



DOKUD BIJE, DÝCHÁM...
Klinické problémy nemocí s bronchiální obstrukcí





DOKUD BIJE, DÝCHÁM...

Klinické problémy nemocí s bronchiální obstrukcí

Sborník přednášek
Praha, 9. listopadu 2007



DOKUD BIJE, DÝCHÁM...
Klinické problémy nemocí
s bronchiální obstrukcí

Praha, 9. listopadu 2007
Sborník abstrakt

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5
Sazba Mgr. Kateřina Dvořáková, Galén
Tisk GLOS, Špidlenova 436, 513 01 Semily
Určeno odborné veřejnosti
G272144

Publikace neprošla redakční úpravou ani autorskými korekturami.
Sazba byla provedena z příspěvků dodaných autory.

Copyright © authors, 2007
ISBN 978-80-7262-525-3

OBSAH

BLOK 1

Diagnostika a léčba akutní plicní embolie	7
<i>J. Bělohávek, V. Dytrych</i>	
Diagnostika a léčba akutního srdečního selhání	9
<i>H. Al-Hiti</i>	
Systolická a diastolická dysfunkce levé srdeční komory	11
<i>Jar. Chlumský</i>	
Spiroergometrie – málo užívaná metoda v diferenciální diagnostice dušnosti, určení efektu léčby a prognózy kardiopulmonálních onemocnění . .	12
<i>J. Chlumský</i>	

BLOK 2

CHOPN s deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AAT) v ČR – co je nového?	14
<i>J. Chlumský</i>	
Obtížně léčitelné astma v České republice v roce 2007	16
<i>Vr. Sedlák</i>	
Klinický význam FENO pro diagnostiku a léčbu astma bronchiale	20
<i>P. Čáp</i>	
Dysfunkce periferních dýchacích cest u pacientů s astmatem	22
<i>J. Chlumský</i>	
Plicní postižení a hepatopulmonální syndrom u pokročilé jaterní choroby. . .	24
<i>V. Koblížek, V. Šafka, T. Fejfar, P. Hůlek, V. Jirkovský, A. Krajina, L. Ungermann</i>	



DIAGNOSTIKA A LÉČBA AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

BLOK 1

MUDr. Jan Bělohávek, MUDr. Vladimír Dytrch

II. interní klinika 1. LF UK a VFN

Plicní embolie (PE) je závažný klinický stav, který vyžaduje adekvátní diagnosticko-léčebný postup. Z klinické praxe i z literatury je známo, že plicní embolie je častá, bývá pozdě diagnostikována a má vysokou mortalitu. Bývá příčinou úmrtí až 15 % hospitalizovaných, před smrtí je diagnostikována jen u 30 % pacientů, její celková 3-letá mortalita dosahuje až 17,4 %, mortalita hemodynamicky nestabilních pacientů dosahuje až 31 % a u nejtěžších případů umírají 2/3 pacientů do 1 hodiny od začátku příznaků. Skutečný výskyt akutní plicní embolie však není zcela přesně znám. Její výskyt se uvádí okolo 23-100 nových případů na 100000 obyvatel za rok. Výskyt však bude jistě vyšší, protože pravděpodobně většina zejména asymptomatických PE zůstává nediodagnostikována.

Klinická, respektivě hemodynamická závažnost akutní PE závisí jak na stupni obstrukce plicního řečiště embolem, tak na stavu kardiopulmonálního systému před vznikem embolizace.

U nemocných bez předchozího plicního a kardiálního onemocnění vede teprve obstrukce více jak 50% plicního řečiště k plicní hypertenzi. U kardiaků a u nemocných s plicním onemocněním postačí i obstrukce menší. Na vzniku plicní hypertenze se podílí především samotná obstrukce embolem. Závažnější formy plicní embolie vedou k poklesu minutového srdečního výdeje, který může vést od hypotenze až k rozvoji kardiogenního šoku. Klinicky se LCO může také projevovat synkopou a v nejtěžších případech náhlou smrtí. Náhlé zvýšení tlaku v plicnici může vést k akutní dilataci pravé komory s poruchou hybnosti (hypokinezou) jejích stěn a její systolickou dysfunkcí, zhoršením trikuspidální regurgitace, což se vše podílí na klinickém obrazu akutního selhání pravé komory.

Klinicky patří mezi příznaky akutní PE nejčastěji náhle vzniklá námahová nebo klidová dušnost, tachypnoe s dechovou frekvencí více jak 20 dechů/min, tachykardie s tepovou frekvencí více jak 100/min, bolesti na hrudi jakéhokoliv charakteru, kašel, synkopa a hemoptýza. Hemoptýza bývá zejména u nemocných s plicním infarktem.

Na plicní embolii je také nutné myslet u pacientů s náhle vzniklou hypotenzí, zejména pokud je spojená s již známou žilní trombózou nebo jsou přítomny klinické, elektrokardiografické nebo echokardiografické známky akutního cor pulmonale.

