

01/2014

Ročník 2

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov  
z oblasti lekárskeho vied

# LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory  
a Univerzitnej nemocnice v Martine

01/2014  
Ročník 2  
ISSN 1339-5297

# LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov  
z oblasti lekárskeho vied

## Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., [jpec@jfmed.uniba.sk](mailto:jpec@jfmed.uniba.sk)

## Zástupca vedúceho redaktora

MUDr. Klára Martinásková, PhD., [kaja.martin@post.sk](mailto:kaja.martin@post.sk)

## Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Peter Lipovský

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Doc. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

## Vydavateľ

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, IČO: 31 565 239

Adresa pre korešpondenciu:

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, tel. +421 43 4132503, e-mail: [bemer@bemer.sk](mailto:bemer@bemer.sk)

## Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

## Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: [beriss@beriss.sk](mailto:beriss@beriss.sk)

## Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

Časopis "Liečba dermatovenerologických ochorení" vychádza pod záštitou Slovenskej lekárskej komory a Univerzitetnej nemocnice v Martine. Všetky články uverejnené v časopise budú aj súčasťou portálu pre kontinuálne vzdelávanie v dermatovenerológii Slovenskej lekárskej komory. Všetky uverejnené články prešli recenzným konaním.

Kopírovanie a rozmnožovanie materiálov je možné len so súhlasom vydavateľa. Vychádza štvrťročne. Za obsah, koncepciu a zameranie časopisu zodpovedá redakčná rada. Za obsahovú, štylistickú a grafickú stránku reklamy zodpovedajú reklamní partneri. Príspevky, inzerciu, reklamy a objednávky adresujte na vydavateľa časopisu. Vydavateľ a redakčná rada nenesú zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov alebo inzercie a reklamu. Zasláné príspevky sa nevracajú. Distribúcia je zabezpečená poštou resp. kuriérom.

Nepredajné, ISSN: 1339-5297, Registrácia MK SR: EV 4783/13

Dátum vydania: marec 2014

©2014, B E M E R, s.r.o.

## EDITORIAL

*Vážené kolegyně a kolegovia,*

v týchto dňoch sa k Vám dostáva druhé číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“, ktorý je slovenskou verziou voľného pokračovania časopisu „Biologická liečba“. Časopis vychádza pod záštitou Slovenskej lekárskej komory a Univerzitetnej nemocnice Martin.

Časopis je rozdelený na niekoľko častí. Prvá časť je venovaná problematike biologickej liečby psoriázy monoklonálnymi protilátkami skupiny biosimilars, z ktorých prvé remsima a inflectra (biosimilars infliximabu) v týchto dňoch, po registrácii prichádzajú aj na náš farmaceutický trh. Je našou snahou analyzovať všetky pozitíva, ale aj riziká, ktoré môže liečba biosimilars pri súčasnej absencii klinických štúdií so sebou priniesť.

Z pobytu v NIBRT (National Institute for Bioprocessing Research and Training) v írskom Dubline a získaných poznatkov je bližšie popísaná výroba monoklonálnych protilátok, a zdôraznená vo viacerých aspektoch jej jedinečnosti.

Dostatok miesta je venovaný aj problematike úspešnej, zatiaľ ešte „off label“ liečby ochorení pemphigus vulgaris refraktérnych na klasickú imunosupresívnu aj imunomodulačnú liečbu monoklonálnou protilátkou anti-CD20, rituximabom. Častú, veľmi závažnú komplikáciu imunosupresívnej liečby, infekciu herpes zoster, je možné úspešne zvládnuť antivirotikami, z ktorých je predstavený jeden z najúčinnějších – famciklovir.

V sérii kazuistických informácií sú prezentované klinicky, diagnosticky aj liečebne zaujímavé prípady, na ktoré by sme mali myslieť v našej klinickej praxi, a to aj napriek tomu, že nejde o frekventované ochorenia.

Jedným z veľmi závažných diagnostických, a predovšetkým liečebných problémov je chronická spontánná (idiopatická) urtikária. S týmto ochorením sa stretávajú špecialisti prakticky všetkých medicínskych odborov. V súčasnosti sa tejto problematike, už aj preto, že ochorenie výrazne znižuje kvalitu života pacientov,

venuje veľa vedeckých tímov, ktoré hľadajú etiopatogézu, ale aj liečbu týchto ochorení. Je nám veľkou ct'ou, že s láskavým dovolením prof. Maurera sme získali súhlas uverejniť originálnu verziu slovenského prekladu „guidelines“ diagnostiky a liečby chronickej spontánnej urtiky, na ktorej pracovali najvýznamnejší odborníci sveta v tejto problematike.

Zložitá hospodárska situácia a skutočnosť, že veľa našich občanov žije na hranici biedy v sociálne veľmi zložitých podmienkach spôsobuje, že stále častejšie sa stretávame s infekciami organizmu, prenášanými, ba priamo vyvolávanými hmyzom. Touto problematikou sa zaoberá článok zameraný na krvcicajúce hematofágne dvojkrídlovce.

Jednými z najzávažnejších, život ohrozujúcich ochorení v dermatológii, sú bulózne ochorenia skupiny pemphigus, ktorých ošetrovaniu sa venuje článok komplexnej ošetrovateľskej starostlivosti, a ktorá je rovnako dôležitá, ako samotná imunosupresívna liečba takýchto stavov.

Do časopisu je zaradená aj samostatná kapitola, v ktorej sa budeme venovať prácam doktorandov dennej formy doktorandského štúdia, a to aj v prípadoch, keď nepôjde o práce úplne sa stotožňujúce so zameraním nášho časopisu. Ide o snahu prepojiť školu, výskum a prax a prezentovať výsledky bádania v čo najväčšom možnom rozsahu tak, aby naša odborná verejnosť sa oboznámila s veľmi užitočnou, veľakrát priekopníckou prácou našich mladých adeptov výskumu. Prvú z nich si dovoľujeme predstaviť v dnešnom čísle.

Aby tento časopis prezentoval aj poznatky z „prírodnej medicíny“, budú v ňom uverejňované články o liečivých rastlinách využívaných po stáročia. Prvou lastovičkou je článok o cesnaku medveďom z publikácie Marie Treben „Zdravie z Božej lekárne“.

Veríme, že tento časopis svojím obsahom a zameraním osloví odbornú, nielen slovenskú dermatologickú obec, a že každý čitateľ si v ňom nájde niečo, čo ho zaujme.

*Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., vedúci redaktor*

## OBSAH

<b>3</b>	<b>Biologiká/biosimilars, liečba psoriázy</b> Pěč, J., Urbanček, S., Kubatka, P., Pěč, M., Valentová V., Dobiáš J.
<b>11</b>	<b>Rituximab – monoklonálna protilátka anti-CD20, liečba pemphigus vulgaris, prehľad problematiky a prvé výsledky liečby vysokodávkovým imunoglobulínom v kombinácii s rituximabom</b> Pěč, J., Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Pěčová, T., Kalabová, Z., Martinásková, K., Urbanček, S.
<b>21</b>	<b>EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Smernice pre definíciu, klasifikáciu, diagnostiku a manažment urtikárie: revízia a aktualizácia 2013 (uverejnené so súhlasom Prof. Dr. med. Marcus Maurer, MD, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin Germany)</b> Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R. a spol.
<b>42</b>	<b>Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) u systémovej mastocytosis</b> Pěč, M., Pěčová, K. jr., Pěč, J., Plank, L., Adamkov, M., Babál, P., Kužmová, A., Martinásková, K.

46	<b>Famciklovir, liečba herpes zoster a prehľad problematiky</b> Sázelová, I., Vorčáková, K., Pěč J., Adamicová, K., Martinásková, K.
54	<b>Histiocytóza z Langerhansových buniek u pacientky s pilocytárnym astrocytómom</b> Manduchová, V., Minariková, E., Szépe, P., Plank, L., Bogdánová, L.
59	<b>Dermatologická symptomatológia aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie ako prvá manifestácia ochorenia</b> Vorčáková, K., Pěč, J., Pěčová, K. jr., Plank, L., Martinásková, K.
64	<b>Medicínsky významné hematofágne dvojkrídlovce (Diptera)</b> Straka, V.
70	<b>Možnosti a úlohy ošetrovateľstva v starostlivosti o pacientov s bulóznym ochorením</b> Kalabová, Z., Johanidesová V.
73	<b>Pieninský fénix</b> Adamicová, K., Fetisovová, Ž.
76	<b>Alergický nos: aerodynamika a hodnotenie jej zmien v praxi</b> Lisý, M., Hajtman, A.
83	<b>Cesnak medvedí (Allium ursinum)</b> Beňo, P., Gállová, Ľ, Rek, P.

---

## Biologiká/biosimilars, liečba psoriázy

Péč, J.<sup>1</sup>, Urbanček, S.<sup>2</sup>, Kubatka, P.<sup>3</sup>, Péč, M.<sup>3</sup>, Valentová, V.<sup>3</sup>, Dobiáš, J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika Fakultnej nemocnice F.D.Roosevelta v Banskej Bystrici

<sup>3</sup>Ústav lekárskej biológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave  
korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Spracované na základe poznatkov získaných z pobytu v NIBRT (National Institute for Bioprocessing Research and Training; prezentujúci: Dr. Stephen Quinn, PhD; Dr. Bernadette Gallagher, PhD; Dr. Dairine Dempsey, PhD), Dublin, Írsko.

### Súhrn

Autori spracovali problematiku výroby monoklonálnych protilátok metodikami génového inžinierstva a biotechnologickými metodikami a postupmi. Biologiká vykazujú vysoké riziko degradácie (strata môže byť až 30%), vysoké riziko vzniku variability (mutácie bunkových línií), vysoké riziko kontaminácie, a preto si celá technológia ich prípravy vyžaduje neprestajnú a dokonalú kontrolu komplexom analytických techník na všetkých úrovniach. Biosimilars, čiže biologický substituent alebo bioekvivalent, je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodikami génového inžinierstva. Nakoľko cena biosimilars je podľa odhadu až o 30% nižšia ako cena originálnej molekuly, tieto produkty sú zaujímavé pre ekonomiky jednotlivých krajín. Biotechnologický proces výroby originálnej molekuly zostáva výrobným tajomstvom. Lína buniek produkujúcich liek je jedinečná u každého výrobcu a je pod patentovou ochranou. Preto je prakticky nemožné vyrobiť úplne identický produkt. Biosimilars teda nemôžu byť zákonite vernými kópiami originálu, čo môže spôsobiť ich odlišné biologické správanie, napríklad rozdielnu biostabilitu, zvýšenú imunogenicitu, znížený liečebný efekt, zvýšenú toxicitu, zvýšený výskyt so základnou chorobou asociovaných ochorení, tzv. paradoxných reakcií a podobne, čo je možné pozorovať predovšetkým po dlhodobom kontinuálnom podávaní lieku.

**Kľúčové slová:** anti-TNF-alfa, originálne biologikum, biosimilars, monoklonálna protilátka, technológia výroby

### Abstract

The authors present an article on the monoclonal antibodies manufacturing using the general engineering and biotechnological methods and technologies. Typical features of biologics are a high risk of degradation (up to 30%), a high risk of creating variability (cell lines mutations) and a high risk of contamination. That is why their manufacturing technology needs an ongoing and thorough control through a complex of analytical methods at all levels. Biosimilars (i.e. biological substituent or bioequivalent) is a biological product produced by the methods of biological engineering, like the original innovator product. Because the price of biosimilars is estimated 30% lower than the price of innovator product/original molecule, biosimilars are economically interesting. The biotechnological manufacturing of innovators remains a trade secret. The cells lines producing the monoclonal antibodies are unique in every manufacturer and are under patent protection. Therefore it is practically impossible to create an identical molecule. Biosimilars can't be precise copies of the original molecule, which may create their different behaviour, like different biostability, increased immunogenicity, diminished therapeutical effect, increased toxicity, increased occurrence of the comorbidities, paradoxical reactions, which can be observed after their long-time, continuous application.

**Key words:** anti-TNF-alpha monoclonal antibodies, original biological molecule/innovator product, biosimilars monoclonal antibodies, manufacturing technology

### Úvod

Biologiká, čiže modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy, ktoré sa vyrábajú metodikami génového inžinierstva a špecificky zasahujú do priebehu patofyziologických reakcií v organizme [1]. Sú to teda biotechnologicky vyrábané a systémovo podávané lieky cielene modifikujúce biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni [2]. Biotechnologický priemysel predstavuje v USA 20% investícií na vývoj a výskum. Iba na vývoj monoklonálnych protilátok sa v r. 2012 investovalo

takmer 60 miliárd dolárov [1]. Bolo vyvinutých množstvo molekúl na dermatologické a nedermatologické indikácie. Práve dermatológia bola jednou z prvých medicínskych disciplín, ktorá biologiká používala. Biologiká znamenali terapeutický prelom v liečbe psoriázy a v súčasnosti stoja na najvyššom stupni v rámci systémových antipsoriatik z hľadiska účinnosti a bezpečnosti.

Biotechnológia je technologická aplikácia (postup) využívajúca biologické systémy, živé organizmy alebo ich deriváty, na prípravu alebo modifikáciu produktov alebo procesov. Biospracovanie (bioprosesy) využíva organizmy

alebo derivované makromolekuly na uskutočnenie enzymatických reakcií alebo výrobu produktov. Biofarmakum je liečebný produkt pripravený genetickou manipuláciou živých organizmov, vrátane proteínov, monoklonálnych protilátok, peptidov a ďalších molekúl, ktoré nie sú chemicky syntetizované spolu s génovou liečbou, liečbou bunkami a tkanivovým inžinierstvom. Biofarmakológia spočíva v inkorporácii cudzorodej DNA do genetického materiálu organizmu za účelom vytvorenia geneticky modifikovaného organizmu produkujúceho veľké množstvo liečebného proteínu. Väčšina biofarmák sú liečebné proteíny alebo glykoproteíny (proteín s naviazanými sacharidmi). Liečebné bielkoviny sú predovšetkým využívané na liečbu ochorení vyvolaných genetickým defektom. Medzi biologiká patria monoklonálne protilátky (zumaby a ximaby), fúzne proteíny (cepty) a rekombinantné cytokíny [1]. Terapeuticky sa v dermatológii využívajú jednak interferóny a jednak monoklonálne protilátky a fúzne proteíny [2]. Produkujú ich hybridómy zvieracieho pôvodu, v ktorých sa rekombinujú genomické sekvencie ľudského základu imunoglobulínu a hypervariabilného úseku zvieracieho idiotypu. Podľa veľkosti zvieracieho, zväčša murínneho idiotypu, sa rozlišujú chimerické (ximaby) so 66% humánneho proteínu, humanizované (zumaby) a úplne humánne (mumaby) monoklonálne protilátky. Chimerické monoklonálne protilátky majú zachovaný ľudský Fc fragment imunoglobulínu [1]. Humanizované monoklonálne protilátky sú na 90 – 95% ľudské, okrem hypervariabilných úsekov determinujúcich komplementaritu. Fúzne proteíny nemajú homológy v živej prírode. Vyrábajú sa spojením prirodzeného ľudského receptora cieľovej bunky a Fc fragmentu ľudského imunoglobulínu, ktorý predlžuje jeho životaschopnosť. Prakticky je možné vyrobiť toľko špecifických biologík, koľko je biologických receptorov a biologicky aktívnych proteínov [1]. Biologiká teda charakterizuje, že sú to veľké trojrozmerné molekuly pripravené zložitým biotechnologickým procesom, sú fragilné (veľmi citlivé), nakoľko tieto komplexy bielkovín a peptidov sú natravované tráviacim systémom organizmu, a preto optimálna cesta ich podania je cesta injekčná.

Biologiká vykazujú vysoké riziko degradácie (strata môže byť až 30%), vysoké riziko vzniku variability (mutácie bunkových línií), vysoké riziko kontaminácie, a preto si celá technológia ich prípravy vyžaduje neprestajnú a dokonalú kontrolu celým komplexom analytických techník na všetkých úrovniach.

### Fúzia buniek

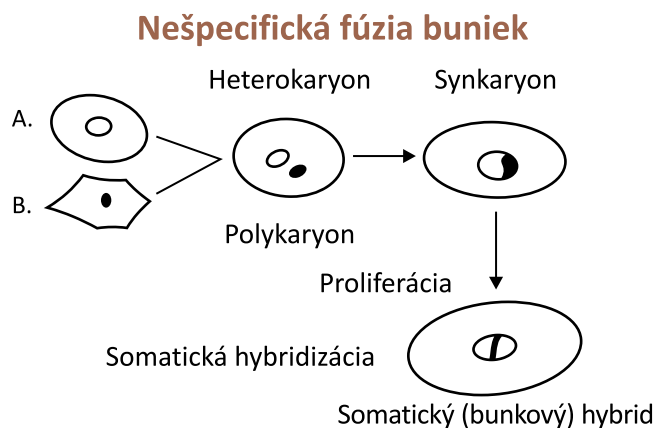
Genofóry buniek sú od seba oddelené bunkovými povrchmi a s výnimkou fyziologického splyvania (fúzia gamét pri oplodnení, myoblastov a iných buniek) bunky spolu nesplyvajú.

Objav fúzogénnych faktorov umožnil prekonať bariéry, ktoré bránia splyvaniu buniek. Fúzogénne faktory sú:

fyzikálne (elektrický prúd vo vysokom napätí), chemické (polyetylénglykol), biologické (Sendai vírus).

Fúzogénne faktory bunky aglutinujú, lokálne narušujú plazmatickú membránu a cytoplazma dvoch i viacerých buniek splynie. Umelá fúzia je nešpecifická. Splývať môžu bunky jedného druhu (vnútrodrohová fúzia), bunky rôznych druhov (medzidrohová fúzia) a dokonca bunky rôznych ríš.

Fúziou sa spájajú diploidné somatické bunky. Tento proces sa označuje ako somatická hybridizácia a vzniknuté bunky sa volajú somatické hybridy. Po fúzii je somatický hybrid polykaryon (obsahuje viac ako jedno jadro). Ak cytoplazma somatického hybridu obsahuje jadrá z buniek rôzneho typu, volá sa heterokaryon. Ak genómy integrujú do spoločného jadra, vzniká synkaryon. V somatických hybridoch len zriedka pretrvávajú v synkaryone dva alebo viac kompletných genómov. Častejšie rýchle dochádza k podstatnej redukcii počtu chromozómov jedného z partnerov. V niektorých prípadoch sa somatické hybridy stabilizujú a môžu sa využiť na experimenty i na biotechnologické aplikácie (Obr. 1).



Obr. 1 • Fúzia buniek

Technika fúzií buniek bola a je využívaná na mapovanie ľudských chromozómov pomocou somatických bunkových hybridov a na celý rad zaujímavých biologických experimentov. Od začiatku sú úspešné hybridy myšacích a ľudských buniek. Myš má 20 párov akrocentrických chromozómov, ktoré sa pri pruhovacích technikách morfológicky výrazne líšia od ľudských chromozómov. Na pokusy sa používajú myšacie bunkové línie, ktoré sú deficientné na tvorbu niektorého enzýmu. Po hybridizácii s ľudskými bunkovými líniami deficit enzýmu doplnia ľudské chromozómy. Ďalšie generácie hybridov sú potom schopné delenia a rastu, pričom sú odkázané na činnosť príslušného ľudského génu. Postupným delením hybridov dochádza však aj k postupnej redukcii ľudských chromozómov s výnimkou chromozómu (alebo len jeho translokovanej časti), ktorý obsahuje gén pre deficientný enzým pôvodného myšacieho genómu. Straty ľudských chromozómov sú náhodné, a tak je možné získať celý rad hybridných klonov s rôznymi zachovanými ľudskými chromozómami alebo ich

fragmentami a v jednotlivých hybridných klonoch stanoviť a sledovať ľudské produkty. Pruhovacími technikami sa dá určiť lokalizácia príslušného génu (alebo skupiny génov) v danom ľudskom chromozóme alebo v jeho fragmente. Takto sa podarilo lokalizovať génový komplex HLA systému človeka na „p“ ramene chromozómu číslo 6 na základe stanovenia ľudských antigénov v bunkových hybridoch myšacích a ľudských fúzaných bunkových línií, ako aj lokalizáciu ďalších génov [3].

Za objavenie monoklonálnych protilátok dostali Nobelovu cenu v roku 1975 Köhler, Millstein a v roku 1984 Jerne.

Technika bunkových fúzií umožňuje vyrábať špecifické protilátky proti určitým antigénom.

Príslušným antigénom - A (napr. vírusom, proteínom a pod.) sa imunizuje myš (potkan, králik a i.). B-lymfocyty sleziny imunizovaného zvieratá produkujú anti-A protilátku. Po usmrtení imunizovaného zvieratá sa získajú B-lymfocyty, ktoré produkujú príslušnú anti-A. Z nich sa *in vitro* pripraví bunková kultúra B-lymfocytov anti-A.

V ďalšom postupe je potrebné mať k dispozícii stabilizované línie myšacieho (potkanieho a i.) myelómu (nádorových buniek), ktoré sa vyznačujú neobmedzenou proliferáciou (sú „nesmrteľné“) na rozdiel od nenádorových buniek, ktoré po 2 až 3 deleniach spontánne hynú.

Kultúry anti-A a nádorových buniek sa zmiešajú a pomocou fuzogénu sa vyvolá ich fúzia. Vzniknuté bunkové hybridy anti-A nádorovej bunky sa podrobia klonovaniu. Klonovaním a selekciou sa získajú hybridómy, ktoré si uchovali z nádorových buniek schopnosť delenia a z B-lymfocytov schopnosť produkovať anti-A (príslušnú protilátku). Príslušná protilátka pochádza z B-lymfocytov jedného klonu a odtiaľ je aj pomenovanie monoklonálna protilátka (Obr. 2).

Monoklonálne protilátky majú široké praktické využitie v medicíne aj v biológii. Pomocou značených monoklonálnych protilátok boli objavené štruktúrne elementy cytoskeletu, ktoré možno skúmať svetelným a elektrónovým mikroskopom. Boli izolované a identifikované nové bunkové proteíny. V imunologických technikách monoklonálne protilátky nahradili konvenčne používané polyklonálne protilátky.

Monoklonálne protilátky sa využívajú na presnú diagnózu infekčných ochorení, ako aj celého radu patologických stavov, ktoré sú charakterizované rozdielnou kvalitou proteínov v telových tekutinách a iných tkanivách (bunkách).

Monoklonálne protilátky sa využívajú aj priamo na liečenie infekčných, nádorových a ďalších ochorení autoimunitných a imunologicky mediovaných, vrátane psoriázy.

Problémom je teda vytvorenie optimálnej celulárnej línie produkujúcej monoklonálnu protilátku, ako aj jej udržanie, kedy je potrebné voliť vhodné kultivačné médium, v ktorom prebieha delenie buniek. Ďalším problémom je proces neprestajných mutácií, kedy mutované bunky musia byť okamžite usmrtené a iba takým spôsobom sa vyberie

a udrží optimálna bunková línia. Ďalším problémom je možná kontaminácia bunkovej línie vírusmi, bakteriálnymi toxínmi, baktériami, proteázami a podobne [3].

Po príprave optimálnej bunkovej línie a získania potrebného množstva monoklonálnej protilátky, ktorú už považujeme za liek, nasleduje jej uskladnenie a plnenie do aplikačnej podoby pre humánnu medicínu. Výrobu a prípravu monoklonálnej protilátky prehľadne zobrazuje Obr. 3.

Monoklonálna protilátka sa pripravuje technológiou priemyselného bioprocesu, ktorý pozostáva z vygenerovania bunkovej línie produkujúcej monoklonálnu protilátku, maximálneho vylepšenia tejto bunkovej línie, z formulácie rastového média a jeho optimalizácie, z výberu reaktora na množenie bunkových línií, ich separácie a zberu, purifikácie, koncentrácie za odstránenia mutovaných a vírusom infikovaných buniek, izolácie produktu a jeho plnenie a uskladnenie, za kontroly čistoty a kvality produktu analytickými technológiami (elektroforetické metodiky, chromatografické metodiky, hmotnostná spektrometria (Obr. 3).

Monoklonálna protilátka ako liek musí ďalej prejsť fázou experimentálnych predklinických štúdií na pokusných zvieratách, na ktorých sa sledujú optimálne fyzikálno-chemické vlastnosti lieku, vylúčenie kancerogenity a aj teratogenity lieku, v našom prípade monoklonálnej protilátky. Potom nasledujú klinické štúdie lieku na dobrovoľníkoch za splnenia najprísnejších etických pravidiel, jeho registrácia a marketing.

## Schéma výroby monoklonálnych protilátok

Technika b. fúzií umožňuje vyrábať špecifické protilátky proti určitým antigénom.

### Schéma postupu:

Antigén A (napr. vírus)  $\xrightarrow{\text{imunizácia}}$  myš  $\rightarrow$   
 $\rightarrow$  B - lymfocyty sleziny produkujú anti-A (protilátku)



Tkanivová kultúra:



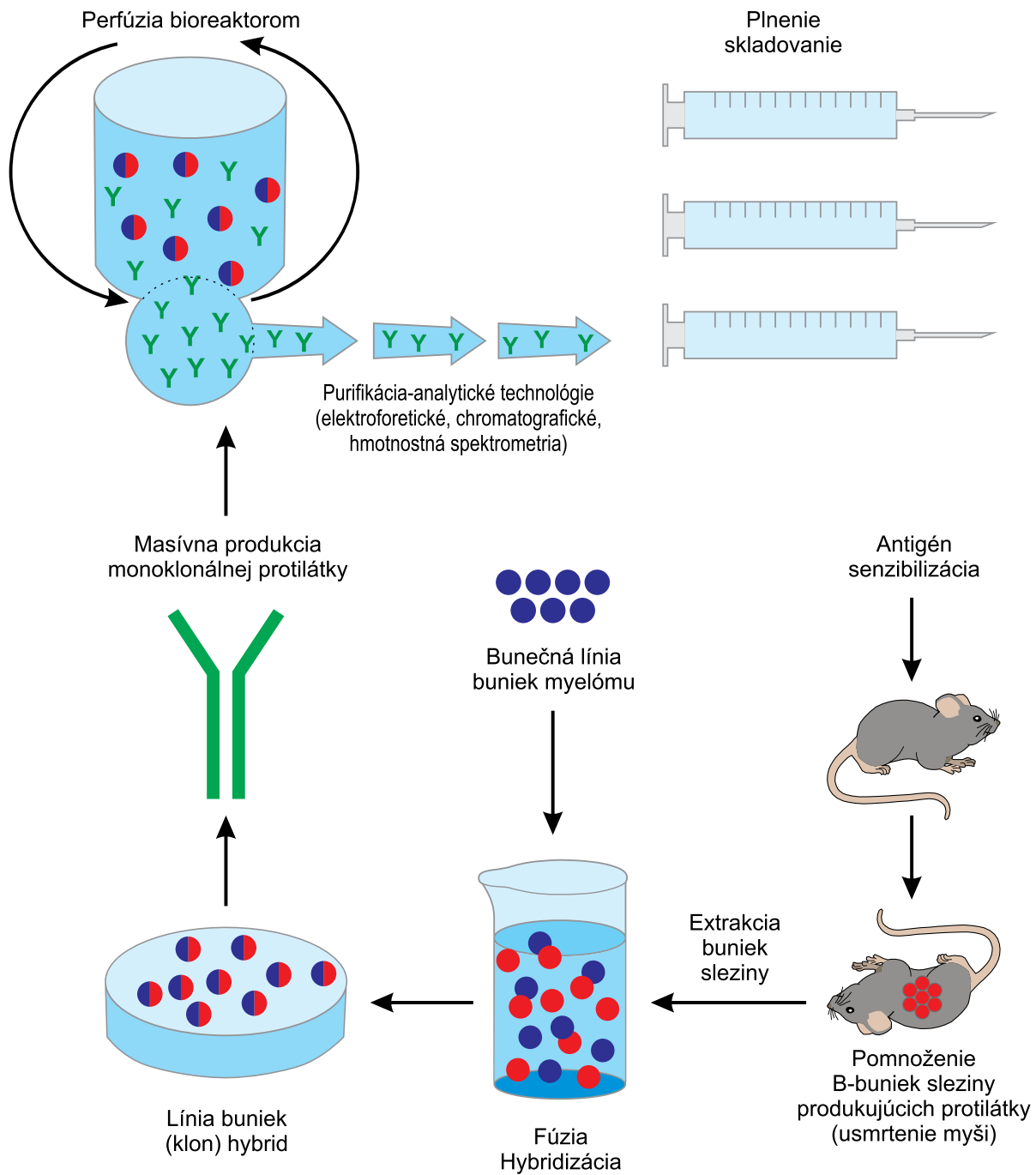
Nádorové bunky



Bunkový hybrid (hybridóm) vzniká f.n.b. a lymfocytov z jedného klonu a odtiaľ aj pomenovanie protilátky ako monoklonálna.

Klonovanie hybridómov  $\rightarrow$  Produkcia monoklonálnej protilátky *in vitro*.

**Obr. 2** • Príprava monoklonálnej protilátky



**Obr. 3** • Schématické znázornenie technológie výroby monoklonálnej protilátky

**Infliximab – charakteristika lieku**

Infliximab a jeho v liečbe psoriázy prvý biosimilars, je chimerická monoklonálna protilátka (myšia/ľudská) triedy IgG1 proti TNF-alfa. Viaže sa tak na solubilný, ako aj na membránovo viazaný TNF-alfa, a tak neutralizuje ich zápalový účinok. Väzbou transmembránového TNF- alfa dochádza ku fixácii komplementu s následnou protizápalovou sprostredkovanou cytólýzou.

Preparát je registrovaný na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohnovej choroby a stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy. Polčas rozpadu je 8 – 9 dní. Dávkovanie je závislé od

hmotnosti pacienta, jednotlivá dávka je 5 mg/kg hmotnosti, aplikuje sa intravenózne v pomalej infúzii. Prvé tri dávky sa podávajú v týždňoch 0,2 a 6 (indukčná fáza) od dňa prvého podania infliximabu, liečba pokračuje ďalej vždy v 8-týždňových intervaloch (udržiavacia fáza). Preparát je určený pre kontinuálnu dlhodobú liečbu, nástup účinku je veľmi rýchly. Z uvedených dôvodov je infliximab vhodný i na zvládnutie nestabilnej choroby, ako je erytoderická či generalizovaná pustulózna psoriáza. PASI skóre 75 dosiahne asi 80 % pacientov v desiatom týždni, t. j. po prvých troch infúziách [4]. Tvorba neutralizačných protilátok môže viesť k zníženiu účinnosti lieku, preto sa infliximab často kombinuje s metotrexátom.



### Biosimilars – definícia a charakteristika

Rastúca starnúca populácia nášho kontinentu, nové objavy etiopatogenézy ochorení, a tým aj vysoko účinnej cielenej liečby novými molekulami, so zlepšujúcou sa kvalitou života takýchto pacientov, kladú vysoké finančné požiadavky na liečbu predovšetkým chronických, pôvodne život ohrozujúcich ochorení. Preskripčia originálnych molekúl biologik stojí ročne asi 56 miliárd €, čo môže byť významným ekonomickým problémom. Nakoľko cena biosimilars sa odhaduje až o 30 % nižšia ako originálna molekula, sú tieto produkty zaujímavé pre ekonomiky jednotlivých krajín už aj preto, že do roku 2020 končí patentová ochrana viacerých v liečbe významných originálnych biologických molekúl (infiximab, adalimumab, etanercept). Preto sa v budúcnosti očakáva, že biosimilars zaujmú veľký podiel na svetovom farmaceutickom trhu v liečbe širokého spektra veľmi závažných, život ohrozujúcich ochorení.

Biosimilars, čiže biologický substituent alebo bioekvivalent, je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodikami génového inžinierstva. Biosimilars musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly, podobnú

fyzikálno-chemickú štruktúru a farmakologickú podobnosť s pôvodnou molekulou. Biosimilars sa používa na liečbu rovnakej choroby v rovnakej dávke a v rovnakej liečebnej schéme (5 – 10) a je veľmi podobný referenčnému produktu, napriek určitým rozdielom v klinických komponentoch. Čo sa týka bezpečnosti, čistoty a sily účinnosti produktu, neexistujú klinicky významné rozdiely medzi biologickým a inovačným (biosimilars) produktom. Biosimilars však nemôže byť a ani nie je liečebne silnejší a ani efektívnejší ako pôvodná molekula.

Biosimilars infiximabu – inflectra (Hospira) a remsima (Celltrion) je v súčasnosti na Slovensku jediné registrované biologikum na liečbu chronickej ložiskovej psoriázy. Prvý biosimilars bol v Európe registrovaný už v roku 2006. Treba pripomenúť, že prvá generácia biologík, ako somatropín, filgrastim a erythropetín majú 10-násobne menšiu molekulovú hmotnosť ako monoklonové protilátky. V Južnej Kórei bol na liečbu psoriázy 23. júla 2012 registrovaný prvý biosimilars, ekvivalent infiximabu – CT-P13, Remsima (firma Celltrion, Južná Kórea) [11]. Zoznam aktuálne registrovaných biosimilars v EÚ uvádza tabuľka č. 1 [7, 11].

Tabuľka č. 1 • Biosimilars registrované v EÚ [7, 11]

Firemný názov	Účinná látka	Rok registrácie	Výrobca
Abseamed	Erythropoetín alfa	2007	Medice
Binokrit	Erythropoetín alfa	2007	Pütter + Sandoz
Biograstim	Filgrastim	2008	CT
Epoetin alpha Hexal	Erythropoetín alfa	2007	Hexal
Filgrastim Hexal	Filgrastim	2009	Hexal
Filgrastimratiopharm	Filgrastim	2008, stiahnutý 2011	Ratiopharm
Nivestim	Filgrastim	2010	Hospira
Omnitrope	Somatropín	2006	Sandoz
Ratiograstim	Filgrastim	2008	Ratiopharm
Retacrit	Epoetín zeta	2007	Hospira
Silapo	Epoetín zeta	2007	Stada
Tvegrastim	Filgrastim	2008	Teva
Valtropin	Somatropín	2006	BioPartners
Zarzio	Filgrastim	2009	Sandoz

Plánovaná registrácia bioekvivalentov originálnej molekuly biologika však prináša viaceré otázky. Biotechnológia výroby cieľovo špecifických elementov, napr protilátky, rekombinantných proteínov a vakcín je náročným biotechnologickým procesom. Biologiká sú molekulami s veľkou molekulovou hmotnosťou (cca 150 kDa) a komplexnou trojrozmernou molekulovou štruktúrou s vysokou vnútornou variabilitou [12]. Proteíny vznikajú najčastejšie inzerciou fragmentu DNA za pomoci vektora do bunkových línií, ktoré proteín produkujú, napr. ovariálne bunky čínskeho škrečka. Generický substituent malej molekuly sa dá bez problémom vyrobiť chemickou syntézou. Skopírovať však

veľkú, trojrozmernú molekulu prináša viaceré technologické problémy, akými sú napríklad sekvencia proteínov, glykozylácia, výber hostiteľskej bunky a jej udržiavanie v nezmenenej nemutovanej podobe, výber metodiky, voľba optimálneho kultivačného (rastového) média, filtrácia a centrifugácia, purifikácia (elektroforéza, chromatografia, hmotnostná spektrofotometria), neustále sledovanie a okamžité zbavenie novej vírusovej (rekombinantnej DNA) [13], bakteriálnej infekcie, endotoxínov, proteáz, ako aj ďalších možných faktorov vonkajšieho prostredia.

Biotechnologický proces výroby originálnej molekuly zostáva výrobným tajomstvom.

Línia buniek produkujúcich liek je jedinečná pre každého výrobcu a je pod patentovou ochranou. Je prakticky nemožné vyrobiť úplne identický produkt. Biosimilars teda nemôžu byť zákonite vernými kópiami originálu, čo môže spôsobiť ich odlišné biologické správanie, napríklad rozdielnu biostabilitu, zvýšenú imunogenicitu, znížený liečebný efekt, zvýšenú toxicitu, zvýšený výskyt so základnou chorobou asociovaných ochorení, paradoxných reakcií liečby a podobne. Proces vývoja biosimilars spočíva na zhode fyzikálnych a chemických vlastností, biologického správania, ekvivalencie vo fáze predklinického skúšania, farmakodynamiky (farmakokinetiky) a nakoniec klinického skúšania. Pokiaľ skúmaný produkt uvedené prísne kritériá nespĺňa, nemôže byť označený ako biosimilars [5].

Známy je prípad zo začiatku deväťdesiatych rokov, kedy bol v epoetíne po zmene výrobcu humánny sérový albumín ako stabilizátor nahradený polysorbátom 80 a glycinom. Boli zaznamenané početné aplastické anémie červenej zložky ako dôsledok tvorby protilátok proti epoetínu [10].

Postoj zodpovedných inštitúcií k tejto novej skupine liekov je viac-menej odlišný. Európsky model marketingu a predaja biosimilars vypracovaný EMA (European medical association) bol implementovaný aj americkou FDA (Food

and drug administration). Boli vypracované špeciálne "guidelines" na vývoj a výrobu liekov [14, 15, 16]. Kým americká FDA kladie dôraz na identickosť štruktúry, čistotu a plnú ekvivalentnosť, európska EMA je o niečo liberálnejšia. Krajiny ako Japonsko, Austrália a Kanada implementovali európske "guidelines" prakticky v plnom rozsahu, iné štáty, ako Čína alebo štáty južnej Ameriky majú "guidelines" inkompatibilné s európskymi. V Číne sú viac rokov používané bioekvivalenty, ktoré nespĺňajú európske kritériá [17]. Dôsledkom toho je, že tieto produkty nemôžu byť registrované v EÚ a ani v USA. Základným registračným krokom je dôkaz ekvivalencie s originálom z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti. Výstižný anglický termín „interchangeability“ možno voľne preložiť ako vzájomnú zameniteľnosť. Európska smernica z decembra 2012 nepojednáva o vzájomnej výmene originálnych biologík a biosimilars a ponecháva toto rozhodnutie na jednotlivé štáty EÚ. Predpokladá sa, že zámena originálnej molekuly za biosimilars bude musieť byť indikovaná ošetrovujúcim lekárom a nebude môcť byť zameniteľná v lekárni, ako je to u bežných generických liekov [18].

V súčasnosti prebiehajú registračné klinické skúšania na viaceré biosimilars aj u nás.

**Tabuľka č. 2 • Biosimilars v štádiu klinických štúdií [8, 11]**

Názov	Výrobca	Fáza klinického skúšania
<b>ADALIMUMAB</b>		
BI695501	Boehringer Ingelheim, Nemecko	I
<b>ETANERCEPT</b>		
Yisaipu	Shanghai CP Goujian, Čína	Registrovaný v Číne
Etanar	Shanghai CP Goujian, Čína	Registrovaný v Číne
HD203	Hanwha Chemical, Južná Kórea	III
TuNEX	Mycenax Biotech, Taiwan	III
LBEC0101	LG Life Sciences Ltd., Južná Kórea	I
Avent	Avesthagen, India	Predklinická
PRX-106	Protalix Biotherapeutics, Izrael	Predklinická
<b>INFLIXIMAB</b>		
CT-P13	Celltrion, Juž. Kórea	III

### Záver

Z klinickej praxe je známy zákaz FDA aj EMA pokračovania v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy efalizumabom, pre závažné život ohrozujúce komplikácie, ktoré boli pozorované až po niekoľkoročnej liečbe psoriázy uvedenou úplne humánnou monoklonálnou protilátkou. Na základe predklinických, ale aj už prebehnutých klinických štúdií, nebolo odporúčané zahájenie liečby psoriázy inými monoklonálnymi protilátkami pre zvýšené riziko vzniku vážnych kardiovaskulárnych aj onkologických

komplikácií, a to aj napriek veľkým finančným čiastkam investovaným do vývoja týchto originálnych molekúl. Za dôležitý považujeme aj poznatok, že ku dnešnému dňu sa nám vo svetovom písomníctve nepodarilo nájsť publikáciu – klinickú štúdiu, ani kazuistické informácie – o výsledkoch liečby psoriázy molekulami biosimilars infliximabu, čo sa v niektorých krajinách stalo dokonca základnou podmienkou ich registrácie. Takéto klinické štúdie by boli viac než žiaduce práve v prípade biosimilars infliximabu, nakoľko ide o chimerické monoklonálne protilátky so 66 %

obsahom humánneho proteínu, a teda ide o najrizikovejšie monoklonálne protilátky v zmysle nežiadúcich účinkov liečby – imunogenicity [19] a anafylaxie. Z uvedených dôvodov je potrebné ku liečbe molekulami biosimilars pristupovať veľmi obozretne a zodpovedne na všetkých úrovniach, sledovať bezpečnosť a efektívnosť liečby z hľadiska

krátkodobého, ale predovšetkým dlhodobého, a výsledky liečby aj pravidelne vyhodnocovať vo všetkých sledovaných parametroch. Z hľadiska účinnosti a bezpečnosti liečby psoriázy molekulami biosimilars preto považujeme za veľmi dôležitú aj postmarketingovú vigilanciu, najmä formou registrov biologickej liečby psoriázy.

## Literatúra

1. Chromej, I.: Biologická liečba psoriázy. s. 145-169. In: Pěč, J., Chromej, I., Martinásková, K., Chribíková, I., Danilla, T.: Chronická ložisková psoriáza. Komplexný pohľad na problematiku a biologická liečba. 2006; Dali, Banská Bystrica, s. 176.
2. Martinásková, K. jr., Urbanček, S., Martinásková, K., Pěč, J., Lipovský, P.: Systémová liečba psoriázy. s. 103-115, In: Pěč, J., Martinásková, K., Valentová, V., Martinásková, K. jr., Adamicová, K., Urbanček, S., Lipovský, P. a kol.: Systémová liečba psoriázy u dospelých. 2010; Univerzita Komenského Bratislava: Beriss Martin, s. 154.
3. Pěč, M., Kobatka, P., Halašová, E., Franeková, M.: Praktické cvičenia a semináre z lekárskej biológie pre všeobecné lekárstvo. Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Beriss Martin 2013; s. 253.
4. Menter, A., Tyring, S.K., Gordon, K., Kimball, A.B.: Adalimumab for moderate to severe psoriasis. A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: s. 106 –115.
5. Chamberlain, P.: Assessing immunogenicity of biosimilars therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 2013; 5(5): s. 561 – 574.
6. Russel, A.S., Ahluwala, V., Barnabe, Ch., Jamal, S., Offer, R.C., Olszynski, W.P., Shojania, K., Haraoui, B.: Subsequent entry biologic/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clin Rheumatol* 2012; 31: s. 1289 – 1292.
7. McCamish, M., Woollett, G.: Worldwide experience with biosimilars development. *MAbs* 2011; 3: s. 209 – 217.
8. McCamish, M., Woollett, G.: The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: s. 405 – 417.
9. Zuñiga, L., Calvo, B.: Biosimilars approval process. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56: s. 374 – 377.
10. Roger, S.D.: Biosimilars: current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: s. 1011 – 1018.
11. Puig, J.: Biosimilars in dermatology: Starting with infliximab (Biosimilares en dermatología: infliximab para empezar. *Acta Dermaosifiliogr* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.10.002>.
12. Calvo, B., Zuñiga, L.: The US approach to biosimilars. The long-awaited FDA approval pathway. *Biodrugs* 2012; 26: s. 357 – 361.
13. Strobe, B.E., Armour, K., Romiti, R., Smith, C., Tebbey, P.W., Menter, A., Leonard, C.: Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: What the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: s. 317 – 322.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf) [stiahnuté: 1.5.2013].
15. European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises guidance on medicines containing monoclonal antibodies [stiahnuté 1.5.2013]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/)
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/572828/2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/10/WC500115611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115611.pdf) [stiahnuté 1.5.2013].
17. Wang, J., Chow, S.: On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals* 2012; 5: s. 353 – 368.
18. Russell, A.S., Ahluwala, V., Barnabe, C., Jamal, S.C., Offer, R.C., Olszynski, W.P., Shojania, K., Haraoui, B.: Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clin Rheumatol* 2012; 31: s. 1289 – 1292.
19. Radtke, M.A., Augustin, M.: Biosimilars in psoriasis: What we can expect? *JDDG* 2014; 1610-0379/2014/1204: s. 306 – 312.



# Psoriáza - ochorenie nielen na povrchu kože, ale aj pod ňou

HUMIRA® (adalimumab) zabezpečí rýchly a trvalý výsledok u pacientov so závažnou chronickou ložiskovou psoriázou a súčasne pôsobí pod povrchom kože, kde lieči psoriatickú artritídu.<sup>1, 2</sup>

abbvie

#### Skrátená informácia o lieku

**Názov lieku:** Humira 40 mg injekčný roztok. **Zloženie:** 40 mg adalimumabu. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** reumatoidná artritída, polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí od 2 rokov, axiálna spondylartritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, Crohnova choroba, Crohnova choroba u detí od 6 rokov, psoriáza, ulcerózna kolitída. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg adalimumabu subkutánne každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby a psoriázy sa zvyčajne začína dávkou 80 mg. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2. Klinická odpoveď sa dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. **Dávkovanie u detí** – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. Pri liečbe ulceróznej kolitídy sa liečba začína dávkou 160 mg, v týždni 2 sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda II/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nevyčistí. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reakcie hepatitídy B u chronických nositeľov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancyplopénia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie počas tehotenstva sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 naplnené injekčné striekačky; 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** apríl 2014. **Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.**

#### Literatúra:

1. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15
2. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(10):3279-89.

AbbVie s. r. o.  
City Business Center II, Karadžičova 10 • 821 08 Bratislava 2  
Tel.: +421 2 50 500 777 • Fax: +421 2 50 500 799 • www.abbvie.sk

HUMIRA®  
adalimumab

# Rituximab – monoklonálna protilátka anti-CD20, liečba pemphigus vulgaris, prehľad problematiky a prvé výsledky liečby vysokodávkovým imunoglobulínom v kombinácii s rituximabom

Péč, J.<sup>1</sup>, Péčová, K., jr.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Péčová, T.<sup>1</sup>, Kalabová, Z.<sup>1</sup>, Martinásková, K.<sup>2</sup>, Urbanček, S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin;

<sup>2</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove;

<sup>3</sup>Dermatovenerologická klinika Fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

## Súhrn

Autori prezentujú problematiku liečby autoimunitných pľuzgiernatých ochorení skupiny pemphigus refraktérnych na imunosupresívnu a imunomodulačnú liečbu rituximabom – murínnou chimerickou monoklonálnou protilátkou anti-CD20 B-buniek. Autori uvádzajú prehľad účinkov rituximabu na bunku – apoptózu, cytolýzu a fagocytózu. Rituximab bol pôvodne pripravený a registrovaný na liečbu chemoterapeuticky refraktérnych non-Hodginových lymfómov B-bunkového typu „low grade“. Postupne, na základe mechanizmov účinku, bolo terapeutické spektrum rituximabu rozšírené aj na ďalšie, život ohrožujúce ochorenia. Jedným z nich sú aj ochorenia skupiny pemphigus. Na základe literárneho prehľadu, sa ako jedna z najlepších liečebných schém pemphigus vulgaris ukazuje kombinovaná terapia rituximabu s intravenózne podávanými vysokodávkovými imunoglobulínmi. Po takejto terapii bola v priemere pozorovaná až 31-mesačná remisia ochorenia.

Autori súčasne veľmi stručne informujú o prvých dvoch prípadoch pemphigus vulgaris liečených vysokodávkovými imunoglobulínmi (2g/kg hmotnosti každé 3 – 4 týždne) v kombinácii s rituximabom (375 mg/m<sup>2</sup>) s úplnou sanáciou prejavov pemphigus vulgaris.

**Kľúčové slová:** rituximab, CD20 B-bunka, apoptóza, cytolýza, fagocytóza, vysokodávkový imunoglobulín, pemphigus vulgaris

## Abstract

The authors explore the issue pertinent to treatment of pemphigus, autoimmune blistering disease group, resistant to immunosuppressive and immunomodulating therapy with rituximab – murine chimeric monoclonal antibody anti-CD20. The authors provide an overview of the effects of rituximab at the cellular level (apoptosis, cytolysis, phagocytosis). The therapeutic spectrum of rituximab, originally developed and licensed for the therapy of „low-grade“ non-Hodgkin B-cell lymphoma“ refractory to chemotherapy, had been gradually expanded on the basis of its mechanisms of action to other life-threatening diseases such as the pemphigus group. According to the literary review, combined therapy with rituximab and intravenously administered high-dose immunoglobulines appears to be the best treatment option for pemphigus therapy. After this treatment, a mean of up to 31-month remission has been observed.

The authors shortly described two cases of pemphigus vulgaris treated by high dose immunoglobulins (2,0g/kg of body weight every 3 – 4 weeks) combined with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) with complete remission of clinical symptoms of pemphigus vulgaris.

**Key words:** rituximab, CD20 B cell, apoptosis, cytolysis, phagocytosis, high dose immunoglobulin, pemphigus vulgaris

## Definícia Rituximabu

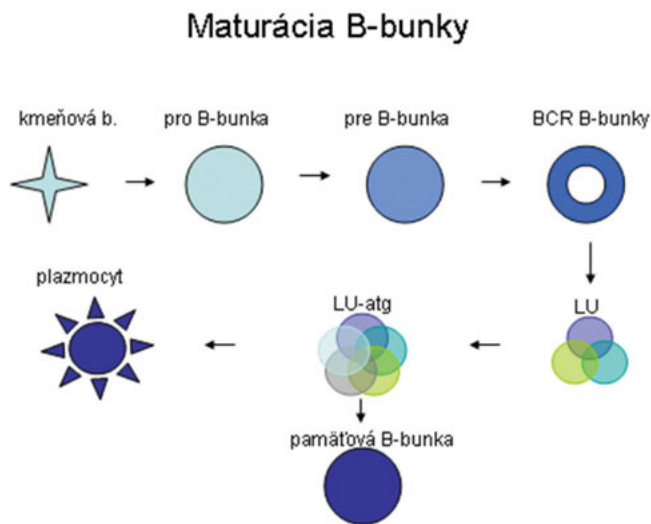
Rituximab (ďalej RTX) je humánna murínná chimerická monoklonálna protilátka špecificky cielená proti transmembránovému povrchovému proteín CD20 B-buniek. Fab časť RTX rozpoznáva sekvenciu 4 aminokyselín extracelulárnej slučky CD20 molekuly B-bunkového-celulárneho receptora (BCR), čím sa výrazne znižuje počet periférnych cirkulujúcich B-buniek. Chimerická anti-CD20

protilátka bola vyvinutá Reffom a spol. [1] na základe fúzie myšieho variabilného regiónu s humánnym IgG1 ťažkým a ľahkým reťazcom.

## Maturácia B-lymfocytov

B-lymfocytárny CD20 špecifický antigén bol identifikovaný v roku 1980 Stashenkom a spol. [2]. CD20 je B-bunkový špecifický antigén exprimovaný na povrchu

B-lymfocyty v procese ich diferenciácie od pre-B-bunkových línií až po zrelé štádiá B-buniek (Obr. 1), nie však na plazmatických a kmeňových bunkách. Absencia CD20 na plazmatických bunkách vysvetľuje, prečo v priebehu a po liečbe RTX neklesajú sérové hladiny imunoglobulínov [3]. Terstappen a spol. [4] však na základe vyšetrení prietokovou cytometriou udávajú, že asi 20% plazmatických buniek v kostnej dreňi môže exprimovať CD20. Akceptuje sa, že expresia CD20 sa objavuje už v pre-B-lymfocytoch a expresia pokračuje v procese maturácie (dozrievania) B-lymfocytov.



**Obr. 1** • Proces dozrievania B-lymfocytov (LU-lymfatická uzlina, LU-atg-antigénna stimulácia v lymfatickej uzline)

B-bunky sú odvodené od prekursorov hemopoetickej kmeňovej bunky v kostnej dreňi, kde postupne prechádzajú vývojom cez pro, pre a nezrelé B-bunky na zrelé B-bunky na svojom povrchu už obsahujúce BCR, ktoré opúšťajú kostnú dreň a smerujú do folikulárných lymfoidných tkanív (lymfatické uzliny, slezina, lymfoidné tkanivo slizníc). Keď B-celulárny receptor povrchu zrelej B-bunky sa stretne so svojim známym antigénom, B-bunky proliferujú na pamäťové a plazmatické bunky produkujúce protilátky (Obr. 1). V zdravom imunitnom systéme B-bunky rozlišujú (tolerujú) svoje antigény a viažu sa jedine s nevlastnými antigénmi. Túto imúnnu toleranciu voči svojim antigénom získavajú B-bunky v kostnej dreňi v priebehu vývoja, kde nezrelé B-bunky spoznávajú svoje antigény v procese apoptózy, alebo zmien svojej antigénnej špecifickosti. V dôsledku čoho tieto bunky strácajú schopnosť imunogénne (tvorbou protilátok) odpovedať na svoje vlastné antigény. Pri autoimunitných chorobách je tento mechanizmus porušený a vzniká generácia patogénnych, na vlastné antigény reagujúcich B-buniek [5].

### Mechanizmus účinku rituximabu

Rituximab navodzuje depléciu B-buniek viacerými mechanizmami v závislosti od etiopatogenézy ochorenia. Rituximab sa viaže na CD20 exprimujúce B-lymfocyty [6] vrátane nezrelej B-bunky kostnej drene [7], autoantigénom aktivovaných folikulárných B-buniek lymfatickej uzliny [8],

autoantigénom aktivovaných B-buniek marginálnej zóny lymfatickej uzliny a pamäťových buniek [9]. V podstate môžeme hovoriť o štyroch mechanizmoch účinku RTX:

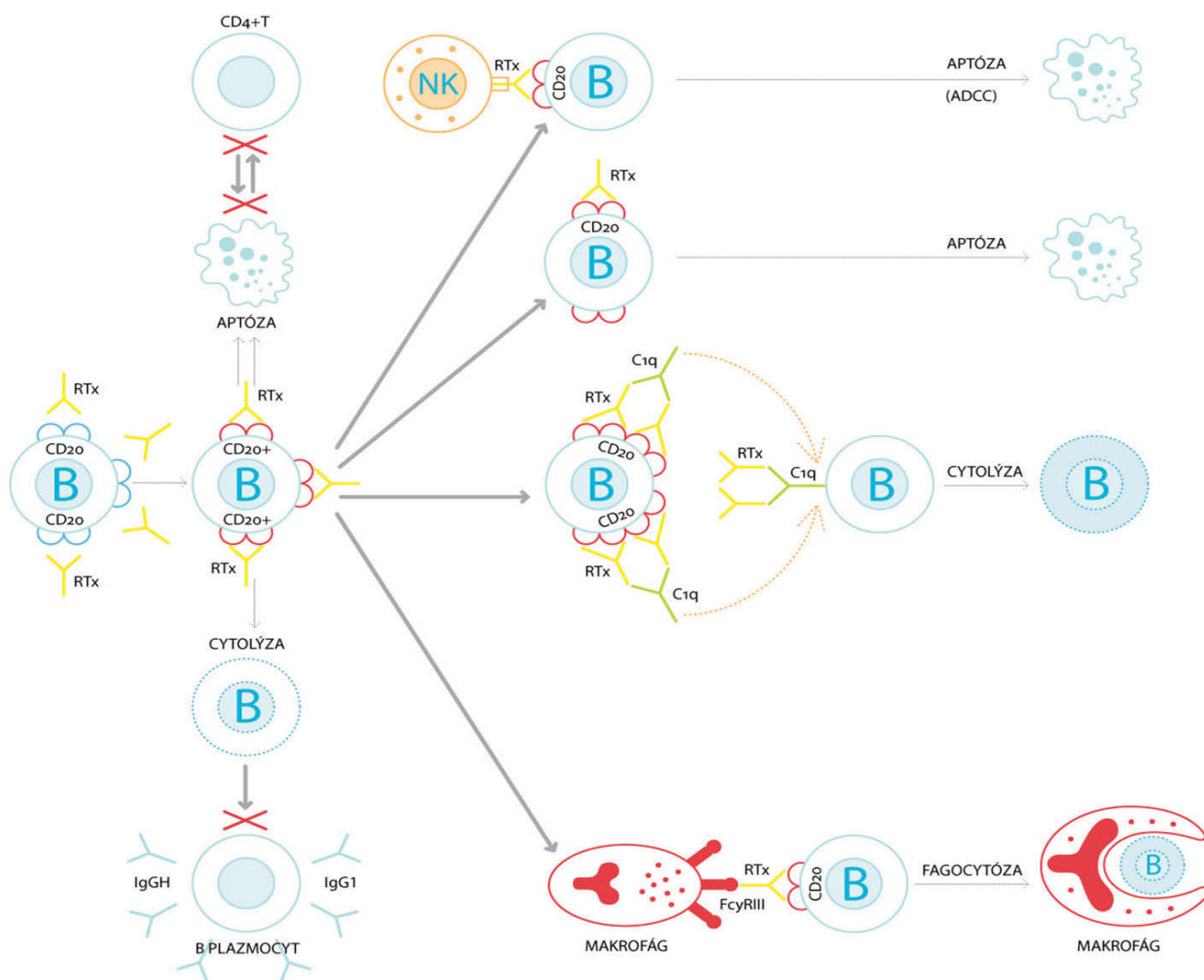
1. Rituximab môže navodiť zabitie B-buniek prirodzenými zabijákmi (NK) v dôsledku bunkovej cytotoxicity (ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity) závislej od protilátok (Obr. 2);
2. Druhým mechanizmom je navodenie apoptózy väzbou RTX na povrchový transmembránový CD20 proteín B-buniek nádorových línií (obr. 2). Apoptóza je navodená aktivitou MAP kinázy a aktiváciou p38;
3. Tretí mechanizmus účinku môže byť RTX navodená od komplementu závislá bunková cytotoxicita B-buniek, nakoľko táto humánna chimerická protilátka je schopná viazať aj humánny komplement (Obr. 2, 10). Rozdielna vnímavosť nádorových a patologických B-buniek na RTX môže závisieť od expresie komplement regulačných proteínov (CRP cieľových buniek, ako sú CD46, CD55 a CD59). Komplement regulačné proteíny však môžu interferovať s funkciou RTX a môžu byť na druhej strane aj príčinou rezistencie bunkovej línie voči RTX;
4. Štvrtým mechanizmom účinku RTX môže byť navodenie opsonizácie B-buniek a ich následná fagocytóza bunkami retikulo-endoteliálneho systému (Obr. 2).

Všetkými uvedenými mechanizmami dochádza ku RTX rýchlo navodenej B-bunkovej deplécii v cirkulácii a tiež, aj keď v menšom rozsahu, aj v lymfatických uzlinách (vo folikulárnom lymfoidnom tkanive) [1]. Po jednom liečebnom cykle môže dôjsť k 6 – 12 mesačnej deplécii B-buniek, vrátane B-buniek malígnych [11]. Okrem toho, po jednom podaní RTX bola pozorovaná signifikantná redukcia INF-gama secernujúcich T-buniek (Th1) a Dsg3-špecifických IL-4 produkujúcich T-buniek (Th2) [12]. Rituximab má terapeutický účinok aj na autoimunitné ochorenia, sprostredkované T-bunkami, ako je napríklad reumatoidná artritída. Predpokladá sa dodatočný spôsob účinku RTX na proces prezentácie autoantigénov, pomocou v prospech autoreaktívnych T-buniek a produkciu T-bunkami modulujúcich cytokínov [13].

Problémom však ostáva zlyhanie liečby RTX v dôsledku už spomenutej expresie komplement regulačných proteínov, ako aj rýchlo sa vyvíjajúca rezistencia nádorových buniek proti navodeniu apoptózy [14].

### Rituximab - registrovaná liečba

Rituximab bol pôvodne pripravený a registrovaný na liečbu chemoterapeuticky refraktérnych non-Hodgkinových B-bunkových lymfómov (NHL) „low grade“ typu CD20 B-bunkový „low grade“ NHL, folikulárny NHL difúzny obrovsko bunkový B-celulárny lymfóm, indolentný NHL) a neskôr aj na liečbu reumatoidnej artritídy. Jeho mechanizmus účinku však stále viac sa využíva, a to s veľmi dobrým liečebným efektom, aj u iných autoimunitných ochorení, ako reumatoidná artritída, vznikajúcich na imunologickom podklade, v ktorých etiopatogenéze zohráva dôležitú úlohu CD20 B-lymfocyt.



Vysvetlivky: APTÓZA - apoptóza, RTX - rituximab, IgG1 - imunoglobulín G1, C1q - zložka komplementu, CD20 - receptor B-bunky, Fc RIII - receptor opsonizácie na povrchu makrofágu, CD4+ T-lymocyty (helpery)

**Obr. 2** • Mechanizmy účinku rituximabu na B-bunkové línie [13, 15]

Rituximab sa podáva v intravenózne infúzií jednorazovo v priebehu štyroch, po sebe nasledujúcich týždňov v dávke 375 mg/m<sup>2</sup> [3]. V pokuse liečiť reumatoidnú artritídu RTX v dávke nad 600 mg/m<sup>2</sup> sa pozoroval väčší terapeutický efekt bez vedľajších účinkov liečby. V liečbe NHL B-celulárneho typu RTX boli vo väčšine prípadov zaznamenané iba mierne nežiaduce účinky liečby ako teploty, zimnica, nauzea, hypotenzia, trombocytopenia, alebo exantém. Tieto prejavy obyčajne ustúpili po podaní antipyretík a antihistaminík. Pri následnom podaní RTX sa objavili už v miernejšej podobe, alebo sa viac neopakovali [16]. Ťažké nežiaduce účinky liečby RTX sú zriedkavé. U pacientov s hematologickými malignitami liečených RTX nežiaduce účinky liečby boli pravdepodobne v priamej súvislosti so syndrómom lýzy tumoru. Bola pozorovaná reaktivácia vírusovej hepatitídy B

s prechodom až do fulminantnej hepatitídy B, intersticiálna pneumonitída, sepsa vyvolaná vírusom varicella - zoster, ťažká neutropénia, autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná trombocytopenia, ako aj dlhodobo pretrvávajúca hypogamaglobulinémia, Kaposiho sarkóm, syndroma Stevens-Johns, exsudatívna enteropatia [13, 17].

#### Rituximab - možné využitie v dermatológii

Na základe prehľadu literárnych údajov, ktorých v poslednom období výrazne pribúda, bol RTX s úspechom použitý v liečbe viacerých závažných, život ohrozujúcich ochorení s dermatologickou symptomatológiou, refraktérnych na dovtedy dostupnú a v klinickej praxi používanú, predovšetkým imunosupresívnu a imunomodulačnú liebu (Tabuľka č. 1).

## Tabuľka č. 1 • Liečba dermatóz rituximabom

**Rituximab - liečba ochorení s dermatologickou symptomatológiou, mimo kategorizácie**

Primárne kožné B-bunkové lymfómy (PCBCL) [18]

Pemphigus paraneoplasticus

Pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus

Chronická GVHD (reakcia štepu proti hostiteľovi) [19]

Dermatomyositis [20]

Scleroderma

ANCA pozitívna vaskulitída [21]

Subakútny a systémový lupus erythematosus [22]

Vitiligo a Evansov syndróm [23]

Melanoma malignum [24]

Atopická dermatitída [25]

**Rituximab, liečba ochorení skupiny pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus a pemphigus paraneoplasticus)**

Pemphigus vulgaris je smrteľné pľuzgiernaté mukokutánne autoimunitné ochorenie. Typické lézie sú intraepidermálne vezikuly s akantolýzou a intaktnou bazálnou membránou. V prípadoch ťažkých neliečených foriem umiera do 5 rokov 100% pacientov, u správne imunosuprimovaných alebo imunomodulovaných umiera iba do 5% pacientov, väčšinou na vedľajšie účinky imunosupresívnej liečby [26]. Patogenéza ochorenia stále nie je jasná. Predpokladá sa, že aktivované B-bunky produkujúce autoprotilátky a autoreaktívne T-bunky zamerané priamo proti autoantigénom sú základným patogenetickým mechanizmom autoimunitných bulózných ochorení (skupina pemphigus) [27]. B-bunky, ktoré pôsobia ako antigén prezentujúce bunky, stimulujú desmogleín-3 (Dsg-3) špecifické CD4+ T-bunky produkovať interleukíny IL-4, IL-6, IL-10. Tieto interleukíny sú potrebné na proliferáciu pamäťových B-buniek a na diferenciáciu plazmatických buniek produkujúcich protilátky. B-bunky následne produkujú polyklonálne a monoklonálne protilátky tried IgG1 a IgG4 proti desmogleinom (Dsg-1 a Dsg-3) zo skupiny kadherínov. Desmoglein 1 a 3 sú dva transmembránové komponenty desmozómov, bunkových adhézných proteínových, na kalcium závislých komplexov, spájajúcich bunku s bunkou. Okrem autoantigénov Dsg 1 a 3 sú pre pemphigus vulgaris známe tiež ďalšie autoantigény: desmoglein 4, desmocolliny 1, 2, 3, plakoglobín, desmoplakin 1, 2, cholinergické receptory, pemphaxin, a E-cadherin. Z nich najvýznamnejší je desmoglein 3 [28]. Je možné,

že pemphigus je závislý od jemného balancovania medzi T-lymfocytmi helpermi a supresormi.

Rituximab je možné podať pacientom s pemphigus vulgaris, ak títo nie sú alergickí na žiadne komponenty lieku, nemajú žiadne závažné ochorenie srdca (arytmia, angina pectoris), pľúc, obličiek či pečene, nemajú žiadnu aktívnu infekciu, neprekonali závažné chronické bakteriálne či vírusové infekcie, ktoré nie sú definitívne vyliečené (nosičstvo B-vírusovej hepatitídy) a nemajú zhubné nádorové ochorenie. Rituximab by sa mohol podávať v prípadoch, ak je ochorenie minimálne 3 mesiace refraktérne na liečbu najmenej dvoch terapeutických schém, vrátane kombinácii so systémovo podávanými glukokortikoidmi (minimálna dávka 1 mg/kg hmotnosti ekvivalentom prednisolonu) s inými imunosupresívami (mykofenolát mofetil, azathioprin, metotrexát) [13].

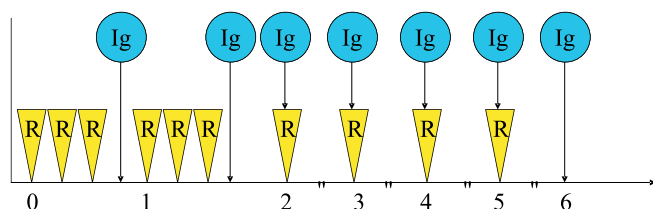
Rituximab v liečbe pemphigus vulgaris sa najčastejšie podáva vo forme štyroch intravenózných infúzií podávaných jeden raz týždenne, v priebehu štyroch nasledujúcich týždňov v jednotlivých dávkach 375 mg/m<sup>2</sup>. Pred podaním infúzie niektorí autori odporúčajú podať paracetamol a antihistaminiká [29], alebo 100 mg metylprednisolonu [30]. Pred a po liečbe RTX je potrebné v prietokovej cytometrii periférnej krvi sledovať hodnoty B-lymfocytov CD19 a CD20, rovnako je vhodné metódou ELISA vyšetrovať hodnoty anti Dsg3 a Dsg1 protilátok. Liečebný efekt RTX na pemphigus refraktérny na inú imunosupresívnu a imunomodulačnú liečbu nastupuje postupne a je imponantný [31]. K úplnej sanácii lézií dochádza v 86% prípadov do 3 mesiacov od ukončenia terapeutického cyklu (4 infúzie RTX v týždňových, po sebe nasledujúcich intervaloch). Relaps pemphigus vulgaris bol pozorovaný



v 86% prípadov do 19 mesiacov po liečbe RTX [12, 32, 33, 34]. Asi u 5% pacientov sa tvoria humánne anti chimerické protilátky, ktoré však neovplyvňujú liečebný efekt RTX a ani sa nepodieľajú na vedľajších účinkoch lieku [30].

Pri liečbe pemphigus vulgaris refraktérneho na inú imunosupresívnu terapiu RTX je pacient mimoriadne vnímavý na infekcie, s možným prechodom do septikémie. Aj z tohto dôvodu sa zaujímavou ukazuje liečebná schéma ochorenia skupiny pemphigus RTX v kombinácii s vysoko dávkovými imunoglobulínmi (IVIg). Ahmed a spol. [32] infúzne podávali 11 pacientom s ťažkou formou pemphigus vulgaris refraktérneho na inú imunosupresívnu terapiu, 375 mg/m<sup>2</sup> RTX 1-krát týždenne tri po sebe nasledujúce týždne a na štvrtý týždeň podali intravenózne imunoglobulín v dávke 2 g/kg hmotnosti pacienta, čím bol ukončený prvý liečebný cyklus.

Druhý terapeutický cyklus bol zahájený ihneď, druhý nasledujúci mesiac v nezmenenej terapeutickéj schéme. Liečba pokračovala v treťom, štvrtom, piatom a šiestom mesiaci, kedy pacienti dostávali v štvortýždňových intervaloch vždy po jednej infúzii RTX a jednej infúzii IVIG v nezmenenej dávke. Každý pacient dostal takto v priebehu liečby celkovo 10 infúzií RTX a 6 infúzií IVIG. V prípade, že pacient bol bez klinických prejavov pľuzgieratého ochorenia, bola mu podaná siedma zaist'ovacia infúzia imunoglobulínu (Obr. 3).



**Obr. 3** • Schéma 6-mesačného podávania rituximabu a IVIG, podľa Ahmeda a spol. [32]

Najčastejšia imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba ťažkých foriem ochorenia skupiny pemphigus glukokortikoidy v kombinácii s mykofenolát mofetílom, cyklofosfamidom, azathioprinom, metotrexátom alebo cyklosporínom bola pri liečbe RTX – IVIG postupne znižovaná a v ôsmom týždni od zahájenia tejto liečby aj ukončená. Kompletný ústup prejavov pemphigus bol medzi siedmou a deviatou infúziou, s remisiou ochorenia trvajúcou 22 – 37 mesiacov (priemer 31,1 mesiaca) (Obr. 4, 5, 6, 7).

Výsledky liečby ťažkých foriem pemphigus vulgaris refraktérneho na liečbu s postihnutím viac ako 30 % povrchu tela pacientov RTX sú mimoriadne povzbudivé. Zvlášť zaujímavou sa javí liečba RTX kombinovaná s IVIG. Tieto moderné terapeutické trendy sú novou šancou aj pre toto smrteľné dermatologické ochorenie.

### Autoprotilátky a liečba rituximabom

Autoprotilátky proti desmogleínu 1 a 3 v priebehu liečby RTX korelujú s ústupom klinických prejavov pemphigus [7]. Iba u niektorých prípadov ostali ich hladiny nezmenené napriek zlepšeniu klinického obrazu ochorenia. Naproti tomu RTX nemá efekt na hladiny cirkulujúcich antivírusových a antibakteriálnych protilátok triedy IgG (napríklad protilátok navodených vakcináciou) [13]. Názory na túto problematiku sa však s odstupom času môžu zmeniť, nakoľko u troch detí s ochorením skupiny pemphigus bol pozorovaný pokles hladín celkových IgG, ako aj hladín anti-tetanusového toxoidu IgG po liečbe RTX [35].

Dôvod, prečo CD20 pozitívne autoantigén špecifické B-bunky sú vysoko citlivé na účinky RTX oproti ostatným B-lymfocytom produkujúcim IgG, je stále neobjasnený. Predpokladá sa, že autoreaktívne B-bunky nachádzajúce sa v cirkulácii alebo v zápalových léziách sú lepšie prístupné liečbe RTX [6]. To však nemusí platiť pre autoreaktívne pamäťové B-bunky prežívajúce v tkanivách, ktoré ich chránia pred účinkom RTX (kostná dreň, tkanivo orgánov) [7], ako aj pre autoreaktívne dlho žijúce plazmatické bunky, ktoré si dodržiavajú produkciu normálnych IgG [16].

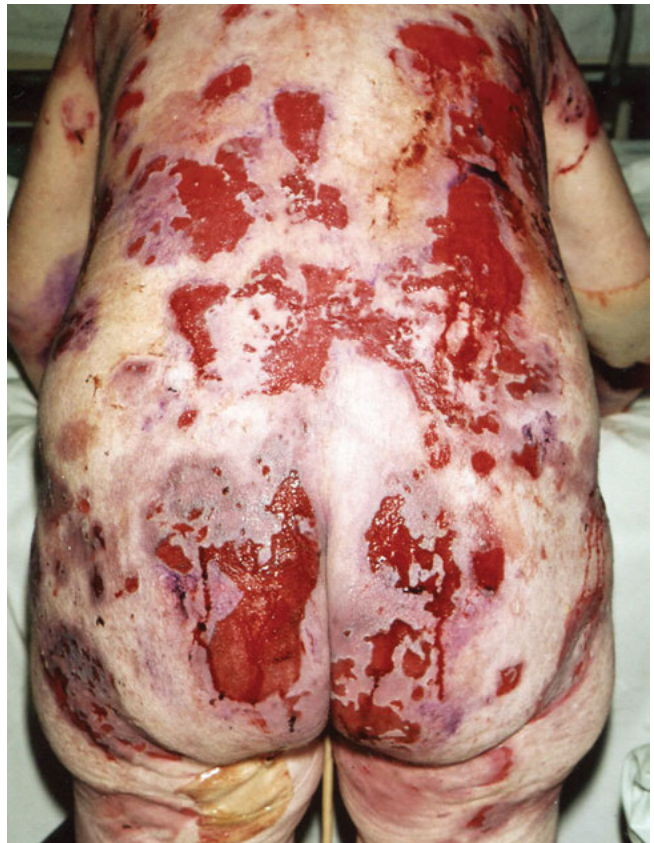
Je možné, že autoreaktívne dlho žijúce plazmatické bunky môžu byť zodpovedné za reaktiváciu produkcie autoprotilátok a následne môžu byť zodpovedné za nekompletnú remisiu lézii pemphigus vulgaris alebo relapsy ochorenia [36].



**Obr. 4** • Prípád č. 1 (hmotnosť 66 kg, výška 175 cm) – pri zahájení liečebnej schémy podľa Ahmeda a spol. [32], v kombinácii s dennou dávkou 150 mg cyklosporínu (2,5 mg/kg hmotnosti), 10 mg metylprednisolonu a 50 mg imuranu a s lokálnou liečbou 15-minútovými dezinfekčnými kúpeľmi (manganistan draselný s balneum hermal, resp. oilatum emolient) a následne s aplikovanou kyselinou fusidovou a sterilným polomastným, resp. mastným tylom (Atrauman, Grassolind neutral).



**Obr. 5** • Pacientka po absolvovaní liečby, bez klinických prejavov ochorenia a bez lokálnej liečby, ešte na udržiavacej dávke rituximabom 375 mg/m<sup>2</sup> každé tri mesiace, ako monoterapia.



**Obr. 6** • Prípad č. 2 pri zahájení liečby RTX (hmotnosť 50 kg, výška 165 cm) – liečebná schéma podľa Ahmeda a spol. [32], v kombinácii s dennou dávkou 1,5g mykofenolát mofetylu a 16 mg metylprednisolonu a s lokálnou liečbou 15-minútovými dezinfekčnými kúpeľmi (manganistan draselný s balneum hermal, resp. oilatum emolient) a následne s lokálne aplikovanou kyselinou fusidovou a sterilným polomastným, resp. mastným tylom (Atrauman, Grassolind neutral).



**Obr. 7** • Pacientka č. 2 s regresiou prejavov pemphigus, liečená s dennou dávkou 500 mg mykofenolát mofetylu v kombinácii s 6 mg metylprednisolonu a s rituximabom 375mg/m<sup>2</sup> aplikovaným každé 4 týždne a s lokálnou liečbou 15-minútovými dezinfekčnými kúpeľmi (manganistan draselný s balneum hermal, resp. oilatum emolient) a s následne aplikovanou kyselinou fusidovou a sterilným polomastným, resp. mastným tylom (Atrauman, Grassolind neutral).

## Literatúra

1. Reff, M.E., Carner, K., Chambers, K.S. et al.: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: s. 435 – 445.
2. Stashenko, P., Nadler, L.M., Hardy, R. et al.: Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125: s. 1678 – 1685.
3. Maloney, D.G., Liles, T.M., Czerwinski, D.K. et al.: Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: s. 2457 – 2466.
4. Terstappen, L.W., Johnsen, S., Segers-Nolten, I.M.: Identification and characterization of plasma cells in normal human bone marrow by high-resolution flow cytometry. *Blood* 1990; 76: s. 1739 – 1747.
5. Goodnow, C.C., Cyster, J.G., Hartley, S.B. et al.: Self-tolerance checkpoints in B lymphocyte development. *Adv Immunol* 1995; 59: s. 279 – 369.
6. Schmidt, E., Zilikens, D.: Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: advances in the clinic and the laboratory. *Adv Dermatol* 2000; 16: s. 113 – 157.
7. Stanley, J.R., Amagai, M.: Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: s. 1800 – 1810.
8. Harman, K.E., Albert, S., Black, M.M.: Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 149: s. 926 – 937.
9. Goebeler, M., Sitaru, C., Zilikens, D.: Bullous autoimmune disorders: therapy. *J Dtsch Dermatol. Ges* 2004; 2: s. 774 – 793.
10. Fatourech, M.M., el-Azhary, R.A., Gibson, L.E.: Rituximab: Applications in dermatology. *Int J Dermatol* 2006; 45: s. 1143 – 1155.
11. Kessel, A., Rosner, I., Toubi, E.: Rituximab: beyond simple B cell depletion. *Clin rev Allergy Immunol* 2008; 34: s. 70 – 79.
12. Eming, R., Nagel, A., Wolff-Franke, S., Podstawa, E., Debus, D., Hertl, M.: Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128: s. 2850 – 2858.
13. Schmidt, E., Brocker, E.-B., Goebeler, M.: Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: s. 56 – 64.
14. Gurcan, H.M., Keskin, D.B., Stern, J.N.H., Nitzberg, M.A., Shekhani, H., Razzaque Ahmed, A.: A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* (2008) doi: 10.1016/j.intimp.2008.10.004
15. Hertl, M., Eming, R., Borradori, L.: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) – ultimate or first choice on pemphigus? *Dermatology* 2007; 214: s. 275 – 277.
16. Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dorner, T., Hiepe, F.: Competence and competition: the challenge of becoming a long – lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: s. 741 – 750.
17. Quartier, P., Brethon, B., Philippet, P., Landman-Parker, L., Le Deist, F., Fischer, A.: Treatment of childhood autoimmune haemolytic anemia with rituximab. *Lancet* 2001; 357: s. 1511 – 1513.
18. Heinzerling, L.M., Urbanek, M., Funk, J.O.: Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer*, 2000; 89: s. 1835 – 1844.
19. Canniga-van Dijk, M.R., van der Straaten, H.M., Fijnheer, R. et al.: Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104: s. 2603 – 2606.
20. Levine, T.D.: Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: s. 601 – 607.
21. Stasi, R., Stipa, E., Del Poeta, G. et al.: Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with Rituximab. *Rheumatology* 2008; 45: s. 1432 – 1436.
22. Looney, R.J., Anolik, J.H., Campbell, D. et al.: B-cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: s. 2580 – 2589.
23. Grimes, P.E.: New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA* 2005; 293: s. 730 – 735. Fatourech, M.M., el-Azhary, R.A., Gibson, L.E.: Rituximab: Applications in dermatology. *Int J Dermatol* 2006; 45: s. 1143 – 1155.
24. Aklilu, M., Stadler, W.M., Markiewicz, M. et al.: Depletion of normal B-cells with rituximab as an adjuvant to IL-2 therapy for renal cell carcinoma and melanoma. *Ann Oncol* 2004; 15: s. 1109 – 1114.
25. Lugovic, L., Lipozenovic, J., Jakic-Razumovic, J.: Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol* 2001; 40: s. 489 – 494.
26. Herbst, A., Bystryń, J.C.: Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: s. 422 – 427.
27. Lin, M.S., Swartz, S.J., Lopez, A., Ding, X., Fernandez-Vina, M.A., Stastny, P. et al.: Development and characterization of desmoglein 3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997; 99: s. 31 – 40.
28. Zilikens, D.: Autoimmune bullous diseases. S 641 – 668. In.: Burgdorf WHC, Plewig, G., Wolff, H.H., Landthaler, M.: Braun-Falco's *Dermatology*. 3-rd. ed., Springer, Heidelberg, Germany, 2009, 1712.
29. Antonucci, A., Negosanti, M., Tabanelli, M., Varotti, C.: Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): Five cases. *J Dermatol. Treatment* 2007; 18: s. 178 – 183.
30. Callen, J.P.: Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: s. 6 – 14.

31. Zambruno, G., Borradori, L.: Rituximab immunotherapy in pemphigus: Therapeutic effects beyond B-cell depletion. *J Invest dermatol* 2008; 128: s. 2745 – 2747.
32. Ahmed, A.R., Spigelman, Z., Cavacini, L.A., Posner, M.R.: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 335: s. 1772 – 1779.
33. Joly, P., Mouquet, H., Roujeau, J.C., D'Incan, M., Gilbert, D., Jacquot, S. et al.: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: s. 545 – 552.
34. Cianchini, G., Corona, R., Frezzolini, A., Ruffelli, M., Didona, B., Puddu, P.: Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2007; 143: s. 1033 – 1038.
35. Schmidt, E., Setz, C.S., Benoit, S., Broecker, E.B., Goebeler, M.: Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156: s. 352 – 356.
36. Browning, J.L.: B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: s. 564 – 576.



**CHRONICKÁ  
SPONTÁNNÁ  
URTIKÁRIA**



# Pred CSU sa neschováš

## **CSU = Chronická spontánná urtikária**

CSU je charakterizovaná ako spontánný, denný alebo takmer denný výskyt svrbivých urtík\*, angioedému, alebo oboch príznakov naraz, trvajúcich viac ako 6 týždňov<sup>1-3</sup>

**50%** CSU pacientov v súčasnosti neodpovedá dostatočne na štandardné dávky neseďatívnych H1-antihistaminík<sup>1-3</sup>

\* tiež známa ako žihľavka

1. O'Donnell BF, et al. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201. 2. Mauer M, et al. *Allergy* 2001;66:317-30. 3. Kang MJ, et al. *Ann Dermatol* 2009;21:226-9.

Xolair® je indikovaný ako doplnková liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami<sup>1</sup>

SCHVÁLENÉ  
VO FEBRUÁRI 2014

# Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov\*<sup>2</sup>

## Xolair® 300 mg:

- Významná redukcia príznakov<sup>2</sup>
- Rýchly nástup liečebného účinku<sup>2-4</sup>
- Dobrá tolerancia<sup>2-4</sup>

**Xolair®**  
omalizumab  
Nový spôsob liečby CSU

### Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

**Prezentácia:** Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

**Indikácie: Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). *Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší):* Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu in vitro na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. *Deti (vo veku 6 až <12 rokov):* Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu in vitro na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánná urtikária (CSU)** (len Xolair 150 mg): Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1 antihistaminikami.

**Dávkovanie: Alergická astma:** 75 - 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánná urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou

injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené.

**Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

**Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytnúť systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatnosť. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí.

**Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobu a dlhodobu účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi.

**Nežiaduce účinky: Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaní u detí

vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánná urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny. V klinických skúšaní trvajúcich 8 alebo viac týždňov bol pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku.

**Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml

**Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010

**Dátum revízie informácie:** Február 2014

**Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese uvedenej nižšie.

Literatúra:

1. Xolair® Súhrn charakteristických vlastností lieku.
2. Maurer M et al. *N Eng J Med* 2013; 368:924-935.
3. Maurer M et al. *Allergy* 2011; 66:317-330.
4. Weller K et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:43-50.

\* Údaje zo štúdie ASTERIA II, ostatné dve štúdie Fázy III (ASTERIA I a GLACIAL) sledovali tiež účinnosť a bezpečnosť lieku Xolair u pacientov s refraktórnou formou CSU.

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

Novartis Slovakia s.r.o.,  
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava,  
www.novartis.com

# The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Smernice pre definíciu, klasifikáciu, diagnostiku a manažment urtikárie: revízia a aktualizácia 2013 (uverejnené so súhlasom Prof. Dr. med. Marcus Maurer, MD, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin Germany)

T. Zuberbier<sup>1</sup>, W. Aberer<sup>2</sup>, R. Asero<sup>3</sup>, C. Bindslev-Jensen<sup>4</sup>, Z. Brzoza<sup>5</sup>, G.W. Canonica<sup>6</sup>, M.K. Church<sup>1</sup>, L.F. Ensina<sup>7</sup>, A. Giménez-Arnau<sup>8</sup>, K. Godse<sup>9</sup>, M. Gonçalo<sup>10</sup>, C. Grattan<sup>11</sup>, J. Hebert<sup>12</sup>, M. Hide<sup>13</sup>, A. Kaplan<sup>14</sup>, A. Kapp<sup>15</sup>, A.H. Abdul Latiff<sup>16</sup>, P. Mathelier-Fusade<sup>17</sup>, M. Metz<sup>1</sup>, A. Nast<sup>1</sup>, S.S. Saini<sup>18</sup>, M. Sánchez-Borges<sup>19</sup>, P. Schmid-Grendelmeier<sup>20</sup>, F.E.R. Simons<sup>21</sup>, P. Staubach<sup>22</sup>, G. Sussman<sup>23</sup>, E. Toubi<sup>24</sup>, G.A. Vena<sup>25</sup>, B. Wedi<sup>15</sup>, X.J. Zhu<sup>26</sup> & M. Maurer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charite', Charite' – University Hospital Berlin, Berlin, Germany;

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>3</sup>Allergy Clinic, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, MI, Italy; <sup>4</sup>Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>5</sup>Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland; <sup>6</sup>Respiratory Diseases & Allergy, University of Genoa, IRCCS AOU SanMartino, Genoa, Italy; <sup>7</sup>Department of Clinical Immunology and Allergy, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; <sup>8</sup>Hospital del Mar. Parc de Salut Mar, Universitat Auto'noma Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, India; <sup>10</sup>Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugal; <sup>11</sup>St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>12</sup>Center for Applied Research on Allergy Que'bec, Que'bec, QC, Canada; <sup>13</sup>Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; <sup>14</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; <sup>15</sup>Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; <sup>16</sup>Department of Paediatrics, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Bangsar, Kuala Lumpur, Malaysia; <sup>17</sup>Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France; <sup>18</sup>Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA; <sup>19</sup>Allergy and Clinical Immunology Department Centro Me'dico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; <sup>20</sup>Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zurich, Switzerland; <sup>21</sup>Departments of Pediatrics & Child Health, Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; <sup>22</sup>Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; <sup>23</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>24</sup>Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; <sup>25</sup>Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy; <sup>26</sup>Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China

Citácia tohto článku: Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FER, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; DOI: 10.1111/all.12313.

korešpondencia: Torsten Zuberbier, Department of Dermatology and Allergy, Allergy Centre Charité, Charité University Hospital Berlin, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany. Tel.: +49-30-450-518135  
Fax: +49-30-450-518919, e-mail: torsten.zuberbier@charite.de

Akceptované na publikáciu 30. septembra 2013.

## Abstrakt

Tieto smernice vznikli na základe systematického prehľadu literatúry, za použitia prehľadu literatúry pomocou metódy 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE) a počas konsenzuálnej konferencie, ktorá sa konala 28. a 29. novembra 2012 v Berlíne. Ide o spoločnú iniciatívu Dermatologickej sekcie Európskej akadémie alergie a klinickej imunológie (EAACI), Európskou úniou financovanej siete excelencie, organizácie the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), Európskeho dermatologického fóra (EDF) a Svetovej organizácie pre alergiu (the World Allergy Organization - WAO) za účasti delegátov z 21 národných a medzinárodných spoločností. Americká akadémia pre alergiu, astmu a imunológiu (AAAAAI) sa na vývoji týchto smerníc tiež zúčastnila, ale nie je sponzorujúcou spoločnosťou (pozri časť Poďakovanie). Ide o aktualizáciu a revíziu predchádzajúcich smerníc EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO (1, 2).

Urtikária je často sa vyskytujúce mastocytmi vyvolané ochorenie, ktoré sa prejavuje kožnými morfami a angioedémom alebo obomi. Celoživotná prevalencia akútnej urtikárie je približne 20%. Chronická spontánna urtikária a iné chronické formy nespôsobujú len zníženie kvality života, ale ovplyvňujú aj pracovnú a školskú výkonnosť a sú súčasťou skupiny závažných alergických ochorení. Smernice poskytujú definíciu a klasifikáciu urtikárie, zahŕňajú aj aktuálne poznatky z hľadiska identifikácie jej príčin, vyvolávajúcich faktorov a patomechanizmov. Okrem toho načrtávajú na dôkazoch založené diagnostické a terapeutické postupy pre rôzne podtypy urtikárie. Tieto smernice boli akceptované Európskou úniou lekárskeho špecialistov (UEMS).

Výrazné rozdiely a množstvo rôznych typov urtikárie, ktoré boli doteraz identifikované, minimálne z časti odrážajú naše narastajúce vedomosti o príčinách a vyvolávajúcich faktoroch urtikárie a poznanie molekulárnych a bunkových mechanizmov, ktoré sa podieľajú na patogenéze ochorenia.

Cieľom týchto smerníc je ponúknuť aktualizovanú definíciu a klasifikáciu urtikárie, a tým uľahčiť interpretáciu rozličných údajov z rôznych centier, týkajúcich sa príčin, vyvolávajúcich faktorov a terapeutickú odpoveď jednotlivých podtypov urtikárie. Okrem toho poskytujú tieto smernice odporúčenia pre diagnostické a terapeutické postupy bežných podtypov urtikárie. Tieto smernice zahŕňajú stanoviská spoločnosti a expertov zo všetkých častí sveta a ako globálne smernice preto berú do úvahy, že príčinné faktory u pacientov, medicínske systémy a prístup k diagnostike a liečbe je v jednotlivých krajinách rôzny.

**Kľúčové slová:** angioedém, konsenzus, žihľavka, urtikária, papula

### Abstract

This guideline is the result of a systematic literature review using the 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE) methodology and a structured consensus conference held on 28 and 29 November 2012, in Berlin. It is a joint initiative of the Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) with the participation of delegates of 21 national and international societies.

Urticaria is a frequent, mast cell-driven disease, presenting with wheals, angioedema, or both. The life-time prevalence for acute urticaria is approximately 20%. Chronic spontaneous urticaria and other chronic forms of urticaria do not only cause a decrease in quality of life, but also affect performance at work and school and, as such, are members of the group of severe allergic diseases.

This guideline covers the definition and classification of urticaria, taking into account the recent progress in identifying its causes, eliciting factors and pathomechanisms. In addition, it outlines evidence-based diagnostic and therapeutic approaches for the different subtypes of urticaria. This guideline was acknowledged and accepted by the European Union of Medical Specialists (UEMS).

**Key words:** angioedema, consensus, urticaria,, papula

### Metódy

Podrobná metodológia použitá pri vývoji tejto revízie a aktualizácie smerníc pre rok 2013, vrátane všetkej vyhodnotenej literatúry, je z dôvodu stručnosti a prehľadnosti publikovaná v samostatnej publikácii. Krátky prehľad metodológie je uvedený aj v tejto publikácii v Prílohe 2.

V krátkosti: autori ako členovia panelu a delegáti spoločností pripravili vopred vlastné návrhy ohľadom definície, klasifikácie, diagnostiky a liečby urtikárie. Výsledný návrh smerníc zohľadnil všetky dôkazy v dostupnej literatúre (vrátane Medline a Embase aj manuálneho hľadania abstraktov v medzinárodných alergologických kongresoch medzi rokmi 2004 a 2012) a bol založený na existujúcom konsenze z prvých troch sympózií v rokoch 2000, 2004 a 2008 (1 – 6). Tieto návrhy boli potom v rámci panelu účastníkmi stretnutia podrobne diskutované.

K definitívnemu konsenzu došlo počas štruktúrovanej konsenzuálnej konferencie za použitia TED hlasovacieho systému. Účasť špecialistov na urtikáriu z 39 krajín garantuje, že tento konsenzus poskytuje základ na lepšie porovnanie budúcich štúdií v oblasti urtikárie.

V predchádzajúcej verzii smerníc boli štúdie už čiastočne vyhodnocované pomocou prístupu GRADE. Kľúčovým

princípom prístupu GRADE je zabezpečiť transparentiu a jasné explicitné kritériá na hodnotenie kvality dôkazov (Tabuľka č. 1) a grading sily odporučení (7 – 11) na základe porovnania rizika a benefítu.

Bol používaný nasledujúci preklad kvality dôkazov GRADE, s vedomím, že podrobnejšie hodnotenie pravdepodobne zmení kvalitu dôkazov a že v systéme GRADE sú zapracované dodatočné kritériá kvality.

Úroveň dôkazu SIGN	Kvalita dôkazu GRADE
1++	Vysoká
1+	Stredná
1-	Nízka
2++	Nízka
2+	Nízka
2-	Veľmi nízka
3	Veľmi nízka
4	Veľmi nízka



Pre túto revíziu a aktualizáciu 2013 sa používala modifikovaná verzia GRADE. Adresované otázky boli zhodnotené členmi panelu a selektované s ohľadom na ich relevantnosť všetkými členmi panelu

v Delphi hlasovaní. Použitý proces selekcie ako aj iné metodologické detaily sú opísané v samostatnej správe o metódach používaných na tvorbu a revíziu a aktualizáciu smerníc.

**Tabuľka č. 1 • Úrovně dôkazov na identifikované literárne zdroje**

Kvalita dôkazu bola hodnotená pomocou Kontrolného zoznamu metodológie 2: RCT škótskych smerníc the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; porovnanie pre (2))	
1++	Vysoko kvalitné metaanalýzy, systematické prehľady RCT*, alebo RCT s veľmi nízkym rizikom bias
1+	Dobre realizované meta-analýzy, systematické prehľady RCT, alebo RCT s nízkym rizikom bias
1	Meta-analýzy, systematické prehľady RCT, alebo RCT s vysokým rizikom bias
2++	Vysoko kvalitné systematické prehľady case-controlled alebo kohortových štúdií. Vysoko kvalitné case-controlled alebo kohortové štúdie s veľmi nízkym rizikom nesúladu, bias alebo predpoklad a vysoká pravdepodobnosť, že ide o kauzálnu súvislosť
2+	Dobre realizované case-controlled alebo kohortové štúdie s nízkym rizikom nesúladu, bias alebo predpoklad a vysoká pravdepodobnosť, že ide o kauzálnu súvislosť
2	Case-controlled alebo kohortové štúdie s vysokým rizikom nesúladu, bias a signifikantným rizikom, že nejde o kauzálnu súvislosť
3	Neanalytické štúdie, napríklad kazuistiky, súbory prípadov
4	Názor expertov

\*RCT, randomizované kontrolované štúdie

Sila odporúčenia a kvalita podporných dôkazov boli hodnotené nezávisle vždy dvomi poradcami pre každé odporúčenie. Do úvahy sa brali aj negatíva: riziko vedľajších účinkov (stupňovanie podľa závažnosti) a náklady na liečbu, a pozitíva: zmiernenie príznakov urtikárie (t.j. UAS7 [UAS, Skóre aktivity urtikárie Urticaria Activity Score; UAS7, Priemerné skóre aktivity za 7 dní - Average Urticaria Activity Score] v novších štúdiách) a zlepšenie kvality života (QoL). Systém GRADE dovoľuje aby boli silné odporúčenia podporované niekedy aj dôkazmi nízkej alebo (veľmi zriedkavo) veľmi nízkej kvality z RCT alebo observačných štúdií. Na druhej strane slabé odporúčenia môžu byť založené na vysoko kvalitných dôkazoch, ak sú podstatnejšie iné faktory, napríklad cena danej liečebnej modality.

Výraz "odporúčame" sa používa pre silné odporúčenia a "navrhujeme" pre slabé odporúčenia, aby došlo k zhode s rovnakou metodológiou použitou pre Smernice o alergickej rinitíde a jej vplyve na astmu 2008 (10). Rovnaká terminológia bola použitá v tých odporúčaníach smerníc, kde neboli úplne vyhodnotené dôkazy.

Účastníci konferencie dostali návrh smerníc a mali za úlohu diskutovať a hlasovať, či súhlasia s odporúčaniami a ďalšími špecifickými časťami textu. Bolo dovolené hlasovať áno alebo nie, aby sa dosiahlo jednoznačné väčšinové stanovisko. Stanoviská, ktoré nedosiahli >90% hlasov pri prvom hlasovaní, boli znovu diskutované, predefinované a znovu sa o nich hlasovalo. Akceptované boli, ak bola následne dosiahnutá minimálne >75%-ná zhoda.

Pred konsenzuálnymi konferenciami boli u všetkých členov skupiny dokumentované konflikty záujmov. Tieto boli posudzované samostatnou komisiou. Všetky deklarácie konfliktu záujmov sú uvedené ako online Doplňujúce informácie k týmto smerniciam a podrobne aj v časti o metodológii.

## Definícia

Urtikária je ochorenie charakterizované rozvojom urtiky (svrbiace plošne vyvýšené pupence), angioedému alebo oboch. Urtikáriu je potrebné odlišiť od iných ochorení, pri ktorých sa môže urtika a angioedém alebo oba vyskytnúť ako príznak, napríklad pri kožných testoch, anafylaxii, autoimúnných syndrómoch alebo pri hereditárnom angioedéme (bradykinínom mediovaný angioedém).

## Klinický obraz

**Urtikária je charakterizovaná** náhlym výskytom urtiky - pupencov, angioedému alebo oboch. Urtika má tri typické črty:

1. Je charakteristická centrálnym opuchom rôznej veľkosti, takmer vždy obklopeným reflexným erytémom.
2. Je spojená so svrbením a niekedy pocitom pálenia.
3. Má prechavý charakter, vzhľad kože sa normalizuje na danom mieste zvyčajne do 1 – 24 hodín. Niekedy morfy ustupujú aj rýchlejšie.

## Angioedém je charakterizovaný

1. Náhlym výrazným začervenaním alebo opuchom farby kože v nižšej derme a podkoží, často aj pod mukóznymi membránami a
2. Niekedy skôr bolesťou, než svrbením a často zmenami aj pod mukóznymi membránami. Ústup je pomalší než v prípade pupencov a môže trvať až do 72 hodín.

## Patofyziologické aspekty

Urtikária je ochorenie vyvolané mastocytmí. Vyplavenie mediátorov ako doštičky aktivujúci faktor (PAF) a cytokínov z mastocytov má za následok aktiváciu senzorických nervov,

vazodilatáciu a extravazáciu plazmy ako aj prílev buniek do urtikárnych lézií. Signály aktivácie mastocytov pri urtikárii sú pravdepodobne heterogénne. Histologicky sú urtiky charakterizované edémom hornej a strednej dermy s dilatáciou postkapilárnych venúl a lymfatických ciev hornej dermy. Pri angioedéme sa podobné zmeny vyskytujú prevažne v nižšej derme a v podkoží. Koža ovplyvnená urtikou vždy vykazuje upreguláciu adhézných molekúl endotelových buniek a zmiešané zápalové perivaskulárne infiltráty rôznej intenzity, ktoré sú tvorené neutrofilmi a/alebo eozinofilmi, makrofágmi a T-bunkami, ale bez nekrózy cievnej steny, ktorá je typickým znakom vaskulitídy (12 – 14). Niektorí autori uvádzajú aj mierny až stredný vzostup počtu mastocytov. Pri oneskorenom type tlakovej urtikárie je nález typicky lokalizovaný v strednej až nižšej derme. U niektorých podtypov urtikárie pozorovať aj up-reguláciu adhézných molekúl (16) a zmeny expície cytokínov v koži (16). Tieto nálezy podčiarkujú komplexný charakter urtikárie, ktorá má mnohé ďalšie črty okrem uvoľnenia histamínu z kožných mastocytov (17,18).

Tieto zmeny pozorovať aj pri mnohých zápalových reakciách a preto nemajú špecifickú diagnostickú hodnotu. Je potrebné hľadať špecifickejšie histologické biomarkery pre jednotlivé subtypy urtikárie.

### Dopady urtikárie na život pacienta

#### Kvalita života

Na liečbu urtikárie sa je potrebné pozrieť z hľadiska dopadu ochorenia na život pacienta (19). Z dostupných údajov vyplýva, že urtikária má zásadný vplyv ako na objektívny stav pacienta, tak na jeho subjektívne vnímanie. Napríklad O'Donnell et al.(20) ukázali, že skóre zdravotného stavu u pacientov s chronickou spontánnou urtikáriou (CSU) je porovnateľné so skóre udávaným pacientmi s ischemickou chorobou srdca. Zdravotný stav aj subjektívne vnímanie spokojnosti u pacientov s CSU sú nižšie než u zdravých jedincov s respiračnými alergiami (21). Štúdia Poon et al.(22) sa zamerala na rozsah a povahu obmedzení pri rôznych typoch urtikárie a ukázala veľké kolísanie skóre kvality života u rôznych typov urtikárie. V tejto štúdii bolo hodnotenie kvality života vykonávané pomocou generických nástrojov.

Dotazník kvality života špecifický pre urtikáriu bol vyhodnotený z hľadiska fyzických, emocionálnych, sociálnych a praktických aspektov ochorenia (23). Tento nový dotazník s názvom Dotazník kvality života pri chronickej urtikárii (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire - CU-Q2oL) bol pôvodne vyvinutý a testovaný v taliančine. Splňa štandardy validity s dobre zostavenou validitou, vnútornou konzistnosťou, spoľahlivosťou a responzívnosťou. Tieto psychometrické charakteristiky ho robia vhodným na hodnotenie záťaže CSU. Je preložený a validovaný na používanie v nemčine, španielčine, poľštine, tureckom, gréckom, bulharskom, brazílsko-portugalskom jazyku a ďalšie verzie sa validujú (24 – 28). Okrem toho ďalší dotazník pokrýva pacientov s angioedémom (29). Dotazník kvality života s angioedémom (the Angioedema Quality

of Life Questionnaire - AE-QoL), symptóm-špecifický dotazník bol vytvorený v Nemecku (29) a bol preložený do viacerých jazykov vrátane angličtiny (USA), španielčiny, francúzštiny, azerbajdžančiny, švédčiny, maďarčiny, rumunčiny, gréčtiny a poľštiny.

#### Ktorý dotazník sa má používať na meranie kvality života pri urtikárii?

Na hodnotenie postihnutia a monitorovanie aktivity ochorenia odporúčame používanie validovaných dotazníkov CU-Q2oL a AE-QoL (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

#### Klasifikácia urtikárie na základe jej trvania, frekvencie a príčin

Spektrum klinických prejavov rôznych podtypov urtikárie je veľmi široké. Okrem toho u ktoréhokoľvek pacienta môžu koexistovať dva alebo viaceré podtypy zároveň.

**Tabuľka č. 2 • Klasifikácia podtypov chronickej urtikárie (prejavujúce sa urtikou, angioedémom alebo obomi)**

Chronická spontánná urtikária	Indukovateľná urtikária
Spontánnny výskyt urtiky, angioedému alebo oboch $\geq 6$ týždňov zapríčinený známymi alebo neznámymi príčinami	Symptomatický demografizmus* Chladová urtikária† Oneskorený tlaková urtikária‡ Slnecná urtikária Tepelná urtikária§ Vibračný angioedém Cholinergná urtikária Kontaktná urtikária Aquagénna urtikária

\* nazývaná aj urtikária facticia, dermatografická urtikária

† nazývaná aj chladovo-kontaktná urtikária

‡ nazývaná aj tlaková urtikária

§ nazývaná aj tepelná kontaktná urtikária

Akútna urtikária je definovaná ako výskyt spontánných urtik, angioedému alebo oboch počas  $< 6$  týždňov. Tabuľka 2 uvádza klasifikáciu chronických subtypov urtikárie pre klinické použitie. Táto revidovaná klasifikácia upravila doterajšie rozpory, napríklad fyzikálne urtikárie môžu byť aj chronickými stavmi, ale boli dané do samostatnej skupiny vzhľadom na špeciálnu povahu ich vyvolávajúcich fyzikálnych faktorov. *Urticaria pigmentosa* (cutaneous mastocytosis), *urticaria vasculitis*, auto-inflamatórne

syndrómy (ako kryopyrín-asociované periodické syndrómy alebo Schnitzlerov syndróm), a ne-mastocytmi mediovaný/indukovaný angioedém (ako bradykininom-mediovaný angioedém) sa pre ich rozdielne patomechanizmy nepovažujú za podtypy urtikárie, ale sú uvedené v Tabuľke 3. Urtika je aj príznakom viacerých syndrómov (Tabuľka č. 3).

**Tabuľka č. 3 • Ochorenia súvisiace s urtikáriou z histologického hľadiska a syndrómy, ktoré sa prejavujú urtikou a/alebo angioedémom**

- Makulopapulárna kutánná mastocytóza (urticaria pigmentosa)
- Urtikariálna vaskulitída
- Bradykininom mediovaný angioedém (t.j. HAE)
- Námahou indukovaná anafylaxia
- S kryopyrínom asociované periodické syndrómy (CAPS, výsev urtiky, rekurentné teploty, artralgie alebo atritída, zápal očí, slabosť a bolesti hlavy), familiárny chladový autoinflatórnny syndróm (FCAS), Muckle-Wellsov syndróm (MWS) alebo neonatálne multisystémové zápalové ochorenie (NOMID)
- Schnitzlerov syndróm (rekurentný výsev urtiky a monoklonálna gamapatia, rekurentné horúčky bolesti kostí a svalov, artralgie alebo artritída a lymfadenopatia)
- Gleichov syndróm (epizodický angioedém s eozinofiliou)
- Wellov syndróm (granulomatózna dermatitída s eozinofiliou)

Tieto ochorenia a syndrómy súvisia s urtikáriou (i) pretože sa prejavujú urtikou, angioedémom alebo obomi a/alebo (ii) z histologických dôvodov.

#### Hodnotenie aktivity ochorenia a dopadu na pacienta

Aktivita ochorenia by mala byť v prípade spontánnej urtikárie posudzovaná ako v klinickej praxi, tak v štúdiách, pomocou UAS7 (Tabuľka č. 4), čo je unifikovaný a jednoduchý skórovací systém, ktorý bol navrhnutý v poslednej verzii smerníc, a bol validovaný (30). Príznaky a prejavy sú vyhodnocované pacientom, čo robí toto skóre ešte hodnotnejším. Použitie UAS umožňuje porovnanie výsledkov štúdií z rôznych centier. UAS je založené na posudzovaní kľúčových príznakov urtikárie (urtiky a svrbenia). Je výhodný na vyhodnotenie aktivity ochorenia pacientmi s urtikáriou a ich lekárom. Okrem toho tento skórovací systém sa široko používa v štúdiách a preto by mal byť zachovaný aj pre budúce hodnotenia a porovnanie. Keďže príznaky urtikárie sa často menia čo do intenzity, celková aktivita ochorenia sa najlepšie hodnotí pomocou 24 hodinového samohodnotiaceho skóre meraného jedenkrát denne počas niekoľkých dní. Modifikácia UAS7 vo forme hodnotenia príznakov a prejavov dvakrát denne bola tiež validovaná (31), ale hlasovanie uprednostnilo použitie

klasického USAS, pretože (i) meranie len jedenkrát denne za posledných 24 hodín dáva bias len u pacientov s prevažne nočnými príznakmi a (ii) širšie sa používa a aby bolo možné porovnávať štúdie, je dôležité používať celosvetovo rovnaký nástroj. UAS7, t.j. súčet skóre počas siedmich po sebe nasledujúcich dní by sa mal používať v bežnej klinickej praxi na stanovenie aktivity ochorenia a odpovede na liečbu u pacientov s CSU, ako aj v niektorých prípadoch u pacientov s indukovateľnou alebo fyzikálnou urtikáriou. Pre pacientov s angioedémom bolo vyvinuté a validované novšie skóre aktivity, the Angioedema acitivity score (29). Okrem stanovenia aktivity ochorenia je v klinickej praxi aj v štúdiách dôležité zhodnotiť vplyv ochorenia na kvalitu života.

V prípade fyzikálnej urtikárie a cholinergnej urtikárie by na zhodnotenie závažnosti mala byť stanovená prahová hodnota vyvolávajúceho faktora, napríklad v prípade chladovej urtikárie kritická teplota a prahový stimulačný čas pre provokáciu chladom. Tieto prahy umožňujú ako pacientom, tak lekárom vyhodnotiť aktivitu ochorenia a odpoveď na liečbu.

**Tabuľka č. 4 • UAS7 pre hodnotenie aktivity ochorenia pri CSU**

Skóre	Urtika	Svrbenie
0	Žiadna	Žiadne
1	Mierna (<20 morf/24 hod)	Mierne (prítomné, ale nie je obťažujúce alebo rušivé)
2	Stredne silná (20-50 morf/24 hod)	Stredne silné (obťažujúce, ale neovplyvňuje normálne denné aktivity alebo spánok)
3	Intenzívna (>50 morf/24 hod)	Intenzívne (silné svrbenie, ktoré je dosť obťažujúce a ovplyvňuje bežné denné aktivity alebo spánok)

Celkové skóre: 0 - 6 za každý deň sa sumarizuje počas 1 týždňa (maximum 42 bodov)

**Má byť dodržaná súčasná klasifikácia urtikárie?**

Odporúčame použitie tejto aktualizovanej verzie revízie klasifikácie z roku 2013 (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

**Má sa používať aktuálne skóre aktivity (UAS7) na hodnotenie závažnosti urtikárie?**

Odporúčame používať UAS7 na posúdenie závažnosti (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

**Diagnostika urtikárie**

V posledných dvoch desaťročiach došlo k veľkému pokroku v identifikácii príčin rôznych typov a podtypov urtikárie (32 – 33). Okrem iných boli popísané autoreaktivita vrátane autoimunity mediovanej funkčnými protilátkami nasmerovanými proti IgE receptoru, pseudoalergia (non-alergické hypersenzitívne reakcie) na potraviny a lieky, akútne alebo chronické infekcie (napr. *Helicobacter pylori* alebo *Anisakis simplex*) (34 – 44) (Tabuľka č. 5). Rôzne štúdie však uvádzajú výrazné rozdiely z hľadiska frekvencie vyvolávajúcich faktorov. Ovplyvňujú to aj regionálne rozdiely, napríklad rôzne tradičné diéty a rôzna prevalencia infekcií. Preto je dôležité uvedomiť si, že nie všetky možné príčinné faktory je potrebné vyšetrovať u všetkých pacientov a prvý krok v diagnostike je podrobná anamnéza. Je potrebné zvážiť nasledujúce faktory:

1. Čas nástupu ochorenia
2. Frekvencia/trvanie a vyvolávajúce faktory urtiky
3. Diurnálne kolísanie
4. Výskyt vo vzťahu k víkendom, sviatkom a cestovaniu
5. Tvar, veľkosť a distribúcia morf
6. Asociovaný angioedém
7. Asociované subjektívne príznaky, napríklad svrbenie, bolesť lézií
8. Rodinná a osobná anamnéza z hľadiska urtikárie, atopie
9. Minulé alebo aktuálne alergie, infekcie, vnútorné ochorenia a iné možné príčiny
10. Psychosomatické a psychiatrické ochorenia
11. Chirurgické implantáty a zákroky počas operácie, napríklad po lokálnej anestézii
12. Žalúdočné/tráviace problémy

13. Vyvolanie fyzikálnymi činiteľmi alebo cvičením
14. Užívanie liekov ((napríklad nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), injekcie, imunizácia, hormóny, laxatíva, čapíky, ušné a očné kvapky a alternatívna medicína)
15. Pozorovaná súvislosť s potravinami
16. Súvis s menštruačným cyklom
17. Anamnéza fajčenia (najmä parfumované tabakové produkty alebo kanabis)
18. Typ práce
19. Koničky
20. Stres (eustres a distres)
21. Kvalita života v súvislosti s urtikáriou a vplyv na emócie pacienta
22. Doterajšia liečba a odpoveď na liečbu
23. Doterajšie diagnostické výkony a výsledky

Ďalším krokom v diagnostike je fyzikálne vyšetrenie pacienta. To by malo zahŕňať aj diagnostický provokačný test vrátane liekov, potravy a fyzikálne testy, ak sú indikované podľa anamnézy.

Všetky ďalšie diagnostické kroky závisia od anamnézy pacienta a od podtypu urtikárie, ako sumarizuje Obr. 1 a Tabuľka č. 5.

**Mali by byť rutinné diagnostické postupy realizované v prípade akútnej urtikárie?**

V prípade akútnej urtikárie odporúčame nerealizovať žiadne rutinné diagnostické postupy (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

**Mali by byť rutinné diagnostické postupy realizované v prípade chronickej spontánnej urtikárie?**

V prípade chronickej spontánnej urtikárie odporúčame len veľmi limitované rutinné diagnostické postupy (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

**Mali by sa používať rozšírené diagnostické postupy v prípade chronickej spontánnej urtikárie?**

Pri chronickej spontánnej urtikárii odporúčame realizovať len limitované rozšírené diagnostické postupy na základe anamnézy pacienta (silné odporúčenie/klinický konsenzus)

Tabuľka č. 5 • Odporúčené diagnostické testy u častých podtypov urtikárie

Typy	Podtypy	Bežné diagnostické testy (odporúčené)	Rozšírený diagnostický program* (založený na anamnéze) Na identifikáciu existujúcich príčin alebo vyvolávajúcich faktorov a na vylúčenie možných diferenciálnych diagnóz, ak je to indikované
Spontánna urtikária	Akútna spontánna urtikária	Žiadne	Žiadne†
	Chronická spontánna urtikária	Krvný obraz+diferenciál, FW alebo CRP Vynechanie suponovaných liekov (napr. NSAID)	Testy na (poradie nemusí byť zachované): (i) infekčné ochorenia (ako H.pylori), (ii) alergiu I. typu, (iii) funkčné protilátky, (iv) hormóny štítnej žľazy a autoprotilátky, (v) kožné testy vrátane fyzikálnych, (vi) diétu bez pseudoalergénov na 3 týždne, (vii) tryptáza±, (viii) kožné testy s auto-lógnym sérom, a (ix) biopsiu kožnej lézie
Indukovateľná urtikária	Chladová urtikária	Provokácia chladom a prahové testy (kocka ľadu, chladná voda, chladný vietor)	Krvný obraz a diferenciál a FW alebo CRP kryoproteíny, vylúčenie iných ochorení, najmä infekcií
	Oddialená tlaková urtikária	Tlakové testy a prahový test	Žiadne
	Tepelná urtikária	Provokácia teplom a prahový test	Žiadne
	Solárna urtikária	UV a viditeľné svetlo rôznych vlnových dĺžok a prahový test	Vylúčiť iné svetlom indukované dermatózy
	Symptomatický dermografizmus	Vyvolaný dermografizmus a prahový test (dermografometer)	Krvný obraz a diferenciál a FW alebo CRP
	Vibračný angioedém	Test napríklad s vortexom	Žiadne
	Aquagénna urtikária	Mokrý šaty pri telesnej teplote aplikované na 20 minút	Žiadne
	Cholinergná urtikária	Záťaž a provokácia horúcim kúpeľom	Žiadne
Kontaktná urtikária	Kožný provokačný test. Kožné testy s okamžitým odčítaním, napríklad prick test	Žiadne	

\* Závisí od vyvolávajúcej príčiny.

† Ak nie je silný súvis s anamnézou pacienta, napríklad alergia.

± Ako indikácia ťažkého systémového ochorenia.

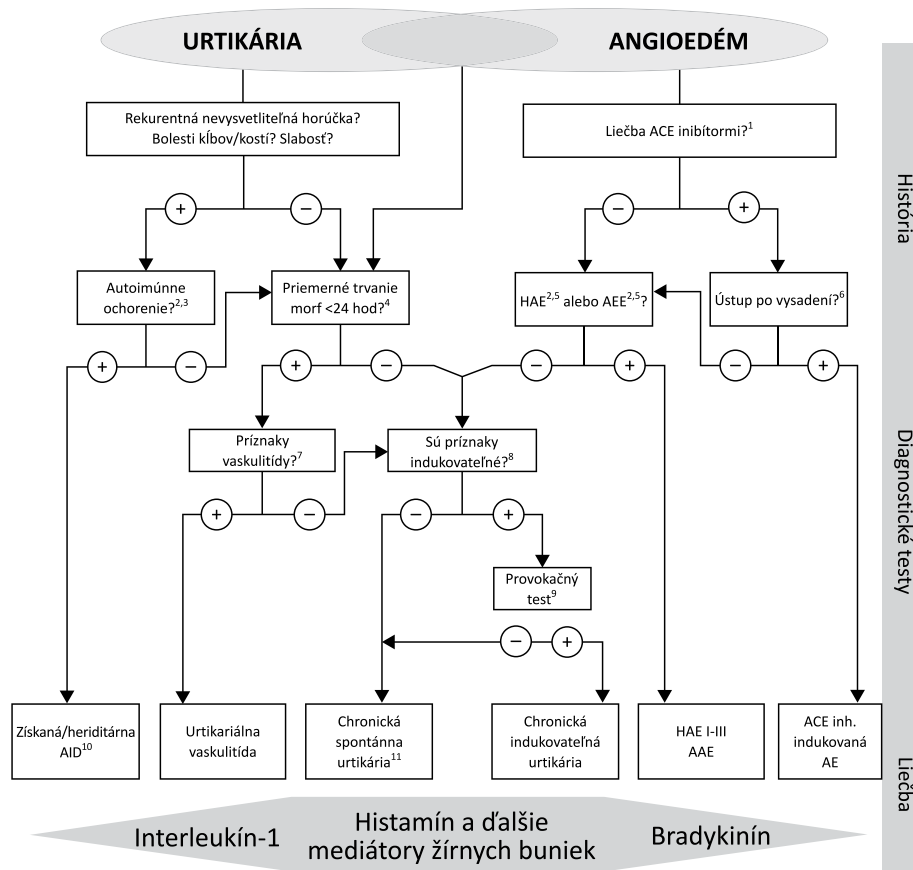
#### Mali by sa používať rozšírené diagnostické postupy v prípade indukovateľných nespontánných podtypov urtikárie?

U indukovateľných podtypov urtikárie odporúčame realizovať limitované diagnostické postupy na stanovenie prahového podnetu vyvolávajúcich faktorov (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Intenzívne a nákladné široké skriningové programy na všetky typy urtikárie sa výrazne neodporúča realizovať. Nasledujúce faktory by sa mali vyšetrovať len na základe anamnézy pacienta. Alergia I. typu je zriedkavou príčinou CSU u pacientov, ktorí majú denné alebo takmer denné príznaky, ale je ju treba

zvážiť u pacientov s CSU s intermitentnými príznakmi. Naopak pre CSU s dennými príznakmi môžu byť relevantnejšie pseudoalergické reakcie (reakcie nealergickej senzitivity) na NSAID, potraviny alebo potravinové aditíva. Diagnostika má byť založená na ľahko realizovateľnom diétnom protokole (pozri informácie pre pacienta v rôznych jazykoch na stránke <http://www.ecarf.org/>).

Ako príčiny CSU boli diagnostikované bakteriálne, vírusové, parazitické alebo hubové infekcie, napríklad ako H. pylori, Streptokoky, Stafylokoky, Versinia, Giardia lamblia, Mycoplasma pneumoniae, vírusy hepatitídy, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simplex, Entamoeba ssp., Blastocystis species, boli diagnostikované.



**Obř. 1** • Odporučený diagnostický algoritmus pre urtikáriu. Diagnostický algoritmus pre pacientov s urtikou, angioedémom alebo obomi. AAE, získaný angioedém spôsobený deficitom C1-inhibítora, ACE-inh, inhibítor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, AE, angioedém, AH, antihistaminikum, AID, autoimunitné ochorenie, HAE, vrodenný angioedém, IL-1, interleukín1.

1. Iné (nové) lieky môžu tiež vyvolať bradykinínom mediováný angioedém.
2. Pacienti by mali podať podrobnú rodinnú anamnézu a vek, v ktorom ochorenie začalo.
3. Test na zvýšené zápalové markery (CRP, FW), test na paraproteínemiu u dospelých, hľadať príznaky neutrofilných infiltrátov v biopsii kože, vykonať analýzu génových mutácií hereditárnych syndrómov periodickej horúčky (kryopyrináza.-asociovaný periodický syndróm), ak je veľké podozrenie.
4. Pacientov sa treba pýtať: "Ako dlho trvá výsev?"
5. Test na komplement C4, C1-INH hladiny a funkciu, a test na C1q a C1-INH protilátky, ak je podozrenie na AAE, urobte analýzu génových mutácií, ak sú doterajšie testy nevyčerpávajúce alebo anamnéza pacienta dáva podozrenie na hereditárny angioedém.
6. Vyčkajte až do 6 mesiacov remisie, ďalšia diagnostika na testovanie deficitu inhibítora C1 by mala byť realizovaná len ak to vyplýva z rodinnej anamnézy.
7. Ukazuje biopsia z lézií poškodenie malých ciev v papilárnej a retikulárnej dermis a/alebo fibrinoidné depozity v perivaskulárnych a intersticiálnych priestoroch, podozrenie na UV (urtikariálna vaskulitída)?
8. Pacienta sa treba spýtať: "Viete si urtikú vyvolať?"
9. U pacientov s anamnézou podozrenia na indukovateľnú urtikáriu by mali byť realizované štandardizované provokačné testy podľa medzinárodného odporúčenia (45)
10. Získané autoinflamačné syndrómy (AID) zahŕňajú Schnitzlerov syndróm ako aj systémovú idiopatickú juvenilnú artritídu (sJIA) a v dospelosti sa vyskytujúcu Stillovu chorobu (AOSD), hereditárne AID zahŕňajú s kryptopyrinom asociované periodické syndrómy (CAPS) ako familiárne chladové autoimunitné syndrómy (FCAS), Mckle-Wellsov syndróm (MWS) a neonatálne multisystémové zápalové ochorenie (NOMID), zriedkavejšie hyper IgD syndróm (HIDS) a periodický syndróm asociovaný s receptorom pre TNF alfa (TRAPS).
11. V niektorých zriedkavých prípadoch nie je rekurentný angioedém mediováný ani mastocytmami ani bradykinínom, a patomechanizmus je neznámy. Tieto zriedkavé prípady sú uvádzané ako "idiopatický angioedém".

Frekvencia a relevancia infekčných ochorení kolíše medzi jednotlivými geografickými regiónmi. Napríklad Anisakis simplex, zo skupiny nematód morských rýb, bol zvažovaný ako možná príčina rekurentnej akútnej spontánnej urtikárie v oblastiach sveta, kde sa často konzumujú surové ryby (46). Relevancia *H. pylori*, stomatologických alebo ORL infekcií tiež kolíše medzi skupinami pacientov. Celkovo bude potrebný ďalší výskum na vytvorenie definitívnych odporúčení ohľadom úlohy infekcie pri urtikárii.

Rutinny skrining malignít v diagnostike príčin urtikárie sa neodporúča. Hoci bol zaznamenaná mierne zvýšená prevalencia v Taiwane (47), neexistuje v súčasnosti dostatok dôkazov pre kauzálnu koreláciu urtikárie s neoplastickými ochoreniami. Vylúčenie malignity je však nevyhnutné, ak má pacient suspektnú anamnézu (napríklad náhle chudnutie).

V súčasnosti je jediným všeobecne dostupným testom na skrining autoprotilátok proti buď IgE alebo FcεR1 (vysoko afinitnému receptoru) kožný test s autológym sérom (ASST), nešpecifický skriningový test, ktorý vyhodnocuje prítomnosť histamín-uvolňujúcich faktorov ktoréhokoľvek typu v sére, nie výlučne histamín-uvolňujúcich protilátok. V niektorých krajinách je dostupný test uvoľňovania bazofilov a môže sa použiť. Globálna skúsenosť, ako aj skúsenosť členov panelu je, že zdravé kontroly a pacienti bez CSU nemajú pozitívne reakcie na ASST v zmysle zápalovej červeno sfarbenej morfy (48 – 60). V kontraste k väčšine doteraz publikovaných štúdií niektoré štúdie dokázali relatívne vysokú prevalenciu pozitívnej ASST reaktivity u 30 – 50% dospelých pacientov s alergickými alebo nealergickými respiračnými príznakmi, až do 80% v detskej populácii (53 – 56,61). V dvoch z týchto štúdií malo 40 – 45% zdravých jedincov tiež pozitívne ASST, hoci kritériá, ktoré boli použité na definovanie pozitivity, boli odvodené z kritérií, ktoré boli validované len pre CSU. Význam týchto diskrepancií je nejasný. ASST by sa mal vykonávať veľmi opatrne, nakoľko môže prísť k prenosu infekcie ak je pacientovi omylom aplikované sérum iného pacienta. Citlivejší laboratórny test dokáže vyhodnotiť uvoľňovanie histamínu z bazofilov in vitro. Táto téma je ďalej vyhodnocovaná v samostatnej EAACI/GA<sup>2</sup>LEN práci (62).

Je možné zvážiť aj ďalšie krvné testy ako je vyšetrenie antinukleárných protilátok, ak to vyplýva z anamnézy pacienta. Súčasné dôkazy ukazujú u niektorých pacientov s CSU aj zvýšenú hodnotu D-diméru, títo pacienti reagovali v nekontrolovanej pilotnej štúdií na antikoagulačnú liečbu (63). To pridáva ďalšie poznatky ku starším správam o antikoagulácii ako alternatívnej liečbe, ale celková relevancia zatiaľ nie je jasná.

V prípade fyzikálnej urtikárie sa rutinná diagnostika zameriava najmä na identifikáciu subtypu náležitými fyzikálnymi stimulačnými testami a na stanovenie prahu pre spustenie reakcie. Ten je dôležitý, nakoľko umožňuje zhodnotiť závažnosť ochorenia a reakciu na liečbu. U väčšiny typov fyzikálnej urtikárie neexistujú žiadne validované nástroje na provokačné testy. Výnimkou je chladová urtikária, kde Peltier zdefinoval základnú provokačnú pomôcku (TempTest) (64, 65), ďalej symptomatický dermografizmus, pre ktorý boli vyvinuté dermografometre (66) a pre oneskorenú tlakovú

urtikáriu (67). Pri ostatných fyzikálnych urtikáriách alebo cholinergnej urtikárii by mali byť použité štandardizované stupňovité provokačné testy pre dané centrum pomocou definovaných metód, napríklad ergometrický provokačný test pri cholinergnej urtikárii. Prvé vyšetrenie má byť štandardne zdokumentované, aby umožňovalo do budúcnosti porovnanie aktivity ochorenia v rôznych časových intervaloch u daného pacienta. Kontaktná urtikária má byť potvrdená kožnými provokačnými testami, napríklad prick testami (68).

U niektorých pacientov s aktívnou CSU zaznamenalo viacero skupín bazopéniu v periférnej krvi a fakt, že krvné bazofily vykazujú znížené IgE-receptorom mediované uvoľňovanie histamínu na anti IgE. U pacientov s CSU boli v boli v kožných léziách aj v koži mimo lézií detekované kožné bazofily. Remisia CSU je spojená so vzostupom počtu bazofilov v krvi a nárastom IgE receptorom spúšťanej reakcie na histamín (69, 70). Tento poznatok je však potrebné preskúmať ďalším výskumom a v súčasnosti nevedie k diagnostickým odporúčeniam. Je však potrebné poznamenať, nízky počet sérových bazofilov by nemal vyústiť do ďalších diagnostických procedúr.

### Diagnostika u detí

Urtikária sa môže vyskytnúť vo všetkých vekových skupinách. Akútna spontánna urtikária je častá u detí, najmä u atopikov. V 18-mesačnej štúdií EPAAC sa napríklad vyskytla u 42% placebo liečených detí. K vyvolávajúcim faktorom patrili akútne vírusové infekcie alebo (častejšie u starších detí a dospelých) požitie potravy ako mlieko, vajcia, alebo arašidy, voči ktorým boli deti senzibilizované. U týchto mladých pacientov je potravou indukovaná generalizovaná akútna urtikária často predzvesťou anafylaxie. Títo pacienti by preto mali byť vyšetrení na senzibilizáciu na potraviny v anamnéze, aby sa potvrdil ich špecifický potravinový spúšťač a vylúčením tejto potravy by sa tak predišlo ďalším epizodám. Príčiny CSU sa u detí a nezadajú byť odlišné oproti dospelým. Je evidentné, že rozdiely medzi vyvolávajúcimi príčinami urtikárie u detí a dospelých sú len malé, čo naznačuje, že diagnostický prístup by mal byť podobný ako u dospelých (71 – 73), s výnimkou detí do 3 rokov (74). Sú však, zdá sa, rozdiely vo frekvencii výskytu niektorých vyvolávajúcich faktorov (75).

### Manažment urtikárie

#### Základné fakty

1. Urtikária je definovaná (s výnimkou akútnej urtikárie) ako chronický stav, kde čiastočne neznáme stimuly vyvolávajú uvoľnenie mediátorov z mastocytov, ktoré vedie k malému (urtika) alebo väčšiemu a hlbšiemu (angioedém) edému kože. Zatiaľ čo klasifikácia rôznych podtypov je dôležitá z hľadiska diagnostického prístupu, terapeutický prístup je univerzálny a je založený na rovnakých princípoch ako u iných s mastocytmi súvisiacich ochorení v oblasti alergie: (i) eliminácia/vyhýbanie sa príčinám, spúšťačom alebo stimulom, (ii) symptomatická farmakologická liečba

s redukciami uvoľňovania mediátorov z mastocytov a/alebo so znížením účinku týchto mediátorov na cieľový orgán, a (iii) indukcia tolerancie.

2. Pre ochorenia súvisiace s mastocytmi v oblasti alergie a imunológie (n.b. alergológia a imunológia pokrýva nie len priamo od IgE závislé alergické reakcie), je spoločnou črtou fakt, že samotná vyvolávajúca príčina je chronická. Závažnosť príznakov a povaha a veľkosť stimulu alebo stimulov provokujúcich príznaky kolíše od jedného pacienta k druhému. Preto pacient s alergiou na peľ trávy alebo na arašidy je asymptomatický ak nie je v kontakte so stimulom a pacienti s chladovou alergiou môžu byť asymptomatickí v teplom podnebí, ale nie sú zdraví. Manažment a liečba musí vziať do úvahy tieto rozdiely. Na liečbu urtikárie, ako aj pri iných alergických alebo imunologických ochoreniach, je potrebný algoritmus, ktorý účinkuje u väčšiny pacientov s ľahko liečiteľnými príznakmi, a aj u tých, ktorí sú na liečbu refraktérnejší. Je tiež potrebné zvážiť, že potreba liečby v rámci tohto algoritmu môže v čase kolísť (krok nahor-krok nadol). Postup je zhodný s hodnotením závažnosti u iných ochorení v oblasti alergológie a imunológie (76,77).

3. Akútna urtikária sa líši od všetkých ostatných typov. Liečba sa zvyčajne zameriava na symptomatickú úľavu.

#### Má mať liečba urtikárie za cieľ úplnú kontrolu príznakov?

Odporúčame zamerať sa na kompletnú kontrolu príznakov čo najbezpečnejším spôsobom (silné odporúčenie/klinický konsenzus podľa WHO v súlade s Chartou spojených národov).

#### Identifikácia a eliminácia/vyhýbanie sa stimulu

Pre tento terapeutický prístup je základom exaktná diagnostika. Identifikácia príčiny urtikárie však nie je žiaľ jednoducho možná vo väčšine prípadov, napríklad infekcie môžu byť príčinou, agravujúcim faktorom alebo neasociovanou komorbidityou.

Ak dôjde k remisii po eliminácii suspektnej látky, len rekurencia príznakov v dvojito zaslepenom provokačnom teste poskytne definitívny dôkaz kauzálnej súvislosti, pretože ku spontánnej remisii urtikárie môže dôjsť náhodne paralelne, a nie v dôsledku eliminácie suspektnej príčiny alebo spúšťača.

#### Lieky

Ak sa suponujú lieky ako spúšťač CSU, majú sa úplne vysadiť alebo nahradiť inou triedou, ak sú nevyhnutné. Lieky spôsobujúce nealergické hypersenzitívne reakcie (prototypom sú NSAID) môžu nielen vyvolať, ale aj zhoršiť už existujúcu CSU (78), takže eliminácia v takom prípade len zlepší príznaky.

#### Fyzikálne podnety

Vyhýbanie sa fyzikálnym stimulom v liečbe fyzikálnej urtikárie je žiaduce, ale nie je vždy jednoduché. Podrobné informácie o fyzikálnych vlastnostiach daného stimulu by

mali pomôcť pacientovi vedieť rozpoznať a kontrolovať expozíciu v normálnom každodennom živote. Preto je napríklad dôležité v prípade oneskorenej tlakovej urtikárie/angioedému a pri symptomatickom dermatografizme/urtikária factitia zdôrazniť, že tlak je definovaný ako sila na plochu a že aj jednoduché opatrenia ako rozšírenie rukoväte ťažkých tašiek pri tlakovej urtikárii alebo zníženie trenia v prípade symptomatického dermatografizmu/urticaria factitia môžu byť z hľadiska prevencie príznakov nápomocné. Podobné opatrenia platia pre chladovú urtikáriu, kde sa nesmie zabúdať na vplyv faktora chladu v chladnom vetre. Pre solárnu urtikáriu môže byť dôležitá presná identifikácia rozsahu vyvolávajúcich vlnových dĺžok, na presný výber skiel okuliarov alebo kontaktných šošoviek s UV-A filtrom. U mnohých pacientov je však prah pre relevantný fyzikálny spúšťač nízky, a tak úplný ústup príznakov je v skutočnosti nemožný. Ťažká dermatografická urtikária sa niekedy zamieňa s CSU, pretože pozorovať na prvý pohľad spontánne vznikajúce urtiky dokonca aj na voľných miestach odevu alebo neúmyselné škriabanie sa pacienta spôsobí vznik urtiky v tejto oblasti.

#### Eradikácia infekčných organizmov a liečba zápalového procesu

V kontraste ku fyzikálnej urtikárii, potenciálne ochorenie potencujúce faktory bývajú pri chladovej a dermatografickej urtikárii nájdené len občas (symptomatický dermatografizmus/urtikária factitia). Často je hlásená spojitosť CSU s množstvom zápalových alebo infekčných ochorení. Toto sa v niektorých prípadoch považuje za závažné, ale niektoré štúdie ukazujú protichodné výsledky a majú metodologické slabosti. K infekciám, ktoré by mali byť náležite liečené, patria infekcie gastrointestinálneho traktu, ako H.pylori (aj keď asociácia s urtikáriou nemusí byť u daného pacienta jednoznačná a meta-analýza ukazuje celkovo málo dôkazov pre túto liečbu (79), H. pylori by mal byť eradikovaný, pretože je asociovaný s rakovinou žalúdka) alebo bakteriálne infekcie nazofaryngu (41,80 – 83). Je treba eliminovať možnosť črevných parazitov, čo je v priemyselne vyspelých krajinách zriedkavá príčina CSU (84). V minulosti sa za veľmi dôležitú príčinu CSU považovala červná kandidóza (85), ale súčasne poznatky nedokázali nájsť významnú kauzálnu spojitosť. Okrem infekčných ochorení boli identifikované ako potenciálne kauzálne procesy pre CSU chronické zápalové procesy na podklade iných ochorení. To platí najmä pre gastritídu, refluxnú ezofagitídu, alebo zápal žľazových ciest alebo žľazníka (37,86). Avšak podobne ako pri infekciách nie je jednoduché zistiť, či sú relevantné pre CSU.

#### Redukcia funkčných autoprotilátok

Stále je len málo skúseností v liečbe CSU zameranej na priamu redukciiu funkčných autoprotilátok pomocou plazmaferézy, o ktorej bolo dokázané, že má dočasný efekt u niektorých ťažko postihnutých pacientov (87). Vzhľadom na vysoké náklady je táto liečba vyhradená pre pacientov s CSU a pozitívnymi autoprotilátkami, ktorí nereagujú na žiadnu inú formu liečby.



### Diétne opatrenia

IgE-mediovaná potravinová alergia je zriedka vyvolávajúcou príčinou CSU (36, 37). Ak je identifikovaná, musia byť vylúčené zo stravy špecifické potravinové alergény. V podskupine pacientov s CSU boli pozorované pseudoalergické reakcie (non-IgE mediované hypersenzitívne reakcie) voči prirodzene sa vyskytujúcim zložkám potravín a v niektorých prípadoch k potravinovým aditívam (36,37, 88 – 90). Od posledných smerníc bola navrhovaná diéta bez pseudoalergénov úspešne testovaná v rôznych krajinách (91).

Podobne ako lieky vyvolať aj zhoršiť CSU môžu pseudoalergény (92). V týchto prípadoch by mala byť na dlhšie obdobie, minimálne 3 – 6 mesiacov, zahájená diéta obsahujúca len nízke hladiny prirodzených aj umelých potravinových pseudoalergénov. Je potrebné podčiarknuť, že vylúčenie alergénov I. typu spôsobí ústup urtikárie v priebehu 24 – 48 hodín, ak sú relevantné alergény eliminované rýchle, pokým v prípade pseudoalergie musí byť často diéta dodržiavaná minimálne 3 týždne, kým je pozorované zlepšenie stavu. Podrobné informácie o kontrole diéty je možné nájsť v citovaných článkoch. Je však treba zdôrazniť, že miera úspešnosti môže výrazne kolísť podľa regionálnych rozdielov v potravinách a stravovacích návykoch. Ohľadom účinku potravín spôsobujúcich urtikáriu, najmä v oblastiach, kde sa každodenná strava výrazne líši od západnej Európy, je potrebný podrobnejší výskum.

#### **Mali by sa pacienti s alergickou senzibilizáciou (pozitívne špecifické IgE/kožné prick testy) vyhýbať určitým potravinám?**

Odporúčame, aby pacienti so známou senzibilizáciou potvrdenou špecifickými IgE na potraviny vyhýbali len tým potravinám, kde je dostatok informácií potvrdzujúcich senzibilizáciu (napríklad dvojito zaslepený orálny provokačný test alebo jednoznačná anamnéza - na potvrdenie, že senzibilizácia má pre urtikáriu klinickú relevantnosť (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

#### **Majú v rozšírenom diagnostickom postupe chronickej spontánnej urtikárie význam diéty s vylúčením pseudoalergénov?**

Odporúčame aplikovať diéty s vylúčením pseudoalergénov (látky vyvolávajúce reakcie nealergickej hypersenzitivity) v rozšírenom diagnostickom postupe chronickej spontánnej urtikárie len u pacientov s dennými alebo takmer dennými príznakmi (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

### Indukcia tolerancie

U niektorých podtypov urtikárie môže pomôcť indukcia tolerancie. Príkladom je chladová urtikária, cholinergná urtikária a solárna urtikária, kde bola dokonca dokázaná efektívnosť liečby UV-A svetlom počas 3 dní (93). Tolerancia indukcie však trvá len niekoľko dní, preto je potrebná trvalá denná expozícia stimulu v prahových hodnotách, čo napríklad nie je znášané pacientmi v prípade studených kúpeľov.

### Symptomatická farmakologická liečba

Hlavným liečebným postupom v liečbe je však symptomatická úľava na oslabenie účinku mediátorov z mastocytov, ako histamín, PAF a iné, na cieľové orgány. Mnoho príznakov urtikárie je mediovaných primárne účinkami histamínu na H1-receptory, ktoré sa nachádzajú na endoteliálnych bunkách (urtika) a na senzorických nervoch (pruritus). Preto má v liečbe urtikárie rozhodujúci vplyv kontinuálna liečba H1-antihistaminikami (bezpečnostné údaje sú dostupné o kontinuálnom užívaní niekoľko rokov). Kontinuálne užívanie H1-antihistaminík pri chronickej urtikárii nie je podporované len výsledkami klinických štúdií (94,95), ale aj mechanizmom účinku týchto liekov, t.j. že sú inverznými agonstami s preferenčnou afinitou pre inaktívny stav histamínového H1 receptora a stabilizujú ho v tejto konformácii, čím posúvajú rovnováhu v prospech inaktívneho stavu.

V niektorých prípadoch, najmä pri CSU, sa však na ochorenie podieľajú aj iné mediátory mastocytov (PAF, leukotriény, cytokíny) a pozorovať pomnoženie viacerých typov buniek vrátane bazofilov, lymfocytov a eozinofilov (96). Tieto môžu v plnej miere reagovať na nízky bolus kortikosteroidov a môžu byť naopak refraktérne na antihistaminiká.

Antihistaminiká sú na liečbu urtikárie dostupné od 50-tých rokov minulého storočia. Najstaršia prvá generácia antihistaminík má však výrazné anticholinergné a sedatívne účinky na centrálny nervový systém (CNS), ktoré trvajú viac ako 12 hodín, zatiaľ čo antipruritický účinok trvá len 4 – 6 hodín. Preto bolo popísaných veľa interakcií sedatívnych antihistaminík s alkoholom a liekmi ovplyvňujúcimi CNS, ako sú analgetiká, hypnotiká, sedatíva a antidepresíva, či anxiolytiká. Okrem toho môže prvá generácia antihistaminík interferovať s REM fázou spánku (rapid eye movement) a vplyvať na učenie a výkonnosť. V nedávno publikovanom stanovisku GA<sup>2</sup>LEN (97) sa silno odporúča nepoužívať viac prvogeneračné antihistaminiká v prípade alergie u dospelých, a najmä nie u detí. Tento názor zdieľajú Smernice WHO pre alergickú rinitídu a jej vplyv na astmu (ARIA) (98). Naše smernice preto odporúčajú nepoužívať tieto sedatívne antihistaminiká v rutinnom manažmente chronickej urtikárie ako lieky prvej voľby, s výnimkou tých málo miest na svete, v ktorých nie sú dostupné moderné antihistaminiká 2. generácie. Toto odporúčenie je založené na silných dôkazoch týkajúcich sa potenciálnych závažných nežiaducich účinkov starých sedatívnych antihistaminík (boli hlásené letálne predávkovania) a dostupnosti moderných druhogeneračných antihistaminík celosvetovo s nízkymi nákladmi na liečbu, ktoré nielen že nemajú sedatívne vedľajšie účinky, ale majú aj vyššiu účinnosť a trvanie účinku. Vedľajšie účinky

prvej generácie H1-antihistaminík sú najviac vyjadrené pri prometazíne, difenhydramíne, ketotiféne a chlorfeniramine a sú dobre preskúmané. Lieky prechádzajú hematoencefalickou bariérou, viažu sa na H1 receptory v CNS a interferujú s neurotransmiterovými účinkami histamínu. Štúdie s pozitronovou emisnou tomografiou potvrdzujú ich penetráciu do mozgu u človeka. Obsadenosť H1 receptorov v CNS má priamy súvis s účinkami na funkciu CNS (99). Postihnutie je výrazné najmä ak človek má za úlohu vykonávať viacero funkcií naraz (multitasking) alebo vykonávať komplexné senzomotorické činnosti ako je šoférovanie. Staré antihistaminiká 1. generácie sú obzvlášť problematické u starších pacientov, u ktorých zvyšujú riziko poklesu vnímania, pozornosti, spôsobujú poruchy artikulácie, zmenu vedomia a kolapsové stavy. Dávky liekov ako sú dyfenhydramín, hydroxyzín a doxepín sú pri urtikárii v porovnaní s ich dávkou z indikácie nespavosti (t.j. na vyvolanie útlmu), vysoké, napríklad 3 mg doxepínu.

Vývoj moderných druhogeneračných antihistaminík viedol ku vzniku liekov, ktoré majú minimálny alebo úplne žiadny sedatívny účinok a nemajú anticholinergné účinky. Avšak dva zo skorších moderných druhogeneračných liekov, astemizol a terfenadín, ktoré boli pôvodne pro-liekmi (pro-drug) vyžadujúcimi na plnú aktiváciu prítomnosť hepatálneho metabolizmu. V prípade, že tento metabolizmus bol blokován konkomitantným podávaním ketokonazolu alebo erytromycínu, mali kardiotoxické účinky. Tieto dva lieky vo väčšine krajín už nie sú dostupné a odporúčame, aby sa už nepoužívali.

Ďalší pokrok z hľadiska liekovej bezpečnosti znamenal vývoj nových moderných antihistaminík druhej generácie - cetirizínu (metabolit hydroxyzínu), loratadínu a fexofenadínu, z ktorých niektoré sú úplne nesedatívne metabolity skorších sedatívnych antihistaminík. Na zoznam moderných antihistaminík 2. generácie sú pridané acrivastín, azelastín, bepotastín, bilastín, desloratadín - aktívny metabolit

loratadínu, ebastín, epinastín, levocetirizín - aktívny enantiomér cetirizínu, mequitazín, mizolastín, olopatadín a rupatadín (99). Mnohé z týchto antihistaminík neboli dôkladne skúmané pri urtikárii, a sú medzi nimi výrazné klinické rozdiely. Len sedem z nich (cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín, loratadín, rupatadín a bilastín) bolo podrobne testovaných pri urtikárii. Súhrnom je možné povedať, že moderné druhogeneračné antihistaminiká je treba považovať za lieky prvej línie symptomatickej liečby urtikárie, vzhľadom na ich vyhovujúci bezpečnostný profil. Avšak v súčasnosti chýbajú dobre dizajnované klinické štúdie, ktoré by porovnávali účinnosť a bezpečnosť moderných druhogeneračných H1 antihistaminík pri CSU.

Existuje veľké množstvo štúdií, ktoré ukazujú u individuálnych pacientov na výhody vyššej dávky antihistaminík (100 – 102), čo potvrdzuje výsledky skorších štúdií, ktoré prišli k rovnakému záveru pri prvogeneračných antihistaminikách (103,104). Je to možné verifikovať v štúdiách používajúcich až 4-násobne vyššie než odporúčené dávky bilastínu, cetirizínu, desloratadínu, levocetirizínu, fexofenadínu a rupatadínu (100,101,105 – 107).

Okrem toho nová štúdia dokázala benefit užívania desloratadínu a levocetirizínu v dávkach až do štvornásobku odporúčenej dávky u väčšiny pacientov (105).

Z týchto štúdií teda vyplýva, že väčšina pacientov s urtikáriou, ktorí nereagujú na bežnú dávku, bude profitovať zo zvýšeného dávkovania antihistaminík. Moderné druhogeneračné antihistaminiká v odporúčaných dávkach sú liečbou prvej línie v prípade urtikárie, a zvýšenie dávky je liečbou druhej línie. (Obr. 2).

**Je pri druhogeneračných H1-antihistaminikách užitočné zvýšenie dávky až na štvornásobok ako druhá línia liečby, ktorú treba uprednostniť pre inou liečbou urtikárie?**

Odporúčame podať ako terapeutický test až štvornásobok dávky moderných druhogeneračných H1-antihistaminík ako druhú líniu liečebného algoritmu.

**Majú v liečbe urtikárie moderné H1-antihistaminiká 2. generácie prednosť pred H1-antihistaminikami 1. generácie?**

Odporúčame, aby boli v liečbe urtikárie H1-antihistaminiká 2. generácie uprednostňované pred prvogeneračnými antihistaminikami (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

**Sú moderné H1-antihistaminiká 2. generácie prvou líniou liečby urtikárie uprednostňovanou pred inými schválenými liekmi?**

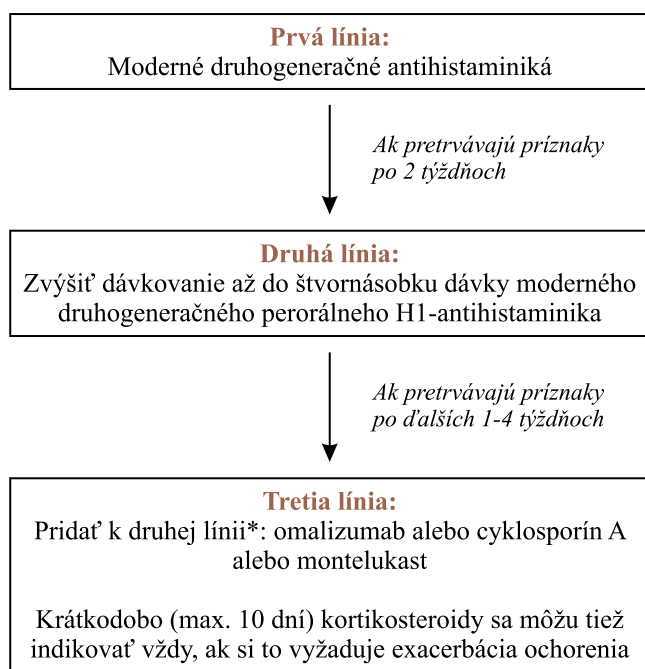
Odporúčame, aby sa H1-antihistaminiká 2. generácie používali ako liečba prvej línie urtikárie (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

**Majú byť moderné druhogeneračné H1-antihistaminiká užívané pravidelne alebo podľa potreby?**

Odporúčame užívať moderné druhogeneračné perorálne H1-antihistaminiká kontinuálne v najnižšej potrebnej dávke, a nie podľa potreby (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov).

**Majú sa užívať zároveň rôzne druhy H1-antihistaminík?**

Odporúčame uprednostniť zvýšenie dávky moderného druhogeneračného perorálneho H1-antihistaminika, ktoré nespôsobuje sedáciu až na štvornásobok (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov) pred kombinovaním rôznych H1-antihistaminík súčasne (silné odporúčenie/nízka kvalita dôkazov).



### Obr. 2 • Odporúčený algoritmus liečby urtikárie.

\*Poradie uvedených liekov tretej línie neodráža preferenciu.

Prvá línia - vysoká kvalita dôkazov: nízke náklady na dennú dávku a celosvetová dostupnosť (t.j. moderné druhoгенераčné antihistaminiká sú dostupné aj v rozvojových krajinách a väčšinou sú lacnejšie než staré antihistaminiká so sedatívnym účinkom), keďže počas je oveľa dlhší, veľmi dobrý bezpečnostný profil, dobrá účinnosť.

Druhá línia - vysoká kvalita dôkazov: nízke náklady, dobrý bezpečnostný profil, dobrá účinnosť.

Tretia línia - pridanie k antihistaminikám. Cyklosporín A - vysoká kvalita dôkazov: stredné až vysoké náklady, stredný profil bezpečnosti, dobrá účinnosť. Omalizumab - vysoká kvalita dôkazov: vysoké náklady, veľmi dobrý bezpečnostný profil, veľmi dobrá účinnosť. Montelukast - nízka kvalita dôkazov: nízke náklady, dobrá bezpečnosť, nízka účinnosť. Krátkodobo podávané kortikosteroidy - nízka kvalita dôkazov: nízke náklady, celosvetová dostupnosť, dobrý bezpečnostný profil (len pre krátkodobé podanie), dobrá účinnosť počas užívania, ale veľmi krátko trvajúci účinok.

#### Ak nedôjde k zlepšeniu, majú sa použiť vyššie než štvornásobné dávky H1-antihistaminík?

Odporúčame uprednostniť zvýšenie dávky moderných druhoгенераčných H1-antihistaminík, ktoré nespôsobujú sedáciu (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov) až na štvornásobok a ďalej už dávku nezvyšovať.

#### Ďalšie terapeutické možnosti u pacientov refraktérnych na antihistaminiká

Bolo dokázané, že omalizumab (anti-IgE) je v liečbe CSU veľmi účinný, a to aj publikáciou kazuistik a súborov pacientov, ako aj v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách v skupine pacientov refraktérnych na antihistaminiká (108 – 118). Bolo publikované, že

omalizumab (kazuistiky a malé súbory) je účinný v prípade cholinergnej urtikárie (119), chladovej urtikárie (120), solárnej urtikárie (121), tepelnej urtikárie (122), symptomatického dermografizmu (123) a oneskorenej tlakovej urtikárie (124). Pre prehľad z hľadiska indukovateľnej urtikárie pozri Metz et al (125). Omalizumab je účinný už v dávkach od 150 do 300 mg mesačne, často nezávisle od hladiny celkového IgE v sére (126).

#### Je omalizumab užitočný v liečbe pacientov, ktorí nereagujú na vysoké dávky H1-antihistaminík ako tretia línia liečby?

Odporúčame terapeutický test s omalizumabom ako prídavnou liečbou k moderným druhoгенераčným H1-antihistaminikám ako tretiu líniu v algoritme liečby urtikárie (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov).

Cyklosporín A má tiež stredne výrazný, priamy účinok na uvoľňovanie mediátorov z mastocytov (127,128). Dôkazy, že cyklosporín je účinný, pochádzajú z dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdií je to jediný liek tohto typu, ktorý inhibuje uvoľňovanie histamínu z bazofilov. Účinnosť cyklosporínu A v kombinácii s modernými druhoгенераčnými H1-antihistaminikami bola dokázaná v placebom kontrolovaných štúdiách (129,130), ako aj v štúdiách s otvorenou kontrolou (131), ale tento liek nie je možné odporúčať ako štandardnú liečbu pre vysoký výskyt nežiaducich účinkov (130). Odporúča sa len u pacientov s ťažkým ochorením refraktérnym na akúkoľvek dávku antihistaminika, cyklosporín A má však oveľa lepší pomer riziko/benefit než dlhodobé užívanie kortikosteroidov.

#### Je cyklosporín A užitočný ako prídavná liečba u pacientov, ktorí nereagujú na vysoké dávky H1-antihistaminík ako tretia línia liečby?

Odporúčame terapeutický test s cyklosporínom A ako prídavnou liečbou k moderným druhoгенераčným H1-antihistaminikám ako tretiu líniu v algoritme liečby urtikárie (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov).

Niektoré staršie štúdie posudzovali používanie antileukotriénov. Tieto štúdie je ťažké porovnať pre rozdielnosť skúmaných populácií: napríklad do štúdie vstúpili len pacienti s intoleranciou acylpyrínu alebo intoleranciou potravinových aditív, alebo vylúčenie ASST pozitívnych pacientov zo štúdie. Celkovo je úroveň dôkazov pre účinnosť antileukotriénov (antagonistov leukotriénových receptorov) v prípade urtikárie nízka, ale najlepšia je u montelukastu.

#### Majú sa antileukotriény používať ako tretia línia liečby urtikárie?

Navrhujeme realizovať terapeutický test s motelukastom ako prídavnou liečbou k moderným druhoгенераčným H1-antihistaminikám ako tretiu líniu v algoritme liečby urtikárie (slabé odporúčenie/nízka kvalita dôkazov).

V súčasnosti sa často úspešne používajú u mnohých alergických ochorení topické kortikosteroidy, ale v prípade urtikárie topické steroidy nepomáhajú (s možnou výnimkou samotnej tlakovej urtikárie ako alternatívna liečba s nízkou kvalitou dôkazov). Ak sa podávajú systémové kortikosteroidy, sú potrebné dávky medzi 20 – 50 mg/deň, ktoré majú štandardné nežiaduce účinky pri dlhodobom podávaní. Je silne odporúčané nepoužívať dlhodobo kortikosteroidy mimo špecializovaných pracovísk, ak je možné sa im vyhnúť. Je potrebné poznamenať, že v niektorých krajinách nie sú steroidy schválené na liečbu chronickej urtikárie (napríklad v Nemecku je prednison schválený len na liečbu akútnej urtikárie). V prípade akútnej urtikárie a akútnych exacerbácií CSU však krátkodobé podanie do 10 dní môže pomôcť znížiť trvanie/aktivitu ochorenia (132,133). Dobre dizajnované klinické štúdie však chýbajú.

#### Majú sa perorálne kortikosteroidy používať na liečbu urtikárie?

Odporúčame nepoužívať dlhodobo systémové kortikosteroidy v liečbe urtikárie (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov) a navrhujeme realizovať terapeutický test krátkodobého podania systémových kortikosteroidov pri urtikárii ako tretiu líniu liečby alebo ako možnosť liečby akútnej exacerbácie (slabé odporúčenie/nízka kvalita dôkazov)

Zatiaľ čo u väčšiny pacientov s urtikáriou dokážu antihistaminiká podávané až do štvornásobku výrobcom odporúčenej dávky príznaky kontrolovať, pre zostávajúcich nereagujúcich pacientov je potrebná alternatívna voľba. Pred prechodom na alternatívnu liečbu sa odporúča vyčekať 1 – 4 týždne, aby sme počkali na plnú efektivitu liečby.

Keďže závažnosť urtikárie môže kolísat' a spontánna remisia môže nastať kedykoľvek, odporúča sa aj prehodnotiť potrebu pokračovania alebo alternatívnej voľby každých 3 – 6 mesiacov.

S výnimkou omalizumabu a cyklosporínu A, ktoré sa oba používajú obmedzene pre vysoké náklady na liečbu, sú mnohé alternatívne postupy liečby, ako kombinácie moderných druhogeneračných H1-antihistaminík s antileukotriénmi, založené na klinických štúdiách s nízkymi úrovňami dôkazov (Tabuľka č. 5). Na základe úrovne dôkazov je preto množstvo alternatív pre liečbu tretej línie limitované (pozri algoritmus Obr. 2).

Pre používanie H2-antagonistov a dapsonu, ktoré boli odporúčané v predchádzajúcej verzii smerníc je príliš málo dôkazov na ich zachovanie v liečebnom algoritme, ale môžu byť relevantné, keďže sú veľmi cenovo prijateľné v niektorých slabších zdravotných systémoch. V prípade sulfasalazínu, metotrexátu, interferonu, plazmaferézy, fototerapie a intravenózných imunoglobulínov (IVIG) boli publikované len štúdie nízkej kvality alebo súbory prípadov (2) (Tabuľka č. 5).

Antagonisti tumor-necrosis faktora alfa (TNF-alfa) (134) a IVIG (135 – 138), ktoré sa úspešne použili v kazuistikách, sa odporúčajú na používanie len v špecializovaných centrách ako posledná možnosť (napríklad anti-TNF-alfa na oneskorenú tlakovú urtikáriu a IVIG na CSU).

Fototerapia bola úspešne použitá pri mastocytóze a je užitočná u pacientov rezistentných na liečbu (139). Na liečbu CSU a symptomatického dermatografizmu je možné pridať k liečbe antihistaminikami na 1-3 mesiace liečbu UV-A, PUVA a UV-B (nb-UVB) (140 – 142).

Na druhej strane bolo v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách dokázané, že niektoré predtým navrhované liečebné alternatívy sú neefektívne a nemali by sa v bežných prípadoch viac používať (hoci stupeň odporúčenia je nízky). Patria k nim kyselina tranexamová a chromoglykát sodný v prípade CSU (143,144), nifedipín pri symptomatickom dermatografizme/urticaria factitia (145), a kolchicín a indometacín v prípade oneskorenej tlakovej urtikárie (146,147). Je však potrebný podrobnejší výskum u jednotlivých podskupín, pretože nedávno ukázala pilotná štúdia (63) s pacientmi so zvýšenými hladinami D-diméru, že liečba kyselinou tranexamovou môže byť účinná. Toto podporujú aj iní autori skúmajúci antikoagulanciá u urtikárie, ako je uvