denzitou. Dle studie Maldonada a kol. byla ověřena spolehlivost tohoto systému při hodnocení abnormalit na HRCT plic u pacientů s IPF. V této studii bylo provedeno hodnocení intersticiálních změn dvěma zkušenými radiology a porovnáno hodnocení s plicními funkčními hodnotami a systémem CALIPER [3].

V České republice používaný modifikovaný skórovací systém dle Gaye – systém Dutka/Vašáková je vizuálním systémem, který hodnotí přítomnosti denzit mléčného skla, retikulací a voštiny. Tyto jednotlivé morfy jsou posuzovány na HRCT skenech, rekonstrukcích s ostrým rozhraním v plicním okně. Vyhodnocování probíhá pouze na 4 skenech, a to v úrovni aortálního oblouku, ve výši bifurkace trachey, maximálního rozměru pravé komory srdeční a ve výši vrcholu pravé kopule bránice. Zvlášť je posouzena přítomnost denzit mléčného skla – alveolární změny a zvlášť přítomnost intersticiálních změn, u kterých se hodnotí společně přítomnost retikulací a voštinovité přestavby. Postižení plicního parenchymu je dle procenta postižení hodnoceno na škále 0 až 5 (0 bez postižení, 5 s postižením nad 75 %). Tento systém je zavedený zejména u pacientů s IPF, nicméně jeho využití je možné i u pacientů s jinými intersticiálními plicními procesy [2]. Jeho používání je závislé na zkušenosti popisujícího radiologa či pneumologa s hodnocením HRCT plic [1]. Použití je zatíženo významnou interindividuální chybou, proto je ve většině center pro intersticiální plicní procesy hodnocení prováděno

jedním radiologem či pneumologem s praxí v hodnocení intersticiálních plicních chorob a s uvedeným systémem skórování [1].

Automatické vyhodnocovací systémy mají limitaci v ceně – pořizovací náklady jsou stále značně vysoké. Další limitací jejich běžného využití jsou vysoké požadavky na kvalitu vyšetření, které nejsou dosaženy u všech pacientů, neboť vyšetřovací protokoly nejsou unifikovány a zhotovené rekonstrukce neodpovídají v mnoha případech požadavkům softwarového zpracování, nicméně jsou naprosto dostačující pro provedení kvalitní diagnostiky IPP a pro vizuální zhodnocení.

Diagnostika intersticiálních plicních procesů je dnes založena na multidisciplinárním přístupu. [6,7]. Součástí hodnotícího týmu by měl být v minimalistickém pojetí pneumolog se zkušeností s péčí o pacienty s intersticiálními plicními procesy

Tabulka 3: Alveolární a intersticiální skóre Dutka/Vašáková (A – alveolární skóre, I – intersticiální skóre) u 12 hodnocených pacientů

	A	I
1	2	4
2	1	5
3	0	5
4	0	4
5	1	4
6	1	4
7	3	3
8	2	4
9	3	4
10	3	4
11	1	5
12	0	4

sy, radiolog s praxí v diagnostice plicních onemocnění a patolog s dostatečnou praxí v pneumopatologii. Multidisciplinární týmy jsou však mnohdy tvořeny i více pneumology či radiology, součástí týmů jsou někde i revmatologové, lékaři se specializací v nukleární medicíně, či hrudní chirurgové. Meziklinické semináře jsou v dnešní době poměrně běžnou praxí, nicméně přesně nikde nejsou stanovena pravidla jejich pořádání, záznamů ze seminářů, ani není stanovena pevná náplň. Záleží tedy zejména na zvyklostech jednotlivých pracovišť, jak k pořádání multidisciplinárních týmů přistupují. Nepodkročitelným minimem je však jistě přítomnost pneumologa a radiologa se znalostí problematiky IPP [8].

Role HRCT v diagnostice IPF byla již mnohokrát rozebírána a zobrazovací metody jsou dnes běžnou součástí péče o pacienty s IPP [9]. Pro diagnostiku IPF je nezbytná správná identifikace specifických HRCT morf, typických pro běžnou intersticiální pneumonii (UIP), která je radiologickým obrazem IPF. Mezi stěžejními HRCT morfami, které je nutné spolehlivě identifikovat a odlišit, patří – denzity mléčného skla, retikulace a známky fibrózy – voštinovitá přestavba a bronchiektázie. Dále je samozřejmě nezbytná správná identifikace morf, které diagnostiku UIP nepodporují – tedy konsolidace v bronchopulmonálních segmentech, mozaika, cysty, noduly [10]. Správné rozlišení jednotlivých HRCT morf je stěžejní i pro skórování HRCT obrazu. Rozlišení jednotlivých morf je závislé na zkušenosti hodnotícího lékaře, nicméně i přes mnoholetou praxi v hodnocení IPP je interindividuální chyba významná [11,12]. Tuto interpretační chybu eliminují automatické programy, které dle celé řady studií predikují mortalitu a pokles funkčních plicních parametrů u pacientů s IPP [3,13].

Tato studie má několik limitací. Jednou je malý počet hodnocených pacientů. Jedná se o pilotní projekt, který bude následně rozšířen o pacienty jak s postižením plicního intersticia charakteru UIP, tak o pacienty s jinou formou postižení plicního intersticia. Počet vyhodnocených pacientů byl snižen o tři z důvodu nedostatečné technické kvality provedených vyšetření. Vzhledem k tomu, že se jedná o retrospektivní studii, nebylo již možné z uložených rekonstrukcí provést rekonstrukce vyhovující požadavkům tohoto softwaru. Další limitací je vizuální hodnocení jedním radiologem. Vzhledem k prokázané interindividuální chybě provádí skórování HRCT v každém centru pro intersticiální procesy jeden lékař – pneumolog či radiolog. Vhodné by jistě bylo hodnocení více radiology, provést tedy multicentrickou studii.

ZÁVĚR

Vizuální hodnocení postižení plicního parenchymu u IPP je běžnou praxí pro sledování progresu

onemocnění, účinnosti léčby a do jisté míry i možnosti predikce mortality. Toto hodnocení má značné limitace, které jsou způsobeny mnoha faktory – typem skórování, interindividuálními chybami, mírou zkušeností, kvalitou monitoru, osvětlení a celou řadou dalších faktorů. Automatické systémy většinu těchto „chyb“ eliminují a do budoucna nám jistě budou schopny dát přesnou informaci o rozsahu postižení plic v každodenní praxi.

LITERATURA

1. Kocova E, Vanasek J, Koblizek V et al. Scoring of the radiological picture of idiopathic interstitial pneumonia: a study to verify the reliability of the method. *Acta Radiologica Open* 2015; 4(11)1–7.
2. Šterclová M, Vašáková M. Kvantifikace rozsahu postižení u nemocných s fibrotizujícími intersticiálními plicními procesy. *Ces Radiol* 2013; 67(3):204–208.
3. Maldonado F, Moua T, Rajagopalan et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *EurRespir J* 2014; 43: 204–212.
4. Best AC, Meng J, Lynch AM et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiological tests, quantitative CT indexes and CT vizual scores as predictor of mortality. *Radiology* 2008; 246(3):935–940.
5. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1063–1072.
6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748.
7. Vašáková M, Šterclová M. Idiopatická plicní fibróza (Doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování – 2. aktualizace). www.pneumologie.cz
8. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC et al. Clinical impact of the interstitial disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016; 21(8):1438–1444.
9. Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respiratory Research* 2013; 14(1):53.
10. Kočová E, Eliáš P. Radiodiagnostika idiopatické plicní fibrózy. *Ces Radiol* 2015; 69(4):271–274.
11. Watadami T, Sakai F, Johkoh T et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2012; 266(3):936–944.
12. Walsh ST, Calandriello L, Sverzellati N et al. Interobserver agreement for ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016; 71(1):45–51.
13. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S et al. Serial automated quantitative CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: functional correlations and comparison with changes in visual CT scores. *EurRadiol* 2018; 28(3):1318–1327.

Došlo: 16. 7. 2018

Adresa:

MUDr. Eva Kočová, Ph. D.
Radiologická klinika, FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Česká republika
e-mail: eva.kocova@fnhk.cz

Liečba neinvazívnou ventiláciou u pacientov s hypoventilačným syndrómom pri obezite

I. Paraničová, P. Pobeha, I. Trojová, R. Tkáčová, P. Joppa

Klinika pneumológie a ftizeológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika
a Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

SUMMARY

Noninvasive ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome

Introduction: Obesity hypoventilation syndrome (OHS) is defined as a combination of obesity and daytime hypercapnia associated with the concurrent presence of obstructive sleep apnea (OSA) in more than 90 % of patients, and characterized by serious consequences for overall morbidity and mortality. The key treatment modality for OHS is noninvasive ventilation (NIV) with either continuous positive airway pressure (CPAP) or bilevel positive airway pressure (BiPAP), together with lifestyle modification to reduce weight.

Aim: To analyze the effect of NIV in patients diagnosed with OHS in a tertiary referral center.

Methods: Patients diagnosed with OHS who underwent either polygraphy or polysomnography to assess the severity of concurrent OSA were included in the study. Pulmonary function tests and arterial blood gas analyses were performed.

Results: The study cohort consisted of 35 patients (22 men) with a mean age of 58 ± 12 years, a body mass index of 45.5 ± 7.2 kg/m² and with forced vital capacity reduced to 62.3 ± 16.8 % of the predicted value but without the presence of airflow obstruction. Their mean apnea-hypopnea index was 85.4 ± 32.2 episodes/hour and nocturnal oxygen saturation was 77.9 ± 8.0 %. All patients suffered from OSA, three of them of moderate degree; the remaining 32 patients had severe OSA.

Long-term NIV was initiated in 33 patients, two patients declined the treatment. CPAP therapy was prescribed to 4 patients whereas BiPAP therapy was required in 29 patients. Long-term oxygen was added in 7 patients with BiPAP.

In patients treated with NIV, PaCO₂ was reduced from a baseline of 7.12 ± 0.89 kPa to 6.36 ± 0.68 kPa at discharge from hospital and further to 6.05 ± 0.68 kPa at a follow-up outpatient visit ($P < 0.001$), accompanied by a decrease in bicarbonate concentration and base excess, whilst PaO₂ increased from a baseline of 7.45 ± 1.12 kPa to 8.11 ± 1.49 kPa at discharge and to 8.77 ± 1.56 kPa ($P < 0.001$) at a follow-up visit.

Conclusion: Our results demonstrate that in patients with OHS, the use of NIV as a preferred treatment option was beneficial to compensation of chronic respiratory failure with a high acceptance rate and good tolerance.

Keywords: hypoventilation, obesity, sleep apnea, noninvasive ventilation

SÚHRN

Úvod: Hypoventilačný syndróm pri obezite (OHS) je ochorenie charakterizované kombináciou obezity a dennej hyperkapnie so súčasným výskytom obštrukčného spánkového apnoe (OSA) u približne 90 % pacientov a so závažnými dopadmi na celkovú morbiditu a mortalitu. Zlatým štandardom liečby je neinvazívna ventilácia (NIV) jednóúrovňovým (CPAP), alebo dvojúrovňovým (BiPAP) pozitívnym tlakom do dýchacích ciest a implementácia režimových opatrení za účelom redukcie hmotnosti.

Cieľ: Vyhodnotiť efektívnosť liečby neinvazívnou ventiláciou u pacientov s OHS na našom pracovisku.

Metódy: Do štúdie boli zaradení hospitalizovaní pacienti spĺňajúci diagnostické kritériá OHS, ktorí podstúpili polysomnografické, alebo polygrafické vyšetrenie na diagnostiku OSA. Bolo u nich realizované funkčné vyšetrenie pľúc a odber artériovej krvi na krvné plyny a acidobázickú rovnováhu.

Výsledky: Súbory tvorilo 35 pacientov, z toho 22 mužov, s priemerným vekom 58 ± 12 rokov a indexom telesnej hmotnosti $45,5 \pm 7,2$ kg/m², so zníženou forsírovanou vitálnou kapacitou (FVC) na $62,3 \pm 16,8$ % náležitej hodnoty bez prítomnosti obštrukčnej ventilačnej poruchy. Priemerný apnoicko-hypopnoický index (AHI) bol $85,4 \pm 32,2$ epizód/hod., priemerná nočná saturácia $77,9 \pm 8,0$ %. Všetci pacienti mali diagnostikované OSA, z toho 3 pacienti stredne ťažkého stupňa a 32 pacientov ťažkého stupňa.

Na dlhodobú domácu liečbu NIV bolo nastavených 33 pacientov, 2 pacientky dlhodobú liečbu odmietli. Na liečbu CPAP boli nastavení 4 pacienti, 29 pacientov bolo nastavených na liečbu BiPAP. U 7 pacientov s BiPAP bolo potrebné liečbu doplniť aj konkomitantnou dlhodobou domácou oxygenoterapiou. Pri liečbe NIV sme pozorovali pokles PaCO₂ z priemernej vstupnej hodnoty $7,12 \pm 0,89$ kPa na $6,36 \pm 0,68$ kPa pred ukončením hospitalizácie a ďalej na $6,05 \pm 0,68$ kPa pri ambulantnej kontrole ($P < 0,001$), spojený s poklesom bikarbonátov a nadbytku báz,

ako aj nárast PaO₂ zo vstupných 7,45 ± 1,12 kPa na 8,11 ± 1,49 kPa pred prepustením a ďalej na 8,77 ± 1,56 kPa ($P < 0,001$).

Záver: Liečba NIV je preferovanou modalitou starostlivosti o pacientov s OHS, s dobrým efektom na kompenzáciu chronickej respiračnej insuficiencie, a zároveň s vysokou mierou akceptácie a dobrou toleranciou.

