

2B Chronická obstrukční plicní nemoc

Definice

CHOPN je závažné onemocnění charakterizované **1. ne plně reverzibilní bronchiální obstrukcí** (tím se zásadně liší od AB) a **2. perzistujícími respiračními symptomy** (produktivní kašel, pískoty, dušnost) a **3. trvale sníženou výdechovou rychlostí FEV1** (a dalších ukazatelů výdechu).

- spirometrickým kritériem CHOPN je **FEV1/FVC < 0,7 po předchozím vdechnutí bronchodilatancia** (salbutamolu)

(FEV1 = V vzduchu vydechnutého při usilovném výdechu za 1 sekundu; FVC = maximální V vzduchu vydechnutého při usilovném výdechu)

- FEV1/FVC závisí na věku – u mladých je kritérium 75% a naopak u seniorů 65%

CHOPN je dále charakterizováno (tak jako AB) **různě častými a různě závažnými exacerbacemi** vedoucí k **dalšímu trvalému poklesu FEV1**.

Definice exacerbace (zjednodušeně)

Exacerbaci chápeme jako akutní epizodu v průběhu nemoci charakterizovanou **zhoršením symptomatologie**:

1. **zhoršená dušnost**
2. **zhoršení kašle** (častější nebo obtížnější vykašlávání)
3. **zvýšenou tvorbou a změnou charakteru sputa** (hustější, hnisavý)
4. **celkovými příznaky: únava, ↓ fyzické výkonnosti, horečka, anorexie** + někdy symptomy SS
5. obvykle je to provázáno i zhoršením výdechových parametrů

příčemž to nutí P ke zvýšenému používání úlevové terapie – tj. **bronchodilatancií**.

→ exacerbace: 1. **akcelerují zánět**

2. **zhoršují prognózu** (mortalitu)

3. **zhoršují komorbiditu** (vyplavením zánětlivých mediátorů)

4. **finančně zatěžují zdravotnictví**.

„Častá exacerbace“ = **více než 2x za rok**

„Těžká exacerbace“ = min. 1 z následujících: D > 25/min; TF > 110/min; pokles FEV1 pod 1,0l; pokles PEF (Peak Expiratory Flow) pod 100l/min, alterace kvantit. či kvalit. vědomí

„Život ohrožující exacerbace“ = indikace k UPV a hospitalizace na JIP/ARO

Obecná charakteristika

CHOPN je **časté**, ale naštěstí **preventabilní** a **léčitelné** onemocnění, které vzniká jako odpověď geneticky vnímavého jedince na **dlouhodobou expozici škodlivým částicím a plynům** (nejčastěji cigaretovému kouři).

- má **až 30x vyšší výskyt u kuřáků!**

- expozice škodlivinám vede ke vzniku **abnormalit** jak **DCD** tak **plicních sklípků**

Klasifikace

A) u nově diagnostikované CHOPN jsou P klasifikováni do 4 kategorií (A-D A-nejlepší, D-nejhorší) dle **symptomů a počtu exacerbací** za rok a event. ještě dle **spirometrie** → na základě této klasifikace se **stanovuje iniciální terapie** (nejméně léků potřebují P v kategorii A, nejvíce v kategorii D)

B) dále lze P rozdělit dle **dominujícího fenotypového projevu** na:

1. **bronchitický typ (chronická bronchitida)**

= přítomnost produktivního kašle déle než 3 měsíce nejméně 2 roky po sobě

2. **emfyzematický typ**

= není produktivní kašel, ale jsou známky plic. emfyzému (nejlépe dle HRCT a ↓TL_{CO} = difuzní kapacity = transfer faktoru)

3. **bronchiektatický typ**

- typicky u nekuřáků a u mladších, má (zjistitelné na HRCT) bronchiektázie = ireverzibilní dilatace průdušek spjatou se zánětem

jejich stěny → kumulace sputa → ideálka pro bakt. → každodenní **expektorace** + recidivující a prolongované infekty DCD a plic

4. **další fenotypy** (fenotyp plicní kachexie, fenotyp frekventní exacerbace, fenotyp CHOPN + AB)

→ určení fenotypu je významné pro určení **fenotypově specifické terapie** (farmakologické i nefarmakologické)

C) dále P můžeme klasifikovat dle **spirometrického stupně bronchiální obstrukce** (1-lehká až 4-velmi těžká)

→ je jedním z kritérií pro **určení prognózy**

Epidemiologie

- v ČR je cca 700 000 P s CHOPN a každoročně na ni zemře cca 3500 osob

Etiologie

- je multifaktoriální s genetickými faktory a faktory zevního prostředí

hereditární příčina: deficit α 1-antitrypsinu (=hlavní anti-proteolytický faktor (inhibující elastázu) a tím brání destrukci interalveolárních sept)

RF: kouření (je to vlastně kauzální f.), věk, mužské pohlaví (2:1), znečištěné ovzduší, práce v dolech, opakované respirační infekce

Patofyziologie

a) kouření → chronický zánět → zejména **neutrofilní** zánětlivá infiltrace → ty produkují proteolytické **elastázy, kolagenázy** (a další enzymy), jsou zdrojem **ROS** a dále se uplatňují i **matrixové metaloproteinázy** (z makrofágů) → to vede k poškození DC a parenchymu plic

b) kouření **snižuje aktivitu α 1-antitrypsinu**, jakožto hlavního anti-proteolytického faktoru (inhibuje elastázu) = obecně hovoříme o **dysbalanci proteázového-antiproteázového systému**

Komplikace CHOPN: u některých P dále dojde k **rozvoji prekapilární plicní hypertenze** → **cor pulmonale**

patologický nález chron. zánětu:

1. hypertrofie mazových žláz + hypersekrece hlenu
2. dlaždicobuněčná metaplazie → prekanceróza spinocelulárního ca plic?
3. edém, peribronchiální fibróza a zánětlivá infiltrace
4. destrukce interalveolárních sept → vznik hyperinflace = emfyzém

časté komorbidity u P s CHOPN: AH, ICHS, CHSS, DM2, osteoporóza, kachexie, úzkosti, deprese, insomnie, anémie

Klinický obraz

1. kašel s expektorací sputa

2. pomalu progredující dušnost → snížení fyzické výkonnosti

3. při exacerbaci: zapojení pomocných dýchacích svalů, cyanóza, otoky a jiné známky pravostranného SS, zhoršené vědomí

- když nejsou exacerbace, tak je průběh plíživý. Nemocní obvykle umírají na respirační selhání při exacerbaci či konkomitantní KV onemocnění

Blue Bloater Chronic Bronchitis



Symptoms

- Chronic, productive cough
- Purulent sputum
- Hemoptysis
- Mild dyspnea initially
- Cyanosis (due to hypoxemia)
- Peripheral edema (due to cor pulmonale)
- Crackles, wheezes
- Prolonged expiration
- Obese

Complications

- Secondary polycythemia vera due to hypoxemia
- Pulmonary hypertension due to reactive vasoconstriction from hypoxemia
- Cor pulmonale from chronic pulmonary hypertension

Pink Puffer Emphysema



Symptoms

- Dyspnea
- Minimal cough
- Increased minute ventilation
- Pink skin, Pursed-lip breathing
- Accessory muscle use
- Cachexia
- Hyperinflation, barrel chest
- Decreased breath sounds
- Tachypnea

Complications

- Pneumothorax due to bullae
- Weight loss due to work of breathing

Diagnostika

1. Anamnéza příznaků, RA, OA (respirační infekty), FA + abusus!
2. Fyzikální vyšetření – při exacerbaci prodloužený výdech, vrzoty a pískoty, otoky, cyanóza, paličkovité prsty; emfyzém = oslabené dýchání + hypersonorní poklep, soudkovitý tvar hrudníku
3. Spirometrie – průkaz FEV1/FVC pod 0,7 za 15-30min po podání **salbutamolu**
- P s AB (pokud nemá exacerbaci) bude mít spirometrický nález (po podání bronchodilatancia) normální!
4. Bodypletysmografie – změří plicní hyperinflaci
5. Vyšetření transfer faktoru (TLco) = vyšetření plicní difuze – průkaz emfyzému
6. Spiroergometrie (nebo šestiminutový test chůzí)
7. Vyšetření hladiny $\alpha 1$ -antitrypsinu **vstupně u všech P!**
8. Astrup z arteriální krve (nález respirační insuf. viz ot. 5B) a **pulzní oxymetr**
9. HRCT – nález emfyzému/bronchiektázií

Terapie

A) Terapie stabilizovaného CHOPN

- má tyto 4 kroky: 1. eliminace RF; 2. paušální léčba (u všech P); 3. fenotypově specifická léčba, 4. léčba respirační insuf. a terminálních stádií

1. eliminace RF – především odvykání kouření (vareniclin, bupropion, nikotinové náplasti/žvýkačky)

2. paušální léčba – GRÓ TERAPIE:

a) hlavně bronchodilatancia s **dlouhodobým** (uLAMA a LAMA, LABA a uLABA) účinkem → buď samostatně nebo v kombinaci a u některých fenotypů (např. ten s překryvem AB) i **inhalační KS**

1. parasympatolytika: **ULAMA (LV1) – tiotropium**, LAMA – **aklidiinium**

2. β_2 -sympatomimetika: LABA – **salmeterol, formoterol**, uLABA – **indakaterol, olodaterol, vilanterol**

b) vakcinace proti chřipce, pneumokokům, covidu

c) plicní rehabilitace = dechová gymnastika, fyzioterapie...

d) léčba komorbidit

3. fenotypově specifická:

- př. Bronchitický a bronchiektatický: **iPDE4 (roflumilast** = protizánětlivá léčba) + **expektorancia (erdostein)** + **ATB profylaxe (azitromycin)** + **fyzioterapie zaměřená na usnadnění vykašlávání**
- př. Emfyzematický: **substituce $\alpha 1$ -antitrypsinu** (u P s jeho deficitem) + **teofylin p.o.** – jinak LV4 u P s CHOPN + **bulektomie** u emfyzematického typu

4. terapie respirační insuficience – **oxygenoterapie**, DDOT = dlouhodobá domácí oxygenoterapie (cílem oxygenoterapií je dostat $\text{PaO}_2 > 8\text{kPa}$), **dlouhodobá domácí neinvazivní podpora** = nosní brýle/obličejové masky s pozitivním přetlakem = CPAP, **transplantace plic**

B) Terapie akutní exacerpace

LV1: SABA (salbutamol, fenoterol) nebo **SAMA (ipratropium)** nebo kombinace + **KS** systémově (**prednison**)
dále: **teofylin/aminofylin i.v.** + **oxygenoterapie** či **Neinvazivní ventilační podpora** (obličejová maska) či **UPV**
- při podezření na bakteriální etiologii: **ATB**

42. Respirační insuficience, klasifikace, diagnostika, terapie

Definice

= stav, kdy respirační ústrojí není schopno zajistit **dostatečnou výměnu dýchacích plynů**

- hlavním kritériem RI jsou **hodnoty krevních plynů v arteriální krvi**:

RI je **VŽDY** spjata s hypoxemií **PaO₂ pod 8 kPa (60 mmHg)** (8 kPa proto, protože to je tlak O₂ při němž se láme křivka saturace Hb z té platé fáze) a může být provázena **hypo-**, **normo-** i **hyperkapnií dle Česky i ppt: pCO₂ > 6,5 kPa (49 mmHg)**

normální PaO₂: **9,9–14,4 kPa** (cca 100 mmHg) (kritický je pokles pod 6,7 kPa (dle ppt pod 6,5 kPa))

normální pCO₂: **5,3±0,5 kPa**

Etiologie

akutní příčiny:

ARDS!, PNO, těžká pneumonie, masivní PE, aspirace cizího tělesa, exacerbace AB,

chronické příčiny:

CHOPN, těžké AB, intersticiální plicní procesy – všechny 3 až u nejzávažnějších stádií

kardiovaskulární příčiny:

Kardiální plicní edém (AIM, chlopenní vady, KMP, myokarditidy aj. příčin **SS**), **PAH**

mimoplicní příčiny:

neurologická onemocnění/traumata postihující dechové centrum, polékový útlum dech. centra, myasthenia gravis (a jiné nervosvalové poruchy), anemie, vaskulitidy

PATOFYZIOLOGICKÉ mechanismy:

A) Alveolární hypoventilace (obstrukční choroby, poškození hrudníku či CNS)

B) Ventilace-perfuzní nepoměr (V/Q mismatch) (PE, emfyzém plic)

C) Porucha difuze (IPP)

D) Zkratová cirkulace (pneumonie, atelektáza = fční zkrat; A-V či P-L = anatomický zkrat)

ARDS = porucha ventilace, V/Q mismatch a ↑ počet zkratů, porucha difuze

Akutní poškození plic (ALI):

PaO₂/FiO₂ pod 300 mmHg

ARDS:

PaO₂/FiO₂ pod 200 mmHg

Etiologie ARDS

Plicní

1. **Pneumonie**

2. **Trauma plic**

3. **Aspirace, inhalace toxinů, topení se**

4. **Transplantace plic**

5. **UPV navozené trauma** (100 % O₂, barotrauma)

Systémové příčiny

1. **SEPSÉ (nejčastější příčina ARDS)**

2. **Těžké trauma a polytrauma**

3. **Akutní pankreatitida**

4. **Šok, DIC**

5. **GvHD, TRALI sy, polékové, drogy**

Patofyziologické mechanismy vzniku RI

1/ alveolární hypoventilace

- obstrukce dýchacích cest, poškození hrudníku, poškození CNS

2/ nepoměr ventilace/perfuze (V/Q mismatch)

- emfyzém, embolizace

3/ porucha difuze

- zkraty (A-V či P-L) alveolokapilární membrány

- intersticiální plicní procesy

4/ zkratová cirkulace

- arteriovenózní pravolevé zkraty

- funkční zkrat: krev obtéká neventilovaný

alveolus (atelektáza, pneumonie)

- podání kyslíku neovlivní hypoxémii

Berlínská kritéria ARDS – všechny 4 musí být splněny!

mnemotechnická pomůcka „**ARDS**“: **A**bnormal X-Ray, **R**espiratory failure < 1 week, **D**ecreased PaO₂/FiO₂, **S**hould exclude SS či hypervolémii

1. **Akutní nástup** = do 1 týdne od uplatnění dané příčiny (v 50 % již do 24 hod., většinou do 48 hod.)

2. **Bilaterální opacity mléčného skla** na RTG či CT

3. **PaO₂/FiO₂ pod 200 mmHg**

4. **Vyloučíme SS či Hypervolémii** jako příčinu RI → **CAVE!** V praxi není vždy snadné odlišit, ARDS je SS často provázeno

Patogeneze

- je důležité si uvědomit, že **CO₂** prostupuje přes alveolo-kapilární membránu **mnohem snáze** (rychleji) než **O₂** → proto se respirační insuficience prvně projeví na PaO₂ a dle míry ventilace (dle míry poruchy) pak na PaCO₂

- **hypoxemie** stimuluje přes **periferní chemoreceptory v glomus caroticum** dýchací centrum → **hyperventilace** → hypokapnie + RAI (=obraz respirační insuficience I. typu) → těžší stavy jsou provázeny až hyperkapnií +

kompenzovaná/nekompensovaná RAC

- chronická hypoxemie vede k chronické plicní vazokonstrikci = plicní hypertenze → cor pulmonale

- hyperkapnie ohrožuje pacienta útlumem CNS (včetně dechového centra)

Kompenzační mechanismy

Akutní: Hyperventilace, tachypnoe, tachykardie

Chronické: Polycytémie (kvůli chron. ↑EPO), Úprava fce ledvin – kompenzují RAC

Klasifikace

1. **Latentní RI** = pokles P_{aO_2} pouze **při zátěži**
2. **RI I. typu (hypoxemická)** = pokles P_{aO_2} **v klidu** + **normokapnie** nebo **hypokapnie** (při hyperventilaci) – může provázet RAI
3. **RI II. typu (hypoxemicko-hyperkapnická) (globální)**: hypoxémie + hyperkapnie
 4. **Kompenzovaná globální RI** = RAC je kompenzovaná (tzn. pH normální, $\uparrow BE$ a $\uparrow HCO_3^-$)
 5. **Dekompenzovaná globální RI** = RAC není kompenzována (tzn. pH snižené, hromadění laktátu)
- je tedy ještě výraznější hypoxémie a hyperkapnie

Hodnocení parciálních arteriálních tlaků krevních plynů

Hypoxémie (P_{aO_2})	lehká	7,5 – 8,0 kPa
	středně těžká	6,5 – 7,5 kPa
	těžká	< 6,5 kPa
Hyperkapnie (P_{aCO_2})	lehká	6,5 – 7,0 kPa
	středně těžká	7,0 – 8,0 kPa
	těžká	> 8,0 kPa
Hypokapnie (P_{aCO_2})	hyperventilace	< 4,7 kPa

Pozn: u zdravých osob s náhlým vznikem hyperkapnie může již mírné zvýšení hodnot p_{aCO_2} způsobit těžký stav, naopak u chronických postižení nemusí být ani vyšší hyperkapnie symptomatická

Klinický obraz

hyperventilace (**tachypnoe** = 1. příznak ARDS ← to předchází dušnosti u ARDS), tachykardie, hypertenze, příznaky aktivace SY: úzkost, studená bledá opocená kůže

- při progresi → poruchy vědomí až kóma, křeče, hypotenze, bradykardie
- cyanóza (hl. u P s polycytémií)

pozor KO nemusí odpovídat závažnosti RI

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření, RTG/CT, EKG, ECHO, D-dimery, NT-proBNP, troponin, CT-angio, neurologické vyšetření

Astrup – vyšetření parciálních tlaků krevních plynů a ABR + pulzní oxymetr (ukazuje SpO_2 a TF)

Terapie

1. **Terapie příčiny**
2. **neinvazivní** (RI I. typu) až **invazivní** (RI I. či RI II. typu) **UPV**
3. **úprava ABR a vnitřního prostředí**

léčba chronické RI vlastně znamená medikamentózní eskalaci základního onemocnění (CHOPN, AB) + event. DDOT = Dlouhodobá Domácí Oxygeno Terapie

→ CAVE! Při chronické RI je **snížená citlivost dýchacího centra** (vlivem chronicky vyššího pCO_2) → podáme-li kyslík, dojde k aerobní metabolizaci laktátu → začne stoupat pH → zrušená acidóza (tzn. pokles pCO_2) přestane stimulovat chemoreceptory dechového centra (v oblongatě):

může dojít k přehoupnutí do MAI s hypokálií?

může dojít k zástavě dechu? Tím, že se přestanou stimulovat chemoR v glomus caroticum, které jsou stimulovány hypoxemií? → to by zase mohlo vést k hypoventilaci či zástavě dechu s rozvojem RAC

- dodělat!!!

7B Virové infekce plic; Bakteriální pneumonie a plicní absces; Ventilátorové pneumonie

Definice

Pneumonie je akutní zánětlivé onemocnění **respiračních bronchiolů, plicních alveolů a plicního intersticia**.

Klinicky je pneumonie definována jako kombinace:

1. Přítomnost nejméně 2 příznaků či **nálezů** typických pro infekci DCD

5: kašel, dušnost, ↑TT, bolest na hrudi, poslechový nález na plicích, leukocytóza s posunem doleva

2. Nález čerstvého infiltrátu na RTG hrudníku

Pneumonitida je pojem používaný pro zánět plic neinfekční etiologie.

Epidemiologie

Ve vyspělých zemích světa se jedná o **nejčastější infekční příčinu úmrtí**.

Dle WHO se jedná o celosvětově 3. nejčastější příčinu úmrtí.

Nejvyšší výskyt u **dětí** a dále **po 50. roce**.

V ČR před Covidem bylo ročně přes 100 000 pneumonií a 3 000 úmrtí na pneumonii.

RF: kouření/alkohol/drogy, závažné komorbidity, lidé žijící v sociálních zařízeních

Klasifikace

1) Dle Klinicko-Epidemiologického hlediska – NEJDŮLEŽITĚJŠÍ klasifikace

Komunitní (90 % = nejčastější): - vzniká mimo nemocnici nebo **max. do 48 hod. od hospitalizace!**

- nejčastější etiologie: *Pneumokok*, *St. Au* (často nasedá na chřipku), *Str. pyogenes*, *H. influenzae* (nejčastější u CHOPŇáků), *Klebsiella*, *Moraxella*, *Mycoplasma pn.*, *Chlamydophilla pn.*
- většinou léčena ambulantně, původci jsou **dobře citliví na ATB**

Nozokomiální:

- vzniká nejdříve **po 48 hod. od hospitalizace** nebo **do 14 dnů od propuštění!**
- řadí se k nejčastějším nozokomiálním infekcím
- k nákaze dochází mikroaspirací, aerogenně (kontaminace vzduchu), hematogenně
- léčba se řídí dle **aktuální epidemiologické situace na daném pracovišti**

a) časná = 48 – 96 hod.: vzniká kvůli mikroaspiraci endogenní mikroflóry:

E. coli, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *St. Au*, *Anaeroby* pomůcka: vyjmenuj nejčastější původce uroinfekcí + anaerobové.

b) pozdní = po 4. dni: vzniká kvůli inhalaci patogennů **personálu/jiných P/prachu/aerosolu**

- více **multirezistentní kmeny hl. G⁻** ← spektrum se odvíjí od aktuální epi situace daného odd.

c) Ventilátorová = u P na UPV.: vzniká kvůli mikroaspiraci **nozokomiálních patogennů**, kteří stihli **kolonizovat orofaryng** či **žaludeční obsah** (mimo jiné, kvůli PPI, které zvyšují pH žaludku)

- etiologie a tedy i ATB terapie se odvíjí od aktuální epi situace daného odd.
- diff. dg. zde není snadná (ARDS, hlenové zátky, intraalveolární krvácení ← P obvykle nekomunikuje)

Pneumonie u imunokompromitovaných:

oportunní patogeny: *Pneumocystis*, *Mykobakterie*, *RSV*, *CMV*, *Herpes zoster*, *Candidy*, *Aspergillus*

2) Dle Klinicko-Radiologického nálezu – 2. nejdůležitější dělení

Typická pneumonie:

- má klasické symptomy: horečka, kašel, dušnost, bolest na hrudi, chrupky
- má RTG nález: segmentální, lobární, alární pneumonie či bronchopneumon.
- etiologie: uplatňují se **pyogenní** patogeny
- krevní obraz: bývá **leukocytóza**
- nejčastější etiologie: *Pneumokok*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, méně *St. Au*, *Moraxella*

Atypická pneumonie:

- má atypické (nevýrazné) sy: flu-like: cefalea, myalgie, artralgie + chudý fyzikální nález
- má bohatý RTG nález: obraz **difúzního intersticiálního zánětlivý infiltrátu**
- etiologie: často **ICT patogeny** (př. atypické bakterie)
- krevní obraz: bez leukocytózy až leukopenie s relativní lymfocytózou
- nejčastější etiologie: *Mycoplasma*, *Chlamydophilla pn.*, *Chlamydophilla ps.*, *Legionella* + **viry:** *Influenza*, *Parainfl.*, *Adenoviry*, *Coronaviry* (včetně SARS-CoV-2), *RSV*, *CMV*

3) Dle RTG nálezu

Alární = postižení celého plicního křídla

Lobární = postižení 1 laloku

Segmentální = postižení 1 segmentu

Bronchopneumonie = zánětlivý infiltrát **nerespektuje anatomické uspořádání plic** (hranice segmentů a laloků)

4) Dle závažnosti

Lehká = lehké příznaky, P nemá závažné komorbidity ← léčíme ambulantně

Střední = závažnější příznaky (vysoká horečka, dušnost, schvácenost), P má ↑ věk či komorbidity ← dle závažnosti buď ambulantně s časnou kontrolou do 2 až 3 dnů a popř. změnou ATB nebo i krátká hospitalizace

Těžká = alterace ZŽF (př. ↑D, ↑↑TT, ↑TF, ↓TK, alterace vědomí atd...) ← JIP a kombinovaná i.v. ATB

5) Dle průběhu

Akutní

Chronické = zánět trvající déle jak 3 měsíce

Recidivující = Rekurentní = 3x a vícekrát zánět v téže lokalizaci

Migrující = zánětlivé infiltráty migrují – tzn. že se v různé době objevují v různých částech plic

6) Dle etiologie

Infekční

Neinfekční (pneumonitidy) = aspirační, inhalační, polékové, alergické, postradiační

7) Dle patologicko-anatomického obrazu

Lobární = zánět ohraničený na **PLICNÍ ALVEOLY**

- dochází k rychlému **vzestupu TT** → posléze **produktivní kašel** s **purulentním sputem** a někdy **pleurální bolest**

Lobulární (Bronchopneumonie) = první došlo k infekci **bronchiálního stromu** a sekundárně k rozšíření na **přilehlou tkáň plic**

Intersticiální

Klinický obraz

Náhle: **kašel** (zprvu suchý poté produktivní)

progredující dušnost a tachypnoe

horečka (zimnice, třesavky, pocení)

bolest na hrudi

mimoplicní: únava, schvácenost, myalgie, artralgie, cefalea, anorexie, dyspepsie,

→ tyto příznaky mohou přetrvávat (postupně odeznívat) **2 – 3 týdny**

CAVE! U starších P může být symptomatologie nespecifická = zhoršení celkového stavu, zmatenost, bez ↑TT, bez výrazné leukocytózy, zhoršení komorbidit (např. zhoršení příznaků CHSS či až obraz akutního SS nasedající na CHSS)

Komplikace

1. Empyém = přítomnost hnisu v preformované dutině

2. Plicní absces = hluboký hnisavý ohraničený zánět v plicní tkáni

3. Seps

4. ARDS

5. Zhoršení komorbidit (např. akutní SS u CHSS, AKI u CHRI)

6. TEN (typická komplikace Covidu)

7. Postinfekční kašel, dušnost, post-covid sy (únava, slabost, mentální nevykonnost, dech. obtíže, cefalea, anorexie aj.)

Diagnostika

1. Anamnéza (nezapomenout **EA**, RA jsou v rodině příznaky?, chová ptáky? (psitakóza) nebo králíky :D? (tularémie)

2. Fyzikální vyš. (**zkrácený poklep, přízvukně vlhké chrůpky**, je-li výpotek: oslabené dýchání + zkrácený poklep)

u P s CHOPN či AB → exacerbace → expirační dušnost, expirační pískoty

CAVE! U atypické pnemonie je nález chudý

3. Laboratoř: **KO + diff. + biochemie:** (**leukocytóza** (bývá nad $10 \times 10^9/l$) + **posun doleva** (bývá nad 15 % tyčů), **↑FW**, **↑CRP**, **↑prokalcitonin** + u těžkých pneumonií důležité: **Astrup, Na, K, Cl, Urea, Krea, gly, albumin, LD**)

Mikrobiologie:

1. Sputum = odebíráme vždy, když lze. Klinicky málo přínosné – někdy je těžší interpretace (co je kolonizace vs. co je původce), pokud je nález *Legionella* či *M. TBC* = nikdy kolonizace)

2. 2x Hemokultura = odebíráme u všech hospitalizovaných před ATB!

3. Sérologie = pro detekci ***Mycoplasma, Chlamydie, Legionella, virové***

infekce ← význam pro iniciační ATB terapii

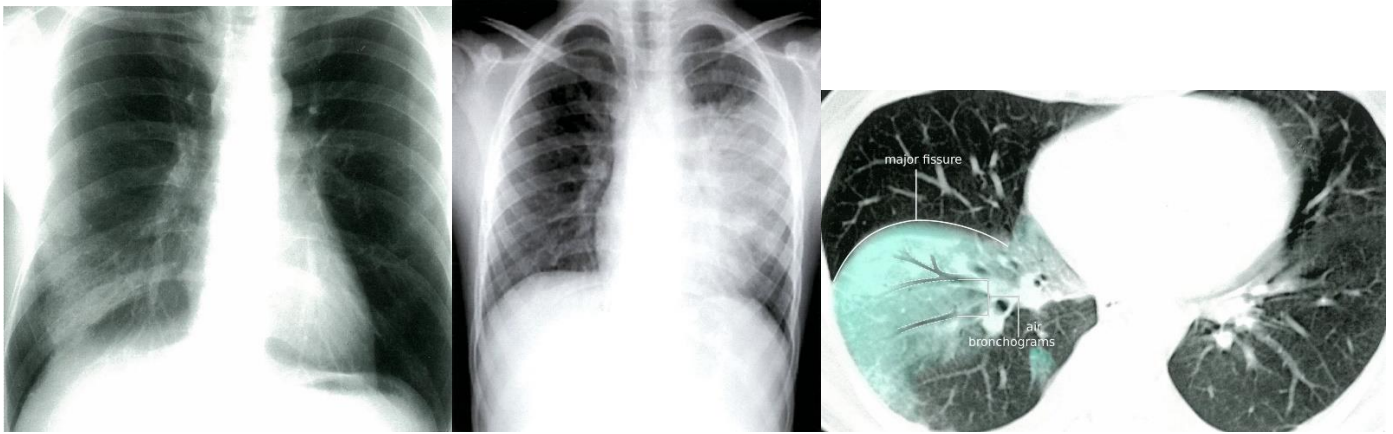
4. Moč na sérologii! = pro detekci Ag *Legionella* či *Pneumococcus*

5. PCR = virové (Covid), TBC

6. BAL, punkce výpotku ← u komplikovaných hospitalizovaných P

4. RTG S+P → pro upřesnění → **CT/HRCT** (u intersticiálních pneumonií) → nejasný nálezn → **bronchoskopie**
- pozor u neutropenických P, P s emfyzémem či plicní fibrozou může být negativní

5. Funkční vyš. plic = pro detekci trvalého poškození plic po prodělané infekci



Posouzení rizika komplikací a mortality = stratifikace závažnosti

- Existuje mnoho škál závažnosti – např. **CRB65** = Confusion, Respiratory Rate nad 30/min, Blood Pressure < 90/60 mmHg, věk nad 65 let - CURB-65 je to samé, ale navíc i Urea nad 7 mmol/l
- podle bodů se rozhodne jestli terapie ambulantně, na standardu, na JIP

Terapie

- při známkách bakteriální pneumonie ATB na 7 – 10 dní, u atypických pneum. (klarithromycinu/doxycyklinu) 14 dní
- měla by se vždy řídit aktuální epidemiologickou situací (např. je-li sezona chřipky, dle CRP atd... ani nemusím nasadit ATB, převažují-li atypické agens, nasadím makrolidy atd...) → zde uvádím příklady možné terapie:

Lehká komunitní pneumonie - ambulantně

LV1 u typické: Amoxicilin/Cefalosporiny II. gen (→ při AA klarithromycin → při AA klindamycin)

LV1 u atypické: Klarithromycin/doxycyklin → při AA lze i respirační fluorochinolony = levofloxacin, moxifloxacin + antipyretika, mukolytika/antitusika, β2-sympatomimetika, ↑ příjem tekutin ← toto je také T virové infekce (+ antivirotika?)

→ za 2 až 3 dny můžeme hodnotit úspěch terapie

Středně těžká pneumonie – ambulantně = p.o

LV1: Amoxiklav/Cefuroxim + Klarithromycin/Doxycyklin

LV1: Levofloxacin/Moxifloxacin

Středně těžká pneumonie – hospitalizace na standardu = i. v.

LV1: Amoxiklav/Cefalosporin III. gen. (Ceftriaxon, Ceftarolin, Cefotaxim) + Klarithromycin/Doxycyklin

LV1: Levofloxacin/Moxifloxacin

Těžká pneumonie – hospitalizace na JIP = i. v.

