

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

77

4

SRPEN

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 4

STUDIA

SRPEN 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. Tkáčová: Ovplyvňuje liečba obštrukčného apnoe neinvazívnou ventiláciou kardiovaskulárne riziko?	131
G. Kuriplachová, L. Kendrová, L. Majerníková, P. Nechvátal: Pilotná štúdia režimových opatrení u adolescentov vo vzťahu k prevencii exacerbácií astmy	135
M. Zeliesková, E. Babušíková, V. Čapláková, M. Jeseňák: Periostín a jeho význam v respirológii	143
J. Blažek, V. Dubová, O. Růžičková, V. Eret, M. Pešek: Špecifický tumor močového mechýre – kazuistika	151
P. Beržinec, P. Kasan, L. Plank, I. Andrašina, R. Godál, J. Mazal, A. Cipková, M. Černá, L. Denková, G. Chowaniecová, I. Kulišková, H. Kuzmová, M. Marták, Z. Pribulová, M. Rečková, M. Veselá: Crizotinib v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc v Slovenskej republike	155
K. Brat, I. Čundrle: Diagnostika a liečba septovaných pleurálnych výpotkú	160

Contents

R. Tkáčová: Does obstructive sleep apnea treatment with non-invasive ventilation affect the cardiovascular risk?	131
G. Kuriplachová, L. Kendrová, L. Majerníková, P. Nechvátal: A pilot study of lifestyle adjustments in adolescents with respect to prevention of asthma exacerbations	135
M. Zeliesková, E. Babušíková, V. Čapláková, M. Jeseňák: Periostin and its role in respiratory	143
J. Blažek, V. Dubová, O. Růžičková, V. Eret, M. Pešek: Specific tumor of the urinary bladder – a case report	151
P. Beržinec, P. Kasan, L. Plank, I. Andrašina, R. Godál, J. Mazal, A. Cipková, M. Černá, L. Denková, G. Chowaniecová, I. Kulišková, H. Kuzmová, M. Marták, Z. Pribulová, M. Rečková, M. Veselá: Crizotinib in the treatment of non-small cell lung cancer in the Slovak Republic	155
K. Brat, I. Čundrle: Diagnosis and treatment of loculated pleural effusions	160

Ovplyvňuje liečba obštrukčného apnoe neinvazívnou ventiláciou kardiovaskulárne riziko?

R. Tkáčová

Klinika pneumológie a ftizeológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) je charakterizované opakovanými epizódami úplného, alebo čiastočného kolapsu dýchacích ciest počas spánku, prejavujúceho sa apnoickými, alebo hypopnoickými pauzami. Tieto epizódy sú spojené s poklesom saturácie arteriálnej krvi kyslíkom, zvýšeným dychovým úsilím a narušením spánku v dôsledku prebúdzacích reakcií (arousals). K syndrómu obštrukčného spánkového apnoe patria aj denné symptómy, z ktorých je najvýraznejšia nadmerná denná spavosť. Následkom akútnych hemodynamických zmien počas obštrukčných epizód dochádza k opakovanému výraznému zvýšeniu aktivity sympatikového nervového systému, systémového krvného tlaku (TK) a afterloadu ľavej komory srdca priemerne niekoľko desaťkrát až stokrát každú noc, pričom postupom času dochádza ku fixácii dysfunkcie autonómneho nervového systému a regulácie TK, a to nielen počas spánku, ale aj počas dňa v bdelom stave. K ďalším mechanizmom, ktorými môže OSA negatívne pôsobiť na srdcovocievny systém, patria intermitentná hypoxia, vznikajúca v dôsledku opakovaných cyklov desaturácie a reoxygénácie, oxidatívny stres, chronický prozápalový stav a endotelová dysfunkcia [1,2].

Pacienti s OSA však majú spravidla popri spánkovej poruche dýchania prítomné ďalšie nezávislé kardiovaskulárne rizikové faktory, ako je obezita, metabolický syndróm, alebo diabetes mellitus 2. typu. Abdominálna obezita je pritom hlavným modifikovateľným rizikovým faktorom, ovplyvňujúcim závažnosť OSA. Na rozvoj KVS ochorení u OSA pacientov majú navyše vplyv aj genetické faktory, životný štýl a dlhodobá farmakoterapia.

Najčastejšou kardiovaskulárnou komorbiditou u pacientov s OSA je artériová hypertenzia [1–4]. U pacientov s refraktórnou artériovou hypertenziou bol dokumentovaný výskyt OSA takmer v 90 % [5]. Vymiznutie, alebo redukcia fyziologického poklesu TK počas spánku je významným nezávislým prediktorom kardiovaskulárneho rizika, dokonca lepším než hodnoty TK zaznamenané počas dňa. Je pritom zaujímavé, že v prospektívnych sledovaniach bolo OSA významnejším rizikovým faktorom rozvoja hypertenzie u neobéznych pacientov v porovnaní s obéznyimi [6].

Keďže OSA je najčastejšou príčinou sekundárnej artériovej hypertenzie, je vhodné za účelom vylúčenia OSA realizovať polysomnografické (PSG) vyšetrenie u všetkých pacientov s hypertenziou neznámeho pôvodu, u ktorých nedochádza počas spánku k poklesu TK (tzv. non-dippers). U pacientov s OSA, ktorí sú v čase postavenia diagnózy OSA normotenzní, je potrebné pravidelne kontrolovať krvný tlak a realizovať 24-hodinový ambulantný monitoring za účelom posúdenia možných vzostupov TK počas spánku.

Rozsiahla prospektívna epidemiologická štúdia Sleep Heart Health Study dokázala, že OSA je tiež nezávislým rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca, pričom relatívne riziko jej rozvoja je u pacientov s OSA vyššie o 30 % [7]. Neliečené spánkové apnoe významne zvyšuje riziko náhlych kardiovaskulárnych príhod aj celkovú mortalitu [8]. V kohorte 1 522 pacientov Wisconsin Sleep Study bolo po 18 rokoch sledovanie neliečené spánkové apnoe spojené takmer so 4-násobným rizikom celkovej mortality a viac ako 5-násobným rizikom mortality na kardiovaskulárne ochorenia [9].

Na základe uvedených poznatkov je OSA jednoznačne považované za významný rizikový faktor vzniku a progresie kardiovaskulárnych ochorení. Preto neprekvapuje, že klinická i výskumná komunita špecialistov v spánkovej medicíne vložila obrovské úsilie do objasnenia možnosti znížiť kardiovaskulárne riziko u pacientov s OSA jeho elimináciou použitím neinvazívnej ventilácie typu CPAP.

Výsledky observačných štúdií z posledných 15 rokov ukázali priaznivý vplyv CPAP na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu [10–12], ale tieto štúdie boli metodologicky limitované tým, že efekt liečby bol porovnávaný medzi pacientmi s dostatočnou a tými s nie dostatočnou compliance s CPAP, čím dochádzalo k selekčnému bias. Viaceré krátkotrvajúce, randomizované, placebo kontrolované sledovania ukázali tiež signifikantné zníženie krvného tlaku u hypertenzívnych pacientov s OSA i u pacientov bez hypertenzie [13], ale doposiaľ sme nemali k dispozícii dlhotrvajúce, randomizované, placebo kontrolované štúdie sledujúce efekt liečby s CPAP na kardiovaskulár-

nu morbiditu a mortalitu. Avšak v poslednom roku boli publikované výsledky dvoch vysoko kvalitných randomizovaných štúdií, ktoré priniesli prekvapujúce výsledky, zásadným spôsobom modifikujúce naše očakávania od liečby použitím CPAP – štúdia SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular And-points) [14] a štúdia RICCADSA (Randomized Intervention with Continuous positive airway pressure in Coronary Artery Disease and OSA) [15].

Obe štúdie SAVE i RICCADSA sledovali pacientov s OSA (s indexom apnoe-hypopnoe viac ako 15), s prítomnými kardiovaskulárnymi komorbiditami, ale bez významnej dennej spavosti. Výsledky štúdie SAVE na súbore 2 717 pacientov ukázali, že v priebehu sledovania o trvaní 3,7 rokov nedošlo medzi skupinou liečenou s CPAP a skupinou bez tejto liečby k rozdielu vo výskyte primárneho kompozitného výstupu, ktorým bola smrť za kardiovaskulárnymi príčinami, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda, alebo hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris, alebo srdcové zlyhanie. Liečba s CPAP však viedla k významnému zníženiu dennej spavosti a zlepšeniu kvality života. Pozoruhodné však je, že priemerná kompliance s CPAP bola relatívne nízka – 3,3 hod/noc, čo môže do istej miery vysvetľovať chýbanie priaznivého vplyvu CPAP na sledované ukazovatele.

Štúdia RICCADSA sledovala efekt liečby s CPAP u 244 pacientov s OSA a koronarograficky objektivizovanou koronárnou chorobou srdca, medián trvania liečby bol 57 mesiacov. Pri analýze celej kohorty pacientov neboli ani v tejto štúdii zistené významné rozdiely medzi pacientmi liečenými a neliečenými s CPAP v primárnom kompozitnom výstupe, ktorým bola opakovaná revaskularizácia, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda a kardiovaskulárna mortalita. Skutočne pozoruhodnou je však skutočnosť, že v podskupine pacientov používajúcich CPAP viac ako 4 hod/noc došlo k významnému zníženiu kardiovaskulárneho rizika (hazard ratio, 0,29; 95% konfidenčný interval, 0,10–0,86; $P = 0,026$).

Hoci uvedené dve štúdie nepodporujú tézu, že liečba s CPAP je efektívna v sekundárnej prevencii kardiovaskulárných chorôb, netreba zabúdať na limitácie týchto sledovaní a na skutočnosť, že zatiaľ nie sú k dispozícii žiadne analogické štúdie u pacientov v primárnej prevencii kardiovaskulárných chorôb. Celková compliance s CPAP bola nízka, a tak ostáva nezodpovedaná otázka, či zlepšenie compliance nevedie k potencovaniu možného priaznivého efektu CPAP. Obe štúdie sledovali výlučne pacientov bez významnej dennej spavosti, a tak naďalej nie je jasné, ako ovplyvňuje CPAP kardiovaskulárne parametre u pacientov s OSA a významnou dennou spavosťou. Výsledky štúdií SAVE a RICCADSA nemožno teda generalizovať na všetkých pacientov s OSA.

Kam bude viesť ďalšia cesta neinvazívnej ventilácie u pacientov s OSA? Walter McNicholas vo svo-

jom nedávnom editoriali zdôraznil potrebu realizovania ďalších štúdií, ktoré by boli orientované jednak na široké spektrum pacientov s OSA (t.j. i pacientov s dennou spavosťou), a jednak na primárnu prevenciu kardiovaskulárných chorôb [16]. Je však potrebné mať na zreteli, že už štúdia Chirinoso a kol. publikovaná v roku 2014 v *N Engl J Med* [17] poukázala na úlohu fyzickej aktivity a diétnych opatrení u obezých pacientov s OSA v redukcii metabolického a kardiovaskulárneho rizika. V tomto sledovaní mal program redukcie hmotnosti významný aditívny vplyv na zníženie ak inzulinovej rezistencie, tak i krvného tlaku [17]. Preto predpokladám, že budúcnosť manažmentu pacientov s OSA sa bude uberať práve takýmto kombinovaným smerom: liečba použitím neinvazívnej ventilácie, podporená programami k dodržiavaniu zdravého životného štýlu a redukcie rizika asociovaného s obezitou.

LITERATÚRA

1. Bonsignore MR, Battaglia S, Zito A et al. Sleep apnoea and systemic hypertension. *European Respiratory Society Monograph* 2010; 50 (Sleep Apnoea):150–173.
2. Sharma N, Lee J, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Obesity, Cardiovascular Disease and Sleep Disorders: Insights into the Rising Epidemic. *J Sleep Disord Ther* 2017; 6(1): doi: 10.4172/2167-0277.1000260.
3. Ayas NT, Hirsch AA, Laher I, Bradley TD, Malhotra A, Polotsky VY, Tasali E. New frontiers in obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 2014; 127(4):209–216.
4. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373(9657): 82–93.
5. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(12):2271–2277.
6. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(12):1159–1164.
7. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):19–25.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365(9464):1046–1053.
9. Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31(8):1071–1078.
10. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Reyes-Núñez N et al. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1544–1550.
11. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–1053.
12. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep ap-

- nea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:909–916.
13. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407–2415.
 14. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C et al. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:613–620.
 15. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375:919–931.
 16. McNicholas WT. Continuous positive airway pressure therapy and cardiovascular outcomes in obstructive sleep apnoea syndrome: where are we now? *J Thorac Dis* 2016; 8(12):E1644–E1646.
 17. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL, Pack AI. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370(24):2265–2275.

Pilotná štúdia režimových opatrení u adolescentov vo vzťahu k prevencii exacerbácií astmy

G. Kuriplachová¹, L. Kendrová², Ľ. Majerníková¹, P. Nechvátal²

¹Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra ošetrovateľstva;

²Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra fyzioterapie

SUMMARY

A pilot study of lifestyle adjustments in adolescents with respect to prevention of asthma exacerbations

Introduction: Bronchial asthma is a heterogeneous inflammatory disease of the respiratory system with a steadily increasing incidence worldwide. It is estimated that by 2025, approximately 400 million people will develop bronchial asthma. The disease often affects children and adolescents.

Objective: Presented are results of a pilot study on compliance with lifestyle adjustments in adolescents with respect to prevention of asthma exacerbations.

Material and methods: The sample consisted of 98 respondents (females 61 % and males 39 %) aged 14–19 years. The study was carried out from November 2015 to February 2016 in 7 outpatient pneumology and phthiology departments in Eastern Slovakia. Two questionnaires were used in the study – a standardized questionnaire (Asthma Control Test – ACT™) and a non-standardized questionnaire.

Results: The results of the pilot study showed poor adherence of adolescents to treatment and lifestyle adjustments. Males showed significantly better results concerning lifestyle adjustments than females.

Conclusion: A responsible approach to therapy, self-monitoring, cooperation with doctors and the family and changing the current lifestyle adjustments guarantee successful treatment of adolescent asthma patients.

Keywords: bronchial asthma, risk factors, treatment, prevention

SÚHRN

Úvod: Asthma bronchiale je heterogénne zápalové ochorenie respiračného systému, ktorého incidencia vo svete neustále narastá. Do roku 2025 sa odhaduje nárast chorých na asthmu bronchiale na približne 400 miliónov ľudí. Ochorenie sa často týka detí a mladistvých.

Cieľ: Cieľom príspevku je prezentovať výsledky pilotnej štúdie zameranej na dodržiavanie režimových opatrení u adolescentov, v súčinnosti s prevenciou exacerbácií astmy.

Materiál a metodika: Skúmaný súbor tvorilo 98 respondentov (61 % žien a 39 % mužov) vo veku 14–19 rokov. Štúdia bola realizovaná v priebehu novembra 2015 až februára 2016 v 7 ambulanciách východoslovenského regiónu, so zameraním na pneumológiu a ftizeológiu. V štúdiu boli použité 2 dotazníky – štandardizovaný dotazník (Test kontroly astmy – ACT™) a neštandardizovaný dotazník.

Výsledky: Výsledky pilotnej štúdie poukázali na málo zodpovedný prístup adolescentov k dodržiavaniu liečby a režimových opatrení. Muži vykázali signifikantne lepšie výsledky v hodnotení režimových opatrení ako ženy.

Záver: Zodpovedný prístup pacienta k liečbe, selfmonitoring, kompliance s lekárom a rodinou, zmena doterajších zaužívaných režimových opatrení je zárukou úspešnej liečby astmatikov v dospievajúcom veku.

Kľúčové slová: asthma bronchiale, rizikové faktory, liečba, prevencia

ÚVOD

Global Initiative for Asthma (GINA) definuje asthmu bronchiale (AB) ako heterogénne zápalové ochorenie dýchacích ciest, ktoré je spojené s variabilnou expiračnou limitáciou, generalizovanou obštrukciou a hyperreaktivitou bronchov rôzneho stupňa [1].

Podľa International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases trpí v súčasnosti astmou pri-

bližne 235 miliónov ľudí na svete. Štatistické údaje zaznamenávajú zvýšený nárast AB najmä u ľudí priemyselne a ekonomicky vyspelých krajín, ako je Škandinávia, Austrália, Severná Amerika a Veľká Británia. Týka sa to často detí a mladistvých [2]. Na Slovensku je trend podobný, za posledných 15 rokov pribudlo vyše 99 tisíc astmatikov. Svetová zdravotnícka organizácia predpokladá do roku 2025 nárast chorých na AB približne na 400 miliónov [3,4].

DIAGNOSTIKA A LIEČBA ASTHMY BRONCHIALE

Exacerbácie astmy sprevádzajú epizódy progresívneho zhoršenia dýchavice, kašľa a piskotov. Chorý je dýchavičný, zaujíma ortopnoickú polohu, pociťuje tlak na hrudníku a má strach zo smrti. Podstatou každej exacerbácie je nepotlačený zápal a pretrvávajúca hyperreaktivita priedušiek, ktorá zvyšuje riziko vzniku ďalšej exacerbácie [1,5,6,7,8]. Pre astmu je typický viac ako jeden príznak, zhoršovanie príznakov astmy v noci alebo nadránom, a tiež pri kontakte so spúšťačmi [9,10]. Základnou podmienkou diagnostiky astmy je dôkaz bronchiálnej hyperreaktivity, ktorá sa preukáže bronchoprovokačným, alebo bronchodilatačným testom. Dôležitý je dôkaz zníženého jednosekundového výdychu (FEV₁), alebo znížený pomer FEV₁/VCmax – Tiffeneov index, príp. dôkaz variability vrcholového expiračného prietoku vzduchu (PEF) o viac ako 20 % [11,12,13,14].

Cieľom komplexnej liečby astmy bronchiale je dosiahnutie plnej kontroly nad ochorením s: minimálnymi až žiadnymi exacerbáciami, minimálnou potrebou inhalačných úľavových β₂-mimetík, stabilizáciou pľúcnych funkcií (normálne PEF) a žiadnym obmedzením životných aktivít, vrátane fyzickej záťaže. Nefarmakologická liečba spočíva v eliminácii a kontrole spúšťačov exacerbácií astmy. Zahŕňa: dodržiavanie zásad života astmatika a režimových opatrení, liečebnú rehabilitáciu, klimatickú liečbu, inhaláciu, saunovanie a otužovanie, akupunktúru, jógu dychových cvičení a psychoterapiu so zameraním na biofeedback zvládania životných prekážok a vytvárania zdravého ho sebauvedomenia [13,14,15,16,17,18,19].

Ciele pilotnej štúdie

Hlavným cieľom pilotnej štúdie bola analýza režimových opatrení adolescentov s astmou v rámci komplexnej terapie astmy bronchiale.

V štúdií sme stanovili tieto parciálne ciele:

- zistiť u respondentov výskyt rizikových faktorov vzniku exacerbácií astmy;
- zistiť signifikantné rozdiely v dodržiavaní režimových opatrení medzi pohlaviami;
- zistiť, do akej miery majú respondenti astmu pod kontrolou pomocou štandardizovaného dotazníka (Test kontroly astmy);

- vytvoriť odporúčania pre respondentov pre zmenu doterajších postojov k liečbe astmy.

METODIKA A METODOLÓGIA

Z psychologického hľadiska je obdobie adolescencie ideálnym obdobím pre zdravé sebaformovanie a sebazdokonaľovanie osobnosti prostredníctvom seba výchovy. Poznatky z vývinovej psychológie a skúseností z klinickej praxe nám preto umožnili v štúdiu určiť výber skúmaného súboru.

Výber respondentov bol zámerný. Tvorilo ho spolu 98 respondentov, z toho 61 % žien a 39 % mužov. Inklúznymi kritériami výberu skúmaného súboru boli: pacienti s diagnostikovanou bronchiálnou astmou, dispenzarizovaní a liečení minimálne 2 roky. Ďalším kritériom bol vek od 14–19 rokov (SD 1,75) a ochota spolupracovať na štúdiu. Pilotná štúdia bola realizovaná v mesiacoch november 2015 až február 2016. Do štúdie sa zapojilo spolu 7 ambulancií východoslovenského regiónu, v odboroch pneumológia a fteozológia. Na získanie a analýzu údajov boli použité 2 dotazníky (štandardizovaný a neštandardizovaný dotazník). Neštandardizovaný dotazník bol zameraný na liečbu a dodržiavanie režimových opatrení zo strany respondentov. Pozostával z 15 položiek (zatvorené a otvorené položky), na ktoré mohli respondenti odpovedať zakrúžkovaním svojej odpovede, príp. jej slovným doplnením. Dotazník obsahoval demografické údaje respondentov, informácie o režimových faktoroch spôsobujúcich výskyt exacerbácií, údaje o liečbe a dodržiavaní zásad astmatika. Pre zistenie miery súhlasu na stanovené položky bola použitá Likertova škála so skóre od 1–3, pričom hodnota 1 – znamenala súhlasím, 2 – čiastočne súhlasím a 3 – nesúhlasím.