Kľúčové slová: hypoventilácia, obezita, spánkové apnoe, neinvazívna ventilácia

ÚVOD

Hypoventilačný syndróm pri obezite (OHS, známy aj ako „Pickwickov“ syndróm) je definovaný ako kombinácia obezity s indexom telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m² a dennej hyperkapnie (parciálny tlak oxidu uhličitého v artériovej krvi – PaCO₂ > 6,0 kPa, resp. 45 mmHg) pri vylúčení iných príčin hypoventilácie [1]. Ide o stav s veľmi častým súčasným výskytom obštrukčného spánkového apnoe (OSA), ktorého prevalencia je u pacientov s OHS až 90% [1].

Výskyt OHS vo všeobecnej populácii sa odhaduje na 0,15–0,3 % [1], u obéznych pacientov referovaných na vyšetrenie do pneumologickej ambulancie stúpa na 0,5–2,6 % [2]. U pacientov s OSA sa OHS vyskytuje v miere 20–30 % [3]. U hospitalizovaných pacientov s BMI vyšším ako 50 kg/m² dosahuje jeho prevalencia až 48 % [4].

Diagnóza OHS ja postavená na dôkaze alveolárnej hypoventilácie, hlavne na vyšetrení artériových krvných plynov. Pacienti s OHS majú v dôsledku metabolickej kompenzácie respiračnej acidózy elevované koncentrácie bikarbonátov, a to aj v sére venóznej krvi, hodnota nad 27 mmol/l sa preto pokladá za vynikajúci prediktor nočnej hypoventilácie [3]. Užitočným klinickým prediktorom hypoventilácie (ak nie je k dispozícii laboratórne vyšetrenie krvných plynov) môže byť aj kombinácia spirometrického nálezu a jednorazovej kyslíkovej saturácie: u mužov forsírovanej vitálnej kapacity (FVC) ≤ 3,5 l a SaO₂ ≤ 95% a u žien FVC ≤ 2,3 l a SaO₂ ≤ 93 % [5].

Pacienti s podozrením na OHS by mali podstúpiť somnologickú štúdiu, ideálne kompletnú polysomnografiu s kapnografiou. Samotný záznam znížených nočných saturácií však môže znamenať prítomnosť OHS, a to hlavne predĺžený čas strávený v saturácii pod 90 % a nízka minimálna saturácia [6].

Liečba OHS zahŕňa zmeny životného štýlu s cieľom redukcie hmotnosti, liečbu neinvazívnou ventiláciou (NIV) kontinuálnym pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP), alebo dvojúrovňovým pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (bilevel positive airway pressure, BiPAP) v rôznych režimoch, oxygenoterapiu, bariatrické zákroky, tracheostómiu, liečbu

stimulanciami dýchacieho centra a pľúcnu rehabilitáciu [7]. Ťažiskovou metódou liečby je však dlhodobá NIV [8].

Cieľom tejto retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť použité nastavenia NIV a efektívitu liečby chronickej respiračnej insuficiencie u pacientov s OHS na našom pracovisku.

PACIENTI A METÓDY

Súbor pacientov

Na Klinike pneumológie a ftizeológie Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika a Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach bola v rokoch 2004–2018 stanovená diagnóza hypoventilačného syndrómu pri obezite u 140 pacientov. Do štúdie sme zaradili 35 pacientov, u ktorých bola diagnóza stanovená od októbra 2015 do januára 2018 a súčasne absolvovali somnologickú diagnostiku. Počas hospitalizácie bola u pacientov indikovaná liečba NIV (CPAP alebo BiPAP) v súlade s platnými metodickými odporúčaniami hlavného odborníka pre odbor pneumológia a ftizeológia z roku 2015 [9,10]. Indikačným kritériom na liečbu CPAP bola prítomnosť obštrukčného spánkového apnoe s apnoicko-hypopnoickým indexom (AHI) nad 15 epizód/hod. pri zároveň potvrdenej efektívite liečby CPAP na pokles hyperkapnie a nárast oxémie v artériových krvných plynov. Indikačným kritériom na liečbu BiPAP bola hyperkapnická respiračná insuficiencia so vzostupom parciálneho tlaku oxidu uhličitého v artériovej krvi (PaCO₂) > 6,0 kPa, alebo neefektívita liečby CPAP.

Inklúznymi kritériami boli diagnóza hypoventilačného syndrómu pri obezite a podstupenie polygrafického alebo polysomnografického vyšetrenia. Exklúznymi kritériami boli iné diagnózy vedúce k hypoventilácii a vylučujúce diagnózu OHS (ako sú chronická obštrukčná choroba pľúc, neuromuskulárne ochorenia, kyfokolióza), nemožnosť optimalizovať masku, nespokojnosť/pacienta adaptovať sa, alebo iný závažný klinický stav, predstavujúci kontraindikáciu NIV podľa metodických odporúčaní hlavného odborníka pre pneumológiu a ftizeológiu pre indikáciu liečby CPAP a NIV: výpadok spontánneho dýchania, šok, akútny infarkt myokardu, nekontrolované závažné

dysrytmie, závažné krvácanie z gastrointestinálneho traktu a výrazná produkcia spúta [9,10].

Neinvazívna ventilácia

Titracia nastavenia liečebných tlakov počas neinvazívnej ventilácie bola uskutočnená na prístrojoch CPAP a BiPAP (Respironics, USA alebo Löwenstein, Nemecko), použitím nosovej alebo nosovoústnej masky. Výber masky podliehal anatomickým pomerom tváre každého pacienta. Voľba módu tlakovo kontrolovanej neinvazívnej ventilácie závisela od závažnosti respiračnej insuficiencie. Voliteľný bol spontánny mód (BiPAP S), spontánne časovaný mód (BiPAP S/T) a mód so zaistenou objemovou podporou (AVAPS™ – average volume assured pressure support alebo Target Volume™). Expiračný pozitívny pretlak v dýchacích cestách (EPAP) bol nastavený za účelom dosiahnutia akceptovateľnej redukcie obštrukčných apnoických a hypopnoických epizód pri optimálnej tolerancii pacientom, a to na základe titrácie formou automatických režimov CPAP alebo BiPAP. Titracia inspiračného pozitívneho pretlaku v dýchacích cestách (IPAP) bola cieleňá za účelom dosiahnutia cieľového dychového objemu v automatickom režime, s maximálnou

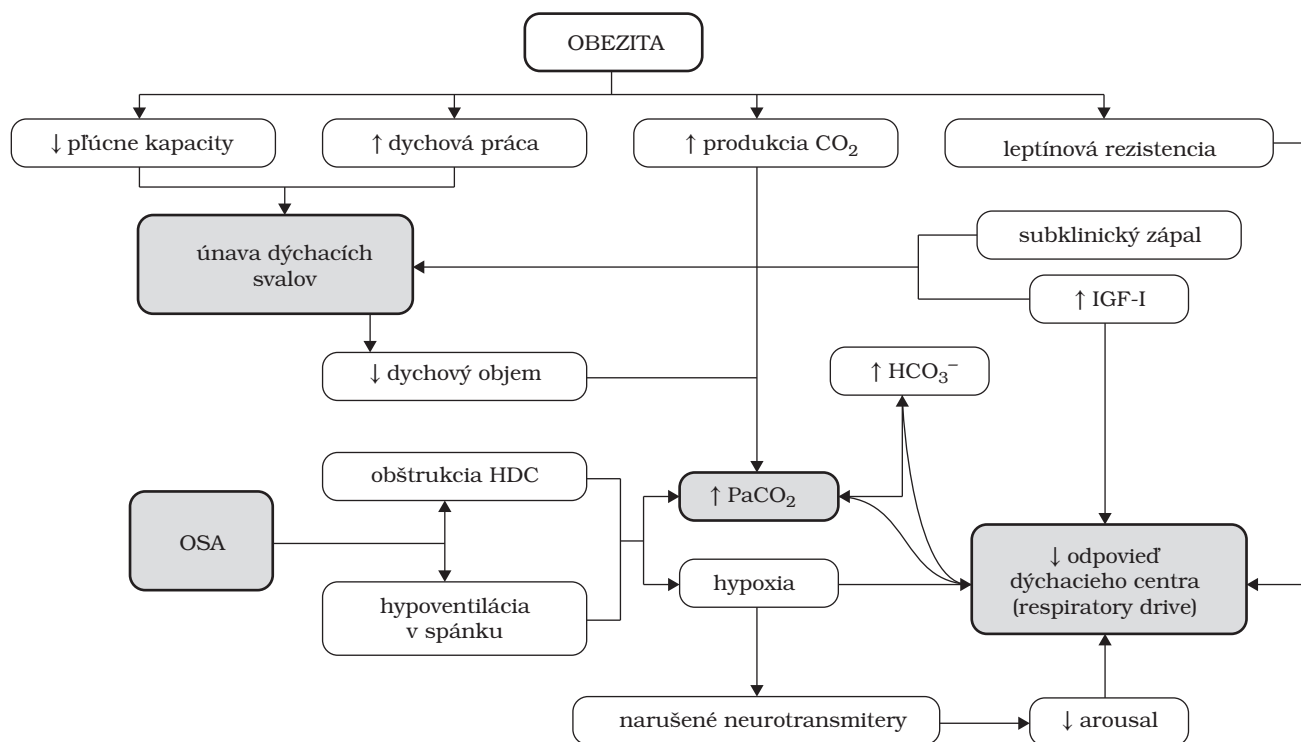
hodnotou 30 cm H₂O. Dosahované hodnoty tlakov boli odčítané pri analýze záznamu z pamäťového média prístroja. Pri NIV v móde s tlakovo zaisteným dychovým objemom bol cieľový dychový objem nastavený na 8–10 ml na kilogram ideálnej telesnej hmotnosti a s ohľadom na toleranciu pacienta [8,11].

Ďalšie zmeny ventilačných parametrov záviseli od tolerance pacientov a od efektivity ventilácie, ktorá bola hodnotená zmenami v artériových krvných plynách, a od acidobázickej rovnováhy, so snahou dosiahnuť kompenzáciu respiračnej insuficiencie (pH > 7,35, PaCO₂ < 6,0 kPa a parciálny tlak kyslíka PaO₂ > 8 kPa). Suplementácia kyslíka s prietokom 1 až 2 l/min bola pridaná do ventilačného okruhu, pokiaľ pretrvávala hypoxémia napriek NIV (PaO₂ pod 7,3 kPa, saturácia pod 90 %).

Laboratórne analýzy

Pred iniciáciou NIV bol vykonaný odber žilovej krvi na štandardnú hematologickú a biochemickú analýzu punkciou vena mediana cubiti. Zároveň bol uskutočnený odber artériovej krvi na vyšetrenie krvných plynov a acidobázickej rovnováhy do odberovej kapiláry po punkcii arteria radialis. Po

Obrázok 1: Súhrn patofyziologických vzťahov podieľajúcich sa na rozvoji hyperkapnie u pacientov s OHS – upravené podľa Piper (2016) [26]



Vysvetlenie: CO₂ – oxid uhličitý, PaCO₂ – parciálny tlak oxidu uhličitého v artériovej krvi, HCO₃⁻ – koncentrácia bikarbonátov, IGF-I – inzulínový rastový faktor I, OSA – obštrukčné spánkové apnoe, HDC – horné dýchacie cesty, arousal – prebúdzacia reakcia mozgovej kôry

premiešani a uzatvoreni zátkami bola odberová kapilára bezprostredne po odbere transportovaná na ľade do ústavného laboratória, kde analýza prebehla najneskôr do 30 minút od odberu. Odber

Tabuľka 1: Funkčné vyšetrenie pľúc u pacientov s OHS (n = 35)

Parameter	Hodnota
FEV ₁ (% n. h.)	63,4 ± 17,9
FVC (% n. h.)	62,3 ± 16,8
FEV ₁ /FVC (%)	82,8 ± 6,2
RV (% n. h.)	106,0 ± 23,5
TLC (% n. h.)	75,8 ± 12,9
RV/TLC (%)	51,7 ± 10,6

Hodnoty sú udávané ako priemer ± smerodajná odchýlka. Vysvetlenie: FEV₁ – objem vzduchu vydychnutého za 1 sekundu úsilného výdychu; FVC – forsírovaná vitálna kapacita; % n. h. – % náležitej hodnoty; RV – reziduálny objem; TLC – celková kapacita pľúc

Tabuľka 2: Laboratórny skrining u pacientov s OHS (n = 35)

Parameter	Hodnota
Leukocyty (10 ⁹ /l)	8,2 ± 2,1
Neutrofilý (%)	65,7 ± 9,8
Hemoglobín (g/l)	149,7 ± 21,1
C-reaktívny proteín (mg/l)	16,5 ± 19,2

Hodnoty sú udávané ako priemer ± smerodajná odchýlka

Tabuľka 3: Ukazovatele spánkovej poruchy dýchania v súbore pacientov s OHS (n = 35)

Parameter	Hodnota
AHI (epizód/hod)	85,4 ± 32,2
ODI (epizód/hod)	91,7 ± 32,0
SaO ₂ (%)	77,9 ± 8,0
Min SaO ₂ (%)	50,5 ± 14,5
T90 (%)	81,6 ± 53,9

Hodnoty sú udávané ako priemer ± smerodajná odchýlka.

Vysvetlenie: AHI – apnoicko-hypopnoický index, ODI – desaturačný index, SaO₂ – priemerná saturácia, Min SaO₂ – minimálna saturácia, T90 – podiel času záznamu strávený v saturácii pod 90%

artériovej krvi na vyšetrenie denných hodnôt krvných plynov v čase medzi 10:00 a 11:00 hod. bol realizovaný vstupne, pred ukončením hospitalizácie a pri následnej ambulantnej kontrole. Odbery počas hospitalizácie, a to po titracii CPAP, po iniciácii NIV a pri zmene nastavení boli realizované ráno medzi 06:00 a 07:00 hod. Hematologické, biochemické analýzy aj analýzy krvných plynov boli vykonávané v centrálnom ústavnom laboratóriu.

