

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

81

4

SRPEN

2021

PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

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



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 4

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

SRPEN 2021
ROČNÍK 81

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. 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 Sova, Ph.D.
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 300,- Kč/12,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Tábořská 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

M. Teřl: Astma a poezie (nikoho nezabije)	139
J. Novosad, I. Krčmová: Přínos vyšetření eozinofilů v periferní krvi (nejen) u astmatu	143
M. Ščurek, B. Jakubíčková, K. Brat, M. Doubková: Biologická léčba bronchiálního astmatu: současný stav a výhled do budoucna	159
J. M. Hartinger, V. Vaněček, T. Slisz, M. Vetchá, M. Teřl: Monoklonální protilátky pro léčbu astmatu v terénu obezity	168
G. Kuriplachová, L. Derňárová, L. Kendrová, A. Hudáková, S. Cibříková, B. Grešš Halász: Dodržiavanie vybraných nefarmakologických postupov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc	175
Výbor ČPFS v roce 2021 vyhlašuje dvě publikační soutěže	183

Contents

M. Teřl: Asthma and poetry (won't kill you)	139
J. Novosad, I. Krčmová: Benefit of the peripheral blood eosinophil count in but not exclusively, asthma management	143
M. Ščurek, B. Jakubíčková, K. Brat, M. Doubková: Biological treatment of bronchial asthma: current status and future prospects	159
J. M. Hartinger, V. Vaněček, T. Slisz, M. Vetchá, M. Teřl: Monoclonal antibodies for treating asthma in obesity	168
G. Kuriplachová, L. Derňárová, L. Kendrová, A. Hudáková, S. Cibříková, B. Grešš Halász: Adherence to selected non-pharmacological interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease	175
Committee of CPPS announces two publication competitions in 2021	183

Astma a poezie (nikoho nezabije)

M. Teřl

Před zhruba 40 lety, kdy jsem nastoupil profesní dráhu pneumologa, reagoval nositel Nobelovy ceny za ekonomii Herbert A. Simon na tehdejší informační situaci varovným mementem:

„Závratný nadbytek informací způsobuje stejně závratný nedostatek toho, čím se informace živí: pozorností. Cena informací klesá, cena pozornosti naopak stoupá.“

Pro nepamětníky: propouštěcí zprávy jsme v 80. letech sepisovali na mechanickém psacím stroji a jejich kopie tvořily lopotným vkládáním ruce špičnicích „kopíráků“, telefonické komunikace mezi lékaři probíhaly prostřednictvím „kolíkové ústředny“, obsluhované různě ochotnými (a zvědavými) spojovatelkami, a zahraniční časopisy, resp. pouze rozmazané xeroxové reprinty anglických článků, jsme získávali s velkými obtížemi, často až pokoutními cestami...

Jak je vše relativní, až paradoxní. Z pohledu dneška jsme měli málo informací, díky tomu jsme jim však mohli věnovat hodně pozornosti.

Bylo by zajímavé a zřejmě i zábavné vidět, jakým komentářem by Herbert A. Simon reagoval na informační tsunami dnešní doby, pokud by se okamžitě nezbláznil z nezměrného přetížení, kterému by byl nečekaně vystaven.

Toto přetížení informacemi (k tomu dodávám: a možnostmi), o kterém se H. A. Simonovi ani nesnilo a ve kterém se různě ne/úspěšně snažíme dnes obstát, se nás permanentně snaží uvrhnout do zajetí – zajetí nedostatkem času.

A protože čas je jednou z nejcennějších deviz našich osobních i profesních životů, budu se jej snažit Vám, čtenářům Studií, co nejvíce ušetřit a snad i zpříjemnit – provést Vás moderní astmatologií s malým množstvím informací – v doprovodu magických zkratk poezie.

Zároveň bych rád získal Vaši pozornost a zájem o přečtení astmatologických článků, které jsou obsahem tohoto čísla. Věřte, že stojí za to a že v kontextu dnešních možností skutečně platí, že „astma je dobrá diagnóza“...

CO JE ASTMA?

Na astma bylo až do první poloviny 20. století nahlíženo jako na záchvatovité onemocnění, jakousi

epilepsii plic, k jejíž léčbě se používaly nejrůznější bronchodilatační mixtury. Přípravu jedné z nich uvádí již v 15. století François Villon v básni o klevetnicích:

„Zpěň vitriol a vápno nehašené,
kus ledku, síry, z arzeniku smrad,
svaž na nit rtuť a smetí rozmělněné,
lůj, smůlu, louh a nezapomeň dát
židovčí moč a pilně zakvedlat.“

Z malomocného opatři si hlen,
žluč z vlků, lišek, jezevců a fen,
s utrejchem svaž to, zalej do aspiku,
aby to bylo hodně ostré jen,
a škvař v tom jazyky svých klevetníků“
aktualizováno:
a k léčbě použij svých astmatiků!

Teprve v 2. polovině 20. století se zásadně mění pohled na astma, přetrvávající dodnes – astma jako chronický zánět průdušek, spojený s bronchiální hyperreaktivitou, manifestující se reverzibilní bronchiální obstrukcí.

ZÁKLADNÍ PILÍŘE LÉČBY

Navzdory poznání, že patofyziologickým podkladem astmatu je zánět, zásadně zvyšující pohotovost k bronchokonstrikci, byly praktické léčebné možnosti do 80. let výrazně limitovány tím, že obě základní skupiny léků – úlevová bronchodilatační a protizánětlivé kortikosteroidy – existovaly pouze v systémové (p. o. či injekční) formě. Nemocní tak byli zatěžováni četnými nežádoucími účinky obou lékových skupin, v případě p. o. bronchodilatancií byl hendikepem i hlemýžďí nástup účinku. Důsledky popisuje Jacques Prévert ve své básni „Píseň hlemýžďů jdoucích na pohřeb“:

„Mrtvému listu na pohřeb
Dva hlemýžďi jdou
Smuteční roušku kolem růžků
Pod černou ulitou
Běda když včas nepřijdou..“

Dvě vpravdě revoluční novinky se do astmatologické praxe začaly dostávat až v 70., resp. 80. letech.

První z nich – zavedení inhalační formy úlevových bronchodilatačních léků pomocí tlakových aerosolů – avizovali ve společné básni „Užívání síly“ surrealisté Paul Eluard, René Char a André Breton:

„Necuchej si tak vlasy
přechází z toho zrak
je tu hned plno dělníků

Necuchej si tak vlasy
nebo ten
který odjíždí na Sever
octne se zklamán na Jihu

Nauč se raději
své vlasy hezky zaplétat
aby se v nich perly
pěkně vyjímaly“

Cherchez la femme... Impuls pro technologický vývoj MDI dala v r. 1955 tehdy 13letá Suisse Maison, dcera prezidenta společnosti vyrábějící vlasové spreje v tlakových nádobách. Poté co se jí ve školní brašně rozbila skleněná nádobka obsahující roztok sympatomimetika (uvolňovaný ručním pumpováním pomocí pryžového balonku, podobně jako donedávna u tonometrů), obrátila se na otce se slovy: „Tati, proč si nemohu svůj sprej stříkat do průdušek tak jako maminka lak na vlasy?“

Druhou revoluční novinkou se stal vývoj inhalačních (= „rozpustných“, resp. lipofilních) forem kortikosteroidů. Z obávaného léku se tak stalo dobrodiní, jak předjímá (možná právě v Mariánských Lázních?) J. W. Goethe ve Faustovi:

„Té síly díl jsem já,
jež, chtíc páchat zlo, vždy dobro vykoná.“

Od té doby je více než 95 % astmatiků ušetřeno nežádoucích účinků systémové kortikoterapie, o kterých pojednával několik desítek století před Cushingem již Ovidius ve svých Proměnách:

„Jakmile suchými rty jsme žíznivě
vsáli ten nápoj (= KS),
ta strašná bohyně se našich vlasů
berlou dotkla...“

Hned pak začnu se ježit strniskem štětín,
ztráceti hlas a chrochtání temné vydávat
namísto slov
a tváří k zemi se chýlit.

Cítím, že mi má ústa již tvrdnou v zahnutý rypák
a ten úd, kterým jsem přijal podaný pohár,
teď šlépěje do půdy vtiskl.“

Kortikosteroidy jsou společně s katecholaminy produkovány v nadledvinách. O tom, že co je v přírodě spojené, není radno násilně rozdělovat, varu-

je v komedii Marné lásky snaha Shakespeare – v jiskrném dialogu Longavilla s Kateřinou:

L: Mně jazyk schází, vy dvojaký máte,
Tak půl mi dejte, prosím nesměle.
K: Cože? – být polovičkou svého ctitele?
L: Bude mi ctí.
K: A pro mě zbude tele?
L: Půlíte slova?
K: Vy snad chcete celé? Když celé tele
Je cti-tele půl, tak celý ctitel mohl by být...vůl.

Až 300 let po Shakespeareovi, na konci 20. století, je odkryta molekulární podstata synergie kortikosteroidů s adrenergiky, umožňující redukci množství inhalačních kortikosteroidů do nízkých, maximálně středních dávek u většiny nemocných. V praxi se v této souvislosti objevuje vrchol farmakoterapie astmatu, tj. (fixní) kombinace IKS/LABA.

Kortikosteroidy jsou společně s katecholaminy produkovány v nadledvinách v reakci na stresy nejrůznějšího druhu. Ve vypjatých situacích příroda mění klasickou aritmetiku z $1 + 1 = 2$ na $1 + 1 = 3$, jak opět věděl již Shakespeare – tentokrát ve Snu noci svatojánské, když popisuje nadšený údiv srn při pohledu na krásného jelena:

„A jedněm byl šesterák, jiným – ač neví se kterak
ze šesteráka nakonec, udělal se sterák ...“

ASTMATOLOGIE DNEŠKA

Zásadní východisko (semi)kauzální farmakoterapie astmatu, tj. efektivní ovlivnění chronického zánehtu inhalačními kortikosteroidy, zůstává více než 40 let neměnné.

Dokonce i u jeho nejllehčích forem, manifestujících se řídkými (méně než $1 \times / \text{týden}$) stavy dušnosti, je dnes apelováno na podávání IKS – nejlépe ve formě on demand podání fixních kombinací IKS/LABA s rychlým nástupem účinku.

Současně se ukazuje, že koncept protizánětlivé farmakoterapie astmatu pravděpodobně dosáhl na přelomu tisíciletí svého stropu. Stále však zůstává procentuálně sice malá (2–5 %), v reálné praxi však významná skupina astmatiků, které popisuje jeden z největších českých imunologů, plzeňský rodák M. Holub, v básni „Syndrom mizející plíce“ takto:

„Každou chvíli lapá po dechu.
Zastavuje se a vadí v provozu.
Davy se valí, reptajíce na valení davů,
ale tento jen lapá po dechu...“

Nenechávejme tyto nemocné s nejtěžšími formami astmatu nadále „lapat po dechu“.

Dnes pro ně máme k dispozici rozšiřující se spektrum principiálně nové, tzv. biologické léčby.

Z pragmatického hlediska postačuje k jejímu zavedení provádět a dokumentovat (!) u každého astmatika dvě cíleně zaměřená vyšetření, která zásadně „usnadní provoz“ lékařů center pro těžké astma:

- **alergologické** vyšetření vždy v rámci iniciální diagnózy a dále při nejasné ztrátě kontroly;
- vyšetření **eozinofilie** periferní krve opět v rámci iniciální diagnózy a dále opakovaně při exacerbacích.

V závěru k astmatologii dneška si dovolím parafrázovat slova žijícího klasika Jiřího Suchého z básně „Píseň o myši a jedu“:

„Laskavě si povšimněte
A říkám vám to předem

Jak si jeden snadno splete
Lásku s prudkým jedem

Ten myš v posledním tažení
Pad na zem zčistajasna
A myši na něj koukaly
A roztouženě šeptaly:
Jak je ta láska krásná
Jak je ta nemoc krásná...”

Jistěže žádná nemoc, ani astma, není krásná...

Avšak v oblouku času, po který v astmatologii pracuji, se v mých očích a v jistém smyslu i v realitě většiny astmatiků – díky možnostem léčby, kterou máme – takovou stala...

Přínos vyšetření eozinofilů v periferní krvi (nejen) u astmatu

J. Novosad, I. Krčmová

Ústav klinické imunologie a alergologie, Hradec Králové;
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

SUMMARY

Benefit of the peripheral blood eosinophil count in but not exclusively, asthma management

Eosinophils, a distinct group of white blood cells, were named by Paul Ehrlich in the late 19th century based on the affinity of their specific granules for the synthetic acidic dye eosin. Since their discovery, their occurrence in the body has been associated with bronchial asthma and helminthiasis. Today, we already know that their deregulated activity, associated with their peripheral blood count above the normal limit, is linked to a number of other diseases, collectively referred to as eosinophilic syndromes, one of them being eosinophilic bronchial asthma. It is estimated that in about half of eosinophilic syndrome cases, the respiratory tract is involved and, conversely, in about half of bronchial asthma cases, eosinophilic inflammation is revealed based on the number of eosinophils in induced sputum. Therefore, the peripheral blood eosinophil count should be an integral part of the basic examination of patients and broad differential diagnosis of lung diseases, including asthma. It should be performed repeatedly, always at the time of diagnosis and, ideally, before the initiation of any anti-inflammatory therapy, as well as during exacerbations of the underlying disease. If pulse systemic corticosteroids have already been administered, the eosinophil count should be performed sufficiently long after their discontinuation. Information about peripheral blood eosinophilia should always be an impetus for a careful examination of the patient in order to confirm or rule out its primary or secondary causes as well as possible organ involvement associated with eosinophilia. In bronchial asthma, confirming the high eosinophil count is crucial not only for classification of the inflammatory phenotype of asthma, but also for other possible therapeutic steps, including biological treatment for severe asthma.

Keywords: eosinophils, eosinophilic syndrome, hypereosinophilia, eosinopenia, bronchial asthma

SOUHRN

Eozinofily byly jako unikátní skupina bílých krvinek poprvé pojmenovány na konci 19. století Paulem Ehrlichem podle afinity jejich specifických granulí ke kyselému syntetickému barvivu eozinu. Od doby svého objevu byl jejich výskyt v organismu spojován s bronchiálním astmatem a helmintózami. V dnešní době již víme, že jejich deregulovaná aktivita, spojená se zvýšením jejich počtu v periferní krvi nad normální hodnotu, je spojena s celou řadou dalších onemocnění, která se souhrnně označují jako eozinofilní syndromy. Eozinofilní typ astmatu je jedním z nich. Předpokládá se, že asi polovina eozinofilních syndromů postihuje respirační trakt a obráceně, asi polovina bronchiálních astmat vykazuje známky ryze eozinofilního zánětu dle počtu eozinofilů v indukovaném sputu. Vyšetření eozinofilů v periferní krvi by tak mělo být nedílnou součástí základního vyšetření pacientů v rámci široké diferenciální diagnostiky plicních nemocí, včetně astmatu. Mělo by být prováděno opakovaně, vždy v době diagnózy a ideálně před nasazením jakékoli protizánětlivé terapie a dále při exacerbacích základní choroby. Pokud již byly nasazeny pulzní systémové kortikosteroidy, mělo by být následné vyšetření eozinofilů provedeno s dostatečným časovým odstupem po jejich vysazení. Informace o eozinofilii periferní krve by měla být vždy impulzem k pečlivému vyšetření nemocného s cílem prokázat či vyloučit její primární, resp. sekundární příčinu a dále případné orgánové postižení s eozinofilií spojené. V případě bronchiálního astmatu je průkaz zvýšení počtu eozinofilů klíčový nejen pro klasifikaci zánětlivého fenotypu astmatu, ale i pro další možné léčebné kroky, mezi něž se u těžkých astmat řadí i biologická léčba.

Klíčová slova: eozinofily, eozinofilní syndromy, hypereozinofilie, eozinopenie, asthma bronchiale

ÚVOD

Existence eozinofilů byla obrazově dokumentována již v první polovině 19. století, např. v učebnici patologie Gottlieba Glugeho z roku 1843. Samotný termín „eozinofily“ byl však poprvé použit až Paullem Ehrlichem na konci 19. století (1878) a již v té době byla jejich existence spojována s bronchiálním astmatem, u něhož byl jejich výskyt opakovaně dokumentován. V průběhu 20. století prodělávaly představy o roli eozinofilů v organismu značné turbulence. Zatímco v průběhu 70.–80. let 20. století byly vnímány jako regulační elementy, které utlumují prozánětlivou aktivitu mediátorů uvolňovaných mastocyty, později v 80.–90. letech začaly být považovány za terminální efektorové buňky imunopatologického zánětu, způsobující tkáňové poškození. Jejich přítomnost byla dále tradičně spojována zejména s obranyschopností proti helmintárním infekcím a s patogenezí alergií. Od počátku 21. století došlo k dalšímu enormnímu nárůstu množství poznatků o jejich funkci, zejména v souvislosti s vývojem nových léčiv, která dokázala selektivním způsobem inhibovat jejich vývoj a uvolnění z kostní dřeně. Eozinofily se tak znovu staly těžištěm zájmu mnoha výzkumníků. V dnešní době převládá názor, že podobně jako u dalších leukocytů (např. u makrofágů či lymfocytů) i eozinofily tvoří funkčně odlišné subpopulace, které se liší aktivitou a cytokinovou produkcí. V následujících odstavcích se pokusíme shrnout některé základní poznatky týkající se eozinofilů a jejich vyšetřování, které formují náš současný názor na tuto fascinující skupinu bílých krvinek.

1 KRÁTCE O EOZINOFILÍCH

Co jsme tedy o eozinofilech zjistili za posledních více než 100 let? Tyto buňky vznikají za normálních okolností v kostní dřeni dělením pluripotentní kmenové buňky přes multipotentní progenitory, společné myeloidní progenitory až do stadia progenitoru pro monocyty a granulocyty, který je považován za poslední společné vývojové stadium všech monocytů a granulocytů (včetně eozinofilů, basofilů a mastocytů). Následně dochází k fenotypové diferenciaci směrem k zadanému eozinofilnímu progenitoru (EoP, eozinofilní promyelocyt, myelocyt a metamyelocyt), respektive ke společnému progenitoru pro mastocyty a basofily, který následně dává vzniknout basofilním progenitorům (BaP) a mastocytárním progenitorům (MCp).

Na jejich vyžrávání v kostní dřeni mají vliv tři hlavní cytokiny – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy (GM-CSF), interleukin 3 (IL-3), a zejména pak interleukin 5 (IL-5)[1]. A právě ten třetí v pořadí se ukázal být klíčovým, protože působí nejen jako růstový faktor, ale iniciuje i uvolnění zralých buněk z kostní dřeně a zvyšuje jejich přežívání v periferních tkáních. Není proto

divu, že se stal terčem pro výzkum a vývoj hned několika biologických preparátů, cílených na tuto populaci bílých krvinek.

Jak se však později ukázalo, kostní dřeň mohou opouštět i nezralé progenitory eozinofilů a infiltrovat okolní tkáň (zejména v průběhu zánětlivé reakce organismu), a dávat tak prostor „*in-situ* eozinofilopoéze“, která byla mj. popsána i v sliznici dýchacích cest [2].

Po opuštění kostní dřeně je pobyt eozinofilů v periferní krvi jen relativně krátký (dle různých zdrojů cca 8–18 hodin), podle funkčních modelů je jejich krevní biologický poločas dokonce jen 3 hodiny. Cirkulující krev je pro tyto buňky na rozdíl od neutrofilů tedy pouze transportním médiem [1], jen zřídka zde dochází ke změně jejich funkčního stavu a během cca 24 hodin dosahují svého maxima výskytu v periferní tkáni (např. v plicích po stimulaci alergenem), kde následně setrvávají asi 8 dní [3]. U eozinofilů v periferní krvi byla navíc prokázána poměrně vysoká intraindividuální cirkadiální variabilita, velmi pravděpodobně související se sérovou koncentrací kortizolu [4]. Endogenní produkce glukokortikoidů je tak zjevně jedním z nejdůležitějších fyziologických regulačních mechanismů ovlivňujících vznik, aktivitu, migraci a přežívání eozinofilů, což je patrné zejména při všech stavech se zvýšenou kortisolémií, např. v akutních fázích virových a bakteriálních infekcí. Naopak perzistující eozinofilie u febrilních stavů je proto vždy suspektní z insuficience kůry nadledvin.

Hlavní a určující část svého života pak tráví v periferních tkáních (kde se vyskytuje většina eozinofilů i za fyziologických okolností). Tam jsou přitahovány chemotaktickými faktory, jako jsou eotaxin 1, 2 a 3 [5], či chemokin RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted), zejména v průběhu zánětlivé reakce organismu, a jejich přítomnost je proto v těchto případech spojována s orgánovým poškozením.

Jak se v posledních letech ukázalo, v řadě tkání a orgánů (např. thymus, slezina, lymfatické uzliny, kostní dřeň, děloha, mléčné žlázy, tuková tkáň nebo gastrointestinální trakt) se eozinofily vyskytují zcela fyziologicky a jejich přítomnost není spojena s žádnou definovanou patologií [6,7], přestože dochází i k jejich aktivaci a degranulaci [8]. Tyto eozinofily začaly být proto označovány jako tzv. homeostatické eozinofily – hEos, popř. rezidenční eozinofily – rEos, a vyznačují se specifickým funkčním fenotypem a pravděpodobně i odlišnou senzitivitou ke stimulaci prostřednictvím IL-5 [9]. Předpokládá se, že přispívají k regeneraci, remodelaci a udržení tkáňové homeostázy, což již bylo experimentálně v řadě situací prokázáno [10,11], včetně plicní tkáně [12].

Oproti tomu zánětlivé eozinofily (iEos), jejichž primární úloha spočívá zřejmě v antiinfekční a protinádorové imunitě, vynikají vyvinutým destruktivním potenciálem, který v případě abnormální aktivity indukuje řadu tkáňových patologií [9,13,14].

Je jistě užitečné zmínit, že za výsledným charakterem poškození orgánů u onemocnění spojených s eozinofilní tkáňovou infiltrací (jakým je např. i eozinofilní astma) stojí patrně deregulace obou subsetů, tedy jak hEos/rEos, tak iEos. Oba se totiž mohou některými svými produkty rozdílně zapojit v klíčových histopatologických procesech, kterými jsou vznik trombů, nekrózy a tkáňové fibrózy.

Doposud není jasné, zda k diferenciaci eozinofilů směrem k příslušným funkčním subsetům dochází ještě před vstupem do periferních tkání, anebo až poté. Podle některých pozorování se předpokládá, že se eozinofilní progenitory (buď ještě v kostní dřeni, nebo po osídlení cílových tkáňových struktur) nejprve diferencují do tzv. „steady state eozinofilů“ (fenotypově se blížíci residenčním /rEos/ či homeostatickým /hEos/ eozinofilům). Tyto následně mohou získat fenotyp „eozinofilů typu 1“ (eozinofilů, jejichž aktivita je spojená s cytokinovým spektrem typu 1, např. interferonem gama – IFN γ), rovněž se fenotypově podobají hEos/rEos a dominantně interagují s fibroblasty v plicním intersticiu a podporují fibroprodukcii a novotvorbu extracelulární matrice nebo „eozinofilů typu 2“ (prozánětlivé iEos eozinofily, které převážně ovlivňují chování epiteliálních buněk, aktivita je spojena např. s interleukiny 4, 5 a 13). Je pravděpodobné, že i některé terminálně vyvinuté eozinofily typu 1 se mohou diferencovat na eozinofily typu 2 a přesouvat se směrem k sliznici dýchacích cest [15]. Tento fenomén transdiferenciace se netýká pouze změn zmíněného funkčního fenotypu eozinofilů, ale může být v širším kontextu ve tkáních reprezentován např. i přítomností eozinofilů s povrchovými znaky neutrofilní linie a obráceně [16]. V souvislosti s možnými přestavbovými změnami je dále vhodné zmínit, že za jistých okolností (pod vlivem cytokinů, např. IL-4 a IL-13 či růstových faktorů, např. transformujícího růstového faktoru γ – TGF či růstového faktoru pro fibroblasty – FGF) může docházet dokonce k reverzibilní transici terminálně vyvinutých epiteliálních buněk na buňky mezenchymální (fibroblasty či myofibroblasty) – tzv. epiteliálně-mezenchymální, resp. mezenchymálně-epiteliální transice [17].

Populace regulačních eozinofilů byla detekována i v dýchacích cestách a v plicní tkáni jak u myší, tak u lidí. Předpokládá se, že u myší jejich počet v plicní tkáni dokonce až 2x převyšuje množství v celé periferní krvi. V plicích však nejsou přítomny od narození, do této cílové tkáně se dostávají až po porodu a dosahují svého maxima cca za 7 dní. Z praktického hlediska je dále vhodné zmínit, že rEos na rozdíl od klasických prozánětlivě působících iEos obsazují velmi pravděpodobně jiné partie plicní tkáně. Zatímco iEos se vyskytují převážně ve sliznici dýchacích cest, rEos jsou lokalizovány dominantně v plicním parenchymu. Tento fakt je třeba brát v potaz při interpretaci nálezů výskytu eozinofilů z materiálů zaměřených právě na oblast dýchacích cest (biopsie, indukované sputum) [12].