V pilotnej štúdií sme použili validný výskumný nástroj – **Test kontroly astmy (ACT™)**. Je to štandardizovaný dotazník, tzv. skórovací systém, ktorého účelom je zhodnotiť aktuálnu úroveň kontroly astmy u liečených pacientov, čo predstavuje kľúčový faktor pri určovaní adekvátnej liečby. Test obsahuje 5 položiek. Každá položka má možnosť odpovede podľa Likertovej škály so skóre od 1–5, pričom hodnota 1 – znamená slabo kontrolovaná astma a hodnota 5 – dobre kontrolovaná astma. Súčet hodnôt jednotlivých položiek predstavuje tzv. astma skóre, ktoré určuje stupeň kontroly astmy. Ak je hodnota celkového skóre 25 bodov, znamená to, že astma je úplne pod kontrolou. Ak respondent dosiahne 20–24 bodov, znamená, že astma je kontrolovaná, ale vyžaduje sa úprava liečby pre dosiahnutie úplnej kontroly ochorenia. Pri dosiahnutí skóre < 20 bodov je astma respondenta nekontrolovaná a je nevyhnutné úplne zmeniť liečbu. Reliabilita ACT™ je 0,83 a validita je 0,52. Odporúčaná hodnota reliability výskumného nástroja pre jeho použitie by

Tabuľka 1: Frekvencia užívania protizápalovej liečby pri prevencii exacerbácií astmy

Frekvencia užívania protizápalovej liečby	Užívam pravidelne	Občas zabudnem	Niekedy úmyselne vysadím lieky	Neužívam lieky dlhší čas	Neužívam lieky vôbec
Percentuálne zastúpenie (%)	65	19	8	3	5

mala byť aspoň 0,80, čomu táto hodnota nástroja zodpovedá. Test je odporúčaný vo viacerých domácich a zahraničných zdrojoch [26,27,28].

Pre potreby štatistického spracovania údajov bol použitý program SPSS 15.00 verzie. Pre štatistickú komparáciu dvoch sledovaných skupín bol použitý parametrický **t-test** a pre **porovnanie viacerých skupín Kruskal Wallisov test** (neparametrický test). Pred t-testom zhody stredných hodnôt bol najprv vykonaný test na zhodu rozptylov (**F-test**). Výsledkom overenia zhody medzi početnosťami sa stala **p-hodnota (hladina štatistickej významnosti)**.

VÝSLEDKY

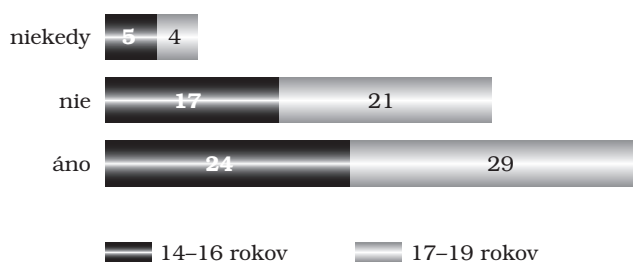
Výsledky jednotlivých položiek neštandardizovaného a štandardizovaného dotazníka (ACT™) uvádzame v absolútnych a relatívnych početnostiach. Z analýzy výsledkov neštandardizovaného dotazníka vyplýva, že počas 29 mesiacov (viac ako 2 roky liečby) sa u respondentov vyskytli exacerbácie rôznej frekvencie. Najčastejším dôvodom výskytu exacerbácií v populácii liečených astmatikov je non-adherencia v liečbe, tzn. že pacient neužíva protizápalovú liečbu vôbec, alebo v nízkej dávke, frekvencia užívania tejto liečby je nedostatočná, príp. pacient používa nesprávnu techniku inhalácie. Disciplinovanosť a dôslednosť v liečbe je preto považovaná za nevyhnutnú podmienku efektívnej liečby.

V našej štúdii užívalo monoterapiu inhalačnými kortikosteroidmi 85 % respondentov, voľnú kombináciu s dlhodobými β_2 mimetikami takmer 10 % a bez liečby kortikosteroidmi bolo 5 % respondentov. V tabuľke 1 uvádzame údaje o frekvencii užívania protizápalovej liečby u sledovaných respondentov. Vo vzťahu k uvedeným výsledkom liečby celkom 42 % respondentov uviedlo exacerbáciu ochorenia oproti 58 % respondentov, ktorí exacerbáciu počas tohto obdobia nemali. Z toho výskyt jednej exacerbácie bol u 27 %, výskyt dvoch exacerbácií u 13 % respondentov, výskyt troch exacerbácií bol u 2 % respondentov. Aktívne fajčenie podnietilo vznik exacerbácií až u 13 % fajčiarov.

Viacere štúdie poukazujú na priamy súvis fajčenia so zvýšenou frekvenciou vzniku exacerbácií astmy, poklesom funkcie pľúc a zhoršenou účinnosťou krátkodobej perorálnej liečby kortikosteroidmi pri chronickej astme [6,29]. Aktívne fajčenie spôsobuje morbiditu a predčasnú mortalitu v dôsledku srdcovocievnych, nádorových ochorení a ochorení respiračného systému. Zvyšuje riziko vzniku hypertenzie, Alzheimerovej choroby, žalúdočných vredov a pod. [25].

Pri podrobnejšej analýze dodržiavania zásad životného štýlu sme zistili, že v skupine respondentov vo veku 16–19 rokov napriek doporučenej absencii fajčenia vo vzťahu k zásadám astmatika fajčilo 13 % respondentov z celkového počtu zúčastnených na štúdii. Celkom 6 % respondentov v skupine 16–17 ročných potvrdilo 3–4 vyfajče-

Obrázok 1: Dodržiavanie režimových opatrení v závislosti od veku vyjadrené v percentách



ných cigariet/týždenne, 5 % respondentov v skupine 18–19 ročných uviedlo > 4 vyfajčených cigariet týždenne. Najmenšiu spotrebu cigariet potvrdila skupina 14–15 ročných respondentov (2 %), ktorá uviedla 1–2 cigarety týždenne.

Úprava životného štýlu, pravidelný selfmonitoring (kontrola astmy) sú nevyhnutnosťou komplexnej liečby astmatika. Vo vzťahu k veku sme zistili, že v skupine 17–19 ročných respondentov spolu 29 % tieto odporúčania akceptovali a aj ich dodržiavali. V skupine 14–16 ročných respondentov takmer 24 % z celkového počtu oslovených tieto odporúčania dodržiavali (obrázok 1). Pri analýze údajov prostredníctvom neparametrického testu (Kruskal Wallisov test) sme zistili, že skupina 16–17 ročných respondentov ($M = 1,19$) a skupina 18–19 ročných respondentov ($M = 1,24$) napriek zvýšenému výskytu fajčiarov v oboch skupinách (11 % respondentov) pristupovali zodpovednejšie k dodržiavaniu zásad životného štýlu ako skupina 14–15 ročných ($M = 1,26$). Rozdiely vo výsledkoch medzi skupinami sú málo viditeľné. Pre podrobnejší popis uvádzame, že skupina 18–19 ročných respondentov sa snažila vyhýbať alergénom v potravinách a venovala sa zdraviu prospešnému športovaniu, pričom skupina 16–17 ročných respondentov sa snažila vyhýbať zafajčeným priestorom a každé infekčné ochorenie zodpovedne preliečila. Skupina 14–15 ročných respondentov si však viac uvedomovala škodlivosť fajčenia na organizmus a nevyhnutnosť vyhýbania sa zafajčeným priestorom, ako sú napr. bary, diskotékove priestory a pod. (tabuľka 2). Postoje respondentov k životnému štýlu sme sledovali aj vo vzťahu k dĺžke liečby astmy. Zistili sme, že u respondentov liečených na astmu nad 24 mesiacov sa potvrdila väčšia snaha eliminovať rizikové faktory životného štýlu ako u respondentov liečených do 24 mesiacov. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

Ďalšou z príčin vzniku exacerbácií v sledovanom súbore boli neadekvátne realizované režimové opatrenia v domácom prostredí. V niektorých režimových opatreniach, ktoré uvádzame v tabuľke 4,

muži preukázali signifikantne lepšie výsledky ako ženy, najmä čo sa týkalo uvedenia si významnosti odstránenia plyšových hračiek z priestoru bývania ($M = 1,07$), používania antialergických prikrývok ($M = 1,10$) a antialergických plachiet ($M = 1,20$). Naopak ženy najviac nedôverovali významnosti používania okenných sietí proti peľu ($M = 2,09$) a vetraniu izieb 2-krát denne ($M = 2,05$).

Test kontroly astmy (ACT™) nám v závere testovania respondentov potvrdil neuspokojivú úroveň kontroly nad astmou. ACT™ je medzinárodne uznávaný štandardizovaný dotazník, ktorý sa používa u astmatikov na zistenie výskytu exacerbácií v priebehu posledných 4 týždňov a úrovne kontroly astmy. Maximálne skóre testu je 25 bodov, čo predstavuje úplnú kontrolu nad astmou. Zrealizovaný ACT™ poukázal na celkový priemer skóre 20,43 bodov. Táto hodnota znamená, že **astma je pod čiastočnou kontrolou**, stav si vyžaduje úpravu liečby a úpravu režimových opatrení pre dosiahnutie úplnej kontroly ochorenia.

DISKUSIA

Najčastejšími príčinami náhleho alebo postupného zhoršovania astmy počas liečby sú: nedodržiavanie liečebného režimu (svojoľná zmena dávkovania, vynechávanie liečby, neefektívna inhalačná technika), nedodržiavanie režimových

opatrení (kontakt so spúšťačmi v domácom a pracovnom prostredí), non-compliance s lekárom, opakované infekcie dýchacích ciest, vyšší vek, genetická predispozícia, pozitívna alergická anamnéza, emočné napätie, nadmerná fyzická námaha, fajčenie, obezita a pod. [8,9]. Niektoré exacerbácie nemajú jasnú príčinu, správnym manažmentom však možno väčšine exacerbácií predísť.

Nekontrolovaná astma má za následok obmedzenie každodenného života a niekedy i smrť chorého. Pozitívom tejto skutočnosti je, že v súčasnosti je AB dobre liečiteľná a pacient, pokiaľ pravidelne dodržiava odporúčaný liečebný režim, môže žiť plnohodnotný a kvalitný život [11].

Predpokladom efektívnej liečby pacientov liečených na astmu je celoživotná úspešná kontrola nad vlastným ochorením [20,21]. Podľa Asthma Insight and Management in Europe and Canada (EUCAM AIM) až 80 % pacientov nespĺňa objektívne kritériá kontroly nad astmou [6]. Jednou z hlavných príčin straty kontroly nad ochorením môžu byť komorbidity, napr. rinitída, sinusitída a otitída u detí, gastroezofageálny reflux, obezita, diabetes mellitus, úzkosť, depresia, kardiovaskulárne ochorenia a pod. [21].

Dobré výsledky liečby astmy nezávisia len na dostupnosti a užívaní liekov, ale najmä na sebadisciplíne. Mnoho pacientov neužíva lieky z toho dôvodu, pretože si myslí, že je to zbytočné, nevhodné, až trápne. Niektorí pacienti sú v liečbe leniví a nebdanliví [22]. Naše výsledky poukázali na to, že 21 % respondentov považuje liečbu za spoločensky nevhodnú a hanbí sa pred partnerom.

Klinická štúdia GOAL (Gaining Optimal Asthma Control), realizovaná v roku 2004 v 44 krajinách sveta u 3 416 pacientov s astmou bronchiálne, potvrdila, že pravidelné užívanie protizápalovej liečby a selfmonitoring astmy zabezpečili úplné vymiznutie príznakov astmy u 41 % sledovaných pacientov [20]. Podobné výsledky boli zaznamenané v štúdiu autorov [31], uskutočnenej v roku 2003, kde bol skúmaný vplyv selfmanažmentu na kontrolu astmy. Výsledky ukázali zlepšenie v počte úspešne liečených týždňov a bez exacerbácií. Pacienti mali menej dní limitovanej aktivity v dôsledku zhoršených príznakov astmy, uvádzali zlepšenie kvality života a väčšiu sebaistotu.

Dodržiavanie režimových opatrení, ktorých účelom je eliminácia kontaktu s alergénom, je nevyhnutnosťou v prevencii exacerbácií astmy. Následky pre-

Tabuľka 2: Režimové opatrenia životného štýlu vo vzťahu k veku

Režimové opatrenia životného štýlu/Položky	Vekové skupiny	M	SD	p
Prestal/a som sa zdržiavať v zafajčených priestoroch (diskotéky, bar a pod.)	14–15 roční	1,26	0,59	0,749
	16–17 roční	1,19	0,51	
	18–19 roční	1,24	0,58	
Začal/a som sa venovať športu, ktorý mi neškodí	14–15 roční	1,57	0,74	0,583
	16–17 roční	1,36	0,62	
	18–19 roční	1,32	0,61	
Vyhybam sa alergénom v potravinách a nápojoch	14–15 roční	1,33	0,53	0,448
	16–17 roční	1,46	0,50	
	18–19 roční	1,26	0,54	
Každé pridružené ochorenie starostlivo preliečim	14–15 roční	1,54	0,57	0,920
	16–17 roční	1,23	0,54	
	18–19 roční	1,26	0,54	

Legenda k významnosti štatistických výsledkov * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

M – aritmetický priemer, SD – smerodajná odchýlka, p – hladina štatistickej významnosti

Tabuľka 3: Zmeny životného štýlu vo vzťahu k dĺžke liečby na astmu

Zmeny životného štýlu/Položky	Liečba do 24 mesiacov		Liečba nad 24 mesiacov		p
	M	SD	M	SD	
Prestal/a som sa zdržiavať v zafajčených priestoroch (diskotéky, bar a pod.)	1,25	0,55	1,19	0,51	0,579
Začal/a som sa venovať športu, ktorý mi neškodí	1,57	0,74	1,36	0,62	0,121
Vyhýbam sa alergénom v potravinách a nápojoch	1,41	0,56	1,33	0,53	0,487
Každé pridružené ochorenie starostlivo preliečim	1,23	0,54	1,26	0,54	0,788

Legenda k významnosti štatistických výsledkov: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

M – aritmetický priemer, SD – smerodajná odchýlka, p – hladina štatistickej významnosti

Tabuľka 4: Režimové opatrenia realizované v domácnosti v závislosti od pohlavia

Domáce režimové opatrenia	Ženy		Muži		p
	M	SD	M	SD	
Nechováme domáce zvieratá v byte	1,46	0,75	1,10	0,43	0,895
Nepestujeme kvitnúce kvety	1,48	0,74	1,29	0,60	0,149
Používame antialergické prikrývky a vankúše	1,14	0,40	1,10	0,30	0,501
Používame špeciálnu antialergickú plachtu	1,16	0,42	1,12	0,33	0,581
Utierame prach v domácnosti namokro	1,75	0,84	1,67	0,82	0,622
Používame vysávač s HEPA filtrom	1,68	0,83	1,50	0,77	0,277
Odstránili sme závesy z domácnosti	1,41	0,56	1,33	0,53	0,487
Odstránili sme plyšové hračky	1,14	0,40	1,07	0,34	0,345
Odstránili sme z domácnosti koberce	1,14	0,48	1,17	0,49	0,811
Dom/byt vetráme v dobe najnižšieho výskytu peľov	1,32	0,47	1,31	0,47	0,901
Používame čističku vzduchu	1,52	0,90	1,57	0,83	0,741
Používame okenné siete proti peľu	2,09	0,84	2,05	0,96	0,828
Meníme doma posteľnú bielizeň aspoň 2-krát do mesiaca	1,11	0,45	1,93	0,87	0,476
Vetráme izby doma 2-krát denne	2,05	0,63	1,55	0,63	0,520

Legenda k významnosti štatistických výsledkov: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

M – aritmetický priemer, SD – smerodajná odchýlka, p – hladina štatistickej významnosti

trvávajúcej expozície škodlivých látok a alergénov sa môžu na organizme prejavovať cez svrbenie očí, kýchanie, slzenie až po exacerbácie astmy [21]. Zo zdravotného hľadiska sú za najškodlivejšie chemické látky životného prostredia považované emisie z dopravy, jemné prachové častice, polyaromatické uhľovodíky a prchavé uhľovodíky. Tieto látky najviac zafažujú dýchacie cesty, oči, sliznice a svo-

jimi negatívnymi účinkami majú nepriaznivý vplyv na zdravie obyvateľov [23]. Častou príčinou alergií u ľudí je aj vnútorné prostredie budov, napr. prach, perie, srsť, roztoče, chemikálie z nábytkov, koncentrujúce sa vo vnútornom ovzduší [24].

Roztoče sú v domácnosti najčastejším alergénom, vyvolávajúce astmatické príznaky. Rezervoárom roztočov sú často zvieratá, vtáci a človek. Ži-

via sa kožným odpadom a lupinami. Ich výskyt je výrazne ovplyvnený zmenami vlhkosti, teplotou, vonkajšími klimatickými podmienkami a nedostačným vetraním miestnosti. Roztoče sa v domácom prostredí nachádzajú v lôžkovinách, čalúnenom nábytku, záclonách, kobercoch, plyšových hračkách a pod. [20]. Cieľom pilotnej štúdie bolo analyzovať jednotlivé režimové opatrenia respondentov v domácnosti, so zameraním na: chov domácich zvierat v byte, pestovanie kvitnúcich kvetov, spôsob utierania prachu, používanie špeciálneho vysávača s HEPA filtrom a pod. Z výsledkov vyplýva, že 29 % respondentov stále pestuje kvitnúce rastliny doma, 48 % neutiera prach na mokro, 37 % nepoužíva čističku vzduchu, 11 % nepoužíva antialergické prikrývky a vankúše, 5 % chová naďalej domáce zvieratá v byte.

Asthma bronchiale má variabilný charakter, jej neefektívna liečba, nedodržiavanie liečebných opatrení sa podieľajú na výskyte dýchacích ťažkostí, množstve spotrebovaných liekov, frekvencii hospitalizácií, alebo na obmedzení životného štýlu astmatika.

Výsledky našej štúdie poukazujú na významnosť psychosociálnej podpory pri edukácii pacientov trpiacich asthmou bronchiale, aj ich rodičov. Záťažové oblasti zistené v štúdiu môžu byť nápomocné pri tvorbe obsahu edukácie, ale i prispieť k záverom širšie aplikovateľným v klinickej praxi.

ZÁVER

Asthma bronchiale je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest s komplexnou a individuálnou patogenézou. Ak je zápalový proces dlhodobo potlačovaný protizápalovou liečbou, väčšina kontaktov so spúšťačmi sa zaobíde bez exacerbácií ochorenia. Dôležitú úlohu v tom však zohráva zodpovednosť a disciplinovanosť v liečbe, eliminácia rizikových faktorov životného prostredia a zmena doposiaľ zaužívaného životného štýlu. Astma postihuje mužov aj ženy, najmä deti a dospelých. Obdobie adolescencie je však vhodným obdobím pre uskutočnenie zmien v živote adolescenta pozitívnym smerom. Vzájomná spolupráca pacienta s rodičom, lekárom a dôsledná medikamentózna liečba často prinášajú želaný efekt, a umožňujú tak dospelávajúcemu človeku dosiahnuť optimálny rast a vývoj.

LITERATÚRA

- Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Physicians and Nurses. [online]. 2014. [cit. 2016-11-13]. Dostupné na: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Poc-keť_2014_Jun11.pdf
- Urban Š. Priedušková astma. In: Kiňová, Hulín et al. Interná medicína. Pneumológia. Bratislava: ProLitera 2013; s. 504-512.
- Národné centrum zdravotníckych informácií: ambulatná starostlivosť – pneumológia a ftizeológia v SR 2012; s. 24.
- World Health Organization: Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive Approach. Geneva Switzerland. p 155.
- Hrubiško M, Čížnár P a kol. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. Bonus 2010; s. 96.
- Leščišinová H. Exacerbácie zhoršujú prognózu astmy. Respiro – časopis pre kontinuálne vzdelávanie v pneumológii a ftizeológii 2012; 3:35-37.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent Asthma Exacerbations: A Key Predictor of Future Exacerbations. RespiratoryMedicine 2007; 101:481-489.
- Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations 2: Aetiology. Thorax 2006; 61(9):809-816.
- Sims EJ, Price D, Haughney J. Current Control and Future Risk in Asthma Management. Allergy Asthma Immunol Res 2011; 3(4):217-225.
- Mokáň M a kol. Vnútorne lekárstvo 1. diel. Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave 2004; s. 208.
- Kuriplichová G, Hudáková A. Komplexná ošetrovateľská starostlivosť o pacientov s ochoreniami dýchacích ciest. In: Vybrané kapitoly z ošetrovateľstva vo vnútornom lekárstve I. Prešov: Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov. 2012; s. 5-65.
- Hudáková A. Vyšetrovacie metódy vo vnútornom lekárstve pre potreby ošetrovateľskej praxe. Prešov: Grafotlač 2015; s. 100.
- Hrubiško M. Astma a jej exacerbácie vo svetle najnovších poznatkov. [online]. 2014. [cit. 2017-01-13]. s. 20-25. Dostupné na: <http://www.edukafarm.sk/data/soubory//casopisy/mediNEWS/04-2014/03.pdf>
- Teřl M. et al. Doporučený postup diagnostiky a liečby bronchiálneho astmatu. Geum 2015; s. 63.
- Krofta K. Pneumologie. Praha: Triton 2005; s. 279.
- Hrabinská M. Hygiena horných dýchacích ciest u dieťaťa s chronickým respiračným ochorením. Alergia, astma a my 2010; 5(2):12-13.
- Janáčková L. Základy zdravotníckej psychológie. Praha: Triton 2008; s. 99.
- Pohanka V. Úloha a miesto klímy v komplexnej liečbe respiračných ochorení. Astma, alergia a my 2007; 2(4): 14-15.
- Popelková P, Gurková E, Žiaková K. Úskalí self-monitoringu v kontrole bronchiálneho astmatu. Stud pneumol et phthiseol 2012; 72(5):228-233.
- Osacká P, Bóriková I, Ferencová E. Múdrejší ako astma. Bratislava: UK Bratislava. 2011; s. 30.
- Urban Š. Priedušková astma – diagnostika a terapia. Bratislava: Herba 2015; s. 236.
- Horne R. Compliance, Adherence and Concordance: Implications for Asthma Treatment. In: Chest [online]. 2006. [cit. 2017-01-03]. Dostupné na: http://chestjournal.chestpubs.org/content/130/1_suppl/65S.full.pdf+html
- Vall J. Zdravie a životné prostredie v Slovenskej republike k roku 2008: Indikátorová správa. Banská Bystrica: Slovenská agentúra životného prostredia.
- Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky. Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov Slovenskej republiky IV. [online]. [cit. 2016-12-12]. Dostupné na: http://www.uvzsr.sk/docs/org/ohzp/ap_sr_4.pdf
- Špinar J, Vítovec J et al. Ischemická choroba srdce. Praha: Grada 2003; s. 364.
- Schatz M et al. Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119(2):336-343.
- Dente FL, Melosini L, Malagrino L, di Franco A, Costa F, Novelli F, Latorre M, Paggiaro PL. Relationship between asthma control test (ACT) and clinical, functional and inflammatory markers in treated and non-treated asthmatics, Italy, ERC Berlin, 2008. Dostupné na: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_08/files/113.pdf

28. Osacká P, Dingová M. Kontrola astmy u astmatických pacientov. *Ošetrovatelství a porodní asistence* 2011; 2(1): 157–164.
29. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, Musk AW. Decline in Lung Function in the Buselton Health Study – The Effects of Asthma and Cigarette Smoking. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171(2):109–114.
30. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette Smoking Impairs the Therapeutic Response to Oral Corticosteroids in Chronic Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168(11): 1308–1311.
31. Thoonen BP, Scherner TR, Van Den Boom G, Molena J, Folgering H, Akkermans RP, Grol R, Van Weel C, Van Schayck CP. Self-management of asthma in general practice, asthma control and quality of life: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58(1):30–36.