LV1: Amoxiklav/Cef. III. gen. (Ceftriaxon, Ceftarolin, Cefotaxim) + Klarithromycin/Doxycyklin + event. gentamicin

LV1: Levofloxacin/Moxifloxacin + azteronam

Při podezření na *Pseudomonas*: karbapenemy, antipseudomonádové peniciliny („piptacin“) či cefalosporiny (cefoperazon, ceftazidim), klindamycin, linezolid, tigecyklin, vankomycin, teikoplanin

Při podezření na MRSA+: vankomycin, linezolid, ceftarolin

Nozokomiální pneumonie – ATB dle epidemiologické situace

LV1 časně: amoxiklav + gentamicin

LV1 pozdní: Meropenem či Piptacin či Cefoperazon/sulbactam

Plicní absces

= lokalizovaný ohraničený hnisavý proces s nekrózou plicní tkáně.

E: nejčastěji jako **důsledek aspirace** (z orofaryngu či žaludku) či **komplikace pneumonie** či **komplikace sepse**
méně u **PE, trauma, infikovaná cysta, infikovaná bronchiektázie**

Pneumokok, Klebsiella, Pseudomonas, St. Au, anaeroby

RF: ID, porucha polykání, UPV

KO: **Febrilie + expektorace hnisavého sputa** (někdy i velké množství naráz, když se provalí absces do bronchu) +
pleurální bolest + vomitus

Komplikace: empyém, hemoptýza

Dg.: **CT! Lab. (leu, CRP), Mikrobiologie z punkce abscesu! Hemokultura při sepsi**

T: **punkce/drenáž/resekce** pod USG/CT kontrolou
širokospektrá ATB: **amoxiklav/cef. II. či III./makrolidy + gentamicin + metronidazol**

39. Tuberkulóza; Netuberkulózní mykobakteriízy

1. Tuberkulóza

Definice

TBC je označení pro všechny chorobné stavy (infekční onemocnění) jejichž vyvolavatelem je bakterie *M. tuberculosis complex*. Toto onemocnění **podléhá povinnému hlášení**. Jako definitivní (jednoznačný) případ TBC označujeme pouze ten, u něhož jsou **kultivačně prokázány mykobakterie**.

- mezi *M. tuberculosis complex* patří např.: ***M. tuberculosis*** (u nás jediná reálná příčina), *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* a řada dalších...

histopatologický obraz: TBC je charakterizována specifickým zánětem s nálezem **granulomů s centrální kaseifikační nekrózou**. Granulomy i exudát jsou tvořeny **lymfocyty, aktivovanými makrofágy** a jejich modifikovanými formami: **epiteloidními bb., obrovskými Langanashovými bb.**

Epidemiologie

- TBC je jednou z hlavních infekčních příčin úmrtí na světě
- každý rok je cca 10 mil. nových aktivních onemocnění
- postihuje zejména rozvojové země – u nás je incidence cca **500 za rok** (incidence v ČR klesá, letalita je velmi nízká (0,4/100 000 za rok)) → s příchodem imigrantů z Ukrajiny se dá očekávat nárůst incidence

Etiopatogeneze

- původcem je striktně aerobní obligátně patogenní acido-alkali-alkohol rezistentní bakterie *M. tuberculosis*
 - *M. tuberculosis* je specifická:
 1. svým dlouhým reprodukčním cyklem → zdoluhavá a obtížná kultivace
 2. rezistencí vůči běžným ATB → antituberkulotika (min. 2-kombinace)
 3. schopností dlouhodobé perzistence v organismu → riziko reaktivace
 - **přenos:** nejčastěji **kapénkami od nakaženého**, méně často přímou inokulací do kůže (např. z kožního vředu), alimentárně
 - **inkubační doba:** 4 týdny – 2 roky!
- z lidí, kteří jsou infikováni **manifestně onemocní méně než 10%!** zbytek má **latentní formu**
→ to zda onemocní manifestně záleží na: genetických faktorech P a hlavně **virulenci** a **infekční dávce** bakterií
RF: všechny imunokompromitované stavy
→ manifestní formu dělíme na: **primární TBC** a **postprimární TBC**

Primární TBC (patogeneze + klinický obraz)

= vzniká jako **reakce hostitele na první kontakt s *M. tbc*** → výsledkem je **primární komplex = zánětlivé ložisko v plicích + lymfadenopatie spádové LU** (u očkování je vlastně primárním komplexem **místo vpichu + spádová LU**)
- primární TBC je charakteristická pro **dětský věk**

a) v 95 % dojde **ke spontánnímu zhojení primárního komplexu** (tj. opouzdření primárního komplexu vazivem, kalcifikace) + ke **vzniku přecitlivělosti na tuberkulin**

KO: jen vzácně: **↑TT, anorexie, ↑únavy**; jinak se jedná o **latentní formu**

b) v 5 % dojde **k progresi** (zejména u imunokompromitovaných osob)

1) lymfogenně do dalších LU → vznikají pakety (tzv. skrofulóza) → jejich zkapalněný obsah se může provalit zevně píštělemi

2) hematogenně (buď cestou ductus thoracicus nebo provalením do žíly)

výsledkem je buďto **a) miliární rozsev** (generalizace) → do plic, jater, bazilární meningitida, (až stav sepse)
b) izolované metastázy → bazilární meningitida, apex plic (Simonovo ložisko), kosti, nadledviny, ledviny, genitál

Postprimární TBC (patogeneze + klinický obraz)

= vzniká buď **reinfekcí** nebo **reaktivací** (**CAVE!** Většina nových studií **nepotvrdila**, že by mykobakterie přežívali v primárním komplexu a soudí se, že mykobakterie přežívají ve spící formě v organismu samostatně)

- dochází k tomu **při celkovém snížení imunity** (věk, komorbidita, imunodeficit)
- imunitní systém na postprimární TBC reaguje **ohraňováním zánětu a kaseózní nekrózou** (je to dáno tím, že na rozdíl od primární TBC (které se účastní Th1-ly) se postprimární TBC účastní i Th2-ly (aktivované TNF- α), které jsou za kaseifikační nekrózu zodpovědné)
- KO:**
 - může probíhat **chronicky** (někdy vysloveně plíživě) $\rightarrow$ s fibrokavernózním postižením plic nebo **akutně** $\rightarrow$ v podobě **TBC pneumonie**
 - **únava, nechutenství, hubnutí, pokles fyzické výkonnosti, subfebrilie, noční pocení, pokašlávání**
 - **suchý** $\rightarrow$ později **produktivní kašel s mukopurulentním sputem** s různě závažnou **hemoptýzou**
 - **dušnost** (různě závažná), vzácněji pleurální bolest

Komplikace a její různé formy

1. Miliární TBC
2. TBC pleuritida
3. TBC nitrohruďních LU
4. **Mimoplicní TBC** (asi v 15 %; může postihnout kterýkoliv orgán): **podkožní** (nejčastěji krční) **LU**, **skelet** (nejčastěji páteř), **GIT**, **ledviny**, **prostatitida**, **epididymitida**, **orchitida**, **kůže** (skrofuloderma), **bazilární meningitida**

Diagnostika

1. Anamnéza (EA)
2. **Fyzikální vyšetření** – většinou velmi chudý nález i při rozsáhlém postižení plic!
3. **RTG S+P** – TBC ložiska jsou nejčastěji v **apikálním** segmentu **horního** nebo **dolního** laloku!
 - nález tuberkulomu, kalcifikací, $\uparrow$ nitrohruďních LU, pleurálního výpotku, fibrózních změn, miliárních uzlíků
4. CT
5. **Mikrobiologické vyšetření** – opakovaně **sputum**, **aspirát** či **BAL**, výpotek, likvor $\rightarrow$ **mikroskopicky**, **kultivačně** (nejdříve za 3 týd., poté za 6 a uzavření za 9 týd.), **urychlená kultivace**, **PCR** (jen podpůrný význam, nebož + nález může znamenat jen kontaminaci (mrtvou mykobakterií)), IGRA metoda
6. **Histologické vyšetření** – vzorek plic, LU, pleury (průkaz kaseifikujícího granulomu – ale není to specifické!)
7. **Quantiferonový test?** = U P po kontaktu s mykobakteriemi vznikají **lymfocyty citlivé na Ag mykobakterií**, které produkují **IFN- γ** $\rightarrow$ Quantiferonový test spočívá v tom, že P odeberu krev $\rightarrow$ přidám Ag *Mykobakterií* $\rightarrow$ počkám $\rightarrow$ změřím hladinu IFN- γ $\rightarrow$ je-li $\uparrow\uparrow\uparrow$ = **jasně pozitivní** | je-li $\uparrow$ = **neurčitý výsledek** | je-li N = **jasně negativní**
 - výhodou je, že tento test **není** pozitivní u P po očkování BCG vakcínou
8. **tuberkulinový kožní test** = průkaz opožděné hypersenzitivní reakce vůči Ag mykobakterií. U nás kvůli očkování a značné promítnutosti **NEMÁ VÝZNAM!**

Terapie

- je **kombinovaná, dlouhodobá, kontrolovaná**...to všechno abychom **předešli rezistenci a ochránili jiné občany**
- antituberkulotika 1. linie: izoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid,
- antituberkulotika 2. linie: streptomycin, capreomycin, ciprofloxacín, k. paraaminosalicylová, ethionamid, cykloserin
- základní režim: 2 měs. (HRZE):** izoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol + **4 měs. (HR):** izoniazid, rifampicin

2. Netuberkulózní mykobakteriózy

Definice

NTM jsou **chronická zánětlivá onemocnění** vyvolaná různými **podmíněně patogenními** (též oportunními/atypickými) **mykobakteriemi**

- nejčastěji postihují **plíce (v 90%), LU, kůži a měkké tkáně**

Epidemiologie

- **rezervoárem** NTM jsou půda, prach, živočichové (dobytek, drůbež, prasata), zelenina, mořské vodní plochy
- **způsob přenosu:** hl. inhalačně (méně inokulací, alimentárně) (interhumánní přenos NEBYL POPSÁN)

Etiologie

- V ČR nejčastějšími původci jsou bakterie ***M. avium* komplex** (často hodně rezistentní!) a ***M. kansasii***
 - jedná se o **oportunní patogeny** – tedy uplatňují se u **imunokompromitovaných P**
 - nepříjemností je, že jsou **značně rezistentní vůči antituberkulotikům**

Klinický obraz

NESPECIFICKÝ: dlouhodobý produktivní kašel (někdy s hemoptýzou), dušnost, únava, noční poty, subfebrilie až horečka, úbytek hm.

Diagnostika

- na NTM musíme pomýšlet u imunokompromitovaných P a P s chron. onemocněním plic

podobná (anamnéza (rizikové koníčky – akvaristika, chov ptáků), fyzik – ↑LU, kožní eflor. jinak nic moc poslech., RTG je základ, potom CT a mikrobiologie!, histologie)

Terapie

- obdobně antituberkulotika, délka cca 12 měs, u některých agens je možné klasická antituberkulotika, ale jiné vyžadují iniciálně rezervní antituberkulotika – **PROTO JE STĚŽEJNÍ KULTIVAČNÍ PRŮKAZ!**

15D Bronchologické metody a intervenční pneumologie, zobrazovací metody v pneumologii

Obecný úvod k bronchologickým metodám

Bronchoskopické, intervenční i zobrazovací vyšetření zaujímá klíčovou roli ve **stanovení** nebo **upřesnění dg.** širokého spektra onemocnění respiračního systému a v případě **bronchoskopických metod a intervenční bronchologie** se může jednat i o metodu **terapeutickou**.

Definice bronchoskopie

Bronchoskopie je **endoskopické vyšetření DC (DCD)**.

- bronchoskopie je invazivní vyšetření, proto se provádí obvykle v případě, kdy dosavadní vyš. nevedly k přesné dg.
- může jej provádět nejen pneumolog, ale i chirurg, anesteziolog či ORL lékař, předpokladem je však dobré zvládnutí techniky výkonu

Rozdělení bronchoskopie

- | | |
|-------------------|--|
| dle účelu: | diagnostická x terapeutická |
| dle bronchoskopu: | flexibilní x rigidní ← naprostá většina výkonů se dnes provádí flexibilním bronchoskopem |
| dle věku: | dospělých x dětí |

Flexibilní vs. Rigidní bronchoskopie

Flexibilní = ohebný přístroj s pracovním kanálem a svazkem optick. vláken (**fibroskop**)/kamerou (**videobronchoskop**)

- provádí se obvykle v **lokální anestezii, event. jen analgosedaci, někdy v CA**
- pracovní kanál: odsávání sekretu, zavádění nástrojů (kartáček, kleště, jehly, elektrokauter)

Rigidní = zavede se kovový tubus → přes něj rigidní optika a různé nástroje

- | | |
|------------------|---|
| výhody: | optimální přehled, optimální ventilace během výkonu, snadnější provádění biopsie, punkce, zástavy krvácení, možnost pokračovat terapeutickým výkonem |
| nevýhody: | obvykle v celkové anestezii, náročnější výkon pro P s větším rizikem komplikací |

Typy bronchoskopií

1. bronchoskopie v **bílém světle** – KLASICKÁ, NEJČASTĚJŠÍ
2. **Autofluorescenční** = využívá jiné vlnové délky, které lépe zobrazí **prekancerózy a ca in situ** než bílé světlo
3. **Narrow band imaging** = spektrum modrého a zeleného světla se dobře absorbuje Hb → zobrazení hypervaskularizovaných ložisek → umožní dg. **podslizničních (submukózních) tumorů**
4. **Elektromagneticky navigovaná** = když nemůžeme proniknout bronchoskopem do periferních částí DC, využijeme 3D CT v kombinaci s elektromagneticky navigovanou sondou → ta pronikne do blízkosti ložiska → provedeme biopsii (př. z tu či LU)
5. **EBUS = EndoBronchiální USG** = pro zobrazení patologických útvarů za stěnou bronchu + současně biopsie

Indikace bronchoskopie

- | | |
|-------------------------|---|
| 1. NÁDOR: | Podezření na bronhogenní ca, staging tu, pátrání po primárním tu při nálezů metastáz |
| 2. DIF. DG.: | Respirační symptomy bez vysvětlení (kašel, dušnost, hemoptýza, chrapot, bolest) |
| 3. DIF. DG.: | Nejasný RTG nález (př. nejasné ložisko, atelektáza, rozpadový proces, výpotek, IPP = intersticiální plicní procesy) |
| 4. DIF DG.: | Obrna <i>n. laryngeus recurrens</i> , <i>n. phrenicus</i> , sy HDŽ, Hornerova trias, singultus (= škytavka – organ. příčinou může být i ca, bronchitida, pneumonie aj.), dysfagie, kachektizace |
| 5. INFEKCE: | Diagnostika respiračních infekcí → aspirace z DC → mikrobiologické vyš. |
| 6. PŘED VÝKONEM: | Vyšetření před torakoskopickým výkonem |
| 7. PO VÝKONU: | Kontrola uložení a průchodnosti endotracheální kanyly |

Kontraindikace bronchoskopie

1. Nespolupracující P
2. Sklony k laryngospasmu (mohl by se udusit?)
3. Nekorigovaná koagulopatie (mohl by vykrváčet?)

4. Akutní zánět HDC (zanesli bychom to do DCD?)

5. Těžká respirační insuficience (nemusel by to udýchat?)

5. Některá interní onemocnění: **AIM, nestabilní AP, akutní CMP, nekorigovaná AH, dekompenzovaný DM, těžký metabolický rozvrat**

Diagnostická bronchoskopie – co všechno se dá provádět

1. Aspirace sekretu z DC – **mikrobiologické vyš.** (určení původce infekce?)

2. Biopsie k cytologickému či histologickému vyš. – kartáčková biopsie, kleštěmi, jehlou (punkce tu)

3. Transbronchiální biopsie

4. BAL = Bronchoalveolární laváž = pro vyšetření i nejmenších DC a alveolů – např. pro dg. alveolárního krvácení – nález hemoragického BALTu a hlavně nález siderofágů

Terapeutická bronchoskopie – co všechno se dá provádět

1. Toaleta DC – př. odstraňování hlenových zátek FR či mukolytiky při masivním zahlenění průdušek

2. Zástava hemoptýzy – př. sklerotizací, tamponádou, aplikací l., odsávání

3. Extrakce cizích těles (hl. u dětí se využívá i rigidní bronchoskopie)

4. Uzavírání píštělí – př. tkáňovými lepidly

Intervenční bronchologie – co všechno se dá provádět

- zde se uplatňují i zákroky umožňující dlouhodobou léčbu či dokonce remodelaci DC (ne jen uvolnění DC)

1. Laserová terapie = př. koagulace

2. Fotodynamická terapie = podá se fotosenzibilizační l. (hematoporfyrin) i.v. → selektivně se vychytá v tu + laserem se to osvítlí

3. Brachyterapie = ozáření nádorů

4. Kryoterapie = nekróza tekutým dusíkem

5. Elektroauterizace = nekróza tepelným efektem

6. Zavádění stentů (plastových či kovových)

7. Zavádění endobronchiálních chlopní (terapie emfyzému)

Další invazivní metody v pneumologii

1. **Transparietální punkce VÝPOTKU** – USG či CT navigovaná punkce, dg. (biochem., mikro., cytol.) i terapeutická - při (nad) **HORNÍM OKRAJEM ŽEBRA**, protože **pod spodním okrajem žebra vede nervově-cévní sv.**

2. **Transparietální punkce PLIC** – USG, CT, skiaskopicky navigovaná s cytologickým či biochemickým vyš.

3. **Biopsie pleury**

Chirurgické metody v pneumologii

1. **VATS = VideoAsistovanáThorakoSkopie** = přes mezižebří se zavede endoskop do pleurální dutiny → dg. příčiny výpotků, biopsie IPP, staging tu + **dg. a T PNO!**

2. **Videomediastinoskopie** = přes mezižebří se zavede endoskop do pleurální dutiny → hl. pro „N“ staging ca!

Zobrazovací metody v pneumologii

1. **RTG** – základ, hodnotíme: plicní parenchym, plicní hily, cévní kresbu, brániční uhly, srdce a KTI, skelet, měkké tkáně, zastínění x projasnění

2. **USG** – bed-side dg. na JIP - pleurálního výpotku, SS, PNO, infiltrace + pro punkci výpotku, biopsii pleury či plic

3. **CT, HRCT, 3D CT, MR, PET/CT** – když RTG nepostačuje, pro dg. IPP, pro staging, pro navigaci punkce

4. **CTA** – dg. PE, aneuryzmatu, disekce

5. **Ventilačně-perfuzní scintigrafie** – u PE je přítomný „V/Q mismatch“

6. **Selektivní bronchiální angiografie** = podáme KL do bronchiálních tepen, abychom zjistili zdroj hemoptýzy → lze provést i embolizaci tepny

16B Asthma bronchiale

Definice

AB je **heterogenní syndrom** charakterizovaný **chronickým zánětem**, **remodelací** a **hyperreaktivitou průdušek** a **často reverzibilní bronchiální obstrukcí** (tímto se liší od CHOPN – ne plně reverzibilní obstrukce).

- chronický zánět je v DC přítomen **TRVALE** (a může mít alergický i nealergický původ)
- toto onemocnění bývá provázeno různě častými a různě závažnými **exacerbacemi**

Definice exacerbace

Exacerbace AB je definována jako **minimálně 2 dny trvající akutní** či **subakutní zhoršení příznaků a/nebo zhoršení funkce plic vyžadující změnu léčby**.

„časté exacerbace“ = ty, které jsou **více než 2x ročně**

→ exacerbace je spjata s **amplifikací zánětu!**

Klasifikace AB

1. AB obecně klasifikujeme dle **úrovně klinické kontroly do 3 úrovní:**

A. Posouzení aktuální klinické kontroly (za 4 poslední týdny)					
Úroveň kontroly	Anamnestická data				Funkce plic
	Denní příznaky	Omezení aktivity	Noční příznaky, ev. buzení	Potřeba úlevových léků	Spirometrie – FEV ₁
Astma pod plnou kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2x týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2x týdně)	normální
Astma pod částečnou kontrolou	nesplnění 1–2 znaků plné kontroly				< 80 % náležité hodnoty nebo osobní nejlepší hodnoty
Astma pod nedostatečnou kontrolou	nesplnění více než 2 znaků plné kontroly				

- pro danou úroveň musí být naplněny **všechny znaky** (tj jak anamnestické, tak i fce plic)

→ na základě **úrovně kontroly** **indikujeme příslušnou farmakoterapii**

2. AB můžeme klasifikovat **dle nejméně intenzivní léčby**, která je nutná k **dosažení nejlepší úrovně kontroly**:

- tzn. de facto to obrátíme a hodnotíme projevy na základě léčby (předtím jsme na základě projevů indikovali léčbu)

Stupeň astmatu podle tíže	Preferenční kontrolující antiastmatika	Alternativní kontrolující antiastmatika	Úlevová antiastmatika
1 – intermitentní		nízká dávka IKS	SABA
2 – lehké perzistující	(nízká dávka IKS)	antileukotrieny <i>nebo</i> teofylin	
3 – středně těžké perzistující	nízká dávka IKS/LABA	střední <i>nebo</i> vysoká dávka IKS <i>nebo</i> nízká dávka IKS + LTRA <i>nebo</i> teofylin	SABA <i>nebo</i> nízká dávka IKS/formoterol
4 – těžké perzistující	střední dávka IKS/LABA	vysoká dávka IKS + LTRA <i>nebo</i> teofylin	
5 – těžké refrakterní astma	dosavadní farmakoterapie + cílená biologická léčba (anti IgE, anti-IL5, anti-IL4/13)	preferenčně dle fenotypu: antitykotika, dlouhodobě makrolidy, bronchiální termoplastika <i>nebo</i> nízká dávka SKS	

„u 1 vystačíme s úlevovými (SABA), u perzistujících přidáváme IKS s tím, že od 3 ve fixní kombinaci s LABA, 5 vyžaduje biologickou léčbu“

3. AB můžeme klasifikovat **dle fenotypu**:

I. **Eozinofilní Alergické** (dominuje alergie, často začíná v dětství);

II. **Eozinofilní Nealergické** (dominuje eozinofilie, začíná ve středním věku);

III. **Non-eozinofilní Nealergické** (chybí alergie i eozinofilie, spíše v dospělosti)

→ fenotypová klasifikace je důležitá pro **individualizaci terapie** (včetně biologické terapie)

Epidemiologie

- AB je **nejčastější chronické onemocnění DĚTSKÉHO věku**

- v ČR je cca 800 000 astmatiků (mortalita je velmi nízká)

Etiologie a patogeneze

AB je multifaktoriální onemocnění – na jeho vzniku se podílí **genetické faktory** (s **polygenní dědičností**) a **vlivy zevního prostředí**

- nejzávažnějším **genetickým RF** je **ATOPIE** = predispozice k tvorbě (abnormálního množství) alergen specifických IgE (více než 50 % astmatiků má atopii – alergické asthma) ← tedy např. P s **alergickou rýmou** či **atopickým ekzémem** má ↑ riziko AB

spouštěcí faktory zánětu a exacerpace: alergen, l. z pracovního prostředí, náhlá změna teploty, fyzická zátěž, emoční stres, respirační infekce

patofyziologie alergického AB: hypersenzitivní reakce 1. typu (alergen-tvorba IgE-navázání na R bazofilů a žírných bb. (=senzibilizace)→ znovu alergen (=anafylaxe)→ přemostění IgE-vyplavení vazoaktivních aminů (histamin) a jiných cytokinů → to vede k **akutní bronchokonstrikci, edému, tvorbě hlenových zátek, amplifikace zánětu** (remodelace DC)

- **Alergická** cesta získané, tj. specifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná Th2 lymfocyty. Na jejím počátku stojí expozice alergenům a jejich zpracování, tzv. fragmentace, především dendritickými buňkami. Dendritické buňky následně předkládají fragmenty alergenů naivním T-lymfocytům. Kontaktem s alergen specifickými antigeny jsou odpovídající T-lymfocyty diferencovány a aktivovány, tj. přestávají být naivní a produkují interleukiny. Spektrum těchto interleukinů zahrnuje v případě alergické (tj. Th2) cesty především IL-4, dále pak IL-5 a IL-13. Interleukin 4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny, zajišťující tzv. přesmyk B-lymfocytů směrem k tvorbě IgE a **IL-5 je klíčový cytokin směřující k eozinofilii**. Výsledkem je eozinofilní alergický zánět průduškové stěny. Je vhodné vést v patrnosti, že u velké části pacientů s alergickým astmatem, zvláště lehčích forem, bývá **eozinofilie přítomna pouze lokálně**, tj. v dýchacích cestách, a po zahájení protizánětlivé léčby i zde rychle ustupuje.
- **Nealergická** cesta vedoucí k eozinofilnímu zánětu je cesta vrozené, tj. nespecifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná přirozenými lymfoidními buňkami vrozené imunity. Na jejím počátku stojí (místo antigen prezentujících dendritických buněk) buňky epitelu dýchacích cest, drážděné/aktivované celou řadou nespecificky působících podnětů, tj. nealergizujícími noxami – polutanty zevního prostředí, mikroby (viry, „superantigeny“ stafylokoků) aj. **Nespecificky aktivované epitelové buňky produkují signální molekuly, které dále aktivují nikoli antigen specifické T-lymfocyty, ale právě lymfoidní buňky nespecifické, vrozené imunity – přirozené lymfoidní buňky**. Výsledkem je tvorba interleukinů, analogických jako v případě alergické cesty, avšak s tím významným rozdílem, že **převažuje tvorba IL-5 (vedoucí k eozinofilii) a IL-13**, zatímco tvorba IL-4 (vedoucí k tvorbě IgE) je malá. **Systémová eozinofilie** bývá u nealergického typu eozinofilního astmatu přítomna častěji než v případě alergického astmatu a bývá často provázena přítomností nosních polypů, ev. nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové a jiných nesteroidních antirevmatik (NSA); při přítomnosti celé triády astma–nesnášenlivost NSA – nosní polypóza hovoříme o Samterově triádě.

Klinický obraz

1. **Expirační dušnost** s hvízdáním či sípáním při výdechu + **neschopnost se dodechnout**

2. **Suchý dráždivý kašel**

3. **Tíseň na hrudi**

→ tyto projevy se často objevují **v noci** nebo **nad ránem**

5. únava, nekvalitní spánek

KO exacerpace: klidová dušnost, prodloužený výdech, ↑D, ↑TF, ↓saturace, většinou výrazné poslechové fenomény

Diagnostika

1. **Anamnéza**

2. **Fyzikální vyšetření** – expirační spastické poslechové fenomény (vrzoty, pískoty)

3. **Fčn vyšetření plic:** **FEV1 < 80 %, FEV1/FVC < 75 %** (70 % u starších), vykousnutá křivka na průtok-objem

jen při nejasnosti → **bronchokonstrikční test** = 8mg metacholinu → ↓ FEV1 o 20% a víc

většinou stačí → bronchodilatační test = 400µg salbutamolu → po 30 min ↑FEV1 o 12 % a víc + o 200 ml a víc

→ při stanovení dg. AB je dále důležité stanovit fenotyp AB:

4. **FENO** – stanovení NO ve vydechaném vzduchu pro dg. **eozinofilního astmatu**

5. **KO + dif rozpočet, IgE protilátky, kožní testy s alergenem**, stanovení **eozinofilního kationického proteinu** ve sputu

Terapie

A) NEFARMAKOLOGICKÁ = vyvarovat se expozici triggerů (alergenů, chem. l.) + nekouřit

B) FARMAKOLOGICKÁ (viz klasifikace) – rozhodující je **odpověď na léčbu**

1. úlevová antiastmatika = bronchodilatancia - hl. **SABA** (**salbutamol**, **fenoterol**), dále někdy přidáváme **SAMA** (**ipratropium**), **methylxantini**: **teofylin/aminofylin i.v.**
2. kontrolující antiastmatika = protizánětlivé léky – hl. **IKS** (**fluticason**, **budesonid**, **mometason**, **beclometason**), případně jejich kombinace s **LABA** (**salmeterol**, **formoterol**) a **ULAMA** (**tiotropium**)
- dále **antileukotrieny** (**zafirlukast** – pro dospělé, **montelukast** – pro děti), **teofylin**, **Omalizumab** = anti-IgE;
anti-IL4, anti-IL5, anti-IL13

STATHUS ASTHMATICUS

1. Odstranění případného spouštěče stavu
2. Oxygenoterapie- O₂ průtokem 4-6 l/min
3. Parenterální terapie
 - i.v. kortikoterapie- hydrocortison 200mg/dexo-methason 40mg
 - i.v. methylxantiny- teophyllin 40mg (Syntophyllin®)
 - možno opakovat 4x denně
4. Inhalační terapie
 - β₂-agonisté- salbutamol (Ventolin®)
 - Kombinované přípravky- salbutamol+ ipratropium (Berodual®)
 - Anticholinergika- ipratropium (Atrovent®)
5. Laboratorní diagnostika- ABR, KO, mineralogram, kultivace steru z krku a sputa, serologické vyšetření
6. Podpůrná terapie- mukolytika, terapie krystaloid

26A Chřipka (influenza), COVID-1 infekce

Jednotlivé virové respirační infekce

1. CHŘIPKA (RNA – typ A a B = rod *Influenzavirus* z čeledi *Orthomyxoviridae*; typ C = vlastní rod)

Obecná charakteristika

Chřipka je kosmopolitní vysoce infekční virové onemocnění primárně postihující DC

- má potenciál vytvářet epidemie s výraznou morbiditou a mortalitou za krátké časové období
- jedná se o jedno ze společensky, zdravotnický i ekonomicky nejdůležitějších infekčních onemocnění vyspělých zemí

Epidemiology

- nejvíce se vyskytuje v podzimních a zimních měsících
- chřipka do příchodu COVIDu patřila mezi **5 nejčastějších příčin úmrtí** – okolo 2000 úmrtí / rok
- v historii proběhlo několik pandemií a mnoho epidemií
 - poslední pandemie byla v r. 2009 „Mexická / Prasečí chřipka“ způsobená virem chřipky A H₁N₁
 - nejzávažnější byla „Španělská chřipka“ po 1. světové válce, na kterou zemřelo 40 mil. lidí

přenos: kapénková infekce

Etiologie

- 3 typy:**
- 1. virus chřipky A:** je schopen antigenního **driftu** i **shiftu**, epidemie každý rok, pandemie co cca 10-40 let
 - 2. virus chřipky B:** jen u lidí; epidemie co 5 let
 - 3. virus chřipky C:** lidé, prasata; jen endemický výskyt + infekce má lehký charakter

Antigenní drift a shift

Drift = antigenní posun = bodové mutace genomu vzniklé při nedokonalé replikaci viru

- je toho schopen typ A i B

→ drift vede k tomu, že osoby imunní vůči jednomu subtypu (např. díky očkování či vytvořeným Ab postinfekčně) se stanou vnímavé proti novému subtypu → drift tak umožňuje různě velké epidemie

Shift = antigenní výměna = nahrazení gen. informace, která kóduje glykoproteiny **hemaglutinin** a **neuraminidázu**

- ← dochází k tomu:
- a) mechanismem **přeskupení** = 2 viry (ptačí a lidský) infikují 1 b. (př. prasečí?) a vymění si genové segmenty
 - b) mechanismem **postupných adaptačních mutací** = původem zpravidla ptačí virus se adaptuje mutacemi na infikování člověka (př. v r. 1918)

- je toho schopen pouze typ A (má hostitele různých živočišných druhů)
- je zodpovědný za pandemie (co 10 – 40 let), protože populace je proti novým áAg neimunní

- celkem existuje **18 různých H** (Hemaglutininů) a **11 různých N** (Neuraminidáz)

Epidemiologické rozdělení chřipek

1. Pandemická – nemocní bývají mladší dospělí, ID až 7 dní
2. Sezónní
3. Ptačí

RF: kouření, znečištěné ovzduší, nadmořská výška (hypoxie), cestování, těhotenství, obezita

Sezónní chřipka

- je způsobena viry aktuálně prevalujícími v populaci (př. H1N1, H3N2), v ČR jsou příčinou každoročních epidemií v zimě

ID: průměrně **18 – 24 hod.** (člověk je infekční 12 – 24 hod. před 1. symptomy) (u pandemické je ID až 7 dní!)