Funkčné vyšetrenie pľúc

Pľúcne funkcie boli vyšetrené na bodypletyzmo-grafickom prístroji (Ganshorn, Nemecko). Merania boli vykonávané u všetkých pacientov po zmeraní aktuálnej výšky a hmotnosti v sediacej polohe tým istým vyšetrujúcim pre zaistenie zhodnosti a spoľahlivosti meraní. U každého pacienta boli realizované tri technicky kvalitné merania a najvyššie dosiahnuté hodnoty boli vzaté do úvahy pri analýze výsledkov. Výsledky vyšetrení boli interpretované s prihliadnutím na referenčné hodnoty podľa Európskeho spoločenstva pre uhlie a oceľ (European Community for Steel and Coal, ECSC) v súlade so štandardmi Európskej respirologickej spoločnosti [12].

Polysomnografické a polygrafické vyšetrenie

U pacientov bolo realizované kompletne polysomnografické vyšetrenie (Alice 6LDx, Respiro-nics, Inc., Murrysville, PA, USA), alebo limitované polygrafické vyšetrenie (Alice PDx alebo Alice NightOne, Respiro-nics Inc., Murrysville, PA, USA). Typ somnologickej štúdie bol vybraný na základe aktuálnej dostupnosti a prevádzkových možností spánkoveho laboratória. Kompletne polysomnografické vyšetrenie pozostávalo z elektroencefalografie (EEG), elektrookulografie (EOG), elektro-myografie (EMG) snímanej z musculus mentalis a mm. tibiales anteriores, hrudného a brušného impedančného pásu, termistorového prietokomeru pre zaznamenávanie nosového a ústneho prietoku vzduchu, mikrofónu na chrápanie, polohového snímača a pulznej oxymetrie. Limitovaná polygrafia zahŕňala hrudný a brušný pás, termistorový a tlakový prietokomer pre zaznamenávanie prietoku vzduchu nosom a ústami, mikrofón pre chrápanie, polohový snímač a pulzný oxymeter.

Záznamy boli manuálne skórované podľa kritérií v odporúčaní Americkéj akadémie pre spánkovú medicínu (AASM) z roku 2007 [13] a aktualizácie z roku 2012 [14].

Apnoe bolo definované ako pokles prietoku vzduchu o viac ako 90 % s trvaním aspoň 10 sekúnd, hypopnoe bolo označené ako pokles prietoku vzduchu o viac ako 50 % počas aspoň 10 sekúnd s následným poklesom saturácie o aspoň 3 %, s prebúdzacou reakciou, alebo oboma. Alternatívne, bola epizóda hodnotená ako hypopnoe pri poklese prietoku vzduchu o aspoň 30 % s následným poklesom saturácie o ≥ 4 %. Celkový počet apnoic-

kých a hypopnoických epizód za hodinu spánku bol označený ako apnoicko-hypopnoický index (AHI). Desaturačný index (oxygen desaturation index, ODI) bol vyrátaný ako počet epizód s poklesom saturácie o $\geq 3\%$ za hodinu spánku a index prebúdzacích reakcií (arousal index) bol použitý ako marker fragmentácie spánku, definovaný ako počet prebúdzacích reakcií na EEG zázname za hodinu spánku. Hodnoty AHI a ODI u pacientov s vykonaným polysomnografickým vyšetrením boli vyčíslené na celkový čas v spánku (total sleep time, TST), v prípade polygrafického vyšetrenia na čas strávený v posteli (time in bed, TIB).

Súčasťou hodnotenia polysomnografického záznamu bolo aj stanovenie jednotlivých spánkových štádií a posúdenie narušenia architektiky spánku, najmä v zmysle poklesu podielu hlbokého pomalovlnového spánku (SWS NREM) a REM spánku, pričom pomalovlnový spánok SWS fyziologicky predstavuje asi 15–25 % z celkového trvania spánku a REM spánok 20–25 % z celkového trvania spánku [15].

Neprítomnosť spánkovej poruchy dýchania bola charakterizovaná ako AHI menej ako 5 epizód/hod. spánku. U pacientov s diagnostikovaným OSA bola jeho závažnosť klasifikovaná na základe odporúčaní AASM: ľahké OSA bolo prítomné pri AHI ≥ 5 a < 15 epizód/hod. spánku, stredne ťažké OSA pri AHI ≥ 15 a < 30 epizód/hod. spánku a ťažké OSA pri AHI ≥ 30 epizód/hod. spánku [16].

Skríningovo sme určili mieru dennej ospalosti

použitím dotazníka Epworthskej škály spavosti (ESS). V rámci 8 situácií hodnotí sklon pacienta k zadriemaniu, pričom skóre 10 bodov, alebo viac z maximálnych 24 bodov svedčí o významnej dennej ospalosti [17].

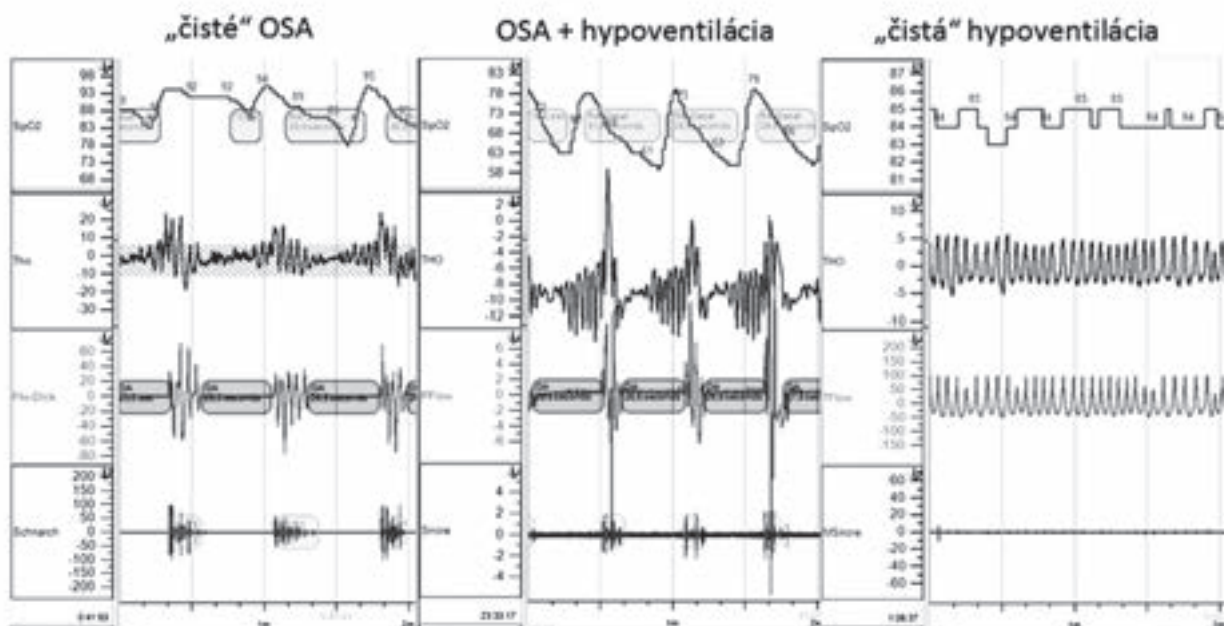
Pravidelné sledovanie po začiatku liečby s NIV

Po iniciácii NIV boli všetci pacienti opätovne pozvaní s odstupom 3–6 mesiacov na kontrolné vyšetrenie, následne absolvujú kontroly v pravidelných 6- až 12-mesačných intervaloch. Počas kontrolných vyšetrení sa vždy skontroluje stav prístroja na NIV a na základe zhodnotenia záznamu z pamäťového média prístroja sa posúdi adherencia k liečbe, dosahované ventilačné parametre a zaznamenaná hodnota reziduálneho AHI, taktiež je realizovaný artériový odber krvných plynov a acido-bázickej rovnováhy.

Štatistické hodnotenie

Hodnoty sledovaných parametrov sú uvádzané ako priemer \pm smerodajná odchýlka, alebo počet a percentuálne zastúpenie (%). Na porovnanie hodnôt krvných plynov pred iniciáciou NIV, po nastavení NIV pred ukončením hospitalizácie a pri ambulantnej kontrole o 3–6 mesiacov po prepustení bol použitý párový ANOVA test. Rozdiely boli považované za štatisticky významné na hladine významnosti $P < 0,05$.

Obrázok 2: Výseky z polygrafického a polysomnografického vyšetrenia u troch pacientov zo súboru, znázorňujúce tri fenotypy OHS (podrobnejšie v texte)



VÝSLEDKY

Charakteristika súboru

Do štúdie bolo zaradených 35 pacientov, z toho 22 (63 %) mužov, s priemerným vekom 58 ± 12 rokov a indexom telesnej hmotnosti $45,5 \pm 7,2$ kg/m². Ukazovateľ dennej ospalosti dotazníkovou metódou ESS bol priemerne $10,2 \pm 3,6$ bodu.

Z pridružených ochorení malo 31 pacientov arteriovú hypertenziu, 13 pacientov malo diabetes mellitus 2. typu, 11 pacientov malo v osobnej anamnéze údaj o ochorení štítnej žľazy. 17 pacienti boli fajčiari s priemerným počtom vyfajčených cigariet $19,9 \pm 30,8$ balíčkorokov; z nich u 7 pacientov bola v osobnej anamnéze uvedená diagnóza chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Žiaden z týchto pacientov však nemal známky obštrukčnej ventilačnej poruchy pri funkčnom vyšetrení pľúc,

Tabuľka 4: Ukazovatele spánkovej architektúry u pacientov s polysomnografickým vyšetrením (n = 18)

Parameter	Hodnota
TST (min)	$423,4 \pm 72,5$
S2 NREM (% z TST)	$70,3 \pm 20,0$
SWS NREM (% z TST)	$4,7 \pm 7,4$
REM (% z TST)	$5,9 \pm 6,0$
Arousal index (epizód/hod)	$73,6 \pm 39,0$

Hodnoty sú udávané ako priemer \pm smerodajná odchýlka.

Vysvetlenie: TST – celkový čas spánku (total sleep time), S2 – fáza 2 NREM spánku, SWS – fáza 3 NREM spánku (pomalovlnový spánok – slow wave sleep)

a tak sme diagnózu CHOCHP vylúčili. Prítomné bolo zníženie FVC a celkovej pľúcnej kapacity (tabuľka 1). Laboratórny skrining bol bez významného vzostupu laboratórnych zápalových parametrov a prejavov anémie (tabuľka 2). Päť pacientov (14 %, z toho 3 muži a dve ženy) malo koncentráciu hemoglobínu nad hornou hranicou referenčného rozmedzia pre dané pohlavie.

Somnologické parametre

Kompletné polysomnografické vyšetrenie bolo realizované u 18 pacientov, 17 pacientov podstúpilo limitované polygrafické vyšetrenie. Všetci pacienti mali prítomné obštrukčné spánkové apnoe: traja pacienti mali OSA stredne ťažkého a 32 pacienti mali OSA ťažkého stupňa. Ukazovatele súvisiace s nočnou kyslíkovou saturáciou sú uvedené v tabuľke 3.

Prítomnosť OSA bola asociovaná s narušenou architektikou spánku, charakterizovanou znížením zastúpenia hĺbkových štádií SWS aj REM spánku pod udávané fyziologické rozpätie (tabuľka 4).

Iniciácia liečby neinvazívnou ventiláciou počas hospitalizácie

Priemerná dĺžka hospitalizácie bola $8,9 \pm 3,8$ dní. Liečbu CPAP obdržali 4 pacienti, liečbu BiPAP v spontánnom režime 7 pacientov, liečbu BiPAP v spontánne časovanom režime (S/T) 14 pacientov, liečbu BiPAP s tlakovo zaisteným cieľovým objemom 10 pacientov. U 7 pacientov liečba neinvazívnou ventiláciou nepostačovala na dosiahnutie adekvátnej oxémie, preto bola do liečby pridaná dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT), preferenčne kyslíkovou spojkou do okruhu NIV. Liečba DDOT bola potrebná u 2 pacientov s BiPAP v spontánnom režime, u 3 pacientov s BiPAP S/T a u 2 pacientov s BiPAP s tlakovo zaisteným cieľovým objemom.

Tabuľka 5: Ukazovatele ventilačných a spánkových parametrov, získané zo záznamu pamäťového média z ventilačného prístroja

Parameter	Pri prepustení do domácej starostlivosti	Po 3–6 mesiacoch NIV
Compliance (hod:min)	7 : 15	4 : 24
Dosahovaný IPAP (cm H ₂ O)	$21,3 \pm 4,0$	$19,0 \pm 3,0$
Dosahovaný EPAP (cm H ₂ O)	$11,8 \pm 2,7$	$12,1 \pm 3,1$
Reziduálne AHI (epizód/hod)	$8,9 \pm 9,7$	$6,7 \pm 6,1$
Dychový objem (ml)	$459,1 \pm 127,7$	$487,8 \pm 128,1$
Minútová ventilácia (l/min)	$7,6 \pm 1,9$	$8,2 \pm 2,1$
Priemerná dychová frekvencia (dychov/min)	$16,7 \pm 3,3$	$16,9 \pm 2,5$

Hodnoty sú udávané ako priemer \pm smerodajná odchýlka.

Vysvetlenie: AHI – apnoicko-hypnoický index, IPAP – inspiračný tlak, EPAP – expiračný tlak

Priemerné používanie ventilačnej liečby počas poslednej noci hospitalizácie, t.j. po optimalizácii nastavení a navyku pacienta na liečbu, bolo 7 hodín a 15 minút.

Priemerný CPAP bol $13,1 \pm 1,9$ cm H₂O. U pacientov s BiPAP dosahovaný expiračný tlak EPAP bol $11,8 \pm 2,7$ cm H₂O, dosahovaný inspiračný tlak IPAP bol $21,3 \pm 3,9$ cm H₂O. Pacienti s BiPAP dosahovali priemerný dychový objem 459 ± 128 ml a minútovú ventiláciu $7,6 \pm 1,9$ l/min. Ich priemerná dychová frekvencia bola $16,7 \pm 3,3$ dychov za minútu.

Efekt liečby neinvazívnou ventiláciou počas hospitalizácie a v domácom prostredí

U pacientov boli realizované následné plánované ambulantné kontroly. Priemerný čas do prvej kontroly, pri ktorej bol realizovaný odber artériovej krvi na krvné plyny, bol 137 dní. Na ambulantnú kontrolu sa dostavilo 30 pacientov, dve pacientky odmietli dlhodobú liečbu neinvazívnou ventiláciou, dve pacientky zomreli pred prvou kontrolou a jeden pacient sa na ambulantnú kontrolu nedostavil.

Priemerná adherencia za všetky dni v zaznamenanom období bola 4 hodiny 23 minút. Dostačujúcu adherenciu k liečbe, t.j. používanie NIV viac ako 4 hodiny denne (počas spánku) [9,10] za zaznamenané obdobie malo 20 pacientov. Priemerný podiel dní s používaním liečby nad 4 hodiny denne bol 59 ± 32 %.

Ventilačné parametre a reziduálny AHI, zaznamenané podľa technických možností prístroja CPAP/BiPAP, sú uvedené v tabuľke 5.

Pri liečbe NIV sme pozorovali pokles PaCO₂ zo vstupnej hodnoty $7,12 \pm 0,89$ kPa na $6,36 \pm 0,68$ kPa pred ukončením hospitalizácie a ďalej na $6,05 \pm 0,68$ kPa pri ambulantnej kontrole ($P < 0,001$), spojený s poklesom bikarbonátov

a nadbytku báz, ako aj nárast PaO₂ zo vstupných $7,45 \pm 1,12$ kPa na $8,11 \pm 1,49$ kPa pred prepustením a ďalej na $8,77 \pm 1,56$ kPa ($P < 0,001$) (tabuľka 6).

DISKUSIA

Klinický obraz a riziká OHS

Diagnóza OHS býva najčastejšie stanovená v prípade akútneho zhoršenia chronickej respiračnej insuficiencie s rozvojom respiračnej acidózy a hospitalizáciou na jednotkách intenzívnej starostlivosti, alebo počas rutinného ambulantného vyšetrenia pacienta spánkovým špecialistom alebo pneumológom [1]. Malik a Desai [18] zistili, že 8 % zo všetkých príjmov na jednotku intenzívnej starostlivosti spĺňalo diagnostické kritériá pre OHS. Všetci pacienti boli prijatí pre akútne zhoršenie chronickej hyperkapnickej respiračnej insuficiencie a takmer tri štvrtiny z nich malo nesprávne diagnostikovanú a liečenú CHOCHP napriek tomu, že nemali žiadne známky obštrukcie pri funkčnom vyšetrení pľúc. Podobné skúsenosti máme aj na našom pracovisku, nesprávne stanovenú diagnózu CHOCHP malo v našom súbore 20 % pacientov.

Pacienti s OHS bývajú často extrémne obezní s BMI > 40 kg/m², mávajú ťažké obštrukčné spánkové apnoe a sú nadmerne ospalí počas dňa. Väčšina pacientov má klasické príznaky OSA ako hlučné chrápanie, budenie sa na lapanie po dychu, pozorované apnoické epizódy, ranné bolesti hlavy a excesívnu dennú spavosť. Na rozdiel od eukapnickej OSA, pacienti s OHS často trpia námahovou dýchavicou a majú pľúcnu hypertenziu, prejavy cor pulmonale a sekundárnu polyglobúliu [1]. Zároveň majú dvojnásobne vyššie riziko mortality a 1,9-násobne vyššie riziko kardiovaskulárnej udalosti [19]. Oproti respiračne sufi-

Tabuľka 6: Hodnoty krvných plynov v priebehu liečby NIV

Parameter	Pred NIV	Pri prepustení do domácej starostlivosti	Po 3–6 mesiacoch NIV	P
pH	$7,39 \pm 0,04$	$7,40 \pm 0,03$	$7,39 \pm 0,04$	0,217
PaCO ₂ (kPa)	$7,12 \pm 0,89$	$6,36 \pm 0,68^*$	$6,05 \pm 0,68^{**}$	< 0,001
PaO ₂ (kPa)	$7,45 \pm 1,12$	$8,11 \pm 1,49^*$	$8,77 \pm 1,56^{**}$	< 0,001
SaO ₂ (%)	$87,5 \pm 4,7$	$90,0 \pm 4,3^*$	$91,2 \pm 4,2^*$	< 0,001
BE (mmol/l)	$5,0 \pm 4,4$	$3,4 \pm 2,6^*$	$1,9 \pm 3,6^{**}$	< 0,001
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	$31,5 \pm 5,0$	$28,7 \pm 3,1^*$	$27,1 \pm 3,8^{**}$	< 0,001

Hodnoty sú udávané ako priemer \pm smerodajná odchýlka.

Vysvetlenie: PaCO₂ – parciálny tlak oxidu uhličitého, PaO₂ – parciálny tlak kyslíka, BE – base excess, HCO₃⁻ – koncentrácia celkového bikarbonátu v artériovej/arterializovanej krvi

* $P < 0,05$ oproti vstupným hodnotám

$P < 0,05$ oproti hodnotám pred ukončením hospitalizácie

cientným pacientom s OSA a aj pacientom s overlap syndrómom OSA a CHOCHP majú najvyššie riziko prítomnosti vyššieho počtu komorbidít, a to napriek nižšiemu veku [12]. Diagnóza OHS zároveň predstavuje vyššiu ekonomickú záťaž pre zdravotný systém oproti pacientom s jednoduchou obezitou alebo oproti všeobecnej populácii [20].

Komplexná patofyziológia OHS a vzťah k OSA

Pri OHS dochádza patofyziologicky k zlyhaniu mechanizmov, ktoré majú udržiavať eukapniu pri obezite. Polovica pacientov s BMI vyšším ako 50 kg/m² nemá OHS [4], a preto je zrejme, že sa popri obezite musia uplatňovať ďalšie faktory, ktoré potencujú rozvoj hyperkapnie. Nie je pritom jasné, či sú tieto faktory príčinou, alebo následkom hypoventilácie. Tieto činitele zahŕňajú vlastnú metabolickú nadprodukciiu CO₂ pri vyššej telesnej mase, faktory súvisiace s mechanikou ventilácie, senzitivitu dýchacieho centra a metabolity, ktoré ju ovplyvňujú, a napokon aj prítomnosť samotného OSA a jeho závažnosť [21]. Súhrn patofyziologických vzťahov je zobrazený na obrázku 1, upravenom podľa aktuálneho prehľadu [7].

Na základe konkomitancie OSA a OHS sa diferencujú 3 fenotypy. Pri fenotype tzv. „ťažkého OSA“ je ventilácia počas interapnoických období dostatočná na dosiahnutie saturácie nad 90 %, ale nestačí na elimináciu nahromadeného CO₂. Retencia bikarbonátov vzniknutá počas spánku ďalej znižuje senzitivitu dýchacieho centra. Opačne, u malej časti pacientov (5–10 %), sa vyskytuje fenotyp kontinuálnej nočnej hypoventilácie bez prítomnosti epizód OSA, a to hlavne počas REM spánku. Posledný a pravdepodobne najčastejší je kombinovaný fenotyp, charakterizovaný ako kontinuálnou hyposaturáciou v dôsledku hypoventilácie zároveň s epizodickými desaturáciami pri OSA [8]. Na obrázku 2 sú uvedené príklady pacientov s menovanými fenotypmi OHS, znázornené ako výseky polygrafických záznamov u pacientov dispenzarizovaných v našej ambulancii.

Liečba OHS

Preferovanou modalitou liečby OHS je neinvazívna aplikácia jednorovňového pozitívneho tlaku (CPAP), alebo dvojrovného pozitívneho tlaku (BiPAP) do dýchacích ciest použitím nosovej, nosovoústnej, alebo celotvárovej masky. Literárne dôkazy o účinnosti NIV sa líšia v závislosti od typu liečby a spektra liečených pacientov s OHS, ako aj od závažnosti základného ochorenia a jeho fenotypu. Odporúčané používanie NIV je aspoň 4 hodiny za noc [9,10] na dosiahnutie redukcie PaCO₂. Priemerné používanie liečby v čase hospitalizácie bolo v našom súbore 7 hodín a 15 minút, čo bolo výrazne viac, ako pri následnom používaní v domácich podmienkach. Tento jav pripisujeme odbornému dohľadu nad pacientom a tiež postupnému privykaniu pacienta na ventiláciu v priebehu hospitalizácie. Podľa odporúčaní [10] je vhodné realizovať

včasnú ambulantnú kontrolu, t.j. približne 3–6 mesiacov po prepustení pacienta, za účelom riešenia možných praktických problémov a optimalizácie masky, aby sme zabezpečili dostatočné používanie liečby v domácich podmienkach. Z prezentovaného súboru sa dostavilo na prvú kontrolu 30 pacientov z 33 pacientov, ktorí boli liečení NIV v domácich podmienkach. Ich adherencia k liečbe bola nižšia, ako počas hospitalizácie, napriek tomu dobrú adherenciu malo až 20 pacientov. Dosahované ventilačné parametre a AHI boli porovnateľné s hodnotami počas hospitalizácie a uspokojivé. Kontrolný odber na krvné plyny preukázal ďalší pokles hyperkapnie a bikarbonátov a zlepšenie oxémie.

U pacientov s dominantným vplyvom OSA na hypoventiláciu („čisté OSA“, resp. veľmi závažné OSA) môže byť efektívna liečba CPAP, pri ktorej bol po dosiahnutí dobrej adherencie dokázaný pokles PaCO₂ [22]. V našom súbore boli liečbou CPAP liečení 4 pacienti, všetci mali vstupný AHI nad 80 epizód/hod. Podľa literatúry bola liečba CPAP efektívna porovnateľne s BiPAP u pacientov bez závažnej nočnej hypoxémie po 3 mesiacoch [23]. Existujú názory, že takíto pacienti, ak boli úvodne liečení BiPAP, môžu byť po obnovení senzitivity dýchacieho centra a dosiahnutí normokapnie pri kontrole po 3–6 mesiacoch prestavení na liečbu CPAP [8].

Väčšina pacientov s OHS ale vyžaduje ventiláciu BiPAP. K nej sa pristupuje vtedy, ak liečba CPAP nie je dostatočná na dosiahnutie saturácie 90 % a pretrváva hyperkapnia [23]. EPAP slúži na elimináciu obštrukcie v dýchacích cestách a tlakový rozdiel voči IPAP (t.j. tlaková podpora) zabezpečuje zlepšenie alveolárnej ventilácie. Minimálny potrebný tlakový rozdiel medzi EPAP a IPAP je aspoň 6 cm H₂O [1,8]. Liečba BiPAP je oproti CPAP a režimovým opatreniam efektívnejšia na zlepšenie kvality života, funkčných parametrov pľúc a predenej vzdialenosti v 6-minútovom teste chôdze, no obe liečebné modality viedli k zlepšeniu klinických príznakov a polysomnografických parametrov [22].

Ochorenie u väčšiny pacientov vzniklo v dôsledku nesprávneho životného štýlu, preto v jeho liečbe zohrávajú tzv. režimové opatrenia (redukcia hmotnosti, pohyb) dôležitú úlohu a majú byť súčasťou komplexnej liečby popri predpise CPAP alebo BiPAP. V porovnaní so samotnou zmenou životného štýlu je však liečba BiPAP počas jedného mesiaca jednoznačne efektívnejšia na dosiahnutie poklesu PaCO₂, bikarbonátov, na zlepšenie polysomnografických parametrov, dennej ospalosti a kvality života u pacientov s novo diagnostikovaným OHS [24] aj u pacientov bez ťažkého spánkového apnoe (AHI < 30 epizód/hod.) [25]. Napriek pozitívnym klinickým efektom však liečba BiPAP počas jedného mesiaca nevedla k zlepšeniu parametrov glukózového a lipidového metabolizmu [24].

Liečba BiPAP môže byť pri súčasných technických možnostiach poskytovaná vo viacerých reži-

moch. Pri spontánnom režime (S) je prepínanie in-spiračného a expiračného tlaku viazané len na vlastné dychové úsilie pacienta. Pri spontánne-časovanom režime (spontaneous-timed – S/T) dochádza k automatickému, resp. mandatórnemu poskytnutiu in-spiračného tlaku v prípade, že spontánna dychová frekvencia pacienta klesne pod nastavenú záložnú frekvenciu. Tento režim umožňuje pacientovi sa viac „spolaťnúť“ na prístroj [8]. Iným nastavením prístrojov BiPAP je tlakové zabezpečenie istého cieľového dychového objemu, pri ktorom ventilátor automaticky mení IPAP v istom rozmedzí, aby zabezpečil nastavený cieľový dychový objem, zvyčajne vyrátaný ako 8–10 ml vzduchu na kilogram ideálnej telesnej hmotnosti. Nároky na IPAP sa totiž môžu meniť s polohou tela, pacienti s OHS majú nižší dychový objem v supinačnej polohe ako vo vertikálnej. V porovnaní s S/T módom však nebol pozorovaný rozdiel na efekt na krvné plyny pri trojmesačnej liečbe [26].

Neinvazívna ventilácia je účinná aj pri akútnom použití u pacientov s OHS. Je jednoznačne potvrdené, že NIV iniciovaná u pacientov s akútnym zhoršením chronického respiračného zlyhania na podklade OHS bola efektívna už po jednej hodine na pokles pH a PaCO₂, nárast PaO₂ a úpravu iných parametrov, ako napríklad dosiahnutie zníženia frekvencie akcie srdca a dýchania, stredného artériového tlaku a zlepšenie kvantitatívneho stavu vedomia (nárast počtu bodov Glasgow Coma Scale), a to rovnako účinne, ako u pacientov s exacerbáciou CHOCHP. Oproti pacientom s CHOCHP však mali pacienti s OHS liečení domácou NIV po roku nižšiu potrebu znovuprijatia na jednotky intenzívnej starostlivosti, nižšiu mortalitu aj mieru zlyhania NIV [27].

Vo veľkej väčšine prípadov je vzhľadom na povahu ochorenia a absenciu postihnutia pľúcneho parenchýmu (na rozdiel od CHOCHP) ventilačná liečba postačujúca na zvládnutie a odstránenie dennej a nočnej hypoxémie. Avšak u časti pacientov aj napriek efektívnej ventilácii s poklesom PaCO₂ a eliminácii apnoicko-hypopnoických epizód pretrváva hypoxémia. Často sa jedná o pacientov s kardiálnou komorbiditou, pľúcnou hypertenziou a klinickým obrazom cor pulmonale chronicum. U týchto pacientov je možné pridať do liečby oxygenoterapiu, v prípade dlhodobej liečby po splnení podmienok pre dlhodobú domácu oxygenoterapiu (DDOT) [28]. Preferenčne pridávame kyslík do ventilačného okruhu, pretože je dokázané, že u pacientov so stabilným OHS viedla aplikácia kyslíka bez NIV k zníženiu minútovej ventilácie a prehlbeniu hyperkapnie [29], a preto samostatná oxygenoterapia bez súčasného použitia NIV nie je odporúčaná v liečbe OHS.

OHS je nielen poddiagnostikované ochorenie, ale aj už diagnostikované OHS je podliečené. V štúdií Nowbara et al. [4] len 23 % pacientov, spĺňajúcich kritériá pre diagnózu OHS, malo túto diagnózu nazo-
 o-
 z-
 a-
 j-
 s-
 t-
 a-
 n-
 o-
 v-
 e-
 n-
 a-
 a-
 l-
 e-
 n-
 13 % z nich malo predpísanú

dlhodobú NIV. V súbore našich pacientov sme aplikáciou NIV už počas hospitalizácie dosiahli priaznivý vývoj v krvných plynách. Pacienti, ktorí boli nastavení na domácu liečbu NIV, sú následne pravidelne kontrolovaní na ambulancii pre spánkové poruchy dýchania. Z našich pacientov, ktorých sme prepustili na liečbu NIV do domácej starostlivosti, je naďalej sledovaných 85 %. Pri adekvátnej adherencii k liečbe je možné očakávať ďalšie zlepšenie krvných plynov.

Limitáciou tejto štúdie je nemožnosť demonštrovať vývoj zmien v hodnotách krvných plynov v dlhšom časovom období a zatiaľ nemáme k dispozícii ani opakované parametre funkčného vyšetrenia pľúc, somnologické parametre počas liečby ani možnosť hodnotiť zmeny v echokardiografických a ďalších klinických ukazovateľoch.

ZÁVER

Ako vyplýva z literárnych údajov, OHS je významne poddiagnostikované a podliečené ochorenie so závažnými následkami na celkovú morbiditu aj mortalitu pacientov, predstavujúce záťaž na celý zdravotný systém. Pri podozrení na OHS je možné realizovať niekoľko jednoduchých krokov za účelom potvrdenia dennej hyperkapnie a vylúčenia iných príčin hypoventilácie. Liečba respiračnej insuficiencie pri OHS je preukázateľne efektívna a dobre tolerovaná.

PODPORA

Práca bola podporená realizáciou projektov APVV-16-0158, VEGA 1/0208/16 a VEGA 1/0220/17.

LITERATÚRA

1. Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome: A State-of-the-Art Review. *Respiratory Care* 2010; 55:1347–1362.
2. Borel J-C, Guerber F, Jullian-Desayes I. Prevalence of obesity hypoventilation syndrome in ambulatory obese patients attending pathology laboratories. *Respirology* 2017; 22:1190–1198.
3. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I et al. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11:117–124.
4. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *The American Journal of Medicine* 2004; 116: 1–7.
5. Mandal S, Suh ES, Boleat E et al. A cohort study to identify simple clinical tests for chronic respiratory failure in obese patients with sleep-disordered breathing. *BMJ Open Respiratory Research* 2014; 1: e000022.
6. Kaw R, Hernander AV, Walker E et al. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest* 2009; 136:787–796.

7. Piper A. Obesity hypoventilation syndrome. Weighing in on therapy options. *Chest* 2016; 149(3):856-868.
8. Murphy PB, Hart N. Chronic NIV in OHS. In Simonds AK (Ed.), *Handbook of noninvasive ventilation*. London: The European respiratory society 2015; pp. 197-209.
9. Mucska I, Hájková M. Metodické odporúčania hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia: Indikácie použitia CPAP v dlhodobej domácej liečbe. *Respiro* 2015; 13:41-45.
10. Mucska I, Hájková M. Metodické odporúčania hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia: Indikácie neinvazívnej pozitívnej pretlakovej ventilácie – (NIPPV). *Respiro* 2015; 13:54-58.
11. Lacedonia D, Carpagnano GE, Patricelli G et al. Prevalence of comorbidities in patients with obstructive sleep apnea syndrome, overlap syndrome and obesity hypoventilation syndrome. *Clin Respir J* 2018; 12:1905-1911.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st edn*. Westchester, IL, USA: American Academy of Sleep Medicine 2007; p 57.
14. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:597-619.
15. Beňačka R. Neurofyziológia spánku. In Tomori Z, Redhammer R, Donič V (Ed.). *Základy spánkovej medicíny*. Košice: Vojenská letecká akadémia gen. Milana Rastislava Štefánika v Košiciach. 1999; pp 19-41.
16. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667-689.
17. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103:30-36.
18. Malik PE, Desai H. Characteristics of patients with the „malignant obesity hypoventilation syndrome“ admitted to an ICU. *J Intensive Care Med* 2013; 28:124-130.
19. Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One* 2015; 10: e0117808.
20. Berg G, Delaive K, Manfreda J et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001; 120:377-383.
21. Verbraecken J, McNicholas WT. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation. *Respiratory Research* 2013; 14:132.
22. Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:86-95.
23. Piper AJ, Wang D, Yee BJ et al. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63:395-401.
24. Borel J-C, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome. A randomized controlled trial. *Chest* 2012; 141:692-702.
25. Masa JF, Corral J, Caballero C et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2016; 71:899-906.
26. Murphy PB, Davidson C, Hind MD et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012; 67:727-734.
27. Carillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:1279-1285.
28. Ministerstvo zdravotníctva SR. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie dlhodobej domácej oxygenoterapie. *Vestník MZ SR*, 2008; s. 431-434.
29. Wijesinghe M, Williams M, Perrin K et al. The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study. *Chest* 2011; 139:1018-1024.

Došlo: 16. 7. 2018

Adresa:

MUDr. Pavol Joppa, PhD.
 Klinika pneumológie a ftizeológie
 LF Univerzity P. J. Šafárika
 a UN L. Pasteura v Košiciach
 Rastislavova 43
 041 90 Košice
 Slovenská republika
 e-mail: pavol.joppa@upjs.sk

Komorbidity pľúcnej fibrózy až nutnosť transplantácie pľúc – kazuistika

E. Rošková^{1,2}, I. Solovič³, P. Olexa⁴, B. Matula⁵, Š. Tóth⁶

¹Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava;

²Cardio Clinic, s. r. o., Košice; ³Fakulta zdravotníctva, KU Ružomberok; ⁴Topcare, s. r. o., Košice;

⁵Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n. o. Nitra;

⁶Klinika PaF Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice

SUMMARY

Comorbidities of pulmonary fibrosis or even a need for lung transplant – a case report

Idiopathic pulmonary fibrosis seems to have become a serious problem for both individual and public health in recent years. It is therefore necessary to coordinate information about its incidence, potential risk factors, prognosis, mortality as well as new treatment alternatives. The article aims to provide a brief outline of the incidence, etiopathogenesis, clinical signs, prognosis and new drugs. Because of the seriousness and incurability of this disease it is essential to emphasize a multidisciplinary approach as well as the importance of nonpharmacological interventions for improving the quality of life.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic interstitial pneumonia, potential risk factors, shortness of breath, lung transplant

SÚHRN

Idiopatická pľúcna fibróza sa za posledné roky javí ako dôležitý problém v oblasti individuálneho ako aj verejného zdravia. Cieľom tohto článku je poskytnúť stručný prehľad o incidencii, etiopatogenéze, klinickom obraze, prognóze, nových liekoch, liečebných postupoch, no predovšetkým naše skúsenosti s komorbiditami pri tejto diagnóze na kardiologickej ambulancii. Vzhľadom na závažnosť a nevyliciteľnosť tohto ochorenia je nutné zdôrazniť multidisciplinárny prístup ako aj dôležitosť nefarmakologických intervencií na zlepšenie kvality života.

Kľúčové slová: idiopatická pľúcna fibróza, idiopatická intersticiálna pneumónia, potenciálne rizikové faktory, dýchavica, transplantácia pľúc

ÚVOD

Idiopatická pľúcna fibróza (difúzna intersticiálna fibróza pľúc, kryptogénna fibrotizujúca alveolitída) je zvyčajne fatálne progresívne fibrotizujúce zápalové ochorenie pľúc neznámej etiológie. Ide o osobitnú chorobu s charakteristickými klinickými röntgenovými, funkčnými a morfológickými príznakmi [1]. Americká medicína používa pre tento termín idiopatická pľúcna fibróza, ale aj toto označenie znamená, že etiológia je neznáma [2]. Podľa najnovšej definície je idiopatická pľúcna fibróza (IPF) progresívna fibrotizujúca intersticiálna pneumónia neznámej etiológie, vyskytujúca sa u dospelých jedincov, limitovaná na pľúca a asociovaná s histopatologickým a/alebo radiologickým obrazom obvyklej intersticiálnej pneumónie [3]. Preja-

vuje sa podobne ako iné ochorenia dýchacích ciest či srdca a jej diagnostika môže byť komplikovaná. Medzi najčastejšie príznaky patrí nevysvetliteľná chronická dýchavica, a to najmä pri záťaži.

VÝSKYT

Diagnóza idiopatickej fibrózy pľúc u pacientov prijatých na interné kliniky sa stanovuje na 1–2 % prípadov, v pitevnom materiáli asi 5 % [1]. Incidencia idiopatickej pľúcnej fibrózy v Európe a v Severnej Amerike je odhadovaná na 3–9 prípadov na 100 000 obyvateľov a postupne stúpa [4].

Celosvetovo trpia idiopatickou pľúcnou fibrózou približne 3 milióny pacientov. Na Slovensku je podľa registra Empire registrovaných 191 pacientov

(podľa údajov k 1. 8. 2018). Klinický register vznikol v roku 2014, ide o databázu pacientov s diagnózou IPF v strednej a východnej Európe. Štatistiky ukazujú, že pacienti s IPF na Slovensku prežívajú priemerne 4,98 rokov. Priemerný vek pacientov v čase diagnózy je 57,2 roka a priemerný vek pacientov v čase úmrtia je 62,82 roka [6].

Vzhľadom k zmene terminológie a diagnostických kritérií v roku 2002 je ťažké porovnávať údaje z predchádzajúceho obdobia. Rovnako je to aj s údajmi o prevalencii, ktorá je odhadovaná v Spojených štátoch amerických (USA) na 14,42 % [3].

ETIOPATOGENÉZA

Aj keď je podľa definície etiológia IPF veľká neznáma, popísané sú niektoré potenciálne rizikové faktory ako fajčenie, faktory pracovného a životného prostredia (ako kovový prach, drevný prach a inhalačné chemikálie), gastroezofagálny reflux a mikroorganizmy, predovšetkým vírusy, ktoré vedú k opakovanému poškodzovaniu alveolárnych epiteliálnych buniek [3]. Z ďalších zvyšujúcich faktorov rozvoja IPF: poľnohospodárske prostredie – znečistenie pri farmárčení, chove vtákov, alebo dobytky, prach zo zeleniny a zvierat, kadernícka činnosť, kamenárske a kamenno leštiace práce a diabetes [6].

Vo včasnom štádiu ochorenia neznámy agens vyvoláva alveolárne poškodenie, zvyšuje sa „priepustnosť“ pneumocytov I. typu a priľahlého kapilárneho endotelu, vzniká alveolárny a intersticiálny edém a formovanie intraalveolárnych hyalínnych membrán. S postupom procesu sa ďalej zvyšuje alveolo-kapilárna permeabilita a deskvamácia intraalveolárnych buniek, vytvára sa intramurálny zápal a intersticiálna fibróza. Organizuje sa zápalový exsudát v alveolárnych priestoroch, fibroblasty proliferujú a zvyšuje sa produkcia fibronektínu a kolagénu. Zjazvovaním sa vytvárajú cystické priestory [2].

PATOLOGICKÁ ANATÓMIA

Makroskopicky sú pľúca zmenšené, na pohmat tuhé so zrnitým povrchom. Na reznej ploche sú viditeľné viacpočetné nepravidelné dutinky s fibrózou okolitého tkaniva (tzv. plástovité pľúca). Mikroskopicky zisťujeme v počiatocnom štádiu ochorenia presiaknutie interstícia a exsudáciu do alveolárnych priestorov. Postupne dochádza k zápalovej infiltrácii interalveolárnych sept, deskvamácii alveolárneho epitelu a tvorbe hyalínových membrán [2].

KLASIFIKÁCIA IDIOPATICKEJ PLŮCNEJ FIBRÓZY

Podľa konsenzu ERS/ ATS z roku 2013 [6] sa difúzne parenchýmové ochorenie pľúc (DPLD) rámcovo delia na (tabuľka 1):

1. DPLD so známou príčinou – napr. spôsobené liekmi, alebo pri systémových ochoreniach spojiva, pneumokonióze a pod.
2. Idiopatické intersticiálne pneumónie.
3. Granulomatózne DPLD – napr. sarkoidóza, exogénna alergická alveolitída (EAA).
4. Iné formy DPLD – napr. lymfangioleiomyomatóza (LAM), histiocytóza X.

IPF patrí do skupiny idiopatických intersticiálnych pneumónií (IIP), ktoré sú charakterizované izolovaným pľúcny postihnutím neznámej etiológie s rôznym klinickým patologickým a rádiologickým obrazom. IIP sa delia na:

A. Veľké IIP:

1. Idiopatická pľúcna fibróza (IPF).
2. Idiopatická nešpecifická IP (NSIP).
3. Respiračná bronchiolitída – intersticiálne pľúcne ochorenie (RBILD).
4. Deskvamatívna IP (DIP).
5. Kryptogénna organizujúca pneumónia (COP).
6. Akútna intersticiálna pneumónia (AIP).

Tabuľka 1: Faktory signalizujúce zvýšené riziko mortality u pacientov s IPF [3]

Faktory zvýšenej mortality	Pri IPF
Východiskové faktory	Longitudinálne faktory
Stupeň dyspnoe	Zhoršenie stupňa dyspnoe
DLCO menej 40 % RH	Zhoršenie FVC rovné a viac 10 % absolútnej hodnoty
Desaturácia rovna a menšia 88 % pri 6 MWT	Zhoršenie DLCO rovné a viac 15 % absolútnej hodnoty
Rozsah honeycombingu na HRCT Pľúcna hypertenzia	Zhoršenie fibrózy na HRCT

DLCO – difúzna kapacita pľúc, 6MWT – 6minútový test chôdzou, FVC – úsilná výdychová vitálna kapacita pľúc

B. Zriedkavé IIP:

1. Idiopatická lymfoidná IP (LIP).
2. Idiopatická pleuro- parenchymová fibroelastóza (PPFE).

C. Neklasifikovateľné IIP

KLINICKÝ OBRAZ

Prvým klinickým symptómom je najmä dyspnoe vznikajúce po námahe (I-II. stupeň). Pre IPF je charakteristická zhoršujúca sa dýchavica v priebehu mesiacov často spojená so suchým dráždivým kašľom. Pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, často bývajú „paličkovité“ prsty (nechty tvaru hodinového sklíčka) [3]. Pacient je obvykle stredného veku (môže však byť výrazne starší alebo výrazne mladší). Asi tretina chorých máva opakované vírusové infekty, dýchavica sa postupne zhoršuje a neskôr býva aj v pokoji. Pacienta vyčerpáva kašeľ, slabne, stráca na hmotnosti, máva artralgie [2].

V neskorých štádiách býva cyanóza pri respiračnej insuficiencii, rýchle plytké dýchanie pri redukcii pľúcnych objemov s redukcii pľúcnej poddajnosti. Keď sa rozvinie pľúcna hypertenzia môžu sa prejaviť známky pravostrannej srdcovej dekompenzácie.

DIAGNOSTIKA IDIOPATICKEJ PLŪCNEJ FIBRÓZY:

Stanovenie diagnózy IPF vyžaduje [3,8]:

1. Vylúčenie inej známej príčiny difúzneho postihnutia pľúc (ako napríklad domáca alebo pracovná environmentálna expozícia, difúzne ochorenia spojiva, lieková toxicita).
2. Klinický kontext IPF a prítomnosť UIP, alebo pravdepodobného obrazu UIP na CT s vysokým rozlíšením (HRCT) u pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú biopsiu pľúc.
3. Ak klinický kontext nie je typický pre IPF a/alebo HRCT obraz nie je definovaný, alebo pravdepodobný obraz UIP, tak je potrebná biopsia pľúc a multidisciplinárny konsenzus na stanovenie spoľahlivej diagnózy.
4. Ak nie je k dispozícii bioptická vzorka pľúc, tak je možné stanoviť „pracovnú diagnózu IPF“ na základe starostlivého multidisciplinárneho zhodnotenia.
5. U všetkých pacientov s IPF, zvlášť s „pracovnou diagnózou IPF“ má byť v pravidelných intervaloch prehodnocovaná diagnóza IPF [8].

Röntgenová snímka hrudníka obvykle odhaľuje retikulárny a retikulonodulárny rozsev najviac dolných a stredných pľúcnych polí. Avšak až 10–14 % chorých nemá na konvenčnej krivke žiadne abnor-

maloty. V neskorších štádiách môže ukázať obraz pokročilých fibrózných zmien (obraz medového plástu – honeycombing) obojstranne bazálne a periférne, často je však nález nenápadný a v počiatkových štádiách ochorenia aj negatívny. Vo včasnom štádiu môžeme pozorovať hmlistý obraz „mliečneho skla“ (splývajúce mikronodulárne tieňe), ktorý anatomicky koreluje s alveolitídou.

Neskôr je tento obraz doplnený retikulárnymi hrubšími a pruhovitými a nodulárnymi opacitami. S progresiou choroby sa znižuje objem hrudníkového koša (retrakcia je viditeľná v zadoprednej i bočnej projekcii). Hrudník má zníženú pohyblivosť, bránica je elevovaná, zhutnie a rozširuje sa mediastínium, okraje srdca majú rozmazané kontúry, hily sú apikalizované. Postupne sa objavujú tenkostenné dutinky do 5–10 mm, uložené vedľa seba medzi retikulárnymi opacitami.

Je to obraz tzv. plastovitých pľúc, pokročilého štádia pľúcnej fibrózy [2].

Z funkčných testov pľúc je typický nález reštrikčnej ventilačnej poruchy a redukcia difúznej kapacity pľúc. Difúzna kapacita pľúc pre CO je znížená prakticky vo všetkých štádiách ochorenia. V pokročilých štádiách sa pohybuje medzi 30–40 % referenčnej hodnoty. S progresiou ochorenia pravidelne je prítomná hypoxémia aj v pokoji, tenzia CO₂ je v norme, hyperkapnia sa vyvíja len v terminálnych štádiách. Zmeny pľúcnej cirkulácie tiež odrážajú len úplne vyvinutú formu kryptogénnej fibrotizujúcej alveolitídy. Najskôr vzniká pľúcna hypertenzia len po námahe, neskôr sa objavuje aj v pokoji s prejavmi dekompenzovaného cor pulmonale [2].

Kľúčovým vyšetrením je počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT), ktorá môže byť pri typickom a pravdepodobnom obraze UIP a zodpovedajúcom klinickom kontexte postačujúca v stanovení definitívnej diagnózy IPF. V prípade neurčitého nálezu je na potvrdenie diagnózy potrebná chirurgická biopsia z viacerých miest pľúc s histopatologickým vyšetrením [3,8].

CT nález konzistentný skôr s non-IPF diagnózou ešte nevyklucuje možnosť IPF, ak je histopatologický nález zodpovedajúci IIP [8].

V procese stanovenia diagnózy je obvykle nevyhnutná multidisciplinárna diskusia minimálne medzi pneumológom a rádiológom a v prípade histologizácie aj patológom, ktorý majú skúsenosti s diagnostikou IPF [3,8].

Celulárna analýza broncho-alveolárnej lavážnej tekutiny (BAL) nie je na stanovenie diagnózy IPF nevyhnutná, ale je plne opodstatnená ako súčasť širšej diferenciálnej diagnostiky difúzných parenchýmových ochorení pľúc na potvrdenie, alebo vylúčenie inej alternatívnej diagnózy [1,6]. Tak napríklad lymfocytóza v BAL tekutine signalizuje možnosť chronickej hypersenzitívnej pneumonitídy aj pri rádiologickom obraze UIP [9].

Pre získanie adekvátnej vzorky pľúc na bioptické vyšetrenie je potrebná chirurgická biopsia pľúc

cestou torakotómie, alebo v súčasnosti viac využí-
vanej video-asistovanej torakoskopie (VATS) [3].

LABORATÓRNE VYŠETRENIE

Býva zvýšená sedimentácia erytrocytov, sú zvý-
šene titry imunokomplexov a hladiny sérových
imunoglobulínov a kryoglobulínov.

U každého pacienta s podozrením na IPF majú
byť v čase diagnózy urobené základné vyšetrenia:
diferenciálny krvný obraz, C-reaktívny proteín, sé-
rový kreatinín, transaminázy, GMT, ALP a skríning-
gová sérologická diagnostika na prítomnosť systé-
mového ochorenia [vyšetrenie reumatoidného
faktora, antinukleárných protilátok (ANA) a proti-
látok proti cytrulinovaným peptidom (anti- CCP)],
[3].

V prípade, že sa v ďalšom priebehu ochorenia
objavia prejavy možného systémového ochorenia,
je potrebné tieto vyšetrenia opakovať, pretože po-
stihnutie pľúc môže niekedy predchádzať systémo-
vým prejavom.

Systémové ochorenia môžu spôsobiť pľúcne zmeny
s obrazom UIP, preto ich vylúčenie je podmienkou
diagnózy IPF, ktorá je podľa definície limitova-
ná iba na pľúca [3].

Nešpecifická intersticiálna pneumónia (NSIP) má
podobný obraz hlavne s počiatočnými štádiami
UIP, kedy ešte nie je rozvinutý obraz „honeycom-
bingu“, rozsah ktorého je najdôležitejším rozlišo-
vacím kritériom v prospech UIP. Pri NSIP bývajú
tiež ušetrené subpleurálne oblasti, čo je netypické
u UIP. V histologickom obraze je pre NSIP charak-
teristické uniformné zhrubnutie alveolárnych

**Obrázok 1: HRCT pľúc pred transplantáciou
(30. 10. 2012)**



stien v dôsledku fibrózy a zápalových zmien bez
známok Honeycombingu. Fibroblastické uzlíky
„foci“ obvykle nie sú prítomné, alebo len veľmi ne-
nápadne [8].

LIEČBA IDIOPATICKEJ PLŪCNEJ FIBRÓZY

Tradičná liečba kortikosteroidmi a imunosupre-
sívami, ktorá môže byť účinná pri iných typoch
idiopatických intersticiálnych pneumónii, nepri-
náša pacientom s IPF signifikantný benefit, na-
opak, pri dlhodobej aplikácii spôsobuje nezaned-
bateľné vedľajšie účinky. Štúdia PANTHER [10]
ukázala v porovnaní s placebom zvýšené riziko
hospitalizácie a mortality pri liečbe IPF trojkombi-
náciou kortikosteroidy, azathioprin a N-acetylcys-
teín. Ďalšie pokračovanie štúdie s monoterapiou
N-acetylcysteínom pacientom v porovnaní s place-
bom tiež nepreukázalo žiadny benefit. Klinický vý-
znamný úspech nepriniesli ani štúdie s ďalšími
potenciálne účinnými liekmi ako interferón gama,
bosentan, sildenafil, colchicín, cyclosporín A, eta-
nercept, antikoagulanciá, imatinib a iné [3,11].

V súčasnosti sú priamo na liečbu IPF schválené
dva antifibrotické lieky, u ktorých sa dokázalo, že
spomaľujú progresiu ochorenia IPF-pirfenidón
a nintedanib. Nové štúdie ukázali, že aj pacienti
s horšou funkciou pľúc aj s miernym ochorením
majú stále benefit z liečby týmito liekmi.

Poslednou možnosťou liečby je transplantácia.
Pacienti tiež často podstupujú aj doplnkovú liečbu
kyslíkom.

Pirfenidón je perorálna antifibrotická látka, kto-
rá inhibuje TGF- β -mediátor, ktorý kontroluje via-
ceré bunkové funkcie vrátane proliferácie a dife-
renciácie a má kľúčovú úlohu pri fibróze. Inhibuje
tiež syntézu TNF- α cytokinínu s aktívnou úlohou
pri zápale [12].

V štúdií ASCEND pirfenidón splnil primárny cieľ
štúdie so 47,9 % redukciami počtu pacientov, ktorí
zaznamenali zhoršenie FVC ≥ 10 % referenčnej
hodnoty, alebo zomreli, a zároveň 132,5 % nárast
počtu pacientov, u ktorých nedošlo k zhoršeniu
FVC. Pirfenidón signifikantne ($p = 0,04$) redukoval
zhoršenie tolerancie námahy, vyjadrenej prejde-
nou vzdialenosťou pri 6-minútovom teste chôdzou
a predĺžil čas do progresie ochorenia ($p < 0,001$)
[13]. Poolovaná analýza štúdií ASCEND a CAPACI-
TY ukázala v porovnaní s placebom redukciami rizi-
ka smrti po roku liečby o 48 % ($p = 0,01$) a riziko
úmrtia v dôsledku IPF o 68 % ($p = 0,006$) [13].
Z hľadiska výskytu nežiadúcich účinkov prevládali
gastrointestinálne a kožné príznaky (fotosenzitivita),
ktoré však iba zriedka viedli k ukončeniu lieč-
by [13].

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozín-
kinázy, zahrňujúci receptory rastového faktora od-
vodeného od krvných doštičiek (PDGFR) α a β , re-
ceptory fibroblastového rastového faktora (FGFR
1-3) a receptory vaskulárneho endoteliálneho ras-

tového faktora VEGFR 1-3. Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenozintrifosfátu (ATP) týchto receptorov a blokuje intracelulárnu signalizáciu. Nintedanib inhibuje aktiváciu signálnych kaskád FGFR a PDGFR, ktoré sa kriticky zapájajú do proliferácie, migrácie a diferenciácie fibroblastov/myofibroblastov pľúc, typických buniek v patológii idiopatickej pľúcnej fibrózy [14].

Štúdie s nintedanibom [14] ukázali spomalenie poklesu FVC pri liečbe nintedanibom v porovnaní s placebom o 125,3 ml/rok ($p < 0,001$) v štúdiu INPULSIS-1 a o 93,7 ml/rok ($p < 0,001$) v štúdiu INPULSIS-2. Nintedanib zároveň signifikantne redukoval počet akútnych exacerbácií IPF. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami boli tiež gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, nauzea a hlavne hnačka, ktorá viedla k ukončeniu liečby u menej ako 5 % pacientov [14].

V súčasnosti nie sú ešte dostatočne spoľahlivé dáta o efekte liečby v pokročilom štádiu ochorenia ($FVC < 50$ % RH a/alebo $DLCO < 30-35$ % RH), ale post hoc analýzy štúdií s nintedanibom aj pirfenidonom ukazujú na porovnateľný efekt na spomalenie progresie ochorenia aj v tejto skupine pacientov [15]. Nevyhnutná je komplexná starostlivosť o týchto pacientov s paliatívnymi intervenciami už od stanovenia diagnózy, cez pravidelné kontroly stavu s včasnou indikáciou dlhodobej domácej oxygenoterapie, liečbou komorbidít a psychologickou podporou aj prostredníctvom patientskych organizácií [15].

Systémové kortikosteroidy je opodstatnené aplikovať pri akútnej exacerbácii IPF, a to až do dávky 1 g/denne intravenózne, aj keď benefit tohto postupu nie je jednoznačne dokázaný [3,11]. Odporúčaná je aj liečba gastro-ezofagového refluxu (aj asymptomatického), ktorý je veľmi častým nálezom u pacientov s IPF (asi v polovici prípadov je asymptomatický) a môže zhoršovať priebeh ochorenia [3,11].

Z nefarmakologických intervencií môže byť prospešná pľúcna rehabilitácia, v prípade hypoxémie a splnení kritérií je indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT) a u pacientov, ktorí spĺňajú kritéria, aj zaradenie do transplantáčného programu a transplantácia pľúc [3,11]. V prípade "end stage" ochorenia je indikovaná iba maximálna paliatívna starostlivosť, umelá pľúcna ventilácia pre prakticky beznádejnú prognózu u väčšiny pacientov s IPF nie je indikovaná [3,11].

Najlepší spôsob objektívneho monitorovania priebehu ochorenia je pomocou funkčných testov pľúc. Nevyhnutné je vyšetřovať najmä FVC a DLCO, ktoré by sa mali vykonávať každé 3 mesiace, v jednotlivých prípadoch aj častejšie podľa stavu pacienta a priebehu ochorenia [3].

Pokles FVC o ≥ 10 % a/alebo $DLCO \geq 15$ % svedčí o progresii ochorenia. Jednotlivý pokles FVC < 5 % a/alebo $DLCO < 10$ % ešte nemusí znamenať progresiu, ale systematický pokles aj o tieto menšie hodnoty je známkou progresie [3].

Echokardiografia je indikovaná na posúdenie možnosti pľúcnej hypertenzie hlavne v prípade výraznejšie redukovanej difúznej kapacity pľúc ($DLCO < 40$ % RH), čo má význam z prognostického hľadiska a pre potrebu včasnej indikácie DDOT [3].

Perspektívne je možné očakávať aj klinické využitie niektorých biomarkerov (surfactant protein D, matrix metalloproteináza 7, CA 19-9, CA -125) [16]. Hodnoty surfaktantového proteínu D a CA 19-9 korelujú s progresiou ochorenia a marker CA-125 s mortalitou pacientov s IPF.

Obrázok 2: HRCT po transplantácii pľúc (3. 11. 2014)



Obrázok 3: Rtg hrudníka po transplantácii pľúc (22. 10. 2014)



PROGNÓZA

Súčasná medicína nevie IPF vyliečiť, preto je cieľom liečby najmä spomaliť postup ochorenia, predchádzať ďalšiemu zjazveniu tkaniva a predĺžiť život pacientom. Druhotným cieľom je udržať kvalitu života a čo najvyššiu možnú úroveň aktivity. Poslednou možnosťou liečby je transplantácia. Pacienti tiež často podstupujú aj doplnkovú liečbu kyslíkom.

Prognóza pacientov s IPF je často horšia ako u pacientov s malígnymi ochoreniami, ako sú karcinóm prostaty, prsníkov, štítnej žľazy aj hrubého čreva.

Vzhľadom k značnej variabilite priebehu ochorenia a rozsahu zmien v čase stanovenia diagnózy je hodnotenie stavu pacienta komplexné s posúdením nálezov v čase stanovenia diagnózy (funkčné testy a rozsah a charakter zmien na HRCT) a hodnotením dynamiky zmien (hlavne funkčné testy pľúc) pri pravidelnom monitorovaní [3]. Faktory, ktoré signalizujú zvýšenú mortalitu u pacientov s IPF, ukazuje tabuľka 1.

V prípade pokročilého ochorenia a pri rýchlej progresii je potrebné uvažovať o transplantácii pľúc. Z nefarmakologických intervencií okrem transplantácie je u pacientov s hypoxémiou indikovaná DDOT a môže byť užitočná aj pľúcna rehabilitácia [17].

KAZUISTIKA

Pacientka je narodená v roku 1963. Rodinná anamnéza: Mama sa lieči na vysoký krvný tlak, otec zomrel na infarkt vo vyššom veku.

Osobná anamnéza: Od narodenia liečená na psoriázu. Od 31 rokov sa lieči na vysoký krvný tlak. Ako 44 ročná začala byť sledovaná pneumológom pre dyspnoe a suchý dráždivý kašeľ. Vyšetrená imunoalergológom, špecifické IgE na roztoče negatívne, prick testy negatívne, humorálna imunita v norme. Pravidelne užívala bisoprolol, hydrochlorotiazid a losartan. Nepravidelne levocetirizín. Ide o nefajčiarku, bez iných abúзов.

Na CT popisovaný retikulárny pľúcny proces, v diferenciálnej diagnostike idiopatická intersticiálna pľúcna fibróza, porucha prenosu plynov ťažkého stupňa (obr. 1). 21. 11. 2007 biopsia pľúc so záverom: Nález chronickej intersticiálnej pneumonie a výraznejšej intersticiálnej pľúcnej fibrózy, podmieňujúce zmeny architektiky s významnou redukciou dýchacej plochy. Prítomná je kubická metaplázia alveolárneho epitelu, fokálne známky karnifikujúcej metaplázie a ložiskovo prítomný alveolárny emfyzém.

Započatá kortikoterapia – Prednison 40 mg v úvodnej dávke. ICS/LABA Foster 100/6 2 × 1 vdych. Pri kortikoterapii pacientka máva vzostupy krvného tlaku, opuchy, preto prerušená kortikoterapia. Pre vzostupy tlaku a tepu v liečbe verapamil a trandolapril.

Echokardiografické vyšetrenie dokumentuje ne-dilatovanú ľavú komoru, bez hypertrofiie stien so zachovalou systolickou funkciou, s ejekčnou frakciou 60 %, diastolická dysfunkcia. Lahká až stredne závažná regurgitácia na aortálnej chlopni II+ st., minimálna perikardiálna efúzia. Gastroskopické vyšetrenie s nálezom sklznej hiátovej hernie s gastroezofageálnym refluxom. Z ostatných diagnóz: Chronická hypertrofická rhinitída a deviatio septi nasi.

V priebehu pár týždňov opäť opuchy, predilekčne na DK, do liečby pridaný furosemid. Pre zhoršenie kašľa pri trandolaprile do liečby pridané centrálné hypotenzívum – rilmenidín. Pre búšenie srdca opakovane vyšetrená na lekárskej pohotovosti. Kontrolné pľúcne vyšetrenie odhalilo zhoršenie, difúzna kapacita pľúc SB metódou 30 %. Do liečby pridané znova kortikoidy. Pre tachykardiu hospitalizovaná na koronárnej arytmiologickej jednotke intenzívnej starostlivosti, kde do liečby pridaný ivabradin. Po ňom dochádza k poklesu srdcovej frekvencie na 45/min. Pacientka túto terapiu extrémne zle tolerovala, saturácie kyslíka klesli pod 90 %, preto návrat k pôvodnej liečbe verapamilom.

Vzhľadom na kortikoterapiu hematológom do liečby pridaný sulodexil. Stav pacientky postupne progredoval, pridali sa extrasystoly, ktoré veľmi zle percipovala. V liečba DDOT, kortikoterapia a pulzná liečba solumedrolom 3× 250 mg mesačne. Pre uroinfekcie opakovane na antibiotickej liečbe. Vyšetrená gynekológom, kde doporučená konizácia krčka maternice. Histológia – carcinoma in situ, preto doporučená hysterectomia, aj vzhľadom na kortikoterapiu. Pre vzostupy srdcovej frekvencie postupne do liečby opäť pridaný ivabradin, avšak v redukovaných dávkach, ktoré pacientka pomerne dobre tolerovala.

V decembri 2013 vyšetrená na Klinike pneumológie a fteológie Univerzitnej nemocnice v Bratislave. Tam kontrolné CT pľúc + k.l.i.v. HRCT. **Záver:** Obojstranne, subpleurálne s maximom dorzobazálne vidieť inter a intralobulárne zhrubnutia, až charakteru honeycombingu, s bronchiektáziami a bronchioloektáziami. Zvýšenie denzity pľúcneho parenchýmu obojstranne, dorzobazálne, panlobulárny emfyzém. Min. test chôdze bez kyslíka: prešla 210 m. Pri ambulatnom jednodňovom konzíliu v Transplantačnom centre vo Viedni bola pacientka indikovaná na transplantáciu pľúc, po obdržaní súhlasu zdravotnej poisťovne. Pred transplantáciou hodnota TLCO skutočná 2,6 mmol/min/kPa pri danej hodnote 8,62, čo činilo 30 %. FVC 1 400 ml.

Od 2/2014 pacientka zaradená na čakaciu listinu na transplantáciu pľúc. Pre vzostupy tlaku do liečby pridaný eprosartan 600 mg, prednison na udržiavacej dávke 15 mg. Pre sklon k bradykardii z liečby vynechaný verapamil, ponechaná na ivabradine.

10. 6. 2014 pacientka podstúpila bilaterálnu transplantáciu pľúc pod ECMO s resekciami stred-

ného laloka a linguly, indukcia CAMPATH, donor CMV pozitívny, príjemca CMV pozitívny. Pooperačný priebeh bez komplikácií, pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti (obr. 2, 3). V liečbe amfotericin B, prograf a prednison. Liečba tlaku kontrolovaná urapililom, betaxolom, furosemi-dom, pri akútnom vzostupe tlaku telmisartanom.

Pacientka po transplantácii sa má dobre, stabilizovaná, prejde niekoľko kilometrov. Nazadýchava sa, tlak pri liečbe stabilizovaný, búšenie nemá. Po transplantácii hodnota TLCO skutočná 2,53 mmol/min/kPa pri danej hodnote 8,57, čo činilo 61 %. FVC 2 000 ml.

V auguste 2018 bolesti chrbta, na analgetickej liečbe. Realizované ultrasonografické vyšetrenie brucha v septembri 2018 s nálezom cholecystolithiasis dif.dg. polyp steny žlčníka. Dopoučená žlčníková diéta, kontrolné ultrasonografické vyšetrenie o mesiac.

DISKUSIA

Naša pacientka bola liečená ešte tradičnou liečbou kortikosteroidmi a imunosupresívami. Tie môžu byť účinné pri iných typoch idiopatických intersticiálnych pneumónii, no pacientom s IPF neprinášajú významný benefit, ako to bolo v našom prípade. Naopak, pri dlhodobej aplikácii spôsobujú nezanedbateľné vedľajšie účinky. Naša pacientka mala opuchové stavy, tachykardie a onkologické ochorenie, našťastie in situ.

ZÁVER

V súčasnosti je trend taký, že každý pacient s IPF by mal byť liečený vyššie spomínanými anti-fibrotikami. Čo sa týka účinku, sú približne rovnako účinné. Súčasná medicína nevie IPF vyliečiť, preto je cieľom liečby najmä spomaliť postup ochorenia, predchádzať ďalšiemu zjazveniu tkaniva a predĺžiť život pacientom. Druhotným cieľom je udržať kvalitu života a čo najvyššiu možnú úroveň aktivity. Poslednou možnosťou liečby je transplantácia.

Vzhľadom na závažnosť a nevyliciteľnosť tohto ochorenia a komorbidít je nutné zdôrazniť multidisciplinárny prístup, ako aj dôležitosť nefarmakologických intervencií na zlepšenie kvality života.