Došlo: 27. 1. 2017

Adresa:

PhDr. Gabriela Kuriplachová, PhD.
Prešovská univerzita v Prešove,
Fakulta zdravotníckych odborov
Partizánska 1
080 01 Prešov
Slovenská republika
email: gabriela.kuriplachova@unipo.sk

Periostín a jeho význam v respirológii

M. Zeliesková¹, E. Babušiková^{2,3}, V. Čapláková², M. Jeseňák^{1,4}

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Klinika detí a dorastu, Martin; ²Univerzita Komenského v Bratislave,

Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav lekárskej biochémie, Martin;

³Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin), Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine; ⁴Centrum experimentálnej a klinickej respirológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

SUMMARY

Periostin and its role in respirology

Present-day medicine aims at searching for specific and easily identified biological markers to help more accurately characterize the subtypes of severity of selected diseases. One of promising biomarkers meeting these criteria is the matricellular protein periostin that plays an important role during organogenesis and participates in tissue remodeling in various pathological conditions. As for respiratory diseases, it contributes to the etiopathogenesis of bronchial asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive lung disease, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps or non-small cell lung cancer. Determination of the serum concentration of periostin may be beneficial in defining the endotypes/phenotypes of bronchial asthma, predicting the response to a certain type of biological treatment and, probably, also in identifying patients at a higher risk of exacerbations. Periostin is a perspective marker for diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis and determining the prognosis of patients with non-small cell lung cancer. After its role is confirmed, periostin may be one of novel biomarkers applied in clinical practice.

Keywords: biomarker, bronchial asthma, extracellular matrix, periostin, T_H2-mediated inflammation

SÚHRN

Snahou súčasnej medicíny je hľadanie špecifických a ľahko vyšetriteľných biologických markerov, ktoré by pomohli presnejšie charakterizovať podtypy či stupeň závažnosti vybraných ochorení. Jedným zo sľubných biomarkerov spĺňajúcich tieto predpoklady je matricelulárny proteín periostín, ktorý zohráva dôležitú úlohu počas organogenézy a podieľa sa na remodelácii tkanív v rámci rozličných patologických stavov. Spomedzi ochorení respiračného systému sa zúčastňuje na etiopatogenéze bronchiálnej astmy, idiopatickej pľúcnej fibrózy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, alergickej rinitídy, chronickej rinosinuitídy s nazálnymi polypmi či nemalobunkového karcinómu pľúc. Stanovenie sérovej koncentrácie periostínu môže byť prínosné pri definovaní jednotlivých endotypov/fenotypov bronchiálnej astmy, pri predikcii odpovede na určitý typ biologickej liečby a pravdepodobne aj pri detekcii pacientov so zvýšeným rizikom exacerbácií. Periostín je perspektívnym markerom pri diagnostike idiopatickej pľúcnej fibrózy a prognózy pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Po potvrdení jeho významu by sa mohol stať jedným z nových biomarkerov využiteľných v klinickej praxi.

Kľúčové slová: biomarker, bronchiálna astma, extracelulárny matrix, periostín, T_H2-sprostredkovaný zápal

ÚVOD

Periostín je **matricelulárny proteín** s molekulovou hmotnosťou 90 kDa, patriaci do rodiny fasciklínov [1]. Pôvodne bol izolovaný z myšej osteoblastickej bunkovej línie MC3T3-E1 pred viac ako dvoma desaťročiami a bol pomenovaný ako **špecifický faktor osteoblastov-2 (osteoblast-specific factor-2, Osf2)** [2]. Jeho prítomnosť sa postupne

dokázala v mnohých zreľých i embryonálnych tkanivách ľudského organizmu. Zistilo sa, že v súvislosti s niektorými patologickými stavmi je produkovaný vo zvýšenej miere a podieľa sa na procesoch prestavby či obnovy poškodených tkanív [1].

Zvýšená tvorba periostínu bola zaznamenaná pri viacerých ochoreniach respiračného systému vrátane bronchiálnej astmy (BA), idiopatickej pľúcnej

fibrózy (IPF), alergickej rinitídy, chronickej rinosinusitídy s nazálnymi polypmi či chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Spoločným znakom týchto ochorení je **T_H2-sprostredkovaný zápal dýchacích ciest (DC)**, ktorý je asociovaný s nadprodukciou **transformujúceho rastového faktora β (TGF- β)** a kľúčových mediátorov alergického zápalu – **interleukínu 4 (IL-4)** a **interleukínu 13 (IL-13)**. Tieto mediátory sú pravdepodobne jednými z najvýznamnejších faktorov stimulujúcich tvorbu periostínu [1,3]. Niektorí autori tiež pozorovali význam tohto proteínu v procesoch onkogenézy vrátane nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) [4].

CHARAKTERISTIKY PERIOSTÍNU

Periostín je **proteín extracelulárneho matrixu (ECM)**, zároveň patrí aj do rodiny matricelulárnych proteínov, z čoho vyplýva široké spektrum jeho biologických funkcií. **Gén kódujúci periostín (POSTN)** je lokalizovaný na chromozóme 13 v oblasti 13q13.3. Jeho produktom je multifunkčný glykoproteín pozostávajúci z 836 aminokyselín, patriaci do **rodiny fasciklínov** [4,5].

Periostín je **produkováný predovšetkým fibroblastmi**, ale aj inými typmi buniek vrátane buniek imunitného systému. Jeho tvorba je stimulovaná množstvom faktorov, ako napríklad interleukínom 3, 4, 6 a 13, TGF β -1, TGF β -2 a TGF β -3, kostným morfogénnym proteínom (BMP) 2 a 4, vaskulár-

ným endotelovým rastovým faktorom 2, rastovým faktorom pre fibroblasty, vitamínom K. Molekula periostínu má charakteristickú štruktúru pozostávajúcu zo 4 domén (N-terminálna doména, EMI doména, 4 tandemovo usporiadané FAS1 domény, C-terminálna doména), pričom jednotlivé domény sú kľúčové pre širokú škálu jej biologických funkcií [5]. Periostín pôsobí už na vnútro bunkovej úrovni, kde **indukuje syntézu kolagénu** a podieľa sa na aktivácii aktínu v myofibroblastoch. Po opustení bunky interaguje s ďalšími štruktúrnymi molekulami ECM (napr. kolagén I, V, fibronektín), s BMP-1, ako aj s okolitými bunkami. Prostredníctvom BMP-1 aktivuje enzým lyzyoxidázu, čo vedie k vytvoreniu priečných väzieb medzi jednotlivými kolagénnymi vláknami a zvýšeniu pevnosti väziva. Takisto disponuje schopnosťou uvoľňovať niektoré rastové faktory deponované v ECM (napr. TGF- β , BMP). Vo svojej molekule obsahuje FAS1 doménu, ktorá je charakteristická pre rodinu adhézných molekúl, a preto sa predpokladá, že sa podieľa na **regulácii medzibunkovej adhézie**. Vzhľadom na uvedené skutočnosti je pravdepodobné, že periostín je dôležitý pre **udržiavanie štruktúry tkanív**. Zároveň sa podieľa na **procesocho remodelácie tkanív** vrátane **rozvoja fibrózy** [3,4].

V roku 2008 bol periostín zaradený do **rodiny tzv. matricelulárnych proteínov**, kam patrí aj osteopontín, osteonektín, tenascín-C, trombospondín 1, 2 a niektoré galektíny (napr. galektín 3, 8). Táto rodina proteínov sprostredkováva vzájomné

interakcie medzi ECM a bunkami [4,6]. Funkciu receptorov pre periostín plnia rozličné integríny ($\alpha v \beta_1$, $\alpha v \beta_3$, $\alpha v \beta_5$, $\alpha_6 \beta_4$ či $\alpha_M \beta_2$), nachádzajúce sa na povrchu buniek imunitného systému a ECM. Po naviazaní na integrínové receptory dochádza k aktivácii intracelulárnych signálnych dráh, ktoré cez systém transkripčných faktorov indukujú expresiu cieľových génov, zodpovedajúcich za biologické funkcie periostínu [1,5]. Súhrn základných charakteristík periostínu uvádzame v tabuľke 1.

Prítomnosť periostínu bola dokázaná vo viacerých zdravých (zrelých i embryonálnych) tkanivách a orgánoch, ako napríklad pľúca, srdcové chlopne, šľachy, koža či štítka žľaza. Za fyziologických okolností je tento proteín nevyhnutný pre správny vývoj embrya, zúčastňuje sa tvorby a udržiavania tkaniva kostí a zubov, uplatňuje sa pri vývoji srdca a pľúcneho tkaniva. Ako **molekula remodelácie** sa

Tabuľka 1: Súhrn základných charakteristík molekuly periostínu

Charakteristiky periostínu
• proteín extracelulárneho matrixu
• pozostáva z 836 aminokyselín; molekulová hmotnosť 90 kDa
• kódovaný <i>POSTN</i> génom (13q13.3)
• patrí do rodiny matricelulárnych proteínov, fasciklínov a adhézných molekúl
• produkováný predovšetkým fibroblastmi, ale aj bunkami imunitného systému (lymfocyty, eozinofily, makrofágy)
• jeho tvorba je stimulovaná množstvom faktorov (napr. IL-4, IL-13, TGF- β , BMP)
• funkciu receptorov pre periostín plnia integríny (napr. $\alpha v \beta_1$, $\alpha v \beta_3$, $\alpha v \beta_5$,...)
• jeho biologické účinky sú sprostredkované cez intracelulárne signálne dráhy a systém transkripčných faktorov indukujúcich expresiu cieľových génov
• indukuje fibrilogenézu kolagénu
• dôležitý pre udržiavanie štruktúry tkanív
• podieľa sa na regulácii medzibunkovej adhézie
• má podiel na rozvoji fibrózy

Tabuľka 2: Prehľad patologických stavov v respirológii, asociovaných so zvýšenou tvorbou periostínu

Chorobný stav	Úloha periostínu
Bronchiálna astma	zahrnutý v procesoch subepiteliálnej fibrózy, hypersekrécie hlienu, infiltrácie DC eozinofilmi
Idiopatická pľúcna fibróza	účasť na prestavbových fibrotických zmenách pľúcneho interstícia a alveolárnych priestorov
Alergická rinitída, chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi	účasť v procesoch fibrózy a remodelácie sliznice nosovej dutiny
Chronická obštrukčná choroba pľúc	možná účasť na eozinofilnom zápale DC (môže ísť o prekryvný syndróm s BA)
Nemalobunkový karcinóm pľúc	urýchľuje proces angiogenézy, lymfangiogenézy, bunkovej invázie, migrácie a zakladanie vzdialených metastáz

Legenda: BA – bronchiálna astma, DC – dýchacie cesty

zapája do procesov prestavby či obnovy poškodených tkanív v rámci rozličných patologických stavov [1,7]. Zúčastňuje sa napríklad remodelácie tkaniva po infarkte myokardu, participuje v komplexných procesoch hojenia rán a pravdepodobne figuruje v patogenéze zápalových a alergických procesov. Zvýšená expresia tohto proteínu bola pozorovaná aj v nádorovom tkanive a v krvi pacientov s viacerými malígnymi ochoreniami, ako napríklad NSCLC, karcinóm prsníka, karcinóm ovária [1,4]. Prehľad patologických stavov v respirológii, asociovaných so zvýšenou tvorbou periostínu, sumarizuje tabuľka 2.

ALERGICKÝ ZÁPÁL DÝCHACÍCH CIEST

Rozvoj alergického zápalu DC je výsledkom interakcií imunitných (lymfocyty, eozinofily, mastocyty a i.), ako aj neimunitných buniek (napr. fibroblasty, epitelové bunky), ktoré produkujú viaceré zápalové mediátory, ako napríklad cytokíny (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 a IL-13), histamín, leukotriény a prostaglandíny. Uvedené molekuly spúšťajú tvorbu alergén-spezifických IgE B-lymfocytmi a uvoľňovanie ďalších zápalových mediátorov zapríčiňujúcich charakteristické symptómy alergického zápalu a podieľajúcich sa na štrukturálnych zmenách v DC. Pre alergický zápal DC je charakteristická abnormálna **hyperaktivita T_H2 subpopulácie lymfocytov**, spojená s nadprodukciou typického spektra cytokínov a iných mediátorov. Za kľúčové mediátory T_H2-sprostredkovaného zápalu sú považované IL-4, IL-5 a IL-13 [8].

V klinickej praxi máme niekoľko možností hodnotenia, verifikovania a monitorovania zápalových procesov v DC, pričom jednotlivé metódy sa líšia invazivitou, reproducibilitou, klinickou využiteľnosťou, ako aj dostupnosťou. Medzi základné metódy patrí vyšetrenie markerov eozinofilného zápa-

lu v krvi (celkový počet eozinofilov, eozinofilný kationický proteín) a stanovenie koncentrácie exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO) vo vydychovanom vzduchu. Užitočnou metódou je tiež analýza indukovaného spúta, no jej zavedeniu do širokej klinickej praxe bránia vysoké nároky na čas a erudovaný personál. Veľmi prínosné pre diagnostiku je aj bronchoskopické vyšetrenie s analýzou bronchoalveolovej lavážnej tekutiny, alebo s biopsiou bronchiálnej sliznice, ktoré sa však pre svoju invazivitu v bežnej klinickej praxi nevykonáva. Ďalšími, zatiaľ experimentálnymi metódami sú analýza kondenzátu vydychovaného vzduchu, či vyšetrenie rôznych perspektívnych markerov zápalu v sére a v moči (napr. 8-izoprostány). Veľkým prínosom by bolo identifikovanie neinvazívneho biomarkera, prípadne biomarkerov, ktoré by sa dali ľahko vyšetriť pomocou široko dostupného testu [9,10].

V súčasnosti prebieha aktívny výskum úlohy periostínu pri T_H2-sprostredkovanom zápale DC. Jeho významný podiel na patogenéze tohto typu zápalu bol opakovane potvrdený viacerými experimentálnymi i klinickými štúdiami. Početné práce tiež dokazujú, že sérová koncentrácia periostínu odráža jeho lokálnu produkciu v zápalových léziách, indukovaných T_H2-typom imunitnej odpovede. Skutočná úloha periostínu v alergickom zápale DC však zatiaľ zostáva nedoriešená. V experimentálnych podmienkach bol dokonca naznačený i jeho možný ochranný efekt, spočívajúci v zabránení odpovedi indukovanej alergénmi.

PERIOSTÍN A OCHORENIA HORNÝCH DÝCHACÍCH CIEST

Ukazuje sa, že periostín sa zúčastňuje procesov **fibrózy a remodelácie sliznice nosovej dutiny** pri niektorých ochoreniach horných dýchacích

ciest. Ishida et al. (2012) zaznamenali signifikantne zvýšenú expresiu periostínu v sinonazálnych slizniciach pacientov s alergickou rinitídou, chronickou rinosinuitídou s nazálnymi polypmi a aspirínom indukovanou astmou [11]. Zistilo sa tiež, že vysoká sérová koncentrácia tohto proteínu koreluje so stupňom závažnosti aspirínom exacerbovaných respiračných ochorení [12].

PERIOSTÍN A BRONCHIÁLNA ASTMA

Bronchiálna astma je **heterogénne ochorenie** charakterizované **chronickým zápalom a ireverzibilnou prestavbou steny DC – tzv. remodeláciou**. Typickými črtami tohto ochorenia sú bronchiálna hyperreaktivita, vedúca k variabilnej bronchiálnej obštrukcii ustupujúcej spontánne, alebo po farmakologickej intervencii subepiteliálna fibróza a hypersekrécia hlienu. Bronchiálnu astmu dnes nemožno považovať za jednotné ochorenie. Je to súbor vzájomne odlišných stavov s prekrývajúcou sa symptomatológiou a niektorými spoločnými charakteristikami, no odlišným patofyziologickým podkladom a špecifikami vo vzťahu ku klinickým komplikáciám a odpovedi na aplikovanú liečbu [13]. Predpokladom adekvátnej terapie je preto presnejšia kategorizácia syndrómu bronchiálnej astmy. Okrem klasifikácie astmatických pacientov podľa vonkajších, klinicky pozorovateľných a merateľných charakteristík (fenotypy), v súčasnosti narastá snaha kategorizovať pacientov aj na základe molekulárnych patogenetických procesov, ktoré stoja v pozadí týchto vonkajších charakteristík (endotypy). Jednotlivé fenotypy a endotypy BA sa čiastočne prekrývajú [6,13,14].

Niektoré endotypy BA sú charakterizované abnormálnou hyperaktivitou T_H2 subpopulácie pomocných lymfocytov, ktorá býva spojená s fibroprodukciou a prestavbou pľúcneho tkaniva. Do tejto kategórie možno zaradiť okrem alergickej (atopickej) astmy aj eozinofilnú astmu s neskorým nástupom, aspirínom exacerbované ochorenia DC či alergickú bronchopulmonálnu aspergilózu. V prípade uvedených endotypov bola pozorovaná infiltrácia DC eozinofilmi [14].

O periostíne, ako o novom mediátore alergických ochorení, sa začalo uvažovať práve pri objasňovaní patogenézy BA. Je vysoko pravdepodobné, že táto molekula je zahrnutá v procesoch infiltrácie DC eozinofilmi, subepiteliálnej fibrózy a hypersekrécie hlienu [3]. Pri eozinofilnej astme boli zaznamenané vyššie plazmatické koncentrácie periostínu v porovnaní s inými podtypmi. V snahe o vysvetlenie tohto javu vznikla hypotéza, že za tvorbu periostínu zodpovedajú predovšetkým eozinofily. Iní autori sa však skôr prikláňajú k predstave, že tento proteín je dominantne produkovaný bunkami bronchiálneho epitelu a fibroblastmi [1,7]. U pacientov s BA je periostín produktom viacerých typov buniek. Prvý typ buniek predstavujú eozinofi-

ly, ktoré produkujú periostín po stimulácii IL-4, IL-5 a IL-13. Takto vytvorený periostín potom pôsobí na eozinofily autokrinne, prostredníctvom väzby na integrínové receptory $\alpha\beta2$ a $\alpha4\beta1$ na ich povrchu, čo má za následok ich migráciu do DC astmatika. Infiltrácia DC eozinofilmi je typickou črtou alergickej astmy a je asociovaná s remodeláciou DC a zmenami ECM [7]. Ďalším typom buniek zodpovedajúcich za tvorbu periostínu sú bunky bronchiálneho epitelu, ktoré syntetizujú tento proteín v odpovedi na stimuláciu IL-4, IL13 a TGF- β . Woodruff a kol. (2007) demonštrovali, že *POSTN* gén v bunkách bronchiálneho epitelu astmatikov patrí medzi gény s najvyššou expresiou [15]. Periostín uvoľnený z epitelových buniek má autokrinný efekt spočívajúci v aktivácii TGF- β a up-regulácii syntézy kolagénu typu I. Navyše zvyšuje elastický modulus kolagénových gélov (typ I), čo má za následok zmeny biomechanických vlastností dýchacích ciest. Periostín vytvorený bunkami respiračného epitelu pôsobí aj parakrinne na fibroblasty, čím umožňuje tvorbu kolagénu typu I mediovanú TGF- β [3,16]. Okrem toho IL-4 a IL-13 stimulujú sekréciu periostínu pľúcnyimi fibroblastmi aj nezávisle na TGF- β [17]. Periostín indukuje diferenciáciu fibroblastov na myofibroblasty a vďaka väzbe s ďalšími proteínmi ECM a indukcii fibrilogenézy kolagénu urýchľuje procesy fibrózy [7].

Subepiteliálna fibróza je významnou črtou v patogenéze BA. Pri tomto procese sa štrukturálne proteíny ECM, ako napríklad kolagén I, III a V, fibronektín či tenascin-C, ukladajú pod *lamina basalis* bazálnej membrány, čo má za následok hrubnutie *lamina reticularis*. Pomocou imunohistochemickej analýzy Takayama a kol. (2006) potvrdili ukladanie periostínu v oblasti zhrubnutej bazálnej membrány dýchacích ciest astmatikov. Táto skutočnosť naznačuje, že periostín je zložkou subepiteliálnej fibrózy a takto sa podieľa na remodelačných zmenách DC. Spolu s ďalšími remodelačnými zmenami, charakteristickými pre chronický zápal DC astmatikov, subepiteliálna fibróza vedie k obmedzeniu prietoku vzduchu, hyperreaktivite DC a môže byť aj jedným z faktorov prispievajúcich k rezistencii na inhalačné kortikoidy [7,18].