Zdroj: většinou **člověk** (více nakažlivé **děti**, velké riziko skýtají **asymptomatictí nemocní**), vzácně **ptáci** či **prasata**

Přenos: kapénková infekce (přímo = vdechnutí aerosolu; nepřímá = přes kontaminované předměty)

- k vyvolání infekce stačí 2 – 3 viriony

Vnímavost: všeobecná (hl. 0-5 let a 60 let a více), v 1. vlně se obvykle nakazí děti, ve 2. vlně dospělí

Klinický obraz

- v 75 % má asymptomatický nebo jen mírný průběh
- náhlý začátek příznaků = během 24 hod.:

zimnice, třesavka, horečka 38 °C + **flu-like** (myalgie, artralgie, bolesti zad, cefalea, únava, slabost) + **zprvu katar HCD** (ucpaný nos, škrábání v krku, suchý kašel) → později zhoršení respir. příznaků a obraz **akutní bronchitidy** (zprvu suchý kašel později i produktivní s vykašláváním sklovitého sputa, různě závažná dušnost) u dětí i zvracení + někdy **konjunktivitida**

→ trvá to cca 7 dní, poté může ještě přetrvávat slabost, únava, pocení, dušnost

Komplikace

více u: **děti do 5 let a starších osob, P s kardiopulmonálními komorbiditami, ženy, obézní, imunokompromitovaní**

1. (Hemoragická) pneumonie = infekce (zánět) postihl plicní parenchym – **ŠPATNÁ PROGNÓZA!**

- po 2 – 5 dnech od začátku symptomů zhoršení stavu: **dušnost, hypoxemie, cyanóza**, hypotenze, bradykardie, respirační insuficience až selhání → nález pneumonie na RTG → indikace antivirotik

2. Bakt. superinfekce = sekund. bakt. bronchitida nebo pneumonie

3. Exacerbace CHOPN, AB, SS, ICHS

Diagnostika

- v obdobích epidemie většinou postačuje **klinická dg.** → obecně se dá říci, že indikované je testování na chřipku v případě, že by výsledek (ať už pozitivní či negativní) změnil management terapie

a) Ag test (stěr z nosu či pharyngu) → má vysokou specifitu, ale nízkou senzitivitu = skoro u každého kdo je zdravý, vyjde negativně, avšak i u nemocných může vyjít negativně → proto při negativitě doporučeno PCR

b) PCR

- sérologie a kultura se nedoporučuje pro diagnostiku

- v laboratoři (která se ale asi standardně (u praktika) neprovádí) může být mírný vzestup CRP a relativní lymfocytóza

→ **CAVE! Vysoké CRP = známka možné bakt. superinfekce**

Terapie

- klidový režim, rehydratace, antipyretika, antitusika na suchý kašel

Antivirotika

- indikace: 1. ↑ riziko komplikací (př. P > 65 let, děti do 2 let, těhotné a do 2 týdnu po porodu)
- 2. Nutnost hospitalizace
- 3. Závažná komorbidita
- + max. do 48 hod. od začátku příznaků

oseltamivir p.o., zanamivir inh. = inhibitory neuraminidázy

Prevence

- vakcína se připravuje každý rok proti aktuálně prevalujícím kmenům

- hl. u starších, chron. nemoc., zdravotníků - v ČR je nízká proočkovanost (jen 5 % = nejhorší v západní Evropě!!!, u starších 25 %)

3. Ptačí chřipka

- hlavní přírodní rezervoár pro **chřipku A** poskytuje **divoké ptactvo (hl. kachny)**

- hl. subtypy **H5N1** a **H7N7**

→ mezidruhový přenos (na člověka) je vzácný, ale pod vlivem specifických mutací možný → přenos při těsném kontaktu s ptáky a exkrementy či po požití masa (nedostatečně tepelně upraveného)

KO: podobný + zvracení a průjem; **Smrtnost vysoká (30 – 80 %)**, prevence: vybit nemocné chovy

2. Covid-19 (SARS-CoV-2; ssRNA)

Obecná charakteristika

Covid-19 je virové respirační onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2, které se poprvé objevilo na přelomu roku 2019 a 2020 a v posledních letech v rámci pandemie způsobilo v ČR přes 41 500 úmrtí.

- přenos: kapénkově
- ID: 2 – 14 dní (průměrně 5 dní, ale liší se dle varianty)

Epidemiologie

- postihuje stejně muže i ženy
- v ČR bylo celkem přes 4 mil. případů, celkem cca 5 vln, nejhorší byla ta v únoru 2022?
- mutace: α – britská; β – jihoafrická; γ – Brazilská; δ – Indická; λ – z Peru; omikron – Jihoafrická

Klinický obraz

- velmi variabilní, od asymptomatického přes mírný až po život ohrožující

1. Horečka
2. Kašel
3. Dušnost
4. Únava
5. Ztráta čichu a chuti
6. Rýma
7. Bolest v krku
8. Cefalea
9. Myalgie, artralgie
10. Průjem
11. Anorexie
12. Nausea a vomitus

RF pro závažný průběh

Nejvýznamnější je **věk > 65 let**

obezita, tu, KVO, těhotenství, kouření, TBC, imunokompromitace, DM, chronická onemocnění plic, jater, ledvin,

Komplikace

1. Covidová pneumonie
2. **TEN = iCMP, PE, flebotrombóza aj.**
3. ARDS, septický šok, MODS, SS
4. Bakt. superinfekce
5. Long-Covid

Diagnostika

Ag test (vysoká specifita, ne tak vysoká senzitivita => negativní výsledek nutno překontrolovat PCR :D), PCR, RTG, CT

Terapie – dle závažnosti

indikace antivirotik: P s rizikem závažného průběhu (viz výše RF)

ritonavir, nirmatrelvir, remdesivir ← indikujeme do 5. dne od začátku symptomů (u remdesiviru do 7. dne)

28D Oportunní infekce plic u imunokompromitovaných pacientů

Kdo jsou imunokompromitovaní pacienti?

= P s vrozeným či získaným imunodeficitem nebo na imunosupresivní terapii, a tedy s vyšším rizikem uplatnění patogenů s nízkou virulencí (tzv. oportunních patogenů)

- recidivující infekce mohou být prvním projevem imunodeficitu

- snížená imunitní odpověď **modifikuje KO** → i těžké infekce mohou probíhat **bez horečky** nebo naopak **horečka může být jediným projevem** ← je nutná včasná dg. a T

přirozená imunokompromitace: věk nad 65 let, 3. trimestr gravidity, 1. týden po porodu

získané imunodeficity: onkologičtí P (zejména hematologičtí – CLL, MM), DM, **imunosupresivní a biologická léčba (infliximab)**, P **po splenektomii** (hl. *pneumokok* a *H. influenzae*), P s **AIDS**, P s nefrotickým sy/popáleninami (ztráty IgG), kachetičtí P, stp. transplantaci KD, alkoholici, po **transplantaci**, P s aplastickou anémií...

vrozené imunodeficity: selektivní IgA deficit, Brutonova agamaglobulinemie, CVID, Di-Georgův sy...

Etiologie

1. *Pneumocystis jiroveci*

2. *Candida albicans*

3. *Aspergillus fumigatus*

4. *Cryptococcus neoformans*

5. *Nocardia asteroides* (nokardióza připomíná TBC)

6. *HSV*, *CMV*, *VZV*

7. *Toxoplazmová pneumonie*

8. *Legionella pneumophila*, *TBC* a *netuberkulózní mykobakterií*, *Listeria monocytogenes*

Klinický obraz

- častěji mají **fulminantní průběh** a s rozvojem **sepsy**

- diskrepance mezi klinickým nálezem a rozsahem nálezu na plicích

Diagnostika obecně

1. **anamnéza imunodeficitu** (dle typu ID se dá usuzovat na pravděpodobnost etiologie – protilátkové = ↑ bakt. infek.)

2. **fyzikální vyšetření**

3. **mikrobiologické vyšetření** – sputum, **hemokultura!** (i za studena – tzn. bez febrilie (nečekal bych, až bude septický)), **BAL**, transbronchiální biopsie plic, pleurální výpotek, **sérologie** (průkaz Ag *Legionelly*, *pneumokoka* v moči)

4. **laboratoř:** počet leu může být zvýšený s posunem doleva, ale u neutropenických je snížený, CRP

5. **Stanovení** (panfungálního 1→3) **β-D-glukanu v séru:** je nespecifickou citlivou známkou **mykotické infekce** = má ↑ negativní prediktivní hodnotu (více _____)

6. **RTG S+P/ CT hrudníku**

Terapie

Candidové infekce: **flukonazol** (ale *C. crusei* je primárně rezistentní ← na ni je účinný **vorikonazol**), **amfotericin B**, **flucytosin** (pouze v kombinaci s **amfotericinem B**), **echinokandiny** = **kaspofungin/mikafungin/anidulafungin**

Aspergillová pneumonie: **LV1: vorikonazol**

Pneumocystová pneumonie: **LV1: kotrimoxazol**, **LV2: pentamidin**

HSV: **aciklovir**

CMV: **ganciklovir** (valganciklovir)

febrilní neutropenie s nízkým rizikem: **aminopeniciliny + gentamicin** nebo **ciprofloxacin**

febrilní neutropenie s vysokým rizikem: **cefoperazon/sulbactam** nebo **piptacin + amikacin** → přetrvávají-li teploty přidáme **amfotericin B**

- u ESBL pozitivních Klebsiell: **meropenem** (imipenem)

Pneumocystová pneumonie (spolu s TBC jedna z nejčastějších u P s AIDS)

- vyvolává **intersticiální zánět plic** s **rozšířením interalveolárních sept** (v nich jsou plazmatické bb. a lymfocyty)
- přenos kapénkami
- často se vyskytuje jako **koinfekce s CMV**

KO: začátek nespecifický (neklid, anorexie) nebo dokonce asymptomatický → u P s AIDS: **NEBÝVÁ kašel ani teplota!** poté akutně vzniká: **tachypnoe, dyspnoe, cyanóza + chrůpky na plicích** (u P bez AIDS bývá i kašel a teplota) → progrese až do **RI** s **SpO₂ < 90 %** v klidu

Diagnostika: laboratoř (**KO, biochemie, JT, Astrup**), **RTG plic** (bilat. pruhovité stíny intersticia + hyperinflace plic), **definitivní dg. až průkazem Pneumocystis** (po bronchoskopii s BAL, biopsii), vyš. **β-D-glukanu v séru** → je-li hodnota nízká podporuje to vyloučení této dg. ale **POUZE HIV+ pacientů!!!** _____

Febrilní neutropenie

- závažnost se rozděluje podle **ABSOLUTNÍHO** počtu neutrofilů
- = označení pro stav, kdy má P: **TT nad 38°C** (2x v průběhu 12 hod.) + **neutropenii pod 0,5 x 10⁹/l**
- vzniká v prvních 2-3 týdnech po ChT či transplantaci KD
- riziko infekce: **St. Au, pneumokoky, enterobakteriemi, Pseudomonas, kvasinkami, plísněmi**

29A Biologická léčba v pneumologii

Využívá se zejména v terapii **těžkého až refrakterního astmatu** (ot. 16B) a v terapii **lokálně pokročilého NSCLC bronchogenního karcinomu** (ot. 32A), v terapii na imunosupresi nereagující **sarkoidózy** (ot. 29A)

Co je to vlastně biologická léčba?

Často se tento termín nerozlišuje s pojmem „cílená léčba“, taková léčba se zaměřuje na konkrétní imunopatologické mechanismy, **kteří mohou být v rámci jedné diagnózy odlišné**. Cílená/biologická léčba je odlišná od klasické (necílené) terapie → Příklad: zatímco **salbutamol** bude účinkovat téměř u všech astmatiků, **omalizumab** bude účinkovat pouze u astmatiků, u kterých má nemoc alergický patofyziologický podklad a zvýšení IgE).

Cílená léčba je širší pojem a biologická léčba = léky biologického původu. Z širšího pohledu by sem patřily také například hormony jako adrenalin, ale z moderního užšího pohledu se jedná o léčiva vyráběná složitými biotechnologickými postupy, kdy výsledkem jsou **rekombinantní proteiny**, často **monoklonální protilátky**, ale i **menší molekuly**. Monoklonální Ab jsou vzhledem k velikosti molekul podávány **parenterálně, většinou s.c.**

Biologická léčba asthma bronchiale

- Používá se v terapii **těžkého, na běžnou léčbu refrakterního AB**

„**refrakterní AB**“ znamená, že pro dosažení nejlepší úrovně kontroly je zapotřebí neintensivnější terapie

Stupeň astmatu podle tíže	Preferenční kontrolující antiastmatika	Alternativní kontrolující antiastmatika	Úlevová antiastmatika
1 – intermitentní		nízká dávka IKS	SABA
2 – lehké perzistující	(nízká dávka IKS)	antileukotrieny <i>nebo</i> teofylin	
3 – středně těžké perzistující	nízká dávka IKS/LABA	střední <i>nebo</i> vysoká dávka IKS <i>nebo</i> nízká dávka IKS + LTRA <i>nebo</i> teofylin	SABA <i>nebo</i> nízká dávka IKS/formoterol
4 – těžké perzistující	střední dávka IKS/LABA	vysoká dávka IKS + LTRA <i>nebo</i> teofylin	
5 – těžké refrakterní astma	dosavadní farmakoterapie + cílená biologická léčba (anti IgE, anti-IL5, anti-IL4/13)	preferenčně dle fenotypu: antitymykotika, dlouhodobě makrolidy, bronchiální termoplastika <i>nebo</i> nízká dávka SKS	

- Obecně je tato léčba určena pro nemocné, jejichž AB je **pod nedostatečnou kontrolou navzdory vysokým dávkám IKS+LABA**, ev. v kombinaci s dalšími léky.

„**pod nedostatečnou kontrolou**“ znamená, že nesplňují 3 a více znaků plné kontroly

A. Posouzení aktuální klinické kontroly (za 4 poslední týdny)					
Úroveň kontroly	Anamnestická data				Funkce plic
	Denní příznaky	Omezení aktivity	Noční příznaky, ev. buzení	Potřeba úlevových léků	Spirometrie – FEV ₁
Astma pod plnou kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2x týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2x týdně)	normální
Astma pod částečnou kontrolou	nesplnění 1–2 znaků plné kontroly				< 80 % náležité hodnoty nebo osobní nejlepší hodnoty
Astma pod nedostatečnou kontrolou	nesplnění více než 2 znaků plné kontroly				

- Často to jsou astmatici, kteří navzdory léčbě **mají časté (>2/rok) a těžké exacerbace**, vyžadující podání **systémových KS** nebo je u nich **zvažována dlouhodobá léčba systémovými KS**.

Před zahájením biologické terapie

1. Ověřit compliance a zkontrolovat dobrou inhalační techniku
2. Vyloučit jiné diagnózy a řádně kompenzovat komorbiditu, které se mohou podílet na nedostatečné kontrole
3. Stanovit (to stanovujeme vždy při dg. AB) **fenotyp**

dle fenotypu:

I. **Eozinofilní Alergické** (dominuje alergie, často začíná v dětství);

II. **Eozinofilní Nealergické** (dominuje eozinofilie, začíná ve středním věku);

III. Non-eozinofilné Nealergické (chybí alergie i eozinofilie, spíše v dospělosti)

→ fenotypová klasifikace je důležitá pro **individualizaci terapie** (nejen biologické terapie)

patofyziologie alergického AB: hypersenzitivní reakce 1. typu (alergen-tvorba IgE-navázání na R bazofilů a žírných bb. (=senzibilizace) → znovu alergen (=anafylaxe) → přemostění IgE-vyplavení vazoaktivních aminů (histamin) a jiných cytokinů → to vede k **akutní bronchokonstrikci, edému, tvorbě hlenových zátek, amplifikace zánětu** (remodelace DC)

- z hlediska imunologických mechanismů jsou podtypy AB děleny na „type 2 – low“ a „type 2 – high“:
 - type 2 – low
 - méně častý, nízké zastoupení eozinofilů
 - etiopatogeneze nejasná
 - type 2 – high
 - vysoké zastoupení eozinofilů
 - mohou k němu vést dvě cesty – alergická a nealergická
 - **Alergická** cesta získaná, tj. specifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná Th2 lymfocyty. Na jejím počátku stojí expozice alergenům a jejich zpracování, tzv. fragmentace, především dendritickými buňkami. Dendritické buňky následně předkládají fragmenty alergenů naivním T-lymfocytům. Kontaktem s alergenem specifickými antigeny jsou odpovídající T-lymfocyty diferencovány a aktivovány, tj. přestávají být naivní a produkují interleukiny. Spektrum těchto interleukinů zahrnuje v případě alergické (tj. Th2) cesty především IL-4, dále pak IL-5 a IL-13. **Interleukin 4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny, zajišťující tzv. přesmyk B-lymfocytů směrem k tvorbě IgE a IL-5 je klíčový cytokin směřující k eozinofilii.** Výsledkem je eozinofilní alergický zánět průduškové stěny. Je vhodné vést v patrnosti, že u velké části pacientů s alergickým astmatem, zvláště lehčích forem, bývá **eozinofilie přítomna pouze lokálně**, tj. v dýchacích cestách, a po zahájení protizánětlivé léčby i zde rychle ustupuje.
 - **Nealergická** cesta vedoucí k eozinofilnímu zánětu je cesta vrozené, tj. nespecifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná přirozenými lymfoidními buňkami vrozené imunity. Na jejím počátku stojí (místo antigen prezentujících dendritických buněk) buňky epitelu dýchacích cest, drážděné/aktivované celou řadou nespecificky působících podnětů, tj. nealergizujícími noxami – polutanty zevního prostředí, mikroby (viry, „superantigeny“ stafylokoků) aj. **Nespecificky aktivované epitelové buňky produkují signální molekuly, které dále aktivují nikoli antigen specifické T-lymfocyty, ale právě lymfoidní buňky nespecifické, vrozené imunity – přirozené lymfoidní buňky.** Výsledkem je tvorba interleukinů, analogických jako v případě alergické cesty, avšak s tím významným rozdílem, **že převažuje tvorba IL-5 (vedoucí k eozinofilii) a IL-13, zatímco tvorba IL-4 (vedoucí k tvorbě IgE) je malá.** **Systémová eozinofilie** bývá u nealergického typu eozinofilního astmatu přítomna častěji než v případě alergického astmatu a bývá často provázena přítomností nosních polypů, ev. nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové a jiných nesteroidních antirevmatik (NSA); při přítomnosti celé triády astma–nesnášenlivost NSA – nosní polypóza hovoříme o **Samterově triádě**

pozn. každé alergické astma je vždy eozinofilní, ale ne vždy naopak

Jak stanovíme (potvrdíme fenotyp)

- **eozinofilní zánět**
 - **průkaz eozinofilie** v periferní krvi – alespoň 300/mikrolitr krve 1x za poslední rok
 - hodnoty jsou variabilní, a systémovou terapií (KS) jsou hodnoty významně redukovány → vyšetřovat opakovaně a před léčbou systémovými KS
 - **zvýšené hodnoty NO** ve vydechaném vzduchu (FeNO)
- **alergie**
 - **celkové IgE**
 - **specifické IgE prokazované skin prick testy** a/nebo laboratorními metodami z periferní krve (alergologické vyšetření) – nestačí pouze celková hladina IgE, pro léčbu **anti-IgE** je nutný průkaz klinicky relevantní celoroční alergie
- **tato fenotypizace by dnes měla být provedena u všech astmatiků!**

Biologická léčba má přísná úhradová kritéria

- dokládání **těžkých exacerbací, eozinofilie, dlouhodobé systémové kortikoterapie**
- O konečné indikaci rozhoduje **specializované pracoviště.**

Používané látky

Léčivá látka	omalizumab	mepolizumab	reslizumab	benralizumab	dupilumab
léčivý přípravek	XOLAIR	NUCALA	CINQAERO	FASENRA	DUPIXENT
cíl	IgE	IL-5	IL-5	receptor IL-5	IL4 a IL13
indikace dle SPC*	těžké alergické astma	těžké eozinofilní astma	těžké eozinofilní astma	těžké eozinofilní astma	dle SPC zatím není, dle EMA alergické i eozinofilní
frekvence a způsob podávání	1x za 2–4 týdny s. c. možnost home-use	1x za 4 týdny s. c. možnost home-use	1x za 4 týdny i. v. infuze	první 3 dávky 1x za 4 týdny, dále již jen 1x za 8 týdnů s. c. možnost home-use	1x za 2 týdny s. c. možnost home-use

Díky výraznému stupni humanizace těchto MAb-ů (zumab → humanizovaná; umab → humánní) jsou imunitní reakce (ADA – antidrug antibodies) málo časté a málo klinicky významné (na rozdíl od např. infliximabu v revmatologii).

Nežádoucí účinky jsou málo časté, neboť léčba působí na úzké spektrum patologických dějů (srovnej např. infliximab, anti-TNF, například reaktivace TBC, vážné infekce).

- **mepolizumab** i u sy Churg-Straussové

Léčba vede k **výraznému snížení počtu a tíže exacerbací**, dlouhodobě také umožní **snížit dosavadní udržovací léčbu**. Vliv na funkce plic (FEV1) je méně jednoznačný. Vede k výraznému **zlepšení kvality života**, navíc mohou být příznivě **ovlivněny i komorbidity** – nosní polypóza, atopický ekzém, alergická rhinitida.

Biologická léčba u NSCLC bronchogenního ca

- je používána v terapii NSCLC u lokálně pokročilých ca (neresekeabilní) (asi stádium IV?) a to buď jako 1. linie (v kombinaci s ChT) nebo až jako léky 2. linie

A) Monoklonální Ab proti R pro VEGF (VEGFR) (zvýšená exprese tohoto R je negativní prognostický faktor)

1. bevacizumab

- podává se v kombinaci s ChT (tedy v rámci terapie 1. linie) u **nedlaždicobuněčného NSCLC**

- existují i další MAB používané v terapii NSCLC

B) TKI = inhibitory tyrozinkináz (TK jsou enzymy (buď jako cytoplasmatické nebo (a to je důležitější) jako **receptorové** katalyzující fosforylaci tyrosinových zbytků na proteinech – to je důležitá součást různých signálních drah – mutace těchto enzymů může způsobit např. neregulovanou aktivitu TK a tím se stimuluje vznik nádoru)

1. erlotinib = inhibitor R pro EGF (EGFR) (tento R je u nádorových bb. silně exprimován) = inhibitor TK

- je indikován až po selhání 1. (až 2. linie) = ChT u **IV. stádia NSCLC**, ale pouze u P v dobrém stavu

ANEBO

je indikován u P, s **pozitivními mutacemi pro EGFR**, u nich jsou indikovány i tyto ITK:

2. gefitinib

3. afatinib

- všechny 3 jsou **p.o.**, všechny 3 podáváme až do progresu nemoci nebo do nezvladatelné toxicity

4. krizotinib = inhibitor ALK = taky TK

- LV1 u NSCLC s pozitivitou ALK

inhibitory PDL = Program Death Ligand – najít si zástupce

→ u těch P, u nichž došlo k progresi i přes terapii těmito TKI a zároveň mají specifickou mutaci (T790M) se dá nasadit ještě:

4. osimertinib (p.o)

→ existují i další TKI, které mohou být i v 1. linii léčby lokálně prokázaných NSCLC, ale musí u nich být prokázána specifická mutace

Biologická léčba u sarkoidózy

- u řady nemocných je možné **vyčkat s léčbou** a P pouze sledujeme! → **ČASTO DOCHÁZÍ KE SPONTÁNNÍ REMISI!**

LV1: KS (prednison) 6 – 24 měsíců ← indikujeme při závažných symptomech/závažných poruchách fce plic/známky progresu/závažné mimoplicní projevy/hyperCa²⁺ a hyperkalciurie

LV2: antimalarika (hydroxychlorochin), imunosupresiva (azathioprin, mykofenolát-mofetil), cytostatika (methotrexát – HLAVNĚ TENTO, cyklofosfamid),

LV3: biologická léčba (infiximab = anti TNF- α , rituximab = anti-CD20) ← před jejich nasazení musím udělat quantiferonový test = P odeberu krev, přidám Ag mykobakterií, změřím zda-li má P $\uparrow$ IFN- γ (čímž jsem prokázal, že P má Ly citlivé na tyto Ag, které se vytvořily po styku s mykobakteriemi) → je-li pozitivní → podáváme **profylaktickou antituberkulotickou terapii IZONIAZIDEM**

LV4: transplantace plic

Biologická léčba u IPF

Nintadanib (kromě toho se používá jako LV1: pirfenidon)

Cílená léčba u CF

Ivakaftor, Lumakaftor

Léčba plicní hypertenze

bosentan, ambrisentan

sildenafil, tadalafil

iloprost

epoprostanol

46. Biologická léčba v pneumologii

Využívá se zejména v terapii **těžkého až refrakterního astmatu** (ot. 16B) a v terapii **lokálně pokročilého NSCLC bronchogenního karcinomu** (ot. 32A).

Co je to vlastně biologická léčba?

Často se tento termín nerozlišuje s pojmem „cílená léčba“, taková léčba se zaměřuje na konkrétní imunopatologické mechanismy, které mohou být v rámci jedné diagnózy odlišné. Cílená/biologická léčba je odlišná od klasické (necílené) terapie → Př. zatímco **salbutamol** bude účinkovat téměř u všech astmatiků, **omalizumab** bude účinkovat pouze u astmatiků, u kterých má nemoc alergický patofyziologický podklad a zvýšení IgE).

Cílená léčba je širší pojem a biologická léčba = léky biologického původu. Z širšího pohledu by sem patřily také např. hormony jako adrenalin, ale z moderního užšího pohledu se jedná o léčiva vyráběná složitými biotechnologickými postupy, kdy výsledkem jsou **rekombinantní proteiny**, často **monoklonální protilátky**, ale i **menší molekuly**. Monoklonální Ab jsou vzhledem k velikosti molekul podávány **parenterálně, většinou s. c.**

Asthma bronchiale

- Používá se v terapii **těžkého, na běžnou léčbu refrakterního AB**

„**refrakterní AB**“ znamená, že pro dosažení nejlepší úrovně kontroly je zapotřebí nejintenzivnější terapie

- Obecně je tato léčba určena pro nemocné, jejichž AB je **pod nedostatečnou kontrolou navzdory vysokým dávkám IKS+LABA, ev. v kombinaci s dalšími léky.**

„**pod nedostatečnou kontrolou**“ znamená, že nesplňují 3 a více znaků plné kontroly

- Často to jsou astmatici, kteří navzdory léčbě **mají časté (>2/rok) a těžké exacerbace**, vyžadující podání **systémových KS** nebo je u nich **zvažována dlouhodobá léčba systémovými KS**.

Před zahájením biologické terapie

1. **Ověřit compliance** a **zkontrolovat dobrou inhalační techniku**

2. **Vyloučit jiné diagnózy** a **řádně kompenzovat komorbidity**, které se mohou podílet na nedostatečné kontrole

3. **Stanovit** (to stanovujeme vždy při dg. AB) **fenotyp**

dle fenotypu:

I. **Eozinofilní Alergické** (dominuje alergie, často začíná v dětství);

II. **Eozinofilní Nealergické** (dominuje eozinofilie, začíná ve středním věku);

III. **Non-eozinofilní Nealergické** (chybí alergie i eozinofilie, spíše v dospělosti)

→ fenotypová klasifikace je důležitá pro **individualizaci terapie** (nejen biologické terapie)

Jak stanovíme (potvrdíme fenotyp)

▪ **eozinofilní zánět**

○ **průkaz eozinofilie** v periferní krvi – alespoň 300/mikrolitr krve 1x za poslední rok

▪ hodnoty jsou variabilní, a systémovou terapií (KS) jsou hodnoty významně redukovány
→ vyšetřovat opakovaně a před léčbou systémovými KS

○ **zvýšené hodnoty NO** ve vydechaném vzduchu (FeNO)

▪ **alergie**

○ **celkové IgE**

○ **specifické IgE prokazované skin prick testy** a/nebo laboratorními metodami z periferní krve (alergologické vyšetření) – nestačí pouze celková hladina IgE, pro léčbu **anti-IgE** je nutný průkaz klinicky relevantní celoroční alergie

▪ **tato fenotypizace by dnes měla být provedena u všech astmatiků!**

Biologická léčba má přísná úhradová kritéria

- dokládání **těžkých exacerbací, eozinofilie, dlouhodobé systémové kortikoterapie**
- O konečné indikaci rozhoduje **specializované pracoviště**.

Léčivá látka	omalizumab	mepolizumab	reslizumab	benralizumab	dupilumab
léčivý přípravek	XOLAIR	NUCALA	CINQAERO	FASENRA	DUPIXENT
cíl	IgE	IL-5	IL-5	receptor IL-5	IL4 a IL13
indikace dle SPC*	těžké alergické astma	těžké eozinofilní astma	těžké eozinofilní astma	těžké eozinofilní astma	dle SPC zatím není, dle EMA alergické i eozinofilní
frekvence a způsob podávání	1x za 2–4 týdny s. c. možnost home-use	1x za 4 týdny s. c. možnost home-use	1x za 4 týdny i. v. infuze	první 3 dávky 1x za 4 týdny, dále již jen 1x za 8 týdnů s. c. možnost home-use	1x za 2 týdny s. c. možnost home-use

Díky výraznému stupni humanizace těchto MAb-ů (zumab → humanizovaná; umab → humánní) jsou imunitní reakce (ADA – antidrug antibodies) málo časté a málo klinicky významné (na rozdíl od např. infliximabu v revmatologii). Nežádoucí účinky jsou málo časté, neboť léčba působí na úzké spektrum patologických dějů (srovnej např. infliximab, anti-TNF, například reaktivace TBC, vážné infekce).

Léčba vede k **výraznému snížení počtu a tíže exacerbací**, dlouhodobě také umožní **snížit dosavadní udržovací léčbu**. Vliv na funkce plic (FEV1) je méně jednoznačný. Vede k výraznému **zlepšení kvality života**, navíc mohou být příznivě **ovlivněny i komorbidity** – nosní polypóza, atopický ekzém, alergická rhinitida.