V péči o kriticky nemocné s možnou PE platí, že diagnóza akutní PE je mnohem těžší, než následná léčba a prevence. Na diagnózu akutní PE lze usuzovat již z pečlivě provedeného klinického vyšetření, doplněného EKG. Význam RTG hrudníku je zejména v diferenciální diagnostice jiných chorob vedoucích k dušnosti a respirační insuficienci. U ambulantních nemocných bez závažnějších komorbidit lze většinou akutní PE vyloučit na základě vyšetření d-dimérů. Nicméně při trvajícím vysokém klinickém podezření na tuto diagnózu je vhodné i přes negativní d-diméry provést další, zejména zobrazovací vyšetření. V případě výskytu dalších komorbidit, tedy zejména u hospitalizovaných a starých nemocných je vhodné při vysokém klinickém podezření na akutní PE ihned indikovat zobrazovací metodu k jejímu potvrzení nebo vyloučení. Jako metoda první volby je dnes doporučováno angio-CT hrudníku, zejména přístroji vyšší generace. Plicní scintigrafie je alternativou zejména v případě vysokého rizika aplikace kontrastní látky a RTG záření. V těchto případech bude mít v budoucnu význam pravděpodobně též magnetická rezonance po aplikaci gadolinia. Jak CT, tak MRI mají též výhodu v možnosti současného vyšetření žilního systému a posouzení velikosti a funkce pravostranných srdečních oddílů. Transthorakální echokardiografie má v diagnostice akutní PE sice malou senzitivitu, významně a zatím prakticky nezastupitelné je však toto vyšetření v rizikové stratifikaci nemocných a na základě toho v rozhodování se o další léčbě. Navíc je vhodným vyšetřením ke sledování efektu aplikované léčby. V rizikové stratifikaci nemocných s akutní PE hraje největší roli vedle klinického a hemodynamického zhodnocení zejména posouzení velikosti a funkce pravostranných srdečních oddílů, zejména na základě echokardiografického vyšetření. Srdeční troponiny a BNP (brain natriuretic peptide) upřesnění riziko (s jejich elevací riziko stoupá) a potenciálně identifikuje nemocné vhodné ke zvažení trombolytické léčby.

Systémová trombolýza je základem léčby nemocných s masivní PE. Co nejčasnější uvolnění obstrukce plicního řečiště vede k hemodynamické a ventilační stabilizaci a snižuje riziko rozvoje multiorgánového selhávání a smrti. Již méně jednoznačná je indikace trombolýzy u submasivní plicní embolie. Podle současných doporučení je vhodné trombolýzu u submasivní PE zvážit a použít jen v případě nepřítomnosti kontraindikací. Nicméně podíl submasivní formy na všech případech PE je až 40%, a proto i malá redukce mortality v procentech může významně ovlivnit celkovou mortalitu.

Trombolytická léčba u submasivní PE byla tématem několika randomizovaných i nerandomizovaných klinických studií. Řada prací prokázala větší účinnost TL ve srovnání se samotnou antikoagulační léčbou v časném snížení plicního arteriálního tlaku a rezoluci známek dysfunkce PK. Jednoznačný vliv na mortalitu ale přítomen nebyl.

Závěrem je nutné konstatovat, že plicní embolie přes výrazné pokroky v diagnostice i léčbě zůstává závažným klinickým problémem a je nezbytné na ni především myslet. Ve chvíli, kdy klinik na možnost PE pomyslí, je již další postup většinou rychlý a relativně snadný.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA AKUTNÍHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

BLOK 1

MUDr. Hikmet Al-Hiti

Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Akutní srdeční selhání (ASS) je významný medicínský problém a to zejména jako projev dekompenzace chronického srdečního selhání při významné systolické dysfunkci. Hlavními důvody jsou narůstající incidence, zejména u osob v pokročilém věku s řadou komorbidit a prognostická závažnost onemocnění (1).

Pro diagnózu ASS musejí být splněna dvě z následujících tří kritérií:

- a) náhle vzniklé symptomy srdečního selhání (v klidu nebo při zátěži),
- b) prokázaná porušená srdeční funkce (v klidu),
- c) odpověď na léčbu (v případě, že diagnóza je sporná).

ASS můžeme rozdělit na levostranné či pravostranné, na selhání dopředu či dozadu a na kombinaci těchto mechanismů. Levostranné či pravostranné selhání dopředu může mít tyto klinické projevy: slabost, únavu až po snížení perfuze periferních tkání, cyanózu, hypotenzi, nitkovitý puls, tachykardii, oligurii až kardiogenní šok. Levostranné srdeční selhání dozadu se projevuje v lehčích projevech námahovou dušností, v pokročilých fázích plicním edémem. Syndrom pravostranného srdečních selhání dozadu se projevuje otokem dolních končetin, hepatomegalií, ascitem, při rozvinutém syndromu anasarkou, jaterním selháním a oligurií.

Diagnóza ASS je založena na zhodnocení anamnestických údajů, fyzikálním vyšetření a výsledků vyšetřovacích metod (EKG, RTG hrudníku, echokardiografie, laboratorních vyšetření). Nezbytnou součástí diagnostického, a tím i léčebného postupu u nemocných s ASS je monitorace, neboť rychlá úprava hemodynamických parametrů je jedním z hlavních cílů léčby ASS. Jako pozitivně inotropní látky označujeme látky, které zvyšují srdeční výdej zvětšením tepového objemu v důsledku posílení kontrakce myokardu. U nemocných s ASS je rychlá úprava hemodynamických parametrů jedním z hlavních cílů léčby. V závažných situacích pak může být nasazení pozitivně inotropních léků prospěšné a život zachraňující. Je nutné si však vždy uvědomit, že jejich nasazení může vést ke vzniku arytmií, ischémie myokardu, neurohormonální aktivaci a prohloubení energetické krize s důsledky na myokardiální

dysfunkci a ovlivnění dlouhodobé prognózy. Jejich aplikace by měla být vždy pečlivě zvažena a použita zejména k překlenutí kritického období k dokončení diagnostického programu a pokud možno provedení definitivní léčby (revaskularizace, srdeční resynchronizační léčba, transplantace srdce) a nebo k umožnění nasazení léků ovlivňujících dlouhodobou prognózu (betablokátory, ACE-I).

Literatura

1. Nieminen MS,Boehm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart J 2005,26:383-416

SYSTOLICKÁ A DIASTOLICKÁ DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY

BLOK 1

MUDr. Jaromír Chlumský, Ph.D.

