

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 1

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

ÚNOR 2020
ROČNÍK 80

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

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

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

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

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 Praha 4

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

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

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

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

V. Bártů: Tuberkulóza stále aktuální	3
J. Wallenfels: Jaká je inkubační doba tuberkulózy?	5
A. Garchar, J. Muri, A. Pashchenko, D. Piovarči, I. Solovič, E. Rozborilová, I. Porvaznik, B. Javorska, K. Puškarová: Liečba XDR-TB: boj s veternými mlynni?	8
P. Dobáková: Farmakoterapia rezistentnej tuberkulózy pľúc	15
L. Kober, I. Solovič, V. Siska: Vývoj notifikácie tuberkulózy na Slovensku s použitím analýzy časových radov	22
V. Kolek, P. Jakubec, J. Doleželová, J. Kufa, L. Morin, K. Neumannová, K. Langová: Využití přístroje SIMEOX pro usnadnění expektorace u nemocných s bronchiektáziemi	27
S. Losse: Odešel velikán české medicíny prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP	34
V. Kolek, J. Vrabec: Výroční RAPPL a historická účast pneumologů na této akci	36
Obsah 79. ročníku	38
Rejstřík 79. ročníku	39

Contents

V. Bártů: Tuberculosis still an issue	3
J. Wallenfels: What is the incubation period of tuberculosis?	5
A. Garchar, J. Muri, A. Pashchenko, D. Piovarči, I. Solovič, E. Rozborilová, I. Porvaznik, B. Javorska, K. Puškarová: Treatment of XDR-TB: tilting at windmills?	8
P. Dobáková: Pharmacotherapy of resistant pulmonary tuberculosis	15
L. Kober, I. Solovič, V. Siska: Trends in the incidence of tuberculosis in Slovakia using timeline analysis	22
V. Kolek, P. Jakubec, J. Doleželová, J. Kufa, L. Morin, K. Neumannová, K. Langová: Using the Simeox technology to facilitate expectoration in patients with bronchiectasis	27
S. Losse: Remembering prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP	34
V. Kolek, J. Vrabec: Annual RAPPL Days and unprecedented attendance of pulmonologists	36
Contents of Vol. 79	38
Index of Vol. 79	39

Tuberkulóza stále aktuální

V. Bártů

Plicní oddělení, Medicon, a. s., Praha

Tuberkulóza (TBC) je řadu let označována za závažnou infekční chorobu celého světa. Jedná se o onemocnění, u kterého se očekávalo, že bude na konci 20. století v USA a některých západoevropských státech eradikováno. K tomuto však dosud nedošlo v žádné zemi světa. Tuberkulóza zůstává jednou z hlavních příčin nemoci a úmrtnosti v celosvětovém pohledu.

GLOBÁLNÍ SITUACE TBC

Dle zprávy Světové zdravotnické organizace (SZO) z roku 2019 se odhaduje ročně výskyt 10 milionů nových případů TBC. Kolem 9 % těchto osob je i HIV pozitivních. Z nových případů TBC je přibližně 5,7 milionů mužů, 3,2 milionů žen a 1,1 milionů dětí. Na TBC umírá ročně nadále 1,5 milionu pacientů, z toho 230 tisíc dětí. Tuberkulóza postihuje hlavně dospělé v jejich nejproduktivnějších letech. Jsou však ohroženy všechny věkové skupiny. Riziko aktivní TBC je také větší u osob trpících jinými stavy, které narušují imunitní systém. Lidé s podvýživou jsou třikrát více ohroženi. Více než 95 % případů a úmrtí je v rozvojových zemích. Porucha užívání alkoholu a kouření tabáku zvyšují riziko onemocnění TBC faktorem 3,3 a 1,6. V roce 2018 bylo 0,83 milionu nových případů tuberkulózy na celém světě způsobeno poruchou užívání alkoholu a 0,86 milionu bylo připisováno kouření.

Tuberkulóza se vyskytuje v každé části světa. V roce 2018 došlo k největšímu počtu nových případů TBC v jihovýchodní Asii. Zde bylo diagnostikováno 44 % nových případů, v Africe 24 % onemocnění a v západním Tichomoří pak 18 %. V těchto osmi zemích se vyskytuje 66 % nových případů TBC – Indie, Čína, Indonésie, Filipíny, Pákistán, Nigérie, Bangladéš, Jižní Afrika. Nových případů multirezistentní TBC (MDR TBC) je z tohoto počtu přibližně 480 tisíc a z nich 190 tisíc ročně zemře. V zemích Evropské unie je stav poměrně příznivý – výskyt TBC se pohybuje pod hladinou padesáti případů na sto tisíc obyvatel. Nejvyšší incidence je v Rumunsku s 66/100 000, nejnižší na Islandu s incidencí 3/100 000. Evropa

je však obklopena zeměmi, kde je situace často šokující. V oblastech a státech východní Evropy se incidence TBC pohybuje kolem 130/100 000 osob. Epidemiologicky závažné je Rusko. Patří mezi země s výskytem TBC s vysokým zastoupením rezistentních a obtížně léčitelných forem.

Česká republika (ČR) se řadí k zemím s příznivou situací. V roce 2018 bylo v ČR hlášeno 444 onemocnění TBC a 26 osob na tuto nemoc zemřelo. U dětí do 14 let se TBC vyskytla v 5 případech. Počet osob s TBC narozených mimo ČR byl 147. Nejvíce jich pocházelo z Ukrajiny, Slovenska, Rumunska, Vietnamu a Mongolska. Obtížně léčitelné MDR TBC bylo 12 případů. Pacienti pocházející ze zemí s vysokou prevalencí TBC představují rizikovou skupinu i v případech MDR TBC. Obdobná situace byla zaznamenána v sousedním Rakousku. Cizinci zde v posledních letech představují kolem jedné třetiny případů TBC jako v ČR, ale u MDR TBC jsou zastoupeni až v 90 % onemocnění.

REZISTENTNÍ FORMY TBC

Podle zprávy SZO celosvětově roste počet případů onemocnění nebezpečnou rezistentní formou TBC a zemřou desetitisíce lidí, pokud se tuto pandemii nepodaří zastavit. Celosvětově se nyní zvýšená pozornost věnuje právě léčbě multirezistentních a extrémně rezistentních forem TBC (XDR TBC). Tato XDR TBC se vyznačuje odolností *Mycobacterium tuberculosis* vůči fluorochinolonu a alespoň jednomu ze tří injekčních preparátů druhé linie (kapreomycin, kanamycin a amikacin), kromě rezistence vůči dalším lékům. Současně SZO vyhlásila plán likvidace této infekční nemoci na starém kontinentu do roku 2050 a požádala přítomné státy o pomoc. Přitom je léčba rezistentních forem TBC velmi dlouhá, několikrát dražší než tradiční léčba a její úspěšnost je v mnoha zemích nízká a pohybuje se v průměru kolem 50 %. Přislíbem se její zavedení nových léčebných režimů s vyšší účinností a menší toxicitou. Mezi ně patří postupně ukončení injekčních režimů a zavedení režimů s perorální aplikací bedaquilinu u MDR TBC. U XDR TBC byla ve studii podána kombinace be-

daquilinu, linezolidu a premomanidu s 90% účinností při 6 měsíčním režimu.

V roce 2020 plánuje SZO celosvětovou konzultaci týkající se doporučení účinnějších léčebných postupů u rezistentních forem TBC, s cílem zlepšit výsledky léčby a snížit úmrtnost na MDR TBC a XDR TBC. I když žijeme v 21. století, s tuberkulózou se budeme i nadále setkávat. Proto je třeba v diferenciální diagnostice plicních a mimoplicních zánětlivých onemocnění stále na ni myslet. Abychom TBC mohli nadále relativně úspěšně léčit, je třeba respektovat zmíněná doporučení a terapeutické postupy. Tak, jak se rozšiřuje spektrum rezistentních antituberkulotik 1. a 2. řady lze předpokládat, že při provádění detailních testů rozšířené citlivosti na výše uvedené preparáty druhé řady, dojde k zjištění XDR TBC i v našich podmínkách.

Léčba MDR TBC je v průměru 80× dražší než citlivé TBC. Je třeba u všech případů TBC realizovat testy lékové citlivosti k zjištění, o jakou formu se jedná. Při neadekvátní antituberkulotické léčbě již po 4 týdnech se může očekávat výskyt MDR TBC. Zvýšenou pozornost je pak třeba věnovat těm pacientům, kteří byli pro TBC již dříve léčeni, protože u těchto osob je riziko MDR TBC v 20 až 80 % případů. Často se jedná právě o imigranty ze zemí, kde je vysoká prevalence TBC. Naopak riziko onemocnění primárně touto rezistentní formou se pohybuje kolem 1,4 %.

PREVENCE TBC

Jedním z důležitých momentů v prevenci TBC v ČR je zodpovědný a doporučený přístup při kalmetizaci. V ČR pracuje 76 kalmetizačních pracovišť, která se aktivně podílejí na provedení kožního tuberkulinového testu, vakcinaci proti TBC v daných a indikovaných případech. K posílení prestiže těchto ambulancí proběhl koncem roku 2019 první akreditovaný kurz pro kalmetizační sestry, zaměřený jednak na teoretické znalosti, jednak na praktický nácvik aplikačních technik. Dalším preventivním opatřením je i vyšetřování kontaktů s nemocným.

ZÁVĚR

TBC patří mezi onemocnění, která nejsou v diferenciální diagnostice často brána v úvahu. Protože se jedná o infekční chorobu, a pokud není včas poznána, může vést k šíření nákazy u osob v blízkém a dlouhodobém kontaktu. Stále platí tři priority v léčbě TB: rychlá diagnostika, izolace pacienta a léčba citlivými preparáty. Je dobré si přiznat, že díky pečlivému, kvalifikovanému a zodpovědnému přístupu našich pneumologů je situace TBC v ČR příznivá, a doufejme, že tento stav bude trvat i v dalších letech.

Jaká je inkubační doba tuberkulózy?

J. Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha

SUMMARY

What is the incubation period of tuberculosis?

Most tuberculosis cases manifest within two years from exposure to *M. tuberculosis*, especially in highly endemic countries, known as a primary progressive disease. In low-incidence countries (including the Czech Republic), however, reactivation of remote infection with a much longer incubation period is responsible for the majority of tuberculosis cases among older individuals. The traditional assertion that one third of the world's population is latently infected with *M. tuberculosis* is likely to be an overestimation, as it reflects immunoreactivity to *M. tuberculosis* regardless of the current presence of *M. tuberculosis* in the body. Typically, the incubation period of tuberculosis is 3–9 months.

Keywords: tuberculosis, incubation period, latent tuberculosis infection, reactivation of tuberculosis

SOUHRN

Většina případů tuberkulózy, především ve vysoce endemických zemích, se manifestuje nejpozději během dvou let od expozice *M. tuberculosis*, jde o tzv. primární progresivní nemoc. V zemích s nízkou incidencí tuberkulózy, kam se řadí i Česká republika, je však za většinu případů tuberkulózy u starších jedinců odpovědná reaktivace dávné infekce *M. tuberculosis* s mnohem delší inkubační dobou. Tradičně uváděný údaj o tom, že třetina celosvětové populace je infikována tuberkulózními bacily, je zřejmě nadhodnocený a vyjadřuje nikoliv podíl latentně infikovaných osob, ale podíl těch, u kterých lze detekovat imunitní reakci na infekci *M. tuberculosis*, bez ohledu na současnou přítomnost *M. tuberculosis* v organismu. Inkubační doba tuberkulózy činí typicky 3–9 měsíců.

Klíčová slova: tuberkulóza, inkubační doba, latentní tuberkulózní infekce, reaktivace tuberkulózy

ÚVOD

Inkubační doba infekčního onemocnění je definována jako doba, která uplyne od expozice původci (či od nákazy) do prvních projevů onemocnění. Je to čas nutný k pomnožení agens. U různých onemocnění je různě dlouhá. Mohou to být hodiny, dny, týdny, měsíce, roky i desítky let. Inkubační doba se obvykle vyjadřuje jako interval, definuje se nejkratší, průměrná a maximální inkubační doba. Znalost inkubační doby je zcela zásadní pro stanovení racionálních protiepidemických opatření, plánování strategie kontroly infekčních onemocnění, včetně např. designu vakcínových studií. Inkubační doba většiny akutních virových a bakteriálních nemocí je jasně definována, u nemocí s dlouhou inkubační dobou či latencí, příkladem AIDS, variantní Creutzfeldt-Jakobova nemoc, tuberkulóza, je určení inkubační doby obtížné [1].

Otázce, jak dlouhá, nebo spíše, jaká je distribuce inkubační doby u tuberkulózy, se věnovali Behr

et al. v analytickém článku „Revisiting the timetable of tuberculosis“, uveřejněném v časopisu The BMJ v srpnu 2018 [2]. Předkládají zde různé longitudinální studie, které ilustrují skutečnost, že většina případů tuberkulózy, především ve vysoce endemických zemích, se manifestuje nejpozději během dvou let od expozice *M. tuberculosis*, jde o tzv. primární progresivní nemoc. To je do určité míry v rozporu s představou, že infekce *M. tuberculosis* často vede k latentní infekci, následované procesem reaktivace, který vede k aktivní tuberkulóze, obvykle po dlouhé a variabilní inkubační době. Současně však autoři upozorňují, že v zemích s nízkou incidencí tuberkulózy (řadí se sem i Česká republika) je za většinu případů tuberkulózy u starších jedinců odpovědná právě tato reaktivace dávné infekce *M. tuberculosis* s mnohem delší inkubační dobou.

V odpovědi autorům vyjadřuje Jon C. Emery obavu z podcenění významu těchto jedinců. S globálním poklesem výskytu tuberkulózy budou ubý-

vat země s vysokou incidencí a přibývat země s nízkou incidencí. Tím však bude narůstat potřeba identifikace jedinců s dávnou infekcí, která může progredovat do aktivní tuberkulózy. Bohužel v současnosti neexistují testy, které by dokázaly odlišit dávné infekce s vysokým rizikem progresu od infekcí, u kterých je toto riziko zanedbatelné. Celoživotní riziko progresu do aktivní tuberkulózy je odhadováno na 5–10 % [1].

Tradičně se uvádí, že tuberkulózními bacily je infikována asi 1/3–1/4 celosvětové populace [3]. Behr et al. ve zmiňovaném článku tento údaj považují za nadhodnocený, údaj podle nich vyjadřuje nikoliv podíl latentně infikovaných, ale podíl osob, u kterých lze detekovat imunitní reakci na infekci *M. tuberculosis* (tuberkulinovým kožním testem nebo metodou založenou na uvolňování interferonu gama – IGRA) v minulosti, bez ohledu na skutečnost, zda jsou tuberkulózní bacily v jejich těle stále přítomny. Jinými slovy bourají dogma: Jednou infikován, navždy infikován. Dokonce spekulují, že tito jedinci mohou být chráněni proti tuberkulóze v případě následné expozice.

Níže jsou popsány alespoň některé studie, o které Behr et al. svá tvrzení opírají.

STUDIE INKUBAČNÍ DOBY TUBERKULÓZY Z PREANTIBIOTICKÉ ÉRY

Tři longitudinální studie akvizice a progresu tuberkulózní infekce byly provedeny ve Skandinávii. Poulsen, který pracoval na tuberkulózní stanici na Faerských ostrovech v letech 1939–1947, byl v mnoha případech schopen určit čas expozice tuberkulóze s přesností na den. Zjistil tak, že inkubační doba primární infekce (tj. důkaz nové infekce v podobě konverze tuberkuliového testu z negativity do positivity, která může být asymptomatická, nebo častěji je doprovázena přechodnou horečkou, erythema nodosum, zvýšenou sedimentací erytrocytů, či charakteristickými rentgenologickými abnormalitami) byla asi 3–6 týdnů od expozice a inkubační doba aktivní tuberkulózy byla typicky 3–9 měsíců a téměř vždy méně než 2 roky [4]. Gedde-Dahl a Wallgren dospěli k podobným výsledkům [5,6].

STUDIE INKUBAČNÍ DOBY TUBERKULÓZY Z POSTANTIBIOTICKÉ ÉRY

V roce 1970 Ferebee publikoval souhrn kontrolovaných studií s isoniazidem podávaným v profylaxi v USA mezi lety 1956 a 1966. Pravděpodobnost progresu do aktivní tuberkulózy ve větvi s placebem (podobně jako u starších studií) strmě klesla po prvním roce, zanechávajíc chvost případů aktivní tuberkulózy, o kterých lze uvažovat jako o tuberkulóze vzniklé mechanismem reaktivity. Pochopení mechanismu vzniku těchto případů na-

pomohla analýza větve s isoniazidem. Isoniazid byl podáván 12 měsíců a vedl k 5násobné redukci rizika progresu rok po infekci. Po jednom roce se však incidence tuberkulózy v obou větvích nelišily, což naznačuje, že podstatným mechanismem vzniku případů v tomto chvostu byly nové infekce, spíše než reaktivity původních infekcí [7]. K podobným závěrům dospěli autoři studie s preventivně podávaným isoniazidem u jihoafrických horníků v dolech na zlato [8].

Několik dalších studií podporuje tvrzení, že řada případů tuberkulózy, vzniklé po dlouhé době po primární infekci, může být spíše důsledkem nové infekce než reaktivity dávné infekce. Studie využívající inokulaci morčat (vysoce senzitivní studie, ve které i jen jeden životaschopný tuberkulózní bacil způsobí smrtelné onemocnění) zjistily, že v preantibiotické éře 96–98 % viditelných kalcifikovaných tuberkulózních plicních lézí u lidí, kteří zemřeli nikoliv na tuberkulózu, bylo sterilních [9,10].

Canetti et al. počátkem 70. let uvažovali následovně. Pokud reaktivity dávné infekce jsou zodpovědné za většinu případů aktivní tuberkulózy, pak by starší lidé měli mít frekvenci rezistentní tuberkulózy významně nižší než mladší pacienti. K otestování této hypotézy postupně porovnali proporce rezistentních izolátů ve věkových kohortách od 15 do ≥ 60 let. I když zjistili, že výskyt rezistence s věkem klesá, rozdíl byl jen minimální: 9,2 % z 9 456 izolátů bylo rezistentních na isoniazid, streptomycin nebo aminosalicilovou kyselinu ve srovnání se 7,6 % z 1 996 izolátů od pacientů ve věku 60 a více let, což podporuje reinfekci spíše než reaktivaci jako mechanismus vzniku tuberkulózy u většiny z těchto pacientů [11].

ZMĚNILA SE INKUBAČNÍ DOBA TUBERKULÓZY?

Mohla se patogeneze tuberkulózy změnit od doby těchto starších studií? Může být v současnosti inkubační doba tuberkulózy delší? Tři studie (dvě z Nizozemska a jedna z Kanady) ukazují, že inkubační doba tuberkulózy i v 21. století zůstává nezměněna [12,13,14]. Příkladem studie u kontaktů s tuberkulózu autorů Borgdorff et al., která využila k potvrzení totožnosti kmene u kontaktů index case molekulárně genetické metody. Zjistili, že medián inkubační doby byl 1,3 roku. Pravděpodobnosti rozvoje tuberkulózy do jednoho, dvou a pěti let byly 45 %, 62 % a 83 % [12].

EXISTUJE DRUHÝ VRCHOL VÝSKYTU TUBERKULÓZY?

Několik studií, navzdory převažujícímu mínění, ukazuje, že tuberkulóza nemá bimodální distribuci, která by oddělovala primární progresivní onemocnění od tuberkulózy vzniklé mechanismem re-

aktivace [15,16]. Spíše se zdá, že nízké riziko reaktivace dávné infekce se časem dále snižuje. Za všechny, studie autora McCarthyho, který sledoval více než 20 let asijské imigranty do Londýna. Stratifikoval je podle toho, zda se někdy vrátili do Asie, aby navštívili příbuzné a známé, či nikoliv. Mezi těmi, kteří se do Asie nikdy nevrátili, se většina případů tuberkulózy vyskytla v prvních dvou letech po příjezdu, poté incidence prudce klesla a nebyl zaznamenán žádný druhý vrchol výskytu. Naproti tomu u těch, kteří navštívili svoji mateřskou zemi po příchodu do Velké Británie, byl výskyt tuberkulózy po dobu studie stále přibližně stejný. Když však u této skupiny byla doba sledování počítána jako doba od opětovného příchodu do Velké Británie po návštěvě mateřské země, tuberkulóza se vyskytla dominantně časně po návštěvě mateřské země [15].

CO TEDY VLASTNĚ POZITIVNÍ TUBERKULINOVÝ TEST ČI TEST IGRA OPRAVDU ZNAMENÁJÍ?

Autoři Atuk a Hunt zkoumali perzistenci pozitivní tuberkulinového kožního testu na konci jeden rok trvající isoniazidové profylaxe u asymptomatických, tuberkulin pozitivních zaměstnanců nemocnice. Mezi nedávnými konvertory (konverze před méně než rokem) zůstalo jen 5 z 20 tuberkulin pozitivních ve stejném rozsahu, zbytek se stal tuberkulin negativním nebo pozitivním v menším rozsahu. Naproti tomu všech 17 tuberkulin pozitivních osob, které byly asymptomatické a tuberkulin pozitivní déle než jeden rok, zůstalo pozitivní i po roce profylaxe isoniazidem [17]. Studie u námořních důstojníků přinesla obdobné výsledky [18]. Tato zjištění jsou konzistentní s přetrvávající pozitivitou tuberkulinového či IGRA testu i po eliminaci infekce z organismu [2].

ZÁVĚR

Lékaři pečující o pacienty v zemích s nízkým rizikem transmise tuberkulózní infekce (ke kterým se řadí i Česká republika) nejčastěji diagnostikují tuberkulózu u starších osob, které byly infikovány v době, kdy byla tuberkulóza rozšířeným onemocněním (dávná infekce) a u imigrantů ze zemí s vysokým rizikem přenosu tuberkulózní infekce a jejich kontaktů (čerstvá nebo dávná infekce). V zemích s nízkou incidencí tuberkulózy jsou skrínink a případné nasazení profylaxe u kontaktů tuberkulózních pacientů a všech ostatních, kteří byli nebo pravděpodobně mohli být nedávno infikováni, důležité v prevenci epidemií. V zemích s vysokou incidencí tuberkulózy je význam profylaxe u kontaktů omezen trvalým rizikem reinfekce od známých či neznámých zdrojů [2].

LITERATURA

1. Vynnycky E, Fine PEM. Lifetime Risks, Incubation Period, and Serial Interval of Tuberculosis. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152:247–263.
2. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ* 2018; 362:k2738.
3. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a reestimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016; 13: e1002152. 10.1371/journal.pmed.1002152 27780211.
4. Poulsen A. Some clinical features of tuberculosis. 1. Incubation period. *Acta Tuberc Scand* 1950; 24:311–346.
5. Gedde-Dahl T. Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. *Am J Hyg* 1952; 56:139–214.
6. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle* 1948; 29:245–251.
7. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc* 1970; 26:28–106.
8. Churchyard GJ, Fielding KL, Grant AD. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med* 2014; 370:301–310.
9. Opie EL, Aronson JD. Tubercle bacilli in latent tuberculous lesions and in lung tissue without tuberculous lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1927; 4:1–21.
10. Feldman WH, Baggenstoss AH. The residual infectivity of the primary complex of tuberculosis. *Am J Pathol* 1938; 14:473–490.
11. Canetti G, Sutherland I, Svandova E. Endogenous reactivation and exogenous reinfection: their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1972; 47:116–134.
12. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K et al. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol* 2011; 40:964–970.
13. Hatherell HA, Didelot X, Pollock SL et al. Declaring a tuberculosis outbreak over with genomic epidemiology. *Microb Genom* 2016; 2: e000060. 10.1099/mgen.0.000060 28348853
14. Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1044–1052.
15. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984; 78:248–253.
16. Wiker HG, Mustafa T, Bjune GA, Harboe M. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2010; 10:37.
17. Atuk NO, Hunt EH. Serial tuberculin testing and isoniazid therapy in general hospital employees. *JAMA* 1971; 218:1795–1798.
18. Houk VN, Kent DC, Sorensen K, Baker JH. The eradication of tuberculosis infection by isoniazid chemoprophylaxis. *Arch Environ Health* 1968; 16:46–50.

Došlo: 21. 2. 2020

Adresa:
MUDr. Jiří Wallenfels
Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2
180 81 Praha 8-Libeň
Česká republika
e-mail: jiri.wallenfels@bulovka.cz

Liečba XDR-TB: boj s veternými mlynmi?

A. Garchar^{1,4}, J. Muri¹, A. Pashchenko¹, D. Piovarči¹, I. Solovič²,
E. Rozborilová⁴, I. Porvazník³, B. Javorska⁵, K. Puškarová¹

¹Centrum hrudníkovej chirurgie, NÚTPCH a HCH, Vyšné Hágy;

²Oddelenie pneumológie a ftizeológie, NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy;

³Oddelenie mikrobiológie, NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy;

⁴Klinika pneumológie a ftizeológie, JLF UK a UN v Martine;

⁵Oddelenie pneumológie a ftizeológie, NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy

SUMMARY

Treatment of XDR-TB: tilting at windmills?

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is the most dangerous and deadliest form of tuberculosis (TB). The rise of XDR-TB began in 2005 as a consequence of ongoing evolution of multidrug-resistant TB (MDR-TB) observed from the mid-1990s to the present. Despite the worldwide decline in new TB cases, the number of MDR-TB cases per year has been relatively stable with no signs of decline over the past 20 years, levelling at around 550,000 cases annually. Ever since TB became treatable with drugs, no novel antituberculosis drug was developed for the next over 50 years, until 2012. Despite the development of novel drugs such as delamanid and bedaquiline, the treatment of patients with XDR-TB is a major challenge even for the most advanced countries in the world. Reported is a series of four patients with XDR-TB who have been treated in the National Institute for Tuberculosis, Lung Diseases and Thoracic Surgery in Vysne Hagy, Slovakia since 2015. Thanks to multidisciplinary cooperation, including ERS counseling, each patient was managed individually with surgical treatment, non-registered drugs and novel products such as bedaquiline. The results so far have been considered satisfactory but the patients' prognosis depends on multiple factors including the patients themselves.

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance, lung resection, anti-TB drugs

SÚHRN

XDR-TB (extensively-resistant tuberculosis) je najviac nebezpečná a smrtiaca forma tuberkulózy. Vzostup XDR-TB začal od roku 2005 ako dôsledok a logické pokračovanie vývoja MDR-TB od polovice 90. rokov do súčasnosti. Napriek celosvetovému poklesu nových prípadov TBC, počet prípadov MDR-TB ročne je už v priebehu 20 rokov relatívne stabilný, bez tendencie k poklesu a predstavuje okolo 550 000 prípadov ročne. Od obdobia, kedy sa tuberkulóza stala farmakologicky liečiteľnou ďalších, viac ako 50 rokov – do 2012, nebolo vyvinuté žiadne nové antituberkulotikum, a aj napriek vývoju nových liekov, ako sú delamanid, bedaquilin a pretomanid, predstavuje liečba pacientov s XDR-TB veľkú výzvu aj pre najvyspelejšie štáty sveta. Publikácia obsahuje súbor štyroch pacientov s XDR-TB, ktorí boli liečení v NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy od roku 2015. Vďaka multiodborovej spolupráci, vrátane ERS council, bol každý pacient riešený individuálne so zapojením chirurgickej liečby, neregistrovaných farmakologických liečiv a nových prípravkov ako bedaquilin. Výsledky doteraz hodnotíme ako uspokojivé, ale prognóza týchto pacientov závisí od viacerých faktorov, vrátane pacientov samotných.

Kľúčové slova: tuberkulóza, multirezistencia, resekcie pľúc, antituberkulotika

ÚVOD

Tuberkulóza je spomedzi všetkých infekčných ochorení najčastejšou príčinou smrti. Podľa WHO, Global Tuberculosis Report (WHO, 2019), bola v roku 2018 tuberkulóza zodpovedná za 1,2 milióna úmrtí u HIV negatívnych pacientov a 223 000 úmrtí medzi HIV pozitívnymi pacientami [5]. Bolo zistených 550 000 nových prípadov rezistencie na

Rifampicin (RR-TB), pričom 82 % z nich bolo rezistentných aj na izoniazid (MDR-TB), 8,5 % bolo rezistentných aj na ďalšie dve skupiny antituberkulotík – fluorochinolóny a injekčné antituberkulotiká druhej línie (XDR-TB) [11]. Tieto údaje sú alarmujúce, pretože zatiaľ čo šanca na vyliečenie pacienta s tuberkulózou bez liekovej rezistencie predstavuje 85 %, s výskytom liekovej rezistencie v prípade XDR-TB klesá od 11 % do 54 % [2]. Mor-

talita pri XDR-TB dosahuje až 73 % [9]. Celosvetovo predstavuje XDR-TB okolo 5 % prípadov tuberkulózy. Okrem toho sa približne 10 % všetkých prípadov MDR-TB považuje za XDR-TB [1]. Počas posledných niekoľkých rokov liečba multirezistentnej tuberkulózy MDR-TB, prípadne XDR-TB predstavovala veľkú výzvu, a to najmä vzhľadom na potrebnú dĺžku liečby (20–24 mesiacov), vzhľadom na jej toxicitu, náklady a tiež neoptimálne výsledky. V posledných rokoch sa na liečbu MDR/XDR-TB tuberkulózy začali používať dve nové liečivá – bedaquilin od roku 2012 a delamanid od roku 2014 v USA [9]. Následne sa začal na liečbu používať pretonamid od roku 2019 tiež v USA. V súčasnosti sú pacienti s XDR-TB hlásení z viac ako 105 krajín. Slovensko nie je výnimkou, a to aj napriek tomu, že patrí ku krajinám s nízkou incidenciou TBC [6]. Súčasný štandard farmakologickej liečby MDR-TB sú uvedené vo WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment od roku 2019. Liečba pacientov s XDR-TB je však v mnohých prípadoch individuálna, vrátane možného širokého využitia chirurgickej liečby [7]. Začiatkom 21. storočia sa objavili štúdie, ktoré poukázali na efektívnu elektívnu chirurgickú liečbu hlavne u pacientov s MDR-TB. Tieto štúdie vyhodnotili efektívnosť liečby pacientov s chirurgickou intervenciou od 64 % do 84 % [4]. V skupine bez využitia chirurgickej intervencie predstavovala efektívnosť liečby 50–59 %. Štúdie tiež poukázali na to, že chirurgická liečba u vybraných pacientov je bezpečná a efektívna a je porovnateľná s výsledkami chirurgie pri karcinóme pľúc [8].

MATERIÁL A METÓDY

Retrospektívne sme zhodnotili nálezy 4 pacientov vo veku od 21 do 37 rokov, dvoch mužov a dvoch žien, v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch, v sledovaní od roku 2015. Všetci pacienti boli na našom pracovisku aktívne sledovaní a podstúpili dlhodobú antituberkulotickú liečbu, pričom každý z nich mal extenzívne rezistentnú formu tuberkulózy pľúc – XDR-TB.

Čo sa týka výživy, ženy mali hodnotu BMI v norme, muži naopak mali hodnoty BMI nízke – 16–17.

Mycobacterium tuberculosis v spúte u uvedených pacientov bol dokázaný u každého kultivačne aj PCR metódou (tabuľka 1, 2).

Sledovaní pacienti nemali závažnejšie komorbidity, okrem jed-

nej, ktorá je liečená na diabetes mellitus 2. typu, bez závažnejších komplikácií. Traja pacienti sú spolupracujúci, liečbu užívajú aj tolerujú, u jedného pacienta skončil stav úmrtím v 2017. Kazuistiky všetkých pacientov rozoberáme v ďalšom texte.

Kazuistika 1

V prvej kazuistike predstavíme 24-ročného muža rómskeho etnika, bezdomovca, s abúzom alkoholu, fajčiara s nízkym BMI. Pacient bol v liečbe nedisciplinovaný, nespolupracoval. Ochorenie bolo dokázané aj kultivačne aj PCR vyšetrením a napriek snahe o antituberkulotickú liečbu ochorenie progredovalo. Vzhľadom na uvedené bol u pacienta vyslovený predpoklad, že konzervatívna liečba nebude dostačujúca a bola indikovaná chirurgická liečba – pravostranná pleuropneumonektómia (obrázok 1).

Skorý pooperačný priebeh bol nekomplikovaný, avšak 15. pooperačný deň bola potvrdená fistula kýpťa pravého hlavného bronchu s úplnou dehiscenciou pooperačnej rany. Následne bola vykonaná open window thoracostomy so sanáciou pleurálnej dutiny. Napriek zákrokom naďalej pokračovala progresia ochorenia bez reakcie na komplexnú liečbu. Na 51. pooperačný deň u pacienta vzniklo kritické hemoptoe a konštatovali sme exitus letalis.

Kazuistika 2 – brat hore uvedeného pacienta

21-ročný muž, s nízkou hodnotou BMI, s dokázanou pozitívou *Mycobacterium tuberculosis* kultivačne v spúte aj PCR metódou. Pacient mal dobré sociálne zázemie, liečbu toleruje a spolupracuje. Nález bol lokalizovaný v strednom a dolnom laloku pravých pľúc, bez známok postihnutia v oblasti ľavej pľúc (obrázok 2).

Tabuľka 1: Aktuálne rozpisy antituberkulózneho liečby

Cycloserin + linezolid + moxifloxacin/levofloxacin	2
Cycloserin + bedaquilin + clofazimin	1
Ukončená liečba	1

Tabuľka 2: Operačné výkony

Pacient	Operačný výkon	Rok
kazuistika 1	pneumonektómia vpravo	2017 – exitus letalis
kazuistika 2	dolná bilobektómia vpravo	2017
kazuistika 4	horná lobektómia vľavo	2017
	S6 segmentektómia vpravo	2018
kazuistika 3	horná lobektómia vľavo	2017
	pneumonektómia vľavo	2019

V roku 2017 sme realizovali dolnú bilobektómiu vpravo. Pooperačný priebeh bol primeraný, operačná rana bola zhojená per primam. Po operácii bolo potvrdené negatívne spútum na prítomnosť *M. tuberculosis*. Celkovo bola dĺžka hospitalizácie takmer 4 mesiace. Za 2,5 roka pacient absolvoval opakované hospitalizácie, s potvrdením *M. tuberculosis* v spúte, pokračovala progresia CT nálezu v ponechanom hornom laloku pravých pľúc. Po nasadení individuálneho režimu liečby nastala konverzia spúta a stabilizácia stavu. U pacienta zvažujeme ďalšiu chirurgickú liečbu – doplnenie do pneumonektómie pravých pľúc so zahájením liečby bedaquilinom (obrázok 3 a 4).

Kazuistika 3

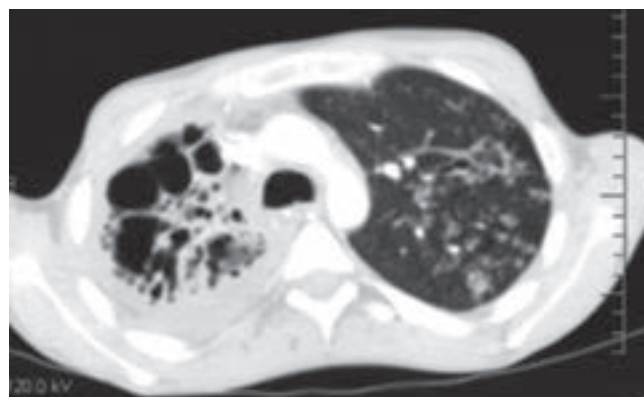
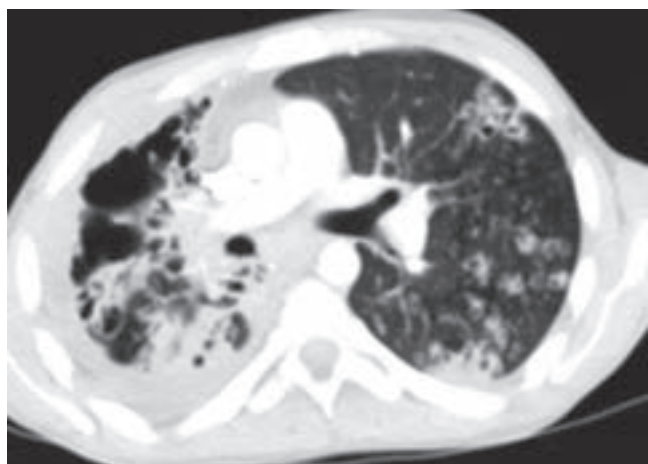
V tretej kazuistike predstavujeme 37-ročnú pacientku rómskeho etnika, s anamnézou MDR-TB viac ako 5 rokov. BMI pacientky je v norme, pri liečbe spolupracuje.

Absolvovala opakované hospitalizácie, ktorých bolo viac ako 15. Pacientka sa tiež liečila perorálnymi antidiabetikami pre diabetes mellitus 2. typu. V liečbe pre XDR-TB bola od roku 2017. V tom čase, v júli 2017 bola indikovaná chirurgická liečba – horná lobektómia vľavo. Už vtedy CT obraz poukázal aj na postihnutie dolného laloka ľavých pľúc, avšak bez hrubostenných dutín. V pooperačnom priebehu bola zaznamenaná komplikácia – dehiscencia pooperačnej rany. V liečbe mala pacientka kombináciu liečiv linezolid, levofloxacin a cycloserin.

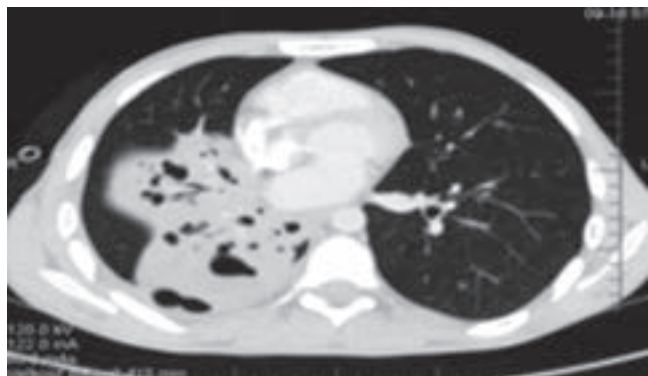
Predoperačne bola pacientka negatívna na prítomnosť *M. tuberculosis*.

V priebehu ďalších dvoch rokov absolvovala viaceré hospitalizácie s intermitentnou pozitivitou *M. tuberculosis*, kultivačne aj real-time PCR. Liečba bola preto modifikovaná na režim cycloserin, bedaquilin, clofazimin. CT nález sa vyznačoval neustálou progresiou kavity v dolnom laloku ľavých

Obrázok 1: CT obrazy pacienta z kazuistiky 1



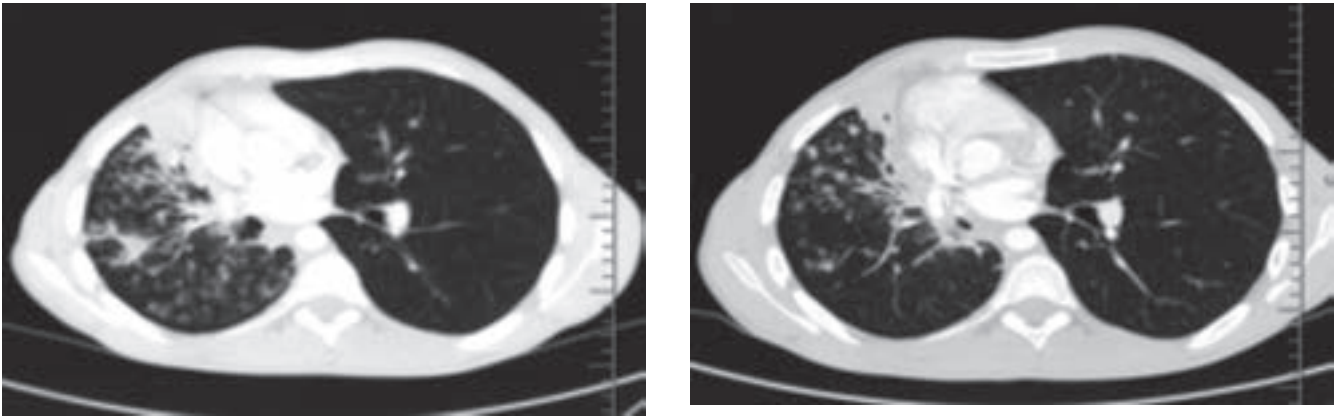
Obrázok 2: CT obraz pacienta z kazuistiky 2 pred operáciou



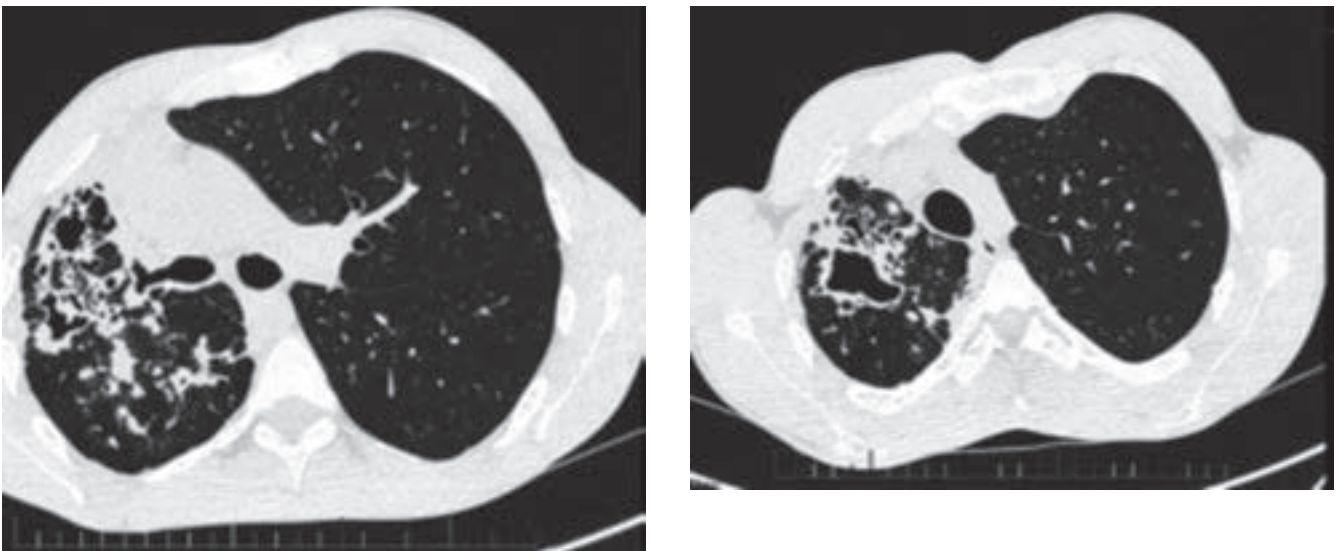
RTG obraz pacienta z kazuistiky 2 po operácii