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom

- je používána v terapii NSCLC u lokálně pokročilých ca, buď jako 1. linie (v kombinaci s ChT) nebo až jako léky 2. linie
- resekovatelné NSCLC jsou ve stádiích IA, IB, IIA a IIB, IIIA bez rozsáhlého postižení uzlin (do N1)
- neresekovatelné jsou IIIA (s N2), IIB a IV (vždy když je M1)

Monoklonální Ab

A) anti-VEGF

- Nádor ke svému růstu potřebuje vznik nových cév, nádor proto vytváří faktory, které přispívají k růstu cév. Nejvýznamnějším je růstový faktor cévního endotelu (VEGF), který se váže na receptory na povrchu cévních endotelových buněk a podporuje tak vznik nových cév. Bevacizumab se váže na VEGF, brání vazbě VEGF na receptory na endoteliích, což vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru. Normalizace cév rovněž přispívá k lepšímu průniku jiných léků k nádorovým buňkám.
- zvýšená exprese tohoto R je negativní prognostický faktor
- **bevacizumab**
 - podává se v kombinaci s ChT v rámci terapie 1. linie u **nedlaždicobuněčného neresekovatelného, rekurentního, nebo metastazujícího NSCLC**
 - existují i další MAb používané v terapii NSCLC

B) anti-PD-L1

- atezolizumab

- adjuvantně s platinovými deriváty u pacientů v II a IIIA stádiu s PDL1 po resekci s vysokým rizikem rekurence, pouze pokud je EGFR a ALK negativní

TKI = inhibitory tyrozinkináz

TK jsou enzymy (buď jako cytoplasmatické nebo (a to je důležitější) jako **receptorové** katalyzující fosforylaci tyrosinových zbytků na proteinech – to je důležitá součást různých signálních drah – mutace těchto enzymů může způsobit např. neregulovanou aktivitu TK a tím se stimuluje vznik nádoru.

C) EGFR

- K buněčným receptorům patří též EGFR (HER1), jeho aktivita podporuje zvýšenou tvorbu angiogenních faktorů, metastazování a blokuje mechanismus buněčné smrti (apoptózu). V některých nádorech může být přítomna mutace genu EGFR, některé (aktivační) mutace EGFR vedou k vystupňování uvedených účinků. Může dojít (i během léčby) k mutaci EGFR označované T970M, při této mutaci přestávají být některé ostatní inhibitory EGFR účinné.
- **osimertinib, erlotinib, gefitinib, afatinib**
 - adjuvantně u pacientů s mutací ve stádiu IB s rizikovými faktory, II a IIIA
 - **p.o.**, všechny 3 podáváme až do progresu nemoci nebo do nezvladatelné toxicity

- Osimertinib blokuje tyrosinkinázu EGFR, a to i v případě mutace T790M, a blokuje tak uvedené působení signalizace receptoru EGFR

D) ALK

- ALK je jedním z receptorů, chybou může dojít ke spojení (fúzi) genu ALK s jiným genem a vzniká tak velice aktivní fúzní protein, např. EML4-ALK. EML4-ALK je přítomen v asi 3-5 % plicních nádorů. Podobně dochází k fúzi receptoru ROS1 (přítomna u asi 2 % plicních nádorů).
- Alektinib inhibuje tyrosinkinázu ALK, zastavuje růst nádoru a navozuje apoptózu.
- Krizotinib inhibuje tyrosinkinázu ALK a ROS1 a signálních proteinů c-Met a RTK, to vede k zastavení růstu a navození apoptózy.
- **krizotinib, alektinib, ceritinib, brigatinib**
 - jsou indikovány u pacientů s pozitivitou ALK/ROS1

E) další: MET, ROS1, MET, RET, BRAF, NTRK, KRAS, HER2

Malobuněčný karcinom

Tabulka 3 Definice stadií malobuněčného karcinomu plic, podle konsenzu IASLC (Stahel et al., 1989)

Stadium	Popis rozsahu postižení
Limitované	Onemocnění omezené na jeden hemithorax s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních uzlin s nebo bez ipsilaterálního pleurálního výpotku bez ohledu na cytologický nález
Extenzivní	Onemocnění rozsáhlejší, než je definováno LD

A) anti-PD-L1 protilátky

- Ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1) může být exprimován na nádorových buňkách a/nebo na nádor infiltrujících imunitních buňkách a může přispívat k inhibici protinádorové imunitní odpovědi v nádorovém mikroprostředí. Vazba PD-L1 na PD-1 a B7.1 receptory nacházející se na T-buňkách a antigen prezentujících buňkách potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů.
- **atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, nivolumab**
 - léky volby u extenzivního stádia v kombinaci s etoposidem a platinovým derivátem

Antifibrotické léky

A) pirfenidon

- blokuje fibrózu a potlačuje zánět (např. inhibuje proliferaci fibroblastů, snižuje produkci TGF-β)
- indikace: idiopatická plicní fibróza
- hlavní NÚ: **fotosenzitivita kůže, anorexie, hepatotoxicita**

B) nintedanib

- tyrozin-kinázový inhibitor používaný v léčbě NSCLC a idiopatické plicní fibrózy
- inhibuje skupinu různých receptorů na povrchu cévních endotelových buněk (VEGFR 1-3, PDGFRα a β, FGFR 1-3) a tím blokuje vznik nových cév (angiogenezi) a navozuje změny v již existujících cévách. Tím je blokován další růst nádoru a účinnost souběžně podávaného cytostatika. Nintedanib inhibuje signální bílkoviny nádorových buněk (FLT-3, SCR, Lck).
- hlavní NÚ: **krvácení a průjem**

Cystická fibróza

- CFTR modulátory jsou nové léky pro cystickou fibrózu umožňující kauzální terapii defektu v genu pro CFTR.
- podle mechanismu působení se dělí na 3 hlavní skupiny:
 - **Potenciátory**: zvyšují průchod chloridů skrz CFTR kanál (**ivakaftor**)
 - **Korektory**: pomáhají formovat správný tvar (**ellexakaftor, tezakaftor**)
 - **Zesilovače**: zvyšují množství produkovaného proteinu
- podle specifické mutace u daného pacienta a věku zvolíme vhodnou kombinaci

53. KOUŘENÍ TABÁKU, RIZIKA, TERAPIE, PREVENCE

Obecné kecy na úvod

- Kouření tabáku má škodlivý vliv na celou řadu orgánů lidského organismu a navíc negativně ovlivňuje i nenarozený plod.
- kouření představuje významný medicínský i společenský problém, protože stojí za celou řadou hospitalizací (např. kvůli ICHS) i za celou řadou maligních nádorových onemocnění (třeba bronchogenní karcinom) jejichž léčba je velmi nákladná.

Průnik škodlivin tabákového kouře do organismu

1. First hand smoking = aktivní kouření

2. Second hand smoking = pasivní kouření = vdechování kouře ze zapáleného konce cigarety a z vydechovaného vzduchu kuřáka

- ročně na něj umírá v ČR přes 3 000 lidí

3. Third hand smoking = ulpívání toxických reziduí tabákového kouře na površích → z nich se to alimentárně nebo inhalačně dostává do organismu (např. když si jídlo položíš na stůl v místnosti, kde se kouří)

Epidemiologie

Dle průzkumů SZÚ a MZČR kuřáků, kteří kouří alespoň 1x denně, za posledních 10 let UBÝVÁ, také se zlepšuje informovanost veřejnosti o škodlivosti kouření.

Denně kouří cca 22 % mužů a 13 % žen

Na následky kouření ročně zemře asi 18 000 Čechů, nejvíce na nádory a onemocnění KVS

Rizika

- **rakovina** – nejen plicní nádory ale i nádory dutiny ústní, pankreatu, děložního čípku, ledvin, močového měchýře, střev a konečníku
- **kardiovaskulární systém** – urychlení rozvoje aterosklerózy, CMP, IM, ICHDKK
- **plíce** – bronchitidy, emfyzém
- **kůže** – stárnutí kůže, zhoršení pružnosti pleti, tvorba vrásek, naředlá barva kůže
- **ostatní nemoci** – vředová choroba gastroduodena, šedý zákal, poruchy potence, neplodnost u mužů i žen, zhoršené hojení ran

Kouření jako rizikový faktor

1. nádory: dutiny ústní
hltnu a hrtanu
jícnu
bronchů
plic
prsu
močového měchýře
ledvin
pankreatu

2. neplodnost

3. nemoci dýchacích cest: CHOPN, chronická bronchitida, asthma, bronchiektázie, choroby plic

4. KVS – ateroskleróza, AIM,

5. poškozují oči, zuby, vlasy

V tabákovém kouři bylo odhaleno přes šedesát látek s karcinogenními účinky. Tyto látky jsou obsaženy přímo v tabáku nebo vznikají během hoření. Vyskytují se převážně jako malé částičky a jsou to látky jak organického, tak anorganického původu. Samotný tabákový kouř je zařazen do seznamu karcinogenů třídy I A, tedy nejvyšší nebezpečnosti.

Kromě chemických, neradioaktivních karcinogenů, obsahuje tabák a tabákový kouř malé množství izotopu olova a polonia, u obou se jedná o radioaktivní karcinogeny. Vykouření v průměru 1,5 balení cigaret denně dává radiační dávku 60–160 mSv/rok (CT hrudníku a břicha cca 5–10 mSv), ve srovnání s osobami žijící v blízkosti jaderné elektrárny (0,0001 mSv/rok).

Kouření má velmi negativní vliv na vyvíjející se plod v děloze. Kouří-li matka v době těhotenství, zvyšuje se tím pravděpodobnost potratu, nižší porodní hmotnosti dítěte, narození dítěte s vrozenými vývojovými vadami.

Pasivní kouření je nedobrovolné kouření spojené s pobytem v uzavřeném, ale i otevřeném prostoru s kuřákem. Kouř vdechovaný při pasivním kouření pochází jednak z doutnajícího konce cigarety mezi dvěma potáhnutími a jednak je vydechován kuřákem. Na pasivní kouření zemře v ČR ročně přes 3 000 lidí. Inhalace tabákového kouře vede k.

- psychosomatickým poruchám
- zhoršení chronických onemocnění
- urychlení civilizačních chorob (nádory a srdečně-cévní onemocnění)
- opoždění vývoje dítěte

Závislost na nikotinu

Závislost na nikotinu vzniká velmi rychle. Složka psychosociální zpočátku převažuje nad složkou toxikomanickou (fyzická závislost), která začne převládat až po určité době. Závislost psychosociální se projevuje potřebou mít v ruce cigaretu, hrát si s ní, manipulovat s ní. Jedná se tedy o závislost na cigaretě jako na předmětu bez ohledu na účinky látky. S odstupem přibližně dvou let se přidává závislost fyzická, která se projeví až u 80 % pravidelných kuřáků. Kouřením se totiž zvyšuje počet tzv. nikotinových receptorů. Ty pak reagují na nedostatek nikotinu a způsobují abstinенční příznaky v situaci, kdy se kuřák s kouřením rozhodne skoncovat. Nejhorší bývají zpravidla první tři týdny, v průměru však tyto příznaky trvají tři týdny až tři měsíce. Nejčastějšími abstinенčními příznaky jsou **špatná nálada, deprese, úzkost, nezvladatelná chuť na cigaretu, nespavost, neschopnost se soustředit a odpočívat, zvýšená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, pokles krevního tlaku a tepové frekvence**. Obecně lze říci, že člověk je závislý tehdy, vyskytnou-li se minimálně tři z následujících sedmi příznaků během období 12 měsíců:

- růst tolerance (zvyšování počtu vykouřených cigaret)
- výskyt abstinенčních příznaků po vysazení
- potíže s kontrolou dávek
- dlouhodobá neúspěšná snaha o kontrolu užívání
- trávení velkého množství času obstaráváním a užíváním látky, resp. zotavováním se z jejích účinků
- zanedbávání aktivit rodinných, pracovních a sociálních
- užívání látky i přes povědomí o její škodlivosti

Polovina kuřáků zemře na následky kouření, a to v průměru o 15 let dříve, než kdyby nekouřili. Nejčastěji umírají na kardiovaskulární nemoci – infarkt, mozková mrtvice nebo uzavírání tepen na nohou, nádory a na chronické plicní nemoci. K poškození stačí jedna cigareta denně nebo i pasivní kouření.

Terapie a prevence

- ***náhradní terapie nikotinem*** - je založena na principu potlačení vzniku abstinенčních příznaků alternativním přísunem nikotinu podávaným ve formě žvýkaček, náplasti, nosního spreje nebo inhalátorem
- ***vareniklin*** - parciální agonista beta2-acetylcholininnikotinových receptorů, vhodnější pro silnější závislosti, naváže se na nikotinový receptor a způsobí uvolnění dopaminu stejně jako při kouření
- ***bupropion*** – antidepresivum

Mezi metody prevence patří:

- progresivní zdanění cigaret (prodá se menší množství dražších cigaret → stát o zisk nepřijde)
- ochrana před pasivním kouřením (např. zákaz kouření v restauracích; vybudování speciálních místností ke kouření ve veřejných budovách, na letištích apod.)
- protikuřácky orientované veřejné vzdělávací kampaně
- naprostý zákaz reklamy
- prodej cigaret pouze v obchodech s licencí
- velká varování s obrázky na krabičkách cigaret
- lékař je svým pacientům vzorem, proto by měl být nekuřák
- dostupná léčba

Složení tabákové kouře

- oxid uhelnatý – znemožňuje přenos kyslíku z plic do tkání a vede k dušení
- oxid dusíku – zvyšuje riziko rozvoje respiračních onemocnění, vede ke kazivosti zubů a zánětům spojivek
- nitrosaminy – příčinou vzniku plicních nádorů

- polycyklické aromatické uhlovodíky – karcinogenní
- kyanovodík – jedovatý plyn
- těžké kovy – nikl, kadmium, arsen
- radioaktivní látky – radon, polonium
- dehet – karcinogenní

TABAKOVÝ DÝM

-vzniká nedokonalým spalováním tabáku

-90 % plynné fáze a 10% zbytek tvoří rozptýlené částice

-V plynné fázi jsou nejdůležitějšími látkami **oxid uhelnatý (CO)**, **čpavek**, **kyanidy**, **nitrosaminy**, **dusičnany**, **acetaldehyd**, **akrolein**, **aceton**, **benzen**, a mnoho dalších látek.

-Ve formě částic se v cigaretovém kouři nachází **NIKOTIN**, **fenoly**, **dehty**, **benz-a-pyren**, **indol**, **karbazol**, **DDT**, **radioaktivní polonium 210**

-Mezi hlavní a nejnebezpečnější látky obsažené v cigaretovém kouři patří **oxid uhelnatý**, **nikotin** a **dehty**

Nikotin

= Silně toxický alkaloid

- jedná se o návykovou l. (drogu), protože (stejně jako ostatní drogy) stimuluje určité nervové dráhy → vedoucí k **pocitu uspokojení** (př. dopaminergní dráhy)

inhalace → krevní oběh → prochází přes HEB → v CNS **vazba na nikotinové R** → **uvolnění KA a ADH** → **vazokonstrikce, tachykardie, vzestup TK**

Polyaromatické uhlovodíky – benzpyren

= prekarcinogen

- je obsažen v drobných partikulích dehtu

- jeho karcinogenní účinky se projeví až po metabolizaci cyt P450 → aktivovaný benzpyren (epoxid) se **váže na DNA** a poškozuje ji (působí genotoxicky)

- významné je to, že v cigaretovém kouři je řada l. indukujících cyt P450, a díky nim je **zvýšená metabolizace prekarcinogenů (benzpyrenu, nitrosaminu) na karcinogeny**

Oxid uhelnatý

oxid uhelnatý (CO) – vysoká afinita k Hb → vznik karboxyHb → zvýšená hladina karboxyHb = snížená dodávka O₂ do tkání + posun křivky pro Hb doleva → snížení fyzické výkonnosti

- fyziologické zastoupení karboxyHb v těle je cca 0,5% (CO se totiž tvoří i při odbourávání hemu), u kuřáků je 5%, u silných kuřáků až 15%

- **navíc poškozuje endotel** → rizikový faktor aterosklerózy

- oxid uhelnatý v těhotenství **narušuje placentární přenos O₂** → zhoršené zásobení plodu O₂ → proto mají matky kuřáčky u plodů **nižší porodní hmotnost**

Vliv tabákového kouře na dýchací cesty

- působení škodlivin vede ke zmnožení pohárkových bb. a **hypertrofii hlenotvorných žlázek** → tím se zvyšuje sekrece silně vazkého hlenu

- zároveň se snižuje činnost řasinek a tím se zhoršuje **samočistící schopnost epitelu**

→ hlen stagnuje → je ideálním prostředím pro množení bakterií → kuřák je náchylnější na infekce dých. cest

- zánět, který v bronších vzniká se může šířit a po jeho zhojení může dojít k **peribronchiální fibróze**

→ vzniklé jizvy zužují průdušky a naopak distálně od tohoto zúžení může dojít k nadměrnému **místnímu rozšíření průdušek = bronchiektázie** → v rozšířených bronších se akumuluje hlen → funguje jako **ložisko infekce** → komplikace = opakované **bronchopneumonie**

- způsobuje dlaždicobuněčnou metaplázii, což je prekanceróza pro vznik spinocelulárního karcinomu plic

Bronchogenní karcinom

- Nemalobuněčný karcinom plic (70%) – pomalý růst, později metastazuje, málo citlivý chemo a radioterapii
- Malobuněčný karcinom plic (30%) – rychle metastazuje

Plicní příznaky – dlouhotrvající kašel (dráždivý), hemoptýza, přetrvávající záněty

Mimoplicní šíření -> CNS, kosti, Kostní dřen, játra

Kouření jako rizikový faktor

1. nádory: dutiny ústní
hltnu
jícnu
bronchů
plic
prsů
močového měchýře
ledvin
pankreatu

2. neplodnost

3. nemoci dýchacích cest: CHOPN, chronická bronchitida, asthma, bronchiektázie, choroby plic

4. KVS – ateroskleróza, AIM,

5. poškozuje oči, zuby, vlasy

32A Maligní nádory plic a průdušek

Obecná charakteristika

- maligní nádory plic můžeme rozdělit na **primární** a **sekundární** (metastázy)
- nejpočetnější skupinu primárních nádorů zastupují **bronchogenní ca** = nádory průdušek i plicního parenchymu, dalším primárním tu je např. **karcinoid**
- do plic nejčastěji metastazují: **ca prsu, GITu, ledvin, štítné žlázy, hlavy a krku, plic, lymfomy, sarkomy**

Epidemiologie bronchogenního ca

- **nejčastější příčina úmrtí na malignitu** u nás i ve světě
 - ← nejčastěji je diagnostikován až ve **stádiu IV = vzdálené meta** (inoperabilní)
- 1. nemelanomové kožní ZN → 2. ZN prostaty / ZN prsu → 3. ZN kolorekta → **4. ZN plic**
- nejčastěji diagnostikován mezi **55. až 80. rokem**
- **častější výskyt u mužů** (což koreluje s vyšší prevalencí kuřáků v mužské populaci)
- u **žen rapidní nárůst**
- v ČR se zavádí **screeningový program na ca plic**: spirometrie a následně LDCT (Low-Dose CT) u mužů a žen mezi 55-75 lety, kteří jsou kuřáci (nebo v posledních 15 letech byli kuřáci) s alespoň 20 balíčkoroky.

Rozdělení – UMĚT!

bronchogenní ca dělíme (dle biologických vlastností) na **2 základní skupiny**:

1. malobuněčný bronchogenní ca (SCLC) (ovískový, kulatobuněčný, vřetenobuněčný) – 15 %

- roste **rychle** a časně **metastazuje** (což omezuje chir. terapii)
- obvykle **citlivý k ChT a RT**
- je lokalizován **centrálně!**
- bývá **hormonálně aktivní**

2. nemalobuněčný bronchogenní ca (NSCLC) – 85 %

- roste (oproti SCLC) **pomaleji** (proto příznivý pro chir. terapii)
- obvykle (oproti SCLC) **méně citlivý k ChT a RT**

a) spinocelulární (35 %)

- lokalizovaný typicky **centrálně** (při bifurkaci segmentálních bronchů)
- má tendenci **uzavírat bronchus + invadovat** do přilehlé **plicní tkáně** a do **mediastinálních LU**

b) adenoca (30 %)

- lokalizovaný typicky **periferně** (bez souvislosti s bronchy) → může postihovat **pleuru**
- lokalizovaný často v **terénu předchozího onemocnění** (TBC, fibróza, pneumokoniózy – někdy jako ca v jizvě)
- nejčastější typ u **NEKUŘÁKŮ!** (adenoca je taky častější u **žen** než u mužů)

c) velkobuněčný (15%)

- lokalizovaný typicky **periferně**, často **nekrotizuje**, málo diferencovaný

Etiologie a RF

endogenní příčiny: zvýšená aktivita CYP450 → způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře
dále se mohou uplatňovat **snížená aktivita antioxidačních mechanismů** či **mutace tumor-supresorového genu p53** a další mutace

exogenní příčiny: **kouření** (aktivní i pasivní), **radon** (např. proniká jako plyn z nevhodných stavebních materiálů), **azbest** (a jiné těžké kovy), **ionizující záření**

Klinický obraz

- nejsou žádné časné příznaky – tzn. **rozvoj PŘÍZNAKŮ** je obvykle spjat s **ca v POKROČILÉM STÁDIU!**

a) plicní příznaky:

počáteční:

1. **nový déletrvající kašel (3-4 týdny)** či změna charakteru chronického kašle ($\uparrow$ frekvence, intenzita)
2. **hemoptýza** (když ca invaduje cévu),
3. **opakované pneumonie** (když ca zúžuje bronchus)

pokročilé:

1. **dušnost**
2. **dysfagie**
3. **bolest na hrudi** (když ca invaduje do pleury/svalstva/žeber/kůže)
4. **chrapt** (poškození n. laryngeus recurrens)
5. **sy HDŽ** = $\uparrow$ náplň krčních žil + později otok krku a obličeje (*Stokesův límec*)
6. u *Pancoastova tu* (nádor apexu): **sy horní hrudní apertury** = **kruté bolesti HK** (z útlaku plexus brachialis) nebo **Hornerova trias** = **mióza, ptóza, enoftalmus**

b) metastatické příznaky:

CNS: neurologické/psychické poruchy

Skelet: bolesti/patologické fraktury

KD: anémie

meta do jater (sice časté) ale bývají klinicky němé

c) paraneoplastické příznaky (velmi časté):

- **hyperCa²⁺ + hypofosfatemie** (ektopická produkce PTH)
- **hypoNa⁺** (ektopická produkce ADH)
- **Cushingův sy** (ektopická produkce ACTH) = malobuněčný ca!
- **dermatomyositidy**, periferní neuropatie, tromboflebitis migrans

Diagnostika

- podezření vznášíme na základě **anamnézy, fyzikálního vyš., zobrazovacích metod**, ale definitivní dg. stanovujeme až na základě **histologického** či **cytologického** vyšetření (před provedením invazivního vyš. musíme stanovit, zda je P vůbec léčitelný)

fyzikální vyš.:

- často normální, jindy **oslabené dýchání, zkrácený poklep** (= známky výpotku), **chrupky**
- **vyšetřit LU** (nadklíčkové, SCM, v axile) a **játra**

RTG hrudníku: - obvykle **zastínění v parenchymu/centrálně v hilu, rozšíření mediastina, pleurální výpotek...**

CT hrudníku s KL: - **stanovení rozsahu (T), zvětšení LU** (ale nevíme zda reaktivní či metastatické)

PET/CT: - pro stanovení N a M stagingu

MR: - při alergii na KL u CT + lepší pro Pancoastův tu a pro posouzení prorůstání do hrudní stěny

pro stanovení rozsahu (stagingu):

USG břicha (při nejasnostech CT břicha), **scinti skeletu**, **CT/lépe MR mozku**, **sternální punkce/trepanobiopsie**

pro definitivní dg. - stanovení **typingu** a **gradingu**:

bronchoskopie (klíšťkami k histologii či kartáčkem nebo BAL k cytologii) (lze provést kryobiopsii) + makroskopicky zhodnotíme stav DC

VATS = videoasistovaná torakoskopie s biopsií

mediastinoskopie

cílená transparietální biopsie

torakotomie (poslední možnost)

cytologické vyšetření sputa (je málo výtěžné, max. u starších, kteří nemohou podstoupit invazivní výkony)

Staging nádorů plic

st. I: T1-T2, ale N0 a M0

→ u NSCLC má chirurgická terapie **kurativní efekt**

st. II: T1-T2 a N1 (postižení uzlin **ipsilaterálně**)

st. IIIa: T3 a N0 nebo T1-T3 a N2

→ pneumektomie

st. IIIb: T4 nebo T1-T4 a N3

→ inoperabilní

st. IV: vzdálené metastázy

→ inoperabilní

Terapie

- závisí na: celkovém stavu P, jeho komorbiditách, dle stagingu, typingu a gradingu a expresi některých molekul

A) terapie SCLC

→ bez léčby má medián **1,5 – 3 měsíce!** s léčbou (dle rozsahu onemocnění) cca **0,5 – 2,5 roku!**

zjednodušená klasifikace:

a) Limited disease (ohraničení na 1 plicní křídlo) – obvykle kombinace ChT a RT

b) Extensive disease (všechny ostatní)

1. Chirurgická jen vzácně (kvůli rychlému růstu a časným metastázám) a pokud, tak vždy je doplněna o systémovou

2. ChT (základ) 1. linie: **cisplatina/karboplatina + eteposid + někdy ifosfamid** → **téměř vždy (95%) dojde k relapsu!**

2. linie: nastupuje při rezistenci na léčbu 1. linie nebo při progresi do 3 měsíců (jinak zase léky 1. linie)

3. RT (u některých i **preventivní ozáření mozku**)

B) terapie NSCLC

Ia: chirurgická resekce, žádná další léčba → většina P se dožije 5 let

Ib – IIIa: chirurgická resekce + adjuvantní ChT

IIIb: inoperabilní stádium, naděje na úplné vyléčení je malá (ChT a RT vede ke zmenšení nádoru)

IV: paliativní systémová ChT/RT ke zmírnění symptomů

biologická léčba: **inhibitory TK (erlotinib, gefitinib)**

monoklonální Ab proti R pro VEGF (bevacizumab)

Karcinoid

= maligní neuroendokrinní tu, tvoří max 2% tu plic.

- nejčastěji je nacházen v **plících** a **GITu**

- mohou být nízce-, středně- i vysoce maligní

- mohou být zdrojem **ACTH, serotoninu** → uvolnění serotoninu (a jiných vazoaktivních l.) z metastáz v játrech → karcinoidový sy = flush, průjem, bronchospasmus, u karcinoidu GITu postižení pravostranných chl. u karcinoidu plic levostranných chl.

- diagnostika obdobná

- terapie chirurgická, u pokročilých ChT a **hormonální T**

47. Bronchiektázie, cystická fibróza

1. Bronchiektázie

Definice

Bronchiektázie jsou **ireverzibilní dilatace průdušek středního a malého průsvitu**, provázené chronickým zánětem jejich stěny a peribronchia

- bronchiektázie jsou spjaty s **retencí hlenu** → **opakované infekce** (bronchitidy) → **zhoršení bronchiektázie**

Obecné mechanismy vzniku

1. slabost bronchiální stěny (chyběním strukturálních proteinů, chyběním elastinu, zánětlivými destrukčními změnami)
2. zvýšený intraluminální tlak
3. vnější tah
4. ciliární dysfunkce

Etiologie a patogeneze

A) VROZENÉ:

1. **Williamsův-Campbellův sy** = vrozená méněcennost bronchiálních chrupavek
2. **Tracheobronchomegalie** = atrofie elastických a svalových vláken

B) ZÍSKANÉ (**idiopatické (až 50 %!** - častěji u nekuřáků!) / v **důsledku jiné nemoci**):

1. **NEJČASTĚJŠÍ komplikace respiračních zánětů** (lokalizované bronchiektázie): **pneumonie, AB, CHOPN, TBC...**
2. u **CF**
3. u **kolagenóz**: RA, SLE, Sjögrenův sy
4. u **ciliární dysfunkce** z různých příčin (často současně rhinitis chronica s polypy, sinusitidy)
5. u **imunodeficitů**: AIDS, deficit IgA a IgG, dysfunkce granulocytů, deficit α 1-antitrypsinu
6. u **IBD (nespecifických střevních zánětů)**: Crohnova choroba, UC + také u **celiakie**

Klinický obraz

- vrozené se projevují časněji, získané jsou déle asymptomatické

- u tzv. suchých bronchiektázií (v horních lalocích) je stav dobrý s minimální expektorací sputa

1. RECIDIVUJÍCÍ INFEKČNÍ BRONCHITIDY

2. produktivní kašel s expektorací **velkého množství** sputa (nad 100ml – tzv. bronchorea)

- kašel reaguje na **změnu polohy**
- sputum je **zapáchající**

3. někdy **hemoptýza**

4. **dušnost**

5. **celkové příznaky**: slabost, únava, anorexie, ↓hm., anémie, porucha vývoje u dětí

Komplikace

a) recidivující pneumonie, pleuritidy až tzv. **bronchiální sepse**

b) **prekapilární plicní hypertenze** a **cor pulmonale**

Diagnostika

1. **Anamnéza** častý respiračních infektů a purulentní expektorace

2. **Fyzikální vyšetření** – přízvučné **vlhké chrůpky**

3. **RTG** – zvýrazněná peribronchiální kresba

4. **HRCT (stěžejní)** – **nález rozšířených bronchů, často noduly (obraz pučícího stromu)**

5. Funkční vyšetření plic – v pokročilých stádiích nález **obstrukční poruchy**

6. Laboratoř - ↑FW, leukocytóza, ↑CRP

7. Mikrobiologie – při exacerbaci (je nutno zvážit, zda jde pouze o kolonizaci nebo etiologické agens)

8. **Imunologické/genetické vyšetření** – **hl. v mladším věku**

9. **Nazální nebo bronchiální biopsie** – **při podezření na ciliární dysfunkci**

Terapie

1. **Základní pravidlo je:** u každé infekce DCD nasazení **ŠIROKOSPEKTRÉHO ATB** v dostatečné dávce a po dostatečnou dobu (**průměrně 3 týdny**) → s případnou úpravou dle kultivace
 - profylaktické podávání (kromě CF a velmi komplikovaných bronchiektázií – tam ANO) není jednoznačně prokázáno
2. **Mukolytika:** **ambroxol, N-acetylcystein, erdostein, bromhexin, alfa-dornáza u CF**
3. **Expektorancia:** **guaifenesin**
 - často nebulizačně
4. **bronchodilatancia** - **LABA** nebo **LAMA**
5. **dechová rehabilitace**
 - profylaxe očkování
 - krajní řešení: bronchoskopická toaleta s odsátím hlenu, chirurgická resekce, transplantace plic

2. Cystická fibróza

Etiopatogeneze

CF je vrozené **AR** dědičné onemocnění, které je způsobeno **mutacemi genu CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)
= gen kódující **chloridový kanál**

- nejčastějším typem mutace je **deltaF508** (delta = delece, F = Phenylalanin, 508 = 508. AMK), ale mutací je mnoho

patogeneze: kvůli nefunkčnosti Cl^- kanálu, který zajišťuje **eflux Cl^- do lumen bronchů** se Cl^- hromadí v ICT → tím se zvyšuje elektrochemický gradient pro Na^+ → dochází ke **zvýšenému influxu Na^+** , a protože sodík táhne vodu →

VZNIKÁ HUSTÝ A VAZKÝ HLEN, který stagnuje v DC → **1. zvyšuje intraluminální tlak**

2. vytváří prostředí pro množení bakterií

- v potních žlázách zajišťuje CFTR influx Cl^- → Cl^- se hromadí v lumen → **slaný pot**

↓↓↓↓↓ zbytek otázky z otázek z pediatrie ↓↓↓↓↓↓

CYSTICKÁ FIBRÓZA

=nejčastější **AR** onemocnění evropské populace.

-incidence je asi 1:2500

-onemocnění spočívá v poruše funkce **CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator**, vyvolanou mutací CFTR genu kódující CFTR.