V súvislosti so štúdiom patogenézy BA bol pozorovaný aj proces **epitelovo-mezenchýmovej tranzície (EMT)**, počas ktorého bunky epitelového pôvodu získavajú znaky mezenchýmových buniek, a naopak. V prípade BA bunky bronchiálneho epitelu nadobúdajú vlastnosti fibroblastov, čo ďalej prispieva k fibrogenéze. Medzi spúšťače EMT patrí množstvo molekúl, ako napríklad TGF, BMP a pravdepodobne aj IL-4 a IL-13. Tieto molekuly po väzbe na príslušné povrchové receptory aktivujú signalizačné dráhy vedúce k zvýšeniu expresie celého radu proteínov, vrátane periostínu a kolagénu [19]. Úlohu periostínu v patogenéze alergickej astmy a jeho podiel na remodelačných zmenách DC schematicky znázorňuje obrázok 1.

Jia et al. (2012) sa usilovali nájsť vhodný systémový biomarker eozinofilného zápalu DC u astmatických pacientov. Medzi inými sledovanými biomarkermi sa sérový periostín ukázal ako najlepší samostatný ukazovateľ eozinofilie v DC [10]. Ako biologický marker T_H2 -sprostredkovaného zápalu pri BA je periostín výhodný z niekoľkých dôvodov: ľahko preniká z postihnutých oblastí bronchiálnej steny do ciev, jeho bazálna koncentrácia v sére (10–90 ng/ml) na rozdiel od iných proteínov ECM nie je ani príliš vysoká, ani príliš nízka, dostupné sú vysoko senzitivne metódy pre stanovenie koncentrácie tohto proteínu v krvnom sére [3]. Publikované však boli aj práce, podľa ktorých sérový periostín nespĺňa všetky predpoklady vhodného biomarkera eozinofilného zápalu DC [20,21].

U väčšiny astmatikov možno dosiahnuť adekvátnu kontrolu symptómov pomocou štandardných liečebných postupov, pričom zlatý štandard predstavujú inhalačné kortikoidy. Asi 5–10 % pacientov však trpí ťažkou refraktérnou astmou a vyžaduje si inú liečebnú stratégiu. V blízkej budúcnosti budú uvedené na trh viaceré nové biologické liečivá, vďaka ktorým bude potenciálne možné dosiahnuť kontrolu symptómov aj v spomínanej skupine pacientov [3,12]. Stanovenie sérovej koncentrácie periostínu by mohlo napomôcť pri **kategorizácii syndrómu BA**, a definovať tak populácie pacientov, ktorí budú adekvátne odpovedať na konkrétne biologické liečivá. U pacientov s vysokou sérovou koncentráciou periostínu bola zaznamenaná **úspešnosť terapie niektorými biologikami zacielenými na T_H2 cytokíny**. Významným predstaviteľom tejto skupiny liečiv je humanizovaná monoklonálna protilátka proti IL-13 – lebrikizumab, ktorá podľa niektorých prác signifikantne zlepšuje pľúcne funkcie u astmatikov nereagujúcich na štandardnú liečbu [17]. Koncentrácie periostínu v krvi boli hodnotené aj u pacientov s ťažkou astmou, ktorým bol aplikovaný tralokinumab – ďalšie potenciálne významné biologikum namerané na IL-13, pričom v podskupine pacientov s vyššími plazmatickými hodnotami periostínu bol zaznamenaný menší sklon k exacerbáciám [22].

Údaje z jednej klinickej štúdie tiež naznačujú, že periostín je prediktívnym biomarkerom odpovede na anti-IgE biologické liečivo omalizumab, ktoré sa už

niekoľko rokov využíva v klinickej praxi v liečbe ťažkej perzistujúcej BA u pacientov starších ako 6 rokov [23].

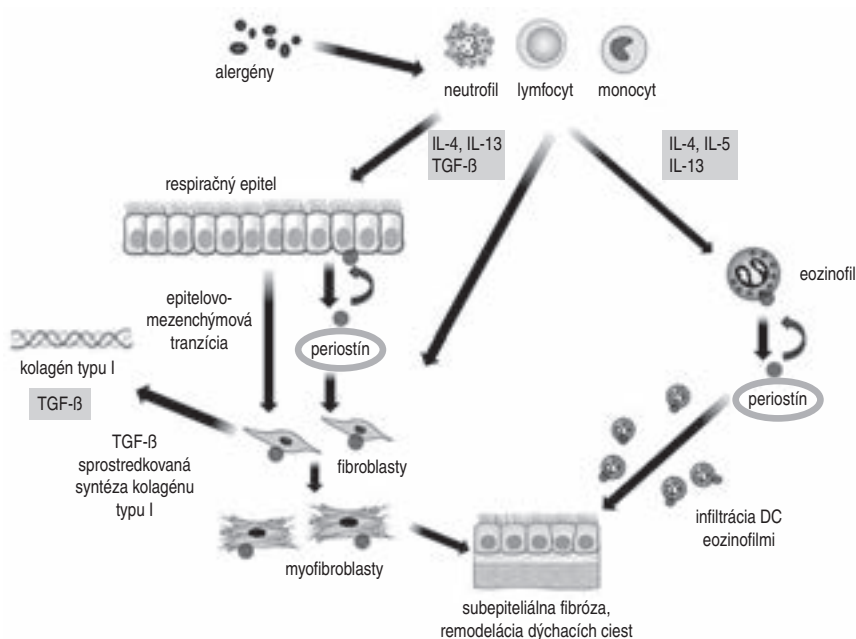
U pacientov s BA periostín môže mať svoj význam aj ako **prognostický faktor poklesu pľúcnych funkcií** a vzniku **exacerbácií ochorenia** [12]. Kanemitsu a kol. (2013) ukázali, že periostín potenciálne môže slúžiť ako užitočný marker poklesu pľúcnych funkcií u astmatikov liečených IKS. Niektoré polymorfizmy v *POSTN* géne môžu byť asociované s poklesom pľúcnych funkcií a modifikovať sérovú koncentráciu periostínu [24].

PERIOSTÍN A ALERGICKÝ ZÁPÁL V DETSKOM VEKU

Ako sme uviedli vyššie, periostín je perspektívnym markerom v diagnostike a manažmente alergického zápalu DC u dospelých. Doposiaľ však bolo publikovaných len málo prác zaoberajúcich sa študovaním tohto proteínu ako biologického markera alergického zápalu v detskom veku.

U detí s diagnostikovaným alergickým ochorením (kožným, respiračným či potravinovou aler-

Schéma 1: Úloha periostínu v patogenéze alergickej astmy. Pri alergickej astme je periostín produkovaný eozinofilmi, bunkami respiračného epitelu a fibroblastmi v odpovedi na stimuláciu niektorými významnými mediátormi alergického zápalu (IL-13, IL-4, IL-5, TGF- β). Dôsledkom je infiltrácia DC eozinofilmi, up-regulácia syntézy kolagénu typu I a rozvoj subepiteliálnej fibrózy. Periostín sa takto podieľa na remodelačných zmenách DC (voľne podľa Izuhara a kol., 2016).



giou) nebolo pozorované zvýšenie sérovej koncentrácie periostínu v porovnaní so zdravou skupinou detí. Takisto sa nezaznamenala pozitívna korelácia s inými markermi alergického zápalu [25,26]. Protičhodné závery vyplývajú z práce Song et al. (2015), kde autori pozorovali signifikantne vyššie sérové koncentrácie periostínu v skupine detí s BA v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých jedincov, pričom výsledky boli asociované s pozitívitou bronchoprovokačných testov s využitím metacholínu a manitolu [27]. Podobne Inoue et al. (2016) vo svojej štúdií zaznamenali zvýšené sérové koncentrácie periostínu u detských astmatikov, ktoré korelovali s konvenčnými markermi alergického zápalu DC, vrátane hodnôt FeNO a parametrov funkčného vyšetrenia pľúc [28].

Pozoruhodný je tiež fakt, že u detí boli namerané **vyššie sérové koncentrácie periostínu ako u zdravých dospelých**, bez ohľadu na prítomnosť či neprítomnosť alergického ochorenia [25,29]. Jedným z možných vysvetlení tejto odlišnosti je intenzívnejší kostný metabolizmus v detskom veku. Vyššia bazálna koncentrácia periostínu v krvi u detí pravdepodobne môže maskovať jej vzostup v súvislosti s alergickými chorobami. Takisto je možné, že tento proteín je užitočným biomarkerom len pre niektoré vekové skupiny [25,28,29].

PERIOSTÍN A IDIOPATICKÁ PLŮCNA FIBRÓZA

Vysoká expresia periostínu bola preukázaná aj v pľúcach pacientov trpiacich idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF) [30,31,32], ktorá je najčastejšie sa vyskytujúcou nozologickou jednotkou v rámci heterogénnej skupiny ochorení neznámej etiológie, označovaných ako idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP). Ide o chronické ochorenie charakterizované väzivovou prestavbou pľúcneho interstícia a alveolárnych priestorov, v dôsledku ktorej dochádza k progresívnej strate pľúcnych funkcií a následnej smrti [12]. Histologickým korelátom IPF je obraz bežnej intersticiálnej pneumónie (usual interstitial pneumonia, UIP). Spúšťacím mechanizmom tohto ochorenia je pravdepodobne poškodenie alveolárneho epitelu, nasledované abnormálnymi reparačnými procesmi, ktoré vedú k tvorbe fibrotických lézií. Narušenie pľúcnej architektúry fibrotickou prestavbou je výsledkom akumulácie fibroblastov a myofibroblastov spolu s nadprodukciou a dezorganizáciou proteínov ECM [16]. Napriek pribúdajúcim poznatkom o procesoch vedúcich k patologickej fibróze v súvislosti s IPF, presné molekulové mechanizmy nie sú dostatočne preskúmané. Usudzuje sa, že podobne ako v prípade BA aj v patogenéze IPF participuje **T_H2 ladená imunitná odpoveď**, spojená s nadprodukciou IL-4, IL-13 a TGF- β , ktoré následne stimulujú tvorbu periostínu [33]. Experimenty na myších modeloch odhalili, že expresia periostínu koreluje so stupňom prestavbových fibrotických

zmien [16,30]. Pomocou imunohistochemickej analýzy sa tiež preukázalo **zvýšené ukladanie periostínu v oblastiach fibrotických fokusov**, v subepitelovom a v subendotelovom priestore pacientov s IPF [30].

Idiopatická pľúcná fibróza má v porovnaní s inými IIP horšiu prognózu a často nedostatočne odpovedá na doteraz známu liečbu. V klinickej praxi sa najčastejšie používa kombinácia kortikoidov a imunosupresív spolu s podpornou liečbou. Jediným dokázateľne účinným postupom predlžujúcim život je však transplantácia pľúc, ktorej sa podstatná časť pacientov nedožije. Z hľadiska predikcie prognózy a odpovede na liečbu je preto veľmi dôležité rozlíšenie jednotlivých histopatologických typov IIP. Najspolahlivejším vyšetrením pre stanovenie definitívnej diagnózy je otvorená biopsia pľúcneho tkaniva, ktorá však predstavuje vysokorizikové invazívne vyšetrenie. Diagnózu IPF preto možno stanoviť aj na základe vylúčenia známych príčin intersticiálneho pľúcneho procesu (najmä liekmi indukované poškodenie, systémové ochorenie spojiva či pneumokonióza) a prítomnosti typického nálezu na počítačovej tomografii pľúc s vysokým rozlíšením (HRCT) [34]. Ideálne by bolo identifikovať neinvazívny biomarker, ktorý by pomohol stanoviť diagnózu IPF, prípadne odlíšiť jednotlivé typy IIP. V súčasnosti sa zdôrazňuje aj potreba markerov zároveň využiteľných pre určovanie prognózy.

Okamoto et al. (2011) pozorovali signifikantne vyššie sérové koncentrácie periostínu u pacientov s IPF ako u zdravých jedincov, či pacientov trpiacich inými typmi IIP (nešpecifickou intersticiálnou pneumóniou a kryptogénnou organizujúcou pneumóniou). Autori zároveň zistili, že zvýšené sérové koncentrácie tohto proteínu sú asociované s poklesom pľúcnych funkcií [31]. Podľa práce Naik et al. (2011) zvýšená koncentrácia periostínu v sére môže predpovedať klinickú progresiu IPF v priebehu 48 týždňov [30]. Tajiri et al. (2015) vo svojej retrospektívnej štúdií pozorovali, že vyššie koncentrácie periostínu v krvi sú asociované s rozsiahlejšími fibrotickými zmenami na HRCT a horšou prognózou pacientov s IPF [32].

Z uvedených údajov je zrejme, že periostín možno považovať za potenciálny biologický ukazovateľ pre vybrané charakteristiky pacientov s IPF. Na **rozlíšenie jednotlivých histopatologických typov IIP** je pravdepodobne vhodné kombinovať meranie sérovej koncentrácie periostínu s inými neinvazívnymi biomarkermi, napr. surfaktantovými proteínmi A a D. Periostín je sľubným **markerom zmien na HRCT a ukazovateľom dlhodobej prognózy IPF** [31].

Otázka efektívnej liečby IPF zostáva stále aktuálnym klinickým problémom a výzvou. Identifikovanie rozhodujúcich ciest fibrogenézy môže napomôcť pri odhaľovaní nových liečebných možností, zacielených na spomalenie, resp. zastavenie progresie tohto ochorenia [30]. Z tohto hľadiska by pe-

riostín mohol predstavovať aj **potenciálny terapeutický cieľ** [16].

PERIOSTÍN A CHRONICKÁ OBŠTRUKČNÁ CHOROBA PLŮC

T_H2 -sprostredkovaný zápal a eozinofília môžu zohrávať určitú úlohu u časti pacientov s CHOCHP. Štúdie odhalili, že približne **u 20–40 % pacientov** trpiacich CHOCHP je prítomný **eozinofilný zápal DC**, pričom by mohlo ísť aspoň čiastočne o pacientov s prekryvným syndrómom s bronchiálnou astmou (ACOS, *asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlapping syndrome*). V tejto podskupine pacientov s CHOCHP bola zaznamenaná zvýšená expresia periostínu. Keďže sa však zistilo, že fajčenie potláča expresiu *POSTN* génu, periostín pravdepodobne nemôže byť pre túto podskupinu CHOCHP pacientov použiteľným citlivým markerom T_H2 -sprostredkovaného zápalu DC [35,36].

PERIOSTÍN A NEMALOBUNKOVÝ KARCINÓM PLŮC

Mnohé experimenty potvrdzujú, že periostín zohráva významnú úlohu v procese onkogenézy. Tento proteín **urýchľuje proces angiogenézy, lymfangiogenézy, bunkovej invázie, migrácie a zakladanie vzdialených metastáz** [4,5].

Medzi inými onkologickými ochoreniami zvýšená expresia *POSTN* génu bola zaznamenaná aj v súvislosti s NSCLC. Zistilo sa, že vysoká koncentrácia periostínu v krvi pacientov s NSCLC je asociovaná s horšou prognózou [37,38]. Koncentrácia periostínu by mohla slúžiť ako **hodnotný ukazovateľ** prognózy pacientov s NSCLC. Užitočné tiež môže byť hodnotenie jeho tkanivovej expzie pomocou imunohistochemických metód, či Real-time PCR. Keďže periostín pravdepodobne zohráva kľúčovú rolu v tumorigenéze, možno ho považovať aj za potenciálny terapeutický cieľ v liečbe karcinómov vrátane NSCLC [4].

ZÁVER

Štúdium biologických funkcií periostínu prispieva k pochopeniu komplexnej patogenézy ochorení respiračného systému. Práce viacerých autorov podporujú predpoklad, že tento proteín figuruje v patogenéze T_H2 -sprostredkovaného zápalu dýchacích ciest. Vďaka svojim výhodným vlastnostiam a existencii nenáročných spôsobov detekcie v sére je aj sľubným biologickým markerom tohto typu zápalu. Potenciálne ho možno využiť pri diagnostike jednotlivých podtypov bronchiálnej astmy a je perspektívnym biomarkerom stupňa závažnosti, odpovede na liečbu či prognózy u pacientov s astmou a idiopatickou pľúcnou fibrózou. Inten-

zívnejší kostný metabolizmus súvisiaci s rastom je pravdepodobne limitujúcim faktorom využiteľnosti tohto proteínu ako markera alergického zápalu u detí. Stanovenie sérovej koncentrácie periostínu v kombinácii s inými metódami hodnotenia alergického zápalu dýchacích ciest (invazívnymi ako aj neinvazívnymi) by mohlo zvýšiť jeho diagnostickú hodnotu. Ukázalo sa tiež, že vysoké sérové koncentrácie tohto proteínu sú spojené s horšou prognózou pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Pre svoju významnú úlohu v patogenéze respiračných ochorení môže predstavovať aj potenciálny terapeutický cieľ.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0252/14 a projektom Centrum experimentálnej a klinickej respirológie (ITMS 26220120004), spolufinancovaným z prostriedkov EÚ.

ZOZNAM SKRATIEK

ACOS	prekryvný syndróm s bronchiálnou astmou (asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlapping syndrome)
BA	bronchiálna astma
BMP	kostný morfogénny proteín (bone morphogenetic protein)
DC	dýchacie cesty
ECM	extracelulárny matrix
EMT	epitelovo-mezenchýmová tranzícia
FAS1	fasciklín 1
HRCT	počítačová tomografia pľúc s vysokým rozlíšením (high-resolution computed tomography)
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
IIP	idiopatické intersticiálne pneumónie
IKS	inhalačné kortikoidy
IL-4	interleukín 4
IL-13	interleukín 13
IPF	idiopatická pľúcna fibróza
Osf2	špecifický faktor osteoblastov-2 (osteoblast-specific factor-2)
POSTN	gén kódujúci periostín
TGF- β	transformujúci rastový faktor β (transforming growth factor β)

LITERATÚRA

- Izuhara K, Arima K, Ohta S et al. Periostin in Allergic Inflammation. *Allergol Int* 2014; 63:143–151.
- Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J* 2006; 294:271–278.
- Izuhara K, Matsumoto H, Ohta S et al. Recent developments regarding periostin in bronchial asthma. *Allergology International* 2015; 64 Suppl:3–10.

4. Ratajczak-Wielgomas K, Dziegiel P. The role of periostin in neoplastic processes. *Folia Histochem Cytobiol* 2015; 53: 120–132.
5. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life sci* 2014; 71:1279–1288.
6. Novosad J, Bartoš V, Drahošová M, Sedlák V et al. Periostin – nový sľibný biologický znak bronchiálneho astmatu a idiopatické plicní fibrozy. *Alergie* 2013; 185–194.
7. Li W, Gao P, Zhi Y et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res* 2015; 16:57.
8. Kim H, Mazza J. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (Suppl 1):2.
9. Banovcin P, Jesenak M, Michnova Z et al. Factors attributable to the level of exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur J Med Res* 2009; 14:9–13.
10. Jia G, Ericson RV, Choy DF et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:647–654.
11. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y et al. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2012; 61:589–595.
12. Izuhara K, Conway JS, Moore BB et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:949–956.
13. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of T_H2-driven asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:60–65.
14. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 355–360.
15. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104:15858–15863.
16. Uchida M, Shiraishi H, Ohta S et al. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46:677–686.
17. Agrawal S, Townley RG. Role of periostin, FENO, IL-13, lebrikzumab, other IL-13 antagonist and dual IL-4/IL-13 antagonist in asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 165–181.
18. Takayama G, Arima K, Kanaji T et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:98–104.
19. Hackett TL. Epithelial-mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:53–59.
20. Gorska K, Maskey-Warzechowska M, Nejman-Griz P et al. Comparative study of periostin expression in different respiratory samples in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126:124–137.
21. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. 2014; *Thorax* 2015; 70:115–120.
22. Brightling CE, Chaney P, Leigh R et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(9):692–701.
23. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:804–811.
24. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:305–312.
25. Inoue Y, Izuhara K, Ohta S et al. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases. *Allergol Int* 2015; 64:289–290.
26. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:772–779.
27. Song JS, You JS, Jeong SI et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy* 2015; 70:674–681.
28. Inoue T, Akashi K, Watanabe M et al. Periostin as the biomarker for the diagnosis of paediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:521–526.
29. Anderson HM, Lemanske RF, Arron JR et al. Relationship among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in paediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2016; S0091-6749(16):30597–30598.
30. Naik PK, Bozyk PD, Bently JK et al. Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303:1046–1056.
31. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2011; 37:1119–1127.
32. Tajiri M, Okamoto M, Fujimoto K et al. Serum level of periostin can predict long-term outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015; 53:73–81.
33. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology, regulation. *Mucosal Immunol*. 2009; 2:103–121.
34. Vašáková M, Šterclová M. Idiopatická plicní fibróza – doporučený postup pro diagnózu, liečbu a sledování. *Stud Pneumol Phthiseol* 2012; 72:177–183.
35. Park HY, Lee H, Koh WJ et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 11:23–30.
36. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1:39–47.
37. Hong LZ, Wei XW, Chren JF, Shi Y. Overexpression of periostin predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2013; 6:1595–1603.
38. Sasaki H, Dai M, Auclair D et al. Serum level of the periostin, a homologue of an insect cell adhesion molecule, as a prognostic marker in nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer* 2001; 92:843–848.

Došlo: 2. 11. 2016

Adresa:

doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA,
Dott. Ric., MHA
Klinika detí a dorastu, UK JLF a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: jesenak@gmail.com

Specifický tumor močového měchýře – kazuistika

J. Blažek¹, V. Dubová¹, O. Růžičková¹, V. Eret², M. Pešek¹

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň a LF UK v Plzni

²Urologická klinika, FN Plzeň a LF UK v Plzni

SUMMARY

Specific tumor of the urinary bladder – a case report

This case report presents a female patient with exacerbation of interstitial lung disease suspected of having tumor of the urinary bladder. After the exacerbation was treated, she underwent transurethral resection of the tumor. Histological examination of cold biopsy and microscopic and microbiological examinations of urine were positive for mycobacteria and showed active genitourinary tuberculosis. Subsequently, positive microbiological culture of sputum also confirmed active pulmonary tuberculosis.