Interní klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol

Srdeční selhání definujeme jako stav poškození srdce, u kterého přes dostatečné plnění komor klesá minutový výdej a srdce není schopné krýt metabolické potřeby tkání. Srdečního selhávání postihuje až 5 % populace, prognóza nemocných není příznivá.

V **anamnéze** dominuje námahová či klidová dušnost, cíleně pátráme po dušnosti noční a nyktúrii. Typické jsou otoky a přírůstek hmotnosti při pravostranném srdečním selhávání.

Při **fyzikálním vyšetření** zjišťujeme nepřízvučné chrůpky a cval, v případě pravostranného selhávání zvýšenou náplň krčních žil, hepatomegalii a otoky dolních končetin.

Typický je nález na **snímku hrudníku**, EKG bývá u většiny nemocných patologické. **Echokardiografie** nám stanoví funkci levé srdeční komory, funkci chlopní, případně známky diastolické dysfunkce levé srdeční komory. U nemocných s poruchou funkce levé komory hovoříme o **systolickém srdečním selhávání**. Pro **diastolické srdeční selhávání** je typická normální funkce levé komory, známky diastolické dysfunkce a vyloučení závažné chlopně vady.

V případě **diastolického srdečního selhávání** musíme vyloučit zejména chlopně vady a plicní choroby jako příčinu obtíží nemocného. Pro diastolické srdeční selhávání je typické ženské pohlaví, hypertenze, nezvětšená levá srdeční komora.

V léčbě srdečního selhávání vyvolaného diastolickou dysfunkcí se snažíme udržet sinusový rytmus, opatrně dávkuje diuretika, podáváme ACE inhibitory ke zlepšení relaxace a regresi hypertrofie levé srdeční komory a beta-blokátory k ovlivnění ischemie.

Základem léčby srdečního selhávání na podkladě systolické dysfunkce jsou ACE inhibitory příp. sartany a beta-blokátory, u symptomatických nemocných diuretika a spironolakton. Při fibrilaci síní přidáváme dioxin a zahajujeme antikoagulační léčbu. Nemocní se závažnějším srdečním selháváním jsou referováni do kardiologické péče se zvažováním nefarmakologické léčby (srdeční desynchronizace, transplantace srdce).

SPIROERGOMETRIE – MÁLO UŽÍVANÁ METODA V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE DUŠNOSTI, URČENÍ EFEKTU LÉČBY A PROGNÓZY KARDIOPULMONÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ

BLOK 1

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice

Chronická dušnost se ve většině případů projevuje pouze v souvislosti s fyzickou zátěží a klidová vyšetření srdce a plic korelují velmi omezeně s obtížemi, které jsou vyvolané námahou. Navíc přibližně 1/3 pacientů s chronickou dušností má řadu přidružených onemocnění a nezdá se jim velmi složité rozhodnout, která z nich je hlavní příčinou obtíží. V průběhu spiroergometrie se kontinuálně měří řada fyziologických parametrů, zejména spotřeba kyslíku (VO_2), výdej oxidu uhličitého (VCO_2), proudění vzduchu při dýchání a EKG, které tvoří základ pro výpočet dalších kardiopulmonálních veličin. Na základě hodnocení všech těchto dynamických parametrů je možno efektivně rozeznat řadu srdečních i plicních onemocnění či poruch, psychogenní důvody dušnosti, dekonkordanci, ale i některá vzácná onemocnění, jako např. mitochondriální myopatii. V případě, že pacient má více limitujících faktorů, spiroergometrie umožňuje určit hlavní příčinu omezení fyzické zátěže či přítomných symptomů. Dovoluje rovněž vyjádření k tíži a prognóze onemocnění, eventuálně odpovědi na podávanou léčbu.

Nejčastěji se k provedení testu používá protokol s kontinuálně narůstající zátěží (ramp protokol), který umožňuje relativně přesné stanovení anaerobního prahu (AT) a dynamické sledování výše zmíněných parametrů v závislosti na jeho hodnotě. V posledních letech narůstá obliba spiroergometrických testů s konstantní zátěží, obvykle na úrovni 60-70% maximální VO_2 , která se zdá užitečná pro hodnocení terapeutických intervencí, a to nejen u pacientů s CHOPN.

Nutno uvést, že maximální dosažená hodnota VO_2 je nejlepším dostupným parametrem k hodnocení tolerance fyzické zátěže a je tudíž stěžejní při hodnocení spiroergometrického vyšetření. Před interpretací testu je nutné zhodnotit, zda byl test ukončen opravdu při (sub)maximálním úsilí vyšetřovaného a co bylo důvodem jeho ukončení.

Na tomto místě jsou jen schematicky popsány nálezy u kardiopulmonálních onemocnění:

- Kardiovaskulární onemocnění. Pacienti s nemocemi kardiovaskulárního systému mají obvykle sníženou maximální hodnotu VO_2 se snížením AT, jako důkazu časného nástupu metabolické acidózy. Tepová frekvence je zvýšena s posunem křivky vztahu TF - VO_2 doleva a nízkým tepovým kyslíkem (poměrem VO_2/TF). Maximální VE je většinou snížena, stejně jako vzestup dechového objemu při snížené poddajnosti plic a dysfunkci dýchacích svalů. Pacienti mívají normální PaO_2 i $P(A-a)O_2$, alespoň při absenci poruchy funkce plicního řečiště, často je však patrné zvýšení poměru ventilace mrtvého prostoru k dechovému objemu (VD/VT) a poměru VE/VCO_2 , jako důsledek snížené plicní perfuze při sníženém srdečním výdeji. Při progresi onemocnění obvykle dochází k poklesu PaO_2 a vzestupu $P(A-a)O_2$ se vzrůstající fyzickou zátěží.
- Plicní onemocnění. V těchto případech se odpověď na fyzickou zátěž řídí převažujícím typem onemocnění a jeho tíží. Maximální VO_2 může být normální, ale s tíží onemocnění klesá, stejně jako hodnota AT. Pacienti s CHOPN mají obvykle při zátěži nižší tepovou frekvenci i tepový kyslík jako důsledek menšího zatížení kardiovaskulárního systému. VE může být normální, ale s tíží onemocnění se snižuje, vzestup VE je obvykle se vzrůstající zátěží umožněn zvyšující se dechovou frekvencí s patrným omezeným nárůstem dechového objemu, jako projevu dynamické hyperinflace. Poměr VE/VCO_2 je obvykle zvýšen spolu se zvýšením VD/VT při zvýšené ventilaci mrtvého prostoru. S tíží onemocnění obvykle dochází k poklesu PaO_2 a vzestupu $P(A-a)O_2$, případně ke vzestupu $PaCO_2$ se vzrůstající fyzickou zátěží, hlavně díky vzrůstající dysbalanci poměru ventilace a perfuze (V/Q). Pacienti s intersticiálními plicními procesy mají obvykle sníženou maximální VO_2 s normálním či sníženým AT. V nedávné době bylo u těchto nemocných, zvláště v případech idiopatické plicní fibrózy, prokázáno současné postižení kardiovaskulárního systému se zvýšením TF a snížením tepového kyslíku. V průběhu fyzické zátěže dochází k poklesu PaO_2 a vzestupu $P(A-a)O_2$, převážně díky zkrácení kontaktního času erytrocytů v plicních kapilárách. VE je obvykle omezena s rychlou dechovou frekvencí a jen malým nárůstem dechového objemu při snížené poddajnosti plic.

Na základě spiroergometrie lze tudíž určit většinu, do té doby neznámých, příčin námahové dušnosti a provést pak specializovaná vyšetření (např. echokardiografii, případně srdeční katetrizaci při průkazu postižení kardiovaskulárního systému) vedoucí k určení definitivní diagnózy a cílené léčbě pacientů. Měla by být tudíž součástí algoritmu vyšetření námahové dušnosti, a to i pro její schopnost posoudit stupeň postižení daného systému, případně prognózy onemocnění.

CHOPN S DEFICIENCÍ ALFA-1 ANTITRYPSINU (AAT) V ČR – CO JE NOVÉHO?

BLOK 2

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP

Panacinační plicní emfyzém je nejčastějším klinickým korelátem a nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AAT deficiencí. Nejčastější deficientní alelou je PI*Z, která v homozygotní kombinaci (PI*ZZ) vede k nízké sérové koncentraci A-1-AT, obvykle pod 0,5g/l (11μM). Druhou nejčastější komplikací je postižení jater, které se obvykle v dětství projevuje cholestázou se spontánním ústupem v období dospívání. V posledních letech však bylo prokázáno, že cirhóza jater a karcinom jater se vyskytuje u 30-40% dospělých nad 50 let.

AAT je inhibítozem proteáz, jehož sérová koncentrace se pohybuje mezi 1,2-2,0 g/l. Jeho hlavním úkolem je inhibice neutrofilní elastázy, enzymu, který degraduje elastin, bazální membránu a další součásti extracelulární matrix.

V centru pro deficit AAT je zatím v evidenci 23 pacientů s geneticky prokázaným defektem AAT, přičemž 12 z nich jsou nosiči alely Z v homozygotní formě (PiZZ). Z těchto 12 pacientů je léčeno již 9 pacientů. Léčba jednoho pacienta přitom v současné době stojí přibližně 2 mil.Kč/rok. Vzhledem k tomu, že chybí důkazy o efektu suplementace AAT z rozsáhlých randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, a že se objevují nové léčebné strategie, počítá se i s výzkumným zaměřením zmiňovaného centra.

Nejen z tohoto důvodu byly učiněny již první kroky k napojení českého centra na mezinárodní registr pacientů s deficiencí AAT (AIR – AAT International Registry).

Proto je nutno myslet na provádění screeningových vyšetření sérových hladin AAT u rizikových skupin pacientů, a to zejména u:

1. Pacientů s CHOPN mladší 50 let, zejména při absenci rizikových faktorů onemocnění (dlouhodobá či opakovaná inhalace cigaretového kouře, prachu, toxických látek, apod.)
2. Pacientů s bronchiálním astmatem, jejichž ventilační porucha není při adekvátní léčbě (podle doporučení GINA) plně reverzibilní

3. Dospívajících či dospělých jedinců s asymptomatickou obstrukční ventilační poruchou nereagující na podávání inhalačních kortikosteroidů a bronchodilatancií, zejména při absenci rizikových faktorů onemocnění (dlouhodobá či opakovaná inhalace cigaretového kouře, prachu, toxických látek, apod.)
4. Dospělých pacientů s bronchiektaziemi neobjasněné etiologie
5. Všech přímých příbuzných pacientů s prokázaným defektem AAT

Je-li při kvantitativním stanovení zjištěna hladina AAT v séru < 50% dolní hranice referenčního rozmezí, je indikováno genetické vyšetření, ke kterému musí dát pacient písemný informovaný souhlas.

Tito pacienti by měli být následně odesláni do specializovaného centra.

Kontakt:

Centrum pro deficit AAT

Pneumologická klinika I.LF UK a FTNsP

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

tel/fax: 261 082 422

e-mail: jan.chlumsky@ftn.cz

OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉ ASTMA V ČESKÉ REPUBLICE V ROCE 2007

BLOK 2

MUDr. Vratislav Sedlák

Plicní klinika FN a LF UK Hradec Králové

Obtížně léčitelné astma (OLA) představuje dosud nezvládnutý medicínský problém. Asi 5% astmatiků splňuje kritéria pro OLA a tito nemocní spotřebovávají více než 60% všech lidských a finančních zdrojů věnovaných péči o bronchiální astma. Jejich léčba a management je velmi náročný, vyžaduje klinické zkušenosti a moderní diagnostické vybavení.

Doporučené postupy GINA věnovaly této skupině nemocných jen malou pozornost, včetně poslední revize 2006. Jde o podskupinu nemocných, která vyžaduje specifický přístup. V roce 2005 skupina pneumologů založila Národní centrum pro těžké astma (NCTA) jako sdružení odborníků, kteří se problematice OLA věnují s cílem koncentrovat zkušenosti a konzultovat náročné pacienty v rámci odborné diskuse. Záhy po svém vzniku NCTA vypracovalo **návrh doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu OLA**, který v lednu 2007 prošel oponenturou výboru České pneumoftizeologické společnosti a nyní je uznán jako oficiální doporučený postup. NCTA zpřísnilo diagnostická kritéria pro OLA, aby byla tato diagnóza přidělena skutečně pacientům s nejtěžšími formami astmatu.

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu OLA konkretizuje principy spolupráce mezi spádovými alergology a pneumology a zástupci NCTA. Diagnóza OLA by měla být stanovena teprve po vyšetření ve specializovaném centru.

Na OLA bychom měli myslet tehdy, pokud se i přes maximální úsilí lékaře i pacienta nedaří dostat astma pod kontrolu a pacient dobře spolupracuje, dodržuje režimová opatření a je správně léčen po dobu nejméně 6 měsíců podle současných doporučení včetně vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů. V těchto případech je vhodné odeslat nemocného do specializovaného centra v rámci NCTA, kde se ověří správnost diagnózy astmatu, zhodnotí kvalita spolupráce pacienta při léčbě, vyšetří komplikující faktory astmatu a přidružená onemocnění, která mohou negativně astma ovlivňovat.

Diagnostická kritéria pro obtížně léčitelné astma (OLA) podle Národního centra pro těžké astma (NCTA) – Doporučený postup ČPFŠ.
Hlavní kritéria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*
<ol style="list-style-type: none"> 1. Správně stanovená diagnóza bronchiálního astmatu podle kritérií GINA 2. Byla vyvinuta maximální snaha o diagnostiku a léčbu onemocnění komplikujících průběh astmatu (refluxní nemoc jícnu, rinosinusitida, psychosociální faktory atd.) 3. Nedostatečná kontrola nad astmatem i přes správně užívanou léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (beklometason > 2000 µg, budesonid > 1600 µg, flutikason > 1000 µg) a aditivní léčbu (dlouhodobě-působícími beta-2 agonisty, teofylliny, antileukotrieny),
Vedlejší kritéria OLA*
<ol style="list-style-type: none"> 1. Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby beta-2 agonisty. 2. Trvající obstrukce dýchacích cest ($FEV_1 < 80\%$ normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20 %). 3. Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok. 4. Více než 2 nárazy systémovými kortikosteroidy pro exacerbaci astmatu za rok nebo trvalá léčba orálními kortikosteroidy v posledních 6 měsících. 5. Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikosteroidů o 25%. 6. Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze v posledních pěti letech.
* Pro splnění definice OLA musí platit všechna tři hlavní kritéria a současně alespoň dvě vedlejší kritéria

Hlavní úlohou NCTA je konzultační pomoc při řešení stavu těchto pacientů, zajištění vyšetření potřebnými náročnými specializovanými metodami a odhalení rezerv v léčbě astmatu či přidružených komorbidit a komplikujících faktorů. Jestliže se nedaří dosáhnout lepší kontroly astmatu ani po zhodnocení situace pacienta v centru NCTA, je možné využít kolektivní diskuse v rámci celého týmu lékařů sdružených v této aktivitě.

V průběhu dalších měsíců se do aktivity NCTA přihlásilo 11 pracovišť z celé ČR, převážně při fakultních nebo krajských nemocnicích. Tato pracoviště mají s diagnostikou OLA a jeho léčbou zkušenosti a disponují kvalitním diagnostickým zázemím. Díky nárůstu zájmu o problematiku OLA a publicitě, kterou těmto nemocným věnují média v posledním roce se daří zvýšit obecné povědomí o této formě astmatu a úspěšně se rozvíjí spolupráce center NCTA se spádovými pneumologickými a alergologickými pracovišti.

NCTA také rozvíjí projekt národního registru pacientů s OLA, aby bylo možné epidemiologicky podchytit nejzávažnější formy astmatu v ČR. Registr byl v elektronické formě vytvořen hlavním partnerem NCTA – Institutem biostatistiky a analýz při Masarykově Univerzitě v Brně. Konzultační část registru nazvaná „elektronické konzilium“ je unikátní technologií umožňující kolektivní diskusi celého týmu NCTA nad vybranými daty konkrétního pacienta, tuto technologii má NCTA k dispozici jako první v ČR. IBA splňuje všechny podmínky kladené českou i evropskou legislativou pro ochranu a uchovávání dat pacientů.

Dne 10. 10. se v Hradci Králové uskutečnilo historicky první setkání zástupců všech pracovišť sdružených v aktivitě NCTA, kde byli seznámeni s technologií elektronického konzilia a základy práce s elektronickým registrem. V současné době probíhají poslední korekce sledovaných dat v rámci elektronického registru, který si klade za cíl také prospektivní sledování vývoje stavu pacientů, aby bylo možné hodnotit efekt provedených lékařských intervencí.

Hlavní cíl aktivity Národní centrum pro těžké astma je zmírnění dopadů OLA na každodenní život těchto nemocných zejména zprostředkováním jejich přístupu k novým diagnostickým metodám a léčebným postupům. Doufejme, že se v dalších měsících bude spolupráce pneumologů a alergologů první linie se zástupci NCTA kvalitně rozvíjet a že datové výstupy z registru pacientů s OLA poskytnou kromě vědeckých výsledků i podklady pro zvýšení povědomí laické a odborné společnosti o závažnosti tohoto medicínského problému.

Tam, kde po dobu šesti měsíců selhávají veškeré léčebné snahy a astma nereaguje ani na vysoké dávky inhalálních kortikosteroidů a/nebo i na systémovou kortikoterapii při dobré spolupráci pacienta, je nutné myslet na **obtížně léčitelné astma (OLA)**.

Diagnózu **obtížně léčitelného astmatu** lze stanovit po vyšetření specialistou, který nejprve potvrdí diagnózu astmatu, vyloučí nespolečnou spolupráci pacienta, vyšetří přítomnost komorbidit a komplikujících faktorů astmatu.

Kontaktní informace NCTA

Webová stránka

www.tezke-astma.cz

Kontaktní email

astma@centrum.cz

Kontakty na zástupce NCTA v jednotlivých centrech (pracoviště, email, telefon):

HRADEC KRÁLOVÉ – Fakultní nemocnice

MUDr. Vratislav Sedlák

sedlaci@seznam.cz

495 834 789

Prim. MUDr. Zdeňka Paráková

parakzde@fnhk.cz

495 834 771

Prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc.

kral.bohuslav@seznam.cz

495 834 716

PRAHA – Fakultní Thomayerova nemocnice

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D. jenouch@astma.3v.cz 261 082 422

PRAHA – Fakultní nemocnice Bulovka

Prim. MUDr. Norbert Pauk pauknorb@yahoo.com

PRAHA – Fakultní nemocnice Motol

MUDr. Romana Davidová romanadavidova@seznam.cz 224 436 664

PLZEŇ – Fakultní nemocnice

Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D. terl@fnplzen.cz 377 402 406

BRNO – Fakultní nemocnice Bohunice – alergologie

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D. bnovotna@fnbrno.cz 532 233 209

BRNO – Fakultní nemocnice Bohunice – pneumologie

MUDr. Dagmar Kindlová dkindlova@fnbrno.cz 532 232 566

OSTRAVA – Fakultní nemocnice

MUDr. Dobromila Dušiková dobromila.dusikova@fnspo.cz 597 374 217

MUDr. Patrice Popelková patrice.popelkova@fnspo.cz 597 374 210

OLOMOUC – Fakultní nemocnice

MUDr. Kamil Palatka kamil.palatka@fnol.cz 588 853 555

PARDOBICE – Krajská nemocnice

Prim. MUDr. Vladimír Molnár molnar@nem.pce.cz 466 014 501

LIBEREC – Krajská nemocnice

MUDr. Tomáš Vencálek tvencalek@seznam.cz 485 311 111

ČESKÉ BUDĚJOVICE – Krajská nemocnice

Prim. MUDr. Václav Šnorek snorek@nemcb.cz 387 876 101

MUDr. Petr Vaník vanik@nemcb.cz 387 876 101

KLINICKÝ VÝZNAM FENO PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ASTMA BRONCHIALE

BLOK 2

MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Oddělení alergologie a klinické imunologie, nemocnice Na Homolce

Zastánci nového přístupu v monitorování astmatu zdůrazňují, že astma se přes 50 let léčilo kortikosteroidy, aniž by se zánět v příslušné lokalitě přímo hodnotil. Inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou nyní dle GINA doporučeny pro léčbu všech druhů astmatu s výjimkou lehkého intermitentního. Z toho plyne, že eozinofilní zánět je u astmatu přítomen kromě zmíněné výjimky vždy a onemocnění by mělo být monitorováno včetně účinnosti protizánětlivé terapie, a to rutinně a neinvazivně. Vydechovaný oxid dusnatý je standardizován v obou směrech, odběru i analýzy. Jeden ukazatel však nemůže být schopen postihnout v celé šíři složitost zánětlivého děje a musí být tedy interpretován s vědomím určité limitované výpovědní hodnoty. Je zajímavé, jak je význam FENO v monitorování a diagnostice astmatu někdy nesprávně chápán, a to i přes skutečnost, že už bylo napsáno obrovské množství publikací. Klást rovnítko mezi zvýšenou hodnotou FENO a diagnózou astmatu nelze. Lze ho však položit mezi astma a eozinofilní zánět. Při měření FENO je důležité jaký mezní limit se při měření užívá a při interpretaci nálezů se musí zohledňovat terapie IKS nebo jinými protizánětlivě působícími léky (kromony, antileukotrieny). Lehké intermitentní astma nevykazuje elevaci FENO.

Význam FENO v klinické praxi:

- FENO asistuje v diagnostice astmatu
- Monitoruje zánět a tím zpřesňuje titraci dávky IKS
- Predikuje odpověď na steroidní léčbu
- Hodnotí complianci pacientů
- Predikuje exacerbaci astmatu

Význam FENO v diferenciální diagnostice:

- Astma vs CHOPN
- Chronický kašel

- Primární ciliární dyskineza, cystická fibróza, bronchopulmonální dysplazie
- Dysfunkce hlasových vazů
Vyšetření FENO v kombinaci např. s vyšetřením BHR již velmi upřesňuje diagnózu astmatu.

Určitý výhled skýtá zatím spíše experimentální stanovení nazálního NO a měření proximálních a distálních hodnot NO získaných z dolních dýchacích cest jako odraz snahy lokalizovat zánět. FENO má v kontextu neinvazivního vyšetřování a monitorování zánětu u astmatu zatím nejlepší postavení pro existující standardizaci, relativní cenovou dostupnost a rychlost stanovení. Úskalí měření se týkají některých nevyjasněných otázek např. individuální odpovědi na IKS, a to zejména u těžkých astmatiků. Není také jasné, zda vždy léčit astmatiky s elevací FENO, kteří jsou jinak naprosto stabilizovaní a s normálními parametry plicních funkcí.

Literatura:

Čáp P. Význam vydechovaného oxidu dusnatého u pacientů s astmatem. *Čas Lék. čes.* 2004;143(6):381-4.

Čáp P. Význam stanovení oxidu dusnatého u astmatu. *Alergie* 2005, 4, str. 281-285.

Čáp P, Brezina M. Současný význam vydechovaného oxidu dusnatého u astmatu. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2007.

DYSFUNKCE PERIFERNÍCH DÝCHACÍCH CEST U PACIENTŮ S ASTMATEM

BLOK 2

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

V současné době se zvyšuje potřeba porozumění mechanismům zodpovědným za těžký průběh bronchiálního astmatu, zvláště když většina pacientů může být poměrně snadno kontrolována pravidelnou aplikací inhalačních glukokortikosteroidů. Předpokládá se, že jedním z důvodů může být trvající zánět v úrovni periferních dýchacích cest. Tato hypotéza byla v minulosti opakovaně podpořena nálezem nejen v nekroptických vzorcích u pacientů zemřelých na astma, ale i transbronchiálními biopsiemi. Jednou z možností, jak zjišťovat a průběžně kontrolovat zánět v oblasti periferních dýchacích cest je měření alveolární frakce oxidu dusnatého². Druhou možností je fyziologické testování (dys)funkce periferních dýchacích cest pomocí jednodechové vyplavovací metody, která je dostupnější a nepoměrně levnější metodou¹. V naší studii byla použita jednodechová bolusová metoda s plynem obsahujícím 3% metanu (CH₄). Hodnoceny byly sklon křivky v průběhu alveolární fáze (slope III, vyjádřené jako %CH₄/litr) a uzávěrový objem (closing volume, vyjádřený v litrech).

Do této průřezové studie bylo zařazeno 48 pacientů s bronchiálním astmatem, z toho 15 pacientů s lehkým až středně těžkým astmatem, 14 pacientů s těžkým astmatem a 19 pacientů s obtížně léčitelným astmatem podle kritérií Národního centra pro těžké astma (NCTA). Pacienti podstoupili standardní klinické vyšetření, spirometrické vyšetření včetně bronchodilatačního testu, měření frakční koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu (FeNO) a vyšetření homogenity ventilace pomocí jednodechové bolusové vyplavovací metody. Frekvence příznaků v denních i nočních hodinách byla stanovena na základě jejich výskytu v průběhu posledního měsíce před vyšetřením.

Základní data pacientů jsou uvedena v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1. Základní data pacientů, podrobnosti viz text

	Lehké až středně těžké astma	Těžké astma	OLA
Věk (roky)	46,2±12,4	44,4±10,4	51,5±12,2
Pohlaví (m/ž)	6/9	5/9	11/8
Doba trvání nemoci (roky)	15,5±8,9	21,6±11,2	20,0±9,0
FEV ₁ (% normy)	97,8±12,4	87,9±26,9	69,7±17,4
FEV ₁ /IVC (%)	79,2±10,4	70,1±14,2	65,2±15,2
Slope III (%CH ₄ /litr)	0,09±0,09	0,18±0,15	0,31±0,19
Closing volume (litry)	0,68±0,51	0,82±1,07	0,58±0,57
FeNO (ppb)	28,7±20,5	23,4±15,5	24,0±14,3

Při hodnocení všech skupin astmatiků jsme nebylo možno prokázat vztah FeNO k ventilačním parametrům, dysfunkci periferních dýchacích cest ani ke klinickým známkám kontroly onemocnění. Sklon alveolární fáze jednodochové bolusové metody vykazoval pozitivní korelaci s tíží onemocnění ($p=0,0002$), frekvenci příznaků v denních hodinách ($p=0,0021$) a negativní korelaci s FEV₁/IVC, FEV₁ (oboje $p<0,0001$) a IVC ($p=0,0017$).

Při porovnání skupin mezi sebou byly zjištěny signifikantní rozdíly v dynamických ventilačních parametrech (FEV₁, jednocestná ANOVA, $p=0,001$), frekvenci příznaků (příznaky v denních hodinách, jednocestná ANOVA, $p<0,0001$) i v (dys)funkci periferních dýchacích cest. FeNO nevykazovalo statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami.

Závěrem lze shrnout, že obtížně léčitelné astma je charakterizováno nejen těžší obstrukční ventilační poruchou a častými příznaky, ale i dysfunkcí periferních dýchacích cest³. Ta zřejmě stojí v pozadí vysoké symptomatologie pacientů s obtížně léčitelným astmatem².

Literatura

1. Knudson R, Lebowitz M, Burton A et al. The closing volume test: evaluation of nitrogen and bolus methods in a random population. *Am Rev Respir Dis* 115[3], 423-34. 1977/3/1.
2. van Veen IH, Sterk PJ, Schot R et al. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 27[5], 951-956. 2006/5/1.
3. VEEN JCCMit, BEEKMAN AJ, BEL EH et al. Recurrent Exacerbations in Severe Asthma Are Associated with Enhanced Airway Closure During Stable Episodes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161[6], 1902-1906. 2000/6/1.

PLICNÍ POSTIŽENÍ A HEPATOPULMONÁLNÍ SYNDROM U POKROČILÉ JATERNÍ CHOROBY

BLOK 2

**MUDr. Vladimír Koblížek¹, MUDr. Václav Šafka, Ph.D.²,
MUDr. Tomáš Fejfar³, prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.³,
MUDr. Václav Jirkovský³, MUDr. Antonín Krajina⁴, MUDr. Leoš Ungermann⁴**

¹Plicní klinika FN a LF UK HK, ²Katedra fyziologie LF UK HK, ³II. interní klinika FN a LF UK HK a ⁴RTG klinika FN a LF UK HK.

Úvod: Respirační symptomy jsou u nemocných s chronickými jaterními chorobami poměrně časté (50-70%). Ne všechny jsou způsobeny ascitem, fluidothoraxem, hepatopatickou myopatií nebo existencí kardiorespirčních komorbidit. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba myslet také na hepatopulmonální syndrom (HPS) a portopulmonální hypertenzi (POPH). HPS je klinicky definován jako zvýšení alveolo-arteriální gradientu kyslíku [P(-a)O₂] s či bez hypoxémie s přítomností intrapulmonální vasodilatace u nemocných s hepatální dysfunkcí či portální hypertenzí. HPS může koexistovat s dalšími kardiopulmonálními abnormalitami. Výskyt HPS je cca 15–20% nemocných zvažovaných pro ortotopickou jaterní transplantaci. POPH je charakterizována současnou přítomností portální hypertenze a plicní arteriální hypertenze (PAH) s či bez přítomnosti jaterní choroby. Incidence POPH je odhadována na 0,73% nemocných s jaterní cirhózou a 2% nemocných s portální hypertenzí.

Cíl: Zjistit plicní funkce a další kardiorepirační parametry u nemocných s pokročilou jaterní chorobou různého stadia a etiologie (multiklinická práce v rámci grantového výzkumu nemocných indikovaných k provedení transhepatálního portosystémového zkratu - TIPSu).

Metoda: 38 nemocných, přicházejících s vážnými komplikacemi portální hypertenze (zejména jícnovým krvácením či výrazným ascitem) k provedení TIPS, se podrobilo funkčnímu vyšetření plic vč. analýzy arteriálních krevních plynů, HRCT hrudníku a spirální CT angiografii hrudníku, invazivnímu (katetrizačnímu) měření portálního tlaku a plicní hemodynamiky a odběrům plicní a portální krve. Data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky, regresní analýzou a ANOVA.

Soubor nemocných: 63% mužů, střední věk 57 (37-82). Etiologicky se v 50% jednalo o alkoholickou jaterní cirhózu, ve 24% o kryptogenní jaterní selhávání, ve 13% o virovou či autoimunitní hepatitidu a v dalších 13% o jinou etiologii (například PBC, chronická BCS).

Indikacemi pro provedení TIPSu byl v 68% případů refrakterní ascites, ve 24% rekurentní krvácení z GITu a v 8% hydrotorax. Medián Pugh skóre 9 (5-11), MELD skóre 13 (4-25), portální gradient 22 (5-35), sérová hodnota Na 133 (119-142), sérová hodnota albuminu 28 (15-39).

Výsledky: 75% nemocných trpělo plicním symptomy. Normální plicní funkce byly nalezeny pouze u 41% nemocných, reverzibilní obstrukce u 32%, parciálně reversibilní obstrukce u 14%, ireverzibilní obstrukce u 11% a restrikce u 1 pacienta. 86% nemocných mělo snížení TLCO, plicní hyperinflace byla zjištěna v 68% případů, pokles ERV v 73%. CT hrudníku neprokázalo ani jedenkrát jasně detekovatelnou plicní arteriovenosní malformaci, arterio-arteriální zkrat či jinou patologii. Vyšetření respirace prokázalo zvýšení P(A-a)O₂ ve 41% a pokles PaO₂ < 80mmHg u 42% (ne vždy však u stejných nemocných), výraznější snížení PaO₂ < 70mmHg u 14%, těžkou hypoxii (PaO₂ < 60mmHg) jsme nezaznamenali. Saturace Hb < 97% byla u 49%, < 90% u 2 nemocných (5%). Téměř všichni nemocní měli mírnou respirační alkalózu (median pH 7,446 (7,350-7,538)). Při hemodynamické monitoraci zjištěn median PVR 73 (28-251). U 16 pacientů byl měřen hepato-pulmonální gradient nitrátů a TNFα a u 26 gradient CO-Hb. Žádný z nich neukázal signifikantní vliv na P(A-a)O₂ nebo PVR. Kromě refrakterního ascitu a gradientu portálního tlaku, žádný z dalších sledovaných parametrů neovlivňoval P(A-a)O₂. Nebyla nalezena signifikantní korelace mezi P(A-a)O₂ a PVR.

Závěr: Pacienti s pokročilým onemocněním jater jsou často zároveň postiženi stran plicních ventilačních parametrů či bronchiální reaktivity. Postižení TLCO má pouze částečnou korelaci s P(A-a)O₂. Přítomná respirační alkalóza poněkud zlepšuje saturaci hemoglobinu kyslíkem a snižuje arteriální hypoxemii navzdory signifikantnímu vzestupu P(A-a)O₂ u těchto nemocných. Stále nejasná zůstává role NO, CO a TNFα v patogeneze hepatopulmonálního syndromu.

Práce byla podpořena VZMZ 000179906 a grantem IGA MZČR NR 8419-4.

SEZNAM AUTORŮ

A

Al-Hiti, H. 9

B

Bělohávek, J. 7

Č

Čáp, P. 20

D

Dytrych, V. 7

F

Fejfar, T. 24

H

Hůlek, P. 24

CH

Chlumský, J. 12, 14, 22

Chlumský, Jar. 11

J

Jirkovský, V. 24

K

Koblížek, V. 24

Krajina, A. 24

S

Sedlák, Vr. 16

Š

Šafka, V. 24

U

Ungermann, L. 24