-gen je lokalizovaný na dlouhém raménku **7.chromozomu** a skládá se z **27 exonů**

-bylo nalezeno více jak **1600 mutací** tohoto genu, dělí se na 5 tříd :

-mutace 1.-3.třídy se pokládají za **těžké** a jsou provázené insuficiencí zevní sekrece pankreatu

-mutace 4.-5.třídy mohou mít zachovalou zevní sekreci pankreatu, často hraniční hodnotou koncentrace soli v potu, někdy i mužskou plodností.

-CFTR je protein, který funguje jako **chloridový kanál** na apikální membráně buněk. Při jeho poruše dochází k poruše sekrece Cl a HCO₃⁻ (hydrogen uhličitany) a zvyšuje se tím absorpce Na -> a H₂O.

(Na kůži zase nemůže být Cl reabsorbovaný -> slané děti)

- v 90 % případů je příčinou úmrtí postižení DC

CF je MULTIORGÁNOVÉ ONEMOCNĚNÍ !

1)DÝCHACÍ CESTY

- v 1. roce obvykle jako **chronická bronchiolitida**, později jako **recidivující infekce DCD a pneumonie** (s postupně stále kratším obdobím remise)

-> chronické změny vedou ke vzniku (BĚŽKA) – **bronchiectázie, emfyzematózní buly, atelektázy, destrukce plicního parenchymu** (vede k **hypoxické plicní vazkonstrikci** → **cor pulmonale**)

-P je kolonizovaný/chronicky infikovaný mikroby typickými pro CF: **St.aureus** (včetně MRSA), **H.influenza**, **Pseudomonas aeruginosa**, **Stenotrophomonas maltophilia**, **Burkholderia cepacia** (ta je často multirezistentní)- více jak 17 druhů (nepříznivě ovlivňuje průběh CF, může vyvolat **cepacia syndrom**, který ve vysokém % vede v krátké době ke smrti), dále pak mykózy – **Aspergillus fumigatus**.

- až ve 40 % za infekcí DC však stojí buď izolovaně **viry (Influenza virus A, B, RSV, parainfluenza, adenoviry, rhinoviry)** nebo **viry s bakteriální superinfekcí**

V KO vede chronické postižení respiračního systému k: **chronicky progredující dušnosti, expektorace hlenohnisavého sputa, kašel vede k nespavosti, paličkovité prsty, soudkovitý hrudník**, zprvu **obstrukční** později **kombinovaná porucha ventilace**

INFEKCE DÝCHACÍCH CEST

-léčba je jedna z nejvýznamnějších složek léčby CF

-ATB se musí podat, jakmile se v sekretu DC zjistí patogen nebo při sebemenší známce infekce.

-EXACERBACE RESPIRAČNÍ INFEKCE se projeví:

- tachykardie, zvýšené trvání a intenzita kašle, produkce sputa a změna jeho barvy, omezená výkonnost, zhoršení celkového stavu: únava, slabost, zvýšená teplota, zhoršená chuť k jídlu, dušnost, zatahování pomocných dýchacích svalů, tachypnoe, chroty, hyperinflace, horečka, úbytek váhy

-laboratoř – leukocytóza, zvýšené CRP, pokles pO₂/ zvýšení pCO₂

-na RTG změny – nové infiltrace, zvýšená vzdušnost

->10% pokles FEV (jednovteřinová vitální kapacita)

-prevencí je samozřejmě očkování – určitě i každoročně na chřipku

KOMPLIKACE V RESPIRAČNÍM SYSTÉMU:

-**OPAKOVANÉ SINUSITIDY, NOSNÍ POLYPTY**

- **ALERGICKÁ BRONCHOPULMONÁLNÍ ASPERGILÓZA**

-**PNEUMOTHORAX** (obvykle po prasknutí emfyzematózní buly)

-plášťový (<20% vzduchu v hemithoraxu) – klinicky

němý/mírná dušnost

-konzervativní terapie -> hospitalizace + sledování

-rozsáhlý – náhle vzniklá bolest na hrudníku vystřelující do ramene, dušnost

-nutná hrudní drenáž a sání

-při recidivách nutná chemická/chirurgická PLEURODÉZA (srůsty vedoucí k zániku pleurální dutiny)

-malý -drén (přerušit fyzioterapii, pokud se dělá chirurgický výkon- nutné rehabilitovat co nejdříve)

-**HEMOPTÝZA** – vzniká rupturou bronchiálního arterií/cév v granulační tkáni zánětem změněné tkáně

-masivní >300 ml krve/24 hodin nebo opakované ztráty 100 ml/den v rozmezí až týden

-u menších dětí jsou významné ještě menší ztráty

T: hospitalizace, indukuje se i.v.podávání ATB, vysadí se léky, které by mohlo krvácení způsobit, nepodává se nic inhalačně, při případném koagulačních defektů se podává vit K/ zmražená plazma/ specifické faktory.

-dává se VAZOPRESIN s vazokonstrikčním účinkem

-dávají se antifibrinolytika – kyselina paraaminobenzoová/ tranexamová

-bronchoskopicky se dělá balónková tamponáda, v indikovaných případech se dělá embolizace krvácející arterie

-**HYPOXICKÁ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE** (parciální)-> hypoxie vede ke vazokonstrikci plicních cév -> plicní hypertenze -> COR PULMONALE -> selhání

-**HYPERKAPNICKÁ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE** (globální) – při exacerbacích infekcí/ při vzniku komplikací jako je PNO/hemoptýza

Respirační selhání se projevuje : dušnost, zhoršení kašle, nechutenství, bolesti hlavy, somnolence

T: léčba základního onemocnění, oxygenoterapie, případně ventilační podpora

(Opakované exacerpace CF -> vedou k respiračním selhání, který je hlavní příčinou úmrtí dětí s CF)

2)TRÁVICÍ ÚSTROJÍ V trávicím ústrojí dochází k zahušťování střevního obsahu s možnými důsledky:

-**MEKONIOVÝ ILEUS** (cca u 10 – 20 % novorozenců s CF) – NPB novorozenců – KO: do 48 hod. po porodu **zvracení s příměsí žluči, nafouknutí břicha, pozdní odchod mekonia.**

- **INSUFICIENCE ZEVNÍHO PANKREATU -> NEPROSPÍVÁNÍ KVŮLI MALABSORPCI** (z poruchy trávení tuků a proteinů)

- patogeneze: **obstrukce pankreatických vývodů -> pankreatitida a destrukce acinů -> fibrotizace pankreatu**

KO: **steatorrhea, meteorismus** (velké vzduchaté břicho), **bolesti břicha, malnutrice s hubnutím, hypalbuminémie, anémie, příznaky hypovitaminózy A, D, E, K**

- někdy **DM** (uplatňuje se jak ↓ INZ, tak i ↑ INZ rezistence) -> zhoršuje plicní fce a zvyšuje mortalitu

- dg.: **oGTT** nebo **glykémie na lačno** nad 7,0 mmol/l alespoň při **2 měřeních** nebo **glykémie na lačno** nad 7,0 mmol/l + **postprandiální glykémie** nad 11,0 mmol/l

- častější **GER, GASTRITIDA i VCHGD**

3) ŽLUČOVÉ CESTY A JÁTRA -> ↑viskozita žluče -> obstrukce žlučových cest

CHOLELITIÁZA

STENÓZA DUCTUS CHOLEDOCHUS -> bolest břicha, cholestatický ikterus, cholangitida,

BILIÁRNÍ CIRHÓZA (cirhóza jater je **3. nejčastější příčina úmrtí u P s CF!**)

dg.: ↑JT (hl. ALP, GGT), USG břicha

4) u muže obstrukce VAS DEFERENS -> OBSTRUKČNÍ AZOOSPERMIE

(-existuje i jako důvod neplodnosti u žen -> vazký sekret ucpe vejcovody).

5) NADMĚRNÉ ZTRÁTY SOLÍ hl. při ↑ pocení

-> hyponatremická dehydratace, šok z horka (zákaz saunování a vystavování se vysokým teplotám)

5)ONEMOCNĚNÍ LEDVIN -> vzácně (vyšší riziko tvorby kamenů, vyskytuje se i amyloidóza), podávání nefrotoických léků může vést k renálním selhání – proto nutné sledovat i renální funkce.

7)OSTEOPENIE a OSTEOPORÓZA – zvýšené riziko fraktur (T: výživa, bisfosfonáty)

8)ARTROPATIE – vysvětluje se jako projev autoimunity, bolest postihuje většinou velké klouby

-jedním z projevů je **HYPERTROFICKÁ PLICNÍ OSTEOARTROPATIE**

-paličkovité prsty + periostitida dlouhých kostí

9)PORUCHA STAVU VÝŽIVY -> proteinová a energetický malnutrice -> NEPROSPÍVÁNÍ

-HYPOPROTEINÉMIE s EDÉMY

-KOMPLIKACE DEFICITU VITAMÍNŮ

11)SYNDROM ZTRÁTY SOLI

-AKUTNÍ ZTRÁTA SOLI -> hyponatremická dehydratace -> šok z horka

-CHRONICKÁ METABOLICKÁ ALKALÓZA s hypokaliémií

-SLANÁ CHUŤ POTU

11)ABNORMÁLNÍ IMUNOLOGICKÉ NÁLEZY, DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE, ANÉMIE.....

PREVENCE

1)PRIMÁRNÍ – vyšetření nosičství, vyšetření partnerů před asistovanou reprodukcí

2)SEKUNDÁRNÍ -prenatální diagnostika v rodinách s nemocí

DIAGNOSTIKA

1)NOVOROZENECKÝ SCREENING

-u novorozenců nebývají (mimo mekoniové ileum) většinou žádné klinické projevy nápadné -> proto součástí celoplošného novorozeneckého screeningu

-**STANOVUJE SE HLADINA IMUNOREAKTIVNÍHO TRYPSINOGENU (IRT)**, ze suché kapky, která se novorozenci odebírá mezi 48-72 h po narození

-pokud je hladina IRT zvýšená, zjišťuje se z téže kapky i mutace CFTR genu

-případná diagnóza se potvrdí **POTNÍM TESTEM**

2)POTNÍ TEST – vyšetření chloridů v potu = zlatý standart diagnostiky

-stimulace pocení pomocí PILOKARPINOVÉ IONTOFORÉZY

-SBĚR potu pomocí filtračního papíru

-chemická analýza koncentrace chloridů TITRAČNÍ METODOU.

-dělá se 2x -> pokud je větší jak **>60 mmol/l** – svědčí pro CF, **30-59 mmol/l** – hraniční (atypie), **<30 normální**

3) MOLEKULÁRNĚ- GENETICKÉ VYŠETŘENÍ -> pátrá se po 2 mutacích (genu CFTR) – jedna mutace genu je na chromozomu matky a druhá mutace je na chromozomu otce.

4) PRŮKAZ INSUFICIENCE ZEVNÍ SEKRECE PANKREATU

-není nutný pro diagnostiku, je ale nutný pro rozhodnutí zavedení substituční terapie pankreatických enzymů

-STANOVUJE SE KONCENTRACE ELASTÁZY (enzym pankreatu) VE VZORKU STOLICE → je-li nízká, svědčí to pro insuf. pankreatu !

(-dala by se i stanovit koncentrace vitamínu E v krvi)

5) POMOCNÉ VYŠETŘOVACÍ METODY:

PŘI KAŽDÉ AMBULANTNÍ KONTROLE – pulsní oxymetrie, mikrobiologické vyšetření sputa, antropologického vyšetření, spirometrie (FEV₁, měření maximálních výdechových rychlostí v nižších objemových polohách plic MEF 25 a 50).

1x ROČNĚ :

-RTG plic (popřípadě HRCT), KO a diferenciál, koagulační status, biochemické vyšetření (ionty, jaterní a renální funkce, albuminiémie, ADEK vitamíny, CRP, odpady iontů moči), imunologické + Ab proti aspergilům, EKG, ORL, SONO břicha, děti nad 10 let OGTT, kostní denzitometrie, doplnění antropologického vyšetření o tloušťku kožních řas + předozadní průměr hrudníku.

-ukazatele zánětu (FW, CRP, KO) – minimálně 1x za 3 m

TERAPIE

Kvalita a prodloužování věku života nemocného = včasná diagnostika, léčba a pátrání po komplikacích.

Nosné pilíře léčby jsou:

1. péče o dobrou průchodnost dýchacích cest inhalacemi a následnou fyzioterapií (dechová fyzioterapie a pohybové aktivity)

Inhalace - 3x denně po dobu 15 minut pomocí výkoného inhalátoru

A) Amilorid ve FR - působí jako blokátor resorbce Na⁺, ale krátkodobý účinek.

B) Hypertonický 3–7% roztok NaCl - poměrně vydatně ředí sputum, má i baktericidní účinky, ale některé pacienty dráždí a může vyvolat i bronchospasmus; před jeho inhalací se doporučuje použít inhalační beta-2 mimetikum.

C) Velmi účinná v případě hnisavého sputa je rekombinantní lidská DNAza – dornáza alfa

-v purulentním hlenu CF štěpí DNA uvolněnou z rozpadlých polymorfonukleárů a tím zkapalňuje sputum.

D) Mukolytika - ambroxol, mesnum, acetylcystein – nejsou vhodná k dlouhodobému užití.

E) Při kolonizaci dýchacích cest Pseudomonas aeruginosa - inhalační aplikace antibiotika tobramycin/colistinu.

D) V případě zvýšené bronchiální reaktivity - inhalací bronchodilatancií často v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy.

Shrnutí : amilorid, hypertonický roztok NaCl, DNAza, mukolytika, ATB, bronchodilatancia a KS

Následná dechová fyzioterapie má za cíl vyčistit dýchací cesty od naředěného hlenu.

- používají se různé pomůcky : flutter, PEEP masky a další

2. vysokokalorická strava a užívání trávicích enzymů v kapslích,

-Nemocní CF s insuficiencí zevně sekretorické funkce pankreatu musí užívat **před každým jídlem** substituci pankreatických enzymů ve formě **želatinových kapslích - Kreon**

-Strava musí být **vysokokalorická**, na **130–150%** doporučených denních dávek pro běžnou populaci (kvůli nedostatečné resorbce a zvýšenému výdeji energie při práci dýchacích svalů a expektoraci.)

-zastoupení všech živin včetně vlákniny

-strava musí být bohatá na tuky (až 45%)

-suplementují se A D E K a NaCl

-probiotika (kvůli ATB)

-alternativa: sipping, PEG, parenteralní výživa

Shrnutí: vysokokalorická strava bohatá na tuky, ADEK, suplementace NaCl, probiotika

3. potlačení infekce a zánětu agresivní protizánětlivou antibiotickou léčbou.

- antibiotika se nasazují ihned při prvních známkách infekce a ve vysokých dávkách.

- **při každé akutní exacerbaci respirační infekce -širokospektrá ATB s protistafylokokovým účinkem** (amoxicilin s klavulanátem, cotrimoxazol, cefalosporiny I. a II. generace, doxycyklin)- **vysoké dávky , minimálně na 14 dnů.**

-při záchytu **Pseudomonas aeruginosa - ciprofloxacinem** v kombinaci s inhalací **tobramycinu/colistinu** (A: i.v. betalaktamy v kombinaci s aminoglykosidy)

- NEJVĚTŠÍM strašákem je infekce vyvolaná **Burkholderia cepacia**, která je na antibiotika téměř rezistentní. ATB se pro ní šetří pro případ **akutní exacerbace respirační infekce**; nutné bývá podávání trojkombinace antibiotik (MEROPENEM, IMIPENEM, PIPERACILIN, COTRIMOXAZOL, CIPROFLOXACIN, CHORAMFENIKOL, CEFTAZIDIM).

- Poměrně časté jsou i infekce mykotické, (Candida spp. a Aspergillus) - nutná léčba antimykotiky.
- pomocná protizánětlivá léčba - azitromycin, ibuprofen, kortikoidy...

HYGIENICKO-EPIDEMIOLOGICKÉ REŽIMY: úzkostná péče o čistotu, dezinfekce pomůcek, neměli by mít nádobí, neměli by ráno chodit na záchod jako druzí, vyhýbat se stojatým vodám,, P s CF by se neměli stýkat ať si nepředávají patogeny.

4. léčba komplikací.

DM- kontroly glykémie, inzulín

Známky poškození jater: ursodeoxycholová kyselina

Známky osteoporózy: VIT D, Ca, popřípadě bisfosfonáty

Transplantace plic je jedinou léčebnou možností pro pacienty v konečném stadiu progredujícího plicního onemocnění.

5.Psychosociální podpora-Klub nemocných CF, Spolek solníčka

6.Novinky v léčbě

První možnosti kauzální léčby přináší tzv. **potenciátory a korektory defektního CFTR proteinu**-> zvyšují omezené otevírání CFTR kanálu pro chloridové ionty nebo které upravují chybu ve vycestování špatně nařazené bílkoviny CFTR směrem k buněčné membráně.

Ivacaftor - potenciátor

Lumacafotr- korektor

(Iva a Lumír šli na kávu)

Ve vývoji **Ataluren** (A ta Laura se k nim přidala) -zaměřený na premature stop codon mutaci - která způsobí předčasně ukončení translace proteinu CFTR.

PROGNÓZA

- P se dnes dožívají průměrně 44 let
- (Zajímavost - nejdéle žijící žena s CF se dožila 86 let - opravdu raritní)
- Většinou umírají na respirační komplikace
- závisí na diagnostice, léčbě, compliance, a typu orgánové poškození.

Ze cvíka:

- nejčastější mutace F508 delta

U nás mají modulátory asi 1/2 P - je jen pro některé mutace

34A Idiopatické intersticiální pneumonie; Hypersenzitivní pneumonie; Systémová onemocnění pojiva s postižením plic

IPP = Intersticiální plicní procesy – úvod

= heterogenní skupina vzácných závažných chorob charakterizovaných **zánětem** a **fibrotizací plicního intersticia**.

Často jsou postiženy i **kapiláry, endotel a bronchioly**.

Tyto choroby mohou mít **obdobný klinický obraz** (hl. kašel a progresivní námahová dušnost + krepitus nad plicními bazemi, ale odlišný **radiologický** a **histopatologický** nález.

- 4 nejčastější: **1. IPF**

2. IPP asociovaná se **Systémovým onemocněním pojiva**

3. EAA = Exogenní alergická alveolitida = Chronická hypersenzitivní pneumonie

4. IPP asociovaná s **kouřením**

- příčiny: **a) známá příčina:** poléková postižení, EAA, pneumokoniózy, infekční etiologie, systémová onemocnění pojiva, potransplantační imunopatologické stavy (GvHD – po transplantaci plic či KD)

b) IIP: IPF, AIP = Akutní intersticiální pneumonie, LIP = Lymfocytární intersticiální pneumonie, DIP = Deskvamativní intersticiální pneumonie

c) granulomatózy: sarkoidóza, vaskulitidy, granulomatóza z Langerhansových buněk (kouření je kauzální faktor)

d) jiné: eozinofilní pneumonie, neurofibromatóza, lymfangioleiomyomatóza aj.

- **KO** (viz výše), **komplikace:** PH, **Dg.**(OA, FA, HRCT, biopsie plic), **T**(↓ expozice vyvolávajícímu f. + léky + transplantace)

1. Idiopatické intersticiální pneumonie

= heterogenní skupina chorob **plicního intersticia**, které se vzájemně liší klinickým obrazem, radiologickými i histopatologickými nálezy a tím i terapií a prognózou.

- obraz intersticiální pneumonie mohou vyvinout i některá **systémová onemocnění pojiva** nebo **potransplantační imunopatologické stavy** (GvHD – po transplantaci plic či KD) nebo **polékově** (př. MTX)

- **nejzávažnější IIP je IPF = Idiopatická plicní fibróza** (NEJSOU ÚČINNÉ KS, IMUNOSUPRESIVA ANI CYTOSTATIKA!)

- dalšími IIP jsou např. AIP = Akutní intersticiální pneumonie, LIP = Lymfocytární intersticiální pneumonie, DIP = Deskvamativní intersticiální pneumonie, **Nespecifické intersticiální pneumonie** (EAA, systém. onem. pojiva, HIV) aj.

IPF = Idiopatická plicní fibróza (NEJČASTĚJŠÍ a NEJZÁVAŽNĚJŠÍ IIP!!!)

Definice

IPF je **chronický fibrotizující intersticiální proces nejasné etiologie** vyskytující se u dospělých

- hl. **muži 50 – 70 let**

- jedná se o **restrikční** chorobu plic se závažnou prognózou (medián přežití 3 roky)

Etiopatogeneze

není zcela jasná – uplatňuje se **uniformní patologická odpověď** na **infekční i neinfekční agens** → což vede k opakovanému poškození výstelky alveolů s následným **nekontrolovatelným jizvením**.

- zánět se může vyvinout až **sekundárně**.

Klinický obraz

1. (většinou pomalu) **progredující námahová** a později **klidová DUŠNOST**, ale mohou se vyskytnout i **akutní exacerbace** (život ohrožující)

2. Snížení fyzické výkonnosti (snadná unavitelnost)

3. Kašel

4. u ¾ **P PALIČKOVITÉ PRSTY** → viz obr.

5. V pozdějších stádiích – **cyanóza, cor pulmonale chronicum** (= remodelace a ↓ fce PK u plicního onem. způsobující prekapilární PH), **RI**

6. poslechový nález – **krepitus** („chůze po zamrzlém sněhu“) nad plicními bazemi (**krepitus je pro plicní fibrózy typický!!!**)



Diagnostika

stěžejní pro dg.: **radiologický** a **histopatologický** obraz!

1. **anamnéza** – postupně progredující dušnost + kašel
2. **fyzikální vyšetření** – paličkovité prsty, **krepitus** (= „třaskání“ / „mnutí vlasů v ruce“ na konci inspiria) nad bazemi => RTG/HRCT!
3. **RTG** – zesílená cévní kresba až retikulace, později obraz plicní fibrózy s voštinovou plící
4. **HRCT (přesnější)** – obraz tzv. **UIP = obvyklé (usual) intersticiální pneumonie**
5. **Funkční vyšetření plic** – typické **restrikční** onemocnění (jako pneumonie) takže:
 - a) **spirometrie**: ↓ TLC, ↓ ↓ VC, ↓ ↓ FVC, ↓ FEV1 **příčmě** Tiffenaův index je **normální** či **zvýšený**
 - b) **snížení difúzní kapacity plic**, měřené za pomoci transfer faktor pro CO (TL_{CO}) → o více než 30 %
 - c) **snížené compliance**, což se projeví na křivce tlak-objem ← pomocí celotělové bodypletysmografie
6. **BAL = bronchoalveolární laváž** – typicky **zmnožení granulocytů v BAL** (je-li naopak zmnožení lymfocytů – uvažujeme spíše nad exogenní alergickou alveolitidou)
7. **Plicní biopsie (chirurgická/bronchoskopická kryobiopsie)** – je spolu s radiologickým nálezem stěžejní (ale ne všichni P ji mohou podstoupit – u těch si musíme vystačit s BAL) – rovněž **nalézáme obraz UIP**

Terapie

CAVE! u IPF prakticky vůbec **NEJSOU ÚČINNÉ: KS, imunosupresiva a cytostatika** – NEMĚLY BY SE POUŽÍVAT!
- vysokodávkované KS i.v. podáváme pouze u **akutní exacerbace** (která je až život ohrožující)
LV1: pirfenidon = blokuje fibrózu a potlačuje zánět (např. inhibuje proliferaci fibroblastů, snižuje produkci TGF-β)
- hlavní NÚ: fotosenzitivita kůže, anorexie, hepatotoxicita
další lék: nintedanib (tyrozin-kinázový inhibitor používaný i v onkologické indikaci; hl. NÚ: krvácení a průjem)
poslední LV: transplantace plic
paliativně: opiáty (tlumí dušnost), domácí kyslíkový přístroj (DDOT) (ale UPV jen zhoršuje fibrózu)

2. Hypersenzitivní pneumonie = EAA = Exogenní alergická alveolitida

Definice

EAA je difúzní postižení plic, které vzniká **po opakované inhalaci organických antigenů u geneticky predisponovaného jedince**.

spadá do skupiny „**Nespecifické intersticiální pneumonie**“ = IPP s chronickým zánětem mírného až středního stupně **a bez specifického histopatologického nálezu odpovídajícímu UIP** (ale je tam specifický radiologický nález = „subpleural sparing“)

- toto onemocnění má různé klinické formy (**akutní/chronickou**) a může vést až k **ireverzibilní fibróze**.

Etiopatogeneze

podstatou je **hypersenzitivní reakce III. typu**: Inhalací do těla pronikají Ag (např. **Ag plísňí, ze sena** atd...) → proti nim vznikají IgG Ab → Ab spolu s Ag vytváří IK, které jsou normálně vychytávány fagocyty (které mají R pro Fc fragment), ale **u geneticky predisponovaného jedince** → dochází k ukládání IK do tkání (do plic) → to vede k rozvoji zánětu a aktivaci komplementu

Klinický obraz

A) Akutní EAA – vyvíjí se **za 4 – 8 hod. od expozice Ag**

1. horečka, třesavka
2. slabost
3. cefalea, myalgie, artralgie
4. **dušnost, tlak na hrudi, kašel**

→ příznaky odezní do 24 – 48 hod.

B) Chronická EAA – vyvíjí se plíživě po opakované expozici malé koncentraci Ag

1. **pomalou progredující námahová dušnost, slabost, anorexie, hubnutí**

→ výsledkem může být až **PLICNÍ FIBRÓZA** → komplikace: cor pulmonale, respirační selhání

Diagnostika

- stěžejní je **anamnestický údaj o expozici, CT, BAL, někdy biopsie**

fyzikální vyšetření – nález krepitu bilat. na bazích + typické „kvítkoty“ (pískoty) + paličkovité prsty



- jinak viz výše (v BALT převažují **CD8+ T-ly**)

laboratoř: nález specifických IgG

Terapie

1. Identifikace a zamezení expozice antigenu

2a. akutní EAA: KS

2b. chronická progredující EAA: azathioprin či mykofenolát-mofetil

3. Systémová onemocnění pojiva s postižením plic

- spadají do skupiny „**Nespecifické intersticiální pneumonie**“ = IPP s chronickým zánětem mírného až středního stupně a **bez specifického histopatologického nálezu odpovídajícímu UIP** (ale je tam specifický radiologický nález = „subpleural sparing“)

- postižení plic je u systémových onemocnění pojiva poměrně časté a může určovat přežití P

nejčastěji u: **1. Systémové sklerodermie** – u ní se **NEJČASTĚJI** vyvine plicní fibróza (a je i nejčastější příčina smrti)

2. Sjögrenova syndromu – cca 30 %

3. polymyozitidy/dermatomyozitidy - cca 30 %, zde je nejčastější a nejzávažnější komplikací

ASPIRAČNÍ PNEUMONIE - 1.P leží, 2.má dysfagii, 3.imunosuprese

4.RA – u cca 20 % (většinou nebývá závažné)

5. SLE – obvykle nebývá závažné

6. Ankylozující spondylitidy – obvykle nebývá závažné

Systémová sklerodermie

- plicní postižení se vyskytuje hl. u P s **pozitivními ATA (Anti-Topoisomeras-Antibodies)** = autoprotilátky proti topoizomeráze

Terapie: základem jsou **KS**, dále kombinace s **imunosupresivy**, probíhají studie s **pirfenidonem a nintedanibem**

36. Idiopatické intersticiální pneumonie; Hypersenzitivní pneumonie; Systémová onemocnění pojiva s postižením plic

Intersticiální plicní procesy (IPP)

= heterogenní skupina chorob **plicního intersticia** s různým stupněm zánětu a často i postižením **kapilár, endotelu a bronchiolů**, mnohdy mají podobné radiologické a histopatologické nálezy a řadu různých příčin

- můžeme je dělit podle různých hledisek:

- **známá příčina**: poléková postižení, exogenní alergická alveolitida, pneumokoniózy, infekční etiologie, systémová onemocnění pojiva, potransplantační imunopatologické stavy (GvHD – po transplantaci plic či KD)
- **idiopatické intersticiální pneumonie**
- **granulomatózy**: sarkoidóza, vaskulitidy, granulomatóza z Langerhansových buněk (kouření je kazuální faktor)
- **jiné**: eozinofilní pneumonie, neurofibromatóza, lymfangioleiomyomatóza, plicní alveolární proteinóza

- idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) můžeme dále dělit na *hlavní, vzácné a nespecifické*; **hlavní**:

Idiopatická plicní fibróza (kouření je RF)

Idiopatická **nespecifická** intersticiální pneumonie

Respirační **bronchiolitida** s intersticiálním plicním procesem (**kouření** je kauzální faktor)

Deskvamativní intersticiální pneumonie (**kouření** je kauzální faktor)

Kryptogenní **organizující** se pneumonie

Akutní intersticiální pneumonie

- nejběžnější IIP je IPF = Idiopatická plicní fibróza

IPF = Idiopatická plicní fibróza

Definice

IPF je **chronický fibrotizující intersticiální proces nejasné etiologie** vyskytující se u dospělých (nejčastěji ve středním věku).

- jedná se o **restrikční** chorobu plic se závažnou prognózou (medián přežití 3 roky)

Etiopatogeneze

není zcela jasná – uplatňuje se **uniformní patologická odpověď** na **infekční i neinfekční agens** ☐ což vede k opakovanému poškození výstelky alveolů s následným **nekontrolovatelným jizvením**.

- zánět se může vyvinout až **sekundárně**.

Klinický obraz

1. (většinou pomalu) **progredující námahová** a později **klidová DUŠNOST**, ale mohou se vyskytnout i **akutní exacerbace** (život ohrožující)
2. **Snížení fyzické výkonnosti** (snadná unavitelnost)
3. **Kašel**
4. u $\frac{3}{4}$ **PALČKOVITÉ PRSTY** ☐ viz obr.
5. V pozdějších stádiích – **cyanóza, plicní arterteriální hypertenze a srdeční selhání**
6. poslechový nálezy – **krepitus** („chůze po zamrzlém sněhu“) **nad plicními bazemi (krepitus je pro plicní fibrózy typický!!!)**



Diagnostika

stěžejní pro dg.: **radiologický a histopatologický** obraz!

1. **anamnéza** – postupně progredující dušnost + kašel
2. **fyzikální vyšetření** – paličkovité prsty, **krepitus** (= „třaskání“ / „mnutí vlasů v ruce“ na konci inspirie) nad bazemi => RTG/HRCT!
3. **RTG** – zesílená cévní kresba až retikulace, později obraz plicní fibrózy s voštinovou plící
4. **HRCT (přesnější)** – obraz tzv. **UIP = obvyklé (usual) intersticiální pneumonie** (retikulace, trakční bronchiektázie, obraz voštiny)
5. **Funkční vyšetření plic** – typické **restrikční** onemocnění (jako pneumonie) takže:
 - ↓ TLC, ↓↓ VC, ↓↓ FVC, ↓ FEV1 **příčímž** Tiffenaův index je **normální** či **zvýšený**
 - **snížení difúzní kapacity plic**, měřené za pomoci transfer faktor pro CO (TLco) ☐ o více než 30%

- snížené compliance, což se projeví na křivce tlak-objem

6. BAL = bronchoalveolární laváž – typicky **zmnožení granulocytů v BALT** (je-li naopak zmnožení lymfocytů – uvažujeme spíše nad exogenní alergickou alveolitidou)

7. Plicní biopsie (chirurgická/bronchoskopická kryobiopsie) – je spolu s radiologickým nálezem stěžejní (ale ne všichni P ji mohou podstoupit – u těch si musíme vystačit s BAL) – rovněž **nalézáme obraz UIP**

Terapie

CAVE! u IPF prakticky vůbec **NEJSOU ÚČINNÉ: KS, imunosupresiva a cytostatika** – NEMĚLY BY SE POUŽÍVAT!