Keywords: genitourinary tuberculosis, pulmonary tuberculosis, tumor of the urinary bladder, interstitial lung disease

SOUHRN

Tato kazuistika popisuje případ pacientky s exacerbací intersticiálního plicního procesu, u které byl diagnostikován tumor močového měchýře. Nemocná po kompenzaci stavu podstoupila transuretrální resekci tumoru. Histologický nále z biopsie a mikroskopická i kultura moči prokázaly aktivní urogenitální tuberkulózu. Následně byla kultura ze sputa potvrzena také aktivní plicní forma TBC.

Klíčová slova: urogenitální tuberkulóza, plicní tuberkulóza, tumor močového měchýře, intersticiální plicní proces

ÚVOD

Tuberkulóza (TBC) je specifické infekční onemocnění, které způsobují nejčastěji bakterie *Mycobacterium tuberculosis* a je jednou z 10 nejčastějších příčin smrti celosvětově dle WHO. Jde většinou o onemocnění plic a k nakažení dochází dlouhodobým kontaktem s osobou s aktivní formou nemoci, nejčastěji cestou kapénkového přenosu. Asi jedna třetina světové populace je nakažena latentní infekcí, u které je asi 10% riziko rozvoje aktivní formy TBC v průběhu života, přičemž u osob s oslabeným imunitním systémem, jako u nemocných s diabetem, trpících malnutricí, ale i kuřáků, toto riziko významně stoupá, nejvíce však u nakažených virem HIV, kde je riziko až 30krát vyšší. Ročně takto onemocní 10,4 milionu lidí a 1,8 milionu nemocných na toto onemocnění umírá. U naprosté většiny infikovaných osob s normálním stavem imunitního systému se primární TBC klinicky nemanifestuje, jen asi u 5 % se projeví progresí primárního komplexu či hematogenním rozsevem se vznikem metastáz, např. v ledvinách či kostech [1,10].

Mimoplicní tuberkulóza označuje onemocnění jiné orgánové soustavy, než jsou plice. Mimoplicní tuberkulóza vzniká většinou jako sekundární ložisko, kdy k přenosu dochází lymfogenní nebo hematogenní cestou. Toto šíření může být naprosto bezpříznakové, poté hovoříme o studeném, nebo také afebrilním rozsevu, který je častější u vyšších věkových skupin. K rychlému rozsevu dochází při septické bakteriémií, zde hovoříme o miliárním šíření, kterému předchází provalení kolikvovaného tuberkulózního ložiska do cévy. Doba latence od vzniku primárního komplexu do rozvoje urogenitální infekce bývá značně různá a pohybuje se od několika měsíců až po desetiletí.

KAZUISTIKA

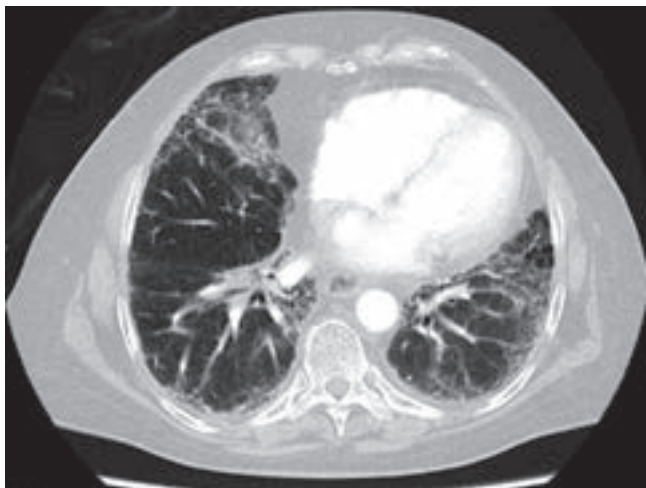
V této kazuistice popisujeme případ 67leté ženy, která byla hospitalizována na Klinice pneumologie a ftizeologie FN Plzeň v roce 2016. Byla přijata pro respirační insuficienci, několik dní trvající febrilie, hnisavou expektorací a dysurické obtíže. Jedná se o nekuřačku s celou řadou diagnóz v osobní anamnéze, z nichž nás

z plicních diagnóz zaujme, že nemocná je sledována na spádovém plicním pracovišti pro blíže neurčený intersticiální plicní proces a astma bronchiale. Pacientka se dále léčí s arteriální hypertenzí a diabetem mellitem, s nutností inzulinoterapie, a má alergie na různá antibiotika (klarithromycin, amoxicilin klavulanát a cefotaxim).

Obrázek 1: Vstupní PA skiagram plic – převážně chronické fibrotické změny bilat., nelze vyloučit počínající záněť v levém středním plicním poli



Obrázek 2: CT plic a mediastina – Intersticiální plicní proces se zesílením inter- a intralobulárních sept s maximem periferně a bazálně, s voštinovitou přestavbou. V mediastinu zvětšené uzliny, mírně zvětšené i hilové uzliny.



Vstupní laboratoř byla jen s mírnou elevací zánětlivých parametrů za výrazné positivity prokalcitoninu, elevovány byly i renální parametry. Dle předozadního skiagramu plic nebylo možné vyloučit incipientní pneumonii v terénu chronických změn vlevo (obr. 1). Nemocná byla zajištěna komplexní ATB (vzhledem k udávaným alergiím nasazen fluorochinolon moxifloxacin), bronchodilatační a rehydratační terapií za současné oxygenoterapie. Bylo nutné zavést permanentní močový katétr pro zajištění komfortu dušné nemocné při opakujících se urgencích. Úvodní mikrobiologický screening byl negativní, močový sediment byl bohatý na leukocyty. Pro ataku dušnosti bylo provedeno CTAG vyšetření plic, dle kterého byla vyloučena embolie plicnice, byly však popsány zvětšené mediastinální a hilové lymfatické uzliny a intersticiální plicní proces vzhledu UIP (obr. 2). Pro otok pravé dolní končetiny bylo dále doplněno sonografické vyšetření, kde se potvrdila hluboká žilní trombóza, proto byla nemocná zajištěna plnou antikoagulační dávkou nízkomolekulárního heparinu.

V dalším průběhu hospitalizace přetrvávají febrilní špičky, hemokultury však opakovaně zůstávají negativní. Dochází k progresi nálezu v močovém sedimentu, kde až charakteru hematurie, a narůstá množství leukocytů. Moč byla kultivačně opakovaně negativní, přetrvávají vyšší renální parametry. Dle konzultace nefrologa by se mohlo jednat o suspektní intersticiální nefritidu, dále byl doporučen pro sterilní pyurii odběr moči na mykobakteria. Na sonografickém vyšetření močových cest byla popsána hypotrofie obou ledvin, hypotonie dutého systému a tumorózně infiltrované dno měchýře. Sonografický nálezn byl konzultován s urology, na jejichž doporučení byla doplněna CT urografie, která potvrdila postižení močového měchýře pod obrazem tumoru, ten postihoval stěnu měchýře cirkulárně a způsoboval dilataci obou ureterů, a na levé ledvině byla dále popsána spíše lokální pyelonefritida. CT vyšetření neprokázalo generalizaci tumoru v rozsahu dutiny břišní (obr. 3).

Po zlepšení celkového stavu, kdy pominula respirační insuficience a klinické i laboratorní známky zánětu, byla naše pacientka po domluvě s urology připravována k operačnímu řešení tumoru. Prošla všemi potřebnými předoperačními vyšetřeními, a poté byla přeložena na urologickou kliniku, kde byla v plánu cystoskopie s transuretrální resekci tumoru. Zde v den operačního výkonu byla hlášena z Ústavu mikrobiologie mikroskopická pozitivita na acidorezistentní tyče ze vzorku moči odebrané na urologii předoperačně. Tuto informaci však přijal lékař na standardním oddělení až poté, co byla nemocná převezena na operační sály, a než informací předal dále, byla pacientka již po operaci. Pro pooperační rozvoj desaturací a se suspektním nálezem v moči byla nemocná přeložena k observaci na jednotku intenzivní péče naší kliniky. Dle histologie nebyla přítomnost nádorových struktur z odebrané tkáně cestou studené biopsie prokázána, dominantním nálezem byla novotvořená granulační tkáň s obrovskými mnohjadernými buňkami Langhansova typu, bez kazeózní nekrózy.

Během pobytu na jednotce intenzivní péče došlo ke stabilizaci stavu a vymizení respirační insuficience, a tak mohla být naše pacientka přeložena na izolační lůžko v rámci standardního oddělení naší kliniky. O několik dní později byla hlášena pozitivita PCR a kultivace ze tkáně odeslané na histologii ze studené biopsie spodiny močového měchýře a následně také kul-

tivační pozitivita moči, odesílané již dříve z našeho oddělení. Byla zahájena antituberkulózní léčba v obvyklé čtyřkombinaci (izoniazid + rifampicin + pyrazinamid + ethambutol). Nutno přiznat, že sputa na mykobakteria byla odebrána až po pozitivním nálezů v moči a dodatečně byla celkem překvapivě hlášena také jejich kultura pozitivita.

Léčbu nemocná tolerovala dobře, proto byla přeložena do Léčebny tuberkulózy a respiračních nemocí v Janově, kde bylo pokračováno v antituberkulózní terapii v uvedené čtyřkombinaci po dobu 2 měsíců. Poté při kulturační negativitě ze sputa a moči, mohla být dále nemocná převedena na dvojkombinaci (izoniazid a rifampicin) a propuštěna do domácí péče. Další sledování nemocné probíhalo na spádové plicní ambulanci ve spolupráci s naším TBC dispenzářem. Kontrolní kultivace ze sputa i moče byly i nadále negativní. Nemocná dokončila s dobrou adherencí celkovou léčbu bez komplikací. Kontrolní sonografie močových cest a kontrolní CT plic neprokázaly známky nového postižení.

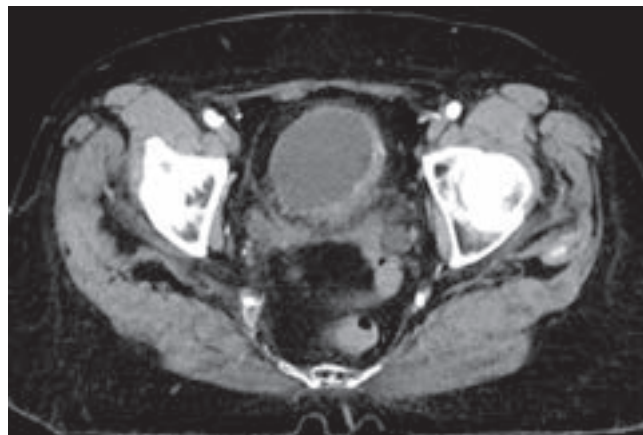
DISKUZE

Urogenitální forma tuberkulózy zaujímá po uzlinovém postižení 2. místo v mimoplicních onemocněních TBC, v našich podmínkách bývá uváděno maximálně asi do 20 %, a bývá způsobena aktivací hematogenně zanesené infekce, jedná se tedy téměř vždy o sekundární postižení [2,3,4]. Dle údajů Úřadu zdravotnických informací a statistiky činil počet hlášených onemocnění močové a pohlavní soustavy v roce 2013 celkem 6 případů, z toho 5 u žen, v roce 2014 bylo hlášeno 8 případů, přičemž postižena byla jen jediná žena [2].

Urogenitální TBC dělíme dle postižení na urogenitální, genitální nebo urogenitální. Vzhledem k anatomickým poměrům bývá u žen postižení izolované buď uropoetického, či pohlavního systému, přičemž u mužů dochází častěji k postižení celého urogenitálního systému [4]. Dostatečně virulentní bakterie vyvolávají aktivní infekci, která progreduje řadu let. Vstupní branou do močového systému bývá ledvina, kam mykobakteria pronikají periglomerulárně a kde vytvářejí léze s přítomností polymorfonukleárů, leukocytů a makrofágů. Vzniká tak specifický granulom, který obsahuje Langhansovy obrovské buňky, ohraničené lymfocyty a fibroblasty s kazeózní nekrózou centrálně. Další vývoj závisí na intenzitě infekce, virulenci mykobakterií a na stavu a míře odpovědi imunitního systému. Do moči se dostávají mykobakterie porušenou membránou glomerulů. Když dojde k pozastavení množení mykobakterií intracelulárně, může dojít k reparaci postižené tkáně fibrotizací a kalcifikacemi. Pokud není onemocnění zastaveno léčbou a reprodukce mykobakterií pokračuje, dochází k rozvoji orgánově chronické tuberkulózy ledvin v několika formách [3,4,5,6].

Kazeózně-kavernózní forma je charakterizována zvětšujícími se kazeózními ložisky, ty poté penetrují do dřene, a především v oblasti papil se mohou provalit do dutého systému ledviny, a tak

Obrázek 3: CT urografie – tumor měchýře, postihující stěnu měchýře cirkulárně a způsobující dilataci obou ureterů



přenášet infekci descendentně. Kazeózní hmoty se mohou zahustit, zvápenět a opouzdřit. Ledvina sama se může jizevnatě sraštit. Konečné stadium je nazýváno tmelovou ledvinou. Vytvořením jednotlivých či vícečetných tuberkulů v kortexu ledviny bez kolikvace vzniká nodózní forma, jedná se o uzavřenou tuberkulózu ledvin. TBC intersticiální nefritis se rozvíjí postižením glomerulů a může vést až k renálnímu selhání. Při tomto typu postižení nedochází ke změnám v dutém systému, jak tomu bylo nejspíše i v případě naší pacientky, dle zhoršení renálních parametrů a popisovaných změn na CT. Postižení vývodných cest močových od kalicho-pánvičkového systému přes ureter včetně uretry má tendenci k jizvení a vzniku striktur až obstrukcí. Močový měchýř bývá postižen téměř vždy descendentní infekcí z vývodných cest močových a v průběhu onemocnění dochází k ulcerózním změnám, tvorbě granulační tkáně a dochází k jeho svráštování, kdy močový měchýř může takto pozbyť až většiny své kapacity [5,6,7].

Symptomatologie urogenitální TBC je široká. Záleží na pokročilosti onemocnění a zahrnuje celkové a lokální (urologické) příznaky. Mezi ty celkové patří celkem nespecifické příznaky jako slabost, únavnost, nechutenství, úbytek hmotnosti a subfebrilie či febrilie. Jako lokální příznaky jsou popisovány dysurie, lumbalgie, bolesti v podbříšku, hematurie, polakisurie, nykturie a vzácně i kolikovitě bolesti. Pokročilé oboustranné postižení ledvin se může rozvinout až v renální selhání. Avšak až ve 20 % bývá průběh asymptomatický [3,4,5].

Diagnostický algoritmus urogenitální TBC začíná u pečlivě odebrané anamnézy včetně cestovatelské anamnézy se zaměřením na výskyt TBC. Fyzikální nález bývá většinou chudý. Laboratorní vyšetření moči většinou odhalí kyselé pH s hematurií, proteinurií, avšak nejtypičtějším nálezem je výskyt sterilní (abakteriální) pyurie, tj. opakovaný

výskyt leukocytů v močovém sedimentu při negativě kultivačních vyšetření, ale asi ve 20 % případů bývá přítomna nespecifická superinfekce [5,6]. Základním vyšetřením k průkazu TBC bývá opakovaný odběr sputa a především ranních vzorků moči na mikroskopické a kulturační vyšetření na mykobakteria. Mikroskopický průkaz je založen na barvení dle Ziehl-Nielsenova pro klasickou mikroskopii a na barvení auraminem-rodaminem pro fluorescenční mikroskopii. Kultivace moči probíhá na pevných či tekutých půdách a je třeba toto vyšetření opakovat 3–10x. Dále je pak možno provádět molekulárně genetický průkaz mykobakterií metodou PCR (polymerázová řetězová reakce). Tuberkulinový test (Mantoux) je dnes již spíše nahrazen vyšetřeními tzv. IGRA testy (Interferon gamma release assay), které jsou založeny na testování uvolňování interferonu gama. Patří sem Quantiferon-TB Gold a T-spot TB, kterými lze prokázat z krve pacienta interferon gama (IFN- γ), produkováný specifickými lymfocyty, pokud přišly někdy do kontaktu s *Mycobacterium tuberculosis* [8]. Ze zobrazovacích metod je využíváno rentgenové vyšetření vč. vylučovací urografie, sonografie a CT urografie, event. i cystoskopické vyšetření močového měchýře [3].

Konzervativní forma léčby urogenitální TBC se opírá o léčebný režim kontrolovaného podávání kombinace antituberkulotik, která je rozdělena do dvou fází. Intenzivní iniciační fáze probíhá za hospitalizace, trvá 2 měsíce a spočívá v podávání základních antituberkulotik minimálně v dvojkombinaci. Většinou jsou však antituberkulotika první linie – izoniazid (INH), pyrazinamid (PZA), rifampicin (RMP) a ethambutol (EMB), podávána v troj- až čtyřkombinaci. Pokračovací nebo udržovací fáze, kterou je možno absolvovat ambulantně, trvá většinou 4–6 měsíců a podávána bývají 2 antituberkulotika. U pokročilých stavů je doporučována dlouhodobá terapie 9–12 měsíců [6,7].

Chirurgická léčba urogenitální TBC se zaměřuje na řešení následků onemocnění. Měla by jí předcházet minimálně 6týdenní chemoterapie. Preferovány jsou resekční a rekonstrukční výkony, u kterých bývá snahou zachovat co největší množství tkáně. Některé případy si však vynucují kompletní odstranění orgánu, nejčastěji ledviny. K nefrektomii se přistupuje při afunkčním postižení ledviny, ve které může i přes sterilní moč přetrvávat aktivní infekce. Rekonstrukční výkony jsou prováděny po dokončení celkové farmakoterapie a týkají se především striktur vývodných cest močových a sraštělého močového měchýře. Nejprve je snaha o zavedení stentu či provedení balónkové dilatace postiženého místa. Při nedostatečném efektu je nutno přistoupit k plastikám, rekonstrukčním nebo derivačním operacím [3,4,6].

Terapie kortikosteroidy jako doplněk celkové léčby striktur redukuje počet a závažnost ureterálních striktur, které se vyskytují asi v 9 % případů. Očekává se efekt samotné chemoterapie. Nasazeny

by měly být až po 3 týdnech, pokud se obstrukce zhoršuje, nebo se nelepší [9].

Každý nemocný s urogenitální tuberkulózou by měl být upozorněn na vyšší riziko přenosu TBC močí a spermatem [4].

ZÁVĚR

V dnešní době se jedná o celkem vzácnou kombinaci aktivní plicní a mimoplicní TBC, která se rozvinula velmi suspektně u nemocné s diabetem, v terénu chronických fibrózních změn.

U urogenitální TBC je za největší problém považováno včasné stanovení diagnózy, protože její symptomatologie není všeobecně dobře známá, proto dochází ke značné latenci mezi prvními příznaky a podáním léčby. Na TBC močové soustavy bychom měli myslet, pokud nalézáme v močovém sedimentu opakovaně známky sterilní pyurie, kyselého pH a máme před sebou pacienta s recidivujícími močovými infekcemi nebo přetrvávajícími dysurickými obtížemi po přeléčení antibiotiky.

LITERATURA

1. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2016. 2016.
2. Úřad zdravotnických informací a statistiky. Tuberkulóza a respirační nemoci 2013, Tuberkulóza a respirační nemoci 2014. (www.uzis.cz)
3. Pichlíková Y, Hanuš T, Macek P et al. Urogenitální tuberkulóza-minulost, současnost a budoucnost. Česká urologie 2008; 12(1):14–20.
4. Karmašová K. Urogenitální tuberkulóza na počátku 3. tisíciletí. Urologické Listy 2005; 3(2):44–47.
5. Schmidt M. Tuberkulóza pohledem moderní urologie. Urologie pro praxi 2005; 6(6):242–245.
6. Nencka P, Zachoval R, Vík V et al. Tuberkulóza pohledem moderní urologie. Urologie pro praxi 2009; 10(1): 4–38.
7. Abbara A, Davidson RN. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. Nature Reviews Urology 2011; 8(12):678–688.
8. Ptáková M. Současné laboratorní diagnostické možnosti tuberkulózy a mykobakterií. Medicína pro praxi 2011; 8(11):466–468.
9. Cek M, Lenk S, Naberet KG et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. European urology 2005; 48(3):353–362.
10. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. Euro Surveill. 2013; 18(12): pii=20432.