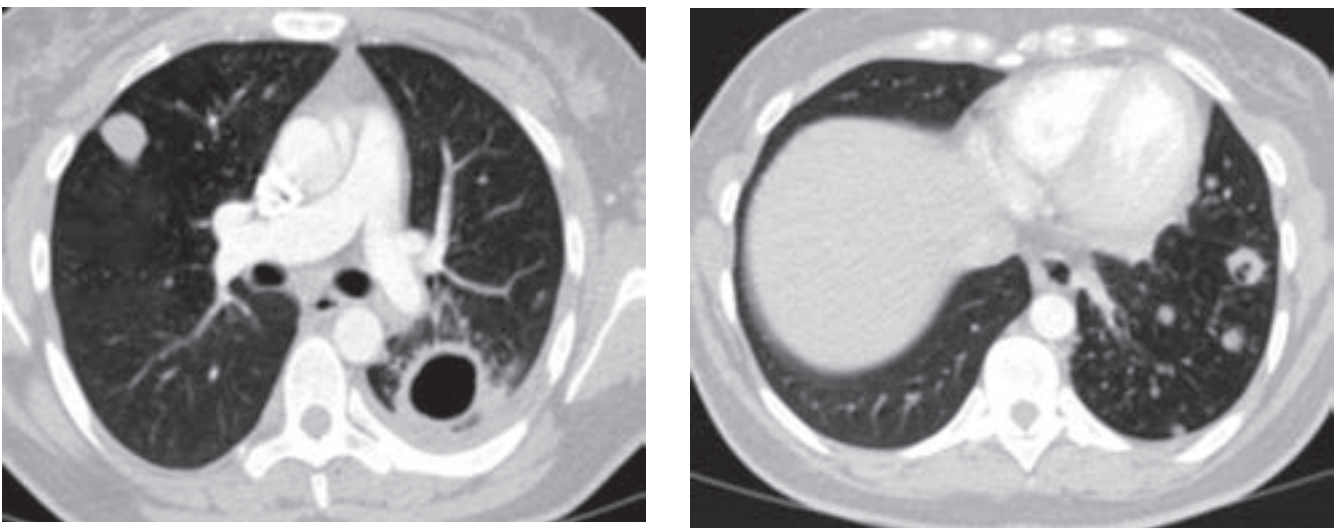
Obrázok 3: CT nález pacienta z kazuistiky 2 – 5 mesiacov po operácii



Obrázok 4: CT nález pacienta z kazuistiky 2 aktuálne v roku 2020



Obrázok 5: CT obraz pacientky z kazuistiky 3 pred hornou lobektómiou vľavo



pľúc. Preto bola koncom roka 2019 indikovaná chirurgická liečba a realizované doplnenie do pneumonektómie vľavo. Pooperačný priebeh bol nekomplikovaný. Zatiaľ je pacientka mikroskopicky negatívna. Pooperačne má pacientka v liečbe režim: cycloserin, clofazidim, levofloxacin. Linezolid bol kontraindikovaný oftalmológom. Patohistologicky bola potvrdená tuberkulóza pľúc, s prítomnosťou ložísk granulómov so zachytenými bunkami Langhansovho typu v resekcnej línii hlavného bronchu, s potvrdením prítomnosti *M. tuberculosis* komplexu pri real-time PCR v pľúcnom parenchýme (obrázok 5, 6).

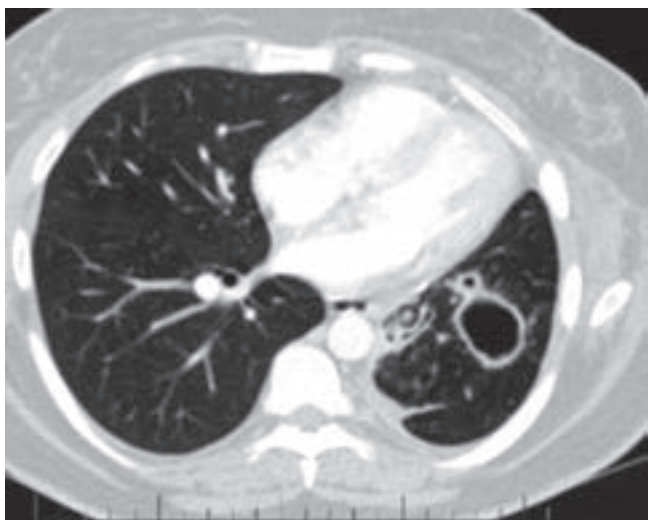
Kazuistika 4

35-ročná žena, bez vážnejších komorbidít, fajčiarka rómskeho etnika, v liečbe pre TBC pľúc od roku 2008. Pacientka má normálne BMI, v liečbe spolupracuje. MDR-TB mala potvrdenú od roku 2014, XDR-TB od roku 2017.

CT nález kaverny bol v hornom laloku ľavých pľúc verifikovaný od roku 2015, následne pokračovala v liečbe antituberkulotikami.

V roku 2017 bol indikovaný a realizovaný operačný výkon – horná lobektómia vľavo. Predoperačne bola pacientka *M. tuberculosis* negatívna, avšak koncom roku 2017 bol zistený relaps ochorenia

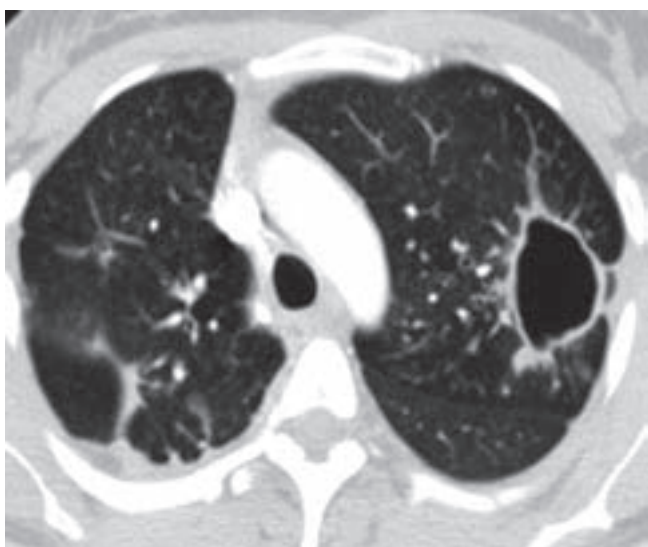
Obrázok 6:
CT nález pred doplnením do pneumonektómie



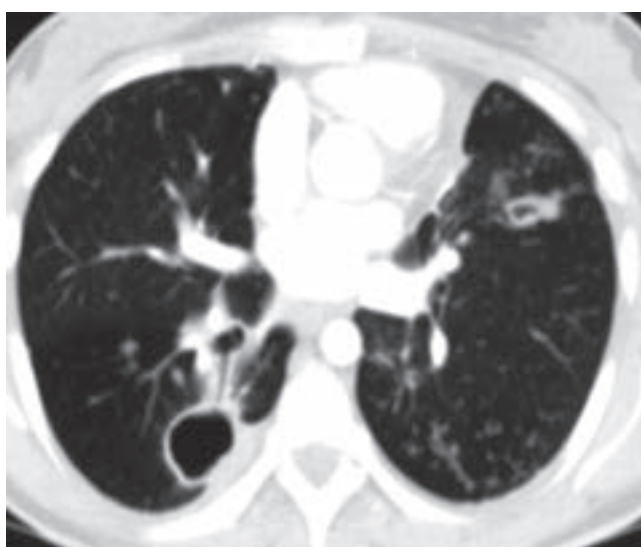
RTG nález po ľavostrannej pneumonektómii



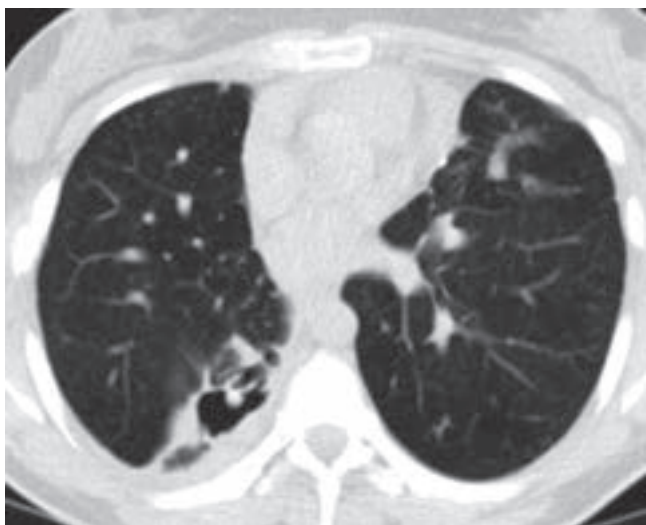
Obrázok 7
CT obraz pred hornou lobektómiou vľavo



CT obraz pred S6 segmetektómiou vpravo



Obrázok 8
CT obraz v roku 2019



RTG obraz v roku 2019



s nálezom kaverny v S6 pravých pľúc a BK pozitívou. V liečbe mala kombináciu cycloserin, etambutol, amoksiklav, linezolid.

V auguste 2018 bola indikovaná ďalšia chirurgická liečba – S6 segmentektómia vpravo. Pooperačný priebeh bol nekomplikovaný a následne pacientka pokračovala v liečbe hore uvedenou kombináciou v dĺžke 12 mesiacov, po ktorých bola liečba ukončená. Pri kontrolnej hospitalizácii koncom roku 2019 bol stav pacientky stabilizovaný, bez známkov progresie ochorenia, vrátane stacionárneho RTG nálezu a negatívneho spúta kultivačne aj vyšetrením real-time PCR. Pacientka je bez ďalšej špecifickej liečby, ponechaná v sledovaní (obrázok 7, 8).

Čo sa týka chirurgickej liečby, každý pacient okrem B1 podstúpil neoadjuvantnú liečbu podľa odporúčaní WHO pre MDR-TB. Debacilizácia pred operáciou bola 50%. Operačný výkon bol zameraný na anatomickejšiu lokalitu patologického nálezu s nutnosťou doplnenia podľa rozsahu progresie ochorenia.

ZÁVER

Liečba pacientov s MDR-TB, a hlavne XDR-TB je komplikovaná a je pri nej potrebná mediodborová spolupráca, značné finančné prostriedky, spolupráca pacientov a úsilie medicínskeho personálu. Aj napriek odporúčaniam WHO je medikamentózna liečba málo efektívna, má svoje nežiaduce účinky a trvá dlhú dobu. Prakticky vždy sa pri XDR-TB používajú individuálne režimy liečby. Veľká nádej sa vkladá do nových liekov, ako sú delamanid, be-

daquilin a pretonamid. Čo sa týka opísanej skupiny pacientov, tak o vyliečení (dočasnom?) sa dá hovoriť len u jednej pacientky (kazuistika 4). Ďalšieho pacienta (kazuistika 2) pravdepodobne čaká ďalší náročný chirurgický zákrok a druhú pacientku (kazuistika 3) dlhodobá antituberkulotická liečba. Obaja majú stabilizovaný priebeh s perspektívou predĺženia života. Inú alternatívu liečby títo pacienti nemajú. Prognóza u týchto pacientov je neistá a kvalita života nízka. Chirurgiu považujeme za metódu voľby u vybraných pacientov s MDR/XDR-TB. Vhodní kandidáti sú debacilizovaní pacienti s lokalizovaným nálezom, kde rozsah operačného výkonu bude do rozsahu lobektómie (podľa WHO). V skutočnosti má veľká časť pacientov pokročilý nález a je v zlom klinickom stave s možnými fatálnymi komplikáciami, a preto je chirurgická liečba náročná a často má neisté výsledky.

Globálny plán WHO nepredpokladá elimináciu TBC do roku 2050. Relatívne stabilná úmrtnosť na TBC a relatívne stabilné čísla výskytu MDR-TB, hlavne v Európe, nepredpokladajú rýchle vyriešenie tohto problému. Zaujímavé sú možnosti pľúcnych resekcí v kombinácii s novými antituberkulotikami (delamanid a bedaquilin). Dôležitá je spolupráca skúseného pneumoftizeológa, hrudníkového chirurga, anezéziológa a ďalšieho personálu v teréne špecializovaného ústavu. Úspešnosť liečby u pacientov s rezistentnou pľúcnou tuberkulózou je dôležitým krokom na ceste k celosvetovej eliminácii tuberkulózy.

Príklad malej skupiny pacientov s XDR-TB poukazuje na závažnosť tejto problematiky aj v krajine s nízkym výskytom tuberkulózy, dobrými opatreniami a kvalitnou liečbou tohto ochorenia. Stačí

prerátat náklady liečby na jedného takého pacienta a je zrejmé, že oveľa lacnejšie a šetrnejšie je sprísniť prevenciu a eliminovať výskyt rezistentných kmeňov *M. tuberculosis*.

Celkovo môžeme liečbu prirovnať k liečbe pokročilého štádia karcinómu, kedy je nutná multimodálna terapia s viacerými chirurgickými zákrokmi a neustálou chemoterapiou. Napriek tomu nemôžeme hovoriť o uzdravení pacienta, ide predovšetkým o predĺženie života pacientov s týmto ochorením. Tiež je potrebné povedať, že schválenie nových alebo neregistrovaných liekov poisťovňami nie je jednoduché. Pacienti z marginalizovaných sociálnych skupín ťažko spolupracujú, neužívajú pravidelne medikáciu. Tieto faktory častokrát vyvolávajú výskyt rezistentných foriem pľúcnej tuberkulózy. Po stanovení diagnózy MDR-TB, a hlavne XDR-TB sa začína dlhá cesta, ktorú neabsolvuje každý pacient. Preto vedúcou úlohou medicínskej spoločnosti je udržať výskyt multirezistentnej tuberkulózy v čo najmenších číslach.

LITERATÚRA

1. Akkerman O, Aleksa A et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *International Journal of Infectious Diseases* 2019; 83:72–76.
2. Honeyborne I, Lipman M, Zumla A, Mchugh TD. The changing treatment landscape for MDR/XDR-TB – Can current clinical trials revolutionise and inform a brave new world? *International Journal of Infectious Diseases* 2019; 80: 23–28.
3. Nahid P, Sundari M, Migliori GB. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(10):e93–e142.
4. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *European Respiratory Review* 2019; 28(152): 190035.
5. Rojano B, Caminero JA, Hayek M. Curving Tuberculosis: Current Trends and Future Needs. *Annals of Global Health* 2019; 85(1):1–7.
6. Solovič I, Vašáková M. Tuberkulóza ve faktech i obrazech. *MAXDORF* 2018;1–7.
7. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, Kunst H, Migliori GB. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2019; 45(2): 1–9.
8. Tiberi S, Zumla A, Migliori GB. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 2019; 33(4):1063–1085.
9. Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. *Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc* 2016; 91(4):482–495.
10. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. *WHO* 2019; pp 41-47.
11. Global Tuberculosis Report. *WHO* 2019; pp 58–64, 106–107.

Došlo: 17. 2. 2020

Adresa:

MUDr. Adrian Garchar
Centrum hrudníkovej chirurgie
NÚTPCH a HCH, Vyšné Hágy
059 84 Vyšné Hágy
Slovenská republika
e-mail: adrian.thorax@gmail.com

Farmakoterapia rezistentnej tuberkulózy pľúc

P. Dobáková

Nemocničná lekárňa, NÚTPCH a HCH, Vyšné Hágy

SUMMARY

Pharmacotherapy of resistant pulmonary tuberculosis

Improving access to tuberculosis treatment is one of the goals in the global fight against tuberculosis. Special attention is required for the treatment of resistant forms of tuberculosis which is significantly longer, less effective, more toxic and more expensive compared to treatment of sensitive tuberculosis. Pharmacotherapy of resistant tuberculosis has undergone significant changes over recent years. Clofazimine was reintroduced into treatment regimens and linezolid was added after confirmation of efficacy. After more than fifty years, novel antituberculosis drugs, bedaquiline and delamanid, have been included in the pharmacotherapy of tuberculosis, showing greater efficacy against *Mycobacterium tuberculosis* compared to older drugs. The latest WHO recommendations have undoubtedly improved the prognosis for patients suffering from multidrug-resistant tuberculosis, but have also brought about changes in costs and overall availability of the treatment.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, pharmacotherapy, second-line antituberculosis drugs

SÚHRN

Zlepšovanie prístupu k liečbe tuberkulózy je jedným z cieľov v rámci celosvetového boja s tuberkulózou. Zvláštnu pozornosť si vyžaduje liečba rezistentných foriem tuberkulózy, ktorá je v porovnaní s liečbou tuberkulózy so zachovanou citlivosťou výrazne dlhšia, s menším efektom, vyznačuje sa vyššou toxicitou a je finančne náročnejšia. Farmakoterapia rezistentnej tuberkulózy prešla v priebehu ostatných rokov výraznými zmenami. Do liečebných režimov bolo znovu zaradené liečivo klofazimín a po potvrdení účinnosti bol pridaný linezolid. Po viac ako päťdesiatich rokoch boli do farmakoterapie tuberkulózy zaradené aj nové antituberkulotiká bedachilín a delamanid, ktoré vykazujú vyššiu účinnosť voči *Mycobacterium tuberculosis* v porovnaní so staršími liečivami. Najnovšie odporúčania WHO so sebou nepochybne priniesli zlepšenie prognózy pre pacienta trpiaceho multirezistentnou tuberkulózou, rovnako však so sebou priniesli aj zmeny v nákladovosti a v celkovej dostupnosti tejto liečby.

Kľúčové slová: multirezistentná tuberkulóza, farmakoterapia, antituberkulotiká II. línie

ÚVOD

Liečba rezistentnej tuberkulózy v porovnaní s liečbou tuberkulózy so zachovanou citlivosťou (DS-Tb) je výrazne dlhšia, s menším efektom, vyznačuje sa vyššou toxicitou a je finančne náročnejšia. Úspešnosť liečby novozistenej tuberkulózy so zachovanou citlivosťou bola až 82 percent, pri rifampicín rezistentnej a multirezistentnej tuberkulóze (RR/MDR-Tb) bola liečba úspešná už len v 55 percentách a pri extenzívne liekovo rezistentnej tuberkulóze (XDR-Tb) len v 34 percentách prípadov [1].

Farmakoterapia rezistentnej tuberkulózy zostáva z dlhodobého podávania kombinácie antituberkulotík II. línie, medzi ktoré patria fluorochinolóny (levofloxacín, moxifloxacín, gatifloxacín),

injekčné lieky (amikacín, streptomycín), kyselina para-aminosalicylová, cycloserín alebo terizidón, bedachilín, etionamid alebo protionamid, delamanid, linezolid, klofazimín, imipeném-cilastatín, meropeném. Odporúčania svetových organizácií zaoberajúcich sa bojom proti MDR-Tb prešli v priebehu niekoľkých rokov výraznými zmenami. Po viac ako päťdesiatich rokoch boli do farmakoterapie tuberkulózy zaradené nové antituberkulotiká **bedachilín a delamanid**, ktoré vykazujú vyššiu účinnosť voči *Mycobacterium tuberculosis* v porovnaní so staršími liečivami. Do farmakoterapeutických režimov bolo znovu zaradené liečivo **klofazimín** a po potvrdení účinnosti bol pridaný **linezolid**. Štandardnú liečebnú schému multirezistentnej tuberkulózy tvorí vždy kombinácia 4–5 antituberkulotík v intenzívnej fáze, pričom celková doba liečby

je minimálne 20 mesiacov. Platí pravidlo, že liečba má pokračovať ešte 18–20 mesiacov po prvej kultivačnej konverzii spúta. Účinnosť liečby sa má hodnotiť kultiváciou spúta v mesačných intervaloch. Pri výbere liečiv je potrebné vziať do úvahy aktuálnu citlivosť izolovaného kmeňa, históriu liečby pacienta, tolerabilitu liekov a ich potenciál pre liekové interakcie.

Najnovšie odporúčanie WHO z roku 2018 zohľadnilo viac ako 12 000 záznamov pacientov z 50 štúdií s dlhšími režimami, nové údaje z 26 krajín, súhrnné výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií Otsuka s delamanidom a STREAM 1 s 9-mesačným skráteným režimom [2]. Liečebná schéma pacienta by mala podľa týchto odporúčaní pozostávať z troch nosných liečiv, **levofloxacín alebo moxifloxacín, bedachilín a linezolid** (skupina A), ku ktorým sa pridávajú dve liečivá zo skupiny B – **klofazimín a cykloserín**. Ostatné antituberkulotiká II. línie slúžia na doplnenie kombinácie, ak nie je možné použiť liečivá zo skupiny A a B. V tomto odporúčaní sa už nevyskytuje kanamycín a kapreomycín vzhľadom na zvýšené riziko zlyhania liečby a preferuje sa perorálna liečba pred injekčne podávanými liečivami (tabuľka 1).

