

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

77

5

ŘÍJEN

2017

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

ŘÍJEN 2017
ROČNÍK 77

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
As. 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.
Doc. 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

R. Vyšehradský: Cesta je cieľ (?)	171
R. Vyšehradský, R. Slivka: Kontroverzie diagnostiky idiopatickej pľúcnej fibrózy	173
M. Doubková, S. Richter: Význam HRCT hrudníku pro prognózu idiopatické plicní fibrózy	177
M. Žurková, V. Kolek, E. Kriegová: Sarkoidóza – nejen plicní onemocnění	184
R. Vyšehradský, R. Slivka: Kontroverzie farmakologickej liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy	190
I. Téглаšová, Š. Laššán, Z. Krištůfková, P. Krištůfek: Dopad ovplyvniteľných a neovplyvniteľných faktorov na kontrolu bronchiálnej astmy v klinickej praxi	194
M. Teřl: Za MUDr. Evou Havlovou...	202
M. Mareš: Zpráva o výsledcích soutěže o nejlepší publikace roku 2016	203

Contents

R. Vyšehradský: The journey is the goal (?)	171
R. Vyšehradský, R. Slivka: Controversies in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis	173
M. Doubková, S. Richter: Value of chest HRCT in the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis	177
M. Žurková, V. Kolek, E. Kriegová: Sarcoidosis – not only a lung disease	184
R. Vyšehradský, R. Slivka: Controversies in the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis	190
I. Téглаšová, Š. Laššán, Z. Krištůfková, P. Krištůfek: Impact of modifiable and non-modifiable factors on bronchial asthma control in clinical practice	194
M. Teřl: Remembering Dr. Eva Havlová...	202
M. Mareš: Report on award-winning publications for 2016	203

Cesta je cieľ (?)

R. Vyšehradský

Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin

Vážení čitateľa, milé kolegyně, kolegovia,

Otvárate piate číslo časopisu *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, ktoré je venované najmä difúznym parenchýmovým ochoreniam pľúc a spomedzi nich predovšetkým idiopatickej pľúcnej fibróze.

V pneumoftizeológii je málo ochorení, pri ktorých môžeme sledovať v posledných rokoch tak zásadné zmeny medicínskeho chápania a pokroky ako v prípade idiopatickej pľúcnej fibrózy. Samotná definícia ochorenia prešla veľkými zmenami. Od zrejme mylného stotožnenia s akútnou intersticiálnou pneumóniou v prvých publikáciách [1], cez „odpadkový kôš“ všetkých fibrotizujúcich ochorení pľúcneho interstícia s nepoznanou príčinou, až po súčasný dobre definovaný klinický, rádiografický a histopatologický obraz [2]. Tento vývoj odzrkadľuje hromadiace sa poznatky o patogeneze ochorenia. V minulosti široko akceptovaná hypotéza „alveolitídy“ ako procesu, ktorý následne navodí reparačné zmeny [3], je dávno opustená. Súčasná predstava vychádza z opakovaných mikropoškodení alveolárnej výstelky, ktoré sa následne hoja aberantným reparačným procesom s neprimeranou fibroproliferáciou a následným poškodením architektiky a funkcie pľúcneho parenchýmu [4].

Spoznali sme množstvo patomechanizmov na celulárnej aj subcelulárnej úrovni, ktoré prispievajú zásadným spôsobom k rozvoju ochorenia. Celogenómové asociačné štúdie pomohli identifikovať lokusy asociované s rizikom vývoja IPF. Čoraz hlbšie prenikáme do mechanizmov regulácie bunkovej proliferácie, diferenciácie, apoptózy, signalizácie pri spolupráci medzi bunkami, epitelovo-mezenchymálnej transformácie, produkcie, sekrécie a odbúravania medzibunkovej hmoty. Novo poznané patomechanizmy sa zväčša ihneď stávajú potenciálnym cieľom pre liečebný zásah. Tento úvodník rozhodne nemá ambíciu poskytnúť ich prehľad či bibliografiu, ba ani prezentovať najnovšie z nich. V čase, keď budete tieto riadky čítať, už bude publikovaných množstvo ešte novších. Neprejde jediný týždeň, v ktorom by sa v bibliografických databázach objavili nové publikácie poznatkov na danú tému.

Ak sa pozrieme na pomerne krátku históriu liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy, ešte pred 6 rokmi

sme sa snažili tmiť zápalový proces, o ktorom sme verili, že vedie k fibróze. Využívali sme na to hlavne glukokortikoidy, cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporín. Napokon sa definitívne ukázalo, že tento postup neprináša benefit pre pacientov, ale naopak zvyšuje mortalitu [5], zrejme prostredníctvom infekčných komplikácií pri oslabenej obranyschopnosti. Malú revolúciu svojho času spôsobili sľubné údaje o použití interferónu gama [6], aj keď patogenetický podklad bol od počiatku spochybniteľný. Netrvalo dlho a výsledky následnej multicentrickej štúdie schladili počiatkové nadšenie [7]. Rovnaký osud stihol aj pokusy o použitie kolchicínu, kumarínových derivátov, antagonistov endotelínového receptora, TNF-receptorového kompetitívneho antagonistu. Nasledovala skepsa vyjadrená formuláciou oficiálneho konsenzu pre diagnostiku a liečbu [2], ktorý odporúčal podávanie liekov so „slabým odporúčaním proti“ dobre informovaným pacientom, ktorí si želajú farmakologickú liečbu. Následne bolo realizovaných a publikovaných množstvo predklinických a klinických štúdií, ktoré testovali celý rad potenciálnych liekov. Spomeňme niekoľko antagonistov endotelínového receptora, everolimus, sildenafil, blokátory protónovej pumpy, monoklonové protilátky proti interleukínu-13. Väčšina z nich nepriniesla povzbudivé výsledky. S výnimkou dvoch liekov, ktoré následne dostali „podmienečné pre“ v aktualizácii medzinárodného konsenzu o diagnostike a liečbe IPF [8]. Spomínané lieky hodnoverne preukázali schopnosť spomaliť prirodzenú progresiu ochorenia, oddialiť vznik akútnej exacerbácie a minimálne u časti pacientov priaznivo ovplyvniť kvalitu života [9]. Vplyv na prežitie zatiaľ nebol jednoznačne overený. Otvárajú sa aj ďalšie nádejné brány vývoja. Je pravdepodobné, že bližšou fenotypizáciou či genotypizáciou pacientov bude možné selektovať vhodných kandidátov pre daný typ liečby, čo zabezpečí maximalizáciu liečebného účinku. Vzorom pre takýto prístup môže byť zistený vplyv polymorfizmu mutácií génu pre TOLLIP, ktorý má zásadný vplyv na výsledok podávania N-acetylcysteínu [10].

Tak či onak, stále nemáme liek, ktorý by dokázal zvrátiť priebeh ochorenia, zlepšiť pľúcne funkcie. A tak ostávame stále na ceste hľadania. Aj keď

sme na nej prešli už úctyhodnú vzdialenosť, dá sa očakávať, že tá cesta bude ešte dlhá.

Napriek pomerne komplexným poznatkom z oblasti patogenézy, nám stále chýba odpoveď na kľúčovú otázku: čo je pôvodcom ochorenia. A s istým nadhľadom možno zhrnúť celkovú úspešnosť medicíny tak, že skutočne účinne liečiť vieme len tie choroby, pri ktorých vyvolávateľa poznáme.

Naše neustále sa rozširujúce čiastkové poznatky o patogenéze IPF nutkavo pripomínajú situáciu biológa uprostred pralesa, ktorý sa nadchýna svojou schopnosťou rozpoznať, pomenovať a zaklasifikovať jednotlivé živé organizmy, ktoré vidí. Jeho zmyslom však mnoho organizmov uniká a unikajú mu zložité interakcie medzi nimi, ktoré na danom stupni svojho poznania ani nie je schopný pochopiť. Pokus zasiahnúť do ich vzájomných vzťahov s konkrétnym cieľom má logicky malú šancu na úspech. Naopak, predstavuje hrozbu biologickej pohromy, ktorá sa môže prejaviť až s dlhším oneskorením.

Žijeme v časoch, kedy ekonomické aspekty vládnú ľudskému mysleniu a konaniu. Stali sa hybnou silou poznania, pokroku, a to aj v medicíne. Čistá túžba po poznaní, alebo túžba pomáhať ľuďom v núdzi, v hierarchii motívácií ustúpili do pozadia. Nemám v úmysle moralizovať. Aj ekonomická motivácia môže fungovať ako výkonný pohon vedy aj klinickej medicíny. Len pri jej využívaní vystupuje do popredia potreba efektívnych kontrolných mechanizmov. Minimálne tých vnútri nás, lekárov. Mechanizmov, ktoré nás nútia citlivo a kriticky vnímať najnovšie poznatky. Prehodnocovať metódu, ktorou boli získané, a kriticky sa stavať k získaným výsledkom.

Takže ostávame stále na ceste hľadania. Lenže v tomto prípade cesta nie je cieľom. Navzdory budhistickejmu princípu, ktorého lapidárne vyjadrenie často spájame s beatnickou generáciou, skresľujúc pôvodný význam. Naším cieľom je skutočne

efektívna liečba. Ostáva len veriť, že raz stupeň medicínskeho poznania dospeje až na túto úroveň.

Prajem príjemne a prospešne strávené chvíle pri čítaní tohto čísla *Studia Pneumologica et Phthiologica*.

LITERATÚRA

1. Hamman L, Rich AR. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51:154–163.
2. 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(6):788–824.
3. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85(6):769–788.
4. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014; 9:157–179.
5. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21):1968–1977.
6. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1264–1269.
7. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:222–228.
8. Raghu G, Rochberg 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.
9. Loveman E, Copley VR, Scott DA et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015; 15:37.
10. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12):1475–1482.

Kontroverzie diagnostiky idiopatickej pľúcnej fibrózy

R. Vyšehradský¹, R. Slivka²

¹Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin;

²Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a Hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy

SUMMARY

Controversies in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Presented is a review focused on problematic issues of diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnostic significance of high-resolution computed tomography, histological examination of lung biopsy including recently introduced cryobiopsy, analysis of the cellular component of bronchoalveolar lavage fluid and multidisciplinary discussion process is discussed. The possibility to establish the diagnosis based on correlation between clinical and radiographic data is supported by assessment of key findings that have been published so far. On the other hand, lung biopsy is rated as the gold standard in the diagnosis and cryobiopsy is considered a promising tool potentially increasing the proportion of histologically confirmed cases. Reintroduction of analysis of the cellular component of bronchoalveolar lavage fluid into the diagnostic algorithm is advocated. The need for real multidisciplinary discussion is stressed as well.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, usual interstitial pneumonia, biopsy, cryobiopsy, high-resolution computed tomography, bronchoalveolar lavage fluid, multidisciplinary discussion

SÚHRN

Autori prezentujú prehľad zameraný na problémové otázky diagnostiky idiopatickej pľúcnej fibrózy. Diskutujú o diagnostickom význame počítačovej tomografie s vysokým rozlíšením, histologického vyšetrenia biopsie pľúc, vrátane nedávno etablovanej kryobiopsie, analýzy celulárnej komponenty bronchoalveolárnej lavážovej tekutiny a o procese multidisciplinárnej diskusie. Na základe posúdenia dosiaľ publikovaných kľúčových poznatkov o vyššie uvedených oblastiach diagnostiky podporujú možnosť uzatvorenia diagnózy na základe korelátu medzi zodpovedajúcim klinickým a rádiografickým obrazom. Na druhej strane priznávajú pľúcnej biopsii pozíciu zlatého štandardu v diagnostike a kryobiopsiu hodnotia ako nádejnú metódu s potenciálom zvýšiť bioptickú verifikovanosť. Obhajujú opätovné oficiálne zaradenie analýzy celulárnej komponenty bronchoalveolárnej lavážovej tekutiny do diagnostického algoritmu. Taktiež zdôrazňujú nutnosť snahy o reálnu multidisciplinárnu diskusiu.

Kľúčové slová: idiopatická pľúcna fibróza, diagnostika, obvyklá intersticiálna pneumónia, biopsia, kryobiopsia, počítačová tomografia s vysokým rozlíšením, bronchoalveolárna lavážová tekutina, multidisciplinárna diskusia

ÚVOD

Aj keď idiopatická pľúcna fibróza (IPF) nepatrí medzi najčastejšie choroby dolných dýchacích orgánov, priťahuje značnú pozornosť odbornej (a čoraz viac aj laickej) verejnosti. Dôvodom sú nepriaznivá prognóza prežitia, porovnateľná s najzávažnejšími zhubnými nádormi, ale aj množstvo dosiaľ nevyriešených problémov, týkajúcich sa etiológie, patogenézy a liečby. V tomto prehľade sme sa sústredili na problémy diagnostiky tejto choroby, ktoré napriek značným pokrokom posledných rokov ostávajú predmetom diskusie. Po-

ložili sme za čitateľov niekoľko (podľa nášho názoru) zásadných otázok a pokúsili sme sa nestranne prezentovať známe skutočnosti. Uvedomujeme si však, že so súčasným stavom poznania nie je možné na väčšinu vyslovených otázok poskytnúť jednoznačné odpovede.

Do akej miery je diagnóza na základe HRCT nálezu akceptovateľná?

Kumulácia skúseností s HRCT nálezmi výrazne posunula diagnostickú aj diferenciálne diagnostickú hodnotu tohto nástroja. Dokonca do takej

miery, že podľa aktuálne platného medzinárodného konsenzu o diagnostike a manažmente IPF [19] sa nález typického vzoru obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) po vylúčení známych príčin považuje za dostatočný pre stanovenie diagnózy IPF. Pozitívna prediktívna hodnota sa pri takomto náleze pohybuje od 95 do 100 % [6], pričom stúpa najmä vo vyšších vekových kritériách. Nepopierateľnou výhodou HRCT je skutočnosť, že poskytuje informáciu o stave celých pľúc, a nielen o niekoľkých objemovo limitovaných bioptických vzorkách. Na druhej strane si však musíme uvedomiť, že typický UIP vzor sa vyskytuje len v asi 33–49 % prípadov histologicky potvrdenej IPF [20,24]. Významnú časť – až 38 % [24,25] – tvoria prípady s HRCT vzorom novej UIP. Napriek počiatočnému skeptickému nahliadaniu na možnosti klinickej diagnostiky bez využitia pľúcnej biopsie v tejto skupine pacientov, aktuálne výsledky konfrontácie s výsledkami histologického vyšetrenia biopsie potvrdili, že HRCT vzor novej UIP dosahuje diagnostickú špecifickosť 91,2 % a stále akceptovateľnú pozitívnu prediktívnu hodnotu 62,5 % [2]. Pri adekvátnom klinickom hodnotení sa zdá byť identifikácia novej UIP na HRCT dostatočným kritériom pre stanovenie diagnózy IPF [10]. HRCT je teda modalita, ktorá najmä v súhre s klinickými údajmi umožňuje stanoviť diagnózu IPF s vysokou úspešnosťou. Nedokáže ju však vylúčiť. Až v 67,5 % zo 67 subjektov štúdie IFIGENIA, ktorých HRCT nález bol hodnotený ako nepravdepodobná UIP, histopatologický nález potvrdzoval prítomnosť UIP [25].

HRCT obraz UIP nie je špecifický pre IPF. UIP vzor sa môže vyskytovať pri celom rade iných difúzných parenchýmových ochorení pľúc. Typickými príkladmi sú chronická forma hypersenzitívnej pneumónie [21], postihnutie pľúc pri difúzných chorobách spojiva [13], azbestóza [17], sy. Heřmanský-Pudlák [15], ba dokonca histologicky potvrdená sarkoidóza [18].

Diagnostickú výťažnosť HRCT vyšetrenia môže limitovať súčasný výskyt iného parenchýmového ochorenia. Typickým príkladom je emfyzém, ktorého koincidencia s IPF je vzhľadom na spoločný etiopatogenetický prvok fajčenia pomerne častá. Táto okolnosť znížila správnosť HRCT diagnózy UIP a NSIP zo 71 % na 44 % [1].

Ďalším problémom je zhoda medzi posudzovateľmi HRCT nálezu. Vo veľkej recentnej štúdií dosiahla zhoda medzi 112 rádiodiagnostikmi pri klasifikácii HRCT vzoru do 3 základných kategórií (UIP, možná UIP, inkonzistentný nález s UIP) len $\kappa = 0,48$ – $0,52$ [27]. Pri analýze súboru pacientov štúdie IFIGENIA bola zhoda medzi tromi posudzovateľmi HRCT $\kappa = 0,40$ [25]. Plástovatenie sa zdá byť na prvý pohľad najľahšie rozpoznateľné z kritérií UIP vzoru. Pri jeho hodnotení však bola zistená zhoda medzi rádiodiagnostikmi len $\kappa = 0,59$ [27]. Plástovatenie je jednou z kľúčových súčastí UIP vzoru. Napriek tomu, u takmer polovice pacientov

s histologicky potvrdenou UIP v retrospektívnej štúdií z Mayo kliniky absentovalo [10].

Aké je miesto analýzy bronchoalveolárnej lavážovej tekutiny v diagnostike IPF?

V ešte stále platných odporúčaniach pre diagnostiku a manažment IPF [19] je uvedené, že analýza celulárnej komponenty bronchoalveolárnej lavážovej tekutiny (BALT) by nemala byť vykonávaná v rámci diagnostiky IPF. Dôvodom je nepochybiteľná skutočnosť, že neexistuje jej typický diagnostický obraz pre IPF. Lahko zvýšené zastúpenie neutrofilových leukocytov, prípadne eozinofilových leukocytov s možnou ľahkou lymfocytózou (typicky s prevahou CD8+ T-lymfocytov) naozaj nemá diagnostickú hodnotu. Mierna lymfocytóza v BALT pri IPF nie je ničím výnimočným. V jednej z recentne publikovaných prác na túto tému [5] malo 36,4 % pacientov s IPF zastúpenie lymfocytov v BALT v rozpätí 21–40 % a 18,2 % pacientov dokonca > 40 %. Avšak diferenciálne-diagnostický prínos tohto vyšetrenia je významný. Významná lymfocytóza v BALT musí vždy vzbudiť podozrenie z alternatívneho pôvodu UIP vzoru. Zastúpenie > 30 % má významnú negatívnu prediktívnu hodnotu pre IPF [16]. Takže v súčasnosti aj tí, ktorí v čase tvorby odporúčaní [19] argumentovali proti zahrnutiu analýzy celulárnej komponenty BALT do diagnostického algoritmu, opäť priznávajú tejto metóde oprávnené miesto a dá sa očakávať, že to bude oficiálne vyjadrené v ďalšej revízií odporúčaní.

Je bioptická verifikácia nutná?

Aj keď histologické potvrdenie UIP vzoru vo vzorke pľúcneho parenchýmu sa stále zdá byť „svätým grálom“ diagnostiky, opakovane citované medzinárodné odporúčania [19] oficiálne potvrdili možnosť stanovenia diagnózy na základe korelátu klinického a rádiografického (HRCT) obrazu po vylúčení známych príčin. Zrejme všetci klinickí pneumológovia to prijali ako vyjadrenie svojho vnútorného presvedčenia. Veď značná časť pacientov s IPF je vysoko riziková až kontraindikovaná pre realizáciu chirurgickej (torakotomickej či videotorakoskopickej) biopsie pre významnú limitáciu pľúcnych funkcií [23] či pre komorbidity. Ďalšia nezanedbateľná časť pacientov nesúhlasí s realizáciou zákroku. Na završenie všetkých negatív bioptickej verifikácie je tu dobre dokumentované riziko novej provokácie akútnej exacerbácie ochorenia [14], komplikácie s extrémne vysokou mortalitou. Napriek tomu, že histologické kritériá UIP vzoru sú definované [19], ich identifikácia a klasifikácia stále podlieha značnej interindividuálnej variabilite. Príkladom je zhoda medzi dvoma patológmi v štúdií IFIGENIA, ktorá bola len $\kappa = 0,30$ [25].