- vysokodávkované KS i.v. podáváme pouze u **akutní exacerbace** (která je až život ohrožující)

LV1: pirfenidon = blokuje fibrózu a potlačuje zánět (např. inhibuje proliferaci fibroblastů, snižuje produkci TGF-β)

- hlavní NÚ: fotosenzitivita kůže, anorexie, hepatotoxicita

další lék: nintedanib (tyrozin-kinázový inhibitor používaný i v onkologické indikaci; hl. NÚ: krvácení a průjem)

poslední LV: transplantace plic

paliativně: opiáty (tlumí dušnost), domácí kyslíkový přístroj (DDOT) (ale UPV jen zhoršuje fibrózu)

2. Hypersenzitivní pneumonie = EAA = Exogenní alergická alveolitida

Definice

EAA je difúzní postižení plic, které vzniká **po opakované inhalaci organických antigenů u geneticky predisponovaného jedince**.

- toto onemocnění má různé klinické formy (**akutní/chronickou**) a může vést až k **ireverzibilní fibróze**

Etiopatogeneze

podstatou je **hypersenzitivní reakce III. typu**: Inhalací do těla pronikají Ag (např. **Ag plísňí, ze sena** atd...) → proti nim vznikají IgG Ab → Ab spolu s Ag vytváří IK, které jsou normálně vychytávány fagocyty (které mají R pro Fc fragment), ale **u geneticky predisponovaného jedince** → dochází k ukládání IK do tkání (do plic) → to vede k rozvoji zánětu a aktivaci komplementu

Klinický obraz

A) Akutní EAA – vyvíjí se **za 4 – 8 hod. od expozice Ag**

1. horečka, třesavka

2. slabost

3. cefalea, myalgie, artralgie

4. dušnost, tlak na hrudi, kašel

→ příznaky odezní do 24 – 48 hod.

B) Chronická EAA – vyvíjí se plíživě po opakované expozici malé koncentraci Ag

1. pomalu progredující námahová dušnost, slabost, anorexie, hubnutí

→ výsledkem může být až **PLICNÍ FIBRÓZA** → komplikace: cor pulmonale, respirační selhání

Diagnostika

- stěžejní je **anamnestický údaj o expozici, CT, BAL**, někdy biopsie

fyzikální vyšetření – nález krepitu bilat. na bazích + typické „kvíky“ (pískoty) + paličkovité prsty

- jinak viz výše (v BALT převažují **CD8+ T-ly**)

laboratoř: nález specifických IgG

Terapie

1. Identifikace a zamezení expozice antigenu

akutní EAA: KS

chronická progredující EAA: azathioprin či mykofenolát-mofetil



3. Systémová onemocnění pojiva s postižením plic

- postižení plic je u systémových onemocnění pojiva poměrně časté a může určovat přežití P

nejčastěji u: **1. Systémové sklerodermie** – u ní se **NEJČASTĚJI vyvine plicní fibróza** (a je i nejčastější příčina smrti)

- plicní postižení se vyskytuje hl. u P s **pozitivními ATA (Anti-Topoisomeras-Antibodies) autoprotilátky proti topoizomeráze**, nejčastěji obraz NSIP
- sklerodaktylie, facies sclerodermica, Raynaudův fenomén, ulcerace distálních článků prstů až akroosteolýza, dysmotilita jícnu a GIT, méně srdce a ledviny
- únava, vyčerpání, artralgie, myalgie

2. Sjögrenova syndromu – cca 30 %

- postižení exokrinních žláz, primární nebo sekundární
- keratokonjunktivitis sicca, xerostomie, suchosti sliznic, dyspareunie, lymfadenopatie, polyartritida, únavnost

3. polymyozitidy/dermatomyozitidy - cca 30 %, zde je nejčastější a nejzávažnější komplikací

- nejčastěji v rámci **antisynthetázového syndromu**: protilátky proti aminoacyl-tRNA-syntetáze (anti-Jo-1), prsty mechanika + plicní fibróza (nejčastěji NSIP nebo OP)
- slabost pletencových svalů zhoršující se po zátěži, problém zvednout ruku, obléct se, chůze do schodů, Gottronovy papuly, heliotropní erytém s otokem víček, šálový erytém, podkožní kalcinóza, později až horní jícnová dysfagie, svalová paralýza a dušnost, méně srdce

4. RA – u cca 20 % (většinou nebývá závažné)

- **plic:** plicní fibróza (nejčastěji UIP), postižení dýchacích cest, noduly, serositida
- symetrická artritida (nejčastěji MCP, PIP, RC, ATC, MTP), zánětlivý typ bolesti (ztuhlost rána tak 1h), otok, bolest, až deformity jako ulnární deviace, labutí šíje, knoflíkové dírky, atlantooccipitální skloubení s rizikem subluxace a útlaku míchy, burzitidy, tenosynovitidy...

5. SLE – obvykle nebývá závažné

- **plic:** plicní fibróza, krvácení, serositida
- akutní kožní lupus (motýlový exantém, papulózní exantém), chronický diskoidní solární exantém, nejizvestnější alopecie, encefalitida, artritidy (Jaccoudova artropatie), glomerulonefritida, pleuritida, perikarditida, cytopenie...

6. Ankylozující spondylitidy – obvykle nebývá závažné

Terapie: základem jsou **KS**, dále kombinace s **imunosupresivy**, probíhají studie s **pirfenidonem a nintedanibem**

35A Alveolární krvácení a vzácná infiltrativní onemocnění; Eozinofilní plicní onemocnění; Lymfangoioleiomatomy; Polékové postižení plic

1. Alveolární krvácení = Difúzní alveolární hemoragie (DAH)

= obecné označení pro vzácný **klinický syndrom** charakterizovaný difúzním poškozením **plicních kapilár, arteriol a venul**, což vede k **výronu krve do alveolů a periferních DC**

- je to definováno **TRIÁDOU PŘÍZNAKŮ**:

1. **hemoptýza**
2. (hemoragická?) **anémie**
3. **progresivní hypoxemie**

- nejčastější příčiny tohoto syndromu sestupně: (jsou především systémové vaskulitidy)

1. **Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza)

2. **Goopasteurův syndrom** – AIO s tvorbou autoAb proti BM glomerulů a alveolárních kapilár

3. **Idiopatická plicní hemosideróza** – vzácná (možná AI) choroba s **epizodickou DAH** → naakumulovaný hemosiderin vede po čase k **plicní fibróze**

4. **Mikroskopická polyangitida** – mikroskopická forma polyarteritis nodosa, **dominuje postižení ledvin s mikrohematurií a malou proteinurií**

5. **Systémové choroby pojiva** – postižení plic je nejčastější a nejzávažnější komplikací **SSc**

Charakteristický nálezn: **difúzní infiltráty** na RTG/CT + na bronchoskopii sice nemusí být krvácení zřetelné, ale při BAL nacházíme **hemoragické zbarvení BALTe** a hlavně prokážeme **SIDEROFÁGY!**

1. Granulomatóza s polyangitidou (Wegenerova granulomatóza)

= systémová chronická granulomatózní ANCA+ **nekrotizující vaskulitida** malých a středních cév nejasné etiologie

- charakterizovaná:

1. **vaskulitidou HCD a DCD**

2. **nekrotizující glomerulonefritidou** – je to jedna z **RPGN**

3. dále **celkovými příznaky** a příznaky z **postižení dalších orgánů** (oči, GIT, PNS, muskuloskeletál, srdce aj.)

Epidemiologie

- o něco málo častěji **muži**, pouze u bílé rasy

- středního věku (45 – 55 let)

Etiopatogeneze

Nejasná, ale může říct např. to, že ANCA stimulují neutrofilů k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů

Klinický obraz

3 formy: 1. **Lokalizovaná forma = postižení HCD a DCD**

2. **časná systémová forma**

3. **generalizovaná forma**

HCD (v 90 % postiženy):

- chronická **rhinitida**, chronická **sinusitida**, **epistaxe**, ulcerace a krusty, **destrukce nosních chrupavek** → perforace nosního septa či vznik **sedlovitého nosu**
- často recidivující **laryngitidy**, **mediotitidy** až poruchy sluchu

DCD (plíce) (v 90 % postiženy): - kašel, **dušnost**, **bolest na hrudi**, **hemoptýza až život ohrožující** kvůli DAH

LEDVINY (často, ale ne na počátku):

- zprvu mikroskopická **hematurie** a **malá proteinurie** → někdy během týdnů až **ledvinné selhání s nutností dialýzy** (na podkladě **nekrotizující GN**; je to jedna z **RPGN** = Rychle Progredující GN)

CELKOVÉ PŘÍZNAKY:

- myalgie, artralgie, únava, ↓hm., teploty

DALŠÍ ORGÁNOVÉ PROJEVY:

- často **periferní neuropatie**, konjunktivitida, episkleritida, **granulom orbity** → **unilat. exoftalmus**; méně GIT potíže

Diagnostika

2 ze 4 kritérií:

1. Zánět dutiny nosní či DÚ
2. Nález na RTG (uzly, infiltráty, dutiny)
3. Močový sediment (mikrohematurie nebo ery válce)
4. Biopsie (granulomatózní zánět perivaskulárně)

Diagnostika DAH:

typický klinický obraz

průkaz ANCA (nejčastěji cANCA, méně pANCA), **↑FW a ↑CRP**

RTG/HRCT (u difuzní alveolární hemoragie – difuzní infiltráty)

BAL (hemoragický BAL a **siderofágy!**)

plicní biopsie (granulomy s nekrózou a vaskulární změny)

+ u této choroby mě budou zajímat **renální fce** + event. **biopsie ledvin**

Terapie

KS + imunosupresiva (cyklofosfamid) + rituximab (anti-CD20) + profylaxe **cotrimoxazolem** → u refrakterní formy až plazmaferéza

Prognóza

- i když se přežívání od zavedení imunosupresivní terapie značně zlepšilo, 5leté přežití je cca 60 %

Vzácná infiltrativní onemocnění

2. Eozinofilní plicní onemocnění

1. Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou = syndrom Churg-Straussové

= také systémová chronická granulomatózní ANCA+ **nekrotizující vaskulitida** malých a středních cév s **eozinofilií**

- také nejasná etiologie

- také častěji postižení **muži**

- charakterizována: **1. alergickými projevy včetně AB**

2. eozinofilií

3. později systémovou vaskulitidou s postižením **HCD, DCD, kůže, PNS, srdce, ledvin**

- má **3 stádia**: **1. alergické projevy** – alergická rhinitis s nosními polypy, AB ← toto stádium i 10 let

2. eozinofilie v krvi i tkáni – hl. s postižením plic (eozinofilní plicní infiltráty, výpotek s eozinofilií)

3. systémová vaskulitida – s postižením **plic** (masivní plicní infiltráty), **ledvin** (zase mikrohematurie a malá proteinurie → ledvinné selhání málokdy), **srdce** aj. + **celkovými projevy** (↑TT, ↓hm. aj.)

Laboratoř: průkaz ANCA (většinou pANCA, méně cANCA), **eozinofilie**, ↑IgE, ↑FW, **biopsie** (tkáňová eozinofilie, nekrotizující vaskulitida a nekrotizující granulomy)

Terapie: LV1: KS → nestačí-li → přidáme **cyklofosfamid**

2. Chronická eozinofilní pneumonie

- kašel, dušnost, horečka, ztráta hmotnosti, eozinofilie v krvi i plicních infiltrátech

- onemocnění dobře reaguje na KS, ale má sklon k recidivě

3. Akutní eozinofilní pneumonie

- rychle progredující dušnost a respirační insuficience, ale také dobrá odpověď na KS. Není zde eozinofilie v krvi!

4. Alergická bronchopulmonální aspergilóza

= hypersenzitivní reakce na Aspergillové Ag

KO: nejčastěji jako komplikace AB a CF → vznikají ataky (exacerbace AB, CF = ↑pískoty/vrzoty, ↑vykašlávání, zhoršené dýchání + horečka) → po nich remise

Dg.: AB + skin-prick testy pozit. na Ag Aspergilla + přítomnost IgG a IgE proti Aspergillu + ↑IgE a ↑eozinofili + HRCT

T: KS (Prednison) (NE antimykotika)

3. Lymfangioleiomyomatóza

- = vzácné **progresivní** plicní onemocnění **neznámé etiologie**, které postihuje **hlavně ženy**
- dochází u něj k **infiltraci plic BUŇKAMI HLADKÉ SVALOVINY!**
- nejčastějšími projevy jsou: **progresivní dušnost** a **pneumothorax**
- na CT nacházíme **tenkostěnné cysty**
- kauzální terapie **inhibitory mTOR (rapamycin)**

4. Polékové postižení plic

- stovky léků mohou postihovat plíce, ale většinou se jedná o **reverzibilní poškození** (alespoň pokud je to včas rozpoznáno a léky jsou vysazeny)

nejčastější:

1. **amiodaron**
2. **cytostatika (bleomycin)**
3. **imunosupresiva a protizánětlivé I. (metotrexát, tacrolimus/sirolimus, sulfasalazin, penicilamin)**

KO je variabilní, většinou kašel, dušnost, případně bolest na hrudi ← vznikající po nasazení léků

Diagnózu stanovíme většinou na základě anamnézy a radiologického vyšetření

Terapie: vysazení léku + KS (dle závažnosti)

36A Plicní onemocnění v souvislosti s pracovním prostředím a vnějšími vlivy

= mezi tyto choroby můžeme zařadit **EAA = Exogenní alergickou alveolitidu** (viz. ot. 34A) a **Pneumokoniózy**

Pneumokoniózy

Definice

= skupina (většinou profesionálních) **restrikčních** chorob plic způsobených **dlouhodobou inhalací anorganických prachových částic**, na které reagují **imunokompetentní bb. zánětem** a tím dochází k různému stupni **intersticiálního plicního procesu** (různému stupni **intersticiálního poškození plic**) až do stavu **plicní fibrózy**.

nejčastější: **Silikóza**
Azbestóza
Pneumokonióza uhlokopů
Berylióza, talkóza a pneumokonióza při inhalaci těžkých kovů

Epidemiologie

- incidence i prevalence klesá; u nás se s pneumokoniózou setkáváme spíše zřídka

Klinický obraz

společným rysem je obvykle (jako KO IPF): **progredující námahová dušnost**, kašel často zprvu **suchý** poté **produktivní**, celkové příznaky (**únava**, **↓hm.**)

Komplikace – pozdním projevem je: plicní fibróza → respirační insuficience s cyanózou + cor pulmonale chronicum + paličkovité prsty + krepitus nad bazemi + ↑ náchylnost k pneumoniím včetně TBC

Diagnostika

v diagnostice je stěžejní **klinický obraz**, **pracovní anamnéza**, **radiologický nálezn** (RTG, HRCT), **funkční vyšetření plic** (obraz restrikční choroby plic) a event. **BAL** (nálezn anorganických částic), biopsie většinou není nutná

Terapie

- je dost **omezená**
- základem je eliminace expozice fibrogennímu prachu
- v terapii se uplatňuje: **dechová rehabilitace**, **časná léčba respiračních infektů**, je-li indikována tak i **DDOT** (Dlouhodobá Domácí Oxygenoterapie), později **transplantace plic**

1. Silikóza (závažná)

etiologie: dlouhodobá (obvykle nad 10 let) inhalace prachu s **SiO₂ (oxidem křemičitým)** – př. **kameníci, sochaři, brusiči, skláři, horníci**

KO: a) akutní forma – kašel, dušnost, bolest na hrudi
b) chronická forma – viz výše

a) prostá silikóza – RTG nálezn drobných uzlíků s maximem horních laloků + zvětšení plicních hilů se **skořápkovitými kalcifikacemi**

b) komplikovaná silikóza – RTG nálezn větších uzlů až masivní fibróza + emfyzém v okolí

2. Azbestóza (závažná)

etiologie: inhalace vláken **azbestu** – př. těžba azbestu, zpracování azbestu – izolační materiály

- je zde **VELMI DLOUHÁ DOBA** od expozice k manifestaci: **20 – 30 let!**

komplikace: maligní mezoteliom pleury, bronchogenní ca, benigní poškození pleury, plicní fibróza

radiologický nálezn je podobný IPF = Idiopatické plicní fibróze

3. Uhlokopská pneumokonióza (dobrá prognóza) = závažnější forma antrakózy (ta je většinou asymptomatická)

vzniká po **inhalaci uhelného prachu** (horníci) → na rozdíl od předchozích obvykle **NEVEDE K PLICNÍ FIBRÓZE**

- obvykle se u nich setkáváme s **chronickou bronchitidou**

typickým RTG nálezem: četné okrouhlé stíny s maximem v horních plicních polích

Caplanův sy = koincidence **uhlokopské pneumokoniózy** a **RA** (s pozitivním revmatoidním faktorem)

51. Onemocnění pleury a mediastina - Výpotek, chylothorax; hemothorax, fibrothorax

1. Pleuritida

= zánět pleurálního prostoru z **infekčních** či **neinfekčních** příčin

→ pleuritida je provázána **↑ tvorbou** a **↓ resorpcí** pleurální tekutiny → **pleurální výpotek**

etiologie: **infekční** – nejčastěji jako **komplikace pneumonie**, méně **potraumaticky**, **poOP**

neinfekční (vzácné) – kolagenózy a vaskulitidy, možná poOP?

KO: **ostrá bodavá pleurální bolest** (bolest limituje hloubku dýchání → **proto mělké tachypnoe** → **dušnost**), **tachypnoe**, **suchý kašel**, **zhoršené dýchání při námaze** + příznaky základního onemocnění (pneumonie)

komplikace: rozvoj **empyému** → KO: po ústupu příznaků pneumonie nastává opětovné zhoršení → **horečky**, **schvácenost** + plicní příznaky

průběh pleuritidy: **exsudativní fáze** → **fibrinopurulentní** → **organizující** (může skončit fibrothoraxem)

diagnostika: **fyzikální vyš.** (oslabené dýchání, zkrácený poklep, pleurální třecí šelest), **laboratoř** (KO; ↑FW, CRP, prokalciton), **RTG** (otupělý kostofrenický úhel, **zánětlivé výpotky** – kraniálně konvexní vs. **nezánětlivé** – více horizontální), **USG**, **CT** (pro odlišení **abscesu/empyému/nádoru pleury**)
pleurální punkce + vyšetření punktátu – **biochemicky** (pH, LD, glukóza a leu), **mikrobiologicky** (jen 50% infekčních výpotků má pozitivní kultivaci, proto je důležité biochemické vyšetření!), **cytologicky+diff.**

terapie: **a) nekomplikovaný parapneumotický výpotek** = ATB systémově
b) komplikovaný parapneumotický výpotek = hrudní drenáž (pod CT či USG kontrolou) s výplachem **betadinou**;
c) u empyému = **chirurgicky** odstranění empyémových hmot a přilehlé pleury (event. i postižené plíce) **nebo** drenáž s výplachem + aplikace **alteplázy** (tzv. **pleurolytická terapie**)

2. Pleurální výpotek

= označení pro **nahromadění pleurální tekutiny** nad fyziologické množství, což v praxi znamená **že je pleurální výpotek identifikován zobrazovacími metodami** (obvykle nad 50 – 100ml) (ale už nad 10ml/70kg pacienta se jedná o výpotek)

- dělíme na: **1. Transudát** (chudý na bílkoviny) – nejčastěji: **levostranné SS!**, **PE**, ostatní příčiny vzácné (**ledvinné**: nefrotický sy, uremie, akutní GN, peritoneální dialýza; **jaterní**: selhávání jater (↓ celkové bílk → ↓ onkotického tlaku) s portální hypertenzí), **hypoproteinémie**

2. Exsudát (bohatý na bílkoviny)-lokální příčiny: **infekční pleuritidy a pneumonie! Maligní výpotek**
vzdálené příčiny: **pankreatitidy, hepatitida, subfrenický absces**, kolagenózy, vaskulitidy

→ levostranné SS 35 %, infekční pleuritidy a pneumonie 30 %, malignity 20%, PE 10%
→ rozlišení mezi **transudátem** a **exsudátem** provádíme na základě porovnání **pleurální a sérové koncentrace celkové bílk.** a **LD = Lightova kritéria**, ale toto kritérium může selhávat (např. při léčbě diuretiky), proto existují i složitější kritéria
→ většina **transudátů** je **bilat.** (kromě transudátu u jaterního selhání – častěji vpravo)
→ většina **exsudátů** je **unilat.**

dělení dle rozsahu: **malý** (25 % hemitoraxu), **střední** (25 – 50 % hemitoraxu), **velký** (nad 50 % hemitoraxu)

Tabulka 2. Rozlišení transudátů a exsudátů

Typ výpotku	Lightova kritéria*			Pomocná kritéria		
	CBV/S	LDV	LDV/S	cholV	cholV/S	albS-V
transudát	< 0,5	< 2/3 horní hranice v séru	< 0,6	< 1,55 mmol/l	< 0,3	> 12 g/l
exsudát	> 0,5	> 2/3 horní hranice v séru	> 0,6	> 1,55 mmol/l	> 0,3	< 12 g/l

pH 7,4 – 7,55 | Glc ≥ 0,6 g/l | čirý

pH 7,3 – 7,45 | Glc < 0,6 g/l | hnědavý, obláčky/krev

*k určení výpotku jako exsudátu stačí splnění jediného kritéria

u maligního výpotku je LD V/S často > 1

CB...celková bílkovina, LD...laktátdehydrogenáza, chol... cholesterol, alb...albumin, V...výpotek,

S...sérum, V/S...index, S-V...gradient

Tabulka 1. Příčiny tvorby pleurálního výpotku

Transsudáty	• zvýšený hydrostatický tlak (srdeční selhání) • snížený onkotický tlak (těžká hypalbuminémie) • snížený intrapleurální tlak (atelektáza) • transdiafragmatický přesun tekutiny (ascites) • patologická komunikace (urinotorax)
Exsudáty	• zvýšená permeabilita kapilár (pneumonie) • porušená kontinuita cév (hemotorax) • snížená lymfatická drenáž (nádorové postižení lymfatických uzlin) • patologická komunikace (pseudocysta pankreatu)

Tabulka 3. Cytologické typy u exsudátů

lymfocytární	TB pleuritis (mezotelie < 0,5 %), nádory, virové infekce
lymfomezoteliální	nádory
mezoteliální	nádory, plicní embolie
neutrofilní	pneumonie, plicní embolie, traumata, pankreatitida, perforace jícnu
eosinofilní	alergie, parazitární a virové infekce, plicní embolie, trauma, azbest
erytrocytární	nádory, plicní embolie, traumata
maligní	nádory

nádorový výpotek: charakter exsudátu, často hemoragický, někdy extrémně velký, v cytologii nádorové bb.

KO: dušnost, pleurální bolest, suchý kašel (← tyto 2 symptomy jsou výraznější u pleuritidy a méně u transsudátů)
 - příznaky základního onemocnění (otoky DKK / ↑TT atd...)
 - extrémně velké výpotky bývají **nádorové** (útlak VCI)

diagnostika (stejná): nejcitlivější je **USG!** Pokud se nejedná o jasné SS → vždy punkce
pleurální punkce + vyšetření punktátu – biochemicky (pH, LD, glukóza a leu),
mikrobiologicky (jen 50% infekčních výpotků má pozitivní kultivaci, proto je důležité biochemické vyšetření!), **cytologicky+diff.**

Terapie: a) **transudát** = hl. terapie **příčiny** + terapie **symptomů** (dušnost – **oxygenoterapie** až **morphin**) + až pokud se **nedaří odstranit příčinu** – punkce či hrudní drén
 b) **exudát** (viz výše) + u **malignit** aplikace **talku = pleurodéz** či **abrazie pleury s pleurodézou**

3. Chylothorax

= nahromadění **lymfy** v pleurální dutině

příčiny: **lymfomy, poranění** (trauma/iatrogeně) **mízních cév**

4. Hemothorax

= nahromadění **krve**

příčiny: **iatrogeně** – pleurální punkce, CŽK, transparietální biopsie plic, transbronchiální plicní biopsie,
antikoagulancia, koagulopatie
traumaticky
 u **maligních** (př. mezoteliom) výpotků

5. Fibrothorax

= lokalizované nebo difúzní **vazivové ztluštění**

příčiny: a) **následek terapeutické pleurodéz** (aplikace talku, či jiných l. (př. bleomycinu?))
 b) **stav po: empyému, hemothoraxu, polékově, expozici azbestu, kolagenóze, TBC pleuritidě**

38B Onemocnění pleury a mediastina - Nádory pleury; Mediastinální nádory a cysty; Pneumomediastinum a mediastinitis

1. Nádory pleury

- dělíme na **benigní** (velmi vzácné – př. fibrózní nádor (až extrémní rozměry), lipom, fibrom) a **maligní** (nejčastěji maligní mezoteliom) a **primární** a **sekundární (MNOHEM ČASTĚJŠÍ)**

Maligní mezoteliom pleury

= jedná se o vzácný, ale **JEDEN Z NEJMALIGNĚJŠÍCH NÁDORŮ VŮBEC!** se špatnou prognózou (obvykle cca 1 rok)

- jeho vznik souvisí většinou s **expozicí azbestu** (vzniká často až po desítkách let), dále se mohou uplatňovat **genetické příčiny** či **onkogenní viry** (SV 40)

KO: **dušnost**, lateralizovaná **pleurální bolest**, **dráždivý kašel** (= příznaky pleuritidy) + subfebrilie, únava, ↓ hm. → později bývá až krutá nesnesitelná bolest

diagnostika:

1. Anamnéza (PA – expozice azbestu – např. ve zdi (v příčkách ve zdi či ve staré izolaci ve zdi))
2. Fyzikální vyšetření – obraz pleurálního výpotku
3. RTG/CT/USG hrudníku – nález pleurálního výpotku + **nepravidelné ztlustění pleury**
→ tak jako u většiny výpotků se provede **punkce výpotku** → vyšetříme **vzhled, biochemicky, cytologicky + diff., mikrobiologicky** => maligní v. má charakter **EXSUDÁTU** + bývá **hemoragický**:

Lightova kritéria (pro odlišení transudátu od exsudátu) – exsudát: výpotek bílk/sérová bílk > 0,5
výpotek LDH/sérová LDH > 0,6

4. perkutánní biopsie pleury nebo lépe torakoskopie

terapie: základem je **ChT!**
paliativně: **RT, pleurodéza** s aplikací talku či bleomycinu intrapleurálně, **pleuroperitoneální shunt**

Sekundární nádory pleury (metastázy do pleury)

nejčastěji u: **bronchogenního ca, ca prsu, maligního lymfomu**

méně u: **ca ovaria, maligního melanomu**

KO: vychází z **maligního pleurálního výpotku (exudát + často hemoragický)** → dušnost, bolest na hrudi, kašel, slabost, únava, anorexie, ↓ hm.

→ přítomnost **maligního výpotku** (char. exudátu + hemoragie) = **ŠPATNÁ PROGNÓZA!!!**

diagnostika: stejná + pátrání po primárním tu

terapie:

1. **terapie základní malignity** → aplikací systémové ChT se u 40 % P daří bránit vzniku výpotku
2. **paliativně – pleurodéza** (s bleomycinem, talkem, TTC → chem. podráždí → sterilní zánět → srůsty → netvoří se výpotek) nebo **abraze pleury torakoskopicky**

2. Mediastinální nádory

= 90 % všech onemocnění mediastina

- v mediastinu je uloženo: srdce, velké cévy, nervové svazky, jícen, thymus, průdušnice a odstup hlavních bronchů, LU, mezenchymální tkáň, lymfatické cévy

přední: thymus

střední: srdce a velké cévy, trachea a odstupy hlavních bronchů, nn. phrenici

zadní: jícen, ductus thoracicus, nn. vagi

← ze všech těchto orgánů mohou vznikat tumory:

1. **thymom** (přední mediastinum)
2. **tu srdce**
3. **maligní lymfomy**
4. **mezenchymální tu** (sarkomy)
5. **germinální tu (včetně teratomu)**
6. **neurogenní tu** (z nn. intercostales či ganglií a paraganglií SY)

→ většinou se jedná o **maligní tu!**

- mezi **pseudotumory patří:** mediastinální cysty, zvětšené LU (sarkoidóza), nitrohruční struma (ale může v ní být adenom či ca), aneuryzma aorty, pravostranný oblouk aorty,

Klinický obraz

- se odvíjí podle umístění tumoru:

1. přední mediastinální sy – **sy HDŽ** (↑ náplň krčních žil a žil HKK, otok krku (*Stokesův límec*), časté epistaxe, cefalea/vertigo z městnání mozkových žil, cyanóza: rtů, spojivky, DÚ, kůže na obličeji, krku a HKK)

2. střední mediastinální sy - **poruchy dýchání** (dušnost, kašel, stridor, pleuritidy, nevzdušnost plic)
- **parézy nervů** (*recurrens* – chrapot; *phrenicus* – vyšší postavení bránice; *n. X* (to už je ale zadní mediastinum?) – kašel, dušnost, bradykardie (dráždění) nebo tachykardie (paréza))

3. zadní mediastinální sy – *Hornerova trias* (mióza, ptóza, enoftalmus), *sy horní hrudní apertury?* (bolest HK)
postižení zadního horního mediastina – **postižení trachey**
postižení zadního dolního mediastina – většinou bez klinického projevu

difúzní mediastinální sy = kombinace předchozích

Diagnostika

anamnéza, **RTG** a **CT**, **PET/CT**, angiografie, flebografie, kontrastní RTG jícnu, **TTE + TEE + transbronchiální sono**, MRI, ezofagoskopie, bronchoskopie, mediastinoskopie, torakoskopie

Terapie

a) Thymom – do stádia III **chirurgická**, pak **parciální resekce** (někdy s neoadjuvantní ChT) + **adjuvantní ChT** nebo **RT**

b) Seminomy – chirurgie (tam kde lze) + **RT** + adjuvantní **ChT**

c) Neseminomy – chirurgie + **ChT**

3. Mediastinitida a pneumomediastinum

Akutní mediastinitida

= závažné onemocnění nejčastěji **infekčního původu**, které vzniká po perforaci dutých orgánů mediastina:

tracheobronchiálního stromu či **jícnu** (iatrogenně, prorůstajícím tumorem, traumaticky) nebo **šířením ORL zánětů**

- obvykle se jedná o **flegmónu**, méně o **absces**

KO: náhlá **vysoká horečka**, **třesavka**, **bolest na hrudi**, **dušnost**, **dysfagie**, **odynofagie**, **otok krku**, někdy **podkožní emfyzém v oblasti krku** = **příznak pneumomediastina!**

diagnostika: RTG a CT s kontrastem

terapie: chirurgická drenáž zánětu! pneumomediastinum se nedrénuje, pouze se zajistí otvor! + širokospektrá ATB!

Chronická mediastinitida

- vzácně např. u TBC, sarkoidózy, silikózy, následky RT

39A Pneumothorax – diagnostika a terapie

Definice

PNO je označení pro přítomnost volného vzduchu v interpleurálním prostoru. To vede ke zrušení podtlaku, čímž dochází ke kolapsu plic.