Najnovšie odporúčania WHO pre farmakoterapiu multirezistentnej tuberkulózy z roku 2018 priniesli nepochybne lepšiu prognózu pacientovi, pretože obsahujú nové a účinnejšie antituberkulotiká bedachilín a delamanid. Tie však výrazne zvyšujú cenu farmakoterapie, čo môže negatívne ovplyvniť jej dostupnosť. A hoci je zlepšovanie prístupu k liečbe

tuberkulózy jedným z cieľov celosvetového boja s touto chorobou, podľa svetových štatistík má k liečbe multirezistentnej tuberkulózy (MDR-Tb) prístup iba jeden z piatich pacientov [3]. Cena farmakoterapie tuberkulózy stúpa spolu so znižovaním citlivosti kmeňa *Mycobacterium tuberculosis* na jednotlivé antituberkulotiká. Na porovnanie nákladov potrebných na liečbu tuberkulózy so zachovanou citlivosťou a rezistentnej tuberkulózy boli v NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy vypočítané teoretické ceny farmakoterapie. Pri výpočte boli použité ceny platné v roku 2019. Dávkovanie bolo určené podľa odporúčaní WHO a zodpovedalo maximálnym dávkam pre pacienta s hmotnosťou 70 kg, ktorý má dobré renálne aj hepatálne funkcie. Základná liečba DS-Tb trvajúcej šesť mesiacov by predstavovala sumu 146 €. Pri recidíve by stúpla cena osemmesačnej liečby na 418 €. Náklady na farmakoterapiu MDR-Tb trvajúcu dvadsať mesiacov by boli okolo 17 700 € a ak by bolo do liečebného režimu pridané nové antituberkulotikum bedachilín, cena dvadsaťmesačnej liečby by stúpla na 31 150 €.

DOSTUPNOSŤ ANTITUBERKULOTÍK NA SLOVENSKU

V odporúčaní WHO z roku 2018 figuruje sedemnást liečiv. Na Slovensku sa v súčasnosti používa desať antituberkulotík II. línie. Šesť z nich je registrovaných Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv

Tabuľka 1: Rozdelenie liečiv odporúčaných na liečbu MDR-Tb (WHO 2018)

Skupina	Liečivo	Skratka
Skupina A zaradiť do liečby všetky tri liečivá (ak môžu byť podávané)	levofloxacín	ALEBO Lfx
	moxifloxacín	Mfx
	bedachilín	Bdq
	linezolid	Lzd
Skupina B pridať obe liečivá (ak môžu byť podávané)	klofazimín	Cfz
	cykloserín	ALEBO Cs
	terizidón	Trd
Skupina C na doplnenie, ak nemôžu byť podávané liečivá zo skupiny A a B	etambutol	E
	delamanid	Dlm
	pyrazinamid	Z
	imipeném-cilastatin	ALEBO Ipm-Cln
	meropeném	Mpm
	amikacín	ALEBO Am
	(streptomycín)	(S)
	etionamid	ALEBO Eto
protionamid	Pto	
	kyselina para-aminosalicylová	PAS

(levofloxacín Lfx, moxifloxacín Mfx, linezolid Lzd, bedachilín Bdq, amikacín Am, etambutol E) a štyri sú neregistrované lieky, zabezpečované mimoriadnym dovozom. V dvoch prípadoch ide o skupinové povolenie (pyrazinamid Z, streptomycín S), v prípade cykloserínu (Cs) a klofazimínu (Cfz) je potrebné žiadať Ministerstvo zdravotníctva SR o individuálne povolenie na dovoz lieku pre konkrétneho pacienta. V ambulantnej starostlivosti k tomu navyše pribúda povinnosť žiadať zdravotnú poisťovňu o úhradu lieku na základe verejného zdravotného poistenia. O úhradu pre konkrétneho pacienta je potrebné žiadať aj pri novom antituberkulotiku bedachilín, ktorý je registrovaný ale nenachádza sa v kategorizačnom zozname (tabuľka 2).

CHARAKTERISTIKA ANTITUBERKULOTÍK II. LÍNIE

FLUOROCHINOLÓN tvorí dôležitú súčasť liečebného režimu rezistentných foriem Tb. Indikuje sa vždy, okrem prípadov absolútnej kontraindikácie. Táto skupina liečiv významne zlepšuje výsledok liečby u pacientov s RR-Tb a MDR-Tb [4]. Na Slovensku sú dostupné dve liečivá: LEVOFLOXACÍN (Lfx), ľavotočivý izomér ofloxacínu, a MOXIFLOXACÍN (Mfx), ktorý je najúčinnnejším fluorochinolónom voči *Mycobacterium tuberculosis*.

Mechanizmus účinku: Fluorochinolóny pôsobia na úrovni nukleových kyselín tak, že sa ireverzibilne viažu na komplex topoizomeraza – DNA a blokujú

Tabuľka 2: Prehľad antituberkulotík na liečbu MDR-Tb, ktoré sú dostupné na Slovensku

Antituberkulotikum (obchodný názov)	Liek registrovaný na SK	Povolenie MZSR na mimoriadny dovoz	Liek kategorizovaný liek/typ úhrady	Preskripcia v ambulantnej starostlivosti pneumológa
Skupina A				
levofloxacín	áno	.	áno/S	s indikačným obm. bez TBC
moxifloxacín	áno	.	áno/S	s indikačným obm. bez TBC
linezolid	áno	.	áno/I	s indikačným obm. bez TBC
bedachilín	áno	.	nekategorizovaný	so schválenou úhradou ZP
Skupina B				
klofazimín	nie	individuálne	.	so schválenou úhradou ZP
cykloserín	nie	individuálne	.	so schválenou úhradou ZP
terizidón	nie	nie	.	.
Skupina C				
etambutol	áno	.	áno/S	s indik. obm. zahŕňajúcim TBC
delamanid	nie	nie	.	.
pyrazinamid	nie	skupinové	.	so schválenou úhradou ZP
imipeném-cilastatín	áno	.	nie v ambul. ZS	.
meropeném	áno	.	nie v ambul. ZS	.
amikacín	áno	.	nie v ambul. ZS	.
streptomycín	nie	skupinové	.	.
etionamid	nie	nie	.	.
protionamid	nie	nie	.	.
para-aminosalicylová k.	nie	nie	.	.

ďalšiu činnosť topoizomeráz, enzýmov zodpovedných za zbaľovanie a rozbaľovanie DNA. Fluorochinolóny majú pomerne rýchly baktericídny účinok a sterilizačnú aktivitu.

Farmakokinetika: Fluorochinolóny sa veľmi dobre absorbujú z gastrointestinálneho traktu. Účinnosť liečby pri perorálnom podaní je prakticky rovnaká ako pri intravenózne aplikácii. Príjem potravy neznižuje vstrebávanie, ale môže ho spomaliť. Vstrebávanie však môžu blokovat nerozpustné cheláty, ktoré vzniknú väzbou fluorochinolónov s dvoj- alebo trojmocnými iónmi Al, Fe, Mg, Ca a Zn, obsiahnuté v strave alebo v iných liekoch (napr. v antacidách). Väzba na plazmatické bielkoviny je klinicky nevýznamná. Fluorochinolóny výborne prenikajú do pľúcneho tkaniva, do spúta aj pľúcneho exsudátu. Levofloxacin v menšej miere podlieha biotransformácii ako moxifloxacin a skoro úplne sa vylučuje nezmenený močom (80–90 %).

Dávkovanie: Účinok fluorochinolónov závisí na dosiahnutej koncentrácii (c_{max}/MIC) a tiež na veľkosti plochy pod krivkou (AUC/MIC). Z dôvodu dlhšieho biologického polčasu levofloxacinu aj moxifloxacinu sa potrebná denná dávka podáva raz denne, pri gastrointestinálnej intolerancii sa môže rozdeliť do dvoch dávok [5].

Odporúčané denné dávky pri MDR Tb:
Lfx 15 mg/kg/deň, obvykle 750–1 000 mg/deň,
Mfx 7,5–10 mg/kg/deň, obvykle 400 mg/deň [6,7].
Pri renálnej insuficiencii je potrebné upraviť dávkovanie Lfx, pri postihnutí pečene sa dávka neupravuje. Pri Mfx nie je potrebné upravovať dávkovanie pri postihnutí obličiek, iba v prípade závažnejších foriem pečeneňových lézií je potrebné dávky redukovat.

Nežiaduce účinky: Lfx patrí medzi najlepšie tolerované fluorochinolóny; nešpecifické nežiaduce účinky (nauzea, vomitus, bolesti brucha, parestézie, bolesti hlavy, závrate, alergické reakcie, dysmikróbia, klostridiová kolitída a. i.), ktoré sú spoločné pre všetky fluorochinolóny, sa objavujú iba vzácne. U Mfx bol hlásený vyšší výskyt neurotoxických a kardiotoxických nežiaducich účinkov (predĺženie QT intervalu) a ojedinelé prípady pečeneňového zlyhania.

Liekové interakcie: V kombinácii s inými antibiotikami sa fluorochinolóny správajú indiferentne, bez synergie a antagonizmu, preto sú vhodnými liečivami v terapii Tb, pri ktorej je nevyhnutné podávať kombináciu viacerých antibiotík. Lfx zvyšuje riziko neurotoxických prejavov pri súčasnom podaní liekov pôsobiacich na GABA receptory. Mfx nie je vhodné podávať spolu s liekmi, ktoré môžu vyvolať predĺženie QT intervalu, psychické poruchy, hypoglykémiu, hypokalémiu alebo pečeneňové lézie. Lfx aj Mfx neovplyvňujú metabolizmus warfarínu, no k zmene hemokoagulačných parametrov pri liečbe warfarínom môže dôjsť v dôsledku zmien črevnej mikroflóry, zaisťujúcej dodávku vitamínu K.

CYKLOSERÍN (Cs) patrí medzi antituberkulotická inhibujúce metabolické dráhy mykobaktérií, a hoci má širšie spektrum účinku, používa sa výhradne v liečbe tuberkulózy.

Mechanizmus účinku: Cykloserín inhibuje vznik a spracovanie D-alanínu inhibíciou dvoch bakteriálnych enzýmov, a tak blokuje výstavbu bunkovej steny baktérií. Antibakteriálne pôsobenie cykloserínu je charakterizované ako bakteriostatické, je preto pravdepodobné, že bakteriálne bunky majú alternatívnu metabolickú cestu.

Farmakokinetika: Cykloserín sa dobre vstrebáva z GIT. Lahko sa v organizme distribuuje, prekonáva fyziologické bariéry, preniká do buniek. Väzba na bielkoviny je klinicky nevýznamná. Cykloserín je vylučovaný v nezmenenej forme močom približne v rozsahu dvoch tretín podanej dávky, zvyšok je v organizme rozložený a zmetabolizovaný.

Dávkovanie: Cykloserín sa používa iba v perorálnej forme. Obvykle sa dávkuje 15–20 mg/kg/deň [7]. Dospelým pacientom sa prvé dva týždne podáva 250 mg á 12 hodín, následne 500 mg á 12 hodín. Dávka 1 g predstavuje maximálnu dennú dávku [5].

Nežiaduce účinky: Cykloserín pôsobí výrazne neurotoxicky, čo sa môže prejaviť podráždenosťou, kŕčmi, trasom, zmätenosťou, ospalosťou, adynamiou, parestéziami alebo bolesťami hlavy. U niektorých pacientov sa môžu objaviť psychiatrické symptómy ako halucinácie, úzkosť, eufória, poruchy správania, sebevražedné tendencie. Cykloserín sa neodporúča podávať psychiatrickým pacientom a alkoholikom, je kontraindikované u pacientov s depresiami, akútnou psychózou, epilepsiou alebo porfýriou. Na zmiernenie neurotoxických účinkov cykloserínu niektoré zdroje odporúčajú podávať vysoké dávky pyridoxínu (150–300 mg/deň) [8].

Liekové interakcie: Pri súčasnom podávaní s etionamidom, izoniazidom a alkoholom bolo popísané zvýšenie neurotoxicity.

Monitorovanie: Vzhľadom na úzku terapeutickú šírku cykloserínu je vhodné monitorovať plazmatické hladiny cykloserínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

BEDACHILÍN (Bdq) je zatiaľ jediným zástupcom novej skupiny antibiotík, diarylchinolínov, ktoré boli vyvinuté pri hľadaní liekov účinných na MDR-Tb. V roku 2014 získal v EÚ podmienenú registráciu, pretože v tom čase ešte neboli publikované závery 3. fázy klinického skúšania. Bedachilín inhibuje rast *Mycobacterium tuberculosis* už v nízkych koncentráciách (0,03–0,12 mg/l). Pôsobí aj na netuberkulózne mykobaktérie (*M. avium complex* a. i.), na *M. leprae*, avšak s nižšou účinnosťou. Dá sa povedať, že v liečbe MDR-Tb nahrádza rifamycíny.

Mechanizmus účinku: Bedachilín blokuje syntézu ATP, a tým zastavuje bunkový metabolizmus. Pôsobí selektívne na ATP syntetázu mykobaktérií,

afinita k ľudskej ATP syntetáze je 20 000× nižšia. Bedachilín pôsobí na množiace sa baktérie aj na dormantné formy. Jeho baktericídny účinok je porovnateľný s účinkom izoniazidu alebo rifampicínu. Účinok závisí od času aj koncentrácie, rozhodujúcim parametrom pre odhad účinku in vivo je hodnota AUC/MIC.

Farmakokinetika: Bedachilín sa lepšie vstrebáva s jedlom. Silne sa viaže na plazmatické bielkoviny, odkiaľ sa len pomaly uvoľňuje do tkanív. V tkanivách sa postupne kumuluje, dobre preniká aj do makrofágov a podporuje intraleukocytárne zabíjanie bakterií. V pečeni sa metabolizuje prevažne izoenzýmom CYP3A4. Metabolity sú čiastočne antibakteriálne aktívne a vylučujú sa výhradne žľou a stolicou. Terminálny biologický polčas je 60–400 dní, čo znamená, že po liečbe zostávajú v tkanivách veľmi dlho subinhibičné koncentrácie antibiotika. Z toho dôvodu sa má bedachilín vysadzovať niekoľko mesiacov skôr, ako sa ukončí liečba ostatnými antituberkulotikami.

Dávkovanie: Tablety sa užívajú vždy s jedlom. Dospelý pacient užíva dva týždne nasycovaciu dávku 400 mg 1× denne a ďalej pokračuje dávkami 200 mg 3× týždenne po dobu 6 mesiacov. Pri poruchách funkcie pečene a ťažkej poruche funkcie obličiek sa má podávať s opatrnosťou. Pri ťažkej poruche funkcie pečene je podávanie bedachilínu nevhodné. Hemodialýza neodstraňuje antibiotikum z organizmu.

Nežiaduce účinky: Pomerne často sa vyskytujú nešpecifické nežiaduce účinky ako nauzea, zvracanie, bolesť kĺbov a svalov, cefalea a závrate. Vzácnejšie sa objavujú alergické prejavy. Z laboratórne preukázateľných nežiaducich účinkov boli zaznamenané hyperurikémia a zvýšenie pečeňových a pankreatických enzýmov. Na EKG sa preukázalo predĺženie QT intervalu, no po podaní samotného bedachilínu neboli zatiaľ hlásené malígne arytmie. Arytmogénny účinok sa môže prejavíť pri súčasnom podávaní liekov s podobným účinkom (moxifloxacin, ondansetron). Liečba bedachilínom má byť prerušená pri opakovanom nameraní QTcF > 500 ms [9].

Liekové interakcie: Vyplývajú z metabolizácie prostredníctvom CYP3A4. Rifampicín ako induktor tohto enzýmu môže spôsobiť zlyhanie liečby bedachilínom. Urýchlenie eliminácie bedachilínu vyvolávajú aj niektoré antivirotiká (efavirenz, etravirin) a antiepileptiká (fenytoín, karbamazepín). Opačný účinok, t.j. zvýšenie účinku bedachilínu, možno očakávať pri podávaní inhibítorov CYP3A4, klaritromycínu, ketokonazolu alebo inhibítorov proteázy (ritonavir). Účinnosť liečby bedachilínom zvyšuje verapamil, pretože zablokuje efluxný mechanizmus, ktorý znižuje koncentráciu bedachilínu v bakteriálnych bunkách.

Monitorovanie: Počas užívania bedachilínu je nevyhnutné monitorovať QTc interval prostredníctvom EKG, a to pred začatím liečby a po 2, 12 a 24 týždňoch liečby. Rovnako aj hladiny sodíka,

draslíka a magnézia. Je tiež potrebné monitorovať ALT, AST, alkalickú fosfatázu a bilirubín na začiatku liečby a v mesačných intervaloch počas liečby [9].

LINEZOLID (Lzd) patrí medzi oxazolidinóny a na trh bol uvedený v roku 2000. V najnovších liečebných schémach pre MDR-Tb je zaradený medzi nosné antituberkulotiká. Má baktericídny a sterilizačný účinok [10]. Prospektívna, multicentrická, randomizovaná štúdia z roku 2015 ukázala, že linezolid podávaný v liečbe XDR-Tb urýchľuje konverziu spúta, podporuje uzavretie kaverien a zvyšuje úspešnosť liečby [11]. Jeho dlhodobé podávanie pri liečbe tuberkulózy je však limitované výskytom kumulatívnej toxicity.

Mechanizmus účinku: Linezolid patrí medzi antibiotiká pôsobiace na bakteriálnych ribozómoch. Viaže sa na 50S podjednotku a zabraňuje zostaveniu funkčného ribozómu z jednotlivých častí, čo znemožní začatie vlastnej proteosyntézy. Linezolid je bakteriostatické antibiotikum, no voči citlivým kmeňom sa môže správať baktericídne. Jeho účinok závisí na dobe pôsobenia ($t > MIC$), najviac však koreluje s hodnotou AUC/MIC. Najlepšie výsledky liečby sa dosahujú, keď je koncentrácia linezolidu v plazme nad MIC po dobu > 85% dávkového intervalu, alebo keď je pomer AUC/MIC ≥ 100 .

Farmakokinetika: Vstrebávanie linezolidu z GIT je prakticky stopercentné a nie je ovplyvnené príjmom potravy. Rifampicín inhibuje vstrebávanie linezolidu z GIT o viac ako 30 % pôsobením na P-glykoproteín. Linezolid sa len málo viaže na plazmatické bielkoviny a rýchle preniká do tkanív a buniek. Výborne preniká do rôznych tkanív, vrátane CNS. Koncentrácia linezolidu v alveolárnej tekutine dosahuje štvornásobok koncentrácií v plazme, v spúte je približne rovnaká ako v sére. Koncentrácia linezolidu v bronchiálnom exsudáte dosahuje 80 % plazmatických hladín. Linezolid je rozkladaný oxidáciou morfolínového kruhu neenzymatickou cestou, pričom vznikajú neúčinné metabolity. Metabolity aj aktívne antibiotikum sa vylučujú prevažne obličkami.

Dávkovanie: Linezolid sa podáva perorálne aj parenterálne v rovnakom režime, štandardná dávka je 600 mg á 12 hodín [5]. Pri liečbe MDR-Tb je dávkovanie nižšie: 600 mg á 24 hodín [7]. V literatúre sa spomína aj nižšia dávka, 300 mg á 24 hodín, ktorá sa vyznačuje nižším výskytom toxicity pri zachovaní účinnosti, tá však nasleduje po úvodnom dávkovaní 1 200 mg/deň počas 4–6 týždňov [11]. K bezpečnejšiemu a účinnejšiemu dávkovaniu by mohlo napomôcť terapeutické monitorovanie hladín linezolidu.

Dávku linezolidu nie je potrebné upravovať pri pečenej či renálnej insuficiencii. Pri renálnom zlyhavaní však hrozí riziko hromadenia metabolitov, preto je nutné zvážiť vhodnosť jeho indikácie.

Nežiaduce účinky: Najčastejšie boli hlásené nezávažné nežiaduce reakcie ako hnačka, nevoľnosť,

nauzea, bolesti hlavy, zmena chuti, exantém a dysmikróbia. Laboratórne sa vyskytli: vzostup hladín bilirubínu, pečeneových a pankreatických enzýmov v krvi, anémia, trombocytopenia, leukopénia a prejavy katabolizmu (\uparrow dusíkatých katabolitov a kália, \downarrow hladín celkovej bielkoviny a albumínu). Už v priebehu prvého týždňa liečby sa môžu objaviť: vzostup hladiny kyseliny mliečnej, laktátová acidóza a u diabetikov hypoglykemické stavy.

Medzi závažnejšie nežiaduce prejavy patrí **myelotoxicita**, ktorá je kumulatívna a závisí na dávke a dobe podávania. Obvykle sa najskôr objaví trombocytopenia, o niečo neskôr nasleduje pokles tvorby erytrocytov a leukocytov. Pozitívum je, že funkcia kostnej drene sa obnoví po vysadení linezolidu. **Neurotoxicita** linezolidu sa zvyčajne objaví až po niekoľkomesačnej liečbe a môže mať podobu periférnej neuropatie, ktorá je často sprevádzaná bolesťou, alebo sa prejavuje kŕčmi. Najobávanejšia je neuropatia postihujúca **nervus opticus**, ktorá môže spôsobiť poruchu farebného videnia alebo úplnú stratu zraku. Postihnutie nervov môže zanechať trvalé následky.

Liekové interakcie: Linezolid pôsobí ako slabý a neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO), a preto môže pri podávaní s liekmi, ako sú tricyklické antidepresíva, inhibítory MAO, amfetamín a. i., dôjsť k rozvoju tzv. sérotonínového syndrómu (zmätenosť, nekľud, tras, niekedy až delírium, spolu s vegetatívnymi príznakmi – začervenanie kože, zvýšenie telesnej teploty, potenie). Linezolid tiež zosilňuje účinky katecholamínov.

Monitorovanie: Pri liečbe linezolidom sa odporúča monitorovať prejavy periférnej neuropatie a neuritídy oka. Na začiatku liečby sa má kontrolovať kompletný krvný obraz a to týždenne, neskôr mesačne [7].

KLOFAZIMÍN (Cfz) bol syntetizovaný v roku 1954 v rámci hľadania nových zlúčenín proti *Mycobacterium tuberculosis*. Neskôr sa ukázalo, že veľmi dobre pôsobí na *Mycobacterium leprae* a desaťročia sa klofazimín využíva v liečbe závažnejších foriem lepry. V súčasnosti sa vyskytuje ako jedno z hlavných liečiv v odporúčaníach pre liečbu MDR-Tb. Podľa zverejnených dát klofazimín zvyšuje úspešnosť liečby [6,12]. Na Slovensku bol opäť zaradený do liečby pacientov s tuberkulózou v roku 2019.

Dávkovanie: Odporúčaná denná dávka klofazimínu je 100 mg a nevyžaduje úpravu u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

Nežiaduce účinky: U viac ako polovice pacientov vyvoláva nauzeu, dyspepsie, bolesti brucha, hnačky. Po niekoľkých týždňoch liečby často (75–100 %) dochádza k zmene farby kože, vlasov, očí, sfarbuje sa aj moč, pot, slzy a materské mlieko na oranžovo, hnedo až čierne. Zmeny farby sú reverzibilné, ale môžu trvať mesiace až roky. Počas

liečby klofazimínom môže dochádzať ku svrbeniu kože, k jej zhrubnutiu, k exantémom i depresívnym stavom s poctiom straty identity. Mikrokryštáliky antibiotika sa môžu ukladať v miestnych uzlinách, spôsobiť lymfadenopatiu a zhoršenie lymfatickej drenáže. Následkom toho môžu vznikáť edémy končatín i edémy črevnej sliznice s rozvojom ileózneho stavu [5]. Klofazimín môže spôsobiť predĺženie QT intervalu v závislosti od dávky. Podľa výrobcu sa vyskytli prípady torsade de pointes s predĺžením QT u pacientov, ktorí dostávali klofazimín v dávkach vyšších ako 100 mg/deň, alebo v kombinácii s liekmi predlžujúcimi QT. Predĺženie QT bolo hlásené aj u pacientov, ktorí dostávali klofazimín spolu s bedachilínom v odporúčanom dávkovacom režime pre každé liečivo.

Monitorovanie: Odporúča sa monitorovanie elektrokardiogramov, najmä u pacientov, ktorí dostávajú dávky klofazimínu vyššie ako 100 mg/deň. Ak sa zaznamená klinicky významná komorová arytmia alebo ak je pozorovaný interval QTc > 500 ms, je potrebné prerušiť podávanie liekov predlžujúcich QT interval [13].

BUDÚCNOSŤ FARMAKOTERAPIE MDR-TB

Najnovšie trendy poukazujú na možnosti dizajnovat farmakoterapiu multirezistentnej tuberkulózy priamo na mieru pacienta, tzv. host-directed therapies (HDT), vychádzajúc z populačných údajov, komorbidity pacienta, z údajov o genetike pacienta, ktorá ovplyvňuje metabolizmus a biologickú dostupnosť lieku, i z údajov o genetike mykobakteriálneho kmeňa. Takto personalizovaná terapia tuberkulózy môže prispieť k zníženiu poškodenia tkanív pacienta liečbou a k zlepšeniu výsledkov farmakoterapie [14].

LITERATÚRA

1. WHO Report 2018. Global Tuberculosis Report, France: World Health Organization, 2018. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Gama E et al. Economic evaluation of a shortened standardised treatment regimen of antituberculosis drugs for patients with multidrug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol. *BMJ Open* 2016; 6:e014386. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014386>
3. WHO 2019. World Tuberculosis Day 2019. <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day/world-tb-day-2019>
4. WHO 2016. Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 Update, Geneva: World Health Organization, 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>
5. Beneš J. Antibiotika, systematika, vlastnosti, použitie. Praha, Grada 2018; s. 598.
6. Gualano G. et al. New antituberculosis drugs: from clinical trial to programmatic use. *Infection Disease Reports* 2016; 8:6569. pp 43–49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927937/pdf/idr-2016-2-6569.pdf>

7. THE PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition, Partners In Health. Boston, USA. USAID TB CARE II. 2013.
8. Schaaf HS et al. Second – line Antituberculosis Drugs: Current Knowledge, Recent Research Findings and Controversies, In Donald PR, van Helden PD. Antituberculosis Chemotherapy. Prog Respir Res. Basel, Karger 2011; 40: 81–95.
9. SPC Sirturo
10. Tiberi S et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. Int J of Infectious Dis 2017; 56:181–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.026>
11. Shenjie T et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. In Eur Respir J 2015; 45:161–170. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00035114>
12. Gopal M. et al. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17(8):1001–1007. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0144>
13. www.drugs.com
14. Rao M. et al. Improving treatment outcomes for MDR-TB – novel host-directed therapies and personalised medicine of the future. Int J Infect Dis 2019; 80:S62–S67. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30050-5/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30050-5/pdf)

Došlo: 17. 2. 2020

Adresa:
PharmDr. Pavlína Dobáková
Nemocničná lekárň
NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy
Vyšné Hágy 1
059 84 Vysoké Tatry
Slovenská republika
e-mail: pavlina.dobakova@vhagy.sk

Vývoj notifikácie tuberkulózy na Slovensku s použitím analýzy časových radov

L. Kober^{1,2}, I. Solovič^{1,2}, V. Siska³

¹Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy;

²Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity v Ružomberku;

³Operačné stredisko záchrannej zdravotnej služby SR

SUMMARY

Trends in the incidence of tuberculosis in Slovakia using timeline analysis

Determining temporal variation and predicting tuberculosis (TB) may play an important role in stimulating public debate on the prevention, control and treatment of TB within programs to control this serious public health issue, even when under control. The results can be used as a tool to support decision making in resource planning and allocation. This study predicts the incidence of TB in Slovakia and compares differences in the analysis of time series published in the past.

The aim of the new data analysis was to update the prediction of TB development in Slovakia by 2035 and to compare any differences with data published in 2017.

In the case of favorable development, the incidence rate in 2019 will be 5.81 cases per 100,000 inhabitants, representing 314.65 patients. The country will reach the incidence limit of 5.0 in 2022, 5 years later than in 2014 forecast predicting that the limit would be achieved in 2017.

Keywords: tuberculosis, notification, prediction, Slovakia

SÚHRN

Určenie časovej variácie a predpovedanie výskytu tuberkulózy môže hrať dôležitú úlohu k vyvolaniu verejnej diskusie problematiky prevencie, kontroly a liečby tuberkulózy v rámci programov zameraných na kontrolu tohto závažného celospoločenského ochorenia aj v čase, keď ju máme pod kontrolou. Výsledky sa môžu použiť ako nástroj na podporu rozhodovania pri plánovaní a pridelovaní zdrojov. Táto štúdia predpovedá notifikáciu TBC na Slovensku a porovnáva rozdiely v analýze časových radov publikovaných v minulosti.

Cieľom novej analýzy údajov bolo aktualizovať predikciu vývoja TBC na Slovensku do roku 2035 a porovnať prípadné rozdiely s údajmi, ktoré boli publikované v roku 2017.

V prípade priaznivého vývoja bude hodnota notifikácia v roku 2019 predstavovať 5,81 prípadov na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje 314,65 pacientov. Nami stanovenú hranicu notifikácie 5,0 dosiahneme v roku 2022, čo je 5 rokov neskôr ako v predikcii zo získaných údajov do roku 2014, kedy sme mali stanovenú hranicu dosiahnuť už v roku 2017.

Kľúčové slová: tuberkulóza, notifikácia, predikcia, Slovensko

ÚVOD

Slovensko patrí medzi krajiny s nízkou notifiáciou TBC. Zdá sa, že situácia je stabilizovaná. Existujú ale faktory, ktoré tento stav môžu zmeniť. Hlavným cieľom skúmania historických údajov notifikácie bolo určiť, aká bude situácia tuberkulózy (TBC) na Slovensku do roku 2035. Obdobnú štúdiu sme publikovali z údajov dostupných do roku 2014 [1]. Aktualizáciou údajov s využitím nových dát do roku 2018, ktoré sme získali z údajov Národného registra tuberkulózy na Slovensku, vie-

me porovnať a aktualizovať predpokladaný vývoj notifikácie TBC na Slovensku a potvrdiť priaznivý vývoj. Okrem celkovej notifikácie na 100 000 obyvateľov nás zaujímalo aj to, kedy dosiahne Slovensko notifikáciu pod 5,0 na 100 000 obyvateľov.

EPIDEMIOLOGICKÉ UKAZOVATELE VÝSKYTU CHORÔB

Zdravie patrí medzi dôležité a nenahraditeľné hodnoty ľudského života. Svetová zdravotnícka organi-

zácia definuje zdravie ako stav úplnej telesnej, duševnej a sociálne pohody, nie iba neprítomnosť choroby alebo postihnutia. Medzi základné ľudské práva patrí právo na rozvoj, ochranu a obnovu zdravia. Každý človek bez ohľadu na rasu, náboženstvo, politické presvedčenie, sociálny a ekonomický status má právo na požívanie najvyššie dosiahnuteľnej kvality a úrovne zdravia. Zdravie môže byť ale narušené pôsobením niekoľkých príčin, ktoré vedú k chorobe. Z celkového počtu chorých sa nevie posúdiť nakoľko je problém závažný pre celú populáciu, z ktorej pochádzajú chorí. Preto sa pre merania výskytu ochorení používajú aj tzv. indikátory alebo ukazovatele [2].

Šulcová (2012, s. 43) píše: „Indikátory na meranie zdravia a výskytu chorôb sú numerické ukazovatele, ktoré udávajú podiel zdravých, zomretých, chorých, prežívajúcich, rizikových zo základnej populácie, ktorou je napr. populácia štátu, okresu, diagnostikovaných chorých v určitom čase, hospitalizovaných a podobne. Tieto indikátory majú špecifický znak, akým je zdravie, choroba, vek, pohlavie, zamestnanie, vzdelanie, eventuálne iné špecifické znaky“ [3].

Indikátory sú pomerné číslo. To znamená, že čitateľ je absolútny počet prípadov a menovateľ je absolútny počet žijúcich obyvateľov, z ktorých pochádzali chorí alebo zomrelí. Výsledok zlomku je násobený indexovým číslom 100, 1 000, 10 000 alebo 100 000 [2].

V epidemiológii majú najväčší význam negatívne indikátory zdravia, doplnované dobre naplánovanými epidemiologickými výskumami. Najdôležitejšie, tzv. negatívne indikátory zdravia sú: úmrtnosť, chorobnosť – notifikácia, incidencia a prevalencia [4].

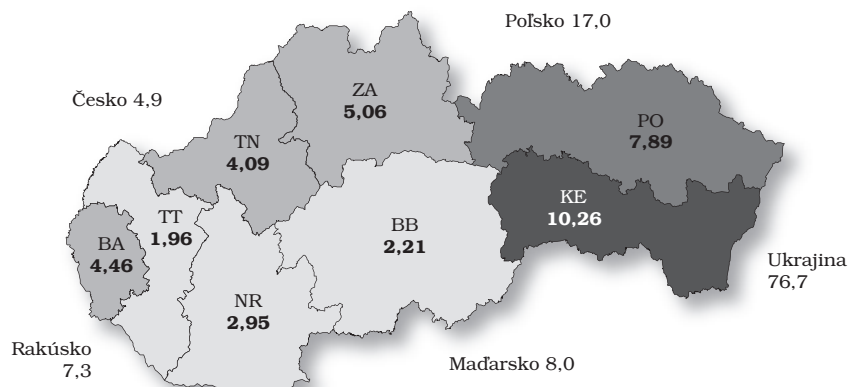
NOTIFIKÁCIA TUBERKULÓZY NA SLOVENSKU

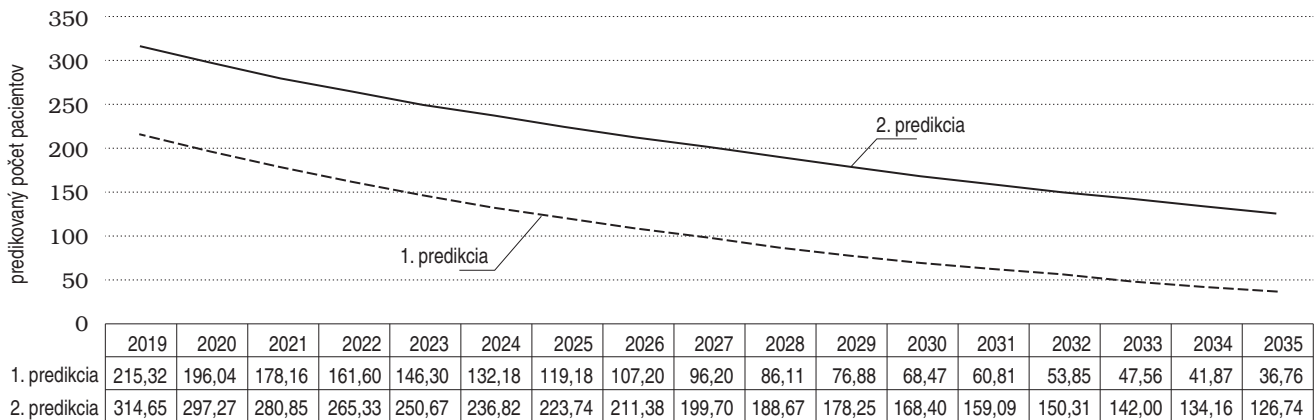
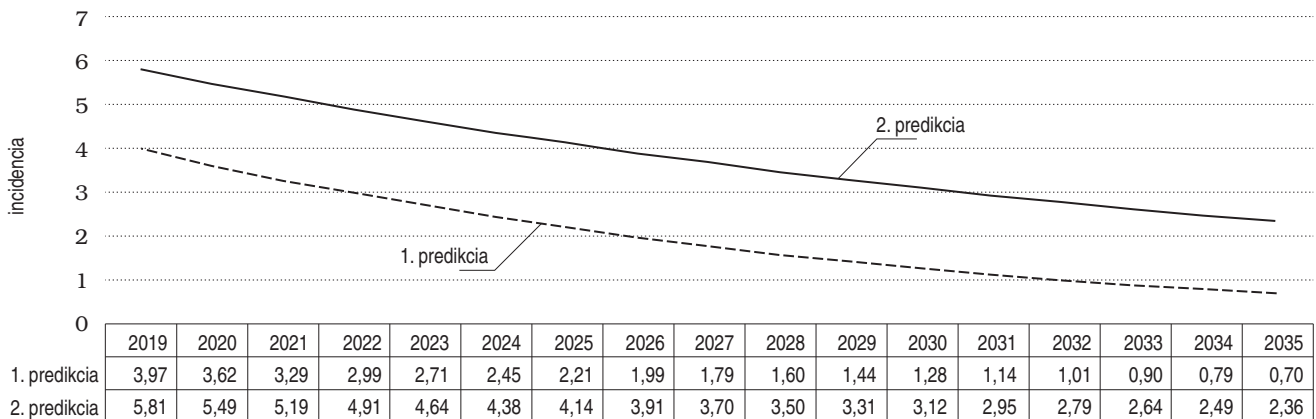
Slovensko patrí medzi najlepšie štáty z pohľadu ochrany zdravia občanov pred TBC. Na Slovensku máme vysoký štandard liečebných a preventívnych postupov TBC, napriek tomu existujú oblasti a rizikové skupiny, ktoré musia byť pod kontrolou [5]. Pri zhoršení sociálno-ekonomických podmienok obyvateľstva dochádza k vzostupu výskytu TBC. Prognózy poklesu incidencie TBC na Slovensku aktuálne v 80. rokoch 20. storočia sú dnes už len utópiou.

V roku 1960 bolo registrovaných 7 817 prípadov TBC. Podľa údajov Národného registra tuberkulózy [6] došlo do roku 1970 k poklesu absolútneho počtu hlásených ochorení. V druhej po-

lovici osemdesiatych rokov bol pokles ešte výraznejší. V roku 2002 bolo nahlásených 1 053 prípadov novozistených TBC a 2003 sa po prvý krát počet novozistených prípadov nedostal ani na tisíc. V dnešnej dobe je situácia na Slovensku stabilizovaná. V roku 2018 bolo do Národného registra TBC nahlásených 281 prípadov TBC, čo je 5,18/100 tis. obyvateľov, z toho rómskeho pôvodu bolo 75 prípadov (26,69 %). V 244 prípadoch išlo o pľúcnu formu TBC a v 37 prípadoch o mimopľúcnu formu TBC. O recidívu TBC išlo v 21 prípadoch. V detskej populácii sa toto ochorenie vyskytlo v 40 prípadoch. Až 87,5 % (35 prípadov) tvorili deti rómskeho pôvodu. Z 281 prípadov pre ťažkosti bolo zistených 197 prípadov, pri kontrole evidovaných 8 prípadov, v rámci vyšetrenia kontaktov 35 (27 prípadov u pacientov rómskeho pôvodu), pri preventívnej prehliadke 16 prípadov a pri pitve 2 prípady. V roku 2018 bol zahlásený jeden prípad koinfekcie TBC a HIV. Podľa geografického rozloženia v Slovenskej republike najhoršou oblasťou s najvyšším výskytom tohto ochorenia je oblasť Košického kraja 10,26/100 tis. obyvateľov. Najnižší výskyt zaznamenávame v Trnavskom a Banskobystrickom kraji (obr. 1) [7]. V posledných rokoch sa počet pacientov chorých na TBC celosvetovo mierne zvyšuje. Mnohé krajiny sveta s vysokým hrubým domácim produktom zaznamenávajú nárast tohto ochorenia. Dôvodom sú nedostatočné eliminačné programy, ktoré by daný stav riešili. Ochorenie v týchto krajinách spôsobuje značnú chorobnosť a úmrtnosť, hlavne medzi obyvateľmi, ktorí sa narodili mimo týchto krajín. Rutinné lekárske vyšetrenie migrantov, a to buď pred, alebo po príchode do prijímajúcej krajiny, je navrhnuté tak, aby sa zabránilo šíreniu ochorenia. Skriningové vyšetrenia však musia rešpektovať práva jednotlivca [1].

Obrázok 1: Situácia TBC na Slovensku v roku 2018 [9]



Graf 1: Porovnanie predikcií časových radov – celkový počet pacientov**Graf 2: Porovnanie notifikácie TBC na základe analýz časových radov 1. a 2. predikcie**

ANALÝZA SLEDOVANIA VÝVOJA INCIDENCIE TBC – POROVNANIE DVOCH PREDIKCIÍ ČASOVÝCH RADOV

Na základe spracovania údajov z Národného registra pacientov s TBC a Infostatu sme v prvom kroku spracovali získané údaje metódou jednorozmernej deskriptívnej štatistiky. Na opis kategorickej premennej sme použili frekvenčné tabuľky. Porovnali sme výsledky dvoch predikcií. Prvá bola realizovaná na základe údajov notifikácie TBC na Slovensku od roku 1960 do roku 2014. Výsledky tejto predikcie sme publikovali v časopise *Studia pneumologica et phthiseologica* v roku 2017 [1]. Druhá predikcia časových radov bola realizovaná s aktualizovanými údajmi notifikácie TBC na Slovensku do roku 2018 [6,7]. V oboch trendových analýzach nás zaujímalo, kedy v budúcnosti bude na Slovensku výskyt choroby nižší ako 5 pacientov

na 100 tisíc obyvateľov. Konkrétna otázka teda znela, či a kedy v budúcnosti klesne koeficient notifikácie pod 5,0. V druhej predikcii nás už nezaujímal influx migrantov, keďže tzv. európska migračná kríza, ktorá začala v roku 2015, sa na našom území neprejavila tak, ako sa predpokladalo. Nedošlo ani k prerozdeleniu migrantov na základe povinných kvót, ktoré navrhoval Európsky parlament.

METODOLÓGIA

Pri výpočtoch sme použili metódu predikcie časových radov s exponenciálnym vyrovnávaním. Táto metóda je najviac používanou prognostickou metódou pre jej výpočtovú jednoduchosť a predovšetkým pre schopnosť rýchleho reagovania na posledné zmeny hodnôt časového radu. Metodika

zohľadňuje minulé vývoj sledovanej veličiny pomocou jej vážených priemerov. Na výpočty bol použitý štatistický software STATGRAPHICS Centurion XV. Základom pre výpočet nám boli historické dáta incidencie choroby od roku 1960 do roku 2018. Tento časový rad má jasne klesajúcu úroveň, keď v roku 1960 predstavovala incidencia 164,1 pacienta na 100 000 obyvateľov. Vzhľadom na tento trend sme si stanovili hranicu, ktorá nás zaujímalá, a to, či a kedy v budúcnosti klesne incidencia pod 5,0 pacienta na 100 000 obyvateľov. Rozhodli sme sa predikovať vývoj tejto veličiny do roku 2035.

Z výsledkov oboch predikcií vidíme (graf 1, 2), že rad preukazuje ďalej klesajúci charakter. V roku 2020 notifikácie TBC bude predstavovať hodnotu 5,49 na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje 297,27 pacientov. Takisto vidíme, že nami stanovenú hranicu notifikácie 5,0 dosiahneme v roku 2022. Z našich zistení vyplýva hodnota notifikácie 4,91 na 100 000 obyvateľov. To tvorí 265,33 pacientov. V prvej predikcii sme mali túto hranicu dosiahnuť už v roku 2017, čo je rozdiel 5 rokov. V roku 2035 neklesne notifikácia pod 2 chorých pacientov na 100 000 obyvateľov. Počet chorých na TBC v danom roku bude predstavovať 126, 74 pacientov (2,36). V prvej predikcii bol pokles výraznejší. Notifikácia na úrovni menej ako 2 na 100 tisíc obyvateľov by podľa predpovede bola dosiahnutá už v roku 2026 (1,99). V roku 2035 by podľa prvej predpovede bola notifikácia 0,7/100 tisíc obyvateľov. Napriek politickému, hospodárskemu, výskumnému a spoločenskému úsiliu zostáva TBC hlavným celosvetovým zdravotným problémom. Okrem toho sa v tomto novom storočí objavili nové výzvy, ktoré majú priamy vplyv na notifikáciu TBC, a rozdielne údaje v dvoch prezentovaných predpovediach.

Patrí tu narastajúca rezistencia proti viacerým liečivám, migrácia do veľkých miest. Biologická liečba prípravkami antiTNF- alpha v poslednom čase ohrozuje klesajúci trend v celosvetovom počte prípadov TBC. Musíme si taktiež uvedomiť dopad pandémie užívania tabaku a vplyv diabetes mellitus na výskyt TBC. Na boj proti TBC je nevyhnutný dobrý program prevencie a kontroly. Okrem toho môžu etnické a sociálno-ekonomické rozdiely prispieť k rozdielom vo výskyte TBC [8].

Tuberkulózná infekcia zostáva významnou príčinou globálnej morbidity a mortality. Ťarcha ochorenia je najväčšia v rozvojových krajinách po celom svete, hoci sledujeme aj nárast chorobnosti v krajinách s nízkou notifikáciou TBC v dôsledku migrácie obyvateľstva. V krajinách s nízkym výskytom TBC je priama súvislosť medzi globalizáciou zdravotných faktorov súvisiacich s medzinárodným presunom obyvateľstva, ako bolo pozorované u TBC a imigračnej politiky v praxi, a tento fakt musíme brať do úvahy aj napriek tomu, že sa tento súvis v našich podmienkach zatiaľ na celkovej notifikácii nepotvrdil. Pokračovanie migrácie z ob-

lastí s vysokým endemitom TBC bude stále viac ovplyvňovať zdravotnú záťaž v oblastiach s nízkou hladinou výskytu a napádať miestne kontroly a eliminačné programy TBC. Prístupy založené na dôkazoch k riešeniu týchto úloh umožnia efektívne využívanie zdrojov. Preskúmanie časových zmien a predikcie TBC môže mať dôležitú úlohu pri prezentácii zdravotných problémov v budúcnosti, ako je rozvoj a rozširovanie kontrolných a intervenčných programov.

ZÁVER

Liečba TBC by nemala byť obmedzená len na nároky kladené na liečbu po klinickej a farmakologickej stránke, teda starostlivosť by nemala byť obmedzená na biologické hľadisko. Namiesto toho je potrebné komplexné sociálne a kultúrne zameranie. Aj napriek nízkej incidencii a vysokému percentu úspešnosti liečby pacientov s TBC na Slovensku predstavuje toto ochorenie výrazný problém najmä u ľudí, ktorí pochádzajú zo sociálne slabšieho prostredia. Prvý kontakt pacienta so zdravotníckym systémom je často rozhodujúcim elementom, ktorý má pre pacienta nielen somatický, ale hlavne emocionálny a motivačný charakter. Pacient sa mnohokrát stretáva s odmietavým a neodborným prístupom zdravotníckych pracovníkov, rodín a komunít po tom, čo mu je oznámená jeho diagnóza. Ďalším neprijemným emocionálnym zážitkom sa pre neho stáva izolácia a hospitalizácia na uzatvorenom oddelení, čo so sebou prináša silný tlak súvisiaci so stratou sociálnych kontaktov, zamestnania, ekonomických istôt, čo má za následok vznik stigmatizácie zo strany okolia alebo selfstigmatizácie, kedy sa pacient zámerne izoluje a odmieta akúkoľvek pomoc. Len málo modelovacích štúdií sa pokúsilo vyhodnotiť štrukturálne determinanty TBC. Užitočným východiskovým bodom by mohlo byť zameranie sa na vývoj relatívne jednoduchých modelov, ktoré môžu posilniť naše poznatky o možnom vplyve štrukturálnych determinantov a následných intervencií na výsledky TBC [9]. Identifikovať sociálne determinanty a určiť správne komunitné intervencie je kľúčovou úlohou zdravotníckych pracovníkov, čo môže viesť k spolupráci pacienta a k úspešnému zvládnutiu celého priebehu liečby TBC.

Článok bol spracovaný v rámci projektu KEGA č. 015KU-4/2019.

LITERATÚRA

1. Siska V, Solovič I, Kober L. Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030. *Stud pneumol et phthiseol* 2017; 77(2):57–63.
2. Slovenská aliancia pre chronické ochorenia. 2015. Analýza trendov chronických ochorení a monitorovanie zdravotných indikátorov v kontexte 9 cieľov globálneho monitoro-

- vacieho rámca do roku 2025. [online]. [cit. 2015-11-06]. Dostupné na internete: http://www.hpi.sk/cdata/Documents/Analiza_trendov_CHO_a_monitorovanie_RF.pdf
3. Šulcová M, Čižnár I, Fabianová E et al. Verejné zdravotníctvo. 1. vyd. Bratislava, VEDA 2012; s. 654.
 4. Bzdęga J, Gębska-Kuczerowska A. Epidemiologia w zdrowiu publicznym. 1. vyd. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2010; s. 413.
 5. Solovič I, Rozborilová E, Littva V, Švecová J. Tuberkulóza pre prax sestry. 1 vyd. Ružomberok, Verbum 2010, p. 218.
 6. Národný register tuberkulózy. [online]. 2020, [cit. 2020-02-10]. Dostupné z: <http://int.vhagy.sk/hagy/?q=analiza-situacie-tbc-na-slovensku>
 7. Solovič I, Švecová J, Porvazník I. Epidemiologická situácia tuberkulózy na Slovensku – aktualizácia údajov. Stud pneumol et phthiseol 2019; 79(5):184–188.
 8. Millet JP, Moreno A, Fina L, del Baño L, Orcau A, de Olalla PG, Caylà JA. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. Eur Spine J 2013; 22 Suppl 4:539–48. doi: 10.1007/s00586-012-2334-8.
 9. Kober L, Solovič I, Littva V, Siska V. Social determinants and interventions in tuberculosis. Stud pneumol et phthiseol 2018; 78(3):91–95.

Došlo: 17. 2. 2020

Adresa:

PhDr. Lukáš Kober, PhD., MPH
Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb
a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy
Vyšné Hágy 1
062 01 Vysoké Tatry
Slovenská republika
e-mail: lukaskober@gmail.com

Využití přístroje SIMEOX pro usnadnění expektorace u nemocných s bronchiektáziemi

† V. Kolek¹, P. Jakubec¹, J. Doleželová¹, J. Kufa¹, L. Morin²,
K. Neumannová³, K. Langová⁴

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc;

²PhysioAssist, Aux de Provence, Francie;

³Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci;

⁴Ústav biofyziky Lékařské fakulty, Univerzita Palackého v Olomouci

SUMMARY

Using the Simeox technology to facilitate expectoration in patients with bronchiectasis

Mucostasis in the airways negatively affects the course of chronic lung diseases with difficult expectoration of thick mucus. The Simeox technology, developed to increase mucociliary clearance, uses vibrations to immediately reduce mucus viscosity and facilitate its elimination from the airways during exhalation. An open randomized trial was carried out to compare the effectiveness of the Simeox technology with that of respiratory physiotherapy in patients with bronchiectasis. Both procedures were performed for 20 minutes twice daily over 5 days. The trial included 12 patients with bronchiectasis in cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Lung function, chest expansion, hemoglobin saturation with oxygen and sputum amount were measured. The Simeox technology was found to be non-inferior to respiratory physiotherapy based on all the parameters; the technology was well tolerated and easy to perform. The method may be considered suitable for treating adult patients with various types of bronchiectasis with retention of viscous mucus, both those staying in hospital and those cared for at home. We suggest that the treatment is initiated by instructing patients in hospital and continued as part of home care.

Keywords: mucostasis, bronchiectasis, Simeox, respiratory physiotherapy

SOUHRN

Mukostáza v dýchacích cestách negativně ovlivňuje průběh chronických plicních onemocnění s obtížnou expektorací hustého hlenu. SIMEOX je přístroj, který byl vyvinut ke zlepšení mukociliární clearance na principu vibrací, které okamžitě snižují vazkost hlenu a napomáhají jeho eliminaci z dýchacích cest během výdechu. Byla provedena otevřená randomizovaná studie, která hodnotila účinek přístroje SIMEOX ve srovnání s nepřístrojovou respirační fyzioterapií u populace nemocných s bronchiektáziemi. Obě procedury byly prováděny 5 dní dvakrát denně po dobu 20 minut. Zařazeno bylo 12 nemocných s bronchiektáziemi u cystické fibrózy, chronické obstrukční plicní nemoci a idiopatické plicní fibrózy. Byly měřeny plicní funkce, rozvíjení hrudníku a saturace hemoglobinu kyslíkem a množství sputa. Byla zjištěna noninferiorita použití Simeoxu ve srovnání s respirační fyzioterapií ve všech sledovaných parametrech, velmi dobrá tolerance přístroje a snadná proveditelnost metody. Metoda může být hodnocena jako vhodná pro léčbu dospělých nemocných s různým typem bronchiektázií s retencí vazkého hlenu, a to při hospitalizaci i v ambulantní domácí péči. Za optimální postup považujeme zahájení léčby s instruktáží v nemocnici a pokračování v systému home care.

Klíčová slova: mukostáza, bronchiektázie, Simeox, respirační fyzioterapie

ÚVOD

Mukostáza sekretu v dýchacích cestách je jednou z příčin infekčních komplikací a progresu chronic-

kých plicních onemocnění, dochází k exacerbacím nemocí a pneumoniím [1]. Typickým onemocněním spojeným s poruchou mukociliárního transportu jsou primární nebo sekundární bronchiekt-

tázie [2,3]. Bronchiektázie mají různou etiologii, v praxi je třeba akceptovat zásadní rozdělení vycházející z přítomnosti nebo chybění cystické fibrózy [4]. K základní léčbě poruch mukociliárního transportu patří mukolytika a v případě exacerbací antibiotika [5]. Další možností pro usnadnění posunu sekretu z periferních dýchacích cest do centrálních a podporu efektivní expektorace je možnost využití technik respirační fyzioterapie, a to zejména techniky pro udržení čistoty dýchacích cest (airway clearance techniques – ACT). Mezi nejčastěji využívané aktivní techniky patří autogenní drenáž, aktivní cyklus dechových technik a dechové oscilační treňažery – např. Acapella, Pari-O-PEP, shaker, RC-Cornet [7,8,9,10]. Pokud by neefektivní expektorace byla spojená i s oslabením dýchacích svalů, je do terapie přiřazován i trénink dýchacích svalů, v rámci kterého je možné využít dechové treňažery pro jejich posílení – např. Threshold IMT a PEP, POWERbreathe, EMST150. Respirační fyzioterapie je zaměřena také na podporu optimálního dechového vzoru. Pokud je během vyšetření u pacienta zjištěna snížená protažitelnost fascií hrudníku, svalové zkrácení či přítomnost reflexních změn ve svalech, nebo se vyskytují kloubní blokády v oblasti hrudního koše, tak se v rámci komplexní terapie využívají také měkké a mobilizační techniky, zaměřené na zlepšení protaži-

telnosti fascií, ošetření svalů a obnovu joint-play skloubení hrudního koše [10,11].

U pacientů s neefektivní expektorací není jednoznačně preferována žádná z ACT. Fyzioterapeut volí jednotlivou techniku či jejich kombinaci vždy na podkladě cíle a účinku terapie a dle schopností pacienta zvládnout zvolenou techniku. Proto je nezbytné vždy sestavovat terapii pro podporu efektivní expektorace individuálně pro každého pacienta [11].

Novou možností pro usnadnění expektorace u pacientů s nadměrnou bronchiální sekrecí je využití přístroje SIMEOX. Je to přístroj, který byl vyvinut ke zlepšení mukociliární clearance. Jeho mechanismus účinku spočívá v produkci nízkotlakých vibračních vln s nízkou frekvencí, které okamžitě snižují vazkost hlenu, a napomáhají tak jeho eliminaci z dýchacích cest během výdechu. Pacient je k přístroji připojen pomocí hadice a náustku, kterými přístroj SIMEOX vysílá během výdechu pacientů vibrační vlny do dýchacích cest nemocných. Během výdechu je ale pacient zároveň spojen s atmosférickým tlakem, což zamezuje kolapsu dýchacích cest během výdechu. Tím se zamezuje retenci hlenu v periferních cestách (jde tedy o polouzavřený systém). SIMEOX tak přenáší do dýchacích cest zředující a drenážní signál a pomáhá transportu sekretu. Pacient začíná odkaš-

Tabulka 1: Změny FEV₁ a FEV % plicních funkcí uvnitř skupin v obou ramenech během léčby a porovnání obou ramen

Parametr	SIMEOX (No 6)				RFT (No 6)			
	Medián	Minimum	Maximum	P	Medián	Minimum	Maximum	P
FEV ₁ před	1,54	0,88	2,08	0,225	1,30	0,93	1,64	0,465
FEV ₁ po	1,84	0,83	2,22		1,42	0,93	1,64	
FEVI (%) před	57	28	75	0,225	39	22	100	0,273
FEVI (%) po	60	39	84		36	23	108	
Rozdíl FEV ₁	0,07	-0,07	0,87	0,872	0,04	-0,28	0,50	0,872
Rozdíl FEVI (%)	2,5	-3,0	21,0		1,5	-7,0	10,0	

Tabulka 2: Srovnání měření reziduálního objemu před a po léčbě s vyhodnocením rozdílu mezi oběma rameny studie

Parametr	SIMEOX (No 6)				RFT (No 6)			
	Medián	Minimum	Maximum	P	Medián	Minimum	Maximum	P
RV (%) před léčbou	152	51	386	0,600	213	135	342	0,600
RV (%) po léčbě	176	52	263		228	128	297	
Rozdíl RV (%)	4,5	-123,0	56,0		-10,5	-72,0	48,0	0,423

Tabulka 3: Expanze hrudníku během léčby

Parametr	SIMEOX (No 6)				RFT (No 6)			
	Medián	Minimum	Maximum	P	Medián	Minimum	Maximum	P
Expanze hrudníku před	3,5	1,5	5,0	0,038	2,0	2,0	3,0	0,026
Expanze hrudníku po	4,3	1,5	6,0		3,0	2,5	4,0	
Rozdíl expanze hrudníku	0,8	0,0	1,0		1,0	0,5	1,5	0,337

Tabulka 4: Množství sputa v jednotlivých dnech v obou ramenech

Sputum v ml	SIMEOX (No 6)			RFT (No 6)			P
	Medián	Minimum	Maximum	Medián	Minimum	Maximum	
Den 1	15,0	5,0	40,0	7,5	0,0	20,0	0,247
Den 2	10,0	0,0	90,0	5,0	5,0	80,0	0,412
Den 3	20,0	10,0	70,0	10,0	0,0	30,0	0,134
Den 4	42,5	50	90,0	7,5	0,0	40,0	0,146
Den 5	20,0	5,0	70,0	5,0	5,0	30,0	0,113
Sputum celkem (ml)	107,5	25,0	300,0	35,0	20,0	180,0	0,126
	142,5			30,0			

lávat spontánně hleny v různém množství již během prvního sezení. To umožňuje použití přístroje u pacientů s různými obstrukčními poruchami dýchacích cest s extrémně vazkým hlenem, u kterých vážně expektorace, podobně jako použití jednotlivých ACT [12]. Na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc ve spolupráci s firmou PhysioAssist byla provedena randomizovaná otevřená studie, jejímž hlavním cílem bylo ověřit efektivitu přístroje pro usnadnění expektorace a zhodnotit použitelnost i bezpečnost přístroje SIMEOX v léčbě dospělých hospitalizovaných nemocných s bronchiectáziemi. Dalším cílem bylo demonstrovat noninferioritu této metody ve srovnání s technikami respirační fyzioterapie.

MATERIÁL A METODIKA

Do studie byli zařazováni pacienti s bronchiectáziemi u cystické fibrózy, CHOPN a idiopatické plicní fibrózy. Šlo o nemocné ve věku od 19 do 75 let se symptomy produktivního kašle s větším množstvím vazkého hlenu a obtížným odkašláváním. Konsecutivní pacienti byli zařazováni do studie během dvou měsíců od 1. března do 30. dubna 2018. Všichni pacienti byli hospitalizováni a nefarmakologická léčba probíhala v době po akutní fázi exacerbace základního onemocnění, po pokle-

su teplot a stabilizaci stavu, většinou po ukončení podávání antibiotik.

Studie byla koncipována jako monocentrická, dvouramenná, otevřená, randomizovaná a kontrolovaná. Primárním cílem studie bylo ověřit efektivitu přístroje SIMEOX pro usnadnění expektorace, posoudit použitelnost a bezpečnost metody s tím, že se hodnotila proveditelnost léčby a schopnost správně používat přístroj SIMEOX pacienti různého věku a celkového stavu. Dalším cílem bylo porovnat efekt terapie u skupiny pacientů využívajících přístroj SIMEOX (SIM) a u skupiny pacientů, kteří měli do terapie zařazeny techniky respirační fyzioterapie (RFT). Byla vyhodnocena tolerance metody a její respirační, event. jiné nežádoucí účinky. Záznamy o průběhu léčby prováděla fyzioterapeutka. Sekundárními cíli bylo měření hodnot plicních funkcí, a to usilovně vydechnutý objem za 1 vteřinu (FEV₁) v absolutních hodnotách i v procentech náležitých hodnot (NH), a reziduální objem (RV) v procentech vitální kapacity. Dále bylo provedeno měření rozvíjení hrudníku (chest expansion – CE) na úrovni processus xiphoideus (v cm), měření saturace hemoglobinu kyslíkem (S_pO₂) pulzní oxymetrií a měření množství sputa za 24 hodin (v ml). Randomizace směřovala do dvou ramen: první rameno s přístrojem SIMEOX a druhé rameno s RFT. Terapii u obou skupin prováděla stejná fyzioterapeutka.

Tabulka 5: Změny saturace hemoglobinu kyslíkem S_pO_2 % uvnitř obou ramen

Parametry	SIMEOX (No 6)				RFT (No 6)			
	Medián	Minimum	Maximum	P	Medián	Minimum	Maximum	P
Den 1A před	93	80	96		93	88	95	
Den 1A po	95	85	99	0,027	95	89	97	0,026
Den 1B před	93	88	96		94	87	95	
Den 1B po	97	87	99	0,046	95	90	99	0,042
Den 2A před	94	84	98		94	88	96	
Den 2A po	96	85	100	0,026	97	92	99	0,026
Den 2B před	95	87	99		95	89	97	
Den 2B po	96	87	99	0,109	97	92	100	0,024
Den 3A před	94	80	99		95	90	97	
Den 3A po	96	84	98	0,111	97	92	100	0,026
Den 3B před	96	83	98		94	88	97	
Den 3B po	97	86	98	0,066	96	93	97	0,039
Den 4A před	94	79	97		94	87	96	
Den 4A po	95	84	98	0,221	94	91	98	0,131
Den 4B před	95	90	98		92	88	95	
Den 4B po	97	88	98	0,408	94	91	98	0,026
Den 5A před	95	82	97	95	90	97		
Den 5A po	96	83	98	0,167	96	92	99	0,041
Den 5B před	96	85	98		95	90	97	
Den 5B po	97	87	98	0,074	97	90	98	0,114

Komentář: A – ráno, B – odpoledne

Zařazování byli konsekutivní pacienti dle indikačních kritérií ve sledovaném období. Obě procedury byly realizovány 5 dní po sobě, dvakrát denně (ráno: 8.00–10.00 hodin a odpoledne: 14.00–16.00 hodin), trvaly 20 minut. Před zahájením provádění terapie u obou skupin byla edukace pacientů včetně instruktáže o prováděné technice. Skupina pacientů, kteří využívali pro usnadnění expektorace přístroj SIMEOX, v jednom sezení prováděla 4 drenážní dechové cykly, každý cyklus byl nastaven na 10 výdechů. Doba pauzy mezi jednotlivými cykly byla minimálně 2 minuty a byla upravována dle požadavků jednotlivých pacientů. Sezení začínalo s nejnižší intenzitou síly vibrací (25 %) a postupně byla intenzita zvyšována na vyšší hodnoty dle individuálních požadavků pacientů (50–100 %). U pacientů byla nejvíce preferována intenzita síly vibrací v hodnotě 50 %.

RFT u 2. skupiny pacientů zahrnovala následující techniky: dechovou gymnastiku statickou a dynamickou, nácvik prodlouženého, svalově podpořeného výdechu, autogenní drenáž, aktivní

cyklus dechových technik. U pacientů pro usnadnění mobility sekretu v dýchacích cestách, jeho snazšího odlepení byla využita oscilační dechová pomůcka Acapella choice. Součástí terapie u této skupiny byly i měkké a mobilizační techniky pro myofasciální ošetření tkání hrudního koše.

Měření plicních funkcí a rozvíjení hrudníku byla provedena před zahájením léčby a po ukončení 5 dnů léčby. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla měřena prstovým oxymetrem v ranních a odpoledních hodinách vždy před a po terapii (4× denně). Hlen byl sbírán do sběrných nádobek po dobu 24 hodin každý z 5 dnů léčby. U všech pacientů byla součástí terapie mukolytická léčba. Pacienti s cystickou fibrózou inhalovali hypertonický roztok soli a DNAázu (Pulmozyne). Pacienti s jinými diagnózami inhalovali ambroxol a užívali perorální erdostein. Celkový stav pacientů hodnotili lékaři oddělení. Vyšetření plicních funkcí byla provedena ve funkční laboratoři Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc na spirometru Masterscreen Body/Diff, KURKA – JAEGER.

STATISTICKÉ VYHODNOCENÍ

Medián, minimální a maximální odchylky byly kalkulovány jako deskriptivní parametry. Byly použity dvě neparametrické metody: Mann-Whitney U-test pro nezávislé hodnoty dvou skupin, párový Wilcoxonův test pro časově závislé hodnoty. Bylo použito i parametrické porovnání skupin pomocí dvouvýběrového t-testu. Limit statistické významnosti byl stanoven jako $p < 0,05$. Byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

VÝSLEDKY

Do studie bylo zahrnuto 12 pacientů, 6 v každém rameni. Plánovanou léčbu dokončili všichni sledovaní. Šlo o 7 mužů a 5 žen, střední věk byl 46,5 let, v rameni SIM to bylo 53,1 let, v rameni

RFT 39,3 let. Z celého souboru bylo 7 pacientů s cystickou fibrózou, 2 z nich ve skupině SIM, 3 pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), 2 z nich v rameni SIM a 2 pacienti s idiopatickou plicní fibrózou (IPF), oba ve skupině SIM.

HODNOCENÍ POUŽITELNOSTI, BEZPEČNOSTI A TOLERANCE PŘÍSTROJE

Léčba přístrojem SIMEOX byla dobře tolerována všemi pacienty. Všichni dokončili pětidenní léčbu v plánovaných časech. Základní funkce přístroje SIMEOX byly pochopitelné a pro nemocné jednoduché. Správné ovládání vdechu a pasivního výdechu bylo snadné pro všechny pacienty, adaptace byla rychlá, s potřebou opakování krátké instrukce většinou pouze během prvních 3 procedur. Nebyly zachyceny žádné bezpečnostní signály, které by ukázaly nežádoucí účinky metody. Pacienti

Tabulka 6: Vyhodnocení rozdílu změn S_pO_2 % mezi oběma rameny

Rozdíly	SIMEOX (No 6)					RFT (No 6)					P
	Medián	Min	Max	Střed	SD	Medián	Min	Max	Střed	SD	
Den 1A	3,0	1	6	3,3	1,9	2,0	1	3	2,0	0,9	0,186
Den 1B	2,5	-1	6	2,7	2,3	1,5	0	4	1,8	1,5	0,418
Den 2A	2,0	1	3	1,8	0,8	2,5	2	4	2,7	0,8	0,101
Den 2B	0,5	0	4	1,2	1,6	3,0	1	4	2,8	1,0	0,070
Den 3A	2,0	-1	4	1,3	2,0	2,5	1	3	2,3	0,8	0,315
Den 3B	1,0	0	3	1,2	1,2	2,0	0	5	2,0	1,7	0,363
Den 4A	1,0	-1	5	1,2	2,3	1,0	-1	4	1,2	1,7	0,935
Den 4B	1,0	-2	2	0,5	1,4	1,5	1	4	2,2	1,5	0,086
Den 5A	1,0	-2	3	1,2	1,8	2,0	0	3	1,8	1,2	0,560
Den 5B	2,0	-1	3	1,3	1,5	2,5	-1	4	1,7	2,2	0,563

Komentář: A – ranní měření, B – odpolední měření, SD – střední odchylka

Tabulka 7: Longitudinální trendy mediánů S_pO_2 % ve dnech 1 až 5

Dny	1. den		2. den		3. den		4. den		5. den	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
SIMEOX před	92,5	93	94	94,5	94	95,5	94	95	95	95,5
RFT před	92,5	93,5	94	94,5	94,5	93,5	94	92	94,5	94,5
SIMEOX po	95	97	95,5	95,5	96	96,5	94,5	96,5	96	96,5
RFT po	95	95	96,5	96,5	96,5	95,5	94	93,5	96	97

Komentář: A – ráno, B – odpoledne

ocenili jednoduchost přístroje, hodnotili ho jako pohodlný a použitelný i při samostatném použití bez další instruktáže. Subjektivně vnímali volnější dech a snadnější vykašlávání.

HODNOCENÍ PLICNÍCH FUNKCÍ

Tabulka 1 ukazuje výsledky měření plicních funkcí. V obou ramenech byla tendence ke zvýšení absolutních hodnot FEV₁ během 5 dnů měření, která však nebyla v rámci skupiny statisticky významná (párový Wilcoxonův test, $p = 0,225$, resp. $0,456$, t-test). V rameni SIM došlo ke zvýšení mediánu o 300 ml (1,54 l vs. 1,84 l) a průměru o 180 ml (1,52 vs. 1,70 l), ve skupině RFT jen o 120 ml (1,30 l vs. 1,42 l), resp. 80 ml (1,26 vs. 1,34 l). Ani při srovnání změn v obou ramenech mezi sebou nebyl statisticky významný rozdíl v absolutních hodnotách i v procentech NH (Mann-Whitney U-test: $p = 0,872$ pro FEV₁ abs. i FEV₁ %, t-test: $p = 0,580$ pro FEV₁ a $p = 0,564$ pro FEV₁ %).

Tabulka 2 ukazuje změny reziduálního objemu (RV). RV se během léčby signifikantně neměnil ($p = 0,60$ pro Mann-Whitney U-test, $p = 0,898$ pro t-test). Žádný ze sledovaných parametrů nebyl signifikantně odlišný. Trend mediánu ukázal zvýšení, trend průměru naopak snížení.

Tabulka 3 ukazuje měření rozvíjení hrudníku (CE) v rameni SIM a RFT. Došlo k statisticky významnému zlepšení v obou ramenech ($p = 0,038$ u SIM, $p = 0,026$ u RFT). Ve skupině SIM to bylo

o 0,8 cm (3,5 vs. 4,3 cm), ve skupině RFT o 1 cm (2,0 vs. 3,0 cm). Dynamika změn nebyla signifikantně odlišná mezi oběma rameny ($p = 0,337$).

Tabulka 4 ukazuje výsledky měření sputa. Hodnoty denních mediánů produkce sputa všech pěti měřených pacientů v každém rameni kolísaly od 7,5 ml do 90 ml hustého sputa. Celkově větší produkce byla u skupiny SIM než RFT (medián 142 ml vs. 30 ml), rozdíl ale nebyl mezi oběma rameny signifikantní při $p = 0,126$.

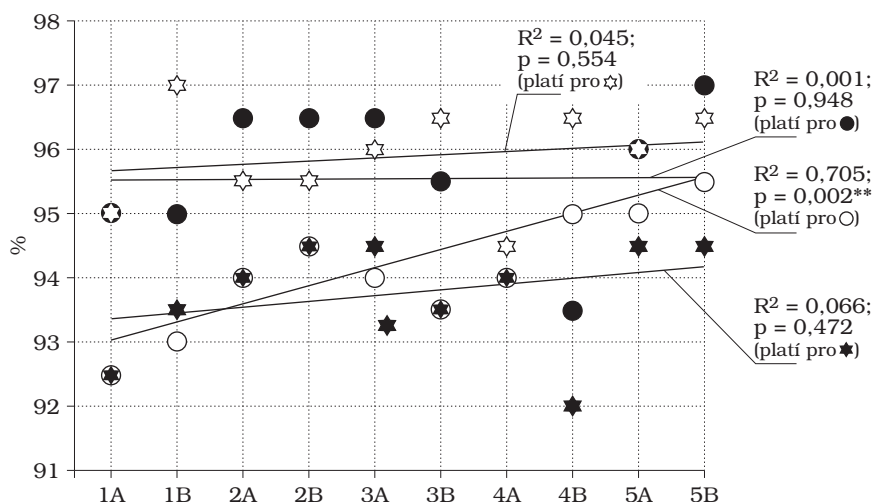
Tabulka 5 ukazuje výsledky saturace hemoglobinu kyslíkem (S_pO₂ %). Oxymetrie potvrdila signifikantní vzestup S_pO₂ bezprostředně po léčbě v obou ramenech, a to u 4 měření ve skupině SIM a 8 měření ve skupině RFT ($p < 0,01$). Mezi oběma rameny signifikantní rozdíly ve změnách před a po léčbě nebyly (Mann-Whitney U-test – tabulka 6). Longitudinální trendy mediánů S_pO₂ ukázaly při regresní analýze signifikantní nárůst v rameni SIM, a to ráno před léčebnou procedurou. U jiných měření tento signifikantní trend zachycen nebyl (graf 1).

DISKUZE

Včasná komplexní péče zaměřená na podporu mukociliárního transportu může usnadnit expektoraci pacientů s bronchiéktáziemi [11,12]. Kromě farmakologických postupů je vhodné využívat i nefarmakologické postupy pro udržení dostatečné čistoty dýchacích cest a zabránění stagnaci bronchiálního sekretu, která

může pak výrazně komplikovat zdravotní stav takto nemocných [10,11,12]. Efektivita ACT pro facilitaci mukociliárního transportu byla potvrzena v předchozích studiích [13,14,15]. Tyto studie prokázaly klinickou účinnost, nicméně je malé množství randomizovaných studií [13,14,15]. Byl potvrzen účinek ACT na zlepšení efektivity expektorace, snížení kašle a zlepšení kvality života [14]. Pokud jsou u pacientů kromě technik RFT zařazovány i další složky plicní rehabilitace, tak plicní rehabilitace prováděná po dobu 6–8 týdnů má vliv v dlouhodobém průběhu na snižování exacerbací, zlepšení tolerance zátěže a kvality života [16,17]. Kromě bronchiéktázií u cystické fibrózy, vrozených stavů a CHOPN byl ověřován efekt i u pokročilých intersticiálních plicních procesů [18,19]. Novým přístrojem, který je možné u pacientů v České republice využít pro snížení vazkosti hlenu a pro

Graf 1: Longitudinální trendy mediánů S_pO₂ %



R² – determinační koeficient; ○ ** $p < 0,02$ – signifikantní vzestup SO₂ při léčbě přístrojem SIMEOX před procedurou; ★ $p = 0,472$ – nesignifikantní změna SO₂ při léčbě manuální fyzioterapií před procedurou, ☆ $p = 0,554$ – signifikantní vzestup SO₂ při léčbě přístrojem SIMEOX po proceduře, ● $p = 0,948$ nesignifikantní změna SO₂ při léčbě manuální fyzioterapií po proceduře

podporu eliminace hlenu z dýchacích cest, je SIMEOX. Protože se jedná o nový přístroj, u kterého prozatím není provedeno dostatečné množství klinických studií, bylo cílem naší studie ověřit účinnost tohoto přístroje na usnadnění expektorace u pacientů s bronchiektáziemi. Naše prospektivní randomizovaná studie prokázala bezpečnost a dobrou toleranci přístroje SIMEOX. Nebyly zjištěny žádné vedlejší účinky tohoto léčebného postupu. Po stránce hodnocení účinnosti byla prokázána noninferiorita léčby přístrojem SIMEOX ve srovnání s RFT při 5denní aplikaci u nemocných s bronchiektáziemi. Při použití obou technik byl trend ke zlepšení FEV₁, došlo k významnému zlepšení rozvíjení hrudníku a významnému zlepšení S_pO₂ v % po ranních i odpoledních procedurách. Při léčbě přístrojem SIMEOX byl zaznamenán statisticky významný trend longitudinálního zlepšování mediánu ranního S_pO₂ %. Léčebná aplikace přístrojem SIMEOX byla pochopena všemi pacienty již při prvních procedurách a nemocní zvládali používat přístroj po zaškolení samostatně. Podle našich výsledků a klinických zkušeností může léčba pro podporu expektorace s pomocí přístroje SIMEOX být hodnocena jako vhodná součást komplexní terapie dospělých nemocných s různým typem bronchiektázií (CF i nonCF) s retencí vazkého hlenu, a to při hospitalizaci i v ambulantní domácí péči. Za optimální postup považujeme zahájení léčby s instruktáží pod vedením fyzioterapeuta v nemocnici nebo během ambulantní léčby a pokračování v samostatném používání přístroje v rámci home care. Pro posouzení významu přístroje SIMEOX u různých věkových kategorií a u konkrétních nemocí, v dlouhodobém používání bude třeba provést další klinické studie.

ZÁVĚR

Byla provedena prospektivní randomizovaná studie, která prokázala snadnou proveditelnost léčby přístrojem SIMEOX u dospělých nemocných s bronchiektáziemi a zjistila noninferioritu této metody ve srovnání s technikami respirační fyzioterapie. Tuto léčebnou metodu doporučujeme pro hospitalizační i ambulantní použití, zvláště u nemocných s chronickou nadprodukcí vazkého hlenu a častými exacerbacemi nemoci.

LITERATURA

- Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Molecular Immunology* 2013; 55:27–34.
- Volsko TA. Airway clearance therapy: Finding the evidence. *Respiratory Care* 2013; 58:1669–1678.
- Pryor JA. Physical Therapy for Adults With Bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine* 2004; 11:201–209.
- Kolek V, Kašák M, Vašáková M a kolektiv. Bronchiektázie in: *Pneumologie 3. vydání*, Maxdorf, Praha 2017; s. 654.
- Jakubec P, Rozsivalová D, Kufa J, Kolek V. Charakteristika bronchiektázií u dospělých nemocných s cystickou fibrózou a jinými příčinami nemoci. *Stud Pneumol Phthiseol* 2019; 79:108–112.
- Snijders D, Calgano S, Bertozzi I, Quartesan S, Kozuh I, Lunardi F, Barbato A. Inhaled mucoactive drugs for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2013; 26:529–534.
- McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188:647–656.
- Eaton T, Young P, Zeng I. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chronic Respiratory Disease* 2007; 4:23–30.
- Guimarães FS, Moço VJ, Menezes SL. Effects of ELTGOL and Flutter VPR1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 2012; 16:108–113.
- Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V, Kopecký M. Plicní rehabilitace. In Kolek, V, Kašák V, Vašáková M. et al. *Pneumologie* (3rd ed.), Praha, Maxdorf 2017; s. 493–501.
- Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Doporučený postup plicní rehabilitace. In Kolek a kolektiv (eds.) *Doporučené postupy v pneumologii* (3rd ed.). Praha, Maxdorf 2019; s. 564–606.
- Pryor JA, Prasad SA. Airway clearance techniques. In Pryor JA, Prasad SA (eds.). *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems* (4th ed.). Edinburgh, Churchill Livingstone 2008; pp 136–154.
- Thompson CS, Harrison S, Ashley J, Day K, Smith DL. Randomised crossover study of the Flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2002; 57:446–448.
- Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2009; 34:1086–1092.
- Patterson JE, Hewitt O, Kent L. Acapella versus 'usual airway clearance' during acute exacerbation in bronchiectasis: A randomized crossover trial. *Chronic Respiratory Disease* 2007; 4:67–74.
- Ong HK, Lee AL, Hill CJ. Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: A retrospective Study. *Chronic Respiratory Diseases* 2011; 8:21–30.
- Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, Turnbull K, Mac Quarrie S, Hill AT. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Resp Med* 2012; 106:1647–1654.
- Strookappe B, Elfferich M, Swigris J, Verschoof A, Veschakelen J, Knevel T, Drent M. Benefits of physical training in patients with idiopathic or end-stage sarcoidosis-related pulmonary fibrosis: a pilot study. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease* 2015; 32:43–52.
- Holland AE, Dowman LM, Hill CJ. Principles of rehabilitation and reactivation: interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration* 2015; 89:89–99.

Došlo: 5. 9. 2019

Adresa:

MUDr. Petr Jakubec, Ph. D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: petr.jakubec@fnol.cz

Odešel velikán české medicíny prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP

Dne 30. 1. 2020 nás všechny náhle a nečekaně navždy opustil ve věku 66 let pan profesor Vítězslav Kolek, přednosta Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc. Ta zpráva přišla jako blesk z čistého nebe. Jde jen těžko uvěřit, že ten energický, nesmírně pracovitý a vždy naprosto nezničitelný člověk už tady není. Tím více, že ještě den předtím normálně fungoval, pracoval na klinice, koordinoval a plánoval další aktivity.

V pneumologické obci je asi jen málokdo, kdo by pana profesora Kolka neznal, nikdy nepotkal, neviděl. Na své životní dráze pozitivně ovlivnil nepřeberné množství studentů, začínajících lékařů i zkušených pneumologů. A nejen to. Rozsah jeho pracovních interakcí zahrnoval ohromné množství špičkových specialistů spolupracujících oborů, pedagogů, organizátorů zdravotnictví, organizátorů a koordinátorů vzdělávacích akcí, redakčních rad odborných časopisů i nakladatelství zdravotnické literatury. Osobně jej znalo a v průběhu času s ním vedlo jednání nepřeberné množství zástupců zdravotnických firem nejrozličnějších úrovní, se kterými koordinoval výzkumné aktivity, a především včasny průnik nejnovějších poznatků, léčiv i moderních přístrojů směrem k lékařům a pacientům. Dobro pacienta bylo pro něj vždy nejvyšší prioritou.

Typické pro něj bylo, že vždy viděl pacienta, medicínu i vlastní milovaný obor – pneumologii, ve všech souvislostech. Že všechno souvisí se vším a nelze dělat dobře jedno bez znalosti druhého. Nechal se omezit hranicemi jednoho jediného segmentu medicíny. Rozsah jeho znalostí, dovedností a působnosti daleko přesahoval obvykle nastavené hranice. Realizoval se postupem času na špičkové úrovni v oblasti sarkoidózy, intersticiálních plicních procesů, v diagnostické i intervenční bronchologii, pneumologické cytologii, v pneumoonkologii. Také v oblasti tuberkulózy, zápalů plic, zánětů průdušek, CHOPN a astmatu bronchiale, v boji proti kouření a všeho mezi tím. Vše možně podporoval rozvoj intenzivní pneumologie na jed-



notkách intenzivní respirační péče, rehabilitaci, spánkovou medicínu i péči o pacienty s cystickou fibrózou a nemocné před a po transplantacích plic. Podporoval i činnost patientských organizací.

Nebyl to jen suchý teoretik. Naprostou většinu toho, co přednášel a publikoval, osobně znal a realizoval v praxi. Což mu dávalo tu nejlepší zpětnou vazbu a reálnou představu i podněty pro další přemýšlení a projekty.

Dokázal a měl schopnost smysluplně propojovat nejmodernější poznatky jednotlivých oborů a využívat je ve prospěch pacienta a pneumologie jako celku. Vždy bojoval v dobrém slova smyslu za svůj obor na nejrozličnějších úrovních a ukazoval nejen na jeho potřebnost a společenskou závažnost diagnóz, které řeší, ale především na rozmanitost, rozsah a obrovský vývoj, který v posledních desetiletích prodělal. Že už zdaleka nejde jen o „tu tuberkulózu, kuřácké bronchitidy a rakovinu plic, kterou stejně nemá ani smysl léčit“. Své argumenty vždy opíral o jasná a nezvratitelná fakta,

mezinárodně uznávaná doporučení renomovaných odborných společností i Světové zdravotnické organizace (WHO). Vždy neúnavně bojoval proti tmářství a rigiditě zaběhlého myšlení ve vlastních řadách. Byl to mezinárodně aktivní a uznávaný odborník, který se snažil zpřístupňovat nejnovější a nejdůležitější poznatky českým kolegům nejen osobně, ale i prostřednictvím svých kontaktů na úrovni věhlasných odborníků, které zval na naše kongresy, i navazováním spolupráce celých organizací, jako například s ERS. Směrem do zahraničí naopak ukazoval, že česká medicína není o nic horší než ta západní, i když nemá ani zdaleka takové zdroje a možnosti.

Pan profesor byl rodilý „Olomoučák“. V Olomouci nejen absolvoval Lékařskou fakultu Univerzity Palackého, po promoci i nastoupil do zdejší fakultní nemocnice na Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy, zůstal jí věrný po celý život. Tak jako celou svou bytost bojoval za samostatný obor pneumologie a ftizeologie, jeho dobro a rozvoj, stejně tak

vždy intenzivně pracoval ve prospěch svého mateřského pracoviště. Jako řadový lékař i pozdější přednosta vždy hrdě prezentoval výsledky práce své kliniky, všemožně ji propagoval, podporoval a rozvíjel. Svou nezměrnou pracovitostí, houževnatostí a odbornými i manažerskými schopnostmi postupně vybudoval moderní, komplexní, špičkově vybavené a personálně zajištěné a respektované pracoviště.

Byl autoritou a příkladem, který vždy dokázal motivovat ostatní k podání maximálního výkonu. Dokázal vysvětlovat souvislosti, přesvědčovat jasnými argumenty, komunikovat a řešit problémy s odborníky, laiky i pacienty, jednat s politiky, obchodníky i reportéry. Přitom ke všem dokázal být nesmírně lidský a k problémům ostatních vnímavý. Snažil se pomáhat, kdykoliv a kdekoliv mohl. Nejen na vlastním pracovišti, ale i mimo. Byl i nesmírně společenský a nezakázal žádnou zábavu. Smysluplně propojoval znalosti i lidi napříč obory a pracovišti. Dokázal formovat velké mezioborové projekty a směřovat celé pracovní týmy. Současně přicházel s naprosto novými nápady a neustále něčím překvapoval, udivoval a byl o krok i dva napřed.

Žádná meta mu nebyla dostatečně vysoká a nepřekonatelná. Možná i proto, že byl opravdu velkým a všestranným sportovcem. V mládí se věnoval především šermu, u kterého vydržel i po dobu vysokoškolského studia a vojenské služby. Jako junior reprezentoval Československo, čímž si splnil, jak říkával, „svůj mušketýrský sen“. Snažil se spojovat sportovní a odborné aktivity pořádáním tenisových a golfových utkání v rámci odborných kongresových akcí a vždy se aktivně a s plným nasazením i zapojoval. Vzpomínal na výjezdní akce

plicní kliniky na kolech po jižní Moravě. Rád chodil běhat a taky na procházky se svým psem. Jízdu na kole, lyžování, tenis i golf se snažil provozovat po celý život. I když v posledních letech už jen jako antiageingovou aktivitu. Rád poznával cizí a málo známé země, chodil do hor, ale i do pralesa za gorilami. Na cestách rád a pěkně fotil. Kalendářem z fotek pak dělal radost kolegům a známým. Byl také hudebně nadaný a doma si rád zahrál na klavír.

Cenil si rodinného zázemí, i když byl často nucen pracovním pobývat mimo domov. I přes své vytížení dokázali se svou manželkou, rovněž lékařkou, koordinovat aktivity a vychovat dvě děti, na které byl po právu pyšný. Syn vystudoval ekonomii a dcera pokračuje v rodinné tradici jako lékařka. V neposlední řadě byl i hrdým dědečkem, který rád ukázal fotky svých dvou vnuček a jednoho vnuka nejbližším spolupracovníkům.

Spolupracovníkům a kolegům byl vždy oporou a příkladem. Každou funkci, kterou zastával, vykonával s plným nasazením a někam dále posouval. Přes svou obdivuhodnost a výjimečnost byl současně nesmírně skromný člověk. Neměl potřebu vystavovat své osobní úspěchy na odív. Taky neměl ve zvyku někoho zatěžovat svým soukromím nebo zdravotními problémy.

Odešel skvělý lékař, pedagog, vědec, organizátor, autor odborných přednášek a publikací, kolega, kamarád a rodinou milovaný člověk.

Víto, děkujeme Ti.

Za celý kolektiv pracoviště
MUDr. Stanislav Losse

Výroční RAPPL a historická účast pneumologů na této akci

V. Kolek†, J. Vrabec

Ve dnech 9. až 11. ledna 2020 se uskutečnily 25. dny RAPPL v Karlově Studánce, což jistě stojí za retrospektivní ohlédnutí za touto mezioborovou akcí a zmínku o účasti pneumologů z historického i současného hlediska.

CO ZNAMENÁ RAPPL?

Jsou to dny Dny rinologie, alergologie, pneumologie, praktického lékařství a lázeňství, tedy setkání pěti odborností, které mají řadu společných problémů a témat k řešení. Samotný začátek akce se datuje do roku 1996, kdy se tehdejší ředitel lázní Karlova Studánka MUDr. Jan Vrabec a přednosta otorinolaryngologické kliniky v Hradci Králové doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc. domluvili na uskutečnění prvních rinologických dnů v lázních, ve kterých preferenčně probíhala léčba nemocí horních a dolních dýchacích cest. Již na druhém ročníku se podíleli alergologové a na třetím už i pneumologové. Garantem alergologické části byl doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc. a garantem pneumologického programu se stal prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc. Akce se postupně rozšiřovala tak, že nabízela program i pro praktické lékaře, a MUDr. J. Vrabec přispíval tematikou zaměřenou

na balneologii. RAPPL se konal nepřetržitě každým rokem s průměrnou účastí 250 lékařů. Za celou dobu této akce bylo prezentováno 946 převážně ústních sdělení.

ÚČAST PNEUMOLOGŮ

Mnozí pneumologové se účastní RAPPL opakovaně a vnímají mimořádnost osobních setkání a bezprostředních diskuzí v rámci mezioborové spolupráce. V přednáškových činnostech byli pneumologové nejaktivnější ze všech účastníků se odborností. Prezentovali 360 prací, rinologové 325, alergologové 184 a balneologové 77 prací. Přednášky prezentované pneumology byly zaměřeny na tradiční problematiku respiračních nemocí, jako je CHOPN, intersticiální plicní procesy, bronchiální astma, pneumonie, sarkoidóza a plicní karcinom. V rámci společné problematiky byla častěji prezentována bronchologie dětí a dospělých, dále poruchy dechu ve spánku a systémové záněty. Bylo myšleno i na plicní nemoci z povolání, hrudní chirurgii, transplantologii, mikrobiologii, imunologii, genetiku a plicní rehabilitaci. V r. 2001 po VI. rinologických dnech bezprostředně navazovaly VIII. Tománkovy dny bronchologů, které organizovali prim.

Zakladatelé myšlenky RAPPL (foto z r. 2002): Zleva doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., ředitel lázní MUDr. Jan Vrabec a doc. MUDr. Jan Vokurka, DrSc.



Lázeňský dům Libuše



MUDr. Zdeněk Hlobil a prof. MUDr. V. Kolek. Při příležitosti RAPPL došlo také k pokřtění některých odborných publikací.

Na tomto místě je třeba poděkovat všem pneumologům, ale i kolegům z jiných oborů, kteří přijali pozvání k účasti a přispěli k velmi dobré odborné úrovni i přátelskému prostředí, které je pro RAPPL charakteristické. Z pneumologů je třeba zdůraznit především organizační pomoc prof. MUDr. Skříčkové, CSc. a nejčastějších řečníků – pracovníků olomoucké plicní kliniky. Pravidelně přijížděli i kolegové z brněnské, motolské a plzeňské plicní kliniky, kteří se významně podíleli na tvorbě pneumologické části programu. Za velmi cennou přednáškovou účast je třeba pokládat sdělení prof. MUDr. Martiny Vašákové, PhD., doc. MUDr. Milana Teřla, CSc., prof. MUDr. Milošlava Marela, CSc., doc. MUDr. Vladimíra Koblížka, PhD., doc. MUDr. Františka Salajky, CSc., prim. MUDr. Martina Trefného a mnoha dalších. Z jiných oborů se plicního programu opakovaně účastnila doc. Mgr. Kateřina Neumannová, prof. MUDr. Martin Petřek, CSc. nebo prof. MUDr. Jiří Klein, CSc.

LÁZNĚ KARLOVA STUDÁNKA – GENIUS LOCI

Lázně v Karlově Studánce mají velmi bohatou historii. Založil je Maxmilián II. – František, nejmladší syn (16. potomek) Marie Terezie. Jako velmistr Řádu německých rytířů, určil svým nástupcem synovce, arcivévodu Karla (vnuka Marie Terezie), po němž lázně nesou dosud jméno Lázně Karlova Studánka. Lázeňská léčba v srdci Jeseníků, nedaleko jejich nejvyšší hory Praděd, trvá 240 let. Zásadním prvkem je klimatoterapie, která vy-

užívá naprosto mimořádných parametrů kvality vzduchu, ten je po stránce nízkých koncentrací potenciálních škodlivin na čelném místě ve srovnání s jinými podobně dedikovanými místy v České republice. Dalším aspektem je využívání přírodních léčivých zdrojů, jako jsou léčivé prameny a vlastní rašeliniště jako zdroj léčebných zábalů. Prosperita lázní jako zdravotního zařízení je závislá i na vzájemné spolupráci s lékaři, kteří mohou pacientům poradit při volbě lázeňské léčby. V devadesátých letech začalo pomalu ubývat hornických pacientů, kteří zde tradičně trávili léčebný pobyt z důvodů terapie, především své choroby z povolání – pneumokoniózy. V současné době je indikační schéma mnohem širší, ale indikační skupina V – respirační nemoci zůstává dominantní.

JAK DÁL?

Po veškerých diskuzích a vědeckých rozkladech účinnosti lázeňské léčby je možno přiznat balneoterapii nezanedbatelné místo v komplexní léčbě plicních nemocí. Při racionálně vystavovaných lékařských návrzích a adekvátní konzumaci léčebných možností pacienty, lze věřit v další rozvoj této terapeutické oblasti, a to i při nezbytném komerčním využívání lázní z důvodů ekonomické prosperity celého zařízení. Společným cílem je mimo jiné absolutní zákaz kouření v celé lokalitě lázní a podpora zdravého životního stylu ve zdravém životním prostředí. Za těchto podmínek je spolupráce lékařů různých společností mimořádně důležitá a jejich odborný/ vědecký vklad do celé problematiky lázeňství velmi cenný. Takto koncipovaná činnost ukazuje i směr, kterým se RAPPL mohou dále úspěšně ubírat.

Obsah 79. ročníku

I. Solovič: Bude možná výhra nad tuberkulózou?	3
I. Solovič, M. Vašáková, J. Wallenfels: Klíčové zmeny v liečbe multirezistentnej tuberkulózy (MDR-TB) a rifampicín rezistentnej tuberkulózy (RR-TB) v roku 2018	5
M. Skaličanová, A. Dzian, J. Mičák, Z. Hufka, R. Vyšehradský, I. Kocan, M. Malík, I. Fúcela: Uniportal VATS lobektómia pre veľký pľúcny hamartóm	9
M. Žurková, V. Kolek, P. Jakubec, T. Tichý, L. Hajdová, J. Kufa, A. Lasovská, S. Genzor, R. Lischke, J. Šimonek, J. Pozniak, J. Havlín, J. Kolařík, E. Kriegová, L. Hubáčková, K. Neumannová: Naše dvoutleté zkušenosti s péčí o pacienty po transplantaci plic na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy v Olomouci	13
A. Dobrotková: Vplyv sociodemografických a klinických rizikových faktorov na výsledok liečby pulmonálnej TBC v Slovenskej republike za obdobie rokov 2007–2016	17
S. Genzor, M. Sova, V. Kolek, J. Židková: Střední destičkový objem a distribuční šířka objemu erytrocytů u pacientů se syndromem spánkové apnoe	25
D. Magula: Zomrel MUDr. Štefan Petříček, PhD., MPH	30
Obsah 78. ročníku	32
Rejstřík 78. ročníku	34
N. Pauk: CHOPN – stále nové informace a výzvy	39
V. Vondra, M. Malý: Výrazný vzestup úmrtnosti na chronickou obstrukční plicní nemoc v České republice v letech 2013–2017	43
J. Chlumský: Funkce dýchacích svalů u pacientů se steroidně dependentním astmatem	52
K. Neumannová, J. Mendelová, M. Kalina: Vliv plicní rehabilitace během lázeňské léčby na tíži symptomů, toleranci zátěže a ventilační parametry u osob s chronickou obstrukční plicní nemocí	56
A. Baranyaiová, K. Skalická, Z. Hricová, K. Gulbišová, I. Neuschlová, V. Pohanka, P. Čižnár: Primární ciliární dyskineza – nové možnosti v diagnostice	62
M. Šatánková, L. Jakubíková: Imunoterapie u starších nemocných – kazuistika nemocné s nádorovou tetraplicitou léčené nivolumabem	69
Z. Tomašecká: Vzpomínka na MUDr. Františka Ležala	73
J. Roubec: Vzpomínka na prim. MUDr. Ivana Kišu (23. 11. 1943–30. 4. 2019)	74
O. Fiala: Karcinom plic v současnosti	79
V. Kolek, O. Fischer, I. Grygárková, M. Bařinová, R. Chloupková, J. Krejčí, M. Hrnčiarik, M. Pešek, J. Roubec, I. Janičková, J. Skřičková, M. Tomíšková, L. Koubková, D. Sixtová, M. Černovská, L. Havel, M. Zemanová, H. Čoupková, D. Doležal, T. Tůzová: Léčba maligního mezoteliomu pleury v České republice	82
J. Skřičková, R. Chloupková, M. Tomíšková, L. Jakubíková, J. Špeldová, B. Kadlec, O. Venclíček, M. Šatánková, A. Benejová, Z. Merta: Léčba bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) na Klinice nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno	88
M. Štefániková, M. Doubková: Epidemiologie intersticiálních plicních procesů	96
L. Žarnayová, M. Žurková, V. Kolek: Infliximab v terapii sarkoidózy	104
P. Jakubec, D. Rozsivalová, J. Kufa, K. Langová: Charakteristiky bronchiektázií u dospělých nemocných s cystickou fibrózou a jinými příčinami nemoci	108
M. Drösslerová: Seminář ERS – Nové biomarkery, molekuly a terapeutické postupy v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu	114
M. Teřl: Španělská hra, astma a Česká republika	119
K. Neumannová, V. Koblížek, M. Šlachtová, D. Dupalová, D. Zmeškalová, T. Michalčíková, M. Kopecký, L. Nevoránek, M. Svoboda: Úroveň pohybových aktivit u žen s chronickou obstrukční plicní nemocí	123
P. Pobeha, P. Joppa, V. Koblížek: Obézny pacient s CHOCHP – nový či opomenutý fenotyp CHOCHP?	129
M. Ižová, M. Vicáňová: Používání tlakových aerosólových inhalátorů pacientmi s astmou bronchiale	134

M. Sova: Beta blokátory v terapii chronického srdečního selhání u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí	140
T. Fialová, T. Michalčíková, K. Neumannová: Ergoterapie jako součást komplexní terapie u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí	143
V. Bártů: Combair NEXThaler – Inhalátor nové generace umožňující plnou kontrolu astmatu	152
I. Majer, D. Magula: Jubilant Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.	154
R. Vyšehradský: Motherhood statement	159
M. Štefániková, Z. Chovancová, P. Kubáň, M. Doubková: Biomarkery u idiopatické plicní fibrózy – jejich význam pro diagnostiku a prognózu	164
M. Heroutová, V. Herout, K. Brat: Netuberkulózní mykobakteriáza – doporučená léčba nejčastějších původců onemocnění	176
I. Solovič, J. Švecová, I. Porvazník: Epidemiologická situácia tuberkulózy na Slovensku – aktualizácia údajov	184
F. Čtvrtlík, Z. Tüdös, P. Kučera, V. Sosýnová, L. Súkupová, J. Ptáček, M. Sova: Nadužívání CT angiografie plicnice u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností plicní embolie	189
I. Čundrle, M. Benej, P. Suk, V. Šrámek, I. Čapov, K. Brat: Plicní resekce za použití extrakorporální membránové oxygenace u pacientky po předchozí pneumonektomii	195
O. Měřička: MUDr. Petr Helbich, CSc. slaví narozeniny – 90 let	199
Úvodník	203
S. Genzor, V. Kolek, J. Prasko, J. Vanek: Příčiny úmrtí pacientů s obstrukční spánkovou apnoí léčených pozitivním přetlakem	208
M. Svatoň, L. Jakubíková, M. Hrnčiarik, L. Koubková, O. Fischer, H. Čoupková, M. Černovská, Z. Dlouhá, J. Krejčí, T. Vlášek, D. Doležal, T. Tůzová, M. Šafanda, K. Hurdálková, M. Bařinová: Vliv klinických parametrů na výsledky léčby erlotinibem ve 2. a 3. linii léčby pacientů bez prokázané EGFR mutace s pokročilým NSCLC	214
J. Havran, J. Lenz, J. Kervitzer: Plicní kapilární hemangiomatóza – velmi vzácná příčina plicní hypertenze: popis případu a přehled literatury	223
E. Králíková: Léčba závislosti na tabáku – priorita pro kuřáky v programu časného zachytu karcinomu plic	229
M. Sova, M. Poruba, P. Jakubec, J. Zatloukal, S. Genzor, K. Urbánek, A. G. Asswad, V. Kolek: Srovnání užití analgetik během léčby iatrogenního pneumotoraxu za použití ambulantního zařízení a hrudního drénu – pilotní studie	234
Ediční plán 2020	239

Rejstřík 79. ročníku

astma 4/119, 4/152	bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) 1/13
astma bronchiale 2/52, 4/134	compliance u astma 4/134
bakteriologická negativita sputa 5/176	CT angiografie 5/189
BAL 5/159	cystická fibróza 3/108
beta blokátory 4/140	časný záchyt rakoviny plic 6/229
bevacizumab 3/88	D-dimery 5/189
biomarkery 3/114, 5/164	délka života s OSA 6/208
blue bloater 4/123	diagnostika IPF 5/164
body mass index 3/108	diagnostika primární ciliární dyskineze 2/62
bronchiektázie 3/108	dlouhodobé trendy CHOPN 2/43

- dýchací svaly 2/52, 2/56
 edukace pacientů s astma 4/134
 EGFR inhibitor 3/79
 eliminace TBC 1/3
 epidemiologická situace TBC v SR 5/184
 epidemiologická situace TBC ve světě 5/184
 epidemiologie intersticiálních plic. procesů 3/96
 ergoterapie 4/143
 erlotinib 6/214
 exacerbace 3/108
 exogenní alergická alveolitida 3/96
 extrakorporální membránová oxygenace 5/195
 farmakoterapie astma 4/119
 farmakoterapie MDR-TB 1/5
 fenotypy CHOPN 4/123
 FEV₁ 4/119
 genetická analýza 2/62
 harmatóm 1/9
 hrudní drén 6/234
 chemoterapie 3/82
 CHOPN 2/39, 2/43, 4/123, 4/129, 4/140
 chronická rejekce 1/13
 chronické srdeční selhání 4/140
 idiopatická plicní fibróza (IPF) 3/96, 5/159
 imatinib 6/223
 imunosenescence 2/69
 imunoterapie 2/69
 infliximab 3/104
 inhalační techniky 4/134
 intersticiální plicní procesy 3/96
 karboplatina 3/88
 karcinom plic 3/79
 kardiovaskulární riziko 1/25
 klinické rizikové faktory 1/17
 komorbidita 3/108
 komorbidita OSA 6/208
 kontrola inhalace 4/152
 kortikosteroidy 2/52
 kouření 6/229
 kvalita života u CHOPN 4/143
 lázeňská léčba 2/56
 léčba maligního mezoteliomu pleury 3/82
 léčba mykobakterií 5/176
 léčba pokročilého NSCLC 3/88
 léčba pozitivním přetlakem 6/208
 léčba TBC 1/17
 léčba závislosti na tabáku 6/229
 low-dose CT 6/229
 lymfangiomiomyomatóza 3/96
 maligní mezoteliom pleury 3/82
 mikrobiální patogeny 3/108
 mortalita na CHOPN 2/43
 multirezistentní tuberkulóza 1/5
 nádorová tetracyklina 2/69
 netuberkulózní mykobakterií 5/176
 nivolumab 2/69, 3/82
 NSCLC 3/79, 3/114, 6/214
 obezita u CHOPN 4/123
 obstrukční spánková apnoe 6/208
 orální vinorelbin 3/88
 overlap syndrom 4/123
 pedometr 4/123
 Pleural Vent™ 6/234
 plicní arteriální hypertenze 6/223
 plicní depozice 4/152
 plicní embolie 5/189
 plicní funkce 3/108
 plicní histiocytóza z langerhansových buněk 3/96
 plicní kapilární hemangiomatóza 6/223
 plicní lobektomie 1/9
 plicní rehabilitace 2/56, 4/119, 4/143
 plicní resekce 5/195
 pneumonektomie 5/195
 pneumotorax 6/234
 pohybové aktivity u pacientů s CHOPN 4/123
 pokročilý nemalobuněčný karcinom plic 3/88
 použití analgetik při pneumotoraxu 6/234
 práškový inhalátor 4/152
 prediktivní faktor NSCLC 6/214
 primární ciliární dyskineze 2/62
 prognostický faktor NSCLC 6/214
 prognóza IPF 5/164
 rakovina plic 6/229
 restriktivní fibrotické změny (RAS) 1/13
 rifampicin rezistentní tuberkulóza 1/5
 rizikové faktory TBC 1/17
 sarkoidóza 3/96, 3/104
 sociodemografické rizikové faktory 1/17
 spánková apnoe 1/25
 steroidně dependentní astma 2/52
 střední destičkový objem 1/25
 studie IMPACT 2/39
 studie NELSON 3/79
 studie TRIBUTE 2/39
 Světový den tuberkulózy 5/184
 symptomy primární ciliární dyskineze 2/62
 syndrom spánkové apnoe 1/25
 šíře distribuce objemu erytrocytů 1/25
 TBC 1/3, 1/5, 1/17, 5/184
 TBC mortalita 1/17
 terapie CHOPN 2/56, 4/143
 terapie sarkoidózy 3/104
 tlakové aerosolové inhalátory 4/134
 tolerance zátěže u CHOPN 2/56, 4/123
 transplantace plic 1/13, 2/39, 6/203, 6/223
 uniportal VATS 1/9
 vazodilatační terapie 6/223
 ventilační parametry u osob s CHOPN 2/56
 vyšší linie léčby NSCLC 6/214
 vývoj úmrtnosti na CHOPN 2/43
 Wellsovo skóre 5/189
 WHO 1/3
 změny v léčbě tuberkulózy 1/5
 Ženevské skóre 5/189