Pri porovnaní s HRCT má biopsia istý handicap: poskytuje informáciu len o objemovo limitovanej vzorke pľúcneho tkaniva. Tým vystupuje do popre-

dia potreba starostlivého zváženia miesta odberu biopsie. Malo by to byť na základe HRCT nálezu a cieľom nemajú byť ani najvýraznejšie postihnuté, ale ani najmenej zmenené okrsky pľúcneho parenchýmu [23]. Žiadúci je odber aspoň dvoch vzoriek z dvoch rôznych lalokov. Vďaka takémuto prístupu dnes vieme, že ani histologický obraz ochorenia nemusí byť v rámci celého pľúcneho krídla jednotný. V rôznych lalokoch tých istých pľúc boli až v 26 % prípadoch zistené rozdielne histopatologické nálezy (UIP verus NSIP) [8]. Na druhej strane treba priznať, že klinický priebeh a prognóza prípadov s diskordantnými nálezmi UIP verus fibrotická NSIP boli rovnaké ako priebeh a prognóza UIP [8].

Napriek všetkým vyššie uvedeným limitáciám, histologická verifikácia stále znamená významný posun diagnostickej istoty. Na základe realizácie pľúcnej biopsie bolo 17–19 % prípadov, pôvodne uzavretých na základe klinických a HRCT informácií inou diagnózou, reklasifikovaných ako IPF [26]. V rámci multidisciplinárnej diskusie, ktorá sa v súčasnosti považuje za optimálny diagnostický prístup, práve výsledok histologického vyšetrenia pľúcnej biopsie má najzávažnejší dopad na konečnú diagnózu [7].

Aké je postavenie kryobiopsie medzi bioptickými technikami?

Kryobiopsia pľúcneho parenchýmu sa javí ako veľmi sľubná odberová metodika s potenciálom vyriešiť mnohé problémy pľúcnej biopsie. V prvom rade, ide o endoskopickú techniku. Odpadá záťaž chirurgického výkonu, čo umožňuje realizáciu aj u rizikových pacientov so značnou limitáciou pľúcnych funkcií. Mortalita kryobiopsie je len 0,1 % oproti mortalite chirurgickej biopsie (torakotomickej aj videotorakoskopickej) 1,3–3,6 % [11,22]. Technika umožňuje odber viacpočetných vzoriek z rôznych lalokov, krídel. Získaná vzorka tkaniva má plochu priemerne 17,1 mm² [9]. Vzorka je teda podstatne väčšia v porovnaní s kliešťovou biopsiou (priemerná plocha 3,8 mm²) [9]. Získané tkanivo nie je alterované stlačením kliešťami [3]. Diagnostická výťažnosť je podľa recentnej metaanalýzy 75,9–91,4 % [22]. Pri kliešťovej biopsii dosahuje diagnostická výťažnosť len 52,6–75,1 % [22]. Na druhej strane však musíme pripomenúť, že diagnostická výťažnosť chirurgickej biopsie je predsa o niečo vyššia 84,9–98 % [11,22]. Okrem uvedených benefitov predstavuje kryobiopsia aj podstatnú redukciu nákladov v porovnaní s chirurgickou biopsiou [22].

Výkon je však sprevádzaný pomerne častými komplikáciami. Ich výskyt sa medzi jednotlivými prácami významne odlišuje v závislosti na odberovej technike, definícii komplikácií a spôsobe ich detekcie. Podľa vyššie uvedenej metaanalýzy sa krvácanie vyskytuje v 5,6–42,8 % [22]. Takmer vo všetkých prípadoch je manažovateľné lokálnou in-

terenciou. Avšak sporadicky sa objavuje aj život ohrozujúce krvácanie [4]. Výskyt pneumotoraxu sa udáva od 5,4 do 12 % [12,22].

Stále chýba jednotný protokol pre realizáciu. Pokračujú diskusie okolo mnohých aspektov: Preferovať hlbokú analgosedáciu alebo narkózu? Má byť pacient počas výkonu intubovaný? Má sa výkon realizovať rigidným endoskopom, alebo je prípustné aj použitie flexibilného endoskopu? Používať na zabezpečenie hemostázy po odbere vždy Fogartyho katéter? Je použitie rádiografickej kontroly v dvoch rovinách počas výkonu nutné? Nepochybne nájdeme presvedčených zástancov kladnej aj zápornej odpovede na každú z uvedených otázok. A všetci budú zrejme vyzbrojení presvedčivými argumentmi a vlastnými skúsenosťami. Oficiálne konsenzuálne stanovisko však v tejto chvíli neexistuje.

Aký benefit prináša multidisciplinárna diskusia?

Nutnosť realizácie multidisciplinárnej diskusie ako nástroja významne zvyšujúceho diagnostickú presnosť bola zakotvená aj v medzinárodnom konsenze o diagnostike a manažmente IPF [19], v ktorom všetkých 23 platných hlasov bolo za jej používanie. Na druhej strane, ten istý konsenzus priznáva, že dostupnosť takéhoto prístupu k diagnostike je v praxi limitovaná. Pre podporu nášho úsilia o realizáciu multidisciplinárnej diskusie možno uviesť výsledky štúdie z Michiganu [7]: Pri individuálnom hodnotení UIP vzoru na HRCT klinikmi dosiahla zhoda medzi rôznymi hodnotiacimi len $\kappa = 0,41$, v prípade rádiodiagnostikov bola zhoda vyššia ($\kappa = 0,72$). Ak sa k HRCT obrazu pridali klinické údaje, zvýšila sa diagnostická zhoda u klinikov na $\kappa = 0,51$ a u rádiodiagnostikov na $\kappa = 0,80$. Pri spoločnom posudzovaní klinicko-rádiodiagnostickej informácie narástla zhoda medzi klinikmi na $\kappa = 0,67$, u rádiodiagnostikov sa nezvýšila ($\kappa = 0,78$). Ak bola pridaná histopatologická informácia, dosiahla zhoda v multidisciplinárnej diskusii u klinikov $\kappa = 0,75$, u rádiodiagnostikov $\kappa = 0,84$ a u patológov $\kappa = 0,78$. Výsledky recentnej multicentrickej štúdie na túto tému [28] sú podobné: Kým diagnostická zhoda medzi klinikmi bola 65 %, medzi rádiodiagnostikmi 66 %, pri využití multidisciplinárnej diskusie narástla na 68 %.

ZÁVER

Ak sa máme pokúsiť stručne zhrnúť prezentované skutočnosti, môžeme konštatovať, že:

- HRCT je dôveryhodným nástrojom na detekciu UIP vzoru a v súhre s klinickým obrazom ochorenia na potvrdenie diagnózy IPF, a to aj v prípadoch obrazu novej UIP. Nedokáže však IPF vy-
lúčiť.

Analýza celulárnej komponenty BALT by mala byť pevnou súčasťou diagnostického algoritmu pre jej významný diferenciálno-diagnostický potenciál.

Potvrdenie histopatologického UIP vzoru v pľúcnej biopsii ostáva zlatým štandardom diagnostiky, avšak stanovenie diagnózy na základe klinicko-rádiografického korelátu je plne akceptovateľné.

Kryobiopsia sa javí ako veľmi sľubná odberová metódika, ktorá má potenciál zvýšiť bioptickú verifikovanosť vďaka možnosti realizácie u pacientov, ktorí neboli vhodní na chirurgickú biopsiu, a ktorá umožňuje odber viacerých vzoriek z rôznych oblastí pľúc.

Multidisciplinárna diskusia by navzdory nárokom na zabezpečenie mala byť štandardným postupom pre uzatvorenie diagnózy.

LITERATÚRA

- Akira M, Inoue Y, Kitaichi M et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251 (1):271-279.
- Brownell R, Moua T, Henry TS et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72(5):424-429.
- Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease: Update for the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141 (7):891-900.
- DiBardino DM1, Haas AR, Lanfranco AR et al. High Complication Rate after Introduction of Transbronchial Cryobiopsy into Clinical Practice at an Academic Medical Center. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(6):851-857.
- Efared B, Ebang-Atsame G, Rabiou S et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed* 2017; 16(1):4.
- Fell CD, Martinez FJ, Liu LX et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(8):832-837.
- Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8):904-910.
- Flaherty KR, Travis WD, Colby TV et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9):1722-1727.
- Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies. *Diagn Pathol* 2011; 6:53.
- Gruden JF, Panse PM, Leslie KO et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(5):W458-467.
- Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *Eur Respir J* 2016; 48(5):1453-1461.
- Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(10):1828-1838.
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136(5):1397-1405.
- Luppi F, Cerri S, Taddei S et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med* 2015; 10(4):401-411.
- Nakatani Y, Nakamura N, Sano J et al. Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome: significance of florid foamy swelling/degeneration (giant lamellar body degeneration) of type-2 pneumocytes. *Virchows Arch* 2000; 437(3):304-313.
- Ohshimo S, Bonella F, Cui A et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(11):1043-1047.
- Oikonomou A, Prassopoulos P. Mimics in chest disease: interstitial opacities. *Insights Imaging* 2013; 4(1):9-27.
- Padley SP, Padhani AR, Nicholson A, Hansell DM. Pulmonary sarcoidosis mimicking cryptogenic fibrosing alveolitis on CT. *Clin Radiol* 1996; 51(11):807-810.
- 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(6):788-824.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365(12):1079-1087.
- Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 2007; 244(2):591-598.
- Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017; 110(4):207-214.
- Spagnolo P, Tonelli R, Coconcelli E et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7(1):42.
- Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(4):433-439.
- Thomeer M, Demedts M, Behr J et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31(3):585-591.
- Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(7):745-752.
- Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N et al. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016; 71(1):45-51.
- Walsh SL, Wells AU, Desai SR et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7):557-565.

Došlo: 28. 7. 2017

Adresa:

Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

Klinika pneumológie a fteológie

Jesseniova LF UK v Martine a UN Martin

Kollárova 2

036 59 Martin

Slovenská republika

e-mail: Robert.Vysehradsky@jfmed.uniba.sk

Význam HRCT hrudníku pro prognózu idiopatické plicní fibrózy

M. Doubková¹, S. Richter²

¹Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno a LF Masarykovy univerzity, Brno

²Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN Brno a LF Masarykovy univerzity, Brno

SUMMARY

Value of chest HRCT in the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by radiological and histopathological findings of usual interstitial pneumonia. HRCT findings have not only diagnostic and differential diagnostic but also prognostic value. The aim of this work is to describe pulmonary HRCT findings in IPF and their prognostic significance.

Keywords: high resolution computed tomography, idiopathic pulmonary fibrosis, prognosis

SOUHRN

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je charakterizována radiologickým a histopatologickým nálezem běžné intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia). HRCT nálezy mají význam nejen diagnostický, diferenciativně diagnostický ale i prognostický. Cílem práce je popsat význam HRCT nálezů pro prognózu IPF.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností, prognóza

ÚVOD

IPF (idiopatická plicní fibróza) je specifická forma chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie, postihující pouze plicě a spojená s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem UIP (usual interstitial pneumonia, běžné intersticiální pneumonie) [1]. IPF je charakterizována přemrštěnou depozicí extracelulární matrix, vedoucí k rozsáhlé plicní remodelaci. IPF tvoří cca 20 % všech případů intersticiálních plicních procesů a reprezentuje nejčastější a nejzávažnější idiopatickou intersticiální pneumonii (IIP, idiopathic interstitial pneumonia) [2]. Prognóza pacientů s IPF před zavedením antifibrotické léčby byla špatná a přežití se pohybovalo okolo 3 až 5 let [3]. Pro prognózu IPF se užívají různé klinické a fyziologické determinanty. Prediktory mortality rozdělujeme na základní (bazální, v době diagnózy) a dynamické (longitudinální, po dobu sledování) [5,6].

Průměrná doba stanovení diagnózy od prvních příznaků se pohybuje od 6 měsíců do 2 let [7]. Nejčastějšími symptomy v době diagnózy jsou suchý kašel a střední až těžký stupeň dušnosti při zátěži. Paličkovité prsty jsou přítomny u 50 % případů a jsou spojeny s pokročilým stadiem [3]. Klinický průběh IPF neumíme jasně předpovídat a kritéria IPF progresu nejsou zcela dobře definována [3,8].

AE-IPF (akutní exacerbace) je popsána u 5–15 % všech IPF pacientů, mortalita je vysoká, pohybující se mezi 50 až 100 %. AE je asociována se zhoršením klinickým, funkčním i radiologickým [3].

Současná diagnostická kritéria se opírají o doporučení z roku 2011 (ATS – American Thoracic Society, ERS – European Respiratory Society, JRS – Japanese Respiratory Society, ALAT – Latin-American Thoracic Society) [3]. HRCT hrudníku (high resolution computed tomography, výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) je stěžejní metodou pro diagnostiku IPF. Je variantou CT (computed tomography), kdy se zhotovují velmi tenké vrstvy (ideálně do 1 mm) zpracováváné rekonstrukčním algoritmem, dovolujícím vysoké prostorové rozlišení. Rekonstrukce obrazů lze provést i v jiné než transverzální rovině [4]. To umožňuje dobré hodnocení intersticia, bronchů a cév plicního parenchymu. Obvykle je pacient vyšetřován v poloze na zádech, v nádechu pro optimální kontrast mezi plicní vzdušnou tkání a intersticiem a pro snížení počtu ploténkových atelektáz. Doplnění skenů v poloze na břiše je vhodné k hodnocení subpleurálních oblastí v dependentních (dorzobazálních) zónách u podezření na různé typy fibróz, včetně IPF. V poloze na břiše mizí dependentní denzity, které v poloze na zádech někdy napodobují obraz fibrózních změn. Charakteristické

nálezů UIP na HRCT hrudníku shrnují tabulka 1 a 2.

Obrázky zde prezentovaných HRCT nálezů pocházejí z databáze Kliniky nemocí plicních a TBC.

1. Retikulace

Retikulace jsou lineární, neboli retikulární opacities. Jsou podmíněny zesílením interlobulárních sept, intralobulárních sept a peribronchovaskulárního intersticia fibrózou, tekutinou nebo buněčnou infiltrací. Převaha retikulárních opacit s maximem v subpleurální a dorzobazální lokalizaci je typická právě pro obraz UIP [1,8]. Naopak u NSIP nad retikulacemi převládají bilaterální opacities mléčného skla a subpleurální oblasti mohou být šetřeny (subpleural sparing) [1].

Přítomnost retikulací a jejich rozsah na HRCT hrudníku je prognostickým faktorem IPF [9,10,11,12]. Rozsah plicní fibrózy v době diagnózy, nebo její změny po dobu sledování byly prediktory přežití v několika studiích [9,13,14,15]. Ve studii autorů Nagao et al. byly sledovány změny HRCT nálezů voštiny ve vztahu k prognóze [16]. V mnoha

studiích korelovala závažnost HRCT fibrózního skóre (rozsah retikulací a voštiny na HRCT hrudníku) s přežitím a plicními funkčními parametry [9,13,14,17]. Best et al. popsali rozsah změn na HRCT hrudníku jako nezávislý faktor mortality [9]. Lynch et al. zaznamenali, že rozsah retikulací a voštiny na HRCT hrudníku je nezávislým prognostickým faktorem mortality u IPF a že větší rozsah fibrotických změn vede ke zvýšenému riziku úmrtí [14]. Mura et al. našli korelaci plicních funkčních parametrů, včetně reziduálního objemu s HRCT fibrózním skóre [18].

Autoři King et al. navrhli klinicko-radiologicko-fyziologický skórovací systém (clinical-radiological-physiological scoring systém, CRP) integrující kliniku (dušnost, paličky, krepitace), radiologické (voštinu, difuzní zastínění, plicní hypertenzi na zadopředním snímku hrudníku, nikoliv HRCT) a fyziologické (7 plicních funkčních ukazatelů + plicní mechaniku) parametry. Výsledek je ale příliš komplikovaný pro použití v běžné klinické praxi [10]. Ley et al. vyvinuli prognostický stagingový systém, používající parametry GAP (gender, age, physiology variables): pohlaví, věk, funkční ukazatele (FVC – forced vital capacity a DLCO, difuze lung for carbon monoxide). Dle tohoto skórovacího systému byly identifikovány tři stadia závažnosti s různým rizikem mortality [19]. Viz tabulka 3 a 4. Wells et al. hodnotili tři plicní funkční parametry (DL_{CO} , FVC (forced vital capacity) a FEV_1 (forced vital capacity in 1 s)) a zjistili korelaci s rozsahem fibrózy na HRCT hrudníku. Vytvořili composite physiologic index, CPI: Rozsah onemocnění na HRCT hrudníku = $91,0 - (0,65 \times \% \text{ prediktivní hodnoty } DL_{CO}) - (0,53 \times \text{procento prediktivní hodnoty FVC}) + (0,34 \times \text{procento prediktivní hodnoty } FEV_1)$. CPI index byl lepším prediktorem přežití nežli jednotlivé plicní funkční parametry [20]. Mura et al. našli nezávislé prediktory 3letého přežití; skóre dušnosti dle MRCDS (Medical Research Council Dyspnea Score) > 3 , 6 MWT (six minute walk test, šestiminutový test chůze) ≤ 72 % prediktivních hodnot a CPI > 41 . Viz tabulka 5. Mortalita ve 3. roce byla 19 %, 42 % a 100 % pro skupiny s nízkým, středním a vysokým rizikem [20]. Gay et al. v prospektivní studii s 38 pacienty zjistili, že HRCT nálezy byly schopny předpovědět dlouhodobé přežití IPF pacientů. HRCT intersticiální skóre (fibrózní) ≥ 2 mělo 80% senzitivitu a 85% specifitu v předpovědi mortality [15]. Mogulkoc et al. zaznamenali, že HRCT fibrózní skóre koreluje s přežitím. Rozdíl mezi přeživšími a zemřelými byl v hodnotě HRCT fibrózního skóre 2,25 [22].

Ve studii Le Rouzic et al. hodnotili vliv HRCT nálezů v době diagnózy na přežití. Pacienty rozdělili dle iniciálního HRCT hrudníku na definitivní UIP (všechna 4 kritéria), možnou UIP (tři charakteristické nálezy, bez voštiny) a na nekonzistentní s UIP. Mezi skupinami definitivní a možná UIP nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v přežití ($p = 0.51$) [23].

Tabulka 1: Běžná intersticiální pneumonie v HRCT nálezu [3]

Čtyři kritéria typické UIP v HRCT nálezu
1. Retikulace
2. Maximum změn subpleurálně a bazálně
3. Voština (kláštéry neboli seskupení tenkostěnných cyst o průměru 3–10 mm) ± bronchiektázie
4. Změny nekonzistentní s UIP (maximum změn v horních a středních polích, změny peribronchovaskulární, rozsáhlá mikronodulace, cysty mimo voštinu, mozaiková perfuze a airtrapping, konsolidace v lalocích)
Tři kritéria možné UIP v HRCT nálezu
1. Retikulace
2. Maximum změn subpleurálně bazálně
3. Nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz bod 4)
HRCT nálezy neodpovídá UIP
1. Maximum změn v horních a středních plicních polích
2. Převaha změn peribronchovaskulárně
3. Rozsáhlé opacities mléčného skla (převažují nad retikulacemi)
4. Rozsáhlé mikronodulace
5. Diskrétní cysty mimo oblast voštiny
6. Difuzně obraz mozaikové perfuze a airtrappingu
7. Konsolidace v bronchopulmonálních segmentech (lalocích)

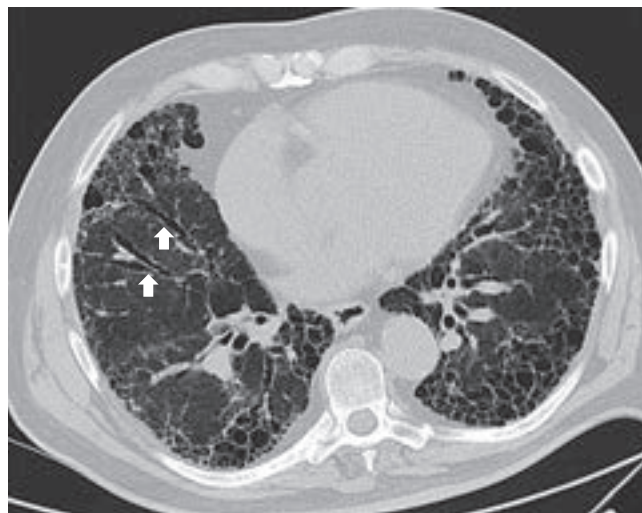
Hwang et al. sledovali změny HRCT nálezů v čase u IPF a zaznamenali, že retikulace obvykle progredují do voštiny a voštinovitá přestavba zvětšuje svůj rozsah [24]. Lee et al. pozorovali u fibrotizujících idiopatických intersticiálních pneumonií progresi retikulací a voštiny, neboli obraz medové plástve „honeycombing lung“ v čase a zmenšení rozsahu opacit mléčného skla GGO (ground glass opacities) [25].

2. Voštinovitá přestavba

Voština je konečným stadiem fibrotizujícího procesu, ale neplatí jednoznačně, že retikulace přechází do voštiny, anebo že opacity mléčného skla přecházejí do retikulací. Voština je charakterizována jako okrsky malých cystických formací velikosti 3–10 mm (výjimečně až 30 mm) s jasně definovanou stěnou, jejíž šíře je do 3 mm. Tyto cysty jsou uspořádané ve shlucích subpleurálně [26]. Jejich přítomnost je znakem pokročilé fibrózy a je spojena s horší prognózou [14]. Nejčastější příčinou „přehlédnutí“ voštiny jsou trakční bronchiektázie, bronchioloektázie a paraseptální emfyzém. „Mikrocystická“ voština (cysty \leq 4 mm) je obvykle představitelem „jemného stupně fibrózy“ a nacházíme ji obvykle u NSIP a je asociována s lepší prognózou nežli makrocystická voština [27]. „Makrocystická“ voštinovitá přestavba je „hrubší a závažnější“ fibrózou [20,27,28].

Snaha o objektivizaci míry postižení plicního intersticia vedla k vytvoření skórovacích systémů [15,29]. U nás používáme skórovací systém podle Dutka/Vašáková [30], který je modifikací skórovacího systému dle Kazerooniho z roku 1997 [29] a Gaye z roku 1998 [15]. Je zde hodnoceno postižení pouze na čtyřech úrovních: aortálního oblouku, bifurkace trachey, maximální šíře pravé komory, vrcholu kupole pravé poloviny bránice. Čím vyšší skóre, tím větší rozsah postižení. Hodnotíme zde zesílení interlobárních sept, rozsah voštiny a opacity mléčného skla, tzv. intersticiální a alveolární skóre. Tento skórovací systém má své limity, zejména v objektivnosti a reprodukovatelnosti [31]. Viz tabulka 6 a 7. Rozsah postižení intersticia lze hodnotit vizuálně (viz výše) nebo pomocí automatických skórovacích systémů (počítačové programy) [31,32]. V práci autorů Maldonado et al. byly použity pro kvantifikaci fibrózních změn (retikulací a voštiny) automatizované softwary [11]. Retikulace a voština na HRCT hrudníku dobře korelují s rozsahem plicní fibrózy při histologickém vyšetření v práci Flaherty et al. [33]. Pacienty s histologicky verifikovanou UIP rozdělili dle HRCT nálezu na definitivní UIP, možnou UIP a nekonzistentní s UIP. Pacienti s definitivní UIP a možnou UIP měli kratší přežití než nemocní s HRCT nekonzistentním s UIP (medián přežití 21 měsíců, versus 69 měsíců). Naopak ve studii autorů Sumikawa et al. rozdělili 98 nemocných s histologicky ověřenou UIP na definitivní UIP, možnou UIP a nekonzistentní s UIP na základě HRCT hrudníku. Nebyl u nich zjištěn statisticky významný rozdíl v přežití. Současně studie potvrdila, že závažnost fibrózy (rozsah retikulací, voštiny, bronchiektázií) spolu s DL_{co} lépe koreluje s prognózou pacientů nežli dělení UIP podle HRCT nálezů (UIP, možná UIP, nekonzistentní s UIP) [13].

Obrázek 1: HRCT hrudníku, transverzální rovina. Obraz pokročilé UIP u pacienta s pokročilou idiopatickou plicní fibrózou. Na řezu pod úrovní bifurkace jsou známky pokročilé fibrózy s voštinovitou přestavbou a retikulárními opacitami, změny výraznější vlevo a v subpleurální lokalizaci. Dále zachyceny trakční bronchiektázie (označeny šipkou)



Obrázek 2: HRCT hrudníku, transverzální rovina. Voština s retikulárními opacitami nevelkého rozsahu subpleurálně v dolních lalocích u pacienta s méně pokročilou formou idiopatické plicní fibrózy. Prakticky bez přítomnosti opacit mléčného skla.



3. Bronchiektázie

Bronchiektázie jsou způsobené nevratnou dilatací bronchů na podkladě vrozené méněcennosti stěny, nebo v důsledku zánětu. Šíře bronchu není za normálních okolností větší než šíře doprovodné plicní tepny. Jestliže je průsvit bronchu větší, pak se jedná o bronchiektázie. Podle vzhledu se někdy dělí na cylindrické, cystické, varikózní [34]. Mohou být vyplněny vzduchem či tekutinovým obsahem (často je stagnující obsah příčinou recidivujících infekcí). Vzduchem vyplněné bronchiektázie vytvářejí na HRCT obraz tzv. pečetního prstenu, kde prstenem je rozšířený bronchus a pečetí prstenu

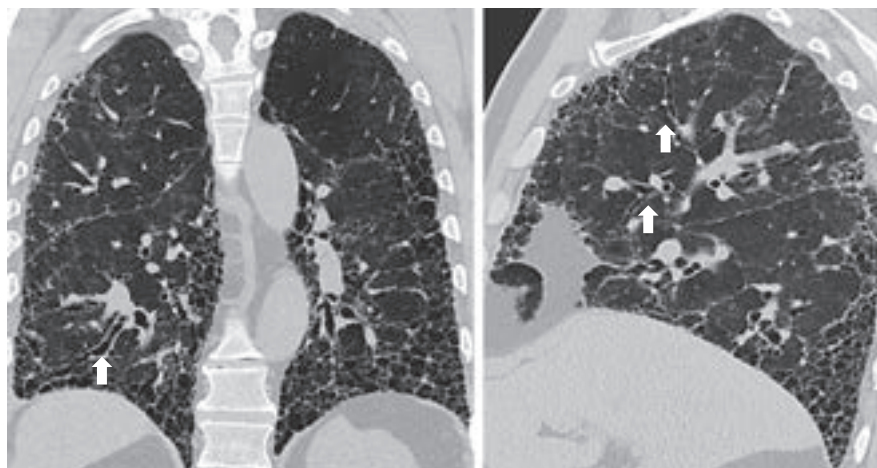
doprovodná tepna. U pacientů s fibrózou se díky tahu okolního parenchymu často sekundárně vytvářejí bronchiektázie trakční [34]. Nejde o další typ bronchiektázií, nýbrž o změny v důsledku postižení okolního plicního parenchymu (viz obrázky 1, 2, 3). Odlišení trakčních bronchiektázií od voštiny u pokročilých forem IPF je na HRCT někdy na axiálních řezech problematické, proto lze s výhodou využít koronálních a sagitálních rekonstrukcí.

Rozsah trakčních bronchiektázií je spojen s horší prognózou. Ve studii Sumikawa et al. popsali vliv přítomnosti a rozsahu trakčních bronchiektázií a rozsahu plicní fibrózy na přežití nemocných s IPF [13]. Walsh et al. hodnotili retrospektivně HRCT nálezy 162 pacientů s biopsicky ověřenou UIP nebo NSIP. Radiologické obrázky byly korelovány s fibroblastickými fokusy a dalšími histopatologickými nálezy. Zjistili, že existuje asociace mezi trakčními bronchiektáziemi, voštinou a množstvím fibroblastických fokusů. Autoři předpokládají, že trakční bronchiektázie a voština jsou součástí pokračujícího procesu bronchiolární dysplastické proliferace [35]. Edey et al. hodnotili HRCT nálezy u fibrotizujících IIP. Zaznamenali, že rozsah trakčních bronchiektázií (bez ohledu na charakter plicní fibrózy), retikulací a voštiny je negativním prognostickým markerem [36].

Tabulka 2: Korelace HRCT nálezu a histologického nálezu [3,7]

HRCT nález	Histopatologie	Diagnóza UIP
UIP	UIP pravděpodobná UIP možná UIP neklasifikovatelná fibróza nejde o UIP	ANO ANO ANO ANO NE
Možná UIP	UIP pravděpodobná UIP možná UIP neklasifikovatelná fibróza nejde o UIP	ANO ANO pravděpodobná pravděpodobná NE
Pravděpodobná UIP	UIP pravděpodobná UIP možná UIP neklasifikovatelná fibróza nejde o UIP	možná NE NE NE NE

Obrázek 3: HRCT hrudníku. Koronální (vlevo) a sagitální rovina (vpravo) napomáhají při odlišení voštiny od bronchiektázií. Na řezech je patrná voštinovitá přestavba plicního parenchymu v subpleurálních lokalitách s maximem postižení dorzobazálně (jedno z kritérií pro obraz typické UIP). Trakční bronchiektázie (označeny šipkou)



4. Opacity mléčného skla (ground glass)

Opacities „mléčného skla“ jsou charakterizovány zvýšením denzity plicního parenchymu na podkladě vyplnění alveolárních prostor tekutinou nebo buňkami a/nebo jemným zesílením intersticia [34]. Cévy jsou v místech opacit mléčného skla patrné (na rozdíl od konsolidací). Jejich etiologie je široká. Převládající denzity mléčného skla jsou nálezem nekompatibilním s diagnózou UIP/IPF. Nicméně je zde zmiňujeme v rámci diferenciální diagnostiky.

Mnohé studie se zaměřují na to, zda je dle HRCT hrudníku možné odlišit aktivní a neaktivní onemocnění (studie u IPF a IPP asociovaných se systémovou sklerodermií). HRCT nález dává informaci o plicní denzitě, ale

nemůže jasně odlišit fibrózu od lézí s aktivním procesem fibrogeneze [5]. Byl předpoklad, že ground glass opacities jsou projevem aktivního zánětlivého procesu a odpovídají na vhodnou terapii. Nicméně není prokázáno, že by vždy opacities mléčného skla předcházely retikulárním změnám nebo voštině [37,38,39]. Jako opacities mléčného skla byly zvažovány změny na úrovni alveolů, změny reverzibilní. Zatímco retikulace a voština reprezentovaly nevratné fibrózní změny. Toto ale jednoznačně neplatí a opacities mléčného skla nemusejí reprezentovat aktivní zánět, ale mohou být způsobeny fibrotizací nejjemnějšího intersticia a nejsou vždy léčebně ovlivnitelné [26,38,39]. Densities mléčného skla jsou způsobeny u UIP, zejména akutní exacerbací (AE-IPF), infekční komplikací, tekutinou vyplněnými cystami (kardiální selhávání) nebo již zmiňovanými jemnými fibrózními intralobulárními změnami pod rozlišovací schopností HRCT hrudníku [26,38,39]. Některé opacities mléčného skla mohou regresovat, ale některé progredují do retikulárních změn a dále do voštinovité přestavby. Opacities mléčného skla s bronchiektáziemi nebo bronchiolektáziemi jsou pravděpodobně projevem nevratné plicní fibrózy, ale i infekční komplikace [40].

Akira et al. studovali HRCT u 58 pacientů s IPF před a v čase AE IPF. Ground glass opacities difuzně postihující plicní parenchym korelovaly s difuzním alveolárním postižením (DAD – diffuse alveolar damage – histopatologický nálezy). Tyto difuzní změny byly asociovány s horším přežitím nežli periferní nálezy [5,41].

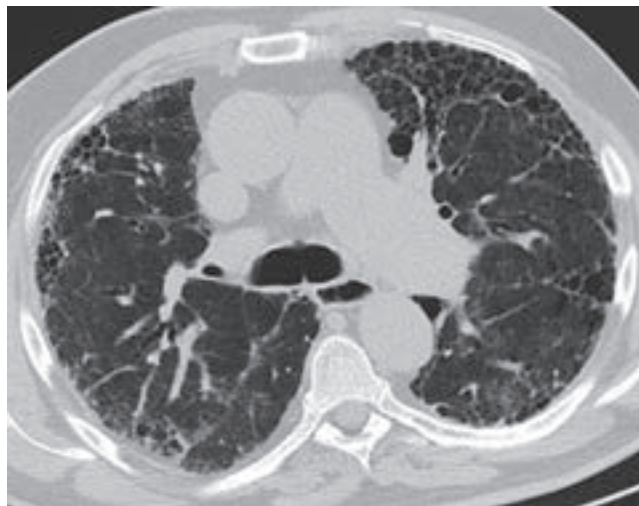
5. Emfyzém

Emfyzém nepatří do HRCT kritérií typické UIP, ale u části nemocných se s určitou mírou emfyzematózních změn můžeme setkat [42]. Většinou se jedná o kombinaci emfyzému a fibrotizujícího plicního procesu typu UIP nebo NSIP, ale i DIP (deskvamativní intersticiální pneumonie) nebo RB (respirační bronchiolitida). Nejčastěji jsou emfyzematózní změny v horních plicních polích a v dolních plicních polích je přítomna fibróza. Paraseptální typ emfyzému se nachází v subpleurální lokalizaci a může napodobovat obraz voštinovité přestavby.

Ve studii Sugino et al. byla popsána špatná prognóza pacientů s CPFE oproti IPF. Pacienti s CPFE s paraseptálním emfyzémem a vyšším systolickým plicním arteriálním tlakem měli kratší dobu přežití [43]. Nicméně vliv emfyzému na přežití pacientů s IPF se různí v závislosti na studii, na typu emfyzému [42,44,45,46]. Ve studii Schmidt et al. změny CPI (composite physiologic index) v čase byly prognostickým faktorem u nemocných s CPFE [47]. CPI je využíván u CPFE, kde zohledňuje přítomnost emfyzému u IPF [20].

Ley et al. upravili skórovací systém GAP na CT-GAP. CT fibróza skóre nahradilo DL_{CO} v upraveném GAP modelu. V této studii použili CT-GAP

Obrázek 4: HRCT hrudníku, transverzální rovina. Pacient s akutní exacerbací IPF. Ne řezu je patrná pokročilá voštinovitá přestavba, retikulární opacities, trakční bronchiektázie vpravo. Kromě výše popsaných změn jsou zřetelné opacities mléčného skla v zachovalém plicním parenchymu, dominantně vpravo.



Tabulka 3: GAP [18]

	Faktor	Body
G (gender)	žena	0
	muž	1
A (age)	≤ 60	0
	61–65	1
	> 65	2
P (physiology)	FVC > 75	0
	FVC 50–75	1
	FVC < 50	2
	DL _{CO} > 55	0
	DL _{CO} 36–55	1
	DL _{CO} ≤ 35	2
	difuzi nelze provést	3

Tabulka 4: Míra mortality podle GAP [18]

Stadium	I	II	III
Body	0–3	4–5	6–8
Mortalita (v %)			
1. rok	5,6	10,9	16,3
2. rok	16,2	29,9	42,1
3. rok	39,2	62,1	76,8

v případech, kdy nelze provést plicní difuzi. Nicméně výpočet je komplikovaný a v praxi méně použitelný [48].

Tabulka 5: Skórovací systém podle [20]

Nízké riziko mortality (všechny body splněny)	Střední riziko mortality (jeden bod splněn)	Vysoké riziko mortality (všechny body splněny)
MRCDS ≤ 3	MRCDS > 3	MRCDS > 3
6 MWT > 72 % prediktivní hodnoty	6 MWT ≤ 72 % prediktivní hodnoty	6 MWT ≤ 72 % prediktivní hodnoty
CPI ≤ 41	CPI > 41	CPI > 41

Tabulka 6: Skórovací systém podle [28]

Skóre	Alveolární	Intersticiální
0	bez postižení	bez postižení
1	GGO < 5 % laloku (minimální, ale ne norma)	ztluštění interlobulárních sept bez voštiny
2	GGO 6–25 % laloku	voština (± ztlustění sept) < 25 % laloku
3	GGO 26–49 % laloku	voština (± ztlustění sept) 25–49 % laloku
4	GGO 51–75 % laloku	voština (± ztlustění sept) 50–75 % laloku
5	GGO > 75 % laloku	voština (± ztlustění sept) > 75 % laloku

Hodnocení na úrovni každého laloku obou plic. Zprůměrovány všechny laloky dohromady.

Tabulka 7: Modifikovaný skórovací systém [7,29]

Skóre	Alveolární	Intersticiální
0	bez postižení	bez postižení
1	GGO < 5 %	retikulace < 5 %
2	GGO 6–25 %	retikulace 6–25 %
3	GGO 26–50 %	retikulace 26–50 %
4	GGO 51–75 %	retikulace 51–75 %
5	GGO > 76 %	retikulace > 76 %

Hodnocení plic na čtyřech úrovních – aortálního oblouku, výše bifurkace trachey, maximální šíře pravé komory srdeční, vrcholu pravé kopule bránice. Hodnotí se zvlášť intersticiální (retikulace) a zvlášť alveolární (denzity mléčného skla GGO) postižení plicního parenchymu v procentech. Výsledná hodnota je průměr. Míra postižení 0–5.

ZÁVĚR

HRCT hrudníku má význam pro diagnostiku, diferenciální diagnostiku a prognózu IPF. Stadium plicní fibrózy (rozsah retikulací, voštiny), přítomnost bronchiektázií, progresse změn v čase jsou negativní prognostické faktory.

LITERATURA

- 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(6):733–748.
- Sgala G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology* 2016; 21(3):427–437.
- 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(6):788–824.
- Heřman M. Základy radiologie. Univerzita Palackého, Olomouc 2014; s. 314.
- Barlo NP, van Moersel CH, van den Bosch JM, Grutters JC. Predicting prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarc Vasc Diff Dis* 2010; 27(2):85–95.
- Carbone R, Balleari E, Grosso M et al. Predictors of mortality of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12(2):97–104.
- Doubková M, Uher M, Bartoš V et al. Prognostické faktory idiopatické plicní fibrózy (IPF) – analýza českého registru IPF. *Čas Lék Čes* 2016; 155(4):188–194.
- Vašáková M. Idiopatická plicní fibróza – doporučený postup. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Navštíveno dne 7. 5. 2017.
- Best AC, Meng J, Lynch AM et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008; 246(3):935–940.
- King TE Jr, Toose JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7):1171–1181.
- Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in

- idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43(1):204–212.
12. Shin KM, Lee KS, Chung MP et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology* 2008; 249(1):328–337.
 13. Sumikawa H, Jakhoh T, Colby TV et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(4):433–439.
 14. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(4):488–493.
 15. 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(4 Pt 1):1063–1072.
 16. Nagao T, Nagai S, Hiramoto Y et al. Serial evaluation of high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in usual interstitial pneumonia. *Respiration* 2002; 69(5):413–419.
 17. Oda K, Ishimoto H, Yatera K et al. High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014; 30(3):15:10.
 18. Mura M, Porretta MA, Bargagli E et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40(1):101–109.
 19. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156(10):684–691.
 20. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7):962–969.
 21. Mura M, Ferretti A, Fero O et al. Functional predictors of exertional dyspnea, 6min walking distance and HRCT fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2006; 73(4):495–502.
 22. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1):103–108.
 23. Le Rouzic O, Bendaoud S, Chenivresse C, Rémy J, Wallaert B. Prognostic value of the initial chest high-resolution CT pattern in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 32(4):353–359.
 24. Hwang JH, Misumi S, Curran-Everett D et al. Longitudinal follow-up of fibrosing interstitial pneumonia: relationship between physiologic testing, computed tomography changes, and survival rate. *J Thorac Imaging* 2011; 26(3):209–217.
 25. Lee HY, Lee KS, Jeong YJ et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(5):982–989.
 26. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology* 2015; 20(6):859–872.
 27. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007; 27(3):595–615.
 28. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM et al. *Radiology* 2004; 232(2):560–567.
 29. Kazerooni EA, Martinez F, Flint D et al. Thin-section CT obtained at 10 mm increments versus three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am J Roentgenol* 1997; 169(4):977–983.
 30. Šterclová M, Vašáková M. Kvantifikace rozsahu postižení u nemocných s fibrotizujícími intersticiálními plicními procesy. *Ces Radiol* 2013; 67:204–208.
 31. Kočová E, Vaňásek J, Koblížek V et al. Scoring of the radiological picture of idiopathic interstitial pneumonia: a study to verify the reliability of the method. *Acta Radiol Open* 2015; 4(11):2058460115605865.
 32. Nakagawa H, Nagatani Y, Takahashi M et al. Quantitative CT analysis of honeycombing area in idiopathic pulmonary fibrosis: Correlations with pulmonary function tests. *Eur Respir J* 2016; 85(1):125–130.
 33. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58(2):143–148.
 34. Ferda J, Kreuzberg B, Novák M. *Výpočetní tomografie*. Praha: Galén 2002; s. 663.
 35. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *Medicine* 2015; 13:24.
 36. Edey AJ, Devarai AA, Barker RP et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011; 21(8):1586–1593.
 37. Thomeer M, Grutters JC, Wuyts WA, Willems S, Demedts MG. Clinical use of biomarkers of survival in pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2010; 11:89.
 38. Leung AN, Miller RR, Muller NL. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 188(1):209–214.
 39. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189(3):693–699.
 40. Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MC. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992; 184(2):451–454.
 41. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4):372–378.
 42. Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26(4):586–593.
 43. Sugino K, Ishida F, Kikuchi N et al. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology* 2014; 19(2):239–245.
 44. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136(1):10–15.
 45. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010; 15(5):843–848.
 46. Todd NW, Jeudy J, Lavania S et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4(1):6.
 47. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in idiopathic pulmonary fibrosis versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011; 38(1):176–183.
 48. Ley B, Elicker BM, Hartman TE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. CT and risk of death. *Radiology* 2014; 273(2):570–579.

Došlo: 8. 8. 2017

Adresa:

MUDr. Martina Doubková, Ph.D.
 Klinika nemocí plicních a TBC FN a LF MU
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 Česká republika
 e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Sarkoidóza – nejen plicní onemocnění

M. Žurková¹, V. Kolek¹, E. Kriegová²

¹Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF UP Olomouc, ²Ústav imunologie LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

Sarcoidosis – not only a lung disease

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology characterized by the presence of granulomatous inflammation in the affected tissues. It may involve practically any organ, particularly the lungs, eyes and skin. In case of typical pulmonary manifestations, the condition is quite easy to diagnose; in some cases of extra-pulmonary involvement, however, the diagnosis is difficult, requiring an interdisciplinary approach. Treatment of sarcoidosis should be indicated individually according to the stage and characteristics of the disease. If not recognized early or not adequately treated, sarcoidosis may progress to a chronic form in up to one-third of patients and it may lead to serious health problems or premature death.

Keywords: corticosteroids, corticosteroid-sparing drugs, biological treatment

SOUHRN

Sarkoidóza je multisystémové onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno přítomností granulomatózního zánětu v postižených tkáních. Může postihovat v zásadě kterýkoliv orgán, nejčastěji však plíce, oči a kůži. Při klasické plicní manifestaci nečiní toto onemocnění větší diagnostické potíže, u některých forem mimoplicního postižení je ale diagnostika obtížná a vyžaduje mezioborový přístup. K léčbě se přistupuje po individuálním posouzení rozsahu a charakteru nemoci. Včas nepoznaná nebo nevhodně léčená sarkoidóza může až u 1/3 nemocných přejít do chronického stadia a vést i k závažným poruchám zdraví či předčasné smrti.

Klíčová slova: kortikoidy, kortikoidy šetřící léky, biologická léčba

ÚVOD

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které se nejčastěji projevuje nitrohruďným postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty. Z mimoplicních postižení jsou nejčastější oční a kožní léze, mohou být postiženy také játra, slezina, lymfatické uzliny, slinné žlázy, srdce, nervový systém, svaly a kosti, vzácněji i jiné orgány. Sarkoidóza se vyskytuje celosvětově: postihuje obě pohlaví, všechny rasy a věkové skupiny obyvatelstva. Onemocněním trpí nejčastěji ženy ve středním věku, vrchol je patrný mezi 45 až 58 lety života. K familiárnímu výskytu dochází asi u 4 % případů. V České republice je incidence 3,1/100 000 a prevalence přes 70/100 000 obyvatel [1]. Prevalence mimoplicního postižení se různí mezi jednotlivými populacemi. Podstatně více se mimoplicní postižení vyskytuje v afroamerické populaci než u kavkazské rasy [2]. Mimoplicní postižení je obecně častější u žen. Bylo potvrzeno, že ženy mají vyšší prevalenci očního postižení, erythema nodosum a neurosarkoidózy než muži [3]. Muži mají vyšší zastoupení poruch kalciového metabolismu než

ženy [3]. Postižení periferních uzlin bývá častější u nemocných mladších 40 let a poruchy metabolismu vápníku jsou naopak častější u nemocných ve věku 40 let či starších [3].

TYPY MIMOPLICNÍHO POSTIŽENÍ

Plíce jsou postiženy u více než 90 % pacientů se sarkoidózou (obr. 1). Kromě plicního parenchymu a nitrohruďných uzlin mohou granulomy postihnout i dýchací cesty (larynx, trachea a bronchy), což může vést ke vzniku obstrukce a bronchiektázií. Hyperreaktivita dýchacích cest bývá přítomna u více než 20 % pacientů. Z dalších manifestací v respiračním systému se může vyskytnout pleurální výpotek, pneumotorax a ztlustění pleury s kalcifikacemi.

Kožní postižení je pozorováno zhruba u 25 % pacientů (obr. 2). Je rozdělováno do dvou kategorií – specifické a nespecifické léze. Do první skupiny patří nález granulomu při kožní biopsii. Druhá skupina změn představuje reaktivní zánětlivou odpověď kůže bez nálezů granulomů. Sem patří ery-

thema nodosum (EN) [4], charakterizované zpravidla bolestivými makulózními formacemi, které se obvykle objevují symetricky, na obou bérkách, méně často na rukou. Jejich barva je zpočátku narůžovělá až vínově červená, později přechází v lividní až nahnědlé zbarvení. Výskyt EN je známkou akutní formy sarkoidózy, která je v Evropě běžná [5]. V naší populaci dochází k těmto projevům až u 30 % pacientů. Pro bioptické vyšetření není charakteristický průkaz granulomů, bývá vaskulitida a panikulitida. EN se často spojuje s Löfgrenovým syndromem a představuje akutní formu sarkoidózy. EN se může vyskytovat i u některých infekcí (tuberkulóza, toxoplazmóza, lepra, streptokokové, chlamydiové a mykoplazmové infekce), u hypersenzitivních reakcí po podání celé řady léků (sulfonamidy, některá nesteroidní antirevmatika) nebo při Crohnově nemoci. Mezi zvláštní formy kožní sarkoidózy patří tvorba načervenalých plošných infiltrátů ve starých jizvách (tzv. sarkoid v jizvě), který je pokládán za projev akutně vzniklé sarkoidózy a má dobrou prognózu. V rámci chronické sarkoidózy se můžeme setkat s pestrými kožními projevy. Mezi nejčastější patří subkutánní, malouzlová nebo velkouzlová sarkoidóza, s uzly průměru až 5 cm, k jejichž výsevu dochází nejčastěji v obličeji, na pažích a trupu. Jde obvykle o červeno-nahnědlé papuly. Dalším projevem chronické formy sarkoidózy může být tzv. lupus pernio. Jedná se o indurované plaky nejčastěji postihující nos, čelo a boltce. V naší populaci se téměř nevyskytuje, je však běžný u žen v Africe a Americe. Jedná se o destruuující chronický projev, jehož přítomnost je spojována s mimoplicním postižením (kostní cysty) plicní fibrózou. Navíc zhoršuje prognózu onemocnění, spontánní remise jsou zřídka.

Periferní lymfatické uzliny bývají postiženy relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se zpravidla o krční, axilární, epitrochleární nebo inguinální uzliny. Zvětšení lymfatických uzlin obvykle doprovází i zvětšená slezina, velmi často jen diskrétně a asymptomaticky, pouze v některých případech může dojít ke vzniku anémie, leukopenie či trombocytopenie.

Oční postižení při sarkoidóze bývá popisováno u 10–80 % pacientů. Může být postižena jakákoliv část oka i orbity [6], nejběžnější je však uveitida a konjunktivitida (obr. 3) [7]. Akutní přední uveitida ustupuje spontánně nebo při lokální terapii kortikoidy. Chronická uveitida může vést k adhezím mezi duhovkou a čočkou, může se rozvinout katarakta, glaukom nebo atrofie optického nervu, které mohou vést až ke slepotě. U nemocných se sarkoidózou je nutné vždy provést oftalmologické vyšetření. Při podezření na zadní uveitidu či postižení sítnice by se měla provést fluorescenční angiografie. Z dalších očních lézí lze jmenovat infiltraci slzných žláz, suchou keratokonjunktivitu, dakryocystitidu či retinální vaskulitidu.

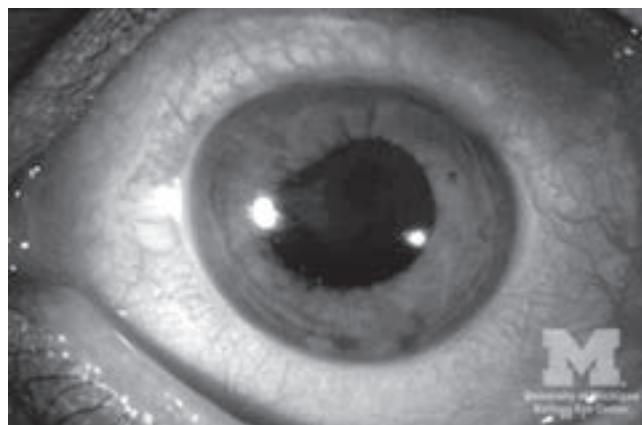
Obrázek 1: Skiagram hrudníku – sarkoidóza – stadium I (archiv autora)



Obrázek 2: Formy kožního postižení u sarkoidózy

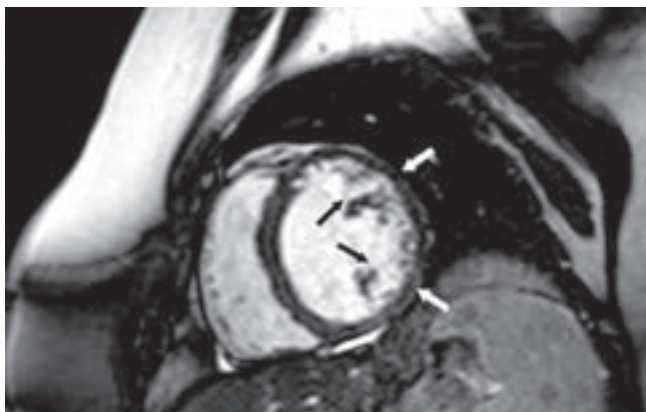


Obrázek 3: Keratokonjunktivitida (<http://www.kellogg.umich.edu>)



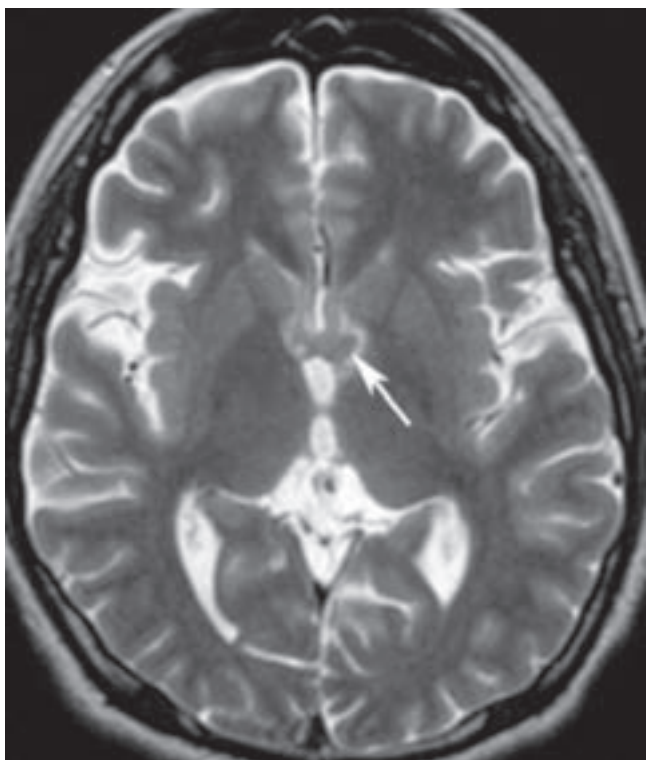
Klinické známky **postižení srdce** se popisují až u 5 % pacientů se sarkoidózou, nejčastěji v japonské populaci [8]. Předpokládá se, že procento postižení myokardu je vyšší – až 25 %, neboť část probíhá klinicky inaparentně a prokáže se až bio-

Obrázek 4: MR srdce (archiv autora)



Rychlé gradientní sekvence (b-SSFP) ve čtyřdutinové rovině a v rovině v krátké ose. Na laterální a anterolaterální stěně patrné ztenčení kompaktního myokardu (černé šipky) a výrazná trabekulizace (bílé šipky) splňující Petersenova diagnostická kritéria non-kompaktní kardiomyopatie levé komory.

Obrázek 5: Postižení CNS při sarkoidóze (Zdroj: <http://radiopaedia.org/articles/neurosarcoidosis>)



psí srdečního svalu [9]. Nejčastějším projevem jsou arytmie, od benigních extrasystol přes atrioventrikulární blokády vyššího stupně až po náhlé úmrtí. Jednorázové EKG vyšetření je často normální, proto je doporučováno 24-hodinové monitorování EKG podle Holtera. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (zjištění diastolické dysfunkce, postižení chlopní). V některých případech se granulomatózní infiltrace myokardu zobrazí jako mnohočetné defekty při thaliové scintigrafii srdce, která je v poslední době nahrazována v indikaci podezření na sarkoidózu myokardu magnetickou rezonancí (obr. 4). Jistou diagnózu sarkoidózy srdce potvrdí endomyokardiální biopsie s průkazem granulomů.

Klinicky rozpoznatelné **postižení nervové soustavy** je patrné v 5–15 % případů [10,11]. Granulomatózní proces může vzácně postihovat struktury centrální (obr. 5) i periferní nervové soustavy, opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Běžnější je postižení hlavových nervů, např. n. facialis [12], které se někdy kombinuje s uveitidou a s infiltrací především průušních žláz („febris uveoparotidea“ popsaná Heerfordtem). S postižením centrální nervové soustavy souvisí i atrofie optického nervu s následnou možnou amaurozou, nebo se při hypofyzární lokalizaci může vyskytnout diabetes insipidus. Popisuje se neuropatie malých vláken („small fibre neuropathy“), která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. Celková slabost a únava jsou u některých nemocných těžko řešitelným problémem. Periferní neuropatie se může kombinovat se svalovým postižením. Ze zobrazovacích metod se při postižení centrální nervové soustavy uplatňuje magnetická rezonance (MR), elektromyografie (EMG) a vyšetření evokovaných potenciálů, která mohou potvrdit diagnózu neurosarkoidózy. Přínosné může být i vyšetření cerebrospinálního likvoru, ve kterém se zjišťuje zvýšená buněčnost podmíněná lymfocyty. Při imunofenotypizaci lymfocytů z likvoru je charakteristické zvýšení imunoregulačního indexu (poměr CD4+/CD8+ T-lymfocytů), v likvoru bývají i vyšší hladiny lysozymu a enzymu konvertujícího angiotenzin.

Sarkoidóza pohybového ústrojí se vyskytuje u 14–38 % nemocných nejčastěji jako artritida [13]. Jsou postižena kolena, kotníky, loketní klouby, zápěstí a drobné klouby rukou a nohou (obr. 6). Postižení bývá akutní, přechodné, ale i chronické, perzistující. Postižení svalů, provázené symptomy, bývá jen zřídka. Chronická myopatie se vyskytuje častěji u žen a často bývá i jediným projevem onemocnění. Vždy je nutné vyloučit kortikoidy indukovanou myopatii. Postižení je možné prokázat průkazem nekazeifikujících granulomů při biopsii fascie či svalu. Polyartralgie, event. polyartritický syndrom s postižením hlezenních kloubů, jsou součástí akutní sarkoidózy (Löfgrenův syndrom).

Incidence **postižení zažívacího traktu** je nižší než 1 % případů. Relativně nejčastěji je postížen žaludek (obr. 7), méně pak jícen, appendix, rektum a pankreas. Diferenciálně diagnosticky je nutné především vyloučit Crohnovu chorobu, tuberkulózu, mykotickou infekci nebo tumor pankreatu.

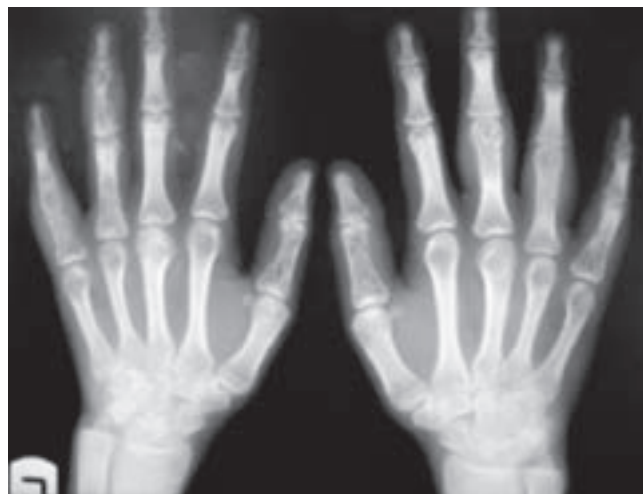
Granulomy v játrech (obr. 8) lze při cíleném bi-optickém vyšetření lze prokázat až u 65 % nemocných, zatímco při fyzikálním vyšetření lze zjistit hepatomegálii pouze u méně než 20 % nemocných se sarkoidózou [14]. Jaterní selhávání nebo zvýšení mortality v důsledku jaterní dysfunkce jsou zřídka jevem, rovněž portální hypertenze se vyskytuje velmi vzácně.

Sarkoidóza močového a pohlavního ústrojí je velmi vzácná. Asymptomatické granulomy se mohou vyskytovat ve všech pohlavních orgánech u žen, včetně prsu. Nejčastěji je postížena děloha (obr. 9). Mužské pohlavní ústrojí nebývá běžně postiženo, pokud k tomu dojde, obvykle imituje testikulární malignitu. Postižení močového měchýře nebylo popsáno. Granulomatózní proces v ledvinách jen zřídka vyústí v intersticiální nefritidu. Mnohem častěji se setkáváme s potížemi souvisejícími s nefrolitiázou, která se u těchto pacientů vzhledem k hyperkalcemii a hyperkalciurii vyskytuje asi desetkrát častěji než v běžné populaci. Vzácně bývá renální selhání v rámci nefrokalcinózy.

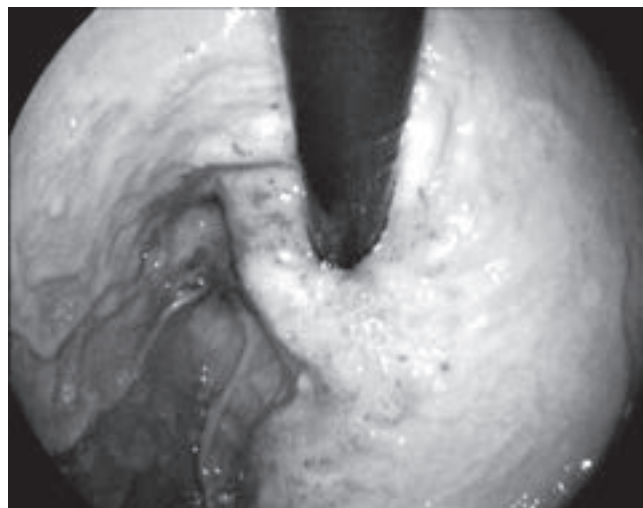
Postižení žláz s endokrinní i exokrinní sekrecí patří k nejvzácnějším. Může být postížen hypotalamus s následným hypotalamickým syndromem, při postižení hypofýzy vzniká diabetes insipidus. Může být také postížena štítná žláza s hypofunkcí či hyperfunkcí, pankreas a příštítná tělíska. Kombinace teploty, zvětšení příušní žlázy, obrny tváře a přední uveitidy tvoří tzv. Heerfordtův syndrom. Unilaterální nebo bilaterální parotitida s otokem a bolestivým zduřením žlázy se vyskytuje u méně než 6 % pacientů. Asi u 40 % pacientů zvětšení příušní žlázy spontánně odezní.

Laboratorní změny u sarkoidózy jsou charakteristické, ale většinou nemají diagnostický význam. Hematologické abnormality – postižení červené i bílé řady krvinek je časté, avšak nikoliv diagnostické. Anémie se vyskytuje u 4–20 % pacientů, hemolytická anémie bývá výjimkou. Leukopenie s lymfopenií bývá asi u 40 % pacientů. Při absenci splenomegalie může být známkou postižení kostní dřeně, ačkoliv nejběžnějším mechanismem je redistribuce krevních T-lymfocytů do míst aktivního zánětu. Zcela ojediněle byla popsána leukemoidní reakce, eozinofilie a trombocytopenie. Porucha metabolismu vápníku (hyperkalcemie a hyperkalciurie) při sarkoidóze se vyskytuje asi u 2–10 % pacientů a je podmíněna nekontrolovanou konverzí 25-cholecalciferolu na 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol – aktivní vitamín D3). Ke konverzi dochází v epiteloidních buňkách granulomu,

Obrázek 6: Změny při sarkoidóze – distální články (archiv autora)



Obrázek 7: Infiltrace žaludku při sarkoidóze (Zdroj: <http://funcnelsetku43.soup.io>)



a proto se hladina vápníku normalizuje při terapii kortikosteroidy. Nežjištěná, perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie může být příčinou nefrokalcinózy, renálních kamenů a renálního selhání.

TERAPIE MIMOPLICNÍ SARKOIDÓZY

Indikací k léčbě systémovými kortikoidy u plicní sarkoidózy je významná porucha plicních funkcí, jde většinou o snížení vitální kapacity nebo i o obstrukční ventilační poruchu [15]. Další indikací k léčbě mohou být subjektivní potíže jako kašel, dušnost, subfebrilie nebo váhový úbytek. Při progresujícím postižení je třeba použít dalších léků

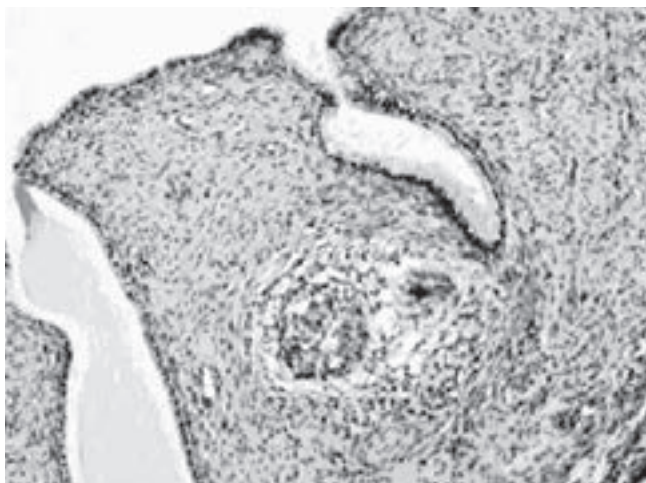
nebo jejich kombinaci. Bylo již také provedeno velké množství úspěšných transplantací plic při fibrotické přestavbě plicního parenchymu.

Mimoplicní postižení sarkoidózou vyžaduje léčbu dle závažnosti projevů. Asymptomatické postižení většinou není třeba léčit, u některých změn stačí lokální léčba kortikoidy (přední oční segment), některé formy kožní sarkoidózy vyžadují intenzivní systémovou léčbu. Nodózní erytém se léčí nesteroidními antiflogistiky, je-li nutné, přidávají se krát-

Obrázek 8: PET/CT obraz jaterního postižení (archiv autora)



Obrázek 9: Sarkoidní granulom v mesosalpinx (archiv autora)



odobě systémové kortikosteroidy v iniciační dávce max. 30 mg prednisonu denně. U závažné mimoplicní sarkoidózy se prednison podává v iniciační dávce 20–40 mg denně s postupným poklesem. Udržovací dávka je 5 až 10 mg denně, a to po dobu minimálně 6 měsíců. Kortikoidy jsou podávány dále při perzistující hyperkalcemii a hyperkalcemii, a to i asymptomatické. U vysoce aktivních forem mimoplicní sarkoidózy, ohrožujících potenciálně i život, lze zahájit pulzní terapii, kdy se podává 1 000 mg methylprednisonu denně. Indikací k léčbě systémovými kortikoidy ve vyšších dávkách jsou klinicky závažné mimoplicní léze, představované např. sarkoidózou CNS. U intrakraniálních lézí s kompresí okolních struktur a vývojem hydrocefalu je možné provést ventrikulo-peritoneální shunt a existuje i možnost radioterapie. Při prokázaném postižení srdce sarkoidózou jsou kortikosteroidy také indikovány. Někde je třeba aplikovat kardiostimulátor a může být provedena transplantace srdce. Zcela výjimečně jsou pozorovány recidivy sarkoidózy v transplantovaném srdci, podobně jako je tomu u transplantací jiných orgánů [16]. U sarkoidózy ledvin jsou kortikoidy podávány jako prevence renálního selhání, potřeba transplantace ledvin je vzácná. U sarkoidózy jater dochází většinou jen k asymptomatickému vzestupu jaterních enzymů bez potřeby léčby. Chronická cholestáza je indikací k podání kortikosteroidů a vzácně i nutností k provedení transplantace jater.

Při neúspěchu s kortikosteroidy se podává léčba imunosupresivy nebo antimalariky. V indikovaných případech je to metotrexát, azathioprin, cyklofosfamid nebo hydroxychlorochin [17]. V rámci individuální léčby jsou využívány i další selektivní imunosupresiva, jako např. leflunomid, cyklosporin A, mykofenolát mofetil a tacrolimus. Uvedené léky se podávají buď v kombinaci s kortikoidy jako kortikoidy šetřící, nebo samostatně při intoleranci kortikoidů. Vzhledem k tomu, že hlavní roli v etiopatogenezi sarkoidózy hraje TNF- α , dá se předpokládat léčebný efekt látek inhibujících tento cytokin, jeho produkci, či dráhu jeho působení. Mezi takové léky patří například pentoxifylin, thalidomid a adalimumab, které suprimují produkci TNF- α . Z léků blokujících účinek TNF- α jsou u sarkoidózy zkoušeny infliximab [18], golimumab a etanercept. Další ověřované léky jsou ustekinumab [19], který specificky inhibuje IL-12/IL-23 a rituximab – monoklonální protilátka proti CD20+ B lymfocytům [20]. Aktuálně probíhají i studie s podáváním čtyřkombinace ATB levofloxacin, ethambutol, azithromycin a rifampicin [17].

ZÁVĚR

Ačkoliv je sarkoidóza poměrně vzácná, patří k nejběžnějším chronickým intersticiálním plicním onemocněním. Její systémová povaha často vyža-

duje náročnou mezioborovou spoluprací, což je zvláště důležité při mimoplicním postižení. Prodlení při diagnostice mimoplicní sarkoidózy může být významným stresujícím faktorem pro mladé nemocné a může být příčinou závažného trvalého postižení. Proto by informovanost o tomto onemocnění a specifických diagnostických metodách neměla být podceňována. Léčba mimoplicní sarkoidózy se zásadně neliší od plicní formy. Spektrum přístupu sahá od pouhého pozorování až po transplantaci.

Grantová podpora: IGA_LF_2017_009.

LITERATURA

- Lošťáková V, Kolek V, Vašáková M. Sarkoidóza – doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění str. 1, Standardy ČPFS Sekce pro intersticiální plicní procesy. <http://pneumologie.cz/odborne/doc/Sarkoidoza.doc> (přístup 1. 7. 2017).
- Rodrigues SCS, Rocha NAS, Lima MS, Arakaki JSO, Coletta ENA, Ferreira RG, Gonzaga LR, Pereira CAC. Factor Analysis Of Sarcoidosis Phenotypes At Two Referral Centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease* 2011; 28:34–43.
- Baughmann RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885–1889.
- Marshall R, Theirs B, Judson MA. Sarcoidosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th edition. New York, NY: McGraw Hill.
- Eklund A, Rizzato G. Skin manifestation in sarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph* 2005; 10:150–163.
- Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of Ocular sarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph* 2005; 10:188–209.
- Bradley DA, Baughmann RP, Raymond L, Kaufman AH. Ocular manifestation of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:543–548.
- Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993; 103:253–288.
- Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathological study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978; 58:1204–1211.
- Stern BJ, Krimholz A, Johns C et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42: 909–917.
- James DG, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Proc R Soc Med* 1967; 60:1169–1170.
- Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph* 2005; 10:164–187.
- Jansen TLTA, Geusens PPMM. Sarcoidosis: joint, muscle and bone involvement. *European Respiratory Journal Monograph* 2005; 10:210–219.
- Irani SK, Dobbins WO. Hepatic granulomas: a review of 73 patients from one hospital and survey of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1:131–143.
- American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society(ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of sarcoidosis and Other granulomatous disease (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755.
- Kolek V et al. Sarkoidóza známé i neznámé, Avicenum 1998, str. 160–162.
- Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med* 2015; 3(10):813–822.
- Baughman R, Shipley R, Desai S, Drent M, Judson M, Costabel U et al. Changes in chest rentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest* 2009; 136:526–535.
- Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, Shigemitsu H, Barney JP, Culver DA, Hamzeh NY, Wijsenbeek MS, Albera C, Huizar I, Agarwal P, Brodmerkel C, Watt R, Barnathan ES. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 44:1296–1307.
- Belkhou A, Younsi R, El Bouchti I, El Hassani S. Rituximab as a treatment alternative in sarcoidosis. *Joint Bone Spine* 2008; 75(4):511–512.

Došlo: 22. 8. 2017

Adresa:
MUDr. Monika Žurková
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: moni.zurkova@seznam.cz

Kontroverzie farmakologickej liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy

R. Vyšehradský¹, R. Slivka²

¹Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin;

²Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy

SUMMARY

Controversies in the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Discussed in the review are practical issues regarding the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Particular attention is paid to recently approved antifibroproliferative therapy. Presented are results of recently published clinical trials focused on the efficacy and safety of antifibroproliferative therapy and meta-analyses focused on patient subpopulations or specific conditions of treatment. Based on these facts, the effort to cancel the indication limitation for mild and moderate IPF is supported. Early initiation of treatment is recommended, regardless of minimal clinical symptoms and/or functional deficit. From a medical point of view, it is considered appropriate to extend the indication criteria to cases of possible IPF. Although the future administration of combined antifibroproliferative treatment is not excluded, attention is drawn to problems associated with such an approach. The currently used rules for discontinuation of antifibroproliferative therapy due to disease progression are criticized. It is recommended to continue with antifibroproliferative therapy in acute exacerbation because no other treatment has been found to be beneficial in these events.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, antifibroproliferative therapy, nintedanib, pirfenidone

SÚHRN

Autori nastoľujú v tomto prehľade diskusiu o praktických problémoch týkajúcich sa farmakologickej liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF). Zvláštnu pozornosť venujú nedávno schválenej antifibroproliferatívnej liečbe. Argumentujú poznatkami z nedávno publikovaných klinických štúdií, zameraných na účinnosť a bezpečnosť antifibroproliferatívnej liečby, a z metaanalýz sústreďujúcich sa na subpopulácie pacientov či špecifické podmienky podávania liečby. Na základe týchto faktov podporujú úsilie o zrušenie limitácie indikácie na ľahkú a strednú IPF. Odporúčajú včasné zahájenie liečby bez ohľadu na minimálnu klinickú symptomatológiu či funkčný deficit. Z medicínskeho hľadiska považujú za vhodné rozšíriť indikačné kritériá aj na prípady možnej IPF. Aj keď nevyučujú budúce podávania kombinovanej antifibroproliferatívnej liečby, upozorňujú na úskalía takéhoto prístupu. Kriticky sa stavajú k aktuálne používaným kritériám pre ukončenie antifibroproliferatívnej liečby pre progresiu ochorenia. Pri akútnej exacerbácii odporúčajú pokračovať v antifibroproliferatívnej liečbe, nakoľko priaznivý účinok žiadnej inej liečby pri tejto udalosti nebol hodnoverne potvrdený.

Kľúčové slová: idiopatická pľúcna fibróza, liečba, antifibroproliferatívna liečba, nintedanib, pirfenidón

ÚVOD

V oblasti farmakoterapie idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) sme boli počas ostatných 7 rokov svedkami výrazného posunu od terapeutickéj skepsy, vyjadrenej v medzinárodných smerniciach pre diagnostiku a manažment IPF [23], po súčasný stav. Výsledky fázy III. klinického skúšania pirfenidónu a nintedanibu v exaktne dizajnovaných multicentrických štúdiách [15,19,26,27] na veľkých súbo- roch pacientov poskytli robustné dôkazy o účin-

nosti a bezpečnosti týchto liekov. Na základe týchto faktov bolo použitie pirfenidónu pre liečbu IPF schválené Európskou agentúrou pre lieky (EMA) vo februári 2011 [11] a Správou potravín a liečiv (FDA, USA) v októbri 2014 [13]. Použitie nintedanibu v rovnakej indikácii bolo schválené FDA v októbri 2014 [14] a EMA v januári 2015 [12]. Následne bola publikovaná aktualizácia medzinárodného odporúčania pre liečbu IPF [24], ktorá obsahovala „podmienečne pre“ použitie nintedanibu a pirfenidónu.

Napriek skutočnosti, že závery vyššie uvedených štúdií aj z nich prameniacich metaanalýz sú nepochybné, stále existuje množstvo nezodpovedaných otázok, týkajúcich sa farmakoterapie IPF. V tomto prehľade sme sa pokúsili prezentovať tie z nich, ktoré považujeme za najpálčivejšie, spolu so známymi skutočnosťami, ktoré by mohli naznačiť odpovede na ne.

Sú aktuálne kritériá pre indikáciu antifibroproliferatívnej liečby správne?

Predpis a následná úhrada antifibroproliferatívnej liečby z prostriedkov verejného zdravotného poistenia podlieha vo väčšine krajín, v ktorých sú oba lieky dostupné, zvláštnym úpravám. Na Slovensku majú oba lieky postavenie registrovaných, avšak nekategorizovaných liekov. Ich úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia podlieha individuálnemu schvaľovaniu zdravotnými poisťovňami. Majoritná štátna zdravotná poisťovňa vypracovala vo februári 2016 Usmernenie k úhrade finančne náročných liekov Ofev a Esbriet na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy. Uvedené usmernenie obsahuje pomerne podrobné indikačné, inklúzne a exklúzne kritériá. Podobná je prax v mnohých iných krajinách a indikačné kritériá obyčajne vychádzajú z inklúzných a exklúzných kritérií klinických skúšaní účinnosti a bezpečnosti týchto liekov: štúdií CAPACITY 004 a 006 [19], ASCEND [15], TOMORROW [26] a INPULSIS [27]. V praxi to znamená, že pre nintedanib platia napr. nasledovné inklúzne kritériá: úsilná vitálna kapacita (FVC) 50 % referenčnej hodnoty (RH) a difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľnatý (D_{LCO}) v rozpätí 30–79 % RH. Indikácia pirfenidónu je limitovaná hodnotami FVC 50–90 % RH a D_{LCO} 30–90 % RH. Nesmieme však zabudnúť, že tieto kritériá boli stanovené pre klinické skúšania v záujme testovania účinnosti a bezpečnosti liečby tak, aby selektovali čo najhomogénnejšiu skupinu pacientov s ľahkým a stredným stupňom ochorenia. Neznamená to, že by liečba nemohla byť úspešná u pacientov so závažnejším funkčným deficitom. V súčasnosti už máme k dispozícii údaje, ktoré potvrdzujú efektívnosť antifibroproliferatívnej liečby u pacientov s výraznou limitáciou pľúcnych funkcií [2,6,28]. Ani oficiálne schválenia EMA a FDA neuvádzajú funkčné limity pre indikáciu. Výnimkou je len schválenie pirfenidónu EMA [11], kde sa uvádza použitie pre ľahkú a strednú IPF. V súlade s uvedenými skutočnosťami, minulý rok publikovaný spoločný konsenzus severských krajín pripúšťa individuálne indikáciu u pacientov s FVC < 50 % RH [29]. Ďalšou arbitrárnou limitáciou indikácie v našich podmienkach je plánovaná transplantácia pľúc. Pri pomerne dlhých čakacích časoch by však mohla antifibroproliferatívna liečba pomôcť premostiť čakanie do realizácie transplantácie. Spomínaný konsenzus severských krajín [29] takto exklúzne kritérium neuvádza a nie je uvedené

ani v medzinárodnom konsenze o selekcii kandidátov na transplantáciu pľúc [31].

Kedy začať antifibroproliferatívnu liečbu?

Indikácia liečby s častým výskytom nežiaducich účinkov je vždy zodpovednou úlohou, pri ktorej sa indikujúci lekár snaží zvážiť pomer medzi potenciálnym benefitom z liečby, rizikom výskytu nežiaducich účinkov a ich možným dopadom na kvalitu života pacienta. Takže najmä v skupine pacientov s minimálnym funkčným deficitom a minimálnymi subjektívnymi ťažkosťami je istá uvážlivosť pri indikácii liečby s potenciálom mnohých nežiaducich účinkov pochopiteľná. Takýto rezervovaný postup pri indikácii u stabilizovaných pacientov je dokonca zakotvený v oficiálnom holandskom vyhlásení z roku 2014 [22]. V súčasnosti však už máme k dispozícii dôkazy o tom, že rýchlosť progresie IPF nezávisí na veľkosti iniciálneho funkčného deficitu [1,16] a tiež že pacienti s menším vstupným funkčným deficitom majú rovnaký [1,16], alebo dokonca väčší [7] benefit z liečby ako pacienti s vyšším stupňom závažnosti.

Máme liečiť aj pacientov s možnou IPF?

Už spomínané kritériá pre úhradu antifibroproliferatívnej liečby z prostriedkov verejného zdravotného poistenia jednoznačne obmedzujú indikáciu na pacientov s diagnózou definitívnej IPF. V situácii, kedy sa z limitovaných zdrojov nedarí pokryť liečbu pre všetkých indikovaných pacientov, nie je zrejme racionálne uvoľňovať indikačné kritériá. Post-hoc analýzou údajov štúdie INPULSIS však bol dokumentovaný rovnaký benefit z liečby u pacientov s možnou IPF ako u pacientov s definitívnou IPF [25].

Použitie v liečbe kombináciu liekov?

Aktuálne kritériá pre úhradu antifibroproliferatívnej liečby z prostriedkov verejného zdravotného poistenia dávajú jasnú odpoveď na otázku o kombinácii pirfenidónu s nintedanibom. Neumožňujú previesť pacienta na alternatívny z dostupných liekov ani v prípade ukončenia liečby jedným z nich, nieto liečbu kombinovanú. Môžeme aspoň v teoretickej rovine uvažovať o budúcich možných trendoch. Logicky, kombinácia dvoch potentných liekov s rôznym mechanizmom účinku dáva predpoklady pre posilnenie výsledného efektu. Priaznivá kazuistická skúsenosť už bola publikovaná [10]. Otvára sa tým aj možnosť zníženia dávky jednotlivých liekov s cieľom redukcii výskytu a závažnosti nežiaducich účinkov. Na druhej strane, pri zachovaní štandardného dávkovania treba počítať skôr s možnosťou kumulácie či potenciácie nežiaducich účinkov a s ťažko predpovedateľnými interakciami. Výsledok len 1-mesačného sledovania simultánnej liečby naznačuje oprávnenosť takýchto

obáv, keďže dokumentoval zníženie plazmatickej koncentrácie nintedanibu a jeho metabolitov pri súčasnom podávaní pirfenidónu [20].

Mohli by sme tiež uvažovať o kombinácii jedného z antifibroproliferatívnych liekov s inými liekmi, ktoré boli či sú skúšané v liečbe IPF. N-acetylcysteín ako zberač reaktívnych molekúl a liek s možným priaznivým efektom minimálne v určitej subpopulácii IPF by hypoteticky mohol zmierňovať nežiaduce účinky antifibroproliferatívnej liečby. Reálna skúsenosť s kombináciou N-acetylcysteín + pirfenidón však potvrdila paradoxne výraznejší pokles FVC [4]. Akékoľvek zlepšenie vývoja FVC či prežitia absentovalo tiež pri pridaní blokátorov protónovej pumpy k pirfenidónu [17].

Kedy ukončiť antifibroproliferatívnu liečbu?

Na Slovensku (aj v iných krajinách) sa uhrádza pokračujúca antifibroproliferatívna liečba z prostriedkov verejného zdravotného poistenia len ak v priebehu podávania nedôjde k významnej progresii ochorenia. Tá je definovaná ako pokles FVC $\geq 10\%$ absolútnej hodnoty a pokles $D_{LCO} \geq 15\%$ absolútnej hodnoty oproti hodnote pred 6 mesiacmi, a to počas 3 po sebe nasledujúcich 6-mesačných intervalov. Odôvodnenie ukončenia liečby tým, že významný pokles pľúcnych funkcií znamená neúčinnosť liečby, má istú prvoplánovú logiku. Vzápätí sa však musíme zamyslieť nad tým, aká by bola dynamika funkčných parametrov, keby sme antifibroproliferatívnu liečbu nepodávali. Nebol by pokles ešte významne vyšší? Analýzou údajov účastníkov štúdií CAPACITY a ASCEND bolo dokázané, že aj pacienti s významným poklesom FVC na liečbe pirfenidónom profitovali z jeho pokračujúceho podávania [18]. Progresívnejší konsenzus severských krajín [29] neuvádza kritériá pre ukončenie liečby na základe nepriaznivej dynamiky pľúcnych funkcií.

Ako manažovať akútnu exacerbáciu?

Ďalšia z páličivých otázok o IPF, na ktorú v súčasnosti nedokážeme poskytnúť odpoveď, ktorá by bola podporená validnými dôkazmi. Viacerí autori dodnes obhajujú podávanie systémovej kortikoterapie vrátane vysokých dávok či bolusov [3,9] s argumentáciou zlepšenia prognózy. Absentujú však randomizované štúdie, ktoré by účinnosť takéhoto postupu jasne dokázali. Naopak, existujú údaje, ktoré ukazujú, že podávanie imunopresívnej liečby pred akútnou exacerbáciou zhoršuje jej prognózu [21]. Čo ak dôjde k akútnej exacerbácii počas podávania antifibroproliferatívnej liečby? Z analýzy údajov štúdií INPULSIS s istotou vieme, že nintedanib znižuje riziko vzniku akútnej exacerbácie [5]. Dokáže však antifibroproliferatívna liečba priaznivo ovplyvniť priebeh akútnej exacerbácie? Zatiaľ bola publikovaná len kazuistická skúsenosť s priaznivým výsledkom podávania nintedanibu

pre akútnu exacerbáciu IPF [30]. Retrospektívna štúdia japonských autorov dokumentovala signifikantne lepšie 3-mesačné prežitie po akútnej exacerbácii u pacientov liečených pirfenidónom v porovnaní s pacientmi bez tejto liečby [9]. Oproti tomu údaje zo štúdie INPULSIS nepotvrdili významný vplyv podávania nintedanibu na prežitie po akútnej exacerbácii [5]. Z iných pokusov o terapeutické ovplyvnenie akútnej exacerbácie je hodné povšimnutia použitie hemoperfúzie cez kolónu s polymyxínom-B. Táto liečba sa využíva na elimináciu endotoxínov pri sepe. Pri akútnej exacerbácii IPF významne zlepšila efektívnosť výmeny plynov v pľúcach, avšak celková prognóza pacientov ostala touto liečbou neovplyvnená [8].

ZÁVER

Náš náhľad na prezentované fakty by sme mohli zhrnúť nasledovne:

- Je žiadúce, aby sa v budúcnosti rozšírili možnosti indikácie antifibroproliferatívnej liečby aj na prípady so závažným funkčným deficitom.
- Antifibroproliferatívna liečba by mala byť indikovaná od stanovenia diagnózy, aj v prípadoch s minimálnym funkčným deficitom a bez výraznejších klinických ťažkostí.
- Bolo by vhodné, keby sa v budúcnosti rozšírila možnosť indikácie liečby aj na prípady „možnej IPF“.
- Použitie kombinácie jednotlivých antifibroproliferatívnych liekov v danom stupni poznania nie je spoľahlivo otestované, v budúcnosti sa však nedá vylúčiť.
- Je potrebné vytvoriť tlak na platcov zdravotnej starostlivosti, aby revidovali kritériá na ukončenie antifibroproliferatívnej liečby pre progresiu ochorenia.
- Akútna exacerbácia nie je dôvodom pre ukončenie antifibroproliferatívnej liečby. V súčasnosti absentujú presvedčivé dôkazy pre účinnosť akejkoľvek inej farmakologickej liečby akútnej exacerbácie IPF.

LITERATÚRA

1. Albera C, Costabel U, Fagan EA et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48(3): 843–851.
2. Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. *Ann Thorac Med* 2015; 10(1):38–43.
3. Arai T, Tachibana K, Sugimoto C et al. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*. 2017. [elektronická publikácia pred tlačou].

4. Behr J, Bendstrup E, Crestani B et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(6):445–453.
5. Collard HR, Richeldi L, Kim DS et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49(5):1601339.
6. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(2):178–185.
7. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2014; 23(131):106–110.
8. Furusawa H, Sugiura M, Mitaka C, Inase N. Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre treatment for acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology*. 2017. [elektronická publikácia pred tlačou]
9. Furuya K, Sakamoto S, Shimizu H et al. Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respir Med* 2017; 126:93–99.
10. Hagemeyer L, Treml M, Priegnitz C, Randerath WJ. Successful Concomitant Therapy with Pirfenidone and Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report. *Respiration* 2016; 91(4):327–332.
11. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
12. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=208780>.
14. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=205832>.
15. King TE Jr, 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(22):2083–2092.
16. Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72(4):340–346.
17. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration*. 2017; 93(6):415–423.
18. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71(5):429–435.
19. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779):1760–1769.
20. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(5):1382–1392.
21. Papiris SA, Kagouridis K, Kolilekas L et al. Survival in Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC Pulm Med* 2015; 15:162.
22. Position paper diagnostiek en behandeling van Idiopathische Pulmonale Fibrose. Dostupné na internete: www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/overige-relevante-documenten/Overige%20relevante%20documenten/Position-paper-Idiopathische-Pulmonale-Fibrose%20Januari%202014.pdf
23. 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(6):788–824.
24. 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.
25. 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(1):78–85.
26. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365(12):1079–1087.
27. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22):2071–2082.
28. Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y et al. Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2013; 52(22):2495–2501.
29. Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med* 2017; 281(2):149–166.
30. Tomioka H, Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Case Rep* 2017; 5(2):e00215.
31. Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(1):1–15.

Došlo: 28. 7. 2017

Adresa:

Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

Klinika pneumológie a ftizeológie

Jesseniova LF UK v Martine a UN Martin

Kollárova 2

036 59 Martin

Slovenská republika

e-mail: Robert.Vysehradsky@jfmed.uniba.sk

Dopad ovplyvniteľných a neovplyvniteľných faktorov na kontrolu bronchiálnej astmy v klinickej praxi

I. Téглаšová¹, Š. Laššán², Z. Krištúfková¹, P. Krištúfek²

¹Fakulta verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave;

²Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice v Bratislave

SUMMARY

Impact of modifiable and non-modifiable factors on bronchial asthma control in clinical practice

The main goals of asthma management are to control its symptoms and reduce the future risks. The multicenter prospective 3-month real-life study evaluated the effectiveness of bronchial asthma control in patients visiting pulmonology and allergology centers in Slovakia. The study comprised 494 adult asthmatics over 18 years of age who did not meet the criteria for fully controlled asthma despite regular treatment administered for ≥ 3 months before the study. In the prospective study, they were started on fixed combination therapy with fluticasone propionate/salmeterol xinafoate in a dry-powder inhaler. Data on control were obtained from questionnaires compiled for specialists and a standardized patient questionnaire (Asthma Control Test) used before the initiation of therapy and at three-month intervals. The presence of inhaled allergy was found to increase the effectiveness of asthma control; higher age (≥ 40 years), concurrent chronic bronchitis or COPD and smoking were found to have negative effects. The study showed that in common clinical practice in Slovakia, considerable improvement of asthma control may be achieved in most patients after a relatively short time. After a 2-month follow-up, the number of individuals with well-controlled asthma was statistically significantly higher, independent of comorbidities and age.

Keywords: asthma, risk factors, standardized questionnaire

SÚHRN

Hlavnými cieľmi manažmentu astmy je kontrola symptómov ochorenia a redukcia budúcich rizík. V multicentrickej prospektívnej 3-mesačnej "real-life" štúdiu sme hodnotili účinnosť kontroly prieduškovkej astmy u pacientov v pneumologických a alergologických ambulanciách na Slovensku. Sledovali sme 494 dospelých pacientov starších ako 18 rokov, ktorí nespĺňali kritériá úplnej kontroly astmy napriek pravidelnej liečbe, ktorú užívali v období ≥ 3 mesiacov pred vstupom do štúdie. V prospektívnej fáze bola nasadená liečba fixnou kombináciou flutikazón propionát – salmeterol xinafoát v práškovom inhalátore. Údaje o kontrole sme získali z dotazníkov zostavených pre lekárov-spezialistov a pomocou štandardizovaného dotazníka pre pacientov (Asthma Control Test) pred nasadením liečby a počas troch mesačných kontrol. Zistili sme, že prítomnosť inhalačnej alergie zvyšuje účinnosť kontroly astmy, negatívny vplyv má vyšší vek (vek ≥ 40 rokov), súčasný výskyt chronickej bronchitídy, alebo CHOCHP a fajčenie. V našej štúdiu sme preukázali, že v podmienkach bežnej klinickej praxe na Slovensku možno už po pomerne krátkej dobe dosiahnuť významné zlepšenie kontroly ochorenia u väčšiny astmatikov. Po 2. mesiaci kontroly sa počet osôb s dobre kontrolovanou astmou štatisticky vysoko významne zvýšil nezávisle od komorbidít a od veku.

Kľúčové slová: astma, rizikové faktory, štandardizovaný dotazník

ÚVOD

Skúsenosti z bežnej praxe poukazujú na rozpor medzi výsledkami randomizovaných klinických štúdií a realitou, ktorá ukazuje, že stupňovitá liečba astmy podľa súčasných národných i medzinárodných odporúčaní nie je u väčšiny pacientov

úspešná. Prieskumy neselektovanej populácie astmatikov dokumentujú všeobecne vysokú frekvenciu symptómov a limitáciu aktivít [1–5], pričom pacienti majú všeobecnú tendenciu stupeň kontroly svojej astmy nadhodnocovať [6]. Tieto nenaplnené potreby v každodennej praxi sú motiváciou ku snahám o ich odstránenie. Popri správnej voľbe

farmák a liečbe komorbidít zohráva pri dosahovaní kontroly astmy kľúčovú úlohu edukácia pacientov, zameraná na úpravu životného štýlu a zlepšenie adherencie k celkovému manažmentu ochorenia [7].

Základným kameňom farmakologickej liečby astmy sú inhalačné kortikoidy (ICS), ktoré sú v pozícii kontrolóra určené na pravidelnú liečbu všetkých symptomatických astmatikov [2]. Existuje však veľká skupina pacientov, ktorí vyžadujú na dosiahnutie kontroly astmy prídanie dlhodobo pôsobiaceho β_2 -sympatomimetika (LABA) k ICS [8,9]. Pomocou pravidelnej liečby fixnou kombináciou ICS/LABA, intervencie zameranej na správnu inhalačnú techniku a zlepšenie adherencie sme na základe 3-mesačnej prospektívnej štúdie zisťovali, ako ovplyvniteľné a neovplyvniteľné rizikové faktory ovplyvňujú kontrolu astmy u iniciálne nekontrolovanej astmy.

MATERIÁL A METÓDY

Pacienti

Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti (≥ 18 rokov) s diagnózou bronchiálnej astmy (≥ 6 mesiacov) stanovenej v súlade so slovenskými a národnými smernicami pre manažment ochorenia [1]. Podmienkou zaradenia bolo, aby pacienti napriek pravidelnej liečbe, ktorú užívali v období ≥ 3 mesiacov pred vstupom do štúdie, nespĺňali kritériá úplnej kontroly astmy.

Kritériá úplnej kontroly astmy uvádzame v tabuľke 1. Jedná sa o kombinovaný ukazovateľ vychádzajúci zo stanovenia pľúcnych funkcií spirometricky, návštevnosti symptómov, spotreby záchranej liečby, výskytu exacerbácií a skóre v Asthma Control TestTM (ACT) [10]. Zaznamenané údaje sa v prípade exacerbácií vzťahovali na obdobie ostatných 3 mesiacov a v prípade záchranej liečby na ostatný týždeň pred vstupnou návštevou. Štúdia bola schválená lokálnou etickou komisiou a pacienti pri vstupe do štúdie podpísali informovaný súhlas. Všetky úkony súvisiace so štúdiou boli vykonané v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Tabuľka 1: Kritériá úplnej kontroly astmy

Charakteristika	Úplne kontrolovaná astma
Denné príznaky	žiadne
Limitácia činnosti	žiadna
Nočné príznaky/ prebudenia	žiadne
Potreba uvoľňovača/ záchranej liečby	žiadna
Pľúcne funkcie (FEV ₁)	v medziach normy
Exacerbácie	žiadne
Skóre ACT	25

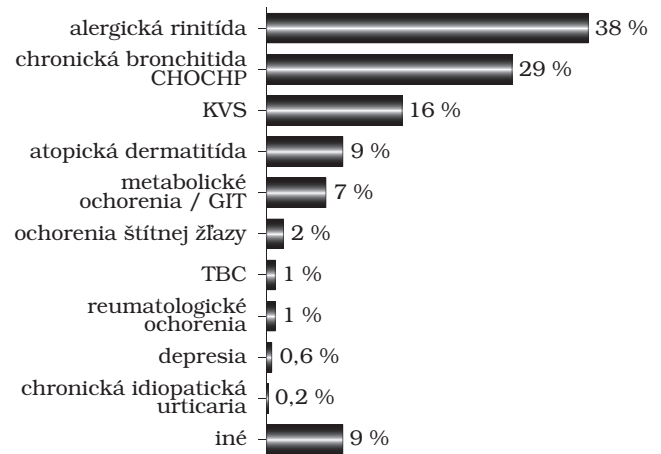
ACT = Asthma Control Test [10]

Dizajn štúdie a intervencie

Jednalo sa o multicentrickú, 3-mesačnú prospektívnu „real-life“ štúdiu. Zúčastnilo sa na nej spolu 40 vybraných ambulantných centier v odboroch klinická imunológia a alergológia a pneumológia a fizeológia v Slovenskej republike. Cieľom bolo, aby štúdia odzrkadľovala čo najvernejšie podmienky bežnej klinickej praxe v starostlivosti o pacientov s bronchiálnou astmou.

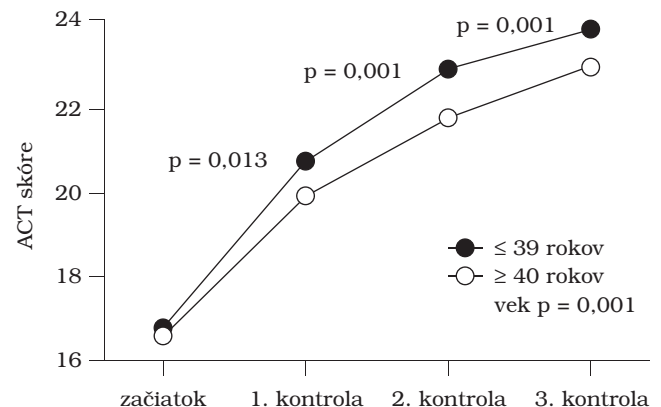
Ak pacient pri vstupe nespĺňal kritérium úplnej kontroly astmy (tabuľka 1), bola v prospektívnej fáze nasadená liečba fixnou kombináciou flutikazón-propionát a salmeterol-xinafoát v práškovom inhalátore (DiskusTM). Iniciálne dávkovanie, ako aj úpravu dávkovania na jednotlivých protokolom predpísaných návštevách, určoval príslušný lekár podľa svojho klinického úsudku. Pred začiatkom liečby boli pacienti

Graf 1: Komorbidity u pacientov v súbore



CHOPC = chronická obštrukčná choroba pľúc, KVS = kardiovaskulárne ochorenia, GIT = ochorenia gastrointestinálneho traktu, TBC = tuberkulóza

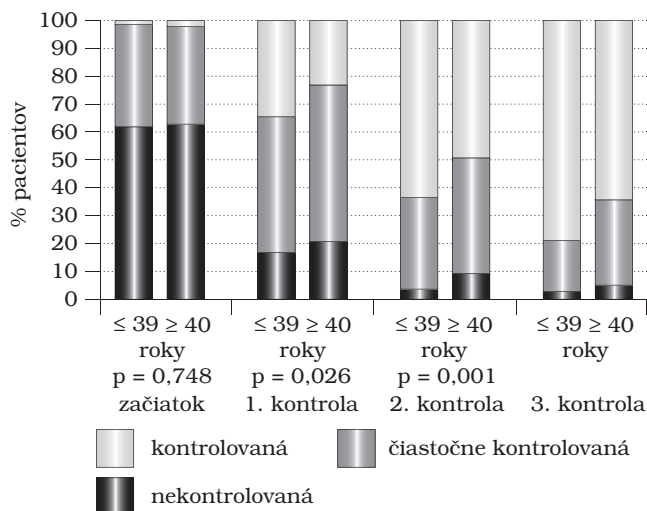
Graf 2: Vývoj skóre Asthma Control TestuTM (ACT) počas sledovaného obdobia, v závislosti od veku



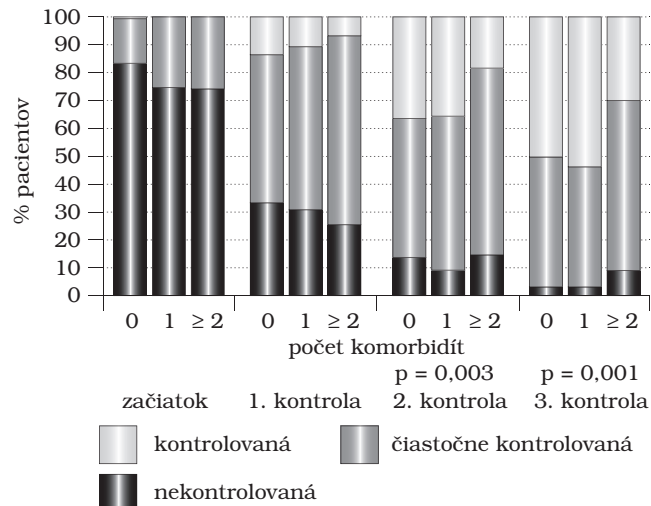
Tabuľka 2: Demografické charakteristiky pacientov

Charakteristika	Počet pacientov
Pohlavie (% zo súboru)	
muž	238 (48 %)
žena	256 (52 %)
Priemerný vek v rokoch (SD; medián)	
celý súbor	39 (16; 37)
muži	37,9 (16,5; 37)
ženy	40,1 (15,9; 37,5)
Priemerný vek v čase diagnostikovania astmy v rokoch (SD; medián)	
celý súbor	32,5 (16,6; 31)
muži	31,8 (17,1; 29)
ženy	33,2 (16,2; 32)
Priemerná dĺžka trvania ochorenia v rokoch (SD; medián)	
celý súbor	6,3 (7,3; 4)
muži	6,0 (6,5; 4)
ženy	6,6 (7,9; 4)
Aktívni fajčiari (% zo súboru)	72 (14,6 %)
Výskyt bronchiálnej astmy v rodinnej anamnéze (% zo súboru)	256 (51,8 %)
Výskyt alergií v anamnéze (% zo súboru)	
inhalačné alergény	165 (33,4 %)
lieky a liečivé prípravky	58 (11,7 %)
potraviny	37 (7,5 %)
uštipnutie hmyzom	5 (1 %)
Prítomnosť denných symptómov na začiatku sledovania (%)	459 (93 %)
Prítomnosť nočných symptómov na začiatku sledovania (%)	401 (81 %)
Limitácia denných aktivít (%)	330 (67 %)
Funkčné vyšetrenie pľúc na začiatku sledovania (%)	
bez ventilačnej poruchy	105 (21 %)
obštrukčná ventilačná porucha ľahkého stupňa	184 (37 %)
obštrukčná ventilačná porucha stredne ťažkého stupňa	156 (32 %)
obštrukčná ventilačná porucha ťažkého stupňa	31 (6 %)
kombinovaná ventilačná porucha	18 (4 %)

Graf 3: Vývoj kontroly astmy (kritériá GINA) počas sledovaného obdobia, v závislosti od veku



Graf 4: Vývoj kontroly astmy (kritériá GINA) počas sledovaného obdobia, v závislosti od počtu komorbidít (bez komorbidít n = 111; s jednou komorbidiťou n = 245; s dvomi komorbidiťami n = 138)



dôkladne poučení lekárom a/alebo vyškolenou zdravotnou sestrou o zásadách správnej inhalačnej techniky, s dôrazom na použitý inhalačný systém a dôležitosť pravidelnej liečby.

V rámci 3-mesačného obdobia sme sledovali pacientov pred nasadením liečby (počiatočný stav) a počas troch kontrol (prvá, druhá a tretia kontrola v mesačných intervaloch). Údaje sme čerpali z vyplnených klinických dotazníkov zostavených pre lekárov-spezialistov a štandardizovaného dotazníka pre pacientov (ACT) [10]. Za neovplyvniteľné rizikové faktory vo vzťahu ku kontrole astmy sme považovali pohlavie, vek a komorbiditu a za ovplyvniteľný rizikový faktor sa považovalo fajčenie.

Stupeň kontroly astmy sme hodnotili na základe štandardizovaného dotazníka ACT [10], ktorý sme doplnili o spirometrické vyšetrenie a klinické hodnotenie kontroly podľa kritérií iniciatívy GINA [2]. Podľa skóre ACT [10] sme rozhodli, či je astma úplne (25 bodov), čiastočne kontrolovaná (20 až 24 bodov), alebo nekontrolovaná (menej ako 20 bodov).

Štatistické metódy

Diskrétné (kvalitatívne) premenné sú uvedené pomocou absolútnej a relatívnej početnosti (n, %), spojité (kvantitatívne) premenné pomocou aritmetického priemeru a štandardnej odchýlky (SD). Významnosť rozdielom medzi sledovanými skupinami bola testovaná pomocou t-testu, analýzy rozptylu, alebo Chi-kvadrát testu nezávislosti podľa druhu premennej a počtu porovnávaných skupín. Závislosť kvalitatívnych premenných bola meraná Spearmanovým koeficientom korelácie, doplnený bol aj príslušný test významnosti koeficientu. Multivariantnou logistickou regresiou bol vypočítaný pomer šancí (Odds ratio - OR), doplnený 95% intervalom spoľahlivosti (95% CI) a testom významnosti, pre vybrané parametre. Za hladinu významnosti bola zvolená hranica $\alpha = 0,05$.

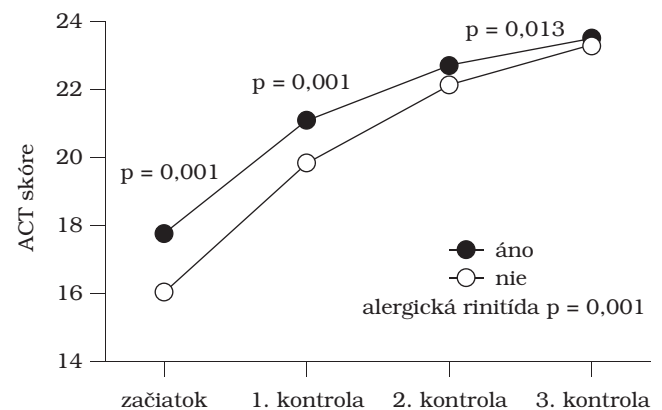
VÝSLEDKY

Do sledovania bolo zaradených 494 pacientov trpiacich astmou s približne rovnakým zastúpením mužov a žien (tabuľka 2). Nepozorovali sme významný rozdiel medzi vekom mužov a žien ($p = 0,148$). V súbore boli pacienti, ktorým bola astma diagnostikovaná v detstve, ale aj takí, ktorým astmu diagnostikovali vo veku 80 rokov. Pacienti sa na astmu rôzne dlho liečili od stanovenia diagnózy astmy, pričom maximum predstavovalo 50 rokov. Medzi mužmi a ženami nebol významný rozdiel vo veku pri stanovení diagnózy ani v trvaní ochorenia ($p = 0,379$, resp. $p = 0,418$). Viac ako polovica pacientov (52 %) mala z hľadiska výskytu astmy pozitívnu rodinnú anamnézu. Jednalo sa predovšetkým o mladších pacientov a s vekom ich podiel klesal ($\rho = -0,197$, $p < 0,001$). V našom súbore bolo 15 % aktívnych fajčiarov, bez rozdielu v zastúpení medzi pohlaviami ($p = 0,271$). S rastúcim vekom pacienta sme pozorovali zvyšujúci sa podiel fajčiarov ($\rho = 0,101$; $p = 0,028$).

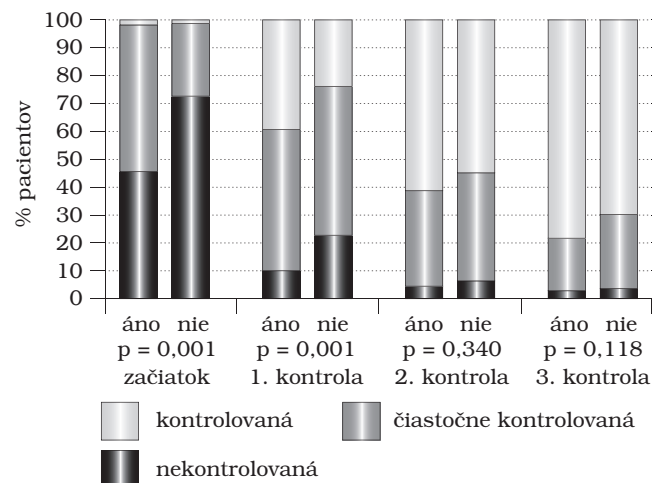
Výsledky liečby sa prejavili vo všetkých sledovaných ukazovateľoch, ktorými boli výskyt denných a nočných symptómov, obmedzenie bežných čin-

ností, spotreba záchrannej liečby, exacerbácie, spirometrický nález a skóre ACT. Na konci 3-mesačného sledovania klesol podiel pacientov udávajúcich denné symptómy z 93 % na 23 %, nočné symptómy z 81 % na 10 %, obmedzenie pri bežných činnostiach zo 67 % na 5 %, spotrebu záchrannej liečby ≥ 2 krát týždenne zo 62 % na 8 %. Súčasne sme pozorovali zlepšenie pľúcnych funkcií (nárast podielu pacientov bez ventilačnej poruchy zo 17 % na 83 %) a nárast priemerného skóre ACT (zo 16,7 na 23,8). Až 55 % pacientov dosiahlo v skóre ACT maximálnu hodnotu 25 a len u 2 % bolo skóre na výstupnej návšteve menšie ako 20.

Graf 5: Vývoj skóre ACT v súbore pacientov počas sledovaného obdobia v závislosti od sprievodnej diagnózy alergickej rinitídy

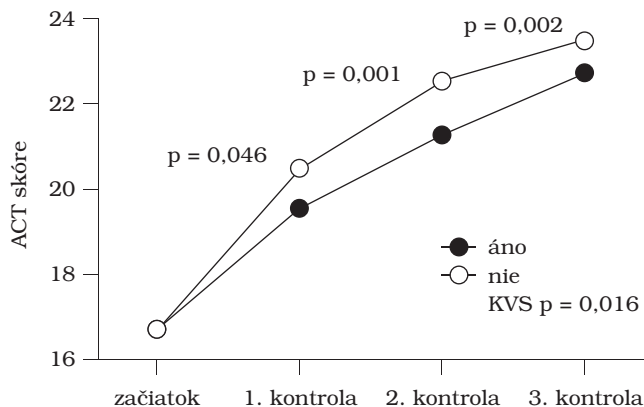


Graf 6: Vývoj kontroly astmy (kritériá GINA) počas sledovaného obdobia v závislosti od sprievodnej diagnózy alergickej rinitídy (s alergickou rinitídou n = 184; bez alergickej rinitídy n = 307)

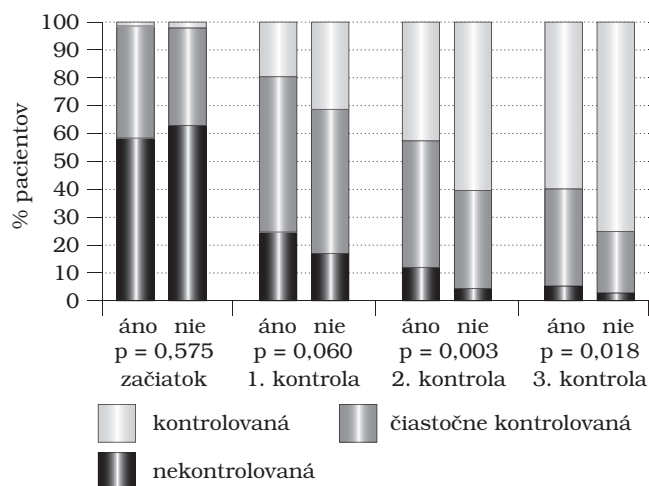


Spomedzi komorbidít sme sledovali 10 ochorení: alergická rinitída, chronická bronchitída, resp. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), kardiovaskulárne ochorenia, atopická dermatitída, gastrointestinálne a metabolické ochorenia, ochorenia štítnej žľazy, reumatologické ochorenia, depresia a chronická idiopatická urtikária. Pacienti v súbore trpeli v priemere aspoň na 1 sprievodné ochorenie. Bez udávanej komorbidity bolo 27 %, s jednou komorbiditou 49 %, s dvoma 21 %, s tromi 4 % pacientov a dvaja pacienti trpeli štyrmi komorbiditami. Najčastejšie sa vyskytovala alergická

Graf 7: Vývoj skóre ACT v súbore pacientov počas sledovaného obdobia v závislosti od sprievodnej diagnózy srdcovocievnych ochorení



Graf 8: Vývoj kontroly astmy (kritériá GINA) počas sledovaného obdobia v závislosti od sprievodnej diagnózy srdcovocievnych ochorení (so srdcovocievnyimi ochoreniami n = 77; bez srdcovocievnych ochorení n = 414)



rinitída (38 %) a chronická bronchitída, resp. CHOCHP (29 %) (graf 1).

V rámci dopadu ovplyvniteľných a neovplyvniteľných faktorov na dosiahnutie kontroly astmy sme pri hodnotení na základe dotazníka ACT [10] a pri objektívnom hodnotení podľa kritérií GINA [2] nezistili rozdiel medzi pohlaviami. Preukázali sme, že v mladších vekových skupinách (≤ 39 rokov) je pravdepodobnosť dosiahnutia kontroly astmy vyššia než u starších pacientov, čo vyplynulo z hodnotenia pomocou dotazníka ACT [10] i hodnotenia podľa kritérií GINA [2] ($p = 0,001$; respektíve $p < 0,05$) (graf 2, graf 3). Prítomnosť komorbidít mala v našom súbore dopad na rýchlosť a úspešnosť dosiahnutia kontroly astmy. Pacienti bez komorbidít vykazovali lepšie liečebné výsledky než pacienti s jednou či viacerými komorbiditami (graf 4; $p < 0,05$). Navyše, zriedkavejšie sa u nich vyskytovali denné aj nočné symptómy, obmedzenie bežných činností a zriedkavejšie používali záchrannú liečbu.

Spomedzi sledovaných sprievodných ochorení štatisticky vývoj skóre ACT [10] významne ovplyvnila alergická rinitída ($p < 0,01$), srdcovocievne ochorenia ($p = 0,016$) a chronická bronchitída, resp. CHOCHP ($p < 0,05$). Pri hodnotení kontroly astmy na základe kritérií GINA [2] sa rozdiely opäť prejavili pri alergickej rinitíde ($p < 0,001$) a pri srdcovocievnych ochoreniach ($p < 0,05$).

Hoci mali pacienti s alergickou rinitídou už na začiatku liečby vyššie hodnoty ACT skóre ako pacienti bez rinitídy, počas ďalšieho sledovania sa tieto rozdiely postupne zmenšovali. Na konci sledovaného obdobia už nebol prakticky žiadny rozdiel v ACT skóre medzi týmito dvoma skupinami (graf 5). Pri hodnotení kontroly na základe kritérií GINA [2] boli dokonca na prvej a druhej kontrole pacienti s alergickou rinitídou, ďalší vývoj bol podobný ako v prípade skóre ACT (graf 6).

Na začiatku sledovania nebol rozdiel v ACT skóre medzi pacientmi so srdcovocievnyimi ochoreniami a bez nich (t.j. nekontrolovaná astma v oboch skupinách). Pri cielej intervencii v rámci protokolu štúdie došlo v ďalšom priebehu k štatisticky významne väčšiemu nárastu ACT skóre u pacientov bez srdcovocievnych ochorení (graf 7). Pri hodnotení kontroly na základe kritérií GINA [2] pacienti bez srdcovocievnych ochorení tiež lepšie reagovali na liečbu (graf 8).

Podobne ako v predchádzajúcom prípade, pri vstupe sme nepozorovali rozdiel v ACT skóre medzi pacientmi s chronickou bronchitídou, resp. CHOCHP a bez nej. Pri ďalších kontrolách však skóre ACT štatisticky významne narastalo u pacientov bez tejto komorbidity (graf 9). Je zaujímavé, že pri hodnotení kontroly astmy podľa kritérií GINA [2] sa rozdiely medzi pacientmi s chronickou bronchitídou, resp. CHOCHP a bez nej neprejavili.

Fajčenie je univerzálny rizikový faktor nielen pre vznik, ale aj pre ťažký klinický priebeh respiračných ochorení. Aj v našom sledovaní vykazovali

fajčiari o niečo horšie výsledky pri liečbe astmy pri hodnotení kontroly podľa kritérií GINA [2] (graf 10), častejšie sa u nich vyskytovali denné symptómy, častejšie mali obmedzené bežné aktivity, častejšie používali uvoľňovač a mali vyšší výskyt exacerbácií.

Pri viacrozmernej logistickej regresii na základe hodnotenia účinnosti liečby astmy štandardizovaným dotazníkom ACTTM mali najsilnejší vplyv na kontrolu astmy: vek ($p = 0,008$) a sprievodná chronická bronchitída, resp. CHOCHP ($p = 0,001$). Vyšší vek (≥ 40 rokov) má na dosiahnutie a udržanie kontroly astmy negatívny dopad a rovnako aj chronická bronchitída, resp. CHOCHP (graf 11). Kontrolu astmy podľa kritérií GINA [2] zo všetkých faktorov štatisticky významne ovplyvnili vyšší vek (≥ 40 rokov; $p = 0,002$), fajčenie ($p = 0,026$) a inhalčné alergény ($p = 0,026$). Zatiaľ čo vek ≥ 40 rokov a aktívne fajčenie pravdepodobnosť dosiahnutia kontroly zhoršovali, alergické pozadie astmy terapeutické vyhliadky zlepšovalo.

DISKUSIA

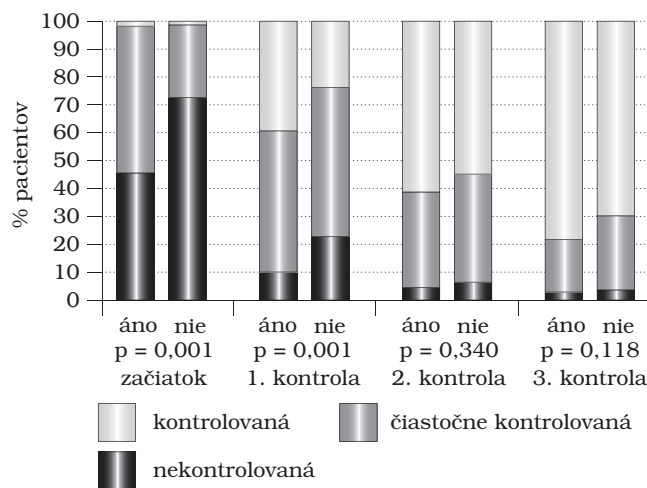
Napriek rezervám v manažmente pacientov s bronchiálnou astmou máme v bežnej klinickej praxi možnosti na zlepšenie výsledkov liečby. Intervencia v súlade s platnými odporúčaniami v kombinácii s edukáciou a dôrazom na zlepšenie adherencie viedla k signifikantnému zlepšeniu stupňa kontroly astmy už po 3 mesiacoch. Výsledky liečby sa prejavili aj vo výskyte denných a nočných symptómov, obmedzení bežných činností, v spotrebe záchranej liečby, v zlepšení spirometrických ukazovateľov a v skóre ACT.

V našej štúdii sme zvolili kombináciu farmakologického a nefarmakologického prístupu s cieľom dosiahnuť zlepšenie kontroly astmy u bežnej, neselektovanej populácie ambulantných pacientov s nedostatočnou kontrolou astmy. Na základe aktuálnych smerníc GINA je lieková skupina fixnou kombináciou inhalačných kortikoidov (ICS) a dlho účinkujúcich beta-sympatikomimetik (LABA) u tejto skupiny pacientov liečbou voľby od 3 stupňa [2]. Napríklad, v 1-ročnej randomizovanej klinickej štúdii GOAL už v úvodnej, tzv. eskalačnej fáze dosiahlo úplnú kontrolu (v závislosti od liečby a dávkovania ICS pred vstupom do štúdie) až 42 % a dobrú kontrolu 71 % pacientov liečených ICS/LABA. Pri pokračovaní v dlhodobej pravidelnej liečbe v ďalšom priebehu narástol podiel pacientov s dobre kontrolovaným ochorením až na 78 % [3]. Napriek rozdielom v dizajne štúdie GOAL a nášho sledovania, sú výsledky v kontexte dosiahnutia, respektíve zlepšenia stupňa kontroly analogické. Z pohľadu lekára-klinika je ďalej dôležité, že reálne môžeme dosiahnuť dobrú kontrolu ochorenia u väčšiny pacientov už po 3 mesiacoch pravidelnej liečby ICS/LABA [11, 12].

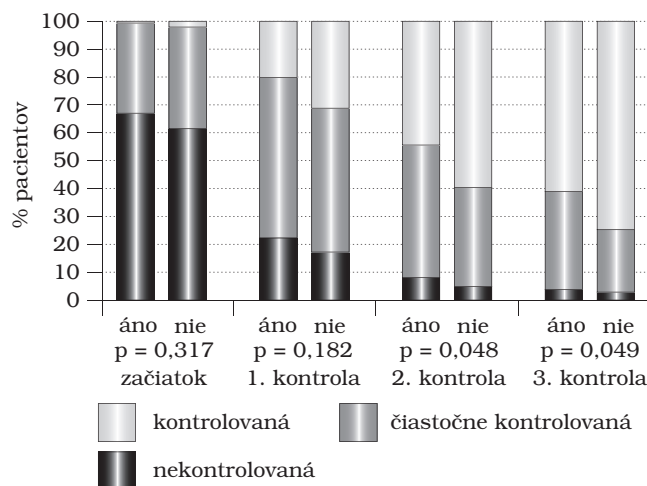
Jednou z kľúčových príčin zlyhania pri dosahovaní cieľov manažmentu astmy je nedostatočná

spolupráca pri liečbe. U astmatikov je nižšia než pri iných chronických ochoreniach a varíruje medzi 28 a 43 %. Dodržiavanie terapeutického plánu (adherenciu) možno u astmatikov zvýšiť aj prostredníctvom pravidelných návštev u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti [13]. Ako ukázala prospektívna fáza observačnej štúdie PRISMA, k zlepšeniu kontroly astmy jednoznačne prispel popri farmakologickej liečbe aj pravidelný monitoring, zahŕňajúci ambulantné kontroly. Počas 1-ročného obdobia sa úplnú kontrolu astmy (ACT skóre 25) podarilo dosiahnuť u 22,2 % a dobrú

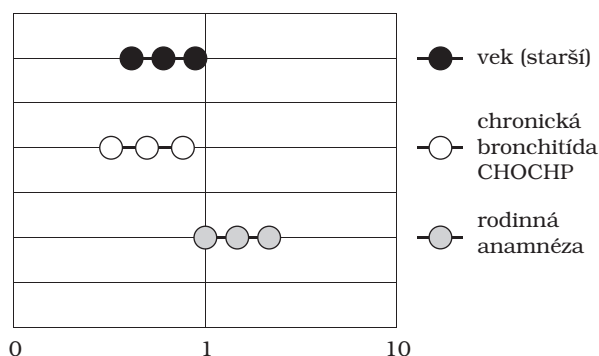
Graf 9: Vývoj skóre ACT v súbore pacientov počas sledovaného obdobia v závislosti od sprievodnej diagnózy chronickej bronchitídy/CHOCHP



Graf 10: Vývoj kontroly astmy (kritériá GINA) počas sledovaného obdobia v závislosti od fajčiarskeho statusu (fajčiari n = 72; nefajčiari n = 419)



Graf 11: Dopad vybraných faktorov na kontrolu astmy podľa dotazníka ACTTM pri viacrozmernej logistickej regresii: Odds Ratio (OR) s 95% intervalom spoľahlivosti



kontrolu u 58,7 % pacientov, čo je hodnota blížiac sa podielu pacientov s ACT skóre ≥ 20 v našej štúdii [14]. Predpokladáme, že významný podiel na našom úspechu v manažmente astmatikov mali aj návštevy predpísané protokolom a motivácia pacienta k čo najvyššej adherencii. Jedným z najčastejších dôvodov nedosiahnutej kontroly astmy je nesprávne používanie inhalátora [15], preto sme nácvik inhalačnej techniky zaradili do programu návštev v rámci protokolu našej štúdie.

V rámci nášho sledovania sme sa zamerali aj na ďalšie faktory potenciálne vplyvajúce na úspešnosť liečby astmy. Kým naša štúdia nepreukázala štatistickú významnosť medzi pohlaviami v súvislosti s účinnosťou kontroly astmy, iné práce [16] preukázali, že ženské pohlavie zvyšuje riziko nekontrolovanej astmy. Ukázalo sa, že mladšie vekové skupiny (pacienti do 39 rokov verzus starší) lepšie reagovali na súbor intervencií v rámci našej štúdie pri hodnotení kontroly astmy podľa kritérií GINA ($p = 0,001$). Podobne Alith a kolektív [17] sledovali tri vekové skupiny (12–17 roční, 18–40 roční a nad 41 rokov), pričom predpokladali, že stupeň kontroly astmy bude najvyšší u 12–17 ročných pacientov, pretože sú v starostlivosti rodičov alebo opatrovateľov. Predpoklad sa nepotvrdil a ako dôvod autori uviedli, že kontrola astmy v mladších vekových skupinách môže byť nepriaznivo ovplyvnená nízkou adherenciou k liečbe i väčšou frekvenciou kontaktov s domácimi zvieratami.

Ako sa ukazuje, vek ovplyvňuje nielen respiračné funkcie, ale aj imunitnú odpoveď na infekčné agens [18]. Priebeh astmy zhoršujú popri normálnych fyziologických zmenách počas starnutia aj nedostatky manažmentu ochorenia spojené s vekom. Tieto zahŕňujú nedostatočné rozpoznanie symptómov, nízku adherenciu k terapii, obmedzenie intelektuálnych schopností (pamäť), oslabenie sluchu, koordinačné problémy zhoršujúce

inhalačnú techniku, psychologické (depresia) a socioekonomické problémy. Zvýšená prevalencia komorbidít typická pre narastajúci vek a polyfarmácia tiež ohrozujú kontrolu astmy a môžu viesť k nežiaducim účinkom liekov.

Dôležitým faktorom znižujúcim vyhlídky na úspech v liečbe je aktívne fajčenie a prítomnosť/počet niektorých komorbidít [19,20]. Preukázali sme, že kontrola astmy bola horšia u pacientov s viacerými komorbiditami (ACT skóre), častejšie sa u nich vyskytovali denné aj nočné symptómy, obmedzenie bežných činností a častejšie používali uvoľňovač ($p < 0,05$). Spomedzi sledovaných komorbidít mali najväčší nepriaznivý dopad chronická bronchitída/CHOCHP a srdcovo-cievne ochorenia.

Predpokladali sme, že aktívni fajčiari budú trpieť horšou kontrolou astmy ako nefajčiari ($p < 0,05$). U fajčiarov sa častejšie vyskytovali denné symptómy, častejšie mali obmedzené bežné aktivity, častejšie používali uvoľňovač, mali vyšší výskyt exacerbácií a nežiaduce účinky liečby. V tejto súvislosti Park a kolektív [21] preukázali, že nefajčiari s nekontrolovanou astmou mali nižšiu kvalitu života ako súčasní/bývalí fajčiari s nekontrolovanou astmou.

Najvýznamnejšie limitácie našej štúdie vyplývajú z absencie randomizácie a kontrolnej skupiny. Navyše 3-mesačné trvanie sledovania neumožňuje v dostatočnej miere odsledovať stabilitu udržania kontroly astmy a dopad na frekvenciu exacerbácií či ďalších závažných udalostí.

ZÁVER

V našej štúdii sme preukázali, že v podmienkach bežnej klinickej praxe na Slovensku možno už po pomerne krátkej dobe dosiahnuť významné zlepšenie kontroly ochorenia u väčšiny astmatikov. Na tento účel máme k dispozícii účinnú farmakologickú stratégiu, doplnenú o intervenciu zameranú na správnu inhalačnú techniku a adherenciu. Zistili sme, že pohlavie neovplyvňuje účinnosť kontroly astmy. Naopak, negatívny vplyv na účinnosť kontroly astmy má vyšší vek, výskyt chronickej bronchitídy/CHOCHP a fajčenie. Popri liečbe základného ochorenia je dôležité venovať pozornosť komorbiditám a odvykaniu od fajčenia.

LITERATÚRA

1. Hrubíško M, Čižnár P et al. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. BONUS, Bratislava 2010.
2. Global Initiative for Asthma: GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Op-

- timal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8):836–844.
4. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G et al. PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group, Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med* 2012; 106(2):205–214.
 5. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev* 2009; 18(112):105–112.
 6. EUCAN AIM Executive Summary 2010. <http://www.takingaimatasthma.eu/> (dostupné: 1.7.2017).
 7. Braido F, Baiardini I, Bordo A et al. Coping with asthma: is the physician able to identify patient's behaviour? *Respir Med* 2012; 106(12):1625–1630.
 8. Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanbury limited UK study group. Lancet* 1994; 344(8917):219–224.
 9. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and corticosteroids establishing therapy (FACET) International study group. N Engl J Med* 1997; 337(20):1405–1411.
 10. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59–65.
 11. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the GOAL study. *Allergy* 2008; 63:932–938.
 12. Murray J, Rosenthal R, Somerville L et al. Fluticasone propionate and salmeterol administered via Diskus compared with salmeterol or fluticasone propionate alone in patients suboptimally controlled with short-acting β_2 -agonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(4):351–359.
 13. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica* 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/549252> (dostupné: 1.7.2017).
 14. Terzano C, Cremonesi G, Girbino G et al. 1-year prospective real-life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res* 2012; 13(1):112–123.
 15. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9:8–18.
 16. Cazzoletti L et al. The course of asthma between young adults: a population-based nine-year follow-up on asthma remission and control. *Plos One* 2014; 9(1).
 17. Alith MB. Negative impact of asthma on patients in different age groups. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2015; 41(1):16–22.
 18. Boluet LP. Is Asthma Control Really More Difficult to Achieve in the Elderly Patient? *International Archives of Allergy and Immunology* 2014; 165:149–151.
 19. Al-Zahrani JM, Ahmad A, Al-Harbi A et al. Factor associated with poor asthma control in the outpatient clinic setting. *Ann Thorac Med* 2015; 10(2):100–104.
 20. Yildiz F. Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIST) study. *J Asthma Allergy* 2013; 6:93–101.
 21. Park HS. Physician-prescribed Asthma Treatment Regimen does not differ Between Smoking and Non-smoking Patients With Asthma in Seoul and Gyungii province of Korea. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2015; 7(1):30–36.

Došlo: 18. 8. 2017

Adresa:

Mgr. Ildikó Téglásová
 Fakulta verejného zdravotníctva
 Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave
 Limbová 12
 833 03 Bratislava
 Slovenská republika
 e-mail: ildiko.teglasova@gmail.com

Za MUDr. Evou Havlovou...

Vážené kolegyně a kolegové, dovoluji, abych se s vámi podělil o smutnou zprávu. Dne 27. června nás opustila ve svých 64 letech paní MUDr. Eva Havlová, rozená Eichlerová.

Opustila nás kolegyně, která celý svůj profesní život věnovala péči o pneumologické pacienty v okrese Cheb a které se pneumologie a plicní nemocí staly vskutku osudovými i v osobním životě. Podlehla těžkému onemocnění, se kterým neobyčejně statečně bojovala a navzdory četným komplikacím do poslední možné chvíle pracovala.

MUDr. Eva Havlová se narodila 18. října 1952 v Praze. Oba její rodiče prošli koncentračním táborem v Terezíně – matka židovská dívka, která v táboře onemocněla tuberkulózou, otec student medicíny, který se poté rozhodl pro obor pneumoftizieologie.

Začátek dětství tak Eva trávila na Třebotově, kde otec MUDr. K. Eichler nastoupil do tamního plicního sanatoria, určeného především pro zahraniční studenty s tuberkulózou. Později se rodina přestěhovala do Chebu, kde otec převzal primariát téměř stolůžkového plicního oddělení okresní nemocnice.

Po absolvování chebského gymnázia studovala Eva medicínu na LF UK v Plzni. Během studií si vzala za muže studentkou lásku Jiřího, bez přerušení studia porodila a zvládla vychovávat syna Davida, dnes vedoucího lékaře JIP plzeňské plicní kliniky.

Po studiích nastoupila na pracoviště svého otce, který byl jejím přísným mentorem – nezasvěcení lékaři při „kolečkách“ na oddělení nemohli uvěřit skutečnosti, že lékařka, na kterou jsou kladeny největší nároky a je podrobována nejprísnejší kritice, je jeho dcerou...

Eva se vždy věnovala oboru v celé jeho narůstající šíři, byla erudovaným bronchologem i cytologem.

Po zrušení lůžkového plicního zařízení v Chebu v 90. letech vložila všechny svoje síly a schopnosti

do založení a činnosti privátní plicní ambulance, zajišťující komplexní ambulantní pneumologickou péči, včetně kompletní funkční laboratoře, provádění pleurálních punkcí, bronchoskopických vyšetření a cytodiagnostiky.

Byla plicním konziliářem pro okresní nemocnici a stala se garantem vysokého standardu našeho oboru v celém regionu Chebska a Ašska.

Pro svoji schopnost spojovat lidi neměla nouzi o získání spolupracovníků a později ani svého nástupce. Ke svým pacientům měla vysoce lidský přístup, díky své bezprostřednosti a kultivované jadrnosti byla nesmírně oblíbená.

Přes několik desetiletí každodenní, mnohdy vyčerpávající činnosti zvládla dvakrát zorganizovat odborná setkání plicních lékařů za Karlovarský kraj – Mezikrajské pneumologické dny – ve Františkových Lázních a v Chebu.

Se stejnou péčí, jakou věnovala profesním záležitostem, se věnovala rodině, vychovala dva syny a v posledních letech byla i milující a starostlivou babičkou.

Milovala aktivní život – dům Evy a Jiřího Havlových byl od nepaměti pohostinným a trvale otevřeným „prů-

chozím“ centrem setkávání přátel nejrůznějších naturelů a profesí.

Měl jsem to štěstí, že Eva Havlová byla řadu let mojí blízkou kolegyní a záhy i výbornou kamarádkou, skvělým člověkem, s kterým bylo všem vždy dobře.

Snášela svoji nemoc se statečností a noblesou, jakou jsem u nikoho ze svých pacientů, tím spíše lékařů se znalostí prognózy, nezažil.

Její odchod nás nesmírně zarmoutil a všem, kteří jsme Evu Havlovou znali, a rovněž pneumologii, bude napořád scházet.

doc. MUDr. Milan Teřl, Ph. D.



Zpráva o výsledcích soutěže o nejlepší publikace roku 2016

Vážení čtenáři časopisu *Studia pneumologica et phthiseologica*,

rád bych Vás informoval o výsledcích soutěže o nejlepší literární počiny členů ČPFS a přispěvatelů našeho časopisu.

Jako každý rok i letos jsme vyhlásili **soutěž o nejlepší monografii** publikovanou v roce 2016 a dále **soutěž o nejlepší časopisecké sdělení** autorů (první autor musí být členem ČPFS) pod a nad 35 let. Zařazeny byly články publikované v impaktovaných časopisech. Dále jsme vyhlásili soutěž o nejlepší originální či „jinou“ práci publikovanou v roce 2016 v časopise *Studia pneumologica et phthiseologica*. Výše finančního ocenění bude následovná: za první místo výherce obdrží 10 000,- Kč, za druhé 8 000,- Kč a za třetí místo 6 000,- Kč. Pokud budou uděleny například dvě třetí ceny, přidělujeme oceněným stejnou výši odměny, jako by byla udělena jen jedna cena. Autor/ka nejlepší monografie obdrží 20 000,- Kč.

V **soutěži o nejlepší publikaci** za rok 2016 oceníme vždy **3 nejlepší časopisecká sdělení** (originální práce, review, case report, guidelines aj.) našich autorů **do 35 let, nad 35 let a jednu monografii** bez omezení věku. Domlouváme se, že budeme akceptovat i guidelines jako knížku. O pořadí bude tajně hlasovat celý výbor, včetně spoluautorů, či autorů. Autoři (první autor je člen ČPFS) zaslali kopie (scan) článků (i s uvedením Impakt faktoru) a kopie (scan) 1. strany monografie vědeckému sekretáři ČPFS, ten připravil vše tak, aby na listopadové schůzi (2. 11. 2017) mohly být vyhlášeny výsledky. Shodli jsme se na tom, že oceníme v kategorii nad 35 let 4 práce na prvních 3 místech, budou dvě třetí místa, v kategorii monografií oceníme jednu nejlepší publikaci. V kategorii do 35 let budou oceněny 3 práce.

Pořadí v soutěži o nejlepší časopisecké sdělení v roce 2016 v kategorii nad 35 let (přihlášeno bylo 7 prací): (udělujeme dvě třetí místa)

1. místo:

Z. Navrátilová, E. Novosadová, M. Hagemann-Jensen, S. Kullberg, V. Kolek, J. Grunewald, M. Petřek – Expression profile of six RNA-binding proteins in pulmonary sarcoidosis. *Plos One/DOI: 10, 1371, August 30, 2016.* (IF – 3,057)

2. místo:

M. Doubková, M. Karpíšek, J. Mazoch, J. Skříčková, M. Doubek – Prognostic significance of surfac-

tant protein A, surfactant protein D, clara cell protein 16, S100 protein, trefoil factor 3, and prostatic secretory protein 94 in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 2016; 33:224–234.* (IF – 1,465)

3. místo:

M. Hobzová, R. Salzman, D. Stejskal, J. Zapletalová, V. Kolek: Serum adiponectin level in obstructive sleep apnea: Relation of adiponectin to obesity and long-term continuous positive airway pressure therapy. *Advances in Medical Science 2016; 61:130–134.* (IF – 1,211)

L. Fila, L. Valentová Bartáková, A. Grandcourtová, M. Marel, R. Drnek, A. Bílková, M. Macek, P. Dřevínek: Ivacaftor in clastic fibrosis adults: Czech experience with six years of follow-up. *Bio-med Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016; 160(2):276–279.* (IF – 0,894)

Pořadí v soutěži nejlepších časopiseckých sdělení roku 2016 v kategorii pod 35 let, (přihlášeno bylo 6 sdělení):

1. místo:

K. Brat, Z. Tóthová, Z. Merta, A. Tasková, P. Homolka, M. Vašáková, J. Skříčková, V. Šrámek, L. J. Olson, I. Čundrle Jr.: Resting end-tidal carbon dioxide predicts respiratory complications in patients undergoing thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg 2016; 102:1725–1730.* (IF – 3,700)

2. místo:

M. Svatoň, O. Fiala, M. Pešek, Z. Bortlíček, M. Minárik, L. Benešová, O. Topolčan: The prognostic Role of KRAS mutation in patients with advanced NSCLC treated with second- or third-line chemotherapy. *Anticancer Research 2016; 36:1077–1082.* (IF – 1,895)

3. místo:

O. Fiala, M. Pešek, J. Fínek, M. Minárik, L. Benešová, O. Sorejš, M. Svatoň, Z. Bertlíček, R. Kučera, O. Topolčan: Epidermal growth factor receptor gene amplification in patients with advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research 2016; 36:455–460.* (IF – 1,895)

Nejlepší monografie roku 2016 (přihlášeno bylo 6 publikací):

1. místo:

M. Vašáková, J. Polák, R. Matěj: Intersticiální plicní procesy, Od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze. Maxdorf 2016.

V soutěži o nejlepší originální a „jinou“ (přehledový článek, kazuistické sdělení aj.) práci publikovanou v roce 2016 v časopisu *Studia pneumologica et phthiseologica* bylo podmínkou, aby byl první autor z České republiky. Šéfredaktor vybral z loňského ročníku nejlepší práce v obou kategoriích a rozeslal je (kopie první strany) do 20. 10. 2017 českým členům redakční rady časopisu. Ti pak svoje hlasování zaslali zpět a rozhodli o vítězi takto:

Pořadí v soutěži **o nejlepší originální práci v časopise *Studia pneumologica et phthiseologica* 2016** (přihlášeno bylo 5 sdělení) bylo následující:

1. místo:

L. Fila, M. Vichová, L. Valentová Bartáková, A. Grandcourtová, O. Sobotík, M. Marel: Prediktor desaturace při šestiminutovém testu chůzí u dospělých s cystickou fibrózou. *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(6):198–202.

2. místo:

M. Vichová, L. Fila, L. Valentová Bartáková, M. Marel: Prognóza nemocných s akutní exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, léčených invazivní mechanickou ventilací: platí „pravidlo 40 %“? *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(1):6–9.

3. místo:

V. Kolek: Význam Y stentů u procesů v centrálních dýchacích cestách – dlouhodobé sledování. *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(5):181–186.

V soutěži **o nejlepší „jiné“ sdělení** (přihlášeno bylo 13 prací) publikované v časopise *Studia pneu-*

mologica et phthiseologica v roce 2016 bylo vyhlášeno toto pořadí:

1. místo:

J. Haber, M. Vašáková, N. Mallátová, V. Kolek, J. Skříčková, R. Lischke, M. Lengerová, M. Otáhal: Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností. *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(3):82–106.

2. místo:

M. Marel, F. Fila, A. Hajná, L. Koubková: Screening plicního karcinomu. *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(3):107–114.

3. místo:

J. Votruba, P. Zemanová, H. Bartáková, J. Šimovič: Tunelizovaný pleurální katetr – nová možnost paliace pleurálních výpotků. *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(1):26–35.

Všem, kdo publikují, bych chtěl ze srdce poděkovat. Dobře vím, kolik času zbývá na zasednutí k počítači a „tvorbě“ jakéhokoliv sdělení. Vím dobře, kolik času zaberou každodenní pracovní i jiné (rodinné) starosti. Jsem rád, že výbor ČPFS se rozhodl svůj dík vyjádřit oceněním této nadstandardní snahy. Leč, vážené kolegyně a vážení kolegové, věřte mi prosím, že bez této činnosti (psaní) se nelze prosadit ani na domácím hřišti, natož pak na evropském či světovém kolbišti. Proto pište dál, pište o tom, co Vás zaujme, o vašich vědeckých počinech, o souborech zajímavých pacientů, o tom, co jste nastudovali o určité problematice (přehledové články). Rádi budeme vaše příspěvky v SPP publikovat a ty nejlepší i oceňovat.

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Šéfredaktor časopisu
Studia pneumologica et phthiseologica