Došlo: 6. 4. 2017

Adresa:
MUDr. Jiří Blažek
Klinika pneumologie a ftizeologie
FN Plzeň a LF UK v Plzni
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
Česká republika
e-mail: BLAZEKJI@fnplzen.cz

Krizotinib v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc v Slovenskej republike

P. Beržinec¹, P. Kasan², L. Plank³, I. Andrašina⁴, R. Godál⁵, J. Mazal⁶,
A. Cipková⁷, M. Černá⁸, L. Denková², G. Chowaniecová¹, I. Kulíšková⁹,
H. Kuzmová¹, M. Marták², Z. Pribulová⁷, M. Rečková¹⁰, M. Veselá²

¹Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra,

²Oddelenie klinickej onkológie Kliniky pneumológie a ftizeológie I, Slovenská zdravotnícka univerzita a Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov,

³Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine a Martinské bioptické centrum, Martin,

⁴Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Východoslovenský onkologický ústav, Košice,

⁵Národný onkologický ústav, Bratislava,

⁶Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

⁷Východoslovenský onkologický ústav, Košice,

⁸Katedra pneumológie a ftizeológie, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava,

⁹Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzitná nemocnica, Martin,

¹⁰Oddelenie klinickej onkológie, Poliklinika ADUS, Poprad

SUMMARY

Crizotinib in the treatment of non-small cell lung cancer in the Slovak Republic

This retrospective study aimed to assess the results of advanced non-small cell lung cancer therapy with crizotinib in clinical practice in Slovakia. Data about the first twenty ALK-positive patients treated with crizotinib were collected using the central laboratory database and databases and patient files from the participating centers and physicians. In all cases, ALK gene rearrangement was confirmed by FISH using break apart and fusion probes (both Zytovision). Six men and 14 women, with a median age of 56 years (range, 23–77 years) started their treatment between October 2012 and August 2014. Partial and complete response to therapy was achieved in 13 (12 and 1) patients (65%, 95% CI: 41–85), stable disease in 3 (15%, 95% CI: 3–38) and progressive disease in 3 patients (15%). In one patient, the response was not specified. Progression-free survival a median of 14 months (95% CI: 7–22); overall survival: a median of 24 months (95% CI: 12–31). Grade 3/4 toxicity occurred in 11 out of 20 patients (55%); however, crizotinib had to be discontinued due to toxicity in only two cases. The treatment results seen in this retrospective study are encouraging and consistent with published data from prospective trials.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK, crizotinib, retrospective stud

SÚHRN

Cieľom tejto retrospektívnej štúdie bolo posúdenie výsledkov liečby pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc krizotinibom v klinickej praxi na Slovensku. Údaje o prvých dvadsiatich ALK-pozitívnych pacientoch liečených krizotinibom boli získané z databázy centrálného laboratória a z databáz a dokumentácie pacientov od zúčastnených centier a lekárov. Prestavba ALK génu bola potvrdená vo všetkých prípadoch metódou FISH s použitím zlomovej, ako aj fúznej sondy (obe sondy Zytovision). Šesť mužov a 14 žien, vo veku v mediáne 56 rokov (rozpätie 23–77) začalo liečbu medzi októbrom 2012 a augustom 2014. Parciálna a kompletná odpoveď na liečbu bola docielená u 13 (12 a 1) pacientov (65%, 95%CI: 41–85), stabilizácia ochorenia u 3 (15%, 95%CI: 3–38) a progresujúce ochorenie bolo tiež u 3 pacientov (15 %). U jedného pacienta nebola odpoveď určená. Prežitie bez progresie ochorenia bolo: medián 14 mes. (95%CI: 7–22), celkové prežitie: medián 24 mes. (95%CI: 12–31). Toxicita stupňa 3/4 sa vyskytla u 11 z 20 pacientov (55 %), avšak liečba krizotinibom musela byť ukončená pre toxicitu iba vo dvoch prípadoch. Výsledky z tejto retrospektívnej štúdie sú povzbudzujúce a konzistentné s publikovanými údajmi z prospektívnych štúdií.

Kľúčové slová: nemalobunkový karcinóm pľúc, ALK, krizotinib, retrospektívna štúdia

ÚVOD

Identifikovanie riadiacich mutácií pri NSCLC (nemalobunkovom karcinóme pľúc), medzi ktoré patrí aj prestavba a aktivácia génu ALK (kinázy anaplastického lymfómu), umožnilo vývoj molekulo-cielených liekov, ktoré napomohli k persona-

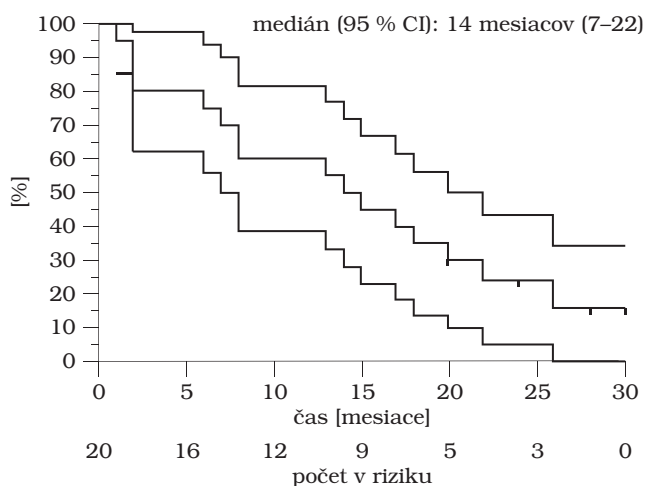
lizácii liečby pacientov s lokálne pokročilým, alebo metastatickým ochorením [1,2]. Liečba prvým inhibítorom aktivovaného ALK, krizotinibom, je v Slovenskej republike (SR) dostupná od októbra 2012 pre dospelých pacientov s predtým liečeným, ALK-pozitívnym (ALK+) lokálne pokročilým, alebo metastatickým NSCLC, na základe terapeutickej

Tabuľka 1: Výsledky štúdií fázy 3 s krizotinibom v liečbe pokročilého ALK-pozitívneho nemalobunkového karcinómu pľúc

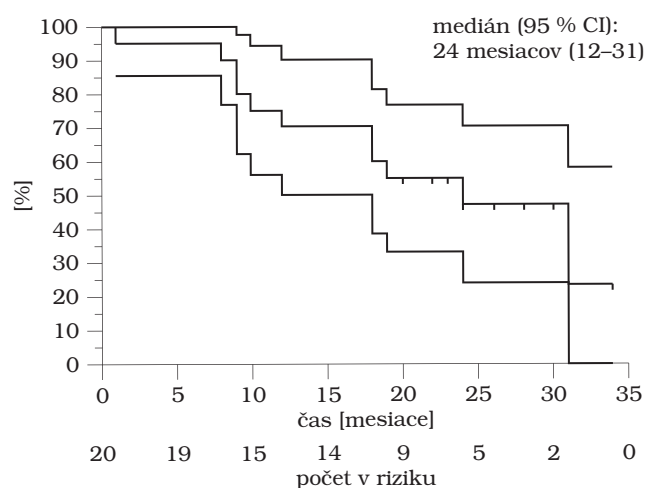
Štúdia/Výsledok	PROFILE 1007		PROFILE 1014	
	Krizotinib (n = 173)	Chemoterapia (n = 174)	Krizotinib (n = 172)	Chemoterapia (n = 171)
Odpoveď, n (%)				
Kompletná	1 (1)	0 (0)	3 (2)	2 (1)
Parciálna	112 (65)	34 (20)	125 (73)	75 (44)
Stabilizácia	32 (18)	63 (36)	29 (17)	63 (37)
Progresia	11 (6)	60 (34)	8 (5)	21 (12)
Neposúdená	17 (10)	17 (10)	7 (4)	10 (6)
Prežitie bez progresie				
Medián, mes. (95%CI)	7,7 (6,0–8,8)	3,0 (2,6–4,3)	10,9 (8,3–13,9)	7,0 (6,8–8,2)
HR, (95%CI), p	0,49 (0,37–0,64), p < 0,001		0,45 (0,35–0,60), p < 0,001	
Celkové prežitie*				
Medián, mes. (95%CI)	20,3 (18,1 – ND)	22,8 (18,6 – ND)	ND	ND
HR, (95%CI), p	1,02 (0,68–1,54), p = 0,54		0,82 (0,54–1,26), p = 0,36	

* Ovplyvnené prechodom z chemoterapie na krizotinib pri progresii ochorenia – 64 % pacientov v PROFILE 1007 a 70 % v PROFILE 1014. ND = nedocielené.

Obrázok 1: Odhad prežitia bez progresie ochorenia podľa Kaplan – Meiera s 95% intervalom spoľahlivosti v grafe



Obrázok 2: Odhad celkového prežitia podľa Kaplan – Meiera s 95% intervalom spoľahlivosti v grafe



indikácie schválenej EMA (European Medicines Agency, Európska agentúra pre liečivá) (3). Pôvodným podkladom pre schválenie krizotinibu boli dve včasné štúdie, jedna fázy 1 a jedna fázy 2 – PROFILE 1001 a PROFILE 1005 [4,5]. Neskôr boli údaje, v súlade s požiadavkou regulačných úradov, doplnené o kľúčovú štúdiu fázy 3, PROFILE 1007, v ktorej bol krizotinib, po zlyhaní iniciálnej kombinovanej chemoterapie, porovnaný s docetaxelom alebo pemetrexedom v druhej línii liečby pokročilého (t.j. lokálne pokročilého alebo metastatického) ALK+ NSCLC [2]. Druhá kľúčová štúdia fázy 3, PROFILE 1014, v ktorej bol krizotinib porovnaný v prvej línii liečby pokročilého ALK+ NSCLC oproti kombinovanej chemoterapii, viedla v novembri 2015 ku schváleniu lieku regulačnými orgánmi EÚ aj v tejto indikácii, t.j. k použitiu v prvej línii [6]. Výsledky dvoch štúdií fázy 3 sú zhrnuté v tabuľke 1. V SR sa krizotinib začal v prvej línii liečby ALK+ NSCLC používať v priebehu roku 2016. Cieľom tejto práce bolo posúdiť výsledky liečby krizotinibom u pacientov liečených v bežnej klinickej praxi v Slovenskej republike.

METÓDY

V tejto multicentrickej retrospektívnej štúdii, schválenej Etickou komisiou Nemocnice sv. Svorada Zobor, Nitra, boli posúdené údaje o prvých 20 ALK+ pacientoch liečených krizotinibom v SR. Údaje o testovaní ALK a výsledky testovania boli získané z databázy centrálného laboratória (Ústav patologickej anatómie JLF UK a Martinské bioptické centrum, Martin). Metóda určenia prítomnosti prestavby génu ALK bola vo všetkých prípadoch FISH (fluorescenčná in situ hybridizácia) s použitím zlomovej (ZytoLight SPEC ALK Dual Color Break Apart Probe) aj fúznej sondy (ZytoLight SPEC ALK/EML4 TriCheck Probe), obe sondy Zytovision. Údaje o pacientoch boli získané z databáz participujúcich pracovísk a z ďalšej dokumentácie pacientov. Liečba krizotinibom v skupine 20 pacientov začala medzi októbrom 2012 a augustom 2014 a prebiehala v súlade s odporúčaniami EMA a výrobcu lieku: 250 mg, tbl. dvakrát denne, kontinuálne, do progresie ochorenia, alebo do výskytu nežiaducich účinkov vyžadujúcich úpravu dávky, alebo zmenu liečby. Odpoveď na liečbu bola hodnotená podľa RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v. 1.1. [7]. Pre určenie stupňa závažnosti nežiaducich účinkov boli použité štandardné kritériá NCI (US National Cancer Institute, v. 4.03) [8]. Štatistické analýzy boli urobené pomocou komerčne dostupného softvéru MedCalc® v. 16.4.3 [9]. Prežitie bez progresie ochorenia a celkové prežitie boli odhadnuté Kaplanovou – Meierovou metódou a všetky bodové odhady zahŕňali 95% intervaly spoľahlivosti (CI).

VÝSLEDKY

Pacienti zaradení do súboru začali liečbu krizotinibom medzi októbrom 2012 a augustom 2014.

Tabuľka 2: Základné charakteristiky súboru pacientov

	Spolu (n = 20)
Muži/ženy – n (%)	6/14 (30/70)
Medián veku, roky (rozpätie)	56 (23–77)
WHO výkonnostný stav, n (%)	
0	1 (5)
1	10 (50)
2	4 (20)
3	5 (25)
Histológia	
Adenokarcinóm	19 (95)
NSCLC NOS	1 (5)
Lokálne pokročilé ochorenie	2 (10)
Metastatické ochorenie	18 (90)

NSCLC NOS – nemalobunkový karcinóm pľúc inak nešpecifikovaný

Tabuľka 3: Miera odpovedí na liečbu krizotinibom v súbore 20 pacientov

Odpoveď	n (%; 95%CI)
Parciálna + kompletná	12 + 1 (65, 41–85)
Stabilizácia	3 (15, 3–38)
Progresia	3 (15, 3–38)
Neurčená	1 (5, NR)
Kontrola ochorenia	16 (80, 51–94)

Základné charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 2.

Výsledky boli spracované na základe údajov o pacientoch, získaných do konca júna 2016. Všetci pacienti boli liečení krizotinibom po zlyhaní chemoterapie, 13 (65 %) dostalo krizotinib v 2. línii, 7 (35 %) vo vyššej línii. Medián prežitia bez progresie ochorenia bol 14 mesiacov (95% CI: 7,0–22,0, obrázok 1) a medián celkového prežitia bol 24 mesiacov (95% CI, 12–31, obrázok 2). Miery odpovedí na liečbu krizotinibom, zistené v skupine liečených pacientov, sú uvedené v tabuľke 3. V priebehu dvoch mesiacov liečby bolo docielené preukazné zlepšenie vo výkonnostnom stave pacientov (priemerný rozdiel: – 0,95, p = 0,0021). Významnejšia toxicita liečby (stupňa 3–4) sa vyskytla u 11 z 20 pacientov (55 %). Permanentné ukončenie liečby krizotinibom pre toxicitu liečby však bolo nutné iba vo dvoch prípadoch. Podrobnejšie informácie o pozorovaných nežiaducich účinkoch liečby sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 pri liečbe krizotinibom

Nežiaduce účinky, n	Stupeň 3	Stupeň 4
Hematologické	0	0
Nehematologické	12	3
Hepatálna toxicita	3	1
Pneumonitída	1	0
Diarea	1	0
Nauzea	3	0
Vomitus	1	2
Poruchy zraku	1	0
Periférne edémy	1	0
Predĺženie QT intervalu	1	0

DISKUSIA

Prvá otázka, ktorá vystupuje pri analýze nášho súboru je, prečo trvalo takmer dva roky, kým počet pacientov liečených na Slovensku pre ALK+ NSCLC docielil číslo dvadsať. Ide hlavne o dôsledok nízkeho výskytu ALK+ NSCLC v populácii pacientov s NSCLC globálne, zvlášť však v európskej populácii. Podľa výsledkov celoštátneho rutinného molekulového testovania pacientov s pokročilým NSCLC vo Francúzsku, čo je doteraz najrozsiahlejší projekt zameraný na získanie informácií o výskyte radiacích mutácií pri NSCLC, boli zistené ALK+ nádory a u 2 % (388) pacientov [10]. Z toho 85 % ALK+ nádorov boli adenokarcinómy, 11 % NSCLC NOS (nemalobunkový karcinóm pľúc inak nešpecifikovaný) a iba 1 % skvamózne karcinómy. V iných prácach z Európy bola zaznamenaná pozitíva ALK pri pokročilom NSCLC približne v 3–5 % [11,12]. Usmernenia zamerané na testovanie ALK odporúčajú testovať všetkých pacientov s pokročilým adenokarcinómom, alebo s komponentom adenokarcinómu [13–17]. V prípade malých vzoriek, pri ktorých nemôže byť vylúčený komponent adenokarcinómu, je testovanie tiež odporúčané. V našom súbore pacientov malo 19 adenokarcinóm a 1 NSCLC NOS – v súlade s tým prevažovali ženy a medián veku, 56 rokov, bol nižší než býva bežne pri pokročilom NSCLC, čo je v súlade s údajmi publikovanými v literatúre [13,14]. Pri porovnaní docielených výsledkov v našom súbore s výsledkami v kľúčovej štúdii PROFILE 1007 (tabuľka 1) sú niektoré číselné odlišnosti. Nami pozorovaný medián prežitia bez progresie ochorenia bol takmer dvojnásobný: 14 mes. vs 7,7 mes. Ak sa však porovnajú 95%CI, vidíme prekrytie: 7–22 mes., vs 6,0–8,8 mes., čo naznačuje, že rozdiel nie je významný a tiež že náš súbor je malý (a preto s veľkým rozpätím 95%CI). Celkové prežitie bolo však podobné, aj keď medián bol v našom

súbore znovu číselne vyšší: 24 mes. (95%CI: 12–31) vs. 20,3 mes. (95%CI: 18,1 – nedosiahnutý). Je zaujímavé, že aj v spomenutom francúzskom projekte rutinného molekulového testovania pokročilého NSCLC bol pri liečbe krizotinibom v druhej línii docielený číselne vyšší medián prežitia bez progresie ochorenia (9,3 mes., 95%CI: 6,7–12) a veľmi podobný medián celkového prežitia (20,7 mes., 95%CI: 17 – nedosiahnutý) ako v PROFILE 1007 [2,10]. Miera odpovedí na liečbu v našom súbore bola veľmi podobná s mierou odpovedí v PROFILE 1007 (tabuľka 1 a tabuľka 3). Zaznamenali sme iba percentuálne vyšší počet progredujúcich ochorení – 15 % (95%CI: 5,6–33) vs 6 %, znovu ovplyvnený malým počtom pacientov. Toxicita, pre ktorú musela byť ukončená liečba krizotinibom, sa vyskytla v našom súbore v 10 % (t.j. iba dva prípady), v PROFILE 1007 6 % [2]. Kvalita života (QOL) pacientov bola v PROFILE 1007 preukázane zlepšená v ramene s krizotinibom oproti chemoterapii [18]. Sledovanie QOL pomocou špeciálnych nástrojov, ako sú napr. dotazníky QOL EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), nie je v SR (a ani v iných krajinách) bežnou praxou. Zlepšenie výkonnostného stavu pacientov po 2 mesiacoch liečby krizotinibom, pozorované v našom súbore pacientov, však naznačuje nepriamo aj benefit v QOL.

ZÁVER

Výsledky pozorované v našej retrospektívnej štúdii sú jednak povzbudzujúce jednak konzistentné s publikovanými údajmi z klinického výskumu. Poskytujú pohľad z reálnej klinickej praxe na účinnosť molekulovo cielej liečby pri pokročilom ALK+ NSCLC.

Podakovanie: Vyšetrovanie prestavby ALK génu bolo podporené výskumným grantom MZ SR č. 2012/24-UKMA-1.

LITERATÚRA

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153):561–566.
2. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25):2385–2394.
3. European Medicines Agency. Xalkori. EPAR – Product information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf. Citované 11. 4. 2017.
4. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: updated results from a phase I study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10):1011–1019.
5. Kim D-W, Ahn M-J, Shi Y et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-

- small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): Abstr. 7533.
6. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2167–2177.
 7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–247.
 8. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (4.03). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Citované 11. 4. 2017.
 9. MedCalc statistical software v.17.3. <https://www.medcalc.org>. Citované 11.4.2017.
 10. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026):1415–1426.
 11. Vidal J, Clavé S, de Muga S et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9(12):1816–1820.
 12. Scarpino S, Rampioni Vinciguerra GL, Di Napoli A et al. High prevalence of ALK+/ROS1+ cases in pulmonary adenocarcinoma of adolescents and young adults. *Lung Cancer* 2016; 97:95–98.
 13. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8(7):823–859.
 14. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v1–v27.
 15. Yatabe Y, Lantuéjoul S, Thunnissen E et al. Guidelines and Standardization Studies. In Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y (eds.). IASLC atlas of ALK and ROS1 testing in lung cancer. 2nd edition. Editorial Rx Press, North Fort Myers, FL, USA 2016; pp 95–101.
 16. Kasan P, Andrašina I, Beržinec P et al. Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu 2016. http://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf. Citovaná 13. 4. 2017.
 17. Ryška A, Kolek V. Konsensus laboratorní diagnostiky ALK translokace u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (aktualizace 2014). <http://www.pneumologie.cz/guidelines/?potvrzeni1=1&potvrzeni2=1&potvrdit=ANO%0%-0AVstoupit#>. Citované 13. 4. 2017.
 18. Blackhall F, Kim DW, Besse B et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11):1625–1633.

Došlo: 21. 4. 2017

Adresa:

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor

Onkologické oddelenie

Kláštorská 134

949 88 Nitra

Slovenská republika

e-mail: berzinec@snozobor.sk

Diagnostika a léčba septovaných pleurálních výpotků

K. Brat¹, I. Čundrle²

¹Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno

²Anesteziologicko-resuscitační klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

SUMMARY

Diagnosis and treatment of loculated pleural effusions

A substantial portion of pleural effusions are septated or loculated. Loculated pleural effusions usually require a partially different diagnostic and therapeutic approach. Loculation most frequently develops in parapneumonic pleural effusions or empyemas, but it is also frequently observed in malignant effusions, tuberculous pleurisy and hemothorax. The authors present a review of current knowledge on pathophysiology of the development of loculation, along with current recommendations for the diagnosis and treatment of septated pleural effusions. Moreover, they discuss the consequences of treatment failure represented by several types of pleural fibrosis. Finally, they summarize current recommendations for the diagnosis and treatment of the most frequent pathophysiological types of loculated pleural effusions.

Keywords: Loculated pleural effusion, septation, thoracic empyema, thoracic drainage, chest ultrasound, intrapleural fibrinolysis

SOUHRN

Vlivem rozvoje septace se část pleurálních výpotků chová jako samostatná skupina pleurálních onemocnění, a tudíž vyžaduje i odlišné spektrum diagnostických procedur a léčebných zákroků. Nejvýraznější sklon k septaci vykazují výpotky infekční etiologie (parapneumonické výpotky a empyémy), ale také maligní výpotky, tuberkulózní a hemotoraxy. Tento článek pojednává o patofyziologii vzniku a možnostech diagnostiky a léčby septovaných výpotků. Samostatná kapitola je také věnována fibrotizujícím afekcím pleury, které jsou pozdním následkem neléčeného septovaného výpotku. Na závěr článku jsou doplněny souhrny aktuálních doporučení a poznatků týkajících se léčby jednotlivých etiologických typů septovaných pleurálních výpotků.