ZOZNAM SKRATIEK

AIP	– akútna intersticiálna pneumónia
ANA	– antinukleárne protilátky
Anti-CCP	– protilátky proti cytrulinovaným peptidom
ATP	– adenosín trifosfát
ATS	– American Thoracic Society
BAL	– broncho-alveolárna laváž

CA 19-9	– Carcinoma antigen 19-9
CA-125	– Carcinoma antigen 125
CAMPATH	– Alemtuzumab
COP	– kryptogénna organizujúca pneumónia
CMV	– cytomegalovirus
DDOT	– dlhodobá domáca oxygenoterapia
DIP	– deskvamatívna intersticiálna pneumónia
DLCO	– difúzna kapacita pľúc (transfer faktor)
DPLD	– difúzne parenchýmové ochorenie pľúc
EAA	– exogénna alergická alveolitída
ECMO	– mimotelová membránová oxygenácia
ERS	– European respiratory society
FVC	– forsírovaná vitálna kapacita pľúc
HRCT	– počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
IIP	– Idiopatická intersticiálna pneumónia
IPF	– idiopatická pľúcna fibróza
LAM	– lymfangioleiomyomatóza
LIP	– idiopatická lymfoidná intersticiálna pneumónia
NSIP	– idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia
PDGFR	– receptor rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek
PPFE	– idiopatická pleuro-parenchymová fibroelastóza
RBILD	– respiračná bronchiolitída – intersticiálne pľúcne ochorenie
TGF- β	– transformujúci rastový faktor beta
TLCO	– transfer factor of the lung for carbon monoxide
TNF- α	– tumor necrosis faktor
UIP	– obvyklá (usual) pneumónia
VATS	– video-asistovaná torakoskopia
VEGFR	– receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora

LITERATÚRA

1. Dieška D. a kol. Vnútorne lekárstvo 3. Idiopatická fibróza pľúc. Vydavateľstvo Osveta 1989. s. 390.
2. Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny 1. Vydavateľstvo Slovak Academic PRESS 2001. s. 881–883.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788–824.
4. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbart R et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46:604–606.
5. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. *Front Med* 2017. 4:154.doi: 10.3389/fmed.2017.00154.
6. Národný portál zdravia. 2017. Dostupné na internete: https://www.npz.sk/sites/npz/Stranky/NpzArticles/2017_10/Pluca_ako_suchy_zips__Idiopaticka_plucna_fibroza_ma_smrtelne_nasledky.aspx?did=6&sdid=81&tuid=0&

7. An official ATS/ERS statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748.
8. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2017; DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
9. Vasakova M, Morell F, Walsch S et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:680–689.
10. Raghu G, Anstrom KJ, King TE et al. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968–1977.
11. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2):e3–19.
12. Hisatomi K, Mukae H, Sakamoto N et al. Pirfenidone inhibits TGF- β 1-induced over-expression of collagen type I and heat shock protein 47 in A549 cells. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12:24.
13. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083–2092.
14. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45:1434–1445.
15. Riceldi L, Du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071–2082.
16. Maher TM, Oballa E, Simpson JK et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir* 2017; 5:946–955.
17. Matula B. Idiopatická pľúcna fibróza – nové možnosti liečby. *Via practica* 2015; 12(2):71–74.

Došlo: 6. 6. 2018

Adresa:
MUDr. Eva Rošková, MBA, RDCS
Cardio Clinic, s. r. o.
Rosná 18
040 01 Košice
e-mail: roskova@kardiologia.sk

Subjektivní pohled na objektivní volby do výboru ČPFSS a revizní komise v roce 2018

Již potřetí za sebou jsem byl předsedou volební komise voleb do výboru ČPFSS a do revizní komise. Dalšími členy tentokrát byli prim. MUDr. Garbriela Krákorová, Ph.D. z plzeňské kliniky pneumologie a ftizeologie a prim. MUDr. Milan Judásek z plicního oddělení nemocnice Vyškov.

Letošní uspořádání voleb přineslo dvě podstatné změny, volby poprvé proběhly elektronicky a byly jednokolové. Uspořádáním voleb pověřil výbor ČPFSS sekretariát ČLS JEP. Samotné elektronické hlasování proběhlo v gesci společnosti GServices v systému gReception Voting. Výbor ČPFSS se rozhodl, že počet členů v novém výboru bude stejný jako v předchozím volebním období, tj. 13 osob, a počet členů revizní komise bude opět 3 osoby. Volebnímu kolu předcházelo tzv. kolo nominační, kde mohl každý člen ČPFSS navrhnout neomezený počet kandidátů do výboru i do revizní komise. Ještě před tímto kolem předcházela snaha sekretářky výboru ČPFSS Ing. Renaty Marelové ve spolupráci se sekretariátem ČLS JEP aktualizovat elektronické adresy všech členů ČPFSS a získat od nositelů více elektronických adres vyjádření, jaká adresa se bude ve volební komunikaci používat. Dalším počinem bylo rozeslání informačního dopisu o způsobu a technologii voleb všem členům ČPFSS, kteří byli v elektronickém adresáři. Kdo neměl elektronickou adresu, dostal informační dopis v tištěné podobě poštou. Dopis rozeslal sekretariát ČLS JEP mým jménem bez toho, abych poměrně složitě formulovaný dopis předem viděl. Proti tomu jsem se na sekretariátu ČLS ohradil, leč, jak se později ukázalo, zcela platonicky, protože další informace, tentokrát o volebním kole, šla opět mým jménem a opět bez mé předchozí kontroly.

Začátek elektronického hlasování byl 15. 5. 2018 v 9:30 hod., konec hlasování 31. 5. 2018 ve 24:00 hod. V této časové lhůtě mohli na sekretariát ČLS posílat i své písemné hlasovací lístky ti voliči, kteří neměli možnost elektronické volby. Korespondenční hlasy jsem si na sekretariátu vyzvedl a dne 8. 6. 2018 za osobní účasti všech členů volební komise proběhlo konečné sčítání. Z celkového počtu 679 oprávněných voličů se elektronické volby do výboru ČPFSS zúčastnilo 183 členů, dalších 7 členů hlasovalo korespondenčně. Jana Kociánová, která dostala 44 hlasů, se členství ve vý-

boru vzdala. Voleb do revizní komise se zúčastnilo celkem 169 členů, dalších 7 členů hlasovalo korespondenčně. Jmila Fišerová a Jiří Balý se členství v revizní komisi vzdali, dalších 6 členů ČPFSS, kteří byli současně zvoleni do výboru i do revizní komise, dalo přednost práci ve výboru. Tím došlo k posunu v pořadí. Všichni zvolení se písemně vyjádřili, že se svým zvolením souhlasí.

Mou poslední rolí bylo provedení voleb do jednotlivých funkcí ve výboru ČPFSS a volba předsedy revizní komise, což se uskutečnilo na společné schůzi předchozích a nových funkcionářů, která se konala na zámku v Brandýse nad Labem dne 12. 9. letošního roku. Výsledky voleb viz. www.pneumologie.cz. Z mého pohledu nikoliv sladkou, ale velmi lopotnou tečkou bylo vyplnění oficiálního formuláře o volbách pro sekretariát ČLS, neboť získání požadovaných dat od některých osob připomínalo fiktivní těžbu lithia. Zde jsem finalizaci již ponechal na staronové sekretářce výboru Ing. Marelové, které touto cestou znovu velmi děkuji.

Volby přinesly novou elektronickou formu a několik úskalí, která by bylo vhodné „pro futuro“ obejít. Dohoda mezi ČPFSS a sekretariátem ČLS by měla být preciznější, s jasným vymezením kompetencí a odpovědnosti. Sekretariát ČLS by měl pracovat na profesionální úrovni, což pověřená pracovnice nečinila, a v době své nepřítomnosti za sebe neměla náhradu (volební kolo bylo spuštěno o 3 dny později, až po mé urgenci, signování dopisů mým jménem apod.). Nominační kolo bez omezení počtu nominovaných je nepřehledné. Technologicky bylo elektronické prostředí uživatelsky nevstřícné. Na bedra členské základny ČPFSS jde velmi nízká volební účast, připomínající nízkou účast ve volbách do horní komory našeho parlamentu, z pohledu genderového však jde ČPFSS příkladem. Proti výsledkům voleb nepřišla jediná námitka.

Přeji celému novému výboru otevřenou, týmovou a úspěšnou spolupráci a revizní komisi hladké splnění její role.

MUDr. Viktor Kašák
emeritní předseda volební komise

Pokyny autorům

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině nebo v angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopisu *Studia Pneumologica et Phthiseologica* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část přesahující rozsah abstraktu lze jen se souhlasem vydavatele. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbořem a závěry. Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosti pracoviště autora (autorů). Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu, rodné číslo, a pokud je možné i e-mailovou adresu.

Nebude-li článek přijat, budou všechny zasláné materiály vráceny na adresu hlavního autora. Bude-li přijat, zůstanou všechny materiály v redakci, vráceny budou jen na vyzvání autorů.

Jestliže je zasláný text dílem více autorů, bude redakce komunikovat jen s jedním z nich (zpravidla prvním uvedeným). Tento autor pošle redakci čestné prohlášení, že zastupuje celý autorský kolektiv a má plnou moc jednat jeho jménem. Autorské výstisky se posílají hlavněmu autorovi.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována jedním či dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí textu. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze (v případě zkrácení rukopisu bude vyzván autorův souhlas). U přehledných článků, původních prací a krátkých sdělení zašle redakce již vyasazený text autorovi k poslední korektuře. Neodpoví-li autor do stanovené lhůty (obvykle do 7 dnů), bude text považován za schválený.

Z důvodů právní ochrany nelze příspěvky, zejména titulní stranu s prohlášením autorů, zasílat redakci pouze elektronickou poštou ani jinými elektronickými prostředky pro přenos dat. Při jakémkoli právním řízení se lze odvolávat jen na originály na papíru.

Formální náležitosti příspěvků:

Rukopis zasílejte na adresu redakce spolu s CD nebo je možné text zaslat redakci elektronicky. Přílohy (diapozitivy, fotografie, obrázky) stačí poslat v jediném provedení, které musí být reprodukovatelné. Texty je nutné zasílat pouze ve formátu MS Word. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Pro míry, váhy a další fyzikální a chemické veličiny je nutné užívat SI normu. Pouze hodnoty pulzové a dechové frekvence, krevního tlaku a teploty je možné uvádět v jednotkách obvyklých v praxi.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratky více, je alternativní možností připojit seznam použitých zkratek jako zvláštní přílohu.

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců a černobílých obrázků, případně černobílých diapozitivů nebo fotografií. Barevné fotografie budou v časopise uveřejněny v černobílém provedení. Případná publikace barevných obrázků nebo fotografií bude možná jen výjimečně, po individuální domluvě s redakcí.

Přílohy připojte volně na konec rukopisu, každou zvlášť, v pořadí podle odkazů v textu (znovu upozorňujeme: tabulky, schémata a grafy nekládejte do textu!). Všechny přílohy je třeba na zadní straně označit pořadovým číslem, jménem prvního autora a názvem práce (stačí zkráceným).

Titulní strana všech typů příspěvků s výjimkou dopisů redakci obsahuje název práce, jména autorů a jejich imprimatur. Název práce musí být stručný a výstižný, bez použití zkratek. Jména autorů budou uvedena včetně titulů a vědeckých hodností i doplněna názvy jejich pracovišť.

Literatura může být uvedena buď podle pořadí, v němž je poprvé citována v textu, nebo v abecedním pořadí podle jmen prvních autorů. Jednotlivé položky budou očíslovány, odkazy budou v textu vyznačeny pomocí příslušných čísel uvedených v hranatých závorkách.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech.

Obecně se uvádějí příjmení a zkratky jmen prvních čtyř autorů; je-li autorů pět a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce, event. podnázev práce v jazyce originálu, název časopisu uznanou zkratkou, popř. v plném znění, ročník, rok vydání, číslo svazku a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok vydání, ročník a stránky se píše čárka, středník a dělá mezeru.

Příklady:

1. Gelb AF, Zamel N. Lung recoil and density dependence of maximum expiratory flow in emphysema. *Bull Eur Physiopathol respir* 1981; 17: 793–798.
2. Hyatt RE, Mead J, Rodarte JR, Wilson TA. Changes in lung mechanics. Flow-volume relationships. In: Macklem PT, Permutt S, Eds. *The lung in transition between health and disease*. New York, Dekker, 1979; pp 73–112.

Redakce přijímá texty podle následujících kategorií:

- **Původní sdělení** (Original articles): Obvykle jde o výsledky retrospektivních či prospektivních klinických studií nebo studií laboratorních. Patří sem i metodické práce. Při hodnocení těchto textů klade redakce důraz na vhodnost použitých metod, správnost interpretace získaných výsledků (včetně statistického zpracování) a srozumitelnost. Počet tabulek, grafů a schémat musí být přiměřený rozsahu a významu sdělení (obvykle nepřestoupí deset). Rozsah: 7–10 stran, maximálně 20 literárních citací.
- **Přehledné články** (Reviews): Podávají souborný výklad určité problematiky. Při hodnocení se posuzuje zejména vyváženost a srozumitelnost textu, objektivita a aktuálnost zpracování. Optimální počet citací je 25–35, minimálně třetina by měla pocházet z doby posledních 5 let. Maximálně 15 stran textu.
- **Krátká sdělení** (Short communications): Jsou to zprávy z praxe, klinické i laboratorní. Může se jednat o kazuistické sdělení, informace o zajímavých pozorováních nebo i anotace výzkumných úkolů. Sdělení tohoto typu mají omezený rozsah (do 6 stran normovaného textu včetně souhrnu a literatury) a procházejí jen omezenou recenzí.
- **Dopisy redakci** (Letters to the editor): Znamenají polemiku na stránkách časopisu. Obvykle se jedná o reakce na dříve otištěné články, podle okolností se k nim připojuje odpověď autora původního sdělení nebo komentář redakce.
- **Zprávy** (Reports): U recenzí knih a společenských zpráv předpokládáme délku 1 normostrany. Zprávy ze sjezdů a konferencí se svým charakterem a redakčním zpracováním podobají krátkým sdělením. Žádáme uceleně prezentované informace, zabývající se pokud možno jednou problematikou. Výchozími akcemi mohou být monotematicky zaměřené sjezdy, ale i zajímavá symposia nebo workshopy.

Etické aspekty:

Sdělení (psaný text, tabulky ani obrazová část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte text v textu jména ani inicialy nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod. Pokud se jedná o výsledky klinické studie, je nutno redakci zaslat ještě čestné prohlášení, že studie proběhla podle zásad správné klinické praxe; toto prohlášení musí být opatřeno datem a podpisem hlavního autora. Analogické čestné prohlášení je třeba připojit i v případě pokusů na zvířatech. Text rukopisu nesmí obsahovat skrytou reklamu.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu
Studia Pneumologica et Phthiseologica
TRIOS, s. r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563