Patofyziologie

v pleurální dutině je normálně podtlak, který je nezbytný pro **zachování rozepnuté plic** → při průniku vzduchu (ať už ze vnějšího prostředí nebo z DC či plic) do pleurální dutiny se **pleurální tlak vyrovnává s tlakem atmosférickým** → důsledkem je **kolaps plic směrem k hilu + akutní vazokonstrikce arterií** (v kolabované plíci), což vede k **přesměrování oběhu do zdravé plic** – zdravá plic přijímá **celý dechový objem** (na to je zapotřebí větších tlakových změn a tím i větší práce dýchacích svalů – proto se rozvíjí **dušnost**) pozn. plic nekolabuje vždy celá, záleží na vel. defektu, srůstech

Rozdělení

Podle původu vzduchu

- A) Vnitřní
- B) Vnější

Podle toho zda komunikuje

- 1. **Uzavřený** = vzduch tam vnikl jednorázově
- 2. **Otevřený** = přetrvávající komunikace → u velké komunikace (větší než otvor mezi hlasivkami) hrozí expiračně-inspirační střížný posun mezihrudí

Podle mechanického chování

- 1. **Prostý**
- 2. **Tenzní = ventilový** = vzduch je v inspiriu nasáván, ale v expiriu neodchází → vzniká přetlak → komprese kontralaterální plic + komprese VCS + posun trachey + komprese pravé síně → ↓SV → ↑TF ↓TK → srdeční zástava (ve formě PEA (Pulsless Electrical Activity))

Etiologie

- 1. **Traumatický** – **fraktura žeber, perforace hrudní stěny, poranění průdušek, poranění jícnu**
- 2. **Iatrogenní** – **CŽK, mechanická ventilace (barotrauma), hrudní punkce, trasparietální/transbronchiální biopsie, akupunktura, opich páteře**

2. Spontánní

2a) Primární spontánní PNO = u jinak zdravého jedince, typicky u vysokého **mladého muže**, někdy +RA
- často recidivuje

2b) Sekundární spontánní PNO:

- 1. **CHOPN**
- 2. **CF**
- 3. **AB**
- 4. **tumory a metastázy plic**
- 5. **sarkoidóza**
- 6. **Marfanův sy, Ehlers-Danlosův sy**
- 7. **polymyozitida, dermatomyozitida**
- 8. **aspirace cizího tělesa**
- 9. **nekrotizující pneumonie, pneumocystová pn., chemická pn.**

Klinický obraz

- závisí na typu a rozsahu, fčním stavu plic, komorbiditách, věku
- od asymptomatického po fatální průběh (tenzní PNO, oboustranný PNO)

1. **DUŠNOST**

2. **unilat. pleurální BOLEST**

3. **SUCHÝ KAŠEL**

- 4. někdy pneumomediastinum a podkožní emfyzém

Diagnostika

1. **anamnéza** – úraz, aspirace cizího tělesa (i s časovým odstupem), nemoci plic (CHOPN, CF, AB, tu), kouření, +RA
2. **fyzikální vyš.** – unilat. **neslyšné dýchání + hypersonorní až bubínkový poklep** + u levostranného oslabené srdeční ozvy + oslabené hrudní chvění
známky tenzního PNO = $\uparrow$ TF, $\downarrow$ TK, $\uparrow$ náplň krčních žil, vzácně podkožní emfyzém
3. **RTG** = linie pleury, cévní kresba ostře končící u linie pleury, zvýšená transparence hemithoraxu $\rightarrow$ nepomůže-li $\rightarrow$ CT
4. **Laboratoř:** u mladých osob (s panlobulárním plicním emfyzémem) $\rightarrow$ vyšetření hladiny **α 1-antitrypsinu**
5. Bronchoskopie – pro vyloučení perforace DC, pro určení onemocnění

Terapie

Od nejkonzervativnějších k nejradikálnějším:

1. **klidový režim + vysokoprůtokový (10 – 15 l/min) O₂** – to i u **NORMOOXEMICKÉHO P!**
2. **jednorázová jehlová aspirace vzduchu**
3. **hrudní drenáž** s pasivním/aktivním sáním + někdy **5g talku** či **Heimlichova chlopeč**
4. **torakoskopie + 5 – 10 g talku**
5. **VATS = Video Asistovaná ThorakoSkopie** s abrazí pleury či **parciální pleurektomie/bulektomie**
6. **resekce plíce (torakotomie)**

40A Poruchy dýchání ve spánku

Obecná charakteristika

- člověk stráví ve spánku přibližně 1/3 života, kvalitní spánek je nezbytný pro udržení homeostázy a pro regeneraci fyzických i duševních sil
- řada interních chorob se projevuje poruchami spánku (př. asthma kardiace při LSS) a recipročně poruchy spánku vedou ke vzniku interních onemocnění

Klasifikace poruch dýchání ve spánku

1. Syndrom spánkového apnoe-hypopnoe

- a) syndrom **obstrukčního** spánkového apnoe-hypopnoe
- b) syndrom **centrální** spánkové apnoe
 - b1) idiopatický = idiopatický
 - b2) sekundární (př. polékový, při onemocnění CNS, pobytu ve vysoké nadmořské výšce aj.)

2. Hypoventilační syndromy

= heterogenní skupina poruch charakterizovaná hypoventilací vedoucí k hyperkapnie

- a) **hypoventilace asociovaná s obezitou**
- b) hypoventilace asociovaná s **CHOPN**
- c) hypoventilace asociovaná s **PAH = Plicní Arteriální Hypertenze**
- d) hypoventilace asociovaná s **plicní fibrózou**
- e) hypoventilace asociovaná s **neurologickými onemocněními** (CMP, encefalitida, tu CNS, trauma CNS...)
- f) hypoventilace asociovaná s **chorobami hrudní stěny** = těžká kyfoskolióza
- g) idiopatická neobstrukční hypoventilace = bez výše uvedených patologií - **VZÁCNÉ**

1. Syndrom spánkového apnoe

Definice

= onemocnění charakterizované opakovanými **min. 5 za hodinu** (až 400x za noc) zástavami dechu či výraznou hypopnoí **trvajících min. 10s** (10 – 90s) během spánku, které významně ohrožují P zejména svými **KV komplikacemi**

Epidemiologie

- jedná se o poměrně časté onemocnění (postihující 4 % mužů a 2 % žen)

Rozdělení forem dle příčin

obstrukční forma – je vyvolán obstrukcí v HCD (např. ochabnutí svalstva v nasopharyngu) a je přítomno zvýšené dechové úsilí
centrální forma (vzácná) – má příčinu v CNS (idiopatická, tu, CMP, encefalitida, trauma, degenerativní onemocnění, polékové, poalkoholové, dlouhodobý pobyt ve vysoké nadmořské výšce), zvýšené dechové úsilí není přítomno
smíšený – je dán kombinací obou předchozích

RF

- nadváha, alkohol před spaním, přejezení se před spaním, kouření, hypnotika, mužské pohlaví, genetické faktory, nepravidelný spánek, anatomické abnormality DC (např. adenoidní vegetace, hypertrofické tonzily),
- typický P bude **starší obézní muž s krátkým krkem**

Patofyziologie

1. apnoická pauza vede k **přechodné hypoxémii** → hypoxie vede k **mikroprobuzení** a náhlé obnově dýchání → v okamžiku **mikroprobuzení** a v důsledku **hypoxie** dochází k **AKTIVACI SY** → přechodné ↑TF a ↑TK = chybí noční pokles TK → vznik KV komplikací
2. Při zvýšeném dechovém úsilí → zvýší se podtlak v hrudníku → zvýší se preload pro PK → zvýší se práce srdce = spotřeba O₂ → vznik KV komplikací
3. opakovaná mikroprobuzení vedou k **narušení architektiky fyziologického spánku** = krátké epizody nekvalitního REM spánku + absence hlubokého Non-REM spánku

Příznaky

1. nadměrná spavost přes den, snížená fyzická výkonnost

2. únava, insomnie
3. lapání po dechu, zástavy dechu, opakované buzení
4. chrápání
5. ranní cefalea
6. xerostomie
7. příznaky deprese, pokles libida a potence
8. později i bradypsychie = zhoršení pozornosti, neschopnost se soustředit, poruchy paměti a učení
9. později pokles fyzické výkonnosti

Komplikace

1. AH
2. ICHS
3. CMP
4. SS
5. arytmie - FiS
6. plicní hypertenze a cor pulmonale
7. sekundární polycytémie
8. metabolické: obezita, DM, dyslipidémie

Diagnostika

- by měla být provedena ve spánkové laboratoři, kde se provádí kompletní **polysomnografické vyšetření**, kde se sleduje:

1. chrápání
2. SpO₂
3. EKG, TF, TK
4. EEG
5. EMG – pohyb DKK
6. Elektrookulografie
7. Respirační pohyby hrudníku a břicha
8. vzduchové proudění při dýchání

→ výsledkem je **apnoe-hypopnoe index** = počet apnoí delších než 10s/1hod (norma je max. 4) + **počet desaturací pod 90%/1hod**

- u závažnějších stupňů onemocnění klesá saturace pod 80 % někdy až pod 60 %

Terapie

1. Úprava životosprávy – pravidelná pohybová aktivita, **redukce hmotnosti**

2. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) či BiPAP (Bifázický = vyšší tlak v inspiriu nižší v expiriu) – přístroj se vzduchotěsnou maskou **na nos** či **oronasální maskou**, který udržuje **trvalý přetlak v DC**

- tato maska je značně dyskomfortní (spolupráce P je asi 60 %)

3. terapie AH – největší účinek má atenolol?

4. Chirurgická terapie – u lehkých forem a je-li to indikované:

a) endonazální chirurgie – odstranění zbytnělé tkáně (u dětí odstranění zbytnělé adenoidní vegetace + někdy i tonzilektomie)

b) UPPP = uvulopalatopharyngoplastika – odstraní se dorzální část měkkého patra a tonzily a patrové oblouky se sešijí k sobě

- existují i modifikace s využitím laseru

- vzácnou komplikací je dysfunkce velofaryngeálního uzávěru

b) radiofrekvenční termoterapie – např. pro zmenšení kořene jazyka

Hyperventilační sy

= heterogenní skupina poruch, společným znakem je hypoventilace vedoucí k hyperkapnie

nejčastější je: hypoventilace asociovaná s obezitou (Pickwickův sy) ← v 90 % je to spjato se sy spánk. apnoe

- tady nejde o to, že by byly apnoické pauzy, ale prostě je tu trvale snížená hypoventilace ve spánku vedoucí jak k prolongované hypoxemii, tak k hyperkapnie

- je to oproti sy spánkového apnoe mnohem **vzácnější**

- patofyziologicky: hypoventilace vede k nedostatečným změnám tlaku v hrudníku → to vede ke kolapsu malých dých. cest → to vede k ventilačně-perfuzní nerovnováze → důsledky podobné (více asi i ta PH a PSS)
- dg. obdobné
- T: hl. redukce hm. až chir. terapie obezity, u osob s neuromuskulárními poruchami třeba i stimulace bránice (diafragmatický pacemaker), CPAP, DDOT, teofylin

41A Terapie respiračního selhání

Definice

= stav, kdy respirační ústrojí není schopno zajistit **dostatečnou výměnu dýchacích plynů**

- hlavním kritériem RI jsou **hodnoty krevních plynů v arteriální krvi**:

RI je **VŽDY spjata s hypoxemií** (protože CO₂ prostupuje přes A-K membránu mnohem snáze než-li O₂) **PaO₂ pod 8kPa (60 mmHg)** a může být provázena **hypo-**, **normo-** i **hyperkapnií dle Česky: pCO₂ nad 6,5kPa (49 mmHg)**

normální PaO₂: **9,9–14,4 kPa** (cca 100 mmHg) (kritický je pokles pod 6,7kPa)

normální pCO₂: **5,3±0,5 kPa**

Etiologie

akutní příčiny: **ARDS!**, PNO, těžká pneumonie, masivní PE, aspirace cizího tělesa, exacerbace AB,

chronické příčiny: CHOPN, těžké AB, intersticiální plicní procesy – všechny 3 až u nejzávažnějších stádií

mimoplicní příčiny: neurologická onemocnění a traumata postihující dechové centrum, polékový útlum dech. centra (barbituráty, opiáty), Neuromuskulární poruchy: MG, ALS, Polio, anémie, vaskulitidy

- hlavním mechanismem RI je **ventilačně-perfuzní nerovnováha**

Akutní postižení plic (ALI): PaO₂/FiO₂ pod 300 mmHg

ARDS: PaO₂/FiO₂ pod 200 mmHg

Etiologie ARDS

Plicní

1. Pneumonie

2. Trauma plic

3. Aspirace, inhalace toxinů, tonutí

4. Transplantace plic

5. UPV navozené trauma (100 % O₂, barotrauma)

Systémové příčiny

1. **SEPSE (nejčastější příčina ARDS)**

2. **Těžké trauma a polytrauma**

3. **Akutní pankreatitida**

4. **Šok, DIC**

5. GvHD, TRALI sy, polékově, drogy

Berlínská kritéria ARDS – všechny 4 musí být splněny!

mnemotechnická pomůcka „ARDS“: Abnormal X-Ray, Respiratory failure < 1 week, Decreased PaO₂/FiO₂, Should exclude SS či hypervolémii

1. **Akutní nástup = do 1 týdne od uplatnění dané příčiny**

2. **Bilaterální opacity mléčného skla na RTG či CT**

3. **PaO₂/FiO₂ pod 300 mmHg**

4. **Vyloučíme SS či Hypervolémii jako příčinu RI → CAVE!** V praxi není vždy snadné odlišit, ARDS je tím často provázeno

Klasifikace

1. **Latentní RI** = pokles PaO₂ pouze při zátěži

2. **RI I. typu (hypoxemická)** = pokles PaO₂ v klidu + **normokapnie** nebo **hypokapnie** (při hyperventilaci) – může provázet RAI

3. **RI II. typu (hypoxemicko-hyperkapnická) (globální):** hypoxémie + hyperkapnie

4. **Kompenzovaná globální RI** = RAc je kompenzovaná (tzn. pH normální, ↑BE a ↑HCO₃⁻)

5. **Dekompenzovaná globální RI** = RAc není kompenzována (tzn. pH snižené, hromadění laktátu)

- je tedy ještě výraznější hypoxémie a hyperkapnie

Klinický obraz

hyperventilace (tachypnoe), tachykardie, hypertenze, příznaky aktivace SY: úzkost, studená bledá opocená kůže

- při progresi → poruchy vědomí až kóma, křeče, hypotenze, bradykardie

- cyanóza (hl. u P s polycytémií)

pozor KO nemusí odpovídat závažnosti RI

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření, RTG/CT, EKG, ECHO, D-dimery, NT-proBNP, troponin, CT-angio, neurologické vyšetření

vyšetření parciálních tlaků krevních plynů (z arteriální krve) + vyšetření ABR + oxymetr

Terapie RI

má 3 základní složky: 1. **Terapie PŘÍČINY** a orgánového selhání
2. **Terapie HYPOXÉMIE** a hemodynamické nestability
3. **Úprava ABR**, bilance tekutin a iontových dysbalancí

Postup pro praxi u P s akutním respiračním selháním – např. cyanotický P s SpO_2 85 %:

1. ABCD protokol

2. **Poskytneme respirační podporu** na míru dle závažnosti a možné příčiny

3. **Vyloučíme** či **potvrdíme** + **odstraníme** *Akutní Reverzibilní Příčiny Respiračního Selhání*:

- a) Tenzní PNO → urgentně hrudní drenáž
- b) Aspirace cizího tělesa → úder mezi lopatky → Heimlichův manévr → akutní bronchoskopie
- c) Anafylaktický šok → adrenalin i.m., tekutinová resuscitace, hydrocortizon i.v., bisulepin i.v., bronchodilatancia nebulizačně
- d) Status Asthmaticus → hydrocortizon i.v., Syntophyllin i.v., MgSO_4 i.v., salbutamol (SABA) + ipratropium (SAMA)
- e) Předávkování opiáty → naloxon
- aj.

4. **Zaměříme klinické vyšetření na možnou příčinu**

5. **Provedeme iniciální diagnostiku:** Astrup + KO+diff. + Biochemie (CRP, prokalcitonin, ionty, JT, renálky, lipáza, amyláza, koagulace atd.) + EKG + Point of Care USG = Bed-side USG jako nástroj rozšířeného fyzikálního vyš. + RTG S+P

+ **klasifikujeme** na RI I. typu či RI II. typu

6. **Zahájíme terapii příčiny**

1. Terapie příčiny

Nejčastější příčina ARDS je sepsa → **ATB** Pneumonie → **ATB** Šok → **Infuze** Trauma → **OP**
Masivní PE (High-Risk PE) → **Clexane** bolus + **altepláza!** → je-li KI → **embolektomie** (chirurgicky či endovaskulárně)

2. Terapie hypoxémie

Principy

Hypoxémii zlepšíme: $\uparrow \text{FiO}_2$ a $\uparrow \text{PEEP}$ (která zlepšuje výměnu krevních plynů)

Hyperkapnii zlepšíme: $\uparrow \text{MV}$ (minutové ventilace) = $\uparrow \text{RR}$ (Respiratory Rate) a $\uparrow \text{V}_T$ (Dechového objemu)

Lung-protective ventilation = je to princip, který se snaží minimalizovat riziko **ventilací-indukované poškození plic**

- a) $\downarrow \text{V}_T$ (6 – 8 ml/kg) = prevence distenze alveolů
- b) $\downarrow$ **Peak inspiratory pressure** a $\downarrow$ **Plató preasure** (P_{IP} max. 35 – 40 mmH_2O , $\text{P}_{\text{plat.}}$ max. 30 mmHg) = prevence barotraumatů
- c) **dostatečný, ale ne příliš velký PEEP** (PEEP normálně cca 5 cmH_2O , u P-L plicních zkratů vyšší)
- d) u ARDS (někdy?) necháváme **permisivní hyperkapnii** – tzn. že akceptujeme určitou hyperkapnii s cílem redukovat riziko ventilací-indukované poškození plic – jinými slovy, bychom dokázali z toho P na UPV vyventilovat „všechn“ ten CO_2 , ale pouze za vysokého RR, $\text{V}_T \leftarrow$ tedy jen za cenu vysokých tlaků
- e) **dlouhodobě vysoká FiO_2 je toxická**

Od nejméně intenzivní po nejintenzivnější

1. Oxygenoterapie

2. **High-Flow Nasal Cannula** (Vysokoprůtoková nosní kanyla) – dokáže vyvinout **průtok až 60 l/min**

3. **Neinvazivní ventilační podpora** = CPAP či BiPAP – P si nejčastěji sám dýchá (P si určuje RR) a přístroj mu pomáhá jednak dosáhnout **vyšších inspiračních tlaků** (vyšších peakových tlaků) + **udrží mu PEEP**, aby mu nekolabovaly alv.

4. **Invazivní ventilační podpora** = laryngeální maska, intubace, tracheostomie – Za P dýchá přístroj, takže P nespotřebává energii na činnost dýchacích svalů (a nezvyšuje si tak CO_2 a laktát)

Polohování P

- zlepší oxygenaci až u 80 % P (v polosedě? Pronační poloha?)

Inhalace NO

= záchranná léčba u P s refrakterní hypoxémií (nechápu)

Bilance tekutin a infuze

Co nejmenší množství tekutin k udržení perfuze + furosemid + albumin = režim „suché plíce“

Terapie hypoxemické RI (RI I. typu)

1. Oxygenoterapie

- indikace:** při $\text{SpO}_2 < 95 \%$
způsob: Kyslíkové brýle (FiO_2 do 0,35) – obličejová maska (FiO_2 do 0,5) – Venturiho maska (FiO_2 až 0,98)
cíl: $\text{SpO}_2 > 90 \%$ a PaO_2 nad 8 kPa
rizika: Při dlouhodobé léčbě O_2 s průtokem $> 2 \text{ l/min}$ je nebezpečí **↑ PaCO_2 a intoxikace s poruchou vědomí** (zmatenost, dezorientace, spavost, bezvědomí, zástava dýchání) ← **proto pravidelná kontrola Astrupa!**

2. High-flow nasal cannula

- indikace:** u P s těžší hypoxémií a vyššími nároky na dodávku O_2 (např. P s těžkým Covidem, plicním edémem)
způsob: speciální nosní kanyla

i u hypoxické RI lze využít CPAP či BiPAP

DDOT = Dlouhodobá domácí oxygenoterapie

- cíl:** omezení rozvoje **plicní hypertenze** (hypoxemie totiž dělá v plicích vazokonstrikci (v mozku vazodilataci)) a **polyglobulie** → ↑ kvalita života, ↓ morbiditu a mortalitu
indikace: jsou na to přesná **indikační kritéria** (PaO_2 pod 7,3 kPa nebo PaO_2 7,3 – 8,0 kPa + 1 další kritérium (hypertrofie PK/ polyglobulie/desaturace ve spánku/desaturace při zátěži)
CHOPN (dle studií prodlužuje život), těžká obezita, idiopatická PAH, těžká kyfoscólióza, myopatie, neuropatie

KI: Kouření! ← hrozí exploze! :')

Terapie hyperkapnické RI (RI II. typu)

Co si myslím: Hyperkapnii jinak než zvýšením Minutové ventilace nevyřešíme a tu můžeme zvýšit buď ↑ RR či ↑ V_T (čili pokud P není schopen to hyperventilací vykompenzovat (resp. ta hyperventilace ho hrozně unavuje a spotřebovává mu O_2 a energii, což vede k produkci CO_2), tak to za něj musí udělat přístroj.

3. Neinvazivní ventilační podpora

~~CPAP = Continual Positive Alveolar Pressure~~ ← indikován max. u RI I. typu (protože u CPAPu není inspirační přetlak, který nám pomůže vyventilovat více CO_2 z pacienta. Mám tu jenom PEEP, ten zlepšuje jen PaO_2)

BiPAP = Bifázický Positive Alveolar Pressure

- výhody:** ↓ dechovou práci, ↑ výměnu krevních plynů, PEEP (zabraňuje kolapsu plic), lepší komunikace a výživa, ↓ riziko nozokomiální pneumonie (než v případě invazivní UPV)

- indikace:** hyperkapnie **PaCO_2 6,5 – 8,0 kPa; acidóza pH 7,35 – 7,30**
 $\text{RR} > 25/\text{min}$
střední až těžká dušnost se zapojením pomocných dých. svalů

KI: zástava dechu, poruchy vědomí, hemodynamická nestabilita, riziko aspirace, popáleniny/poranění v obličeji, nespolupracující nemocný

4. Invazivní UPV

- Indikace:** **$\text{PaCO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$**
 $\text{pH} < 7,25$
 $\text{RR} > 35/\text{min}$
vždy je-li KI neinvazivní ventilace vyčerpání P, únava dechových svalů

Další terapie RI

- farmakoterapie (př. LAMA, LABA, mukolytika, antitusika)
- fyzioterapie

- léčba komorbidit
- OP včetně transplantace plic

56. Záněty dolních dýchacích cest (laryngitida, tracheitida, bronchitida, bronchiolitida) a bronchiektázie

1. Záněty laryngu

Nestenotizující:

- **laryngitis catarrhalis acuta**
 - poměrně časté onemocnění dětského věku vyskytující se i u dospělých
 - součást katarů HCD (začne to rýmou – poté bolest v krku – 2. až 3. den chrapot) → laryngotracheitida, laryngobronchitida
 - virové etiologie (adenoviry, myxoviry, influenza, parainfluenza, morbilli) + zřídka s bakteriální superinfekcí (Str. pyogenes a pneumoniae, Hemofilus inf.)
 - RF – suchá sliznice, alkohol, kouření, prochladnutí
 - KO – suchost v krku, pálení, chrapot, škrábání v krku, nucení ke kašli, suchý kašel, celkové příznaky zpravidla chybí
 - **laryngoskopie** – zarudnutí a prosáknutí sliznice, zejména na hlasivkách, ulpívání hlenu
 - léčba – sympt. tekutiny, hlasový klid, zvlhčování vzduchu, zákaz kouření, NSAID, antitusika, (mukolytika)

Sufokující záněty hrtanu:

- **laryngitis acuta subglottica**
 - téměř výhradně u **dětí mezi 1. – 3. rokem** (od 3 měsíců do 5 let)
 - virová etiologie (adenoviry, influenza, parainfluenza, RSV, ECHO viry)
 - **dochází k otoku řídkého subglotického vaziva**
 - **KO:** - náhlý nástup, obvykle večer nebo **v noci** – dítě se probudí s těmito příznaky:
neproduktivní štěkavý kašel, inspirační stridor, dysfonie, na rozdíl od epiglottitidy dítě polyká a pije
 - **Dg.:** laryngoskopie by odhalila subglotický otok, který zřetelně zúžuje lumen DC, ale epiglottis oteklá není!
pro hodnocení tíže, lze využít **Downsova kritéria** (auskultace, stridor, kašel, zatahování a cyanóza se hodnotí za 1 až 2 body => 2b hospitalizace, 4b JIP, 7b intubace)
 - léčba – chladný vzduch, inhalace adrenalinu, **kortikoidy (per rectum, i.m., i.v.)**, antihistaminika
- **laryngitis acuta epiglottitis** – Hemofilus, strept. pneumoniae ... už vzácně díky očkování proti H. inf.
 - perakutní otok hrtanu s extrémním otokem epiglottis → uzavření additus laryngis = vchod do hrtanu
 - pacient je bledý, hypoxický, hledá si úlevovou polohu – vsedě, mírný předklon, z úst mu vytékají sliny, které nemohou odtékat valem podél epiglottis, febrilie, inspirační stridor, pro velmi silnou bolest dítě nekašle
 - laryngoskopie - epiglottis je vidět zpravidla i bez zrcátka po stlačení jazyka – je zarudlá a zduřelá
 - odynofagie, dyspnoe, stáza slin, febrilie → později inspirační stridor a to už je pozdě → tracheostomie
 - léčba – **RYCHLE** → **1. kortikoidy, ATB i.v.** (aminopeniciliny, cef.), intubace, tracheostomie

2. Akutní tracheobronchitida

= akutní infekční onemocnění postihující **velké a střední bronchy** (bronchitida) + někdy i **tracheu**, může probíhat samostatně nebo může být součástí onemocnění plicního parenchymu

- nejčastěji nasedá na **infekci HCD** (na rhinitidu, nazofaryngitidu či laryngitidu)

- jedná se o **NEJČASTĚJŠÍ infekci DCD**

- nejčastěji v **chladných měsících**

Etiologie

u dětí v **80 % virová**, u dospělých v **50 % virová**, vzácně po **inhalaci toxických (iritačních) l.** (chlor, kys., louhy...)

→ prakticky všechny respirační viry: *Rhinovirus*, *Adenovirus*, *Influenza virus A B*, *Parainfluenzavirus*, u dětí hl. *RSV*

→ bakteriální agens: *Mycoplasma*, *Chlamydophila*, *Haemophilus*, *Str. pneumoniae*, *Moraxella*, *St. Au*, *Klebsiella pn.*

KO

1. většinou předchází katar HCD (rýma, zánět nosohltanu) a začíná **bolestí (škrábáním) v krku** a **celkovou únavou**

2. později **dysfonie** a **suchý dráždivý kašel**, který pak přechází v **produktivní** s expektorací sklovitého bílého sputa

3. zpravidla max. **subfebrilie**

4. **expirační dušnost** se **spastickými fenomény – vrzoty (v inspiriu i expiriu) + chropy**, cyanóza nebývá, SpO2 nad 90 %

5. tracheitida se projevuje **pálivou bolestí za sternem**

6. vzácněji hemoptýza, dušnost, stridor

→ potíže by měly odeznít **do týdne**, přetrvávají-li déle než 3 týdny jde většinou o **subakutní postinfekční kašel**, přetrvávají-li déle jak 8 týdnů jedná se o **sy chronického kašle** (nutno vyloučit AB, CHOPN, GERD, tu, chron. sinusitis)

Diagnostika

- anamnéza (předchozí katar HCD), fyzikální vyšetření (normální nebo suché (vrzoty/pískoty) i vlhké chrůpky)
- jen při produktivním kašli **Mikrobiologické vyšetření sputa** + lze vyšetřovat sérologicky Ab proti respiračním virům
- **RTG hrudníku** vždy trvají-li potíže **déle než 3 týdny** nebo **při hemoptýze, stridoru, zhoršující se dušnosti** (je ale bez patologických změn)
- u přetrvávajících potíží **bronchoskopie**

Léčba

- většinou stačí symptomatická: **antipyretika, inhalace, klidový režim, antitusika/mukolytika a expektorancia, bronchodilatancia = β_2 -sympatomimetika**

ATB až při **přetrvávání hnisavého sputa, recidivě potíží a při průkazu bakteriálních agens** → **aminopeniciliny/cefalosporiny 2. gen., makrolidy/TTC, cotrimoxazol**

3. Bronchiolitidy

= zánětlivá onemocnění **mebranózních** a/nebo **respiračních bronchiolů** (ale vlastní plicní parenchym – aciny a interstitium není postiženo – mění se však při obliteraci těch bronchiolů → co je acinus **viz obr. dole!**)

- mohou být **primární** nebo **sekundární** a **akutní** (typické pro děti) nebo **chronické**
- klinická **definice** je **obtížná**, protože příznaky jsou **nespecifické**, definitivní dg. můžeme stanovit pouze **histologicky**

Etiologie

NEJČASTĚJŠÍ je akutní bronchiolitida u dětí do 3 let (nebo po reaktivaci ve stáří): **RS virus**, méně **Adenoviry, Rhinoviry, CMV, Influenza, parainfluenza aj.** → je to **těžké** onemocnění vedoucí až ke **generalizované obstrukci DCD** (difúzním édemem bronchiolů) → s **globální respirační insuficiencí**

U dospělých dále:

méně **bakteriální agens**: *Mycoplasma, Haemophilus, St. Au*
bronchiolitida u **CHOPN**

toxické inhalační l. – **chlor, kouř, amoniak, uhelný prach a křemík, spreje** atd...

polékové bronchiolitidy – **sulfonamidy, penicilamin, busulfan, léčba zlatem**

chronická potransplantační bronchiolitida = u 50 % P po 5 letech od transplantace plic, bronchiolitida u kolagenóz

Komplikace: jednostranný emfyzém, bronchiektázie

- je několik histopatologických typů (viz Česka str. 535)

Klinický obraz JE NESPECIFICKÝ (proto je tato nosologická jednotka často mylně interpretována)

- dráždivý / někdy produktivní **kašel** + ponáhlová **dušnost** (při těžším průběhu až do **respirační insuf. s cyanózou!**)

Diagnostika

- jednoznačnou dg. jen na základě transbronchiální/videoasistované torakoskopické **plicní biopsie**; jinak anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř (krevní plyny), RTG (necharakteristický), **HRCT (charakteristický)**, spirometrie (někdy obstrukční porucha, u jiných typů zase restriktivní porucha), BAL

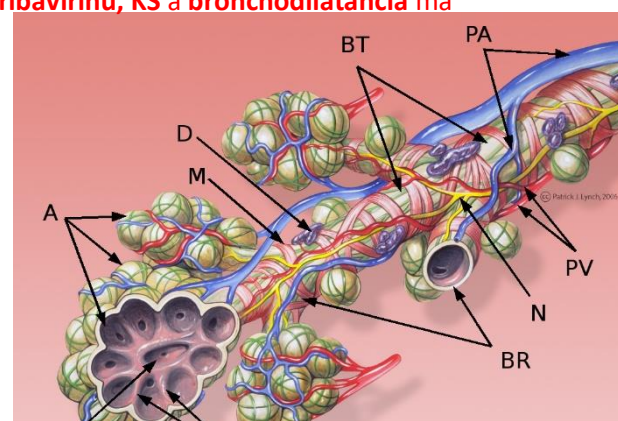
Léčba

a) akutní bronchiolitida u dětí: **oxygenoterapie, rehydratace**, podávání **ribavirinu, KS a bronchodilatancia má sporný efekt (kontroverzní)**

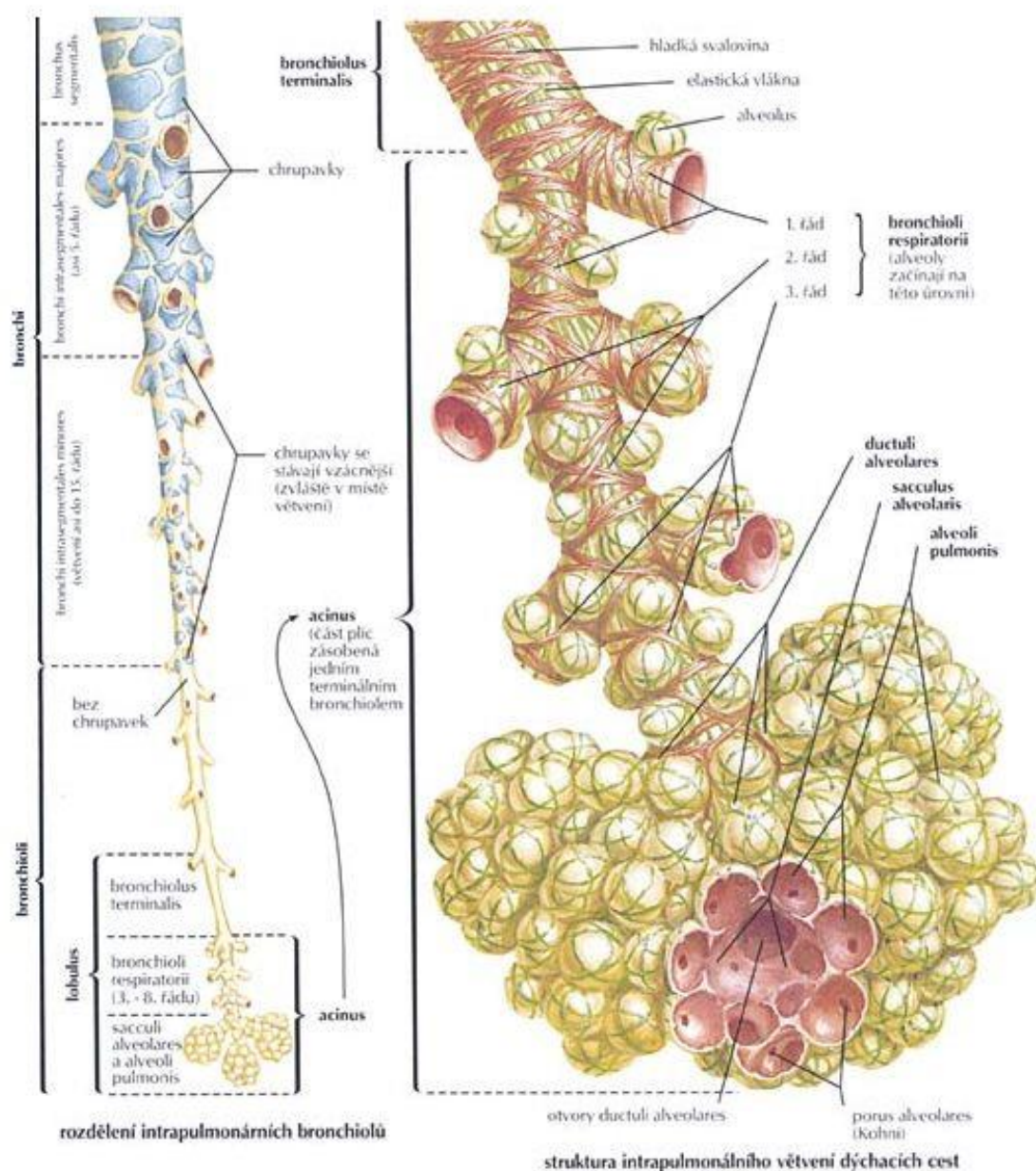
b) bronchiolitida v rámci transplantace: **zvýšení imunosuprese**

c) u dospělých: **KS, azitromycin**

obr. A - Alveoli AS - Septum alveolare, BT - Bronchus terminalis, BR - Bronchus respiratorius
D - Mukózní buňka DA - Ductus alveolaris M - Sval N - Nerv PA - Arterie PV - Věna



30. Sklípkový strom – arbor alveolaris



Porovnání akutní bronchitidy s akutní bronchiolitidou

Příznak	Bronchitis acuta	Bronchiolitis acuta
Věk	kdykoli v dětství	kojenci a mladší batolata
Výskyt	jaro, podzim	zima
Etiologie	adenoviry, viry influenzy a parainfluenzy, chlamydie, mykoplazmata	RSV (většinou), zbytek jako u bronchitis
Dyspnoe	expirační	smíšená
Tachypnoe	vzácně	vždy
Saturace kyslíkem	nad 90 %	vždy pod 90 %
Cyanóza	vzácně	vždy
Dominující poslechový nález	expirační	inspirační
ABR	hypoxémie	hypoxémie a hyperkapnie
Klinická odpověď na steroidy a β_2 -mimetika	dobrá až výborná	minimální nebo žádná

← Z DĚTSKÉHO!

4. Bronchiektázie viz ot. č. 47.

43B Transplantace plic

Obecná charakteristika

Transplantace plic je **náročný chirurgický výkon**, který představuje **poslední terapeutickou možnost některých** zpravidla chronicky probíhajících **plicních a srdečních onemocnění**

- provádí se jako **jednostranná, oboustranná** nebo **kombinovaná transplantace plic a srdce**
- výkon má své přísné **indikace i KI**
- pro úspěch transplantace je důležitá: **správná indikace, načasování, předtransplantační příprava P a doživotní imunosuprese** s prevencí oportunních infekcí
- 5 leté přežití je cca 50 %

Indikace (u každé choroby jsou indikační kritéria (např. dle spirometrie, Astrupa, NYHA, kliniky):

a) indikace **unilaterální** transplantace

Fibrotizující plicní procesy:

- 1. (IPF) Idiopatická plicní fibróza**
- 2. (EAA) Exogenní alergická alveolitida**
- 3. Pneumokoniózy**
- 4. Sarkoidóza**
- 5. Lymfangioleiomyomatóza**
- 6. Polékové poškození plic** (př. metotrexátová plíce?)
- 7. Systémová onemocnění** (nejsou-li postiženy jiné životně důležité orgány)
- 8. Toxické poškození plic**
- 9. Retransplantace po chronické rejekci plic**

→ u fibrotizujících procesů jsou indikačními kritérii např. tyto poklesy plicních fcí:

pokles TLC pod 50 %

pokles VC pod 50 %

pokles TL_{CO} (transfer faktoru) pod 30 %

pokles PaO₂ pod 6 kPa

7. CHOPN bez významného emfyzému

→ nověji se i u těchto P provádí bilaterální transplantace (u CHOPN, IPF, lymfangioleiomyomatózy)

b) indikace **bilaterální** transplantace:

1. CF

2. Bronchiektázie

3. Lymfangioleiomyomatóza a plicní histiocytóza z Langerhansových buněk

4. CHOPN s převahou emfyzému a emfyzém z jiných příčin (deficit α1-antitrypsinu) – při TLC nad 150 %

5. PAH (NYHA III – IV navzdory 3M léčbě prostanoidy)

Kontraindikace

- kontraindikací je mnoho např:
1. maligní onemocnění v posledních 5 letech
 2. neléčitelné selhání jiného životně důležitého orgánu, nelze-li kombinovaná transplantace (př. selhání srdce, jater, ledvin, mozku)
 3. extrémní kachexie nebo obezita s BMI nad 35
 4. kouření (min. 0,5 roční abstinence) (kotinin v moči = metabolit nikotinu) a alkoholismus
 5. infekce, AIM aj. závažné choroby v době transplantace
 6. DM s orgánovými komplikacemi
 7. psychosociální nestabilita – pohovor s psychologem je součástí předtransplantačního protokolu
 8. Aktivní TBC

Předtransplantační příprava

vyšetření: **KVS** (EKG, TTE, pravostranná katetrizace (u PH), USG karotid, DKK → při susp. nálezu i CT-angio **plic** (spirometrie, Astrup, perfuzní scintigrafie (nutnost znát stranový podíl plic na perfuzi) CT aj.) **ledviny** (renální fce, moč na biochemii, sediment, kultivaci, USG ledvin) **onko screening**

infekce (CMV, EBV, HSV, VZV, syfilis, toxoplazma atd...; u CF PCR na Burkholderii, QuantiFERon (latentní TBC nevadí, ale nesmí být aktivní TBC infekce), kultivace moči

IMUNOLOGICKÉ (HLA, Krevní sk., panel reaktivních Ab)

- **denzitometrie**, RTG Th + Ls páteře, osteologické (vyšší riziko osteoporózy u KS, možná kontraindikace)

- 6m test chůze, psychologické vyšetření, fyzioterapeutický nácvik...

očkování: HAV, HBV, pneumokok, chřipka, Haemophilus infl., Herpes Zoster, Meningokok sk. B, Klíšťová encefalitida

- musí být shoda v **krevní sk., velikosti plíce** mezi dárce a příjemcem (alespoň přibližná)

Komplikace

a) časné – krvácení, edém plic, PNO, plicní infekce (která je již před transplantací přítomna v darované plíci – vzniká až u 80 % P), hyperakutní rejekce (raritní, protože se provádí předstransplantační vyš. na anti-HLA Ab)

b) pozdní – akutní rejekce (v 1. roce – dušnost, kašel, horečky, hemoptýza, pokles saturace) a **chronická rejekce** (se projevuje jako obstrukční bronchiolitida = ucpávání malých průdušek vazivem)

→ vyšetření: spirometrie + RTG/CT + biopsie plic

→ terapie: vysokodávkované KS → imunosupresiva

c) oportunní infekce (často **CMV!**), **nádory** ← kvůli imunosupresi

58. FUNKČNÍ A ZÁTĚŽOVÁ VYŠETŘENÍ V PNEUMOLOGII

Funkční vyšetření plic umožňuje kvantitativní a kvalitativní posouzení jednotlivých plicních funkcí. Informuje nás o tom, jestli plíce plní své základní funkce, zda nejsou postiženy nějakým patologickým procesem a jak velké jsou jejich funkční rezervy.

- základní vyšetření plicní funkce - spirometrie a bronchodilatační test
- vyšetření alergického zánětu v průduškách - testem stanovení hodnoty NO ve vydechovaném vzduchu
- specializované funkční plicní testy - zátěžový test během a metacholinem
- změření celkové plicní kapacity a residuálního plicního objemu

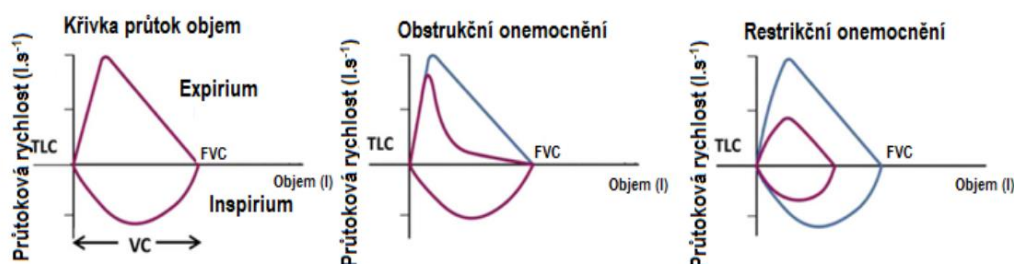
Spirometrie:

Spirometrie je dynamický funkční test měřící objem vzduchu, který vyšetřovaný vdechuje a vydechuje v závislosti na čase. Patří k základním vyšetřovacím metodám v alergologii a pneumologii. Je to jednoduché neinvazivní vyšetření. Pacient podle pokynů vdechuje a vydechuje přes jednorázový náustek s filtrem do spirometru, který snímá a zobrazí hodnoty plicních objemů a průchodnosti průdušek. Slouží tedy pro odlišení obstrukční a restrikčních plicních chorob. Výsledek testu přispívá ke stanovení diagnózy plicního onemocnění a k sledování plicní funkce u pacientů, kteří již jsou pro pneumologické onemocnění léčeni. Jedná se ale pouze o orientační vyšetření, při nález patologických hodnot je nutné podrobnější funkční vyšetření.

Výsledné parametry dělíme na dynamické (objemy vzduchu, které může pacient nadechnout a vydechnout při usilovném dýchání – FEV₁, PEF, MV, MMV) a statické (objemy vzduchu, které může pacient nadechnout a vydechnout v klidu – VC, VT, IRV, ERV). Spirometrií nelze změřit reziduální objem plic (objem vzduchu zůstávající v plicích i po maximálním výdechovém úsilí) a mrtvý objem (objem vzduchu, který se neúčastní výměny plynů).

Mezi spirometrické vyšetření patří také vyšetření křivky průtok-objem. Toto vyšetření je indikováno u všech pacientů s podezřením na plicní onemocnění. Umožňuje při snížení výdechových průtoků na konci výdechu (MEF 25, MEF 50) stanovit diagnózu počínající obstrukce v periferních dýchacích cestách, podává i informaci o poruchách plicní elasticity.

zkratka	parametr
DF	dechová frekvence klidová – počet dechů za 1 min
ERV	expirační rezervní objem – množství vzduchu, které je možné vydechnout po normálním výdechu (z úrovně FRC)
EVC	vitální kapacita výdechu
FEF	usilovné výdechové průtoky na různých úrovních již vydechnuté FVC (FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅) a vztahy jsou k expirovanému objemu (dle ATS) (graf 1)
FET	čas trvání usilovného výdechu FEF
FEV ₁	objem vzduchu vydechnutý s největším úsilím za 1. sekundu po maximálním nádechu standardní odchylka při opakovaných měřeních je od 60 do 270 ml, průměrně 183 ml
FEV ₁ % SVC (VC _{max})	FEV ₁ % FVC vyjadřuje poměr FEV ₁ k nejvyšší dosažené hodnotě VC _{max} (SVC) či FVC v procentech
FVC	usilovná vitální kapacita – maximální objem vzduchu, který lze po maximálním nádechu prudce vydechnout při maximálním usilovném výdechu
IVC	vitální kapacita nádechu
IRV	inspirační rezervní objem – množství vzduchu, které je možné nadechnout po normálním klidném nádechu
MEF	maximální výdechové průtoky na různých úrovních FVC, kterou je ještě třeba vydechnout, nejčastěji se určují průtoky na 75 %, 50 %, 25 % FVC (MEF ₇₅ , MEF ₅₀ , MEF ₂₅) a vztahy jsou k inspirovanému objemu (dle ECSC – European Coal and Steel Community)
MV	minutová ventilace – součet dechových objemů při klidném dýchání za 1 min
MVV	maximální usilovná ventilace, maximální objem vzduchu, který může být proventilován plicemi za 1 min při maximálním úsilí (obvykle se vyšetřuje během 12 s)
PEF	vrcholový výdechový průtok – nejvyšší průtok na vrcholu usilovného výdechu měřený za 0,1 s, vysoce závislý na úsilí
PEF	vrcholový výdechový průtok – nejvyšší průtok na vrcholu usilovného výdechu měřený za 0,1 s, vysoce závislý na úsilí
(S)VC	vitální kapacita – maximální objem vzduchu, který lze po maximálním nádechu vydechnout (VC _{exp} , EVC) nebo po maximálním výdechu nadechnout (VC _{insp} , IVC) při pomalém, neusilovném manévru (schéma 2)
Vt	dechový objem – objem vzduchu vdechnutý nebo vydechnutý jedním normálním vdechem nebo výdechem



Bronchoprovokační test během:

Test je základním a jednoduchým vyšetřením k určení dráždivosti (hyperreaktivitu) průdušek a jejich reakci na nespecifický podnět - zátěž 6ti minutovým během, který může vést k jejich zúžení. Výsledek testu může vést k určení diagnózy (astma bronchiale), nebo úpravě stávající léčby (zvýšení nebo vysazení). Indikací k tomuto vyšetření je podezření na onemocnění průdušek, dlouhotrvající až chronický kašel, neobjasněné dechové obtíže, ponáhavý kašel nebo pocit dechové tísně. Vyšetření je indikováno také u léčených pacientů pro astma bronchiale před úpravou, snížením, ponecháním nebo vysazením antiastmatické léčby.

Účelem výkonu je měření ventilačních plicních parametrů spirometrií v klidu a posléze po zátěži 6ti minutovým během na běžícím pásu. Měření spirometrie po běhu probíhá v určených časových intervalech. Pokud se plicní funkce zhorší, objeví se kašel, dechové obtíže, pocit svírání na hrudi, bude podán úlevový lék, který rozšiřuje dýchací cesty a upraví jejich sníženou průchodnost k úvodním hodnotám.

Bronchoprovokační test metacholinem:

Metacholin je látka, která má za úkol vyprovokovat průdušky ke stažení, ke kterému dochází u jedinců, kteří jsou náchylní ke vzniku průduškového astmatu, nebo jiného zánětlivého onemocnění průdušek. Test probíhá tak, že nejprve vyšetříme ventilační parametry spirometrií v klidu, následně opakovaně po inhalacích určitého množství metacholinu. Důvodem testu je podezření na onemocnění průdušek, dlouhotrvající až chronický kašel, neobjasněné dechové obtíže, ponámačivý kašel nebo pocit dechové tísně. Test provádíme i u pacientů, kteří jsou již pro průduškové onemocnění léčeni a cílem je podle výsledku upravit léčbu (vysadit, snížit, zvýšit). Smyslem testu je určit přítomnost a stupeň dráždivosti (reaktivity) průdušek. Na konci bronchoprovokačního testu je podán úlevový lék, který rozšiřuje průdušky (brondochilatans).

Bronchodilatační test:

Bronchodilatační test provádíme u pacientů s podezřením na astma a u všech, u kterých byla zjištěna při klidové spirometrii snížená průchodnost průdušek. Těmto pacientům je podán inhalační cestou lék, který rozšiřuje průdušky (bronchodilatans), po 30 minutách je opět provedena spirometrie a obě křivky jsou porovnány. Pokud dojde k významnému zlepšení plicní funkce, je test pozitivní. Tento test je signifikantní pro astma bronchiale.

Změření celkové plicní kapacity a reziduálního plicního objemu:

I po maximálním výdechu zůstává v plicích vzduch, který nazýváme reziduální plicní objem. Tento objem přímo měřit neumíme, je nutné ho vypočítat, tedy změřit nepřímo. Přímo změříme objem vzduchu, který pacient po maximálním nádechu úplně (maximálně) vydechne. Tento objem se nazývá vitální kapacita plic. Součtem reziduálního plicního objemu a vitální kapacity plic získáme celkovou plicní kapacitu. Toto měření se provádí jednoduchou dlučnou metodou směsí vzduchu s určenou koncentrací helia. Pacient vdechuje a vydechuje přes jednorázový náustek s filtrem do přístroje, který analyzuje vydechovaný vzduch, na jehož základě je určena celková plicní kapacita i reziduální plicní objem. Toto vyšetření se provádí ke zpřesnění diagnostiky plicního onemocnění. Pokud má pacient reziduální objem plic výrazně zvýšený jedná se o obstrukční plicní poruchu, u restriktivních plicních poruch je reziduální objem snížený.

Měření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu:

Tímto vyšetřením zjišťujeme stupeň alergického zánětu v průduškách. Je to jednoduché neinvazivní vyšetření, které nám pomáhá upřesnit pacientovu diagnózu a také sledovat pacienty, kteří jsou již pro průduškové onemocnění léčeni. Podle výsledku můžeme upravit (zvýšit, snížit nebo vysadit) pacientovu medikaci. Pacient vdechne a plynule vydechne přes jednorázový náustek s filtrem do přístroje, který po analýze vydechnutého vzduchu určí výslednou hodnotu NO (oxid dusnatý).

Rhinomanometrie:

Metoda, kterou neinvazivně měříme průchodnost vzduchu nosem.

Pulzní oxymetrie:

Neinvazivní vyšetření, kterým měříme nasycení krve kyslíkem (saturaci hemoglobinu). Senzor pulzního oxymetru vyzařuje světlo dvou vlnových délek, které proniká tkání (většinou prstem ruky). Obě vlnové délky jsou odlišně absorbovány saturem a desaturem (okysličeným a neokysličeným) hemoglobinem. Přístroj vyhodnocuje kolik kterého světla bylo absorbováno a vypočítá saturaci kyslíkem. Spolu s tím je automaticky měřena i tepová frekvence. Tato metoda je vhodná pro monitoraci pacientů s plicním a průduškovým onemocněním a u pacientů vyšetřovaných bronchoprovokačními testy.

Vrcholová výdechová rychlost (PEF):

Měří se výdechoměrem a představuje nejvyšší rychlost, které v průběhu usilovného výdechu proud vzduchu dosáhne. Přesnost měření závisí na pacientově úsilí a správné technice měření. Měření se provádí ve stoje, nemocný se zhluboka nadechne, vloží výdechoměr do úst a vydechne co největší silou a co nejrychleji, zaznamenává se nejvyšší hodnota ze tří měření. Indikací k tomuto vyšetření je podezření na diagnózu astma bronchiale, dráždivý kašel, záchvatovitá dušnost.

Měření odporů v dýchacích cestách:

Lze je měřit v celotělovém pletysmografu. Výhodou jsou minimální požadavky na spolupráci. Odpory jsou vyšetřovány při klidném dýchání.

Měření difuzní kapacity plic pro CO:

Nejčastěji je využívána jednoduchá metoda. Metoda slouží k posouzení alveolokapilární výměny plynů. Hodnota je snížena u difuzních intersticiálních plicních procesů, při poškození plicních cév (např. vaskulitidy, plicní embolizace), je též snížena u emfyzému zatímco u chronické bronchitidy a průduškového astmatu je v normě.

Měření plicní poddajnosti:

Metoda k vyšetření elastických vlastností plic. U emfyzému je plicní poddajnost zvýšená, u intersticiálních plicních procesů je poddajnost snížena (je zvýšená tuhost plicního parenchymu).

Vyšetření krevních plynů a ABR:

paO₂ - parciální tlak kyslíku v arteriální krvi

- norma 10-13 kPa
- hypoxemie > 8 kPa (lehká), 6,5-8 kPa (středně těžká), < 6,5 kPa (těžká)

paCO₂ - parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi

- norma 4,5-6 kPa
- hyperkapnie 6-6,9 kPa (lehká), 7-8 kPa (středně těžká), > 8 kPa (těžká)

Spiroergometrie:

Zátěžové vyšetření na bicyklovém ergometru/běhátku. Nejčastější indikací je určení tolerance zátěže a faktorů, které zátěž limitují (pozátěžový bronchospasmus, kardiovaskulární omezení), vyšetření z posudkových důvodů (určení pracovní zdatnosti), v rámci předoperačního vyšetření (plicní resekce, plicní transplantace). Jsou vyšetřovány ventilační parametry, analyzován vydechovaný vzduch (maximální spotřeba kyslíku - VO₂ max), monitorace TK, EKG, pulzní oxymetrie event. vyšetření krevních plynů či laktátu.

46A Invazivní a neinvazivní plicní ventilace

Respirační systém můžeme podpořit 2 základními zevními metodami (dále samozřejmě léky)

1. Oxygenoterapií → využijeme pro stavy s **hypoxémií**

2. Mechanickou plicní ventilaci (Invazivní / Neinvazivní) → využijeme pro stavy s **hypoxémií** a/nebo **hyperkapnií**

(event. pro stavy, s normoxémií i normokapnií, avšak narušeným dýcháním či vědomím = stavy, kde k hypoxémii či hyperkapnii může bezprostředně dojít)

Fyziologie – k čemu vede hypoxemie

a) stimulace chemoreceptorů v glomus caroticum:

b) v **koronárních tepnách, mozkových tepnách** a přechodně i v periferních arteriolách:

srdce a mozek zajistilo dostatek O₂) + nastane-li v periferních arteriolách vazodilatace (např. vlivem násilné vazodilatace při šoku) ↓TK

c) při **alveolární hypoxii**:

vazokonstrikce plicních tepen

d) **↑TF a MSV** (aby se zvýšila dodávka O₂ v systémovém oběhu)

e) **↑EPO** → vede při chronické hypoxémii → sekundární polycytémii

← naopak **hyperoxémie** vede k opačným efektům (hl. v bodě a), b), c) + ↓průtok ledvin)

1. Oxygenoterapie

- může být s:

a) nezvlhčeným O₂

indikace: low-flow = ≤ 4 l/min **nebo** high-flow = > 4 l/min ale v tomto případě max. 24 hod.

pomůcky: nasální kanyla („kyslíkové brýle“) nebo obličejová maska

b) zvlhčeným O₂

indikace: high-flow = > 4 l/min (i nad 24 hod.) **nebo vždy** u HFNC = High-Flow Nasal Cannula a u Tracheostomie a u Nesnášenlivosti nezvlhčeného O₂

Pomůcky

1. Nosní kanyla = Kyslíkové brýle (např. P s lehce ↓SpO₂)

FiO₂ max. 35 %

Průtok max. 6 l/min



2. Obyčejná Obličejová maska

FiO₂ max. 50 %

Průtok 5 – 10 l/min



3. Venturiho maska

dle ppt: FiO₂ max. 98 % (dle Amboss max. 60 %)

Průtok nwm



4. Non-Rebreath mask

= maska se sáčkem, který je předplněný kyslíkem + je tam chlopeč, aby do toho sáčku nevydechoval P svůj CO₂

FiO₂ max. 80 %

Průtok 10 – 15 l/min



5. Nebulizér



6. High-flow nosní kanyla („AIRVO“ [Ervo])

FiO₂ 100 %

Průtok až 60 l/min (už jsou i přístroje s 80l/min) (to neznamená, že P má minutovou ventilaci 60 l/min ← MV se odvíjí od jeho RR a jeho V_T (což se odvíjí od jeho dechového úsilí))

Indikace: Hypoxické respirační selhání s vysokou potřebou O₂, akutní plicní edém aj.

V čem vidím výhodu tak vysokého průtoku?

1. Možnost 100 % FiO₂

2. Čerstvou směsí se „vymývají“ distálnější partie DC (nasopharyngeální mrtvý prostor) než u ↓průtoku

3. Takhle vysoký průtok vytváří v DC určitý PEEP (třeba 3cmH₂O) → ↓ dechové práce
4. Pohodlnější – může jíst, pít, lépe mluvit, nemá dekubity obličeje

Komplikace

1. **Hyperoxémie** (patofyz. důsledky viz výše) → CNS (epilepsie), KVS (AIM, arytmie), Respirační s. (bolest na hrudi, kašel, dušnost, plicní edém, hemoptýza, ↑ riziko ventilační pneumonie) (dlouhodobě až fibróza))
2. **Kyslíkem-indukovaná-hyperkapnie** → u chronicky hyperkapnických P:
 - a) oxyHb má nižší afinitu k CO₂ → CO₂ je z Hb více uvolňováno do krve → ↑ PaCO₂
 - b) alveolární hyperoxie → vazodilatace plicních tepen → V/Q nepoměr → ↑ PaCO₂

2. Mechanická plicní ventilace (UPV)

Definice

UPV je metoda: **podporující** v případě **neinvazivní UPV** nebo **nahrazující** v případě **invazivní UPV** **spontánní ventilaci** (dýchání) P pomocí **ventilátoru**.

Podpora spočívá jednak v **dosažení ↑ inspiračních tlaků** a jednak v **PEEP** (positive end-expiratory pressure), což vede jednak k **↑ MV** (Minutové Ventilaci) (na podkladě ↑ V_T nikoliv RR) a jednak **snížení dechové práce** (a tím ke ↓ spotřeby O₂ a energie). V případě invazivní UPV můžeme měnit i **RR**.

Jak to funguje

Mechanická ventilace funguje na principu **pozitivního přetlaku** (na rozdíl od spontánní ventilace či „železných plic“, které fungují na principu podtlaku v hrudníku, ten je vytvářen ↑ objemem hrudníku, to je vytvořeno činností bránice a pomocných dýchacích svalů či činností „železných plic“). Výdech je umožněn pasivně elasticitou plic. PEEP pak udržuje přetlak v DC i na konci výdechu, čímž brání kolapsu alveolů.

Důsledky - komplikace

1. **Přetlak v DC:** zlepšuje výměnu krevních plynů, riziko barotrauma a PNO, ↑ plicní vaskulární rezistenci
 2. **Přetlak v hrudníku = obdoba tenzního PNO:** ↓ žilní návrat = ↓ preload; ↑ afterload => ↓ MSV => ↓ perfuze orgánů
↑ nitrobřišní tlak => ↑ riziko zvracení a aspirace + ↓ perfuzi orgánů
3. Ventilátorová pneumonie

A) Neinvazivní plicní ventilace

1. **CPAP** = pouze **PEEP** = Kontinuálně pozitivní přetlak DC

indikace: **RI I. typu** (př. kardiogenní edém, sy obstrukční spánkové apnoe)

2. **BiPAP** = **PEEP** + **inspirační přetlak** = Bifázický pozitivní přetlak DC

(= též EPAP + IPAP → přičemž EPAP = PEEP, zatímco IPAP = PEEP + přidaná tlaková podpora v inspiriu) = tzn. ten přístroj pomůže P při nádechu tam dotlačit víc vzduchu (dotlačit vzduch pod větším tlakem) ← když nastavím BiPAP tak, že nepřidám žádný přetlak v inspiriu (tzn. bude 0 cmH₂O), ale nechám tam jen PEEP, tak jsem udělal z BiPAPu vlastně CPAP. BiPAP a CPAP

indikace: **RI I. typu** nebo **RI II. typu**

Indikace

hyperkapnie PaCO₂ 6,5 – 8,0 kPa; acidóza pH 7,35 – 7,30

RR > 25/min

Bridging metoda k intubaci **nebo** naopak Bridging režim před extubací **nebo** Těsně po extubaci

P v režimu **DNI** ← např. **Paliativní terapie u dušných P**

Střední až těžká dušnost se zapojením pomocných dých. svalů

Př. Exacerbace CHOPN, (Exacerbace AB), Kardiogenní plicní edém, Trauma hrudníku

Výhody

Lepší komunikace, výživa, mobilizace

↓ dyskomfortu, ↓ riziko ventilátorové pneumonie, nevznikne postintubační stenóza trachey

KI

1. **Zástava dýchání** (u CPAP a BiPAP si dýchá sám pacient a přístroj mu jen pomáhá)
2. **Porucha vědomí** (při GCS ≤ 8 vždy intubovat)
3. **Riziko aspirace**

4. Hemodynamická nestabilita nebo arytmie (hrozící zástavou oběhu)

5. Popáleniny / Trauma v obličeji

6. Nespolupracující, agitovaný pacient

B) Invazivní plicní ventilace

= ventilace pomocí endotracheální kanyly či tracheostomické kanyly s nutností CA (sedace, analgesie, myorelaxace)

- má mnoho ventilačních režimů (př. Objemový, Tlakový, Tlakový s garantovaným objemem, BiPAP)

- komplikace: barotrauma a PNO, volumotrauma (distenze alveolů s disrupcí A-K memb.), atelectotrauma, biotrauma, intoxikace O₂, ventilátorová pneumonie, embolie, metabolický rozvrat

Indikace

hypoxemie $< 5,3$ kPa

hyperkapnie $\text{PaCO}_2 > 8,0$ kPa; acidóza $\text{pH} < 7,30$

RR $> 35/\text{min}$

Selhání či KI neinvazivní ventilace

podrobné info k invazivní UPV zde:

<https://next.amboss.com/us/article/xq0E0h#Ea88f21b6f13b4ffdb92e4341f8033cf1>