Závěrem je vhodné poznamenat, že i přes informace o specifických fenotypových charakteristikách jednotlivých subsetů eozinofilů, které umožňují jejich identifikaci pomocí průtokové cytometrie (např. kombinace povrchových znaků pro rEos: ϕ Siglec-8+CD62L+IL-3R^{low}, resp. ϕ pro iEos Siglec-8+CD62L^{low}IL-3R^{high} dle Mesnilové [12]), je jejich praktická identifikace v periferní krvi technicky svízelná vzhledem k vysoké míře autofluorescence.

2 VYŠETŘENÍ EOZINOFILŮ V RÁMCI ŠIRŠÍ DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2.1 NORMÁLNÍ POČTY EOZINOFILŮ A PŘÍČINY A NÁSLEDKY JEJICH ZVÝŠENÍ

I přes velmi dlouhou dobu znalosti existence této buněčné populace a bohatou tradici jejich vyšetřování jak u astmatiků, tak u řady dalších patologických stavů, dodnes přetrvávají polemiky o tom, kolik eozinofilů v periferní krvi je normální nález. Světová zdravotnická organizace (WHO) ve svých doporučeních poněkud nejednoznačně definuje eozinofilii jako zvýšení eozinofilů v periferní krvi nad horní hranici normality, která odpovídá 3–5 % relativního počtu ze všech leukocytů s korespondujícím absolutním počtem 300–500/ μ l krve (absolutní počty eozinofilů – AEC jsou pro definici eozinofilie upřednostňovány).

Nesoulad mezi širokou mezí normality počtů eozinofilů a prokazatelně klinicky relevantními počty, které mohou být již spojeny s patologií, např. v dýchacích cestách astmatiků (nejčastěji již v intervalu 150–400 eozinofilů/ μ l) logicky inicioval snahy o:

- 1) přesnější definici „normality“ a „patologie“ počtů eozinofilů,
- 2) definici kofaktorů, které mohou měřené počty eozinofilů ovlivnit,
- 3) definici vztahu mezi výší a) eozinofilie či b) eozinopenie periferní krve a jejími následky v podobě orgánového poškození.

Na první dvě ze zmíněných otázek se snažila nalézt odpověď rozsáhlá epidemiologická studie LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy, ClinicalTrials.gov; NCT01727518), která prokázala, že:

- 1) V obecné populaci je geometrický průměr počtů eozinofilů 128 buněk/ μ l (75. percentil 210/ μ l). Pokud byly hodnoceny pouze diferenciatní krevní obrazy vyšetřených osob, které netrpěly alergií, astmatem, nekouřily a netrpěly chronickou obstrukční chorobou plicní, byly mediány měřených počtů eozinofilů, např. ve věkovém intervalu 18–40 let pouze 100/ μ l u žen a 110/ μ l u mužů (95. percentil u mužů 330/ μ l a u žen 300/ μ l, horní hranice 95%CI se pohybuje maximálně kolem 120 eozinofilů/ μ l) [18]. Histogram

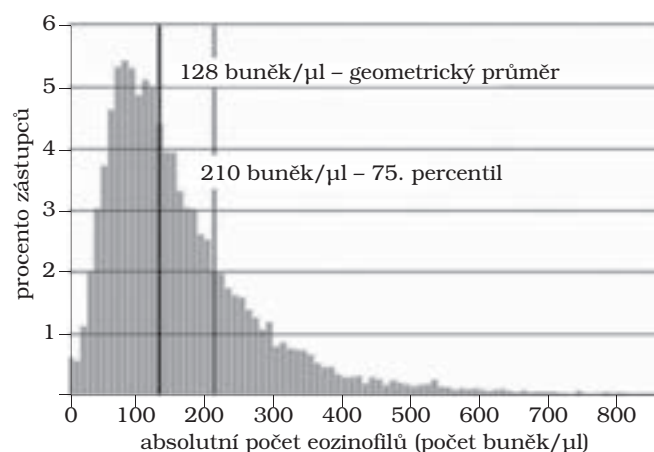
rozložení četnosti počtů eozinofilů v obecné populaci je znázorněn na obrázku 1.

- 2) Mezi nejčastějšími faktory zvyšujícími hodnoty eozinofilů v periferní krvi u jinak domněle zdravé populace jsou věk pod 18 let, astma, kouření, atopická reaktivita (pozitivita v prick testech), CHOPN, metabolický syndrom, mužské pohlaví a obezita [18].

Na třetí zmíněnou otázku odpověděla další rozsáhlá observační studie z Kodaně, která poukázala na to, že:

- 3a) Jakékoli zvýšení počtů eozinofilů nad jejich medián (160 buněk/ μ l) téměř lineárně zvyšuje i tzv. poměr šancí (odds-ratio, OR) vzniku např. kožního nebo plicního postižení, a to až do hodnoty 1 000/ μ l, kdy tato hodnota dosahuje plateau a více už neroste [19].
- 3b) Za zmínku jistě stojí i pozorovaný fenomén „hormeze“ (vzhled křivky závislosti OR na eozinofilii tvaru „U“), naznačující nárůst rizika orgánového postižení i při poklesu eozinofilů pod medián. Autoři tento efekt spojují mj. i s možností „falešné“ eozinopenie vzniklé v souvislosti v době vyšetření s již probíhajícím subklinickým onemocněním, spojeným s jejich depozicí v periferních tkáních (což přirovnávají ke stavu extravazace neutrofilů při infekci) [19]. Pro zajímavost, stejná výzkumná skupina provedla již v minulosti analogickou analýzu vztahu mezi počty eozinofilů v periferní krvi a výskytem hematologických malignit a zaznamenala podobný vztah (křivka tvaru „U“). Při bližší analýze se však ukázalo, že u pacientů s nízkými eozinofily byl zaznamenán vyšší výskyt akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu. Eozinopenie byla proto dávána do možné souvislosti s preklinickou fází rozvoje myeloproliferace, která sama o sobě omezuje vyžrávání granulocytů, vč. eozinofilů [20].

Obrázek 1: Normální počty eozinofilů [18]



V rámci diskuzí o klinickém významu vyšetření počtu eozinofilů v periferní krvi je jistě užitečné zdůraznit fakt, že (jak již bylo zmíněno výše) periferní krev vlastně nepředstavuje nic jiného než jejich transportní médium, v němž nestráví více než 5–10 % času celé své existence a jen obtížně můžeme odhadovat, jaký bude jejich další osud v místech, kam jsou chemotakticky přitahovány. Na druhou stranu jsou však v této fázi svého životního cyklu nejsnadněji dosažitelné i vyšetřitelné a zcela nepopíratelně je znalost jejich počtu významnou charakteristikou.

2.2 EOZINOFILNÍ SYNDROMY

Pokud se nám podaří správně definovat normální počty eozinofilů v periferní krvi u jednotlivých populací našich nemocných, potom můžeme relevantně posuzovat i situace, při nichž dochází k jejich zmnožení, čili k eozinofilii periferní krve či eozinofilii tkáňové.

Jak již bylo zmíněno, jako eozinofilie je doposud popisován stav, kdy absolutní počet eozinofilů v periferní krvi překročí hodnotu 350–500/ μ l (popř. 3–5 %), a to bez ohledu na pohlaví či etnicitu. Podle míry zvýšení je dále eozinofilie označována jako mírná (do 1 500/ μ l), středně závažná (do 5 000/ μ l) a závažná (nad 5 000/ μ l) [21]. Je-li jejich počet vyšší než 1 500/ μ l, hovoříme o tzv. hypereozinofilii (HE) [21,22]. Jako hypereozinofilní syndrom (HES) je zpravidla označován stav, kdy je v periferní krvi více než 1 500 eozinofilů v μ l po dobu minimálně 6 měsíců a zároveň bylo prokázáno i orgánové postižení [23].

Neexistují přesná epidemiologická data o výskytu výše zmiňovaných poruch, nicméně předpokládá se, že eozinofilie (> 500 eozinofilů/ μ l) se vyskytuje až u 4 % vyšetřených vzorků krve [20]. Hypereozinofilie s postižením tkání (HES) je jevem daleko vzácnějším, s odhadovanou incidencí cca 0,036 nových případů na 100 000 obyvatel [24].

Kromě vyšetření počtů eozinofilů v periferní krvi je možné je detekovat i v dalších materiálech. Jejich normální počty např. v kostní dřeni se pohybují mezi 1–8 % a v plicní tkáni představují eozinofily za normálních okolností asi 5 % ze všech myeloidních buněk [9]. V souvislosti s plicní patologií je však vhodné zmínit možné definice eozinofilie dle vyšetření histologie dýchacích cest (zpravidla > 20 eozinofilů/ mm^2 , mezi-kvartilové rozpětí 16–31) [25], cytologie indukovaného sputa (zpravidla \geq 2–3 %) [26,27], či tekutiny bronchoalveolární laváže (BALF, zpravidla > 0,5 % [28] nebo > 2 % (geometrický průměr normy 0,2 %) [29]).

Eozinofilie periferní krve (respektive hypereozinofilie – HE či hypereozinofilní syndrom – HES, jsou-li naplněna diagnostická kritéria) může vzniknout buď sekundárně (reaktivně, při jiné chorobě zvyšující aktivitu a počty eozinofilů zpravidla prostřednictvím nadměrné produkce IL-5, ale i IL-3

Obrázek 2: Rozdělení (hyper)eozinofilních syndromů [21,23,30]

(Hyper)eozinofilní syndrom HES (= hypereozinofilie > 6 měsíců + orgánové postižení)				
primární			sekundární	
HE _N	HE _{FA}	HE _{US}	HE _R	
FIP1L1-PDGFRα / PDGFRβ	?	IHES	alergie	
FGFR1			plicní choroby	
CEL			polékové reakce	
aCML-Eo			infekce	
CMML-Eo			choroby GIT	
AML-Eo			vaskulitidy	
systémová mastocytóza			revmatické choroby	
			imunodeficity	
			kožní choroby	
			malignity	
			rejekce po transplantaci	

a GM-CSF (označuje se HE_R), nebo primárně na podkladě klonální expanze eozinofilů (klonální neoplazie kostní dřeně, HE_N). Zvláštními a rovněž velmi vzácnými formami primárních eozinofilí jsou jednak familiární formy hypereozinofilie (HE_{FA}) a idiopatické eozinofilie, označované rovněž hypereozinofilie nejasného významu (HE_{US}) (viz obrázek 2) [30]. Závažnost eozinofilie a délka jejího trvání do jisté míry souvisí s příčinou, která ji vyvolává, přičemž lze velmi zjednodušeně říci, že čím závažnější je vzestup eozinofilů, tím větší je pravděpodobnost, že její etiologie je primární [31].

Jak již bylo zmíněno výše, příčina vzniku vzácnější, primární, neoplastické eozinofilie spočívá v maligní transformaci progenitorů eozinofilů. Jejich diagnostika vyžaduje vyšetření kostní dřeně cytologicky, imunofenotypizačně a cytogeneticky. Do této široké skupiny onemocnění se řadí např.: myeloproliferativní stavy s přestavbou genu pro receptor růstového faktoru odvozeného od destiček (FIP1L1-PDGFRα a PDGFRβ) nebo genu pro receptor růstového faktoru fibroblastů (FGFR1), chronická eozinofilní leukémie (CEL), atypická myeloidní leukémie s eozinofilii (aCML-Eo), chronická myelomonocytární leukémie s eozinofilii (CMML-Eo), akutní myeloidní leukémie s eozinofilii (AML-Eo) či systémová mastocytóza (výčet není vyčerpávající) [32].

Daleko častější jsou situace, kdy k nárůstu eozinofilů v periferní krvi dochází ze sekundárních příčin při jiné patologii, jako je tomu zvláště u „klasických“ atopických alergických onemocnění (viz atopický pochod, tedy u potravinové alergie, atopické dermatitidy, rhinitidy a alergického bronchiálního astmatu) či u zvláštních alergických stavů, jakými je např. ABPA (alergická bronchopulmo-

nární aspergilóza). Příčinou sekundární eozinofilie však mohou být i další patologické stavy, jakými jsou např. kožní nealergické choroby (eozinofilní celulitida – Wellsův syndrom, svrab, Gleichův syndrom) či řada plicních onemocnění (akutní či chronická eozinofilní pneumonie, Löfflerův syndrom či sarkoidóza). Mohou se dále vyskytnout v rámci polékových reakcí (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), jako komplikace infekcí (zejména parazitárních, mykotických, HIV), při gastrointestinálních onemocněních (eozinofilní ezofagitida, chronická pankreatitida či např. celiakie), u vaskulitid (polyarteritis nodoza nebo EGPA – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, dříve syndrom Churga-Straussové), revmatických chorob (např. systémový lupus či revmatoidní artritidy, syndrom eozinofilie-myalgie (EMS)), imunodeficitů (hyper-IgE syndrom, Omennův syndrom), sekundárně u jiných maligních onemocnění (zejména u lymfomů či některých solidních tumorů) nebo v rámci chronické reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) [23].

Diagnóza idiopatické eozinofilie či eozinofilie nejasného významu je uzavřena za předpokladu, že jsou vyloučeny všechny sekundární a neoplastické eozinofilie [32]. Přehledně eozinofilní syndromy na obrázku 2.

2.3 PŘÍSTUP K PACIENTOVÍ S EOZINOFILIÍ

Prvořadým úkolem diferenciálně diagnostických postupů při zjištění eozinofilie periferní krve je pátrání po příčinách (Jedná se o eozinofilii sekundární nebo primární?) a následcích eozinofilie (Je

přítomno orgánové postižení? Pokud ano, jaké a v jakém rozsahu?). Následovat by samozřejmě měla léčba příčiny eozinofilie (je-li sekundární, popř. léčba myelogenní neoplazie u primárních eozinofilii) a zároveň monitorace rizikových orgánových soustav, které bývají dlouhodobou eozinofilii nejvíce postiženy (viz obrázek 3) [23,33].

Mezi nejčastější příčiny sekundární eozinofilie (resp. hypereozinofilie) patří choroby pojivové tkáně, parazitární/helmintární infekce, imunodeficity, malignity, alergické choroby (včetně alergického astmatu) a další (jako např. Addisonova choroba či jaterní cirhóza). Zjednodušený diferenciálně diagnostický algoritmus a vhodná rozšiřující vyšetření jsou znázorněny na obrázcích 4 a 5, dále na obr. 2 seznam nejčastějších příčin sekundárních hypereozinofilních syndromů.

Výše eozinofilie může být velmi užitečnou informací pro identifikaci příčiny eozinofilie, různé choroby bývají zpravidla asociovány s odlišnými absolutními počty eozinofilů v periferní krvi, viz obrázek 6.

Z tohoto úhlu pohledu lze bronchiální astma spojené s eozinofilním zánětem dýchacích cest považovat za konkrétní eozinofilní syndrom (spíše méně frekventně spojený s hypereozinofilii periferní krve). Zároveň je však třeba upozornit, že ne každá eozinofilie je spojena s bronchiálním astmatem (jen necelých 50 % eozinofilních syndromů zanechá své stopy v plicní tkáni či dýchacích cestách a řada z těchto stavů nemá projevy bronchiálního astmatu [34]), a naopak zdaleka ne každé bronchiální astma se projevuje jako eozinofilní syndrom (předpokládá se, že bronchiálních astmat, která mají prokazatelně eozinofilní zánětlivý fenotyp (hodnoceno zpravidla dle eozinofilie sputa), je něco málo přes 40 % (u těžkých astmatiků až 55 % [35]), a toto čís-

lo může být dále modifikováno fenotypovými přesmyky, vzniklými spontánně či vlivem léčby) [36].

K odlišným frekvencím navíc dojdeme, pokud budeme hodnotit eozinofilní typ zánětu u astmatu dle počtů eozinofilů v periferní krvi. Jak všichni víme, v dnešní době se pro eozinofilní zánětlivý endotyp používá označení „type 2- high“, který je možné dále dělit na endotyp eozinofilní s převahou alergické reaktivity (eozinofilní alergické astma – „Th2-high“) a na endotyp eozinofilní nealergický (eozinofilní nealergické astma „ILC-2 high“). V této souvislosti je vhodné připomenout, že zejména u eozinofilních alergických astmat (Th2-high) často dochází k rychlé normalizaci počtů eozinofilů v periferní krvi a velmi pravděpodobně i ve tkáních po nasazení léčby (i jen inhalačními) kortikoidy. Navíc, ani v tomto případě nepanuje jednota v prahových hodnotách (viz obrázek 7). V neposlední řadě, přítomnost bronchiálního astmatu nevylučuje možnost souběhu s dalšími diagnózami, které počty eozinofilů mohou rovněž ovlivňovat. Zejména u těžkých astmatiků s vysokými počty eozinofilů v periferní krvi by proto diferenciálně diagnostická rozvaha měla být co možná nejkomplexnější [37–39].

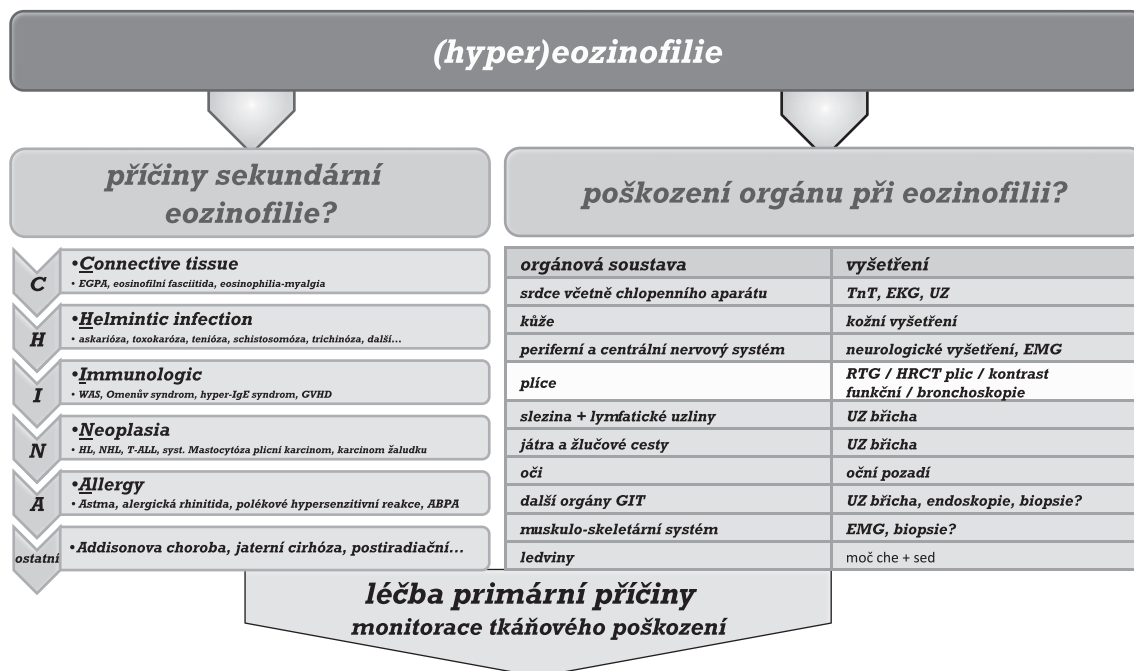
Do budoucna proto bude nezbytné zodpovědět ještě řadu otázek týkajících se biologie eozinofilů ve zdraví a v nemoci, jako např.:

- 1) Liší se morfologické a funkční charakteristiky eozinofilů a jejich zastoupení u nemocných s různými klinickými formami eozinofilních syndromů, vč. astmatu, v různých biologických materiálech?
- 2) Je možné tyto rozdíly identifikovat a získané informace smysluplně použít pro predikci rizika orgánového postižení či efektu biologika?

Obrázek 3: Četnosti orgánového postižení při (hyper)eozinofilii [23,33]

<i>orgánová soustava</i>	<i>pravděpodobnost postižení</i>
<i>srdce včetně chlopenního aparátu</i>	58 %
<i>kůže</i>	56 %
<i>periferní a centrální nervový systém</i>	54 %
<i>plíce</i>	49 %
<i>slezina + lymfatické uzliny</i>	43 %
<i>játra a žlučové cesty</i>	30 %
<i>oči</i>	23 %
<i>další orgány GIT</i>	23 %
<i>muskulo-skeletární systém</i>	?
<i>ledviny</i>	?

Obrázek 4: Diferenciálně diagnostický algoritmus při vyšetření pacienta s eozinofilií. (Krok 1 – identifikace příčiny a orgánových postižení sekundární eozinofilie) [21–23]



- 3) Dochází k funkčním změnám eozinofilů již při jejich maturaci v kostní dřeni, při cirkulaci v periferní krvi, nebo až v cílové tkáni? Za jakých okolností?
- 4) Jaká je farmakokinetika antieozinofilních biologik v dýchacích cestách zejména u nemocných, u nichž dochází k selhání terapie? Nebylo by vhodné u některých těchto nemocných upravit dávkovací schéma?

2.4 EOZINOPENIE

Na rozdíl od relativně velmi četných stavů se zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi či ve tkáních, které jsou spojeny se zjevnými zdravotními potížemi, situace, kdy dochází k jejich poklesu či dokonce vymizení, jsou daleko vzácnější, a navíc pravděpodobně bez jasného klinického korelátu. V roce 1987 byla v Pittsburghu provedena rozsáhlá analýza hematologických nálezů u 24 300 hospitalizovaných pacientů s normálními počty leukocytů. Vyloučení byli všichni pacienti, kteří podstoupili chemoterapii pro nádorové onemocnění. Eozinopenie (zde definována jako absence eozinofilů v diferenciálním krevním rozpočtu) byla prokázána u 24 pacientů, přičemž 20 z nich užívalo kortikoidy, zbylí 4 trpěli širokou paletou onemocnění s různě rozsáhlou medikací. Z těchto čtyř pacientů tři užívali kortikoidy v minulosti. Z celkového počtu tak zbyl

jeden pacient, u něhož se nedala eozinopenie vysvětlit kortikoidní terapií, nicméně jednalo se o nemocného s těžkou depresí a terapií imipraminem [40].

Situace, při kterých je snížena hladina eozinofilů v periferní krvi, jsou většinou popisovány pouze jako kazuistiky, nicméně mají několik opakujících se komorbidit. Tito pacienti mohou trpět thymomem, dysgamaglobulinémií, eozinopenií spojenou s basopenií a překvapivě i alergií [41]. Např. v roce 1962 byl popsán případ pacientky bez eozinofilů jak v periferní krvi, tak v indukovaném sputu při normálním počtu leukocytů, která zároveň trpěla těžkým astmatem [42]. Byl popsán i případ 45-leté pacientky s 25letou anamnézou recidivující urtikárie a rhinitidy bez detekovatelných eozinofilů jak v periferní krvi, tak ve stěrech z nosní sliznice při exacerbaci potíží, či v kostní dřeni [43].

Kromě výše zmíněných spíše ojedinělých klinických případů absence eozinofilů, která pravděpodobně nepřímo souvisela (nebo spíše koincidovala) s jinou patologií, máme k dispozici i data získaná z analýz zvířecích modelů s arteficiálně navozenými eozinopeniemi buď s využitím antieozinofilního séra, či monoklonálních protilátek namířených proti IL-5. Obecně lze říci, že laboratorní zvířata postrádající eozinofily buď netrpěla žádnou specifickou patologií [44], vykazovala větší vnímavost k helminátní infekci [45], či naopak u nich bylo přežívání parazitů omezeno [46] a eozinofilie v těchto případech

mohla být parazitem paradoxně zneužívána jako „kamoufláž“, zneužívající funkce eozinofilů k vytvoření vhodných podmínek pro vlastní přežívání. Podobně divergentní data existují i v případě hypotetického efektu eozinopenie na karcinogenezi. Byl prokázán příznivý [47] i negativní [48] dopad chybění eozinofilů na nádorová onemocnění. Velmi pravděpodobně proto bude role eozinofilů záviset na konkrétním nádorovém mikroprostředí [49]. V současné době je vedena mj. i diskuze o vztahu mezi eozinofilii, nežádoucími imunitními reakcemi (irAE), rozvíjejícími se v průběhu biologické terapie nádorů pomocí tzv. check-point inhibitorů (monoklonální protilátky namířené proti T-lymfocytárnímu antigenu CTLA-4 nebo receptoru indukujícímu programovanou buněčnou smrt – PD-1), a léčebným efektem [50]. Některé práce poukazují na to, že pacienti s periferní eozinofií snáze podléhají irAE při léčbě těmito biologiky, ale zároveň mají i vyšší tendenci k dosažení lepšího terapeutického efektu. Tento vztah byl popsán mj. i u nemocných trpících nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) [51] nebo maligním melanomem [52].

V poslední době se začínají množit informace o významu eozinofilů pro regenerační potenciál některých orgánových systémů, který může být jejich absencí pravděpodobně ovlivněn. Popsána byla například jejich úloha v prevenci ischemicko – reperfučního poškození transplantovaných jater [53], nebo potenciální přínos pro fázi hojení myokardu po proběhlém ischemickém infarktu [11].