Klíčová slova: septovaný pleurální výpotek, hrudní empyém, drenáž hrudníku, sonografie hrudníku, intrapleurální fibrinolýza

ÚVOD

Pleurální výpotek (fluidotorax) představuje patologickou akumulaci tekutiny v pleurálním prostoru. V rozvinutých zemích se nejčastěji vznikem fluidotoraxu projevují nemoci, jako jsou srdeční selhání, pneumonie, resp. jejich komplikace, či nitrohrudní malignity (primární nebo sekundární). Obecně řečeno je vznik pleurálních výpotků zapříčiněn nepoměrem mezi tvorbou a vstřebáváním pleurální tekutiny. Mechanismy, které mohou vést ke zvýšené produkci pleurální tekutiny, zahrnují zvýšený hydrostatický tlak v plicních kapilárách (například u dekompenzace srdečního selhání), zvýšenou permeabilitu plicních kapilár (například u pneumonie), snížení intrapleurálního tlaku (atelektáza), snížení onkotického tlaku (hypoalbumi-

némie), sníženou drenáž pleurální tekutiny (obstrukce lymfatických cév, např. u malignity, hemotoraxu nebo infekce) nebo zvýšenou akumulaci jiné tekutiny v pleurálním prostoru (chylotorax, hemotorax, urinotorax) [1].

Podle biochemických charakteristik lze rozdělit pleurální výpotky na exsudáty a transudáty. U výpotků bilaterálních se jedná nejčastěji o transudát, který vzniká v důsledku nepochybně hydrostatických a onkotických tlaků. Vyskytuje se nejčastěji u stavů, jako jsou srdeční selhání, jaterní cirhóza, nefrotický syndrom, plicní atelektáza či konstriktivní perikarditida. Léčba transudátu představuje léčbu jeho příčiny (diuretika, albumin atd.). V kontrastu s transudátem je exsudát nejčastěji výsledkem zvýšené tvorby a poruchy vstřebávání pleurální tekutiny, čímž vznikají septované/ohraničené výpot-

ky. Ty jsou nejčastěji spojeny s pleurálním zánětem (bronchopneumonie, empyém, hemotorax, tuberkulóza).

Septované pleurální výpotky se do určité míry – mechanicky vzato – chovají jako samostatná entita. Jde o závažnou diagnózu, která, pokud není léčena, může mít pro pacienta tíživé důsledky. Problémem u septovaných výpotků je především to, že jsou lokalizované (tzn. nejsou volně distribuovány v jednotném pleurálním prostoru), někdy špatně dostupné (např. pleurální tekutinové kapsy lokalizované za lopatkou, paramediastinálně, ventrálně u žen) a v neposlední řadě rozdělené na množství větších či menších kompartmentů charakteru včetně plástve, které znemožňují jejich snadné mechanické odstranění (punkcí či drenáží). Prevalence nejčastěji se vyskytujících parapneumonických výpotků je poměrně vysoká. Odhaduje se, že k tvorbě výpotku dojde až u 40 % pacientů s pneumonií (až u 60 % pacientů s pneumokokovou pneumonií), přičemž až 10 % je natolik komplikovaných, že vyústí ve výpotek septovaný s nutností chirurgické drenáže. Diagnostice a léčbě septovaných výpotků se budeme podrobněji věnovat v následujících kapitolách.

Etiologie

Nejčastějšími typy septovaných pleurálních výpotků jsou parapneumonický výpotek, empyém hrudníku, maligní (či paramaligní) výpotek, tuberkulózní pleuritida a hemotorax. Septované pleurální výpotky se mohou dále objevit u chronických atelektáz, nemocí pojiva, expozice azbestu, při terapii amiodaronem, pankreatitidě, urémii, podbraničním abscesu, při ezofago-pleurální píštěli nebo chylotoraxu. Téměř výlučně se jedná o exsudáty, které jsou bohaté na bílkoviny (proces exsudace). Obvyklými biochemickými charakteristikami výpotku tak jsou nízká hladina glukózy, nízké pH a vysoká hodnota laktátdehydrogenázy (LD) (typicky u komplikovaných parapneumonických výpotků a empyémů) a celkové bílkoviny, dle Lightových kritérií v naprosté většině mluvíme o exsudátech [1].

Patofyziologie

Vznik septovaného parapneumonického výpotku může být rozdělen do tří fází [2]. Během první, exsudativní fáze, dochází k rychlému plnění pleurálního prostoru přesunem intersticiální plicní tekutiny a částečně i díky zvýšené permeabilitě kapilár pleurálního prostoru. Tento pleurální výpotek je charakteristický nepřítomností bakterií, koncentrací glukózy nad 3,3 mmol/l, pH nad 7,20 a koncentrací LD až 3x vyšší, než je horní hranice v séru [2]. Pokud nedojde k zahájení léčby nebo je léčba neadekvátní, může dojít k progresi do druhého, fibrinopurulentního stadia. V tomto stadiu jsou již v pleurálním výpotku přítomny bakterie, koncentrace glukózy klesá pod 3,3 mmol/l, stejně tak jako pH klesá pod 7,20 a koncentrace LD naopak stou-

pá na více než trojnásobek horní hranice v séru [2]. Je důležité, že právě v tomto stadiu může dojít k septaci výpotku. Leukocyty v pleurálním prostoru uvolňují působky, které zvyšují permeabilitu kapilár. Následně dochází k pronikání fibrinogenu z vaskulárního do mezibuněčného a pleurálního prostoru. Vzhledem k dysbalanci prokoagulační a fibrinolytické aktivity (nízká koncentrace endogenního tkáňového aktivátoru plazminogenu v pleurální tekutině, inhibice plazminogenu a plazminu inhibitory aktivátoru plazminogenu 1 a 2) dochází k formaci fibrinových vláken [3]. Pokračováním tohoto procesu je pak třetí stadium, kdy dochází k prurůstání fibroblastů do fibrinových sept, produkci kolagenních vláken, organizaci zánětlivého procesu. Tento proces vede ke ztluštění jak viscerální, tak parietální pleury [2]. Fibrotizace může vést k „uvěznění“ patogenů v pleurální dutině a zároveň jejich „ochraně“ před průnikem antibiotik. Pozdními následky pokračující fibrotizace v pohrudniční dutině jsou fibrokortex a tzv. uvězněná plíce, o kterých bude pojednáno níže. Dle Lighta rozdělujeme parapneumonické výpotky do 7 tříd, přičemž třídy 5 až 7 jsou charakterizovány přítomností různých stupňů ohraničení tekutinových kolekcí a jejich septace [4].

Ohraničené výpotky mohou mít i charakter transudátu, nejčastěji ve formě intrafisurálních kolekcí tekutiny, které mohou imitovat plicní infiltraci a jsou časté u pacientů se srdečním selháním [5]. Tyto kolekce mizí se zaléčením srdečního selhání a jsou někdy nazývány „mizející tumory“. Nejčastěji se vyskytují u mužů, v pravém hemitoraxu, příčné fisuře nebo méně často ve fisuře šikmé [6]. Naopak výskyt v levém hemitoraxu je méně častý [7]. Tyto kolekce vznikají nejpravděpodobněji transudací a akumulací tekutiny v prostorách okolo plicních fisur, u nichž došlo k ohraničení pozánětlivými adhezemi, nebo akumulací v okolí parciálních atelektáz [8]. Pravostrannou dominanci je možné vysvětlit větším hydrostatickým tlakem v pravém hemitoraxu, který může vést ke snížené žilní a lymfatické drenáži pleurální tekutiny [9].

DIAGNOSTIKA

Diagnostika septovaného pleurálního výpotku se opírá o tyto zobrazovací metody – rentgenovou skiaografii, výpočetní tomografii (CT) hrudníku a sonografii hrudníku.

Skiagram hrudníku

Skiagram hrudníku ve dvou projekcích může pomoci odhalit lokalizované výpotky. Spolehlivost této základní zobrazovací metody je ale pro její malou rozlišovací schopnost poměrně nízká. Pomocí zadopředního skiagramu hrudníku je možné diagnostikovat objem výpotku od cca 200 ml [10], při boční projekci od cca 50 ml. Detekce samotných sept ve výpotku leží rovněž mimo rozlišovací

schopnost rentgenové skiografie. Při podezření na opouzdřený výpotek by mělo být doplněno sonografické nebo CT vyšetření hrudníku.

CT hrudníku

CT hrudníku je v detekci septace výpotku v současné době zlatým standardem. CT snímky mohou prokázat přesnou lokalizaci výpotku, přítomnost silnějších sept, přítomnost komplikací (např. zesílení pleury), dalších patologických nálezů (např. tumoru), umožní odhadnout množství výpotku a v některých případech i charakter výpotku (empyém, hemotorax apod.). CT vyšetření hrudníku prokáže výpotek od objemu řádově desítek mililitrů [10]. Nevýhodou CT vyšetření je vyšší cena, radiační zátěž a potenciální alergické reakce nebo nefropatie po podání kontrastní látky, ale také fakt, že CT snímky obvykle nezachytí časnou fázi septace výpotků, kdy jsou septa ještě málo četná a velmi tenká. Tento fakt potvrzuje i výsledek nedávno publikované studie, který prokázal superioritu sonografie hrudníku nad CT hrudníku při diagnostice komplikovaného parapneumonického výpotku [11]. Jiná studie prokázala stejnou diagnostickou výtěžnost obou metod (tedy non-inferioritu ultrazvuku oproti CT hrudníku), což při nižší radiační zátěži zvýhodňuje opět sonografii [12]. Platí přitom, že právě časná fáze septace je terapeuticky nejvíce ovlivnitelným stadiem nemoci, kdy je ještě dostatek prostoru ke konzervativním

metodám léčby a kdy se lze vyhnout chirurgickému výkonu.

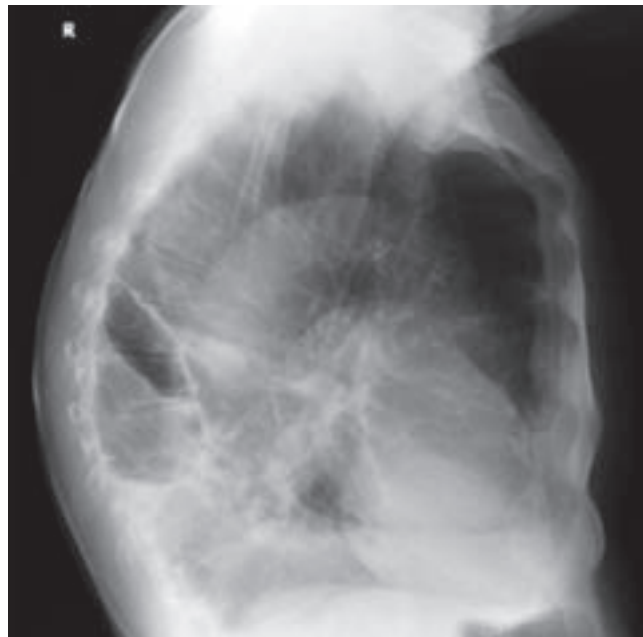
Sonografie hrudníku

Sonografie hrudníku je výrazným pomocníkem v diagnostice nejen výpotku jako takového (jeho přítomnosti či nepřítomnosti), ale i v odhadu množství pleurální tekutiny, v odhadu jejího biochemického charakteru (transudát, exsudát, empyém) a také v diagnostice časné či pozdní (komplexní) formy septace [13]. Sonografické vyšetření hrudníku může prokázat výpotek od objemu řádově desítek mililitrů [10]. V neposlední řadě představuje možnost navigace v reálném čase při plánování invazivních pleurálních výkonů – pleurální punkce, drenáže hrudníku či biopsie pleury. Význam sonografie je odlišný u různých typů výpotků.

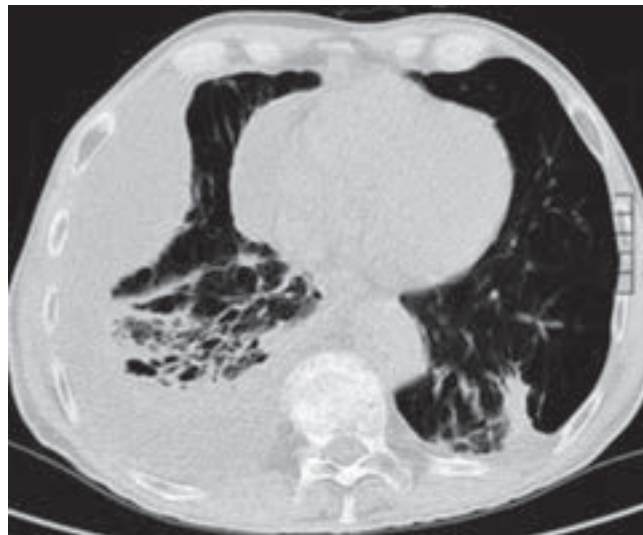
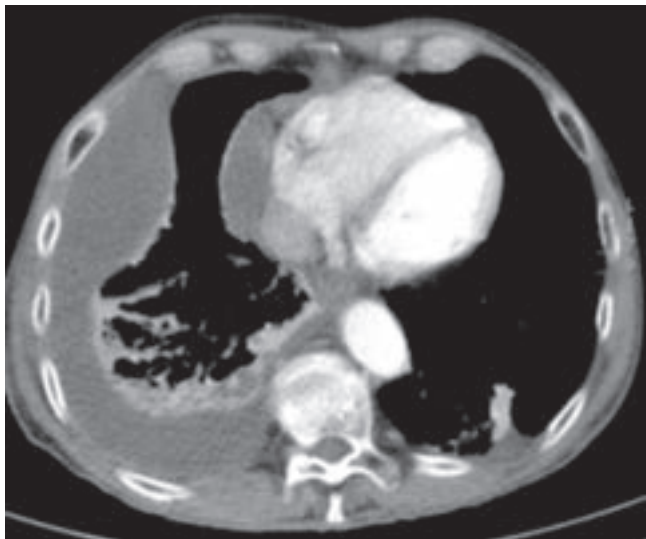
U parapneumonických výpotků a empyémů hrudníku má sonografie jistou prediktivní hodnotu stran prognózy pacienta, a to ve smyslu pravděpodobnosti hospitalizace na jednotce intenzivní péče a mortality [14].

V oblastech s vysokou prevalencí tuberkulózy je sonografie hrudníku v kombinaci s cytologickým vyšetřením (při průkazu lymfocytárního typu výpotku) dobrým prediktorem přítomnosti tuberkulózní pleuritidy [15]. A naopak ultrazvukový průkaz septace výpotku u prokázané tuberkulózní pleuritidy je dobrým prediktorem vzniku jejích pozdních komplikací. Dle výsledků klinicko-sono-

Obrázek 1a a 1b: Zadopřední a pravoboční skiagram hrudníku pacienta s komunitně získanou pneumokokovou pneumonií s pravostrannou predominancí a s empyémem hrudníku vpravo. Snímek v pravoboční projekci prokazuje přítomnost emfyzému a pleurálního výpotku a připouští možnost přítomnosti ohraničené tekutinové kolekce v sumaci s emfyzematickou bulou v dorzální až dorzobazální lokalizaci. Snímky jsou z 6. října 2016.



Obrázek 2a a 2b: CT snímek stejného pacienta s pneumokokovou pneumonií a empyémem hrudníku vpravo z 6. října 2016 (obrázek 2a s kontrastní látkou, obrázek 2b v nativním zobrazení), prokazující těžkou zánětlivou infiltraci až gangrenózního charakteru v oblasti dolního laloku pravé plicé a současně tekutinovou kolekci v pravém hemitoraxu, denzity kolem 15 Hounsfieldových jednotek, která nevykazuje známky septace.



grafické studie výrazně zvyšuje přítomnost septace u prokázané tuberkulózy pleury pravděpodobnost přítomnosti pleurálního ztlustění nad 10 mm po jednom roce od stanovení diagnózy [16]. Při tomto nálezu byla také popsána signifikantní redukce plicních funkcí ve smyslu restrikce, která naznačuje možnost rozvoje fenoménu uvězněné plicé [16]. Problematika tuberkulózních výpotků v ČR je již spíše okrajová, dle dat ÚZIS z roku 2014 tvořily všechny případy TBC pleury pouze cca 4 % všech případů TBC, případy bakteriologicky ověřené TBC pleury dokonce pouhé 2 % všech případů TBC v České republice [17].

Maligní pleurální výpotky nevykazují přítomnost žádného specifického ultrazvukového obrazu, chovají se heterogenně a prezentují se pod obrazem několika typů patologických sonografických nálezů [18]. Mezi maligními a paramaligními výpotky lze rozlišovat s ještě většími obtížemi, byť existují jisté rozdíly ve frekvenci výskytu jednotlivých sonografických znaků či abnormit u těchto dvou typů postižení, jakými jsou například přítomnost pleurálních či bráničních metastáz (nodulů), pleurálního ztlustění nad 10 mm nebo také septace (všechny tyto znaky jsou častější u maligního výpotku) [19].

Odlíšné sonografické charakteristiky pozorujeme u transudátů. Typicky mají transudáty anechogenní sonografický obraz. V jedné studii však bylo prokázáno, že transudáty mohou vykazovat jak typické sonografické známky anechogenního výpotku, tak známky komplexního charakteru s přítomností drobných echogenních částic, ale někdy také sept [20].

Přehled sonografických obrazů různých typů výpotků u různých typů diagnóz (včetně obrazové dokumentace) je názorně prezentován v několika časopiseckých publikacích [14, 15, 18].

Praktický význam sonografie hrudníku a jeho výhody oproti CT vyšetření jsou prezentovány např. v kazuistice Esmadiho a kolektivu, která dokumentuje sonografický záchyt septace pleurálního výpotku, který při skiagrafickém ani CT vyšetření nebyl vůbec patrný [21].

Obrazovou dokumentaci případu pacienta z Kliniky nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno se septovaným empyémem hrudníku, u kterého septace výpotku nebyla patrná na skiagrafickém vyšetření ani na CT snímcích, ale byla rozpoznána pomocí sonografie hrudníku, připojujeme na konci článku (obrázky 1a a 1b, 2a a 2b, 3 a 4).

Terapie

Konzervativní metody léčby septovaných výpotků obecně zahrnují antibiotickou léčbu (pro parapneumonické výpotky, empyémy a sekundárně infikované jiné výpotky), podpůrnou léčbu a jednorázové či opakované pleurální punkce. Invazivnější metodami léčby jsou pak drenáž hrudníku, včetně lokální antiseptické terapie, léčba intrapleurálními fibrinolytiky a medicínská torakoskopie. Často se nelze vyhnout ani chirurgické terapii.

Konzervativní léčba

V případě komplikovaných parapneumonických výpotků a empyémů by antibiotická léčba měla být cílená na Gram-pozitivní koky, Gram-negativní koliformní bakterie a na anaeroby. Toto spektrum

patogenů je zodpovědné za velkou většinu septovaných výpotků infekčního typu [22]. Kromě antibiotické terapie by léčba měla obsahovat i podpůrnou medikaci, která zahrnuje analgetika (v případě pleurálních bolestí), antipyretika (v případě horečky), antitusika (v případě suchého dráždivého kašle), nutriční podporu v případě váhového úbytku či anxiolytika před plánovaným invazivním výkonem. U maligních výpotků řešíme základní onkologické onemocnění užitím onkologických léčebných modalit (chemoterapie, biologická léčba) a podpůrnou léčbou. Terapie tuberkulózního komplikovaného výpotku spočívá hlavně v podávání antituberkulotik v kombinaci s podpůrnou léčbou.

Pleurální punkce (torakocentéza)

Pleurální punkce je základní metodou pro stanovení etiologie pleurálního výpotku, jelikož umožňuje vyšetření výpotku různými typy analýz (makroskopické zhodnocení, biochemická analýza, cytologická analýza, hematologická analýza, mikrobiologická analýza, mykobakteriologická analýza). Druhým aspektem je možnost terapeutického zásahu. Obzvláště u malých výpotků (objemu do cca 500 ml) je pleurální punkce (v kombinaci s antibiotickou léčbou a podpůrnou terapií) většinou dostatečným léčebným opatřením. Existují i práce, dle kterých autoři i u komplikovaných parapneumonických výpotků většího rozsahu preferují opa-

Obrázek 3: Odpovídající sonografický obraz u stejného pacienta s pneumokokovou pneumonií a empyémem hrudníku vpravo, z 6. října 2016. Sonografický snímek zobrazuje vpravo játra, oddělená bránicí od pleurálního prostoru, který je vyplněn echogenní tekutinovou kolekcí s přítomností vícečetných sept a menších kompartmentů. Nález septace nemá žádný korelát v rentgenovém ani CT obraze.



kované terapeutické pleurální punkce před jinými, více invazivními metodami [23].

Drenáž hrudníku

Drenáž hrudníku je zásadním krokem v léčbě septovaných výpotků. Umožňuje jak odstranění tekutinové (popřípadě plynovo-tekutinové) kolekce, tak i instilaci léčivých látek – lokální antiseptika (jodpovidon, polyhexanid), fibrinogenní látky s cílem dosáhnout pleurodézy, nebo naopak fibrinolytika.

Dle výsledků velké multicentrické randomizované studie britských autorů kalibr použitého drénu nemá vliv na výskyt úmrtí, či nutnost chirurgického řešení u komplikovaných parapneumonických výpotků a empyémů [24]. U akutního hemotoraxu je naopak vhodné zavedení hrudního drénu silnějšího kalibru pro možnost sledování aktuálních krevních ztrát. Při krevní ztrátě jednorázově nad 1 500 ml nebo probíhajícím krvácení s vydatností 200 ml/hodinu více než 3 hodiny za sebou je indikována urgentní torakotomie [25].

Popis jednotlivých typů hrudní drenáže, zásady péče o hrudní drén u pacienta a pravidla postupu u ukončení drenáže hrudníku nejsou předmětem této práce. Pro bližší informace k této problematice viz vybrané kapitoly specializované publikace autorů Vašáková a Žáčková [26].

Medicínská torakoskopie

Medicínská torakoskopie (syn. pleuroskopie) se provádí nejčastěji v analogosedaci s použitím rigidního či semiflexibilního instrumentária. V rámci péče o pacienty se septovanými výpotky má tato metoda své místo, a to zejména u septovaných parapneumonických výpotků a empyémů hrudníku [27,28]. Jsou k dispozici dostatečná data i pro pleuroskopickou léčbu septovaných tuberkulózních výpotků [29]. Dle výše uvedených prací je výskyt komplikací výkonu nízký. V současnosti v České republice není medicínská torakoskopie široce využívána. Pokud je prvním autorovi známo, v současnosti tento výkon provádí 3 pracoviště v ČR (Centrum plicní endoskopie Nemocnice na Homolce [30,31], Plicní oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně a KPNT FN Olomouc), zahájení pleuroskopické diagnostiky v roce 2017 je v plánu i na KNPT FN Brno.

Intrapleurální fibrinolýza

Principem intrapleurální fibrinolytické terapie je farmakologicky navozené rozrušení fibrinových náletů a sept, dosažení unifikace (sjednocení) pleurálního prostoru, a tím umožnění snadnější drenáže tekutiny akumulované v pleurálním prostoru. Cílem této léčby je pak prevence vzniku fibrokortexu, či uvězněné plíce a snížení pravděpodobnosti nutného chirurgického řešení. Zdaleka nejvíc dat pro intrapleurální fibrinolytickou terapii je dostupných pro léčbu parapneumonických výpotků a empyémů. Dle Lightovy klasifikace parapneumonických

výpotků má užití intrapleurální fibrinolýzy opodstatnění pro třídy 5 až 7, ve kterých je přítomna septace výpotku [4].

Ve studii MIST1, publikované v roce 2005, nebyl prokázán léčebný efekt intrapleurální aplikace streptokinázy na žádné ze sledovaných výstupů [32]. Současný pohled na výsledky intrapleurální fibrinolýzy zůstává nadále kontroverzní, ale v posledních letech významně přibývají data, prokazující příznivý efekt této léčby u specifických klinických situací, jakými jsou empyém hrudníku a komplikovaný parapneumonický výpotek [22, 33,34].

Výsledky meta-analýzy z roku 2008 ukázaly, že použití intrapleurální fibrinolýzy z indikace septovaného pleurálního výpotku signifikantně snižuje potřebu chirurgického zákroku, ale bez vlivu na mortalitu a výskyt komplikací [33]. Dle doporučení Britské hrudní společnosti (BTS) z roku 2010 není požadováno rutinní používání intrapleurální fibrinolýzy u každé pleurální infekce [22]. Použití fibrinolytik je doporučeno pouze u stavů, kdy je prokázána septace pleurálního výpotku s významným negativním vlivem na respirační funkce a na klinický stav pacienta, a kde zároveň není možné provést časnou chirurgickou intervenci z jakéhokoliv důvodu [22]. V posledních letech ale významně přibývají důkazy potvrzující účinnost použití modernějších fibrinolytik (urokinázy, alteplázy) a alfadornázy („DNázy“) v léčbě komplikovaných infekčních výpotků a hrudních empyémů. V randomizované studii amerických autorů byla prokázána výrazná účinnost alteplázy (tkáňového aktivátoru plasminogenu, t-PA) ve srovnání s placebem při léčbě komplikovaných infekčních výpotků a empyémů [35]. Výsledky studie španělských autorů z roku 2015 ukazují, že pacienti s komplikovanými parapneumonickými výpotky by mohli profitovat z intrapleurální léčby urokinázou [36], jiná studie ukázala, že pacienti s empyémem hrudníku by měli profitovat z léčby kombinací t-PA a alfadornázy ve smyslu zkrácení doby hospitalizace a snížení četnosti potřeby chirurgické léčby [34]. Příznivý efekt kombinace t-PA a alfadornázy ve smyslu zkrácení doby hospitalizace a snížení četnosti potřeby chirurgického řešení u pacientů s komplikovanou pleuritidou byl zaznamenán i ve studii MIST2 [37]. V recentní malé studii španělských autorů byl pozorován příznivý efekt laváží pleurální dutiny hypertonickými roztoky chloridu sodného v kombinaci s intrapleurální léčbou urokinázou ve smyslu zkrácení doby nutnosti drenáže hrudníku, zkrácení hospitalizace a snížení dávek urokinázy [38]. Naproti tomu z nedávno publikované průřezové studie německých autorů z pediatrické oblasti vyplynulo, že chirurgická léčba ani podání intrapleurálních fibrinolytik v iniciálních fázích léčby neměly vliv na zkrácení doby hospitalizace u dětí s komplikovanými parapneumonickými výpotky a empyémy hrudníku oproti iniciálně provedené terapeutické pleurální punkci [39].

Obrázek 4: Skiagram hrudníku po zavedení drenáže hrudníku a fibrinolytické léčbě u stejného pacienta s pneumokokovou pneumonií a empyémem hrudníku vpravo. Snímek z 9. října 2016. U pacienta bylo 2 dny za sebou aplikováno 20 mg alteplázy intrapleurálně, celkem bylo evakuováno přes 1 100 ml hnisu. Fibrinolytická léčba ale musela být záhy ukončena pro vznik mírného krvácení v pleurálním prostoru. Současně probíhala kombinovaná antibiotická léčba, podpůrná terapie, nutriční podpora a pravidelné laváže pleurální dutiny antiseptickými roztoky. Konzervativní léčba byla nakonec u pacienta neúspěšná, ve druhé polovině října 2016 pacient podstoupil chirurgickou dekortikaci pravé plicе, evakuaci empyémových hmot z pravého hemitoraxu a resekci dolního laloku pravé plicе pro gangrénu.



U jiných etiologických typů septovaných výpotků (tuberkulózní výpotek, hemotorax) jsou důkazy o účinnosti intrapleurálních fibrinolytik mnohem méně konzistentní, respektive tato léčba není rutinně doporučována [25,40]. U septovaných maligních výpotků je intrapleurální podání fibrinolytik nežádoucí, s výjimkou pacientů s multi-septovanými výpotky, kteří jsou výrazně symptomatictí [41].

Altepláza je v ČR dostupná i registrována, pro intrapleurální fibrinolýzu se ale jedná o indikaci mimo platná indikační kritéria a cena se pohybuje kolem 5 000 Kč za jednu dávku. Altepláza se podává 1x denně v dávce 20 mg intrapleurálně. Lék se ředí do 100 ml fyziologického roztoku, poté se aplikuje intrapleurálně a na 3–4 hodiny se drén uzavře peánem (tzv. clamping drénu). Po uvolnění jeho průchodnosti se drén ponechává na pasivní spád, nebo se napojuje na aktivní hrudní sání. Léčba se aplikuje 7 dní za sebou nebo kratší dobu – do doby resoluce septovaného výpotku.

V České republice toho času streptokináza ani urokináza nejsou registrovány. Streptokináza je dostupná ve formě přípravku Streptase a její použití se musí hlásit SÚKL. Dle dostupných doporučení se při intrapleurální fibrinolytické léčbě užívá dávka 250 000 IU streptokinázy nebo 100 000 IU urokinázy – léky se aplikují stejným způsobem, jak je popsáno výše u alteplázy [42].

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba zahrnuje video-asistovanou torakoskopii (VATS), nebo otevřenou torakotomii a je nezastupitelnou součástí péče o pacienty s komplikovanými výpotky a empyémami hrudníku. S výjimkou obecných kontraindikací torakochirurgických výkonů je chirurgická léčba indikována vždy u fibrotoraxu a u uvězněné plíce, bez ohledu na jejich vyvolávající příčinu (s výjimkou většiny maligních výpotků) [43]. Chirurgická léčba je také nutná u stavů, kdy došlo k selhání méně invazivních metod léčby (včetně drenáže hrudníku či intrapleurální fibrinolýzy). Debaty o správném načasování chirurgického řešení se vedou především u problematiky septovaných parapneumonických výpotků a hrudních empyémů.

Komplikace neléčených septovaných výpotků – fibrotorax, uvězněná plíce (angl. trapped lung)

Pozdními komplikacemi neléčeného či inadekvátně léčeného septovaného výpotku je vznik pleurální fibrózy s projevy, jako jsou prostá fibróza parietální pleury, uvězněná plíce nebo fibrotorax. Fibróza parietální pleury (například pleurální plaky u pleuro-pulmonální azbestózy) nepředstavuje závažný zdravotní problém (nepůsobuje výraznější omezení plicních či pleurálních funkcí) a činí spíše potíže v rámci diferenciální diagnózy [43]. Naproti tomu uvězněná plíce a fibrotorax jsou závažné stavy, které vyplývají ze stejného patofyziologického mechanismu. V průběhu zánětlivého procesu dochází k nerovnováze koagulačního a fibrinolytického systému, k hyperprodukci některých klíčových fibrogenních mediátorů (např. TGF-beta a bazický fibroblastový růstový faktor), ke vzniku fibrinových náletů, aktivaci mezotelií a sekundárně i fibroblastů, což ústí ve tvorbu kolagenních vláken v pleurálním prostoru [43].

Uvězněná plíce je stav, kdy je plíce uzavřena v krustě fibrózních hmot a tkání a není schopna expanze. Diagnostickým vodítkem je, pokud plíce po evakuaci pleurálního výpotku neexpanduje, iniciální tlak v pleurálním prostoru je negativní a po evakuaci 1 000 ml výpotku klesne o 25 a více cm H₂O, průkaz silného plátu v místě viscerální pleury a expanze plíce po provedené dekortikaci plíce [43]. Jedinou účinnou alternativou je chirurgická léčba, pokud je možná.

Fibrotorax je tuhá, často již i kalcifikovaná tkáň vyplňující v podstatě již neexistující pleurální prostor, jinými slovy dochází ke srůstu viscerální

a parietální pleury nevratným způsobem [43]. Je to nejzávažnější pozdní komplikace různých pleurálních stavů (akutních či chronických), která má pro pacienta závažné důsledky. Fibrokortex významně zmenšuje postižený hemitorax, omezuje plicní funkce (restrikce), snižuje mobilitu postiženého hemitoraxu, způsobuje respirační insuficienci, zhoršuje mukociliární clearance postižené plíce, a představuje tak locus minoris resistentiae pro další plicní infekce [43]. Dekortikace postižené plíce představuje jedinou účinnou metodu léčby [43].

SHRNUTÍ DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU NEJČASTĚJŠÍCH TYPŮ SEPTOVANÝCH VÝPOTKŮ

Septovaný komplikovaný parapneumonický výpotek/empyém hrudníku

Diagnostika:

- Skiagram hrudníku je málo spolehlivá metoda v detekci septace [11].
- Ultrazvuk hrudníku prokázal v detekci septace u komplikovaných parapneumonických výpotků a empyémů hrudníku vyšší senzitivitu než CT hrudníku [11,12] a postrádá radiační zátěž.
- Detekce časně septace je důležitá pro zvýšení úspěšnosti konzervativní léčby.

Terapie:

- Konzervativní léčba (antibiotika, analgetika, antipyretika, nutriční podpora, evakuace výpotku punkcí nebo drenáží).
- Drenáž hrudníku je indikována u všech septovaných výpotků infekční etiologie, s výjimkou drobných kolekcí do cca 200 ml.
- Intrapleurální fibrinolýza je účinná zejména u časně septace; účinná je t-PA u septovaných parapneumonických výpotků a empyémů [35, 39], urokináza u septovaných parapneumonických výpotků [36], kombinace t-PA a alfadornázy u empyémů hrudníku [34]. V ČR je dostupná pouze altepláza (denní dávka je 20 mg) a streptokináza (denní dávka je 250 000 IU) [42].
- Drenáž hrudníku a intrapleurální fibrinolýza jsou indikovány pro parapneumonické výpotky tříd 5 až 7 dle Lighta [4].
- Medicínská torakoskopie je účinnou metodou léčby s nízkým rizikem komplikací [27,28].
- Chirurgická léčba po selhání ostatních léčebných modalit [44].

Septovaný maligní pleurální výpotek

Diagnostika:

- Skiagram hrudníku není zcela spolehlivý v detekci septovaného maligního výpotku (nemusí zachytit pulmonální či uzlinové maligní léze).

- Nejvyšší výtěžnost má CT hrudníku – umožňuje kromě zobrazení sept i detekci maligních lézí v plicích, nitrohručních uzlinách a na pleuře.
- Sonografie hrudníku má výpovědní hodnotu vyšší než skiografie, ale menší než CT vyšetření [45], pro maligní septovaný výpotek je specifický pouze sonografický nálezní pleurální infiltrace [18].
- Cytologicky je záchyt maligních buněk pravděpodobnější u méně komplexního obrazu septace [46].
- Obraz septace u maligního výpotku je nepříznivý prognostický faktor stran doby přežití [46].
- PET nebo PET/CT jsou zatím spíše okrajové metody [45].

Terapie:

- Pokud možno, použití dostupných modalit onkologické léčby; možností je i intrapleurální aplikace chemoterapeutik (bleomycin 60 mg intrapleurálně) [45].
- Symptomatické zákroky: pleurální punkce, drenáž hrudníku, zavedení tunelizovaného hrudního drénu (katétru) [47], pleurodézis [41,45,48].
- Přítomnost septace a progresse do pleurální fibrózy nemusí být při většinou špatné prognóze základního onemocnění negativním jevem, naopak může být žádoucí (dojde k zabránění další tvorbě výpotku).

Septovaný tuberkulózní výpotek

Diagnostika:

- Skiagram hrudníku není specifický, pokud není přítomna i plicní tuberkulóza [49].
- Sonografie hrudníku prokazující septaci v kombinaci s cytologickým průkazem lymfocytárního typu výpotku je dobrým prediktorem TBC pleuritidy v oblastech světa s vysokou incidencí TBC [20].
- Sonografický průkaz ztlustění pleury u prokázané TBC pleuritidy je dobrým prediktorem vzniku pozdních komplikací (např. fibrotoraxu) [16].
- CT hrudníku je zlatým standardem diagnostiky: je vysoce senzitivní v průkazu septace výpotku i TBC infiltrativních lézí v plicním parenchymu [49].

Terapie:

- Standardní režim léčby antituberkulotiky dle platných doporučení.
- Drenáž hrudníku není indikována, pokud pacient není významně dušný a nemá významnější respirační insuficienci [49].
- Medicínská torakoskopie je účinnou metodou léčby s nízkým rizikem komplikací [29].
- Intrapleurální ani celkové podávání kortikosteroidů rutinně není doporučeno [49].
- Intrapleurální fibrinolytika nejsou rutinně doporučována [40].

Septovaný hemotorax

Diagnostika:

- Diagnostické kritérium hemotoraxu: hematokrit ve výpotku je vyšší než 50 % hematokritu periferní krve [30].
- Septace u hemotoraxu je přítomna až v subakutní/chronické fázi [40].
- CT a sonografie hrudníku je v detekci septace hemotoraxu výtěžnější než RTG skiografie.

Terapie:

- Drenáž hrudníku při odhadovaném objemu septovaného hemotoraxu nad 500 ml je prevencí vzniku fibrotoraxu [40].
- Intrapleurální fibrinolýzu lze zkusit při neúspěchu drenáže septovaných kolekcí tekutiny [25,40].
- Vznik fibrokortexu je pozorován pouze u 1 % hemotoraxů (včetně neúplně vydrénovaných výpotků) [43].

ZÁVĚR

Komplikované septované výpotky vyžadují poněkud odlišný přístup od pleurálních výpotků bez známek septace. Je nutné mít na paměti, že septace významně narušuje snahu o snadnou evakuaci výpotku a že přítomnost septace je terapeuticky nejvíce ovlivnitelná v počátečních stádiích svého vzniku. Důležité také je, že skiagram hrudníku je v detekci septace výpotku velmi nespolehlivý a často je v rámci diagnostického i léčebného procesu lepší doplnit CT a/nebo sonografické vyšetření hrudníku.

Sonografická diagnostika pleurálních výpotků (či alespoň výpotků středního a většího rozsahu) by se výhledově měla stát součástí standardu péče na všech lůžkových pneumologických pracovištích.

LITERATURA

1. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1971–1977.
2. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:75–80.
3. Alemán C, Alegre J, Monasterio J et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 601–607.
4. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995; 108:299–301.
5. DiMaio M. Multiple localized pleural effusions as a manifestation of congestive heart failure; report of a case. *N Engl J Med* 1948; 238:502–506.
6. Lozo M, Lozo Vukovac E, Ivancevic Z, Pletikovic I. Phantom tumor of the lung: localized interlobar effusion in congestive heart failure. *Case Rep Cardiol* 2014; 2014: 207294.
7. Buch KP, Morehead RS. Multiple left-sided vanishing tumors. *Chest.* 2000; 118:1486–1489.

8. Stark P, Leung A. Effects of lobar atelectasis on the distribution of pleural effusion and pneumothorax. *J Thorac Imaging* 1996; 11:145–149.
9. Rabinowitz JG, Kongtawng T. Loculated interlobar air-fluid collection in congestive heart failure. *Chest* 1978; 74: 681–683.
10. Karkhanis VS, Joshi JM. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emerg Med* 2012; 4: 31–52.
11. Svigals PZ, Chopra A, Ravenel JG et al. The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions. *Thorax*. 2016. pii: thoraxjnl-2016-208904. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208904. [Epub ahead of print]
12. Kurian J, Levin TL, Han BK et al. Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193:1648–1654.
13. Yang PC, Luh KT, Chang DB et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:29–33.
14. Chen CH, Chen W, Chen HJ et al. Transthoracic ultrasonography in predicting the outcome of small-bore catheter drainage in empyemas or complicated parapneumonic effusions. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35:1468–1474.
15. Chen HJ, Hsu WH, Tu CY et al. Sonographic septation in lymphocyte-rich exudative pleural effusions: a useful diagnostic predictor for tuberculosis. *J Ultrasound Med* 2006; 25:857–863.
16. Lai YF, Su MC, Weng HH et al. Sonographic septation: a predictor of sequelae of tuberculous pleurisy after treatment. *Thorax* 2009; 64:806–809.
17. Tuberkulóza a respirační nemoci 2014. <http://www.uzis.cz/publikace/tuberkuloza-respiracni-nemoci-2014>. Citováno: 2. 12. 2016
18. Görg C, Restrepo I, Schwerk WB. Sonography of malignant pleural effusion. *Eur Radiol* 1997; 7:1195–1198.
19. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS et al. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. *Respiration* 2014; 87:270–278.
20. Chen HJ, Tu CY, Ling SJ et al. Sonographic appearances in transudative pleural effusions: not always an anechoic pattern. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:362–369.
21. Esmadi M, Lone N, Ahmad DS et al. Multiloculated pleural effusion detected by ultrasound only in a critically-ill patient. *Am J Case Rep* 2013; 14:63–66.
22. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 Suppl 2: ii41–53.
23. Lethuille J, Tattevin P, Saunders L et al. Iterative thoracentesis as first-line treatment of complicated parapneumonic effusion. *PLoS One* 2014; 9:e84788.
24. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest* 2010; 137:536–543.
25. Boersma WG, Stigt JA, Smith J. Treatment of haemothorax. *Respir Med* 2010; 104:1583–1587.
26. Vašáková M. Typy hrudních drenáží. In: Vašáková M, Žáčková P. Hrudní drenáže krok za krokem. Praha, Maxdorf 2012; pp 53–73.
27. Srinivasan A, Sivaramakrishnan M, Vallandramam P, Yadav P. Role of medical thoracoscopy in multiloculated effusions and empyema: Review of 52 cases. *Eur Respir J* 2015; 46(suppl 59): PA2500.
28. Ravaglia C, Gurioli C, Tomassetti S et al. Is medical thoracoscopy efficient in the management of multiloculated and organized thoracic empyema? *Respiration* 2012; 84: 219–224.
29. Xiong Y, Gao X, Zhu H et al. Role of medical thoracoscopy in the treatment of tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis* 2016; 8:52–60.
30. Votruba J, Šimovič J, Košťatová K. Klinická pleurosopie. *Stud Pneumol Phthiseol* 2009; 69:212–215.
31. Marel M, Fila L, Červená M. Diferenciální diagnostika pleurálních výpotků. *Vnitř Lék* 2016; 62:598–604.
32. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 865–874. Erratum in: *N Engl J Med* 2005; 352:2146.
33. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD002312.
34. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YC. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *J Thorac Dis* 2015; 7:999–1008.
35. Thommi G, Shehan JC, Robison KL et al. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med* 2012; 106:716–723.
36. Alemán C, Porcel JM, Alegre J et al. Intrapleural Fibrinolysis with Urokinase Versus Alteplase in Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyemas: A Prospective Randomized Study. *Lung* 2015; 193:993–1000.
37. Rahman NM, Maskell NA, West A et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011; 365:518–526.
38. Porcel JM, Valencia H, Bielsa S. Manual Intrapleural Saline Flushing Plus Urokinase: A Potentially Useful Therapy for Complicated Parapneumonic Effusions and Empyemas. *Lung*. 2016 Nov 19. [Epub ahead of print]
39. Segerer FJ, Seeger K, Maier A et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A german nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol*. 2016. doi: 10.1002/ppul.23562. [Epub ahead of print]
40. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 235–249.
41. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 Suppl 2: ii32–40.
42. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118:1158–1171.
43. Huggins JT, Sahn SA. Causes and management of pleural fibrosis. *Respirology* 2004; 9:441–447.
44. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118:1158–1171. Erratum in: *Chest* 2001; 119:319.
45. Kastelik JA. Management of malignant pleural effusion. *Lung* 2013; 191:165–175.
46. Bielsa S, Martín-Juan J, Porcel JM, Rodríguez-Panadero F. Diagnostic and prognostic implications of pleural adhesions in malignant effusions. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1251–1256.
47. Votruba J, Zemanová P, Bartáková H, Šimovič J. Tunelovaný pleurální katétr – nová možnost paliace pleurálních výpotků. *Stud Pneumol Phthiseol* 2016; 76:26–29.
48. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ et al. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16:120–123.
49. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis* 2015; 7:981–991.

Došlo: 15. 12. 2016

Adresa:

MUDr. Kristián Brat

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

Česká republika

e-mail: Brat.Kristian@fnbrno.cz