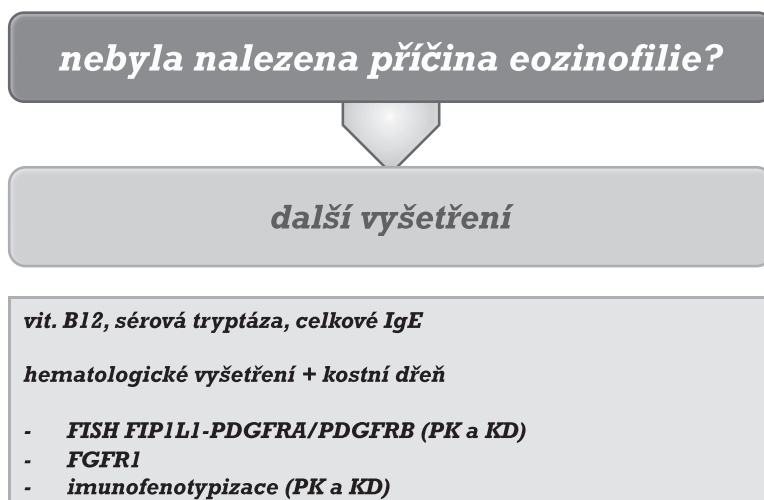
Připomeňme dále, že eozinopenie může být pravděpodobně negativní prognostický parametr pro predikci zvýšené morbidita a mortality u pacientů s CHOPN [54,55]. Zajímavostí je, že eozinopenie (absolutní počet eozinofilů $< 100/\mu\text{l}$) jako jednodu-

chý pomocný diagnostický marker, např. pro aktivní onemocnění covid-19 [56], a pravděpodobně může nepřímo vypovídat i o horší prognóze této choroby [57].

Nepřímé informace o zdravotních dopadech deplece eozinofilů můžeme získat i analýzou klinických dat pacientů léčených preparáty snižujícími jejich počty. Asi nejvíce zkušeností máme s používáním glukokortikoidů, které působí na eozinofily neselektivně, zejména inhibicí aktivity prozánětlivých cytokinů včetně IL-5, čímž omezují jejich přežívání [58]. Zdravotní konsekvence indukovaného poklesu eozinofilů však jsou maskovány příznaky základní choroby, která si jejich podání vyžádala, stejně tak jako vedlejšími farmakologickými účinky samotné kortikoterapie.

Podobné závěry je možné odvodit i z výsledků kontrolovaných studií s monoklonálními protilátkami namířenými proti IL-5 či IL-5R [41]. Přísněji jsou v této souvislosti hodnoceny možné nežádoucí účinky monoklonální protilátky proti IL-5R (benralizumab) vzhledem k dokladovanému rychlému deplečnímu účinku na eozinofily, nebyla zde však doposud popsána žádná specifická porucha [59]. Registrační studie fáze III (SIROCCO, CALIMA a ZONDA) byly extendovány na celkem dvouleté sledovací období v open-label postregistrační studii (BORA, $n = 1\,576$, doba sledování 56 týdnů pro dospělé a 108 týdnů pro adolescenty, následovalo po 28–56 týdnech sledování v rámci registračních studií, max. doba léčby 164 týdnů), v níž bylo prokázáno zhruba stejné proporcionální zastoupení nežádoucích událostí, vč. závažných, pouze 8 pacientů muselo z důvodu nežádoucích reakce léčbu přerušit. Nedošlo k významnému nárůstu virových a bakteriálních infekcí, žádný pacient neprodělal

Obrázek 5: Diferenciálně diagnostický algoritmus při vyšetření pacienta s eozinofií (Krok 2 – při absenci průkazu sekundární příčiny) [21–23,33]



Obrázek 6: Výše eozinofilie detekovatelná v periferní krvi a s ní spojené choroby [21,31]

absolutní počet eozinofilů	tíže eozinofilie	patologie			
0-500/ μ l (dle WHO) (0-120/ μ l?)	norma	alergická rhinitida	astma		
		eozinofilní ezofagitida	atopický ekzém		
500-1 500/ μ l	lehká	urtika	pemphigoid	CRSwNP eozinofilní gastritida	
		potravinová alergie			
1 500-5 000/ μ l	středně závažná	(hyper)eozinofilie		ABPA eozinofilní pneumonie	eozinofilní leukémie
				EGPA	lymfomy
				poléková reakce (DRESS)	hypereozinofilní syndromy
> 5 000/ μ l	závažná			helmintární infekce	

Zkratky: CRSwNP – chronická rhinosinusitida s nosními polypy, ABPA – alergická broncho-pulmonární aspergilóza, EGPA – eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (dříve syndrom Churga – Straussově), DRESS – (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) poléková reakce s kožním exantémem, eozinofilií a systémovými symptomy

infekci parazitární. U 12 pacientů (1 %) byla diagnostikována malignita, nicméně spojitost se studijní medikací nebyla jednoznačně prokázána. Z výsledků vyplývá, že nejčastější nežádoucí událostí byla infekce horních cest dýchacích (14–16 %), dále zhoršení astmatu (7–10 %), což byla i nejčastější nežádoucí událost závažná (3–4 %), a nakonec pneumonie (< 1–1 %). Jakákoli nežádoucí událost byla zaznamenána u 65–71 % nemocných, což se nelišilo při srovnání s předcházejícími studiemi SIROCCO a CALIMA [60].

Analogická analýza výskytu zdravotních komplikací byla provedena i u pacientů dlouhodobě léčených mepolizumabem (anti-IL-5) v rámci studie COLUMBA. Zařazeno bylo celkem 347 nemocných trpících těžkým eozinofilním astmatem, kteří byli léčeni v průměru 3,5 roku (maximálně však 4,5 roku). U 94 % z nich byla zaznamenána nějaká nežádoucí událost. Podobně, jako tomu bylo v případě benralizumabu, nejčastějšími komplikacemi byly infekce dýchacích cest, bolesti hlavy a zhoršení astmatu. 79 pacientů (23 %) prodělalo nejméně jednu závažnou nežádoucí reakci, dva onemocněli karcinomem prostaty (< 1 %) a bylo nahlášeno celkem 6 úmrtí, z nichž však ani jedno nebylo kauzálně spojeno se studijní léčbou. V průběhu terapie byla zaznamenána redukce eozinofilů v periferní krvi o 78 % [61].

V souvislosti s interpretací dat výše uváděných studií je však třeba upozornit na skutečnost, že je-

jich design nebyl primárně nastaven pro analýzu vzácných jevů, jako např. dopadu eozinopenie na zdravotní stav pacientů a jejich vnímavost k infekcím. Nebyla např. důsledně vyšetřována případná infekční etiologie exacerbací analýzou indukovaného sputa. Vysoké počty zařazených nemocných však zvyšují statistickou sílu, a umožňují tak opatrnou extrapolaci nálezů i v tomto smyslu. Spíše ojedinělá sdělení v poslední době naznačují, že by např. podávání mepolizumabu mohlo být spojeno u predisponované skupiny nemocných s autoimunopatologickou reaktivitou vedoucí k paradoxnímu zhoršení stavu, doprovázenému eozinofilními exacerbacemi (dle cytologické analýzy indukovaného sputa) [62]. Oproti tomu se ukazuje, že selhání léčby benralizumabem je spojeno s rozvojem spíše non-eozinofilních (paucigranulocytárních/neutrofilních) exacerbací, které mohou být infekční etiologie. V této souvislosti je diskutován jeho možný „imunosupresivní“ efekt indukci apoptózy i jiných buněk než jen eozinofilů (např. neutrofilů, basofilů, B-lymfocytů či epiteliálních buněk), které rovněž za jistých okolností mohou nést povrchový receptor pro IL-5. Terapeutický přístup k těmto nemocným by pak namísto eskalace kortikosteroidní terapie či switchi biologika měl zapojit spíše důsledné pátrání po možném zdroji infekce a cílenou ATB léčbu [63–65]. Reálné příčiny selhání biologické terapie jsou většinou nejasné, stejně tak jako klinické aspekty související s omezením eozinofilů ve tká-

ních [66]. V současné době proto probíhají další retrospektivní i prospektivní klinická sledování, která by měla přinést více informací [67]. Skutečný biologický význam biologie indukované eozinopenie je tak i nadále nejasný.

Obecně je i přes pochybnosti o biologickém a klinickém významu eozinopenie jak ve tkáních, tak v periferní krvi možné konstatovat, že doposud nebyla prokázána žádná specifická patologie kauzálně spojená s deficitem eozinofilů. Dokumentované nežádoucí reakce v souvislosti s terapií redukující počty eozinofilů tak mohou souviset spíše s patogenetickým mechanismem choroby jako takové než s jejich poklesem. To ovšem nutně dává vzniknout provokativní, až znepokojivé otázce: proč se u téměř všech obratlovců včetně člověka v průběhu posledních 600 miliónů let vyvinula buněčná linie s unikátními vlastnostmi, systémem regulace a životním cyklem, bez které se pravděpodobně můžeme bez větších obtíží obejít [68]?

3 SPECIFIKA VYŠETŘENÍ EOZINOFILŮ U BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU

Vyšetření eozinofilů obecně u pacientů trpících bronchiálním astmatem má výjimečné postavení, opírající se zejména o přesvědčivé důkazy jejich klíčové role v samotné patogenezi onemocnění. Jejich průkaz ve sputu stál za prvními pracemi zabývajícími se variabilní vnímavostí astmatu na terapii kortikoidy již v 50. letech 20. století. Jejich nálezy v biotických a cytologických vzorcích dýchacích cest pak vedly k rozvoji konceptu eozinofilního a non-eozinofilního zánětu, který nakonec dal vzniknout pojmům fenotyp a endotyp. Jak již bylo zmíněno výše, v současné době jsou zánětlivé endotypy astmatu označovány jako tzv. „type 2-high“, resp. „type 2-low“, přičemž základním diskriminačním faktorem je přítomnost eozinofilního zánětu (nověji označovaný jako zánět typu 2). Jsou-li přítomny známky zánětu typu 2, je třeba odlišit, zda k němu

dochází primárně na podkladě alergické, zejména atopické reaktivity, která je pod vedením pomocných T-lymfocytů subsetu 2 (Th2, subtyp astmatu Th2-high), anebo je-li zánětlivý proces řízen dominantně nealergickými, neatopickými mechanismy prostřednictvím přirozené imunity. Konkrétně tzv. „přirozenými lymfoidními buňkami typu 2“ (ILC-2), a tudíž pak tento zánětlivý endotyp označujeme jako ILC2-high [69,70].

Konvenčně je relativní počet eozinofilů v indukovaném sputu překračující 2 nebo 3 % považován za diagnostický marker eozinofilního zánětlivého fenotypu [71]. Jak se však v klinické praxi ukázalo, je toto vyšetření náročné jak na získání materiálu indukci sputa, tak na jeho následující laboratorní zpracování. Logickým vyústěním byla snaha nalézt alternativní způsob, jak tento parametr dostupným způsobem odhadnout či nahradit. Jako první se samozřejmě nabízelo vyšetření eozinofilů v periferní krvi. Eozinofily indukovaného sputa i periferní krve však (jak již bylo zmíněno) vykazují poměrně významnou variabilitu, a to jak intra-, tak inter- individuální mj. v souvislosti s fyziologickými změnami kortisolémie [4], tak s aktivitou onemocnění či s terapií (jak systémovou, tak překvapivě i lokální – inhalační). V několika studiích bylo prokázáno, že právě vyšetření eozinofilů periferní krve (po překročení kritické hodnoty) dokáže předpovídat eozinofilii indukovaného sputa se všemi diagnostickými a terapeutickými konsekvencemi, včetně citlivosti onemocnění na léčbu inhalačními steroidy. Existují nicméně i práce, které tento předpoklad nepotvrdily, a naopak doložily, že žádný konvenčně používaný biomarker, ať už periferní krve (IgE, eozinofily), vydechovaného vzduchu (FeNO), či hodnota FEV₁, nedokáže přítomnost eozinofilů ve sputu odhadnout spolehlivě, vzhledem k nízké míře vzájemné korelace [72]. Vztah mezi eozinofily v periferní krvi a indukovaném sputu je proto stále plný otazníků.

Bezpochyby největší množství informací a dat o vzájemných vztazích mezi krevními a tkáňovými

Obrázek 7: Eozinofilie u astmatu [81,87,88]

<i>prahová hodnota AEC</i>	<i>frekvence výskytu u astmatiků</i>	<i>klinická interpretace</i>
> 150/ μ l	69 %	pravděpodobně eozinofilní zánětlivý fenotyp dle doporučení GINA
> 300/ μ l	37 %	odpověď na biologickou léčbu namířenou proti eozinofilům (anti IL-5(R)) a/nebo anti IL-4Ra)
		zvýšená pravděpodobnost eozinofilie sputa
> 400/ μ l	16 %	nemá pravděpodobně prediktivní význam v případě terapie anti-IgE a anti-TSLP
		zvýšené riziko ztráty kontroly a exacerbací

eozinofily (resp. eozinofily v indukovaném sputu) jsme získali díky studiím primárně zaměřeným na hledání objektivních biomarkerů u nemocných s bronchiálním astmatem a dále díky studiím zaměřeným na použití biologické terapie namířené proti signalizaci IL-5. Tyto stanovily prahové hodnoty absolutního počtu periferních eozinofilů pro odhad přítomnosti eozinofilie sputa nad 2–3 %, nejčastěji v intervalu 150–400/μl. Lze však obecně předpokládat, že čím vyšší je počet eozinofilů v periferní krvi, tím větší je pravděpodobnost jejich přítomnosti ve tkáních, včetně indukovaného sputa, a je zároveň i větší efekt léčby proti eozinofilům namířené [73]. Je vhodné rovněž poznamenat, že vztah mezi eozinofily v periferní krvi a indukovaném sputu je závislý i na konkrétním typu onemocnění, jak vyplynulo např. z regresní analýzy vztahu mezi oběma proměnnými u pacientů s astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) [74].

Diskuze o účelnosti a užitečnosti vyšetření periferních eozinofilů za účelem odhadu eozinofilie dýchacích cest i nadále přetrvávají. Manali Mukherjeeová s Parameswaranem Nairem upozornili na řadu problémů:

- 1) Eozinofily v indukovaném sputu dokáží při srovnání s jejich vyšetřením v periferní krvi citlivěji předpovědět ztrátu kontroly astmatu, což bylo i prakticky doloženo klinickými pozorováními, prokazujícími vyšší efektivitu léčby astmatu postavené právě na monitoraci eozinofilie sputa [75].
- 2) Korelace mezi eozinofily periferní krve a v indukovaném sputu se snižuje s rostoucí tíží astmatu.
- 3) Eozinofily periferní krve nemusejí odrážet fenomén periferní tkáňové eozinofilopoezy.
- 4) Zvýšení počtu eozinofilů v periferní krvi bylo prokázáno, např. i v souvislosti s terapií lebrikizumabem (anti-IL-13) či dupilumabem (anti-IL-4Rα) bez vazby na ztrátu kontroly astmatu. (Dodejme, že se na tomto jevu pravděpodobně podílí zejména inhibice povrchové exprese některých adhezivních molekul na endoteliálních buňkách, která je pod dominantní regulací IL-4 a IL-13. Díky tomu dochází k omezení adheze eozinofilů k cévní stěně a snížení jejich distribuce do periferních tkání při jejich zachovalé dřevňové produkci vlivem IL-5 a mobilizaci vlivem eotaxinu. Uvedená situace je zpravidla reverzibilní a klinicky nezávažná [76]. V této souvislosti byl však popsán mj. i rozvoj EGPA nebo eozinofilní pneumonie [77]).
- 5) Spíše než jejich samotné počty je potřeba zohledňovat i funkční stav (hEos/iEos), aktivaci a degranulaci [78].

Nevyřešených otázek a s nimi spojených pochybností ohledně spolehlivé implementace vyšetření eozinofilie periferní krve do běžné klinické praxe je však ještě více. Patří mezi ně dále mj.

- 6) Nejasnosti ohledně asociace klinických výstupů (zejména přítomnosti exacerbací a stavu plicních funkcí, např. hodnoty FEV₁) s hodnotami periferní eozinofilie.
- 7) Jaká (pokud vůbec existuje) je skutečně spolehlivá prahová hodnota eozinofilie krve pro predikci klinického průběhu onemocnění a jeho odpovědi na cílenou terapii namířenou proti IL-5.
- 8) Kolikrát by vzhledem ke své variabilitě měla být naměřena a konečně:
- 9) Lze vůbec využívat monitoraci počtů eozinofilů v periferní krvi ke sledování efektu léčby, zejména u pacientů s těžkou formou choroby, u nichž prokazatelně mají nízkou míru korelace s eozinofily v indukovaném sputu? U těchto nemocných by pak léčebná rozhodnutí a doporučení postavená na těchto výsledcích mohla být nesprávná [73].

Jaké počty eozinofilů v periferní krvi astmatiků můžeme naměřit, jak častým je to jevem a jak tento nálezný můžeme interpretovat, shrnuje obrázek 7 (eozinofilie u astmatu) [79].

4 KDY A JAK U PACIENTŮ S ASTMATEM VYŠETŘOVAT EOZINOFILY

I přes řadu pochybností se předpokládá, že vyšetření absolutního počtu eozinofilů v periferní krvi má své významné klinické opodstatnění, a mělo by proto být integrální součástí diagnostického algoritmu a monitorace každého astmatika. Přináší totiž velmi užitečnou informaci zejména o aktivitě signální dráhy IL-5 (částečně i IL-4 a IL-13) [69].

Existuje několik jednoduchých doporučení, kdy a jak je provádět:

- 1) Vždy **opakovaně** (jen asi 22 % doposud neléčených astmatiků má stacionární eozinofilii sputa, pokud jsou již léčeni inhalačními steroidy, pak toto číslo klesá na 7 % [80]) a jako součást celého panelu biomarkerů pro type 2-high závažného endotypu astmatu (tj. ideálně spolu s vyšetřením celkového IgE a frakce NO ve vydechovaném vzduchu (FeNO), GINA v roce 2019 doporučuje až 3×) [81], neboť každý parametr vypovídá o jiných zánětlivých procesech, což dokladuje i nízká míra vzájemné korelace.
- 2) Pokaždé **v době diagnózy** choroby (ideálně ještě před nasazením jakékoli protizánětlivé terapie vč. inhalační nebo při její nejnižší možné dávce) vzhledem k tomu, že bylo dobře dokumentováno, že i inhalační léčba ovlivňuje jejich počty, a to i v závislosti na dávce [82].
- 3) Při jakékoli **exacerbaci** astmatu, neboť krom diferenciatně diagnostických účelů (eozinofilie např. snižuje pravděpodobnost dg. sepse) jejich elevace mohou mít i prognostický význam s ohledem na riziko těžšího průběhu exacerbace [83].

4) U pacientů léčených systémovými steroidy pro těžkou exacerbací by mělo být pamatováno na to, že jejich hladiny mohou být ovlivněny ještě dva měsíce po jejich vysazení [84], a případné vyšetření by mělo být tudíž provedeno s dostatečným časovým odstupem.

Reflexe výše uvedených doporučení je shrnuta v našem národním doporučeném postupu následnými dvěma apely:

- 1) Vyšetření eozinofilie vždy v rámci iniciální diagnózy astmatu.
- 2) Při ztrátě kontroly z nejasných příčin [38].

ZÁVĚR

Eozinofily jsou od svého pojmenování v r. 1878 spojovány s bronchiálním astmatem a parazitárními chorobami, nicméně o jejich skutečném imunobiologickém významu jak v průběhu patogeneze chorob, tak za fyziologických okolností nadále přetrvávají mnohé nejasnosti.

Eozinofily v periferní krvi mohou být jedním z biomarkerů typu 2-high astmatu s velmi specifickou regulací a výpovědní hodnotou. Měli bychom je vždy vyšetřit ještě před zahájením jakékoli terapie nebo při nejnižších možných dávkách, dále při exacerbaci a vždy opakovaně. Jejich počty ale nemusejí korelovat s ostatními rutinně používanými biomarkery (např. FeNO, eozinofily v indukovaném sputu, IgE, periotin) [85,86]. Při jejich zvýšeném zastoupení v periferní krvi (zvláště jedná-li se o hypereozinofilii) bychom vždy měli pátrat i po jiných možných příčinách a konkomitantních orgánových poruchách.

Normální počty krevních eozinofilů jsou u zdravých jedinců velmi pravděpodobně daleko nižší, než se předpokládalo (cca do 120/μl), v populaci pacientů trpících astmatem by nás proto měly znepokojovat již hodnoty překračující 150/μl a nepochybně ty, které převyšují 400/μl. Hodnoty nad 160 eozinofilů v μl u obecné populace pravděpodobně zvyšují riziko budoucího tkáňového poškození, které kulminuje při jejich absolutním počtu nad 1 000/μl. Oproti tomu biologický a klinický význam snížení či absence eozinofilů v periferní krvi je stále nejasný.

LITERATURA

1. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1303–1310. doi:10.1016/j.jaci.2007.03.048.
2. Rådinger M, Lötvall J. Eosinophil progenitors in allergy and asthma – Do they matter? *Pharmacol Ther* 2009; 121: 174–184. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.10.008.
3. Wen T, Besse JA, Mingler MK, Fulkerson PC, Rothenberg ME. Eosinophil adoptive transfer system to directly evaluate pulmonary eosinophil trafficking in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110:6067–6072. doi:10.1073/pnas.1220572110.
4. Winkel P, Statland BE, Saunders AM, Osborn H, Kupperman H. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 693–700. doi:10.1093/ajcp/75.5.693.
5. Rothenberg ME. Eotaxin: An essential mediator of Eosinophil trafficking into mucosal tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21:291–295. doi:10.1165/ajrcmb.21.3.f160.
6. Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy, Asthma Immunol Res* 2010; 2:87–101. doi:10.4168/aaair.2010.2.2.87.
7. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:607–612. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.019.
8. Kato M, Kephart GM, Morikawa A, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissues: Evidence for eosinophil degranulation in normal gastrointestinal tract. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125:55–58. doi:10.1159/000053855.
9. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol* 2017; 17:746–760. doi:10.1038/nri.2017.95.
10. Shah K, Ignacio A, McCoy KD, Harris NL. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal Immunol* 2020; 13:574–583. doi:10.1038/s41385-020-0281-y.
11. Farache Trajano L, Smart N. Immunomodulation for optimal cardiac regeneration: insights from comparative analyses. *Npj Regen Med* 2021; 6:1–11. doi:10.1038/s41536-021-00118-2.
12. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirotdin D, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest* 2016; 126: 3279–3295. doi:10.1172/JCI85664.
13. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils in health and disease: The LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:563–575. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03484.x.
14. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med* 2017; 4:1–6. doi:10.3389/fmed.2017.00101.
15. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, Jacobsen EA, Bochner BS, Lee JJ, et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol* 2018; 104:95–108. doi:10.1002/JLB.1MR1117-442RR.
16. Berdnikovs S. The twilight zone: plasticity and mixed ontogeny of neutrophil and eosinophil granulocyte subsets. *Semin Immunopathol* 2021; 43:337–346. doi:10.1007/s00281-021-00862-z.
17. Ijaz T, Pazdrak K, Kalita M, König R, Choudhary S, Tian B, et al. Systems biology approaches to understanding Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in mucosal remodeling and signaling in asthma. *World Allergy Organ J* 2014; 7:13. doi:10.1186/1939-4551-7-13.
18. Hartl S, Breyer M-K, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55:1901874. doi:10.1183/13993003.01874-2019.
19. Bjerrum OW, Siersma V, Hasselbalch HC, Lind B, Andersen CL. Association of the blood eosinophil count with end-organ symptoms. *Ann Med Surg* 2019; 45:11–18. doi:10.1016/j.amsu.2019.06.015.
20. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Vestergaard H, Mesa R, Felding P, et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. *Am J Hematol* 2015; 90:225–229. doi:10.1002/ajh.23916.
21. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94: 1149–1167. doi:10.1002/ajh.25617.

22. Vašáková M. Eozinofilní stavy etiopatogeneze, klasifikace, diagnóza a léčba. *Alergie* 2013; 1:30–35.
23. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NCP, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. A British Society for Haematology Guideline Writing group: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2017; 176:553–572.
24. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 179–181. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.035.
25. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001–1008. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
26. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47:25–29. doi:10.1136/thx.47.1.25.
27. Jayaram L, Parameswaran K, Sears M, Hargreave F. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16:150–158.
28. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LNA, Kluin-Nelemans JC, Van Krieken JHJM, Veselic-Charvat M, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: Induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:769–779. doi:10.1097/0000539-200211000-00060.
29. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62:1043–1049. doi:10.1136/thx.2006.073429.
30. Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Bochner BS, Butterfield JH, et al. ICON: Eosinophil disorders. *World Allergy Organ J* 2012; 5:174–181. doi:10.1097/WOX.0b013e318279affa.
31. Bochner BS. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2018; 121:150–155. doi:10.1016/j.anai.2018.02.031.
32. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92:1243–1259. doi:10.1002/ajh.24880.
33. Gotlib J, Cools J, Malone JM, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFR fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: Implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103:2879–2891. doi:10.1182/blood-2003-06-1824.
34. Zimmermann N, Wikenheiser-Brokamp KA. Hypereosinophilic syndrome in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates with eosinophilia. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2018; 121:179–185. doi:10.1016/j.anai.2018.05.014.
35. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014; 108:1723–1732. doi:10.1016/j.rmed.2014.10.007.
36. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13:1–8. doi:10.1186/1471-2466-13-11.
37. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, Kašák V, Kočí T, Novotná B, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. 1st ed. Geum; 2015.
38. Teřl M, Sedlák V, Seberová E, Zinrd V. Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu. Doporučené postupy v pneumol. 2019; 3:58–120.
39. Teřl M. Těžké astma. *Postgraduální Medicína* 2019; 21: 270–276.
40. Krause JR, Boggs DR. Search for eosinopenia in hospitalized patients with normal blood leukocyte concentration. *Am J Hematol* 1987; 24:55–63. doi:10.1002/ajh.2830240108.
41. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68:829–35. doi:10.1111/all.12169.
42. Forssman O, Korsgren M. An eosinophilia in a patient with bronchial asthma. *Acta Med Scand* 1962; 172:1–4.
43. Franklin W, Goetzl EJ. Total absence of eosinophils in a patient with an allergic disorder. *Ann Intern Med* 1981; 94:352–3.
44. Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams GK, Kreutner W, et al. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:467–472. doi:10.1164/ajrccm.152.2.7633694.
45. Gleich GJ, Olson GM, Herlich H. The effect of antiserum to eosinophils and susceptibility and acquired immunity of the guinea-pig to trichostrongylus colubriformis. *Immunology* 1979; 37:873–880.
46. Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, Gebreselassie NG, Gagliardo LF, Lee NA, et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol* 2009; 182:1577–1583.
47. Wong DTW, Bowen SM, Elovic A, Gallagher GT, Weller PF. Eosinophil ablation and tumor development. *Oral Oncol* 1999; 35:496–501. doi:10.1016/S1368-8375(99)00023-8.
48. Simson L, Ellyard JI, Dent LA, Matthaei KI, Rothenberg ME, Foster PS, et al. Regulation of Carcinogenesis by IL-5 and CCL11: A Potential Role for Eosinophils in Tumor Immune Surveillance. *J Immunol* 2007; 178:4222–4229. doi:10.4049/jimmunol.178.7.4222.
49. Prizment AE, Vierkant RA, Smyrk TC, Tillmans LS, Lee JJ, Sriramaraio P, et al. Tumor eosinophil infiltration and improved survival of colorectal cancer patients: Iowa Women's Health Study. *Mod Pathol* 2016; 29:516–527. doi:10.1038/MODPATHOL.2016.42.
50. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2020; 18: 1–14. doi:10.1186/s12916-020-01549-2.
51. Alves A, Dias M, Campainha S, Barroso A. Peripheral blood eosinophilia may be a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy. *J Thorac Dis* 2021; 13:2716–27. doi:10.21037/jtd-20-3525.
52. Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy* 2017; 9:115–121. doi:10.2217/IMT-2016-0138.
53. Peiseler M, Tacke F. An Unexpected Line of Defense: Hepatoprotective Eosinophils in Ischemia-Reperfusion Injury. *Hepatology* 2021. doi:10.1002/hep.31895.
54. Ali A, Ibrahim J, Khan T, Ahmed J, Sesan A, Crawford E, et al. Role of eosinopenia in predicting mortality and morbidity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Eur Respir J* 2019; 54:PA2576. doi:10.1183/13993003.congress-2019.pa2576.
55. Karauda T, Kornicki K, Jarri A, Antczak A, Miłkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ, et al. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD. *Sci Rep* 2021; 11:1–9. doi:10.1038/s41598-021-84439-8.
56. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaitre H. Eosinopenia < 100/μL as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54:61–68. doi:10.1016/j.jmii.2020.12.005.
57. Assaf SM, Tarasevych SP, Diamant Z, Hanania NA. Asthma and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019: current evidence and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27:45–53. doi:10.1097/MCP.0000000000000744.

58. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12:117–129. doi:10.1038/nrd3838.
59. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388:2115–2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
60. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7:46–59. doi:10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
61. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:1742–1751.e7. doi:10.1016/j.jaci.2018.09.033.
62. Mukherjee M, Lim HF, Thomas S, Miller D, Kjarsgaard M, Tan B, et al. Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2017; 13:2. doi:10.1186/s13223-016-0174-5.
63. Poznanski SM, Mukherjee M, Zhao N, Huang C, Radford K, Ashkar AA, et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021; 76:375–379. doi:10.1111/all.14514.
64. Bhalla A, Zhao N, Rivas DD, Ho T, Perez de Llano L, Mukherjee M, et al. Exacerbations of severe asthma while on anti-IL-5 biologics. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020; 30:307–316. doi:10.18176/jiaci.0628.
65. Nair P. Predictors of response to anti-IL-5 biologics. *Respirology* 2020; 25:1123–1125. doi:10.1111/resp.13926.
66. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma – A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:1194–1200. doi:10.1016/j.jaip.2020.10.010.
67. Mukherjee M, Forero DF, Tran S, Boulay M-E, Bertrand M, Bhalla A, et al. Suboptimal treatment response to anti-IL-5 monoclonal antibodies in severe eosinophilic asthmatics with airway autoimmune phenomena. *Eur Respir J* 2020; 56:2000117. doi:10.1183/13993003.00117-2020.
68. Chusid, Michael J. Eosinophils: Friends or Foes? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1439–1444. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.031.
69. Terl M. Co by měl dnes vědět (každý) pneumolog o biologické léčbě astmatu. *Stud Pneumol Phthiseol* 2020; 80: 135–149.
70. Novosad J, Krčmová I. Biologická léčba eozinofilních fenotypů těžkého bronchiálního astmatu. *Stud Pneumol Phthiseol* 2018; 78:122–133.
71. Arron JR, Choy DF, Scheerens H, Matthews JG. Noninvasive biomarkers that predict treatment benefit from biologic therapies in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:S206–13. doi:10.1513/AnnalsATS.201303-047AW.
72. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 72–80. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.044.
73. Nair P, O'Byrne PM. Measuring Eosinophils to Make Treatment Decisions in Asthma. *Chest* 2016; 150:485–487. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.009.
74. Pignatti P, Visca D, Cherubino F, Zampogna E, Lucini E, Saderi L, et al. Do blood eosinophils strictly reflect airway inflammation in COPD? Comparison with asthmatic patients. *Respir Res* 2019; 20:145. doi:10.1186/s12931-019-1111-1.
75. Chlumský J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006; 34:129–139. doi:10.1177/147323000603400202.
76. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–2496. doi:10.1056/NEJMoA1804092.
77. Menzella F, Montanari G, Patricelli G, Cavazza A, Galeone C, Ruggiero P, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15:869–875. doi:10.2147/TCRM.S207402.
78. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 2015; 3:824–825. doi:10.1016/S2213-2600(15)00419-1.
79. Novosad J, Krčmová I. Interpretujeme správně počty eozinofilů v periferní krvi u pacientů s bronchiálním astmatem? *Alergie* 2021; 2:37–44.
80. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:612–619. doi:10.1164/rccm.201109-1640OC.
81. Global Initiative For Asthma (GINA). DIFFICULT-TO-TREAT SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide For Health Professionals Diagnosis and Management. 2019.
82. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74:417–418. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212233.
83. Bjerregaard A, Laing IA, Backer V, Fally M, Khoo SK, Childow G, et al. Clinical characteristics of eosinophilic asthma exacerbations. *Respirology* 2017; 22:295–300. doi:10.1111/resp.12905.
84. Semprini R, Shortt N, Ebmeier S, Semprini A, Varughese R, Holweg CTJ, et al. Change in biomarkers of type-2 inflammation following severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2019; 74:95–98. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211657.
85. Novosad J, Krčmová I, Bartoš V, Drahošová M, Vaník P, Růžicková-Kirchnerová O, et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Adv Dermatology Allergol* 2020; 37:240–249.
86. Novosad J, Krčmová I. Biomarkery v léčbě bronchiálního astmatu. *Postgraduální medicína* 2019; 21:344–353.
87. Ortega H, Katz L, Gunsoy N, Keene O, Yancey S. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:825–826. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.039.
88. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3:849–858. doi:10.1016/S2213-2600(15)00367-7.

Došlo: 25. 6. 2021

Adresa:

MUDr. Jakub Novosad, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN HK

Sokolská 581

Hradec Králové 500 05

Česká republika

e-mail: jakub.novosad@fnhk.cz

Biologická léčba bronchiálního astmatu: současný stav a výhled do budoucna

M. Ščurek, B. Jakubíčková, K. Brat, M. Doubková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno a LF Masarykovy univerzity

SUMMARY

Biological treatment of bronchial asthma: current status and future prospects

Biological treatment revolutionized the treatment of many patients whose severe asthma is uncontrolled. Although they make up a relatively small portion of the entire asthma population, these patients have a high morbidity rate and lower quality of life despite all available treatments. Recent developments in understanding asthma pathogenesis allowed direct targeting of therapy at specific inflammatory pathways involved in the onset and development of asthma. These are mainly patients with a type-2-high inflammatory phenotype, in whom biological therapy has significantly reduced the number of exacerbations, improved lung function, and allowed a reduction in the use of oral corticosteroids. Currently, we can administer anti-IgE antibodies (omalizumab) which help patients with allergic asthma, as well as antibodies that interfere with the signaling pathways of interleukin-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) and interleukin-4 along with interleukin-13 (dupilumab). Despite current advances in the treatment of patients with severe asthma, there is still a need for the development of novel biologics, especially for patients with the type-2-low asthma phenotype, and for comparison of the available biologics.

Keywords: asthma, bronchial asthma, biological treatment, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab

SOUHRN

Biologická léčba znamenala revoluci v léčbě řady pacientů trpících těžkým astmatem, u kterých se nedaří dostat jejich onemocnění pod kontrolu. Přestože se jedná o relativně malou část astmatiků, mají tito pacienti vysokou míru morbidit a nižší kvalitu života přes veškerou dostupnou léčbu. Pochopení patogeneze astmatu umožnilo cílit jejich terapii přímo a ovlivnit jednotlivé zánětlivé dráhy, podílející se na vzniku a vývoji astmatu. Jedná se zejména o pacienty s „type-2 high“ fenotypem zánětu, u kterých biologická léčba významně snížila počet exacerbací, zlepšila plicní funkce a umožnila redukci dávek užívaných perorálních kortikosteroidů. V současnosti máme možnost podávat anti-IgE protilátky (omalizumab), které pomáhají pacientům s alergickým astmatem, a také protilátky zasahující do signálních drah interleukinu 5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) a interleukinu 4 s interleukinem 13 (dupilumab). Přes současné pokroky v léčbě pacientů s těžkým astmatem nadále neustává potřeba vývoje dalších biologik, obzvláště pro pacienty s „type-2 low“ fenotypem astmatu a také stále chybí srovnání dostupných biologik mezi sebou.

Klíčová slova: astma, bronchiální astma, biologická léčba, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab

ÚVOD

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem dýchacích cest, bronchokonstrikcí, hyperreaktivitou průdušek a zvýšenou sekrecí hlenu. Je definováno variabilní výdechovou obstrukcí a historií respiračních příznaků, jako je sípání, dušnost, tlak na hrudi a kašel [1]. Celosvětová prevalence astmatu je více

než 300 miliónů lidí [2]. Přestože většina pacientů trpících astmatem má své onemocnění pod dobrou kontrolou díky dostupné léčbě, můžeme mezi nimi identifikovat skupinu asi 2,1 % astmatiků, kteří trpí těžkým refrakterním astmatem [3]. Jedná se o formu astmatu, kdy navzdory dobře léčeným komorbiditám, kvalitní edukaci a dobré adherenci ke standardní léčbě vysokou dávkou inhalačního kortikosteroidu (IKS) a dlouhodobě působícího inha-

lačního betaagonisty zůstává astma pod nedostačnou kontrolou [1]. V řadě případů přetrvává i nutnost dlouhodobého podávání perorálních kortikosteroidů (OKS). Pacienti s těžkým refrakterním astmatem jsou častěji hospitalizováni, vyskytují se u nich ve větší míře nežádoucí účinky dlouhodobého užívání OKS, dosahují horších výsledků v dotaznících kvality života a mají celkově omezenou kvalitu života ve srovnání s pacienty s astmatem pod dobrou kontrolou [4]. Právě pro tuto skupinu pacientů je určena biologická léčba astmatu, která umožňuje cílit léčbu na základě pochopení patofyziologie astmatu a která znamená významné zlepšení kvality života pacientů trpících touto formou onemocnění.

Vzhledem k biologické léčbě je vhodné dělení astmatu dle typu zánětu v dýchacích cestách. České guidelines pracují se třemi základními fenotypy astmatu, které jsou dobře použitelné v klinické praxi a které nám usnadňují další rozhodování při výběru konkrétního preparátu biologické léčby: eozinofilní alergické astma, eozinofilní nealergické astma a neeozinofilní nealergické astma [5]. Dělení užíváné v zahraniční literatuře vychází převážně z typu zánětu přítomného v dýchacích cestách, který může být „type-2 (T2)-high“ zánět, anebo „T2-low“ zánět [6].

U „T2-high“ zánětu je epitel v dýchacích cestách drážděn inhalovanými alergeny, mikroby a jinými iritanty, což vede k uvolnění mediátorů, kterými jsou tymický stromální lymfopoetin (TSLP), interleukin 25 (IL-25) a interleukin 33 (IL-33). Tyto mediátory aktivují imunitní systém skrze přirozené lymfoidní buňky 2 („innate lymphoid cells“, ILC2) a dále způsobí vyplavení interleukinu 13 (IL-13), interleukinu 5 (IL-5) a interleukinu 4 (IL-4). Úkolem IL-13, IL-5 a IL-4 je chemoatrakce a aktivace eozinofilů, a přenesení i mastocytů. Dále dochází k aktivaci získané imunity přes Th-2 buňky a produkci imunoglobulinu E (IgE) aktivovanými B lymfocyty. Aktivace všech těchto imunitních mechanismů má v dýchacích cestách za následek bronchokonstrikci, hyperreaktivitu a přestavbu průdušek spolu s nadprodukcí hlenu (obrázek 1). Vhodnými biomarkery T2 zánětu jsou množství eozinofilů v periferní krvi a sputu, sérová koncentrace IgE, koncentrace exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO) a sérový periostin [7]. Dle nejnovějších výzkumů hraje u tohoto typu zánětu významnou roli i prostaglandin 2, který je uvolňován z žírných buněk a jeho receptory jsou exprimovány na řadě efektorových buněk „T2-high“ typu zánětu [8].

Kritéria „T2-high“ fenotypu astmatu jsou dle Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines a vzhledem k indikaci biologické léčby u pacientů na vysokých dávkách IKS nebo OKS zvýšené množství eozinofilů v periferní krvi (≥ 150 buněk/ μ l), zvýšené množství eozinofilů ve sputu ($\geq 2\%$), FeNO ≥ 20 částic na miliardu („parts per billion“, ppb), nebo prokazatelně alergické astma. Vzhledem k tomu, že všechny tyto biomarkery jsou ovlivnitelné OKS,

mělo by být astma hodnoceno na nejnižší možné dávce OKS, ideálně po jejich úplném vysazení [6].

U „T2-low“ typu zánětu nejsou prozatím jasné pochopeny patofyziologické mechanismy, které podmiňují toto onemocnění. V současnosti se hovoří o dvou základních cestách. Podstatou první cesty je aktivace Th-1 lymfocytů, které pak prostřednictvím interferonu γ indukují neutrofilní zánět v průduškách [9]. Mediátorem druhé cesty je interleukin 17, který způsobí chemoatrakci neutrofilů a opět takto podmiňuje neutrofilní zánět v dýchacích cestách a bronchiální hyperreaktivitu [10].

Kritériem „T2-low“ fenotypu vzhledem k indikaci biologické léčby je dle GINA guidelines u pacientů na vysokých dávkách IKS nebo OKS nepřítomnost „T2-high“ zánětu [6].

BIOLOGICKÁ LÉČBA ASTHMA BRONCHIALE

Biologická léčba se definuje jako terapie, která užívá substance pocházející z živých organismů. Dnes se jedná především o léčiva vyráběná složitými biotechnologickými postupy, jejichž výchozím zdrojem jsou především zvířecí buněčné linie a výsledkem bývají monoklonální protilátky cílící na specifické imunopatologické mechanismy [11]. Biologická léčba nám tak umožňuje cílené ovlivnění jednotlivých signálních drah, podílejících se na vzniku astmatu, jejich zablokování protilátkami, a tím zásah do samotné patogeneze astmatu.

Biologická léčba se v současnosti uplatňuje výhradně v léčbě těžkého refrakterního astmatu (TRA), kdy řada pacientů dlouhodobě užívá perorální kortikosteroidy, což může vést k rozvoji závažných komplikací (obezita, diabetes mellitus, osteoporóza, hypertenze, deprese, aj.) [12]. Proto zůstává vysokou prioritou podávat co možná nejnižší dávky OKS, případně tyto léky úplně vysadit. V ideálním případě indikujeme biologickou léčbu ještě před nasazením OKS [6], což není v praxi vždy možné, protože pacienti mohou být ke specialistovi referováni pozdě. Mezi jednotlivými státy se organizace péče o pacienty s TRA může lišit. V České republice probíhá konečná indikace k biologické léčbě ve specializovaných pracovištích sítě Národního centra pro těžké astma [11].

V současnosti je ve světě k dispozici výhradně biologická léčba zasahující do fenotypu „T2-high“ bronchiálního astmatu. Tato biologika nám umožňují terapeuticky cílit na volný cirkulující IgE (omalizumab), na signální dráhu IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) a na signální dráhu IL-4/IL-13 (dupilumab).

ANTI-IGE: OMALIZUMAB

Mechanismus účinku

Omalizumab je humanizovaná anti-IgE monoklonální protilátka (mAB), která byla první schvále-

nou biologickou léčbou astmatu v USA v roce 2003 a v Evropské unii v roce 2005. Omalizumab je u nás v současné době jedinou schválenou anti-IgE biologickou léčbou astmatu.

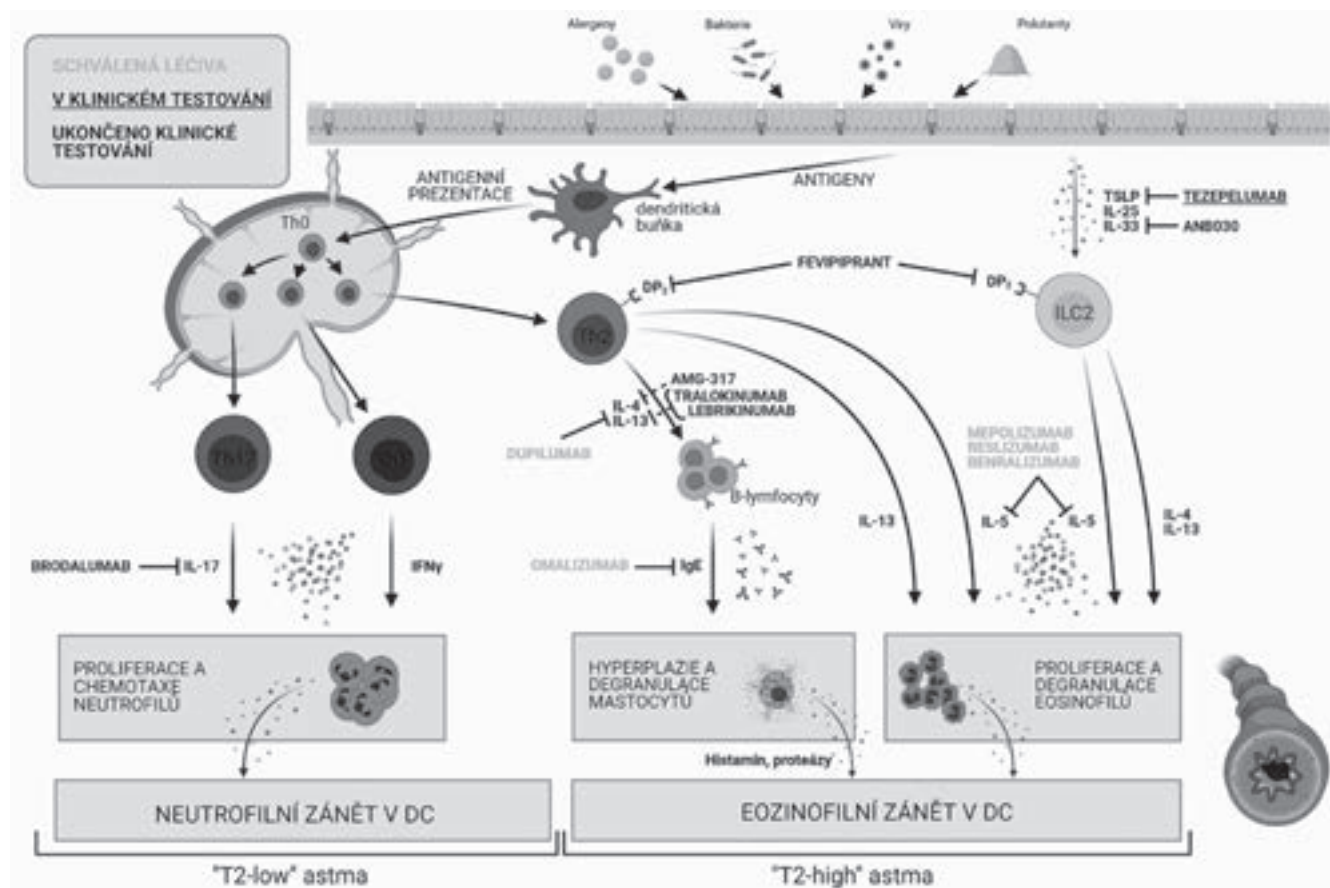
Omalizumab se selektivně váže na cirkulující lidský IgE, a brání tím v jeho vazbě na vysokoafinitní receptor, nacházející se na mastocytech a bazofilech, čímž tlumí uvolňování prozánětlivých mediátorů a následnou alergickou reakci. Omalizumab také snižuje expresi IgE receptoru na mastocytech a v důsledku tím dále snižuje zánětlivou odpověď [13].

Účinnost

Omalizumab se ve světě používá k léčbě alergického astmatu a v řadě randomizovaných klinických studií prokázal svou účinnost. V systematickém review databáze Cochrane z roku 2014 se prokázalo,

že ve skupině pacientů s omalizumabem došlo ke snížení počtu exacerbací astmatu (přibližně o 25 %), hospitalizací i dávky podávaných IKS [14] (tabulka 1). Česká data dokonce naznačují pokles procenta pacientů bez klinicky významné exacerbace o 65 % a snížení denní dávky OKS téměř o polovinu [15,16]. Pacienti také uvádějí zlepšení dušnosti a snížení příznaků jejich onemocnění [17]. Bohužel vliv na plicní funkce nebyl jasně prokázán, v některých studiích došlo v průběhu léčby k malému zlepšení FEV₁ [18], nicméně většina studií výrazné zvýšení FEV₁ neprokázala. Pozitivní efekt na počet exacerbací a lepší kontrolu symptomů astmatu přetrvává i při dlouhodobém podávání omalizumabu [19]. Dokonce efekt šestiletého podávání omalizumabu přetrvává minimálně 4 roky po jeho vysazení až u 60 % pacientů [20]. Některé práce naznačují i možný pozitivní efekt u nealergického

Obrázek 1: Patofyziologické mechanismy „T2-low“ a „T2-high“ zánětu dýchacích cest a cílové místa současné biologické léčby u astmatu (Th0 – „naivní“ Th lymfocyty, Th1 – Th-1 lymfocyty, Th2 – Th-2 lymfocyty, Th17 – Th-17 lymfocyty, ILC2 – přirozené lymfoidní buňky 2, TSLP – tymický stromální lymfopoetin, DP₂ – D₂ receptoru prostaglandinu, IL-4 – interleukin 4, IL-5 – interleukin 5, IL-13 – interleukin 13, IL-17 – interleukin 17, IL-25 – interleukin 25, IL-33 – interleukin 33, IgE – imunoglobulin E, IFN γ – interferon γ , DC – dýchací cesty), vytvořeno BioRender.com



Tabulka 1: Současné možnosti biologické léčby (IgE – imunoglobulin E, IL-5 – interleukin 5, IL-5R α – receptor pro interleukin 5, IL-4R α – receptor pro interleukin 4 a interleukin 13, FEV₁)

Protilátka	Cíl	Exacerbace astmatu	Plicní funkce (FEV ₁)	Perorální kortikosteroidy
Omalizumab [14]	IgE	redukce o 25 %	neprokázán	neprokázán
Mepolizumab [24,25]	IL-5	redukce o 50 %	zlepšení	snížení
Reslizumab [24,26,27]	IL-5	redukce o 50 %	zlepšení	nehodnoceno
Benralizumab [24,28]	IL-5R α	redukce o 50 %	zlepšení	snížení
Dupilumab [35,36]	IL-4R α	redukce o 50–60 %	zlepšení	snížení, úplné vysazení 50 %

astmatu snížením exprese IgE receptoru na bazofilích [21].

Indikace, podání, bezpečnost

Podle doporučení Evropské lékové agentury („European Medicines Agency“, EMA) i Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv („Food and Drug Administration“, FDA) je omalizumab indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku od šesti let s IgE zprostředkovaným těžkým přetrvávajícím alergickým astmatem, které zůstává nekontrolované navzdory léčbě, a kde jsou přítomny vysoké hladiny cirkulujících IgE v krvi a je prokazatelná senzibilizace na celoroční alergen. Omalizumab se podává subkutánně každé 2 až 4 týdny, dávka a frekvence podání se upravuje dle tělesné hmotnosti a hladiny IgE před léčbou. Lék je obecně dobře tolerován, nicméně podání by mělo být vázáno na zdravotnické zařízení pro riziko anafylaxe (0,1 až 0,2 %) [22].

ANTI-IL-5: MEPOLIZUMAB

Mechanismus účinku

Mepolizumab byl první terapeutickou monoklonální protilátkou proti lidskému IL-5, která byla schválena FDA v roce 2015. Mepolizumab se váže na volný IL-5, a zabraňuje tak jeho vazbě na receptor IL-5R α , který je exprimovaný na eozinofilech, čímž brání eozinofilům v nadměrné aktivaci a uvolňování jejich působků, vedoucích k poškození tkání [23].

Účinnost

Ze systematického review databáze Cochrane z roku 2016 vyplývá, že u pacientů s eozinofilním astmatem mepolizumab snižuje riziko exacerbací přibližně o 50 %, zlepšuje FEV₁ o 110 ml oproti placebo a v dotaznících zlepšuje kvalitu života pacientů [24]. Pacientům s eozinofilním astmatem navíc umožňuje snížení dávky podávaných OKS o téměř 50 % při redukci počtu exacerbací o 32 % [25].

Indikace, podání, bezpečnost

Mepolizumab je indikován jako doplňková udržovací léčba u pacientů starších 12 let s těžkou formou eozinofilního astmatu a aplikuje se z předplněných per (= autoinjektorů) nebo stříkaček podkožní injekcí v dávce 100 mg každé 4 týdny. Bezpečnost podání byla prokázána ve srovnání s placebem [25].

ANTI-IL-5: RESLIZUMAB

Mechanismus účinku

Reslizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5. Mechanismus účinku je stejný jako u mepolizumabu.

Účinnost

Data z randomizovaných klinických studií i metaanalýz prokázala, že reslizumab snižuje riziko exacerbací o více než 50 %, zlepšuje FEV₁ (o téměř 110 ml) oproti placebo, kontrolu astmatu, snižuje množství eozinofilů v krvi i sputu a celkově je dobře tolerován [24,26,27]. Studie hodnotící efekt užívání reslizumabu na redukci OKS prozatím nejsou k dispozici.

Indikace, podání, bezpečnost

V roce 2016 schválila FDA i EMA reslizumab jako přídatnou udržovací léčbu těžkého eozinofilního astmatu u dospělých pacientů, u kterých není astma pod dostatečnou kontrolou navzdory vysokým dávkám IKS a dalšího léčiva pro kontrolu astmatu. Reslizumab je jediné schválené biologikum podávané nitrožilně. Léčivo se podává každé 4 týdny a dávka závisí na hmotnosti pacienta (3 mg/kg). Možnost přesného dávkování může být výhodou, na druhou stranu nitrožilní podání se pojí s nutností podání ve zdravotnickém zařízení a vylučuje podání léku v domácím prostředí. Ve studiích prokázal lék svou bezpečnost, nicméně v průběhu klinického testování došlo v několika případech k anafylaktické reakci [27].

ANTI-IL-5R: BENRALIZUMAB

Mechanismus účinku

Benralizumab je mAB, která se váže na receptor IL-5R, který je exprimován na povrchu eozinofilů a bazofilů, a blokuje tak signalizaci IL-5 dráhy a zároveň mechanismem protilátkami zprostředkované buněčné cytotoxicity působí snižování množství eozinofilů v periferní krvi [23].

Účinnost

Benralizumab prokázal svou účinnost v řadě studií. V systematickém review Cochranovy databáze v roce 2017 prokázal redukci počtu exacerbací astmatu, nehledě na absolutní množství eozinofilů v periferní krvi, nicméně u pacientů s vysokým množstvím eozinofilů (≥ 300 buněk/ μl) byl efekt větší, studie prokázala i snížení počtu hospitalizací a mírné zlepšení FEV_1 [24]. Léčba benralizumabem umožnila snížení dávky podávaných OKS oproti kontrolní skupině o 42 % při současném snížení množství exacerbací o 75 %, ale bez jasného zlepšení FEV_1 [28].

Indikace, podání, bezpečnost

Benralizumab byl schválen FDA i EMA jako přídavná udržovací léčba dospělých pacientů s těžkým eozinofilním astmatem (≥ 300 eozinofilů/ μl), u kterých není astma pod dostatečnou kontrolou navzdory vysokým dávkám IKS a dalšího léčiva pro kontrolu astmatu. Benralizumab se vyrábí ve formě předplněných injekcí k subkutánnímu podání. Doporučená dávka benralizumabu je 30 mg jednou za 4 týdny pro první 3 dávky (ke snížení tkáňové eozinofilie) a dále se aplikuje jednou za 8 týdnů.

ANTI-IL4/IL-13: DUPILUMAB

Mechanismus účinku

Dupilumab je monoklonální protilátka, která cílí na IL-4R podjednotku receptoru, která je společná pro IL-4 a IL-13, a blokuje tak signální dráhu pro oba tyto interleukiny. Blokáci vlivu IL-4 na žírné buňky a jiné složky imunity blokuje produkci IgE a zároveň blokáci dráhy pro IL-13 blokuje nábor eozinofilů, a dohromady tak působí na alergickou i nealergickou složku eozinofilního zánětu [29, 30]. Původní snahy o jednotlivé ovlivnění signálních drah pro IL-4 (AMG-317[31]) a IL-13 (lebrikizumab [32], tralokinumab [33,34]) nebyly úspěšné (tabulka 2).

Účinnost

Dupilumab prokázal redukci počtu exacerbací (o 50–60 %) i zlepšení plicních funkcí (zlepšení FEV_1 až o 320 ml) za současného signifikantního snížení úrovně T2 zánětu v dýchacích cestách u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem. U pacientů, kteří před léčbou museli užívat OKS, umožnil významnou redukci dávky (až o 70 %) a té-

měř u poloviny pacientů mohly být OKS vysazeny úplně [35,36].

Indikace, podání, bezpečnost

EMA schválila dupilumab v roce 2018 k podání jako doplňkovou udržovací terapii u pacientů s těžkým astmatem od dvanácti let věku a s eozinofilním typem zánětu, jejichž nemoc není dostatečně kontrolována IKS ve vysokých dávkách a dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě. Dupilumab se podává formou subkutánní injekce a úvodní dávka dupilumabu je 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden. U pacientů s těžkým astmatem, užívajících OKS, nebo u pacientů s těžkým astmatem a těžkou rhinosinusitidou s nosní polypózou může být subkutánní dávka v úvodu zvýšena na 600 mg a poté analogicky na 300 mg každý druhý týden. Dupilumab prokázal svou bezpečnost oproti placebo [35,36].

BIOLOGICKÁ LÉČBA U „T2-LOW“ FENOTYPU ASTHMA BRONCHIALE

Přibližně u 40 % pacientů s těžkým refrakterním astmatem není přítomen T2 typ zánětu [37] a tito pacienti s „T2-low“ fenotypem astmatu špatně odpovídají jak na léčbu kortikoidy, tak dostupnými biologiky [38,39].

Brodalumab je mAB, která cílí na receptor IL-17 a byla testována u středně těžkého až těžkého astmatu. V průběhu klinického testování nicméně neprokázala očekávaný efekt oproti placebo a následný follow-up vybraných podskupin byl ukončen pro nízkou účinnost a neefektivitu podávaného léčiva [40,41].

SPRÁVNÝ VÝBĚR BIOLOGIKA V LÉČBĚ ASTHMA BRONCHIALE

Před zahájením biologické léčby je především třeba ověřit, zda se opravdu jedná o těžké refrakterní astma. Samotnou diagnózu astmatu je třeba podrobit kritickému zhodnocení a vyloučit jiné onemocnění s podobnou charakteristikou. Poté je třeba ověřit správně nastavenou léčbu astmatu a eliminovat non-adherenci k léčbě, nesprávnou inhalační techniku a různé komorbiditity (gastroezofageální reflux, obstrukční spánková apnoe, aj.). Musíme také pátrat po spouštěcích (expozice alergenům, kouření, ...) a řádně pacienta edukovat. Naprostou nutností je také správné určení fenotypu astmatu („T2-high“ nebo „T2-low“) [6,42,43]. Samotná eozinofilie periferní krve může být zastřena nejen kuračtívem a OKS, ale i vysokými dávkami IKS.

U pacientů se senzibilizací na celoroční antigen a s vysokým titrem IgE v krvi (30–700 IU/ml) by měl omalizumab být považován za lék první volby. Naopak pro pacienty s výraznou eozinofilií periferní krve (≥ 300 buněk/ μl) je možné podat anti-IL-5

léčbu (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) s konvenční inhalační terapií. U pacientů s vysokým podílem eozinofilů v periferní krvi (≥ 150 buněk/ μ l) a/nebo vysokým FeNO nad > 25 ppb můžeme zvážit přidání anti-IL-4R biologické léčby (dupilumab) [6]. Dupilumab je také dobrou volbou u pacientů, kteří současně s astmatem trpí i nosní polypózou. V současné době u nás nelze anti-IL-5 léčbu k omalizumabu přidávat, ale pouze jednotlivé preparáty při splnění indikačních kritérií mezi sebou zaměnit.

Efekt biologické léčby dle GINA hodnotíme po 4 měsících, a pokud je lék přínosem pro pacienta, ponecháváme ho; pokud si efektem nejsme jisti, můžeme ponechat dalších 6–12 měsíců a o přínosu rozhodnout s větším odstupem. Pokud efekt není žádný, můžeme zvážit záměnu za jiné biologikum [6]. Nicméně doporučené intervaly hodnocení přínosu léčby pro pacienta se mohou lišit i dle národních doporučení a doporučení výrobce.

Při výběru biologika se můžeme orientovat i dle cesty podání, protože při podkožním podání pro pacienta odpadá nutnost docházet do zdravotnického zařízení. Je třeba věnovat pozornost i národním doporučením a podmínkám pojišťoven, které mohou mít vlastní indikační kritéria, kterými podmiňují případnou úhradu léčiva.

Z výše řečeného vyplývá, že indikace se částečně překrývají a výběr konkrétního preparátu k biologické léčbě je obtížný. Doposud chybí randomizované studie, které by srovnávaly jednotlivé preparáty mezi sebou. V rámci metaanalýz byla snaha o nepřímé srovnání dostupných biologik, ale tato srovnání nepřinesla jasné výsledky [44–46].

Dle recentních studií se jeví jako přínosná záměna biologické léčby při jejím nedostatečném efektu, ať už se jedná o záměnu omalizumabu za reslizumab [47], nebo omalizumabu za mepolizumab [48,49].

Zatímco u těžkého refrakterního astmatu s „T2-high“ fenotypem je k dispozici řada léčiv, u pacientů s „T2-low“ zánětem nejsou v současnosti k dispozici žádné preparáty.

BUDOUCNOST BIOLOGICKÉ LÉČBY ASTHMA BRONCHIALE

Výzkum a vývoj v oblasti patogeneze bronchiálního astmatu a imunologických mechanismů podílejících se na jeho vzniku rychle pokračuje. V různých fázích klinického výzkumu je řada molekul, které se mohou v budoucnu stát standardem léčby, a najít si tak své místo v neustále se rozšiřující paletě preparátů biologické léčby astmatu.

Řada vyvíjených léčiv pro použití u těžkého refrakterního astmatu se nachází ve druhé fázi klinického testování a cílí na různé imunologické mechanismy. Za zmínku stojí především protilátky proti IL-33 [50], antagonisté prostaglandinového D2 receptoru a protilátky proti tymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Protilátky proti TSLP jsou významné i proto, že TSLP se nachází v kaskádě patofyziologie astmatu u zrodu obou typů zánětu. Ve 3. fázi klinického testování bylo na sklonku roku 2019 ukončeno testování fevipiprantu, antagonisty prostaglandinového receptoru, kvůli nepřesvědčivým výsledkům na redukci počtu exacerbací u těžkého refrakterního astmatu [51]. Tezepelumab je mAB, která váže tymický stromální lymfopoetin, který je exprimován na různých buňkách imunitního systému, podílejících se na kaskádě T2 zánětu, a prokázal ve fázi 2 klinického testování významnou redukci exacerbací astmatu, zlepšení FEV₁ a také redukci biomarkerů T2 zánětu (IgE a FeNO) [52].

Některé molekuly ve vývoji se přes vysoká očekávání a počáteční dobré výsledky v průběhu klinických testování ukázaly jako neúčinné a klinické testování bylo ukončeno. Za zmínku stojí u „T2-high“ astmatu lebrikizumab [32], tralokinumab [33,34] a recentně také fevipiprant [51] a u fenotypu „T2-low“ astmatu brodalumab [40,41].

Biologická léčba se dá podávat subkutánně, intravenózně, ale některá testovaná biologika jsou vyvíjena i ve formě tablet pro perorální podání, příkladem mohl být i již zmiňovaný fevipiprant [51]. Současně probíhá testování alternativních cest podání biologické léčby, například ve snaze zvýšit koncentraci v terminálních bronchiolách za současné redukce systémové toxicity se na zvířecích modelech testují možnosti podání biologické léčby nebulizací [53].

Tabulka 2: Možnosti biologické léčby bronchiálního astmatu ve fázi současného výzkumu nebo již ukončené pro nedostatečný přínos (IL-4R α – receptor pro interleukin 4 a interleukin 13, IL-13 – interleukin 13, IL-17R α – receptor pro interleukin 17, IL-33 – interleukin 33, DP₂ – D₂ receptoru prostaglandinu, TSLP – tymický stromální lymfopoetin

Protilátka	Cíl	Fáze klinického testování
AMG-317 [31]	IL-4R	ukončeno
Lebrikizumab [32]	IL-13	ukončeno
Tralokinumab [33,34]	IL-13	ukončeno
Brodalumab [40,41]	IL-17R α	ukončeno
ANB020 [50]	IL-33	ukončeno
Fevipiprant [51]	DP ₂	ukončeno
Tezepelumab [52]	TSLP	pokračuje (III. fáze klinického testování)

ZÁVĚR

Použití biologické léčby bezesporu způsobilo revoluci v léčbě těžkého refrakterního bronchiálního astmatu. Přes veškerou snahu je astma u řady pacientů nadále pod nedostatečnou kontrolou. U pečlivě vybraných pacientů s astmatem může biologická léčba znamenat naději na získání kontroly nad onemocněním, a zlepšit tak kvalitu života těchto pacientů. Nadále však trvá potřeba dalšího porozumění patogenезi astmatu, vytvoření nových prognostických a terapeutických biomarkerů a vývoj dalších biologik, obzvláště u „T2-low“ fenotypu astmatu. Nezbytné bude také srovnat mezi sebou jednotlivé dostupné preparáty biologické léčby v randomizovaných klinických studiích. Nedořešenou otázkou zůstává možnost kombinované biologické léčby astmatu a také dlouhodobý imunologický efekt, a tedy bezpečnost jejího dlouholetého podávání. Vzhledem ke všemu výše řečenému se i přes značnou finanční zátěž pro systémy zdravotního pojištění dá bez nadsázky říct, že budoucnost léčby astmatu stále leží v biologické léčbě.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví České republiky (Konceptuální rozvoj výzkumné organizace, projekt DRO FNBr 65269705).

LITERATURA

- Global strategy for asthma management and prevention Updated 2020 [Internet]. 2020. Downloaded 10/08/2021. Available from: www.ginasthma.org
- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12:204.
- Terl M, Pohunek P, Kuhn M, Bystron J. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *Journal of Asthma. Taylor and Francis Ltd*; 2020; 57:898–910.
- Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Quality of Life Research* 2015; 24:631–639.
- Kolek V, a kol. Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu 2019. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf 2019; s. 58–120.
- Global Initiative For Asthma – A GINA Pocket Guide For Health Professionals Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. *Diagnosis and Management*. 2019. Downloaded 10/08/2021. Available from: www.ginasthma.org
- Coverstone AM, Seibold MA, Peters MC, Louis S. Diagnosis and Management of T2-High Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. Elsevier Inc 2021; 8:442–450.
- Domingo C, Palomares O, Sandham DA, Erpenbeck VJ, Altman P. The prostaglandin D2 receptor 2 pathway in asthma: A key player in airway inflammation. *Cardiorespiratory Medicine and Haematology. Respiratory Research* 2018; 19(1):189.
- Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-“Low” Asthma: Overview and Management Strategies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2020; 8:452–463.
- Willis CR, Siegel L, Leith A, Mohn D, Escobar S, Wannberg S, et al. IL-17RA signaling in airway inflammation and bronchial hyperreactivity in allergic asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. American Thoracic Society* 2015; 53:810–821.
- Teřl M. Co by měl dnes vědět (každý) pneumolog o biologické léčbě astmatu. *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 2020; 80:135–149.
- Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. “I have lost in every facet of my life”: the hidden burden of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2017; 50:170–185.
- McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2016; 16:375–382.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; Downloaded 10/08/2021. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003559.pub4>
- Kirchnerová OR, Valena T, Novosad J, Teřl M. Real-world effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled severe allergic asthma from the Czech Republic. *Postepy Dermatologii i Alergologii. Termedia Publishing House Ltd*. 2019; 36:34–43.
- Hutyrová B, Bystron J. The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: Real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry. *Postupy v dermatologii i alergologii. Termedia Publishing House Ltd*. 2018; 35:510–515.
- Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. ‘Real-life’ effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy* 2016; 71:593–610.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60:309–316.
- Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 140:162–169.e2.
- Vennera M del C, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in ‘real life’ severe asthma. *Thorax* 2018; 73:782–784.
- García G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Trial of Omalizumab in Patients With Severe, Difficult-to-Control, Nonatopic Asthma. *Chest* 2013; 144:411–419.
- Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39:788–797.
- Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K. Allergic diseases: From bench to clinic – Contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine* 2017; 98:59–70.
- Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017; Downloaded 10/08/2021. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010834.pub3>
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* 2014; 371:1189–1197.
- Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs* 2017; 77:777–784.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, ran-

- domised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3:355–366.
28. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017; 376:2448–2458.
 29. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017; 5:909–916.
 30. Novosad J, Krčmová I. Biologická léčba eozinofilních fenotypů těžkého bronchiálního astmatu. *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 2018; 78:122–133.
 31. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of AMG 317, an IL-4R Antagonist, in Patients with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181:788–796.
 32. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4:781–796.
 33. Panettieri RA, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6:511–525.
 34. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, Titlestad IL, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6:499–510.
 35. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2018; 378:2486–2496.
 36. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* 2018; 378:2475–2485.
 37. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *European Respiratory Journal* 2003; 22:470–477.
 38. Fajt ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2017; 9:3.
 39. Kepil Özdemir S, Bavbek S. Prospects for new and emerging therapeutics in severe asthma: the role of biologics. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2017; 11:505–512.
 40. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Brodalumab, a Human Anti-IL-17 Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188:1294–1302.
 41. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *The Lancet* 2015; 386:1086–1096.
 42. Manka LA, Wechsler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018; 121:406–413.
 43. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal. European Respiratory Society* 2020; 55:1900588.
 44. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019; 7:122–130.e1.
 45. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *European Respiratory Journal* 2018; 52:1801393.
 46. Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2019; 15:517–520.
 47. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, et al. Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab: A Multicenter, Open-Label Pilot Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019; 7:2277–2283.e2.
 48. Albers F, Liu MC, Chipps BE, Chapman KR, Muñoz X, Bergna M, et al. Therapeutic switch from omalizumab to mepolizumab in patients with uncontrolled severe eosinophilic asthma: treatment effect by prior omalizumab treatment duration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143:102.
 49. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, Caruso C, Guida G, Bonavia M, et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real life observation. *Allergy* 2019; 74:2539–2541.
 50. Johnston LK, Bryce PJ. Understanding Interleukin 33 and Its Roles in Eosinophil Development. *Frontiers in Medicine* 2017; 4:51.
 51. Brightling CE, Gaga M, Inoue H, Li J, Maspero J, Wenzel S, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 9:43–56.
 52. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:936–946.
 53. Lightwood D, Tservistas M, Zehentleitner M, Sarkar K, Turner A, Bracher M, et al. Efficacy of an Inhaled IL-13 Antibody Fragment in a Model of Chronic Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018; 198:610–619.

Došlo: 15. 3. 2021

Adresa:
MUDr. Martin Ščurek
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
FN Brno a LF Masarykovy univerzity
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: scurek.martin@fnbrno.cz

Monoklonální protilátky pro léčbu astmatu v terénu obezity

J. M. Hartinger^{1*}, V. Vaněček^{2*}, T. Slisz³, M. Vetchá⁴, M. Teřl⁵

¹Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; ²Ústav farmakologie a toxikologie, LF UK Plzeň;

³Oddělení alergologie a Klinické imunologie, Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze;

⁴Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta MUNI, Brno;

⁵Klinika pneumologie, LF UK a FN Plzeň

*Autoři k této práci přispěli stejným dílem.

SUMMARY

Monoclonal antibodies for treating asthma in obesity

The relationship between asthma and obesity is multifaceted and it goes beyond a mere association between weight gain and asthma symptoms. From a clinical perspective, obesity may modify asthma by reducing response to corticosteroid therapy, increasing the risk of exacerbations, causing a more severe course of the disease and altering the relevance of biomarkers. In obese patients, apart from pathophysiological processes, pharmacokinetics and pharmacodynamics may be affected, including the effects of monoclonal antibodies. The target processes that biological therapy aims to influence may be different in obese patients. The article discusses some recent findings about these complex and sometimes counter-intuitive pharmacotherapy issues, provides an overview of clinical study analyses aimed to assess the effect of biological therapy in obese asthma patients and discusses the pitfalls of tailored therapy in the context of pharmacology and biology of the disease.

Keywords: obesity, BMI, monoclonal antibodies, severe asthma, eosinophils, pharmacokinetics, pharmacodynamics

SOUHRN

Vztahy mezi astmatem a obezitou jsou komplexní a jdou nad rámec prosté asociace mezi vzestupem hmotnosti a příznaky astmatu. Z klinického pohledu obezita může modifikovat astma – snižovat odpověď na léčbu kortikoidy, zvyšovat riziko exacerbací, vést k těžšímu průběhu onemocnění a měnit výpovědní hodnotu biomarkerů. U obézních pacientů může být kromě patofyziologických procesů ovlivněna také farmakokinetika a farmakodynamika (FK/FD) léčiv, včetně monoklonálních protilátek. Cílové procesy, které se snažíme biologickou léčbou ovlivnit, mohou být u obézních pacientů odlišné od pacientů neobézních. Článek komentuje některé současné poznatky o této komplexní a někdy kontra-intuitivní lékové problematice, podává přehled analýz klinických studií zaměřených na zhodnocení efektu biologické léčby u obézních astmatiků a diskutuje úskalí individualizace léčby v kontextu farmakologie a biologie onemocnění.

Klíčová slova: obezita, BMI, monoklonální protilátky, těžké astma, eozinofily, farmakokinetika, farmakodynamika

ÚVOD

Obezita je u pacientů s astmatem častá komorbidita [1,2]. Vztahy mezi astmatem a obezitou jsou komplexní a jdou nad rámec prosté asociace mezi vzestupem hmotnosti a příznaky astmatu [2]. Ast-

ma komplikované obezitou se může prezentovat jako astma eozinofilního, nebo non-eozinofilního typu [3]. Z klinického pohledu obezita může modifikovat astma – snižovat odpověď na léčbu kortikoidy, zvyšovat riziko exacerbací, vést k těžšímu průběhu onemocnění a měnit výpovědní hodnotu biomarkerů

používaných při hodnocení léčebné odpovědi a managementu farmakoterapie. U obézních pacientů navíc kromě patofyziologických procesů může být ovlivněna také farmakokinetika léčiv, včetně léčiv biologických. V případě indikace biologické léčby u obézního pacienta proto mohou k účinkům monoklonálních protilátek, až případnému selhání léčby přispívat jak faktory na straně choroby jako takové (obtěžněji léčitelný fenotyp astmatu), tak i aspekty ovlivnění farmakokinetiky (FK)/farmakodynamiky (FD).

VLIV OBEZITY NA FARMAKOKINETIKU MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

Vliv obezity na efektivitu biologické léčby je popisován nejenom u astmatu. Je zajímavé, že většinou nejsou ovlivněna stejnou měrou všechna biologická léčiva používaná v dané indikaci. Například v rámci terapie revmatoidní artritidy obezita ovlivňuje především efekt anti-TNF terapie, ale nikoliv např. tocilizumabu (anti-IL6) [4]. K tomu pravděpodobně dochází kvůli vyšší hladině TNF u obézních pacientů, a tedy relativnímu poddávkování. Clearance (CL) protilátek totiž stoupá v případě, že je v těle přítomno větší množství jejich cílových antigenů [5] a rovněž se v tomto případě zvětšuje jejich zdánlivý distribuční objem (Vd), pokud je cílový antigen kumulován ve tkáních [6]. Tato skutečnost se v astmatologii odráží např. v dávkování omalizumabu, kdy je třeba při výpočtu dávky přihlídnout i ke koncentraci IgE, proti kterým je namířen [7]. V podstatě to znamená, že v případě, kdy se protilátky vyváží na cílové struktury, klesne rychleji jejich koncentrace v plazmě, což v rámci farmakokinetické analýzy popisujeme buď jako zrychlenou clearance, nebo zvětšení distribučního objemu.

Kromě úvah o změnách farmakokinetiky u obézních je nutno brát v úvahu i farmakodynamiku jednotlivých protilátek a jejich mechanismus působení. Například u protilátky trastuzumab (anti-HER2/neu v terapii karcinomu prsu a žaludku), kde se uplatňuje mechanismus zprostředkovaný buněčnou cytotoxicitou (ADCC – antibody dependent cell mediated cytotoxicity), bylo *in-vitro* ukázáno, že adipocyty mechanismus ADCC inhibují sekrecí solubilních faktorů [8]. Také např. mechanismus účinku benralizumabu je založen na ADCC a klíčová je role NK buněk, jejichž funkce mohou být obezitou alterovány, a samotná ADCC je také další eliminační cestou řady dalších monoklonálních protilátek [6,9].

Jiný příklad přináší European Public Assessment Report (EPAR) Evropské lékové agentury pro reslizumab, který uvádí vyšší clearance (CL) a větší distribuční objem (Vd) u obézních pacientů. Plošně tedy zůstává zhruba stejný, ale obézní pacienti mají nižší hladiny. Proto je třeba lék dávkovat na základě tělesné hmotnosti [10]. Přes tyto popsání

zákonitosti jsou při terapii monoklonálními protilátkami velice často aplikovány dávkovací režimy, které využívají velkého terapeutického indexu těchto léčiv a používají dávky, které jsou dostatečně vysoké, aby zajistily efektivní koncentrace pro většinu pacientů, nehledě na variabilitu ve farmakokinetice. To může v některých případech přinášet problémy v klinické praxi nebo v klinických studiích. Například při klinickém testování s. c. podání reslizumabu (v současnosti registrovaná pouze i. v. forma) byla pravděpodobně ve snaze o redukci dávky a její fixaci zvolena dávka 110 mg s. c. pro všechny pacienty. Došlo tak k poddávkování subjektů s větší tělesnou hmotností, které měly nižší údolní hladiny a následně více exacerbací astmatu než pacienti s vyššími údolními hladinami [11]. Fixní dávkovací (s. c.) režimy obecně mají řadu důležitých výhod a jsou preferovány například proto, že vedou ke snížení pravděpodobnosti lékových chyb [12], navíc v době pandemie covid-19 se ukázala jako důležitá pragmatická výhoda možnost domácího podání medikace s. c., bez nutnosti návštěv zdravotnických zařízení [13]. V případě reslizumabu (IgG4) však nelze vyloučit, že snaha o maximální simplifikaci terapie vedla v konečném důsledku k neúspěchu s. c. podání fixní dávky a zároveň lze předpokládat, že do budoucna v upravených dávkách tento lék s touto cestou podání v klinických studiích uspěje.

Některé farmakologické práce na základě *in silico* simulací a známých farmakokinetických parametrů různých protilátek popisují podobný rozptyl plazmatických hladin při dávkování fixním jako při dávkování podle antropometrických parametrů (např. hmotnost, tělesný povrch aj.). Jejich autoři popisují, že je to způsobeno tendencí k předávkování pacientů s malou hmotností při podávání fixních dávek, a naopak tendenci k předávkování pacientů s velkou hmotností, při dávkách dle antropometrického parametru (celkově je tak předávkováno podobné množství uvažovaných subjektů, ale jedná se o rozdílné skupiny při obou typech dávkování) [14]. Úpravy fixních dávek u malých pacientů (např. u dětí) jsou doporučeny i v SPC některých přípravků (např. dávkování mepolizumabu u dětí 6–11 let pro indikaci astma je 40 mg, dále např. změny dávek u adalimumabu aj.). Zdá se tedy, že ideální by mohlo být dávkování podle „dávkovací“ hmotnosti, která je určena s přihlédnutím k rozdílnému tělesnému složení jednotlivých pacientů a v závislosti na indikaci. Obézní pacienti by tak měli nižší „dávkovací“ hmotnost, neboť by se nezapočetla celá tuková hmota s menší penetrací léčiva [15]. Racionální podmínkou je však znalost vztahů mezi dávkou/hladinou mA b a specifickým biologickým/klinickým účinkem protilátky v dané konkrétní indikaci. Například v případě mepolizumabu byly vyhodnocovány v klinických studiích s astmatem dávky v rozmezí 75 mg i. v. (ekvivalent 100 mg s. c.) až 750 mg i. v. 1× za 4 týdny; vysoké dávky nevedly ke zvýšení účinku ve smyslu

snížení exacerbací astmatu. Aktuální práce také poukazují hlouběji na biologickou specifitu účinku 100 mg mepolizumabu s. c. u astmatiků – léčba mepolizumabem mj. zřejmě nezpožďuje diferenciaci eozinofilů, ale spíše potlačuje počty proliferujících IL5R-alfa exprimujících eozinofilních progenitorů a moduluje rovnováhu těchto buněk mezi tkáněmi a krevním kompartmentem (medián hodnoty BMI pacientů ve studii ve větvi s mepolizumabem byl 28,9) (IQR 24,6–35,1) [16]. U dalších protilátek v léčbě astmatu takto detailní vzhled do mechanismu zatím není dispozici. Lze však předpokládat, že do budoucna bude při léčbě eozinofilních onemocnění třeba zohledňovat jak samotné počty buněk, tak i jejich funkční stav [17–19].

Přístupy k individualizaci dávek protilátek by tedy mohly být různé, nejsou však zatím pro většinu léčiv validované. Jeden ze způsobů, jak zjistit „dávkovací“ hmotnost, je vypočítat „adjusted body weight“ (ABW), která vychází z ideální tělesné hmotnosti a připočítává 40 % hmotnosti z „nadváhy“ pacienta [15]. Dostáváme se tak v podstatě k dávkování podle hmotnosti hydrofilního kompartmentu, který ale může být vhodný i pro dávkování protilátek, pokud jejich cílový antigen není rovnoměrně distribuován do hydrofilní i do tukové tkáně. Výpočtem ABW je možno alespoň elementárně zohlednit rozdílné tělesné složení obézních pacientů (větší poměr tukové tkáně k celkové tělesné tkáni) oproti pacientům neobézním. Vyšetřovací metody jako bioelektrická impedance a další umožňují ještě přesnější rozlišení tělesných kompartmentů než teoretické výpočty. Rozlišujeme např. sarkopenickou obezitu oproti obezitě pacienta „v kondici“, který má vzhledem k nutnosti pohybovat hmotnějším tělem svalovou tkáň vyvinutější oproti stejně vysokým neobézním pacientům. Pro omezenou dostupnost a složitost nejsou však tyto metody k určování dávek léčiv běžně využívány [15].

Jedním ze sofistikovaných způsobů personalizované medicíny je úprava dávek léčiv na základě změřených hladin a znalosti farmakokinetiky – terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM). Je však třeba podotknout, že jednoznačné vztahy mezi hladinou podávaných monoklonálních protilátek a jejich terapeutickým účinkem u astmatu dosud nebyly dostatečně prostudovány, a TDM tedy nemůže být zatím běžně používáno. Jedná se však o slibnou metodu do budoucna a aktuálně probíhají studie s úpravami dávek podle terapeutických hladin například u omalizumabu [20].

VLIV OBEZITY NA METABOLICKÝ ZÁNĚT, FARMAKODYNAMIKU BIOLOGIK, BIOMARKERY A PRŮBĚH ASTMATU

V tukové tkáni obézního člověka je až desetkrát vyšší zastoupení buněk zánětu v porovnání s tukovou tkání štíhlého člověka a tyto buňky mají odliš-

né složení i funkční aktivitu. V tukové tkáni štíhlého člověka převažují makrofágy subsetu M2 nebo M2c, které tvoří cytokiny s převážně negativními regulačními dopady na zánět, např. IL-10, IL-4, IL-5, IL-13. Homeostatické regulace v tukové tkáni štíhlých jsou dále doplněny o T lymfocyty subsetu Treg a Th2. Prokazovány jsou rovněž regulační B lymfocyty Breg. Je doloženo, že k celkově **protizánětlivému** nastavení tukové tkáně štíhlých osob přispívají rovněž eozinofilní granulocyty tvorbou IL-13 [21]. Naopak **prozánětlivý** stav navozený zvýšenou produkcí IL-6 v tukové tkáni obézních [22], stejně jako zánět jiného původu, může být nezávislý faktor, který urychluje odbourávání proteinů, protilátky nevyjímaje. Tak např. i zánětlivá kachektizace při nádorovém onemocnění může urychlovat eliminaci biologických léčiv [6].

Vliv obezity na průběh astmatu se přičítá, mimo jiné, prozánětlivé aktivitě tukové tkáně a dysregulaci epitelální bariéry [23]. Právě v tukové tkáni mají významnou fyziologickou úlohu eozinofily, aktivita eozinofilů v tukové tkáni může ovlivňovat eozinofily v dalších tělních kompartmentech [24] a měnit jejich distribuci či kinetiku v krvi, tkáni a sputu. Mění se také aktivita a funkce dalších buněčných typů, například efektorových NK buněk [9]. Přestože je obezita spojována s vyšším počtem eozinofilů v periferní krvi, ale s nízkým počtem eozinofilů ve sputu, mohou být u obézních pacientů Type 2-high cílené terapie prospěšné i při absenci eozinofilie sputa. Kinetika eozinofilů je totiž alterovaná a dochází k jejich retenci v submukóze dýchacích cest [2,25]. Výpovědní hodnota biomarkerů typických pro astma, jako je hodnota eozinofilů či FeNO, může tak být u obézních astmatiků změněna [26], a s tím také může souviset změna terapeutické hodnoty monoklonálních protilátek používaných k léčbě. Astma spojené s obezitou je považováno za specifický fenotyp astmatu a je určitým paradoxem, že obézní pacienti obecně nebyvají vždy dostatečně zastoupeni v klinických studiích (problém populační diverzity) [26]. Biologická variabilita, dynamika onemocnění či změny v cílových strukturách nebo aktivitě buněk (například v důsledku komorbidit, jako je obezita) mohou mít zásadní význam pro variabilitu lékových hladin, které se tak mohou měnit v průběhu onemocnění u konkrétního pacienta i v čase, a mohly by ovlivnit interpretaci hladin podávaných biologických léčiv při TDM (viz výše).

Doporučené postupy pro léčbu astmatu v aktuálních zněních zasazují nadváhu a obezitu do kontextu fenotypizace léčby a doporučují zohlednit význam komorbidit, včetně obezity, například při posouzení odpovědi k biologické léčbě (GINA, EAACI 2021) [27,28]. Současný český doporučený postup pro léčbu astmatu v rámci cílené (precizní) léčby pragmaticky ukotvuje personalizovaný přístup k léčbě, včetně zohlednění vlivu věku, nadváhy/obezity, komorbidit, exprese receptorů atp. na straně pacientů, a odlišnosti ve farmakokinetice/farmakodyna-

mice a jiných vlastnostech léčiv, které v dosavadních studiích nemusely být plně zohledněny [29]. Obezita je logickým léčebným cílem („treatable trait“), jehož léčba může pomoci i při kontrole astmatu, nicméně „je-li obezita fenotypovou manifestací složitějších metabolických alterací přispívajících k rozvoji astmatu, tak intervence vedoucí ke snížení hmotnosti bez přímého ovlivnění metabolických drah pravděpodobně budou v prevenci a kontrole astmatu pouze částečně efektivní“ [29].

Nejen z výše diskutovaných farmakologických, ale také z biologických důvodů je možné uvažovat o vlivu obezity na klinickou odpověď léčby T2 cílenými biologiky (snížení četnosti exacerbací, subjektivní vnímání odpovědi na léčbu apod.). To se odráží i v recentních analýzách v podstatě všech dostupných biologik, publikovaných aktuálně formou článků či abstraktů. Vedle narůstajícího počtu real-world evidence (RWE) byly u všech biologik provedeny analýzy výsledků účinnosti studií fáze III podle kategorií BMI či dle hmotnosti (kg) a tato data byla recentně publikována. Značná variabilita definicí odpovědi na léčbu v dostupných studiích a RWE, různá tíže astmatu ve studovaných populacích pacientů či použití různých způsobů vyjádření kategorií hmotnosti (kg či BMI) znesnadňuje jednoduchá srovnání či přímé závěry a zvyšuje heterogenitu diskutovaných výsledků. I na tento fakt je cílem čtenáře upozornit. V níže uvedeném komentáři k jednotlivým monoklonálním protilátkám pro léčbu astmatu byl proto důraz kladen na souhrn dostupných post-hoc, analýz vycházejících z registračních studií, resp. studií fáze 3, nikoliv na vyčerpávající souhrn RWE.

Je zřejmé, že v současné době zatím pro jednotlivé monoklonální protilátky nelze vždy dobře a jednoznačně identifikovat, který z výše popsanych dopadů obezity má dominantní vliv na FK a eventuálně FD. Také detailní imunologické mechanismy působení mAB u pacientů, např. vliv blokáce signalizace IL-5 na ovlivnění těsných spojení epitelální bariéry a dalších typů buněk, kromě eozinofilů, jsou teprve nyní objasňovány u některých typů astmatu (např. astma s nosními polypy, AERD) [19].

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY POUŽÍVANÉ V TERAPII ASTMATU

V případě **mepolizumabu** (IgG1, anti-IL5, dávkování 100 mg s. c. fixně každé 4 týdny) byla post-hoc analýze podrobena data **těžkých eozinofilních astmatiků** ze studií fáze 3 (MENZA, MUSCA) a výsledek vyjádřen v podskupinách dle kategorií BMI ≤ 25 , > 25 –30, > 30 kg/m² s průměrnou eozinofilií 310–320 buněk/μl. Snížení četnosti exacerbací astmatu ve srovnání s placebem bylo konzistentně patrné (RR 0,38; 0,45; 0,51 pro BMI ≤ 25 , > 25 –30, > 30), a i když hodnoty relativního rizika s narůstajícím BMI stoupaly, byl signifikantní benefit prokázán ve všech podskupinách [12]. Již dříve

byla provedena clusterová analýza studie DREAM, která charakterizovala odpověď na mepolizumab. Skupina (cluster) pacientů s astmatem, fenotypově charakterizovaná průměrným věkem 50 let, ženským pohlavím, vyšší reverzibilitou dýchacích cest a obezitou a současně přítomností dalších komorbidit (vzestup hmotnosti, hypertenze, úzkosti), byla spojena s lepší odpovědí při podání mepolizumabu. Tato studie zkoumala efekt všech tří dávek mepolizumabu hodnocených ve studii DREAM (75 mg, 250 mg, 750 mg i. v. každé 4 týdny). Vzhledem ke zjištění, že všechny tři dávky měly ale ve studii DREAM podobnou účinnost ve smyslu snížení exacerbací, byla v této práci analyzována data ze všech aktivních větví dohromady [30]. Recentně publikovaná RWE studie z jednotlivých center na menších skupinách pacientů nenaznačují vliv BMI na efektivitu mepolizumabu [31–33]. Liu et al. v post-hoc analýze studie OSMO (n = 145) (analýza hodnotící možnost switchu z omalizumabu na mepolizumab při překryvu fenotypů) aktuálně dále diskutuje, že pacienti s těžkým eozinofilním astmatem, kteří nebyli optimálně kontrolováni na léčbě omalizumabem, mohou klinicky významně benefitovat z léčby mepolizumabem, a to bez ohledu na komorbiditu (nosní polypóza, aspirinová intolerance, gastroezofageální reflux), hmotnost (kg) či BMI. Snížení četnosti exacerbací astmatu po switchu z omalizumabu na mepolizumab bylo patrné ve všech hodnocených podskupinách BMI (alespoň o 50 %), ačkoliv jednotlivé kvartily výchozích hodnot BMI se mezi sebou odlišovaly šířkou konfidenčního intervalu (95% CI) a dosaženým RR (RR 0,46; 0,25; 0,39 a 0,43 pro BMI < 25 , 25–30, 30 až < 35 a ≥ 35) [34].

Analýza výsledků léčby dle BMI byla provedena také u **benralizumabu** (IgG1, anti-IL5 receptor, ADCC, 30 mg s. c. fixně 8, nebo 4 týdny) ve studiích SIROCCO a CALIMA, kdy byl porovnán efekt léčby proti placebu také ve skupinách pacientů podle BMI (< 25 , ≥ 25 –30, ≥ 30 kg/m²) s průměrnou periferní eozinofilií přibližně 570–430 buněk/μl. Bylo zjištěno, že při s. c. dávkování 30 mg každých 8 týdnů byl terapeutický efekt na četnost exacerbací u obézních (BMI ≥ 30) pacientů s těžkým eozinofilním astmatem nižší (RR 0,51; 0,43 a 0,82 pro BMI < 25 , ≥ 25 –30 a ≥ 30). Je pozoruhodné, že obdobný výsledek byl konzistentně patrný i při frekventnějším dávkování 30 mg každé 4 týdny (RR 0,48; 0,45 a 0,81 pro BMI < 25 , ≥ 25 –30 a ≥ 30), tedy při vyšší expozici [35]. Zdá se tedy, že za snížením efektu léčby zde zřejmě nestojí změny farmakokinetiky, ale nižší efektivita mAB u rozdílného fenotypu astmatu u obézních pacientů. Jak bylo zmíněno výše, v mechanismu účinku benralizumabu se uplatňuje ADCC a klíčová je role NK buněk, jejichž funkce mohou být obezitou alterovány. Míra aktivity NK buněk je v současnosti studována i v souvislosti se sub-optimální odpovědí na benralizumab [36,37].

Analýza účinnosti dle hmotnosti byla u **těžkých astmatiků** také provedena u **reslizumabu** (IgG4,

anti-IL5, 3 mg/kg i. v. každé 4 týdny). Na rozdíl od dvou výše uvedených protilátek, byly v provedené analýze srovnávány pouze dvě podskupiny: „nízká hmotnost – do 70 kg“ a „vysoká hmotnost – nad 70 kg“. Bohužel zde nebyla provedena analýza podle WHO klasifikace BMI. Skupina „do 70 kg“ zahrnovala cca 65 % s normálním BMI a 29 % pacientů s nadváhou a skupina „nad 70 kg“ zahrnovala 11 % s normálním BMI a 89 % pacientů s nadváhou, přičemž normální BMI bylo definováno jako 18,5–24,99 a nadváha nad 25. V takto definovaných skupinách byl výsledek léčby podobný [38]. Bylo by však zajímavé vědět, jaký by byl výsledek u pacientů v kategorii s BMI > 30, neboť distribuční objem IgG protilátek obecně nestoupá přímo lineárně s hmotností a při lineárním dávkování (mg/kg) může paradoxně docházet k naddávkování i. v. protilátky u obézních pacientů (viz výše) [39]. Nabízí se tedy otázka racionálnosti takového dávkování. V analýze responderů reslizumabu bylo taktéž pozorováno, že vyšší míra odpovědi se vyskytovala u pacientů spíše s nižším BMI, s nazálními polypy a pozdějším nástupem astmatu [40].

V případě **dupilumabu** (IgG4, vazba na podjednotku IL4Ra, 200 mg s. c. každé 2 týdny s 400 mg loading dose a 300 mg s. c. každé 2 týdny s 600 mg loading dose) byla provedena post-hoc analýza studie fáze III QUEST a byl vyhodnocován vliv BMI na účinnost dupilumabu u pacientů **se středně těžkým až těžkým astmatem**, s anamnézou alespoň jedné exacerbace v předchozím roce. U takto definované skupiny astmatiků (tj. bez plně vytěžené standardní léčby) se zvýšenou hladinou eozinofilů (≥ 150 b/ μ l) a/nebo FeNO (≥ 25 ppb) dupilumab snížil výskyt těžkých exacerbací podobně v hodnocených kategoriích BMI (snížení exacerbací vs. placebo při BMI < 25 o 50 % a 59 %, BMI 25 až ≤ 30 o 53 % a 67 %, BMI > 30 o 58 % a 46 % při dávce 200 mg, resp. 300 mg každé dva týdny) [41]. Je zajímavé, že na rozdíl od ostatních monoklonálních protilátek zasahujících do mechanismů eozinofilního zánětu byla u dupilumabu pozorována v malé studii možná asociace efektu léčby se vzestupem hmotnosti u pacientů léčených pro atopickou dermatitidu (follow up alespoň 6 měsíců) [42]. Mechanismus tohoto účinku je nejasný (autoři spekulují mj. o interferenci se signalizací IL-4alfa).

V případě nejdéle dostupné monoklonální protilátky **omalizumabu** (IgG1, anti-IgE, která se dává dle tělesné hmotnosti a IgE hladiny), byla recentně provedena post-hoc analýza studií fáze III, která studovala vliv BMI na odpověď u dospělých pacientů **se středně těžkým až těžkým alergickým astmatem** (hladina eos 280–339 b/ μ l). Efekt ve smyslu snížení exacerbací a dalších proměnných byl patrný bez ohledu na kategorii BMI [43]. Naproti tomu v retrospektivní studii vyhodnocující data u 340 **těžkých astmatiků**, jejichž astma bylo nekontrolované i přes léčbu ICS/LABA případně další medikací, byla obezita (BMI > 30) vyhodnocena jako faktor, který může snižovat efektivitu léčby

omalizumabem [44]. Rovněž Gu et al. popisují v malé studii na 45 pacientech nižší efektivitu terapie omalizumabem u pacientů s vyšším BMI, a to přestože byl lék dávkován na celkovou tělesnou hmotnost, a lze tedy předpokládat, že při stejné hladině IgE by obézní pacienti měli být relativně nadávkováni (dávky nebyly dle ABW, ale dle celkové hmotnosti) [45].

ZÁVĚR

Obezita patří k jedné z nejčastějších komorbidit astmatu. Je faktorem, který může ovlivnit osud řady léčiv, včetně monoklonálních protilátek, a to značně specificky a někdy kontra-intuitivně. Obezita na rozdíl od jiných běžných komorbidit astmatu významněji ovlivňuje nejen vlastní onemocnění, ale může modifikovat FD i FK monoklonálních protilátek. Význam farmakokinetických změn je nutno zasadit do biologických souvislostí a interpretovat v kontextu změn na straně onemocnění – při vyšším BMI dochází k významnému ovlivnění charakteru chronického zánětu, s dopady na patofyziologii a průběh astmatu. Cílové procesy, které se snažíme ovlivnit, tak mohou být u obézních pacientů odlišné od pacientů neobézních. Spíše než hledat obecná pravidla, je pro posouzení komplexních vztahů mezi obezitou a biologickou léčbou vhodné seznámit se s konkrétní protilátkou, detailním mechanismem působení, výpovědní hodnotou biomarkerů při obezitě a dostupnými klinickými daty. Zohlednění obezity při individualizaci biologické léčby je pragmatickým krokem, podporovaným doporučenými postupy pro léčbu astmatu, a v budoucnu lze očekávat další precizaci indikací a dávkování u biologické léčby.

LITERATURA

1. Terl M et al. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma* 2020; 57(8):898–910.
2. Bantula M et al. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *Journal of clinical medicine* 2021; 10(2):169.
3. Amaral R et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007–2012. *Clinical and translational allergy* 2018; 8:13.
4. Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2019; 86(2):173–183.
5. Ordas I et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(4):635–646.
6. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6(9):576–588.
7. Hochhaus G et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy.

- cy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6):491–498.
8. Duong MN et al. Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast cancer research: BCR* 2015; 17:57.
 9. Viel S et al. Alteration of Natural Killer cell phenotype and function in obese individuals. *Clinical immunology* 2017; 177:12–17.
 10. Hartinger J, Vaněček V, Teřl M. Klinicko-farmakologické aspekty biologické a cílené léčby. *Revue Farmakoterapie* 2019; 6:9–15.
 11. Bernstein JA et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020; 461–474.
 12. Albers FC et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respiratory research* 2019; 20(1):169.
 13. Teřl M. Biologická léčba astmatu. *Acta Medicinæ* 2020; 8:30–33.
 14. Wang DD et al. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(9):1012–1024.
 15. Pilková A, Hartinger MJ. Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitřní lékařství* 2020; 66(8):465–471.
 16. Hassani M et al. Treatment with Anti-IL5 (Mepolizumab) Restores Eosinophil Kinetics in Blood and Sputum in Patients with Eosinophilic Asthma. *Cell Reports Medicine* 2021; 1–75.
 17. Jesenak M, Schwarze J. Lung eosinophils-A novel „virus sink“ that is defective in asthma? *Allergy* 2019; 74(10):1832–1834.
 18. Novosad J, Krčmová I. Do we interpret the peripheral blood eosinophil count in asthma correctly? *Alergie* 2021; 23(2):115–122.
 19. Buchheit KM et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2021; 148(2):574–584.
 20. Kroes JA et al. Optimizing omalizumab dosing in severe asthma-the exploration of therapeutic drug monitoring. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2021; 9(3):1408–1410.
 21. Krejssek J, Andrys C, Krčmová I. *Imunologie člověka* 2016; Hradec Králové: Garamon.
 22. Bastard JP et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99(16):2221–2222.
 23. Perotin JM et al. Epithelial dysregulation in obese severe asthmatics with gastro-oesophageal reflux. *The European respiratory journal* 2019; 53(6):1–7.
 24. O'Sullivan, J.A. and B.S. Bochner, Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2018. 141(2); p. 505–517.
 25. Brightling CE, Tobin AB, Milligan G. Fatty airways: a source of good and bad fats? *The European respiratory journal* 2019; 54(6):1902060.
 26. Peters MC et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2019; 143(1):104–113 e14.
 27. Agache I et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021; 76(1):14–44.
 28. GINA, Difficult to treat asthma in adolescent and adult patients. 2019.
 29. Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii 2019; Maxdorf Jesenius.
 30. Ortega H et al. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11(7):1011–1017.
 31. Crimi C et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *The World Allergy Organization Journal* 2020; 13(9):100462.
 32. Voláková E, Zatloukal J. Mepolizumab in real-life treatment of severe eosinophilic asthma. *European Respiratory Journal* 2020; 56(suppl 64):2213.
 33. Hochmuth L, Ondrušová M, Vaněček V. Characteristics and clinical outcomes of patients with severe eosinophilic asthma receiving mepolizumab in Slovakia – retrospective non-interventional real world study. in EAACI 2021 virtual congress. 2021. poster No. 294.
 34. Liu MC et al. Benefit of switching to mepolizumab from omalizumab in severe eosinophilic asthma based on patient characteristics. *Respiratory research* 2021; 22(1):144.
 35. Hirsch I, Gopalan G, Martin U. Impact of Body Mass Index on Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials, in A101. Mechanisms and clinical features of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:A2490–A2490.
 36. Poznanski SM et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy* 2021; 76(1):375–379.
 37. Mukherjee M et al. Sub-optimal response to benralizumab is not associated with inadequate eosinophil suppression, in EAACI 2020 poster presentation 2020.
 38. Murphy K et al. Efficacy of weight-based reslizumab dosing is consistent across body weights in post-hoc analysis. *European Respiratory Journal* 2018; 52(suppl 62): p PA1026.
 39. Hendrikx J et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *The oncologist* 2017; 22(10):1212–1221.
 40. McDonald M, Garin MC. Reslizumab High-Responder and Super-Responder Asthma Patients, in A34. Asthma clinical studies I. pp A1375–A1375.
 41. Korn S et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma by Body Mass Index. *European Respiratory Journal* 2019; 54(suppl 63): p PA2753.
 42. Johansson EK et al. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC dermatology* 2020; 20(1):8.
 43. Bob Geng AD, Bongin Yoo, Janampally P, Lyon R, Haselkorn T, Holweg C, Jarjour N. Impact of Body Mass Index On Omalizumab Response In Adults With Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145(2):AB18.
 44. Sposato B et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *European journal of internal medicine* 2018; 52:78–85.
 45. Gu C et al. Obesity influences the outcomes of anti-IgE (omalizumab) therapy of asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2020; 50(10):1196–1199.

Došlo: 18. 7. 2021

Adresa:

PharmDr. Václav Vaněček, Ph. D.

Ústav farmakologie a toxikologie, LF UK, Plzeň

alej Svobody 1655/76

323 00 Plzeň

Česká republika

e-mail: Vaclav.Vanecek@lfpl.cuni.cz

Dodržiavanie vybraných nefarmakologických postupov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc

G. Kuriplachová¹, L. Derňárová¹, L. Kendrová², A. Hudáková¹,
S. Cibíriková¹, B. Grešš Halász¹

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

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

SUMMARY

Adherence to selected non-pharmacological interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a slowly progressing, partially reversible chronic disease, characterized by restricted airflow through the airways. Patients with severe symptoms and frequent exacerbations are at risk of a gradual inability of the respiratory system to ensure adequate air exchange in the lungs. In preventing frequent exacerbations, the patient's discipline and adherence to recommended procedures of comprehensive treatment play a large role.

Aims: The main objective of the research was to determine the degree of adherence by COPD patients to non-pharmacological interventions potentially contributing to elimination or delay of exacerbations. A secondary goal was to determine significant differences in adherence with regard to gender, spirometry values and frequency of exacerbations.

Material and methods: The sample comprised 35 patients (25 males and 10 females) at a high risk of exacerbations and significant symptoms of COPD (group D). Patients were classified in accordance with the valid GOLD 2019 diagnostic criteria. The study was conducted in March and April 2019 in a pneumology-phthysiology outpatient clinic in Bardejov, Slovakia. Data were collected using a non-standardized questionnaire. Student's t-test was used for statistical comparison and Spearman correlation analysis to determine significant correlations between variables.

Results: The t-test failed to show any statistically significant ($p < 0.05$) differences between genders in adhering to non-pharmacological interventions. The mean FEV_1 and FEV_1/FVC values were 37.22 % (SD \pm 8.92) and 47.30 % (SD \pm 8.04), respectively. A statistically significant relationship ($p < 0.05$) was noted between adherence to non-pharmacological interventions and FEV_1 .

Conclusion: Given the study results, individual reassessment of patients' approach to treatment, smoking cessation counseling and more intense pulmonary rehabilitation and physical exercise programs are required.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory insufficiency, exacerbation, prevention, non-pharmacological treatment

SÚHRN

Úvod: Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické pomaly progredujúce, čiastočne reverzibilné ochorenie, charakterizované obmedzením prúdenia vzduchu dýchacími cestami. Pacienti s výraznou symptomatológiou a častým výskytom exacerbácií sú ohrození postupnou neschopnosťou respiračného systému zaistiť pľúcim adekvátnu výmenu plynov. Na prevencii častého výskytu exacerbácií sa vo veľkej miere podieľa disciplinovanosť pacienta a dodržiavanie odporúčaných postupov komplexnej liečby.

Ciele: Hlavným cieľom výskumu bolo zistiť mieru dodržiavania nefarmakologických postupov pacientmi s CHOCHP, ktoré by prispeli k eliminácii alebo oddialeniu exacerbácií. Parciálnym cieľom bolo zistiť významné rozdiely v ich dodržiavaní v závislosti od pohlavia, hodnôt spirometrie a počtu exacerbácií.

Materiál a metodika: Do súboru bolo zaradených 35 pacientov (25 mužov a 10 žien) s vysokým rizikom výskytu exacerbácií a výraznou symptomatológiou CHOCHP (kategória D). Pre zaradenie pacientov do kategórie boli použité platné diagnostické kritéria podľa GOLD 2019. Výskum bol realizovaný v časovom horizonte mesiacov marec-apríl 2019 na pneumologicko-ftizeologickej ambulancii v Bardejove. Na zber údajov bol použitý neštandardizovaný dotazník. Pre štatistickú komparáciu bol použitý Studentov t-test. Na zistenie významných korelačných vzťahov medzi premennými bola použitá Spearmanova korelačná analýza.

Výsledky: Pomocou t-testu sa nezistila žiadna štatistická významnosť ($p < 0,05$) v dodržiavaní nefarmakologických postupov medzi pohlaviami. Zistili sa tieto priemerné hodnoty FEV_1 : 37,22 % (SD \pm 8,92) a FEV_1/FVC :

47,30 % (SD \pm 8,04). Štatisticky významný vzťah ($p < 0,05$) bol zaznamenaný medzi dodržiavaním nefarmakologických postupov a FEV₁.

Záver: Vzhľadom na výsledky výskumu sa vyžaduje individuálne prehodnotenie postojov chorých k liečbe a edukácia v oblasti absencie fajčenia, potrebnej zvýšenej realizácii pľúcnej rehabilitácie a kondičných cvičení.

Kľúčové slová: chronická obštrukčná choroba pľúc, chronická respiračná insuficiencia, exacerbácia, prevencia, nefarmakologická liečba

ÚVOD

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je najčastejším chronickým pľúcny ochorením, ktoré predstavuje závažný zdravotný, ekonomický a sociálny problém. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie trpí CHOCHP viac ako 600 miliónov ľudí na celom svete a približne 3 milióny ich každoročne na túto chorobu zomiera [1,2]. Výsledky najnovších vedeckých štúdií predpokladajú, že CHOCHP sa v roku 2020 posunie na tretie miesto najčastejších príčin úmrtí na svete a v roku 2060 zomrie okolo 4,5 miliónov ľudí [3]. Rizikovou skupinou sú najmä fajčiari vo veku nad 45 rokov, pričom zvýšenú prevalenciu a mortalitu možno pozorovať u oboch pohlaví [1]. Prevalencia CHOCHP na Slovensku sa pohybuje okolo 5 % v populácii ľudí vo veku nad 40 rokov [2].

CHOCHP je preventabilné a liečiteľné ochorenie, ktoré je charakterizované perzistentným obmedzením prietoku vzduchu dýchacími cestami, v dôsledku abnormalít v dýchacích cestách a/alebo na úrovni alveol [4]. Ochorenie má zvyčajne progresívny charakter a je spojené s abnormálnou zápalovou odpoveďou dýchacích ciest na dlhodobé vdychovanie škodlivých častíc, plynov alebo aerosólov, ako aj deštrukciou pľúcneho parenchýmu, ktorých patologickým následkom je pľúcny emfyzém [2,3]. Exacerbácie a komorbidity prispievajú u chorého k celkovej závažnosti ochorenia. Progresívny priebeh CHOCHP môže mať za následok pokles dýchacích funkcií a rozvoj klinického obrazu chronickej respiračnej insuficiencie. Pri recidíve a progresii ochorenia sa môže vyvinúť akútna exacerbácia chronickej respiračnej insuficiencie, ktorá má negatívne následky na životne dôležité orgány a ich funkcie. Patologickým mechanizmom podieľajúcim sa na poruche pomeru ventilácia-perfúzia aj s hypoventiláciou môže byť napr. bronchopneumónia [5].

Na kompenzáciu CHOCHP sa vo veľkej miere podieľa disciplinovanosť pacienta v dodržiavaní farmakologických a nefarmakologických postupov a prevencia infekcií. Príspevok poskytuje základné teoretické východiská, týkajúce sa diagnostiky a liečby CHOCHP, aktualizované odporúčania Svetovej iniciatívy GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) pre CHOCHP (2020 Report), na základe ktorých sú pacienti zaradovaní do klasifikačných skupín. Parciálne výsledky, ktoré sú výstupom výskumu, umožňujú sprístupniť in-

formácie o tom, do akej miery dodržiavajú pacienti s CHOCHP odporúčané nefarmakologické postupy.

SÚČASNÝ STAV PROBLEMATIKY CHOCHP PODĽA GOLD 2020

Klinickými prejavmi CHOCHP je progredujúce dyspnoe, chronický kašeľ a chronická produkcia spúta [3]. Napriek tomu, že prvé symptómy ochorenia sa môžu začať prejavovať vo vyššom veku, nie je zriedkavosťou ani vek okolo 35–40 rokov [1]. Pravdepodobnosť výskytu ochorenia zvyšuje prítomnosť opakovaných infekcií dolných dýchacích ciest, dlhodobá expozícia škodlivými plynmi a časticami, genetická predispozícia (prítomný gén kódujúci matrix metaloproteinázu 12, deficit α 1-antitrypsínu), socioekonomický status [6,7,8,9]. Deficit α 1-antitrypsínu je relevantný len pre malú časť svetovej populácie, napriek tomu sa odporúča vyšetrenie jeho koncentrácie pre posúdenie rizika pľúcneho emfyzému [7,10].

V diagnostike CHOCHP sa zohľadňujú tieto aspekty: závažnosť symptómov a funkčného poškodenia pľúc, riziko výskytu exacerbácií i prítomnosť komorbidít. Kľúčovým diagnostickým vyšetrením je spirometria pre posúdenie hodnôt FEV₁ (Forced Expiratory Volume in One Second = úsilný expiračný objem v prvej sekunde) a FEV₁/FVC (Tiffeneau-Pinelli Index = vzduch vydýchnutý v prvej sekunde po maximálnom nádychu). Okrem funkčného vyšetrenia pľúc je dôležité posúdiť závažnosť dyspnoe a dosah symptómov ochorenia na pacienta na základe meracích nástrojov – mMRC (Modified Medical Research Council) alebo CAT™ test (COPD Assessment Test). Ďalším dôležitým údajom je história exacerbácií stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií za posledný rok, vrátane hospitalizácií, čo následne umožňuje pacienta zaradiť do kategórie A–D a zahájiť optimálnu liečbu [3].

Predchádzajúca klasifikácia GOLD 2019 zaradzovala pacientov s hodnotami mMRC 0–1 a skóre CAT < 10 bodov do skupiny A a C, pacientov s hodnotami mMRC \geq 2 a skóre CAT \geq 10 bodov do kategórie B a D. Pacienti, ktorí v priebehu posledného roka prekonalí najviac 1 exacerbáciu, ktorá si vyžiadala hospitalizáciu, patrili do kategórie A a B. Pacienti, ktorí prekonalí \geq 2 exacerbácie alebo boli \geq 1-krát hospitalizovaní, patrili do kategórie C a D [11]. Nová klasifikácia GOLD 2020 upresňuje za-

radenie pacienta do kategórie na základe výskytu symptómov a špecifikuje spirometrický stupeň. Ak by mal pacient napríklad výslednú hodnotu spirometrie $FEV_1 < 30 \%$, skóre CAT = 18 bodov a viac ako 3 exacerbácie v priebehu roka, v predchádzajúcej klasifikácii GOLD 2019 by patril do kategórie GOLD D. Podľa aktuálnej klasifikácie GOLD 2020 je ten istý pacient s uvedenými hodnotami klasifikovaný ako GOLD stupeň 4, kategória D. Pacienti v tejto kategórii majú výrazné subjektívne ťažkosti, vysoké riziko exacerbácií, veľmi ťažkú pľúcnu obštrukciu, vysokú respiračnú a kardiovaskulárnu mortalitu [3,12]. Dokument GOLD 2020 Report je aktualizovaný v súlade s najnovšími vedeckými poznatkami, týkajúcimi sa stratégie diagnostiky, manažmentu a prevencie chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Navyše sa bližšie zaoberá biomarkermi a účinnosťou inhalačných kortikosteroidov vo farmakologickej liečbe a objasňuje exacerbácie opisom relevantných diagnóz [3].

U pacientov s CHOCHP a pretrvávajúcimi exacerbáciami sa odporúča kombinácia liekov LAMA (Long-Acting Muscarinic Receptor Antagonists = dlhodobé pôsobiace antagonisty muskarínových receptorov) a LABA (Long-Acting β_2 -Agonists = dlhodobé pôsobiace agonisti β_2 -adrenergických receptorov) a inhalačné kortikoidy, v prípade infekcie makrolidové antibiotiká [4]. Výsledky niektorých kontrolovaných štúdií odporúčajú v liečbe podávanie selektívnych inhibítorov fosfodiesterázy a mukolytiká [13]. Táto kombinácia liekov zlepšuje pľúcne funkcie, znižuje výskyt exacerbácií, množstvo použitého záchranného lieku a zlepšuje účinnosť pľúcnej rehabilitácie [2,14,15]. Farmakologické postupy liečby akútnej exacerbácie prekračujú obsahový rámec témy, preto sa o nich v príspevku nezmieňujeme.

Nefarmakologická liečba CHOCHP vo všeobecnosti zahŕňa elimináciu aktívneho a pasívneho fajčenia, udržanie fyzickej kondície na základe pohybových cvičení, pľúcnu rehabilitáciu, oxygénoterapiu, nutričnú podporu [4], prevenciu infekcií, vzdelávanie v self-manažmente, príp. psychologickú podporu [16].

Vychádzajúc z vedeckých poznatkov efektívneho manažmentu komplexnej liečby CHOCHP a záverečných odporúčaní GOLD 2020, by sa mala komplexná liečba zameriavať na tieto ciele: 1. hodnotenie a monitorovanie príznakov ochorenia; 2. elimináciu rizikových faktorov; 3. uplatnenie intervencií nefarmakologickej liečby; 4. manažment liečby stabilnej CHOCHP a 5. manažment zvládnutia exacerbácií [3]. Rozsah, v akom je možné tieto ciele dosiahnuť, závisí od chorého, jeho prístupu k liečbe, od potenciálnych rizík a benefitov liečby.

CIEĽ

Hlavným cieľom výskumu bolo zistiť, do akej miery dodržiavajú pacienti s CHOCHP s vysokým rizikom

výskytu exacerbácií a výraznou symptomatológiou vybrané nefarmakologické postupy. Parciálnym cieľom bolo zistiť signifikantné rozdiely v ich dodržiavaní v závislosti od pohlavia, hodnôt spirometrického vyšetrenia a počtu exacerbácií.

MATERIÁL A METODIKA

Do výberového súboru bolo zaradených 35 pacientov s CHOCHP (kategória D), vo veku od 40 do 80 rokov. Zaraďovacím kritériom pacientov do súboru bola nezmenená farmakologická liečba v poslednom mesiaci pred výskumom. Výskum bol realizovaný v časovom horizonte mesiacov marec–apríl 2019 na pneumologicko-ftizeologickej ambulancii, po predchádzajúcom súhlase Etickej komisie príslušného zdravotníckeho zariadenia v Bardejove. Pre stanovenie diagnózy CHOCHP boli použité platné kritériá podľa GOLD 2019. V rámci spirometrického vyšetrenia boli zisťované hodnoty FEV_1 a pomer FEV_1/FVC pre posúdenie spirometrického stupňa, stupňa pľúcnej obštrukcie a závažnosti ochorenia. Na zistenie poznania reálneho stavu bol použitý neštandardizovaný dotazník, ktorý bol zameraný na dodržiavanie nefarmakologických postupov zo strany pacientov. V dotazníku boli použité dichotomické položky a položky s možnosťou

Tabuľka 1: Základné charakteristiky súboru pacientov

	Spolu (N = 35)
Muži/ženy (početnosť)	25/10
Muži/ženy (percentuálne zastúpenie)	71/29
Medián veku, rozpätie rokov	55 (40–80)
Dĺžka liečby	početnosť (percentá)
do 5 rokov	1 (3)
do 10 rokov	9 (26)
do 15 rokov	20 (57)
do 20 rokov	3 (8)
do 25 rokov	2 (6)
Počet exacerbácií za rok	2,66 (SD \pm 1,21)
Vzťah k fajčeniu	početnosť (percentá)
nefajčiari	17 (49)
abstinujúci fajčiari	12 (34)
aktívni fajčiari	6 (17)

Legenda: SD – smerodajná odchýlka

výberu jednej odpovede. Pre zistenie miery súhlasu alebo nesúhlasu pacienta s tvrdením uvedeným v dotazníku, bola použitá Likertova škála s hodnotiacim skóre od 1–5 bodov. Číslo 1 znamenalo negatívny postoj a číslo 5 pozitívny postoj. Pre štatistickú komparáciu bol použitý Studentov t-test. Na zistenie signifikantných korelačných vzťahov medzi premennými bola použitá Spearmanová korelačná analýza. Štatistická analýza bola vykonaná pomocou softvéru Štatistika 12. Na zhrnutie kategoriálnych premenných bola použitá absolútna početnosť a percentuálne zastúpenie. Spojité premenné boli opísané z hľadiska strednej a štandardnej odchýlky. Úroveň štatistickej významnosti bola stanovená na hodnotu $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Výskumu sa zúčastnilo spolu 35 pacientov s CHOCHP s vysokým rizikom výskytu exacerbácií a výraznou symptomatológiou. Celkovo 3 pacienti podstupovali v čase výskumu dlhodobú domácu oxygenoterapiu pri splnení indikačných podmienok. Priemerný vek pacientov (medián) bol 55 rokov. Najväčšiu skupinu výberového súboru tvorili pacienti v rozhraní 61–80 rokov, prevažne muži ($n = 18$). Najväčšie zastúpenie žien ($n = 6$) bolo vo veku 41–60 rokov. Najdlhšie (do 25 rokov) sa na CHOCHP liečili 2 pacienti (6 %). Najviac pacientov sa liečilo na CHOCHP vo vekovej kategórii do 15 rokov ($n = 20$). Z celkového počtu zúčastnených na výskume ($N = 35$) bolo 17 nefajčiarov (49 %) a 6 aktívnych fajčiarov (17 %), napriek závažnosti zdravotného stavu. Zo skupiny fajčiarov išlo prevažne o mužov. Základné charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 1.

V diagnostike CHOCHP namerané hodnoty FEV_1 stanovujú spirometrický stupeň (GOLD 1–4), hodnoty FEV_1/FVC upresňujú stupeň závažnosti ochorenia a stupeň obštrukcie. Za normálny nález sa v diagnostike považuje hodnota $FEV_1/FVC \geq 70 \%$. Hodnoty $FEV_1/FVC < 70 \%$ a $FEV_1 \geq 80 \%$ s chronickými príznakmi (kašeľ, produkcia spúta) alebo bez sprievodných symptómov predstavujú v diagnostike ľahký stupeň CHOCHP (GOLD 1), naopak hodnoty $FEV_1/FVC < 70 \%$ a $FEV_1 < 80 \%$ predstavujú veľmi ťažký stupeň CHOCHP (GOLD 4). V tom-

to štádiu dochádza k chronickému respiračnému zlyhávaniu alebo k zlyhávaniu srdca [8].

V rámci spirometrického vyšetrenia sme sa v našom výskume zamerali na zistenie parametrov: FEV_1 a FVC, ktoré sú v diagnostike ochorenia veľmi podstatné. V tabuľke 2 sú uvedené namerané výsledné hodnoty. Priemerná nameraná hodnota FEV_1 bola 37,22 % ($SD \pm 8,92$), priemerná hodnota FEV_1/FVC bola 47,30 % ($SD \pm 8,04$). Z výsledkov vyplýva, že išlo o závažný stupeň obštrukcie a funkčného postihnutia pľúc.

Hlavným cieľom nášho výskumu bolo zistiť dodržiavanie nefarmakologických postupov a zistiť, či existujú signifikantné rozdiely v ich dodržiavaní v závislosti od pohlavia, hodnôt spirometrického vyšetrenia a počtu exacerbácií. V tabuľke 3 sú uvedené výsledky zistení. Pomocou t-testu sme nezistili žiadnu štatistickú významnosť ($p < 0,05$) medzi pohlaviami a otázok týkajúcich sa dodržiavania nefarmakologických postupov.

Následne sme pomocou Spearmanovej korelačnej analýzy zisťovali vzťah medzi jednotlivými položkami a premennými: pohlavie, FEV_1 , FEV_1/FVC a frekvencia exacerbácií. Použili sme pritom orientáciu stupnicu na hodnotenie tesnosti lineárnej závislosti veličinami podľa autora [17], ktorá je prezentovaná nasledovne: slabá závislosť, ak $0 < |r| \leq 0,3$; mierna (stredná) závislosť, ak $0,3 < |r| \leq 0,8$; silná závislosť, ak $0,8 < |r| \leq 1$.

Výsledky poukazujú na miernu (strednú) závislosť medzi premennými a zároveň aj štatisticky významný vzťah ($p < 0,05$), ktorý bol potvrdený medzi dodržiavaním nefarmakologických postupov liečby a FEV_1 ($r = 0,33$). Nezistili sme však štatistickú významnosť ($p > 0,05$) medzi ostatnými premennými, a to medzi: hodnotami spirometrie (FEV_1 a FEV_1/FVC), výskytom exacerbácií, pohlavím a nami vybranými otázkami, týkajúcimi sa dodržiavania nefarmakologických postupov (tabuľka 4).

DISKUSIA

Farmakologické postupy (podľa odporúčaní GOLD) boli za posledných 10 rokov intenzívne sledovanou témou v problematike liečby CHOCHP. Zámerom tohto príspevku bolo priblížiť problematiku CHOCHP a prostredníctvom parciálnych zistení v oblasti ne-

Tabuľka 2: Výsledky spirometrie pacientov

Vybrané parametre	Priemer (SD)	Maximum	Minimum
FEV_1	37,22 (SD $\pm 8,92$)	49,00	24,00
FEV_1/FVC	47,30 (SD $\pm 8,04$)	69,62	33,82

Legenda:

FEV_1 – úsilný expiračný objem v prvej sekunde, FVC – úsilná vitálna kapacita, SD – smerodajná odchýlka

Tabuľka 3: Dodržiavanie vybraných nefarmakologických postupov pacientmi v závislosti od pohlavia

Dodržiavanie nefarmakologických postupov	Ženy		Muži		t	p
	M	SD	M	SD		
Snažím sa nefajčiť a nezdržiavať v zafajčených priestoroch.	3,30	1,16	3,36	1,11	0,14	0,82
Pravidelne doma realizujem pľúcnu rehabilitáciu.	3,72	1,10	3,70	0,97	0,30	0,71
Pravidelne realizujem kondičné cvičenia.	3,70	0,45	3,32	0,94	-1,15	0,29
Kyslíkovú liečbu považujem za veľmi dôležitú v mojej chorobe.	3,40	1,19	3,30	1,42	0,21	0,47
Realizujem odporúčania v rámci self-manažmentu pri ochorení.	3,48	0,85	3,50	0,77	-0,07	0,66
Každoročne sa podrobujem očkovaniu proti vírusom a pneumokokom.	3,90	0,57	3,96	0,84	0,21	0,22

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

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

farmakologických postupov prispieť k poznatkom komplexnej terapie CHOCHP.

Existujú vedecké štúdie, ktoré potvrdzujú signifikantný vzťah medzi nefarmakologickými postupmi a výskytom exacerbácií u pacientov s CHOCHP [16,18,23,27,30,31,34,35]. Aj keď predchádzať exacerbáciám CHOCHP nie je vždy jednoduché vzhľadom na komplexnosť tejto problematiky, jedným z preventívnych postupov vzniku recidív akútnych exacerbácií a zhoršovania CHOCHP je kombinácia nefarmakologických intervencií (eliminácia fajčenia) a efektívna rehabilitácia [18]. U dlhodobých fajčiarov stredného veku sa vyvíja celý rad komorbidít súvisiacich s fajčením. Zápalové a štrukturálne zmeny v dýchacích cestách sa zhoršujú so závažnosťou ochorenia a pretrvávajú aj po ukončení fajčenia. Výsledky štúdií naznačujú, že ženy sú náchylnejšie na účinky tabakového dymu ako muži, preto aj častejšie zomierajú na následky fajčenia [19,20]. Fajčenie je najrizikovejším faktorom rozvoja CHOCHP, iných pľúcnych ochorení a kardiovaskulárnych ochorení. Niektorí autori uvádzajú, že fajčenie je príčinou CHOCHP u 20–40 % fajčiarov [21]. Profesionálne expozície (pracovný prach a chemikálie, dym z vykurovania) zodpovedajú za 10–20 % výskytu symptómov a funkčného poškodenia pľúc [22]. U aktívnych fajčiarov je prechod na nefajčiarsky životný štýl problematický, preto je potrebné, aby nefarmakologická a farmakologická liečba prebiehali súbežne [23]. Vhodné je motivovať závislých pacientov na nikotíne k rozhodnutiu zanechať fajčenie. Kognitívno-behaviorálna terapia je osvedčenou zložkou terapie nikotinizmu, ktorú s pacientmi realizujú odborníci z odboru psycholó-

gie a psychiatrie [24]. Pacientom môže pomôcť počas podporných odvykacích programov farmakologická liečba nikotínovými náhradami, bupropiónom alebo vareniklínom.

V našom súbore boli 6 aktívni fajčiari, ktorí napriek závažnosti zdravotného stavu vyfajčili denne 3–5 cigariet. Vzhľadom na nízku referenčnú vzorku neboli v tejto súvislosti vykonané vzťahové korelácie. Z celkového súboru pacientov ($N = 35$) bolo 12 abstínujúcich fajčiarov, ktorí vyfajčili v minulosti 20–30 cigariet/denne a 17 absolútnych nefajčiarov. Fajčenie má vo všeobecnosti nepriaznivý vplyv na zdravie, nakoľko spôsobuje chronickú bronchitídu, pľúcnu fibrózu, CHOCHP, ischemickú chorobu srdca, nádory pľúc, neplodnosť žien, psychickú závislosť a iné ochorenia, skracaje tiež dĺžku života o 2–25 rokov (v priemere 8 rokov) v závislosti od počtu vyfajčených cigariet.

Závažnou komorbiditou CHOCHP súvisiacou s fajčením je karcinóm pľúc, ktorý sa vyskytuje u 10–15 % chorých, najmä u dlhoročných fajčiarov s vysokým počtom vyfajčených cigariet (≥ 20 ks/denne/20 rokov) [2,25].

Exacerbácie v prirodzenom priebehu ochorenia, charakterizované zmenou dyspnoe, kašľom a/alebo tvorbou spúta oproti východiskovej hodnote, majú nepriaznivý vplyv nielen na funkčnú schopnosť pľúc, ale aj na úroveň pohybových aktivít, sebaobslužné činnosti, kondíciu a celkovú kvalitu života [1,2,26,27]. Exacerbácie si vyžadujú zmenu v liečbe, v závažných prípadoch aj hospitalizáciu, čo narúša doterajší pohybový režim chorého. V jednej zo štúdií bola u žien s CHOCHP v kategórii D zistená nižšia tolerancia záťaže ako u mužov

[27]. Na základe pohybových obmedzení chorého, ako dôsledok úbytku netukovej hmoty a užívania systémových kortikoidov, nevyhnutných v prevencii a liečbe exacerbácií, sa rozvíja osteoporóza [25, 28]. Ďalšími pridruženými komorbiditami súvisiacimi s CHOCHP sú: metabolický syndróm, diabetes mellitus, úzkosť a depresia [28,29].

Cieľom nefarmakologickej liečby CHOCHP je vhodnými postupmi zvyšovať celkovú fyzickú kondíciu, a tým predchádzať komplikáciám spojeným s osteoporózou [3]. Z nefarmakologickej liečby sa odporúča liečebná rehabilitácia, ktorá je zameraná na udržanie správneho fungovania organizmu a zachovanie sebestačnosti pri každodenných činnostiach [3,30]. Súčasťou liečebnej rehabilitácie je dychová gymnastika a respiračná fyzioterapia, ktoré uľahčujú expektoráciu a zmierňujú dyspnoe. Program pľúcnej rehabilitácie by mal trvať najmenej 6 týždňov pri frekvencii dvoch cvičení týždenne [31]. Liečebná rehabilitácia zahŕňa aj kondičné cvičenia a ergoterapiu [2]. Ergoterapeutická intervencia má u chorých s CHOCHP pozitívny vplyv na vykonávanie personálnych a inštrumentálnych každodenných aktivít; pre každého chorého by mala byť individuálne zostavená. V rámci ergoterapie je možné využiť napr. arteterapiu, muzikoterapiu alebo iné skupinové metódy, ktoré vychádzajú zo záujmov chorého [32]. Pravidelná fyzická aktivita znižuje

mortalitu a riziko hospitalizácií. Efektívnosť pľúcnej rehabilitácie bola potvrdená aj v štúdií zameranej na liečebnú telesnú výchovu a pohybový tréning u pacientov s CHOCHP v kategórii C a D za podmienok, že liečebná telesná výchova prebiehala 3-krát týždenne a bola zameraná na reedukáciu dychového vzorca (aktivácia bránice, cvičenie zamerané na zvýšenie rozvíjania hrudníka), nácvik drenážnych techník, cvičenie na zvýšenie sily dýchacích svalov, cvičenie na zlepšenie postury, senzomotorická stimulácia, nácvik úľavových polôh a posilnenie svalov horných a dolných končatín. Súčasťou tejto terapie boli mäkké techniky, mobilizácia k odstráneniu kĺbových bloád a pretahovanie skrátených svalov [27]. Vhodnou metódou kúpeľnej liečby bola v tejto štúdií tiež klimatoterapia, ktorá prebiehala 2-krát týždenne, vytrvalostný tréning na rotopede, ktorý prebiehal 2-krát týždenne. Po absolvovaní týchto rehabilitačných postupov došlo k signifikantnému zníženiu výskytu symptómov u 83,2 % chorých s CHOCHP a k signifikantnému navýšeniu úsilnej vitálnej kapacity pľúc, najmä u žien. Pozitívne bolo hodnotené aj dychové cvičenie v prírode, nordic walking a využitie dychových trenažérov pre zvýšenie sily dýchacích svalov a uľahčenie expektorácie [27].

V sledovanom súbore nášho výskumu celkom 26 pacientov vykonávalo pravidelnú pľúcnu rehabili-

Tabuľka 4: Porovnanie dodržiavania liečby pacientmi v závislosti od pohlavia, hodnôt spirometrie a výskytu exacerbácií

Dodržiavanie nefarmakologických postupov	Pohlavie		FEV ₁		FEV ₁ /FVC		Počet exacerbácií	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Snažím sa nefajčiť a nezdržiavať v zafajčených priestoroch.	-0,02	0,888	0,27	0,116	0,11	0,519	-0,06	0,719
Pravidelne doma realizujem pľúcnu rehabilitáciu.	-0,05	0,765	0,20	0,239	0,11	0,524	0,24	0,172
Pravidelne realizujem kondičné cvičenia.	0,20	0,257	-0,02	0,910	0,09	0,621	-0,24	0,159
Kyslíkovú liečbu považujem za veľmi dôležitú v mojej chorobe.	-0,04	0,833	0,05	0,752	0,09	0,600	0,18	0,286
Realizujem odporúčania v rámci self-manažmentu pri ochorení.	0,09	0,593	-0,20	0,241	0,29	0,088	0,07	0,686
Každoročne sa podrobujem očkovaniu proti vírusom a pneumokokom.	-0,04	0,838	-0,04	0,801	0,20	0,246	-0,21	0,221
Dodržiavam postup liečby.	0,01	0,947	0,33	0,050*	0,30	0,075	0,03	0,883

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

R – korelačný koeficient, p – hladina štatistickej významnosti, FEV₁ – úsilný expiračný objem v prvej sekunde, FVC – úsilná vitálna kapacita

táciu v domácom prostredí a 20 pacientov pravidelné kondičné cvičenia. Vzhľadom na priemerný vek respondentov (55 rokov), kedy v tomto období dochádza k prirodzenému poklesu fyzickej kondície starnutím [33], by bolo vhodné udržiavať telesnú hmotnosť, prípadne eliminovať nadváhu a udržiavať fyzickú kondíciu na takej úrovni, aby sa predchádzalo ďalším komplikáciám súvisiacim so zníženou aktivitou.

Vhodné je individuálne prehodnotenie výživy chorého (energetické zloženie stravy, veľkosť porcií), aby sa predišlo nadváhe a regurgitácii stravy. Nadmerná telesná hmotnosť zhoršuje dýchanie a predisponuje pacienta k syndrómu spánkového apnoe. Naopak progresívna strata hmotnosti vedie k malnutícii, čo zhoršuje funkciu auxiliárneho svalstva, sťažuje vykašliavanie, znižuje imunitné funkcie a zvyšuje frekvenciu infekčných príhod, a tým hospitalizácie [5]. Dostatočný príjem tekutín znižuje viskozitu hlienov, umožňuje jeho lepšie vykašliavanie z pľúc, čo následne uľahčuje dýchanie. Tento stav má pozitívny efekt aj na psychiku chorého [23].

Dlhodobá domáca oxygenoterapia je indikovaná u pacientov s chronickou respiračnou insuficienciou s hypoxémiou v artériovej krvi ($pO_2 < 8,0$ kPa) napriek novej podávanej dlhodobej farmakologickej a nefarmakologickej liečbe [2]. Jej cieľom je zmiernenie príznakov dyspnoe, zlepšenie pľúcnych funkcií, úprava hematologických vlastností, zvýšenie telesnej výkonnosti, a tým zlepšenie kvality života [18,29]. Pozitívne vplyva na hemodynamiku, mechaniku pľúc a psychiku pacienta [23]. Dlhodobá domáca oxygenoterapia s aplikáciou O_2 viac ako 15 hodín denne zlepšuje prežívanie pacientov a spolu so zanechaním fajčenia je jedinou dokázanou intervenciou, ktorá predlžuje život silne hypoxemickým pacientom s CHOCHP [16,34].

V našom súbore celkom 3 pacienti podstupovali v čase výskumu dlhodobú domácu oxygenoterapiu pri splnení indikačných podmienok.

V prípade súčasnej závažnej hyperkapnie ($pCO_2 \geq 7,3$ kPa) môže pacient profitovať z dlhodobej neinvazívnej mechanickej ventilácie [2]. Táto ventilácia zlepšuje chronickú alveolárnu hypoventiláciu, zlepšuje respiračnú acidózu, znižuje závažnosť dyspnoe a dĺžku hospitalizácie.

Vyššie riziko úmrtia a nízke prežívanie pacientov predstavuje invazívna mechanickej ventilácia [35].

V prípade zlyhávania funkcií pľúc aj napriek použitiu všetkých terapeutických možností je možné zvážiť bulektómiu, objem redukujúcu operáciu pľúc alebo transplantáciu pľúc [2,3,5]. Bulektómia (chirurgické odstránenie buly väčšej ako 5 cm) sa uplatňuje v liečbe bulózneho emfyzému, ktorou sa odstráni dekompresia priľahlého pľúcneho parenchýmu. Táto liečba vedie k zmierneniu dýchavice a zlepšeniu pľúcnych funkcií [5]. Inou možnosťou chirurgickej liečby je objem redukujúca operácia pľúc, ktorou sa resekujú oblasti pľúc najťažšie postihnuté emfyzematóznym nebulóznym tkanivom.

Tento zákrok pomôže zlepšiť elastické napätie pľúc a funkčnú činnosť bránice. Transplantácia pľúc je indikovaná len u vybraných pacientov s chronickým pľúcny ochorením v terminálnom štádiu, u ktorých zlyhala maximálna medikamentózna liečba. Absolútnymi kontraindikáciami pre transplantáciu pľúc sú: vek > 65 rokov, výrazná limitácia funkčného stavu a ďalšie zdravotné komplikácie, ktoré vyústili v čase indikácie do terminálneho štádia orgánového poškodenia [36].

Medzi preventabilné intervencie exacerbácií CHOCHP patrí vakcinácia proti chrípke a pneumokokovej infekcii, ktorá sa odporúča u chorých s opakovanými exacerbáciami. Nakoľko v dôsledku lokálneho zápalu v dýchacích cestách a systémového zápalu sú pacienti s CHOCHP náchylnejší na infekcie, každá ďalšia vzniknutá infekcia môže predstavovať riziko vzniku exacerbácie, ktorá zhoršuje pľúcne funkcie [3,28]. Očkovanie proti chrípke a pneumokokom znižuje mortalitu a počet hospitalizácií bez ohľadu na vek a štádium ochorenia. V našom sledovanom súbore sa vyskytlo v priemere 2,66 exacerbácií počas roka. Na našu otázku: „Kyslíkovú liečbu považujem za veľmi dôležitú v mojej chorobe“ bolo priemerne skóre odpovedí u mužov 3,30 v prospech žien (3,40). Každoročne sa podrobuje očkovaniu proti vírusom a pneumokokom spolu 26 pacientov z celkového počtu ($N = 35$).

ZÁVERY PRE KLINICKÚ PRAX

Výsledky poukazujú na závažnosť obštrukcie a funkcie pľúc u sledovaných pacientov. Napriek závažnosti ochorenia absentuje povedomie chorých o škodlivosti fajčenia na ich zdravotný stav. V rámci prevencie opakovaných exacerbácií je nevyhnutné zvýšiť informovanosť chorých a ich úroveň motivácie k zmene zaužívaného životného štýlu. Vyžaduje sa aj edukácia v oblasti pľúcnej rehabilitácie a kondičných cvičení pre zlepšenie úrovne funkcie pľúc. Vzhľadom na aktuálnosť témy je vhodné v klinickej praxi pokračovať v sledovaní vplyvu nefarmakologických postupov na funkčnú úroveň pľúc a celkové zdravie chorých.

LITERATÚRA

1. Rozborilová E. Chronická obštrukčná choroba pľúc – súčasné pohľady. *Via pract* 2014; 11(3–4):87–89.
2. Joppa P, Pobeha P, Solovič I, Tkáčová R. Vybrané kapitoly z pneumológie a ftizeológie. 2018. Košice: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika. Lekárska fakulta. s. 151.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report. [online]. [cit. 2020-05-20]. Dostupné na: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.1wms.pdf>.
4. Tkáčová R. CHOCHP v svetle 2017 Gold Report. *Stud Pneumolog Phthiolog* 2017; 77:6–8.

5. Drudgová M, Krištúfek P, Majer I, Rozborilová E, Tkáčová R. Chronická obštrukčná choroba pľúc. Národné smernice pre prevenciu a terapiu. Slovenská pneumologická a fteziologická spoločnosť. 2011. ISBN 978-80-88866-98-5. s. 68. [online]. [cit. 2020-05-18]. Dostupné na: <https://www.copdplatform.com/res/file/national-documents/svk-guidelines.pdf>.
6. Zatloukal J. Komentár k nové strategii GOLD 2017. Stud Pneumolog Phthiolog 2017; 77:10–13.
7. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. In: COPD. 2013 Mar; 10 Suppl 1: 26–34. [online]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné na: doi: 10.3109/15412555.2013.763782.
8. Rozborilová E. Chronická obštrukčná choroba pľúc. Via pract 2005; 2(2):89–93.
9. Halpin D. Key Learning Points: GOLD COPD 2020 Report. Guidelines in Practice. Supporting Implementation of Best Practice 2020; [online]. [cit. 2020-05-19]. Dostupné na: <https://www.guidelinesinpractice.co.uk/respiratory/key-learning-points-gold-copd-2020-report/455218.article>
10. Stoller JK, Brantly M. The Challenge of Detecting Alpha-1 antitrypsin Deficiency. COPD 2013; 10 Suppl 1:26–34. [online]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné na: doi: 10.3109/15412555.2013.763782.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2019 Report [online]. [cit. 2020-05-13]. Dostupné na: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf
12. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS et al. Mortality prediction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comparing the GOLD 2007 and 2011 Staging System: a Pooled Analysis of Individual Patient Data. Lancet Respir Med 2015; 3(6):443–450.
13. Pobeha P, Joppa P, Tkáčová R. Možnosti prevencie exacerbácií chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Respiro 2015; 4:14–24.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018 report. [online]. [cit. 2019-12-13]. Dostupné na: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
15. Masaryková L et al. Správna aplikácia inhalačných liekov z pohľadu verejného lekárníka – 1. časť. Praktické lekárnictvo 2018; 8(2):72–76.
16. Celli BR. Update on the Management of COPD. Chest 2008; 133:1451–1462.
17. Ostertagová E. Aplikovaná štatistika 2013. Košice: Equilibria. ISBN 978-80-8143-067-1.
18. Pobeha P, Joppa P, Trojová I, Paraničová I, Tkáčová R. Možnosti liečby chronickej respiračnej insuficiencie u pacientov s CHOCHP. Sériu kazuistik. Kazuistiky v alergológii, pneumológii a ORL 2017; 14(4):7–11.
19. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. JAMA 1994; 272:1497–1505.
20. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silverman RA, Cledon JC, Reilly JJ et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2152–2158.
21. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:787–797.
22. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(6):532–555. [online]. [cit. 2020-02-13]. Dostupné na: <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO>
23. Drudgová M. et al. Chronická obštrukčná choroba pľúc 2011; Bratislava: Slovenská pneumologická a fteziologická spoločnosť. ISBN 978-80-88866-98-5.
24. Koprlová E, Ištvanová E. Fajčenie – nikotinizmus a jeho liečba u závislých pacientov v OLÚP Predná Hora. Psychiatria pre prax 2004; 3:136–139.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2013. [online]. [cit. 2019-12-13]. Dostupné na: <http://www.csr.org.cn/uploadfiles/img/file/20130305/20130305111459575957.pdf>
26. Kubincová A, Takáč P, Legáth L. Zásady rehabilitačného manažmentu profesionálnych pneumopatií z pohľadu ICF. Rehabilitace a fyzikální lékařství 2010; 17(3):101–106.
27. Neumannová K, Mendelová J, Kalina M. Vliv plicní rehabilitace během lázeňské léčby na tíži symptomů, toleranci zátěže a ventilační parametry u osob s chronickou obstrukční plicní nemocí. Stud Pneumolog Phthiolog 2019; 79(2): 56–61.
28. Lennerová Z, Skříčková J. Epidemiologie CHOPN v číslech a světových měnách. Stud Pneumolog Phthiolog 2016; 76(1):11–15.
29. Musil J. et al. Pneumologie 2012; Praha: Univerzita Karlova. ISBN 978-80-2461-868-5.
30. Knoppová T et al. Léčebná rehabilitace v interním lékařství 2017; Praha: Raabe. ISBN 978-80-7496-311-7.
31. Pauk N. CHOPN – stále nové informace a výzvy. Stud Pneumolog Phthiolog 2019; 79(2):39–41.
32. Fialová T, Michalčíková T, Neumannová K. Ergoterapie jako součást komplexní terapie u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Stud Pneumolog Phthiolog 2019; 79(2):143–151.
33. Končeková L. Vývinová psychológia. Prešov: Vydavateľstvo Michala Vaška. 2010. ISBN 978-80-7165-811-5.
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2009. [online]. [cit. 2019-12-13]. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org>
35. Vichová M, Fila L, Valentová Bartáková L, Marel M. Prognóza nemocných s akutní exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, léčených invazivní mechanickou ventilací: platí „pravidlo 40 %“? Stud Pneumolog Phthiolog 2016; 76(1):6–9.
36. Orens JB et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25(7):745–755.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. Revised 2011 [online]. [cit. 2020-05-13]. Dostupné na: <http://www.csr.org.cn/ppt/upload/201268164.pdf0>

Došlo: 20. 2. 2021

Adresa:

PhDr. Gabriela Kuriplachová, PhD.

Prešovská univerzita v Prešove,

Fakulta zdravotníckych odborov

Partizánska 1

080 01 Prešov

Slovenská republika

e-mail: gabriela.kuriplachova@unipo.sk

Výbor ČPFS v roce 2021 vyhlašuje dvě publikační soutěže

I. Soutěž o nejlepší publikace členů ČPFS za rok 2020

Vyhlášené kategorie:

- Kategorie A: cena o nejlepší publikaci s **impakt faktorem pro mladé autory do 35 let.**
- Kategorie B: cena o nejlepší publikaci s **impakt faktorem autorů nad 35 let.**
- Kategorie C: cena o nejlepší **publikované monografie v roce 2020.**

Autory z řad členů ČPFS prosíme poslat kopie (všechny strany) článků (u kategorie A–B), event. scan první dvoustrany monografie (kategorie C) ucházejících se o ocenění, na Plicní kliniku, FN Hradec Králové do 1. 11. 2021. Výběr bude proveden během listopadové schůze Výboru ČPFS ČLS JEP. Vyhlášení vítězů a předání ocenění proběhne během prosincových Kazuistik v Praze v Lékařském domě.

Soutěž organizuje: Vladimír Koblížek, vědecký sekretář ČPFS ČLS JEP
(IF články a monografie – kategorie A, B, C)

Impaktované publikace k přihlášení musí mít u obou kategorií (pod 35 let i nad 35 let) **prvního, korespondujícího či seniorního autora členem ČPFS ČLS JEP.**

U přihlášených monografií musí být **člen ČPFS ČLS JEP** autorem uvedeným v titulu přihlášené monografie.

Kontakt pro odeslání článků: paní asistentka Plicní kliniky Hradec Králové, Věra Fabiánová
vera.fabianova@fnhk.cz

II. Soutěž o nejlepší původní (originální) a o nejlepší přehledový (či "jiný") článek, publikovaný v časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica v roce 2020

Soutěž organizuje Miloslav Marel, šéfredaktor časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica

Kontakt: miloslav.marel@fnmotol.cz

Postup výběru: 1. krok – šéfredaktor SPP sestaví seznam všech uvedených typů sdělení (originálních a „jiných“) ze všech loňských (2020) čísel SPP. 2. krok – v průběhu listopadu 2020 čeští členové redakční rady vyberou z každé skupiny nejlepší články, které budou oceněny. Budou zařazeny články publikované česky, slovensky i anglicky.

Za „českého autora“ budeme považovat i cizince pracujícího v českých zdravotnických zařízeních. Ocenění nemusí být členy ČPFS.

Poznámka šéfredaktora:

Časopis Studia pneumologica et phthiseologica (SPP) má více jak 80letou tradici, začal vycházet v roce 1939 pod názvem Rozhledy v tuberkulóze, za války se na chvíli odmlčel, ale v roce 1945 začal znovu vycházet. Pod tímto názvem časopis fungoval až do roku 1973. V roce 1974 byl přejmenován na Studia pneumologica et phthiseologica czechoslovaca. Od 53. ročníku – tj. od roku 1993 již vychází pod svým současným názvem SPP. Časopis střídavě vycházel na Slovensku a v Čechách, koncem roku 2001 přešel časopis do České republiky, kde ho od roku 2002 vydává nakladatelství Trios. SPP nyní vychází šestkrát ročně. Dlouholetým šéfredaktorem časopisu SPP je profesor Miloslav Marel (2. LF, UK Praha). V redakční radě jsou čeští a slovenští pneumologové. Časopis přijímá články v češtině, slovenštině i angličtině.

Pokyny autorům

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

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

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

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

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

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

Formální náležitosti příspěvků:

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

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

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

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Příklady:

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

Redakce přijímá texty podle následujících kategorií:

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

Etické aspekty:

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

Příspěvky zasílejte na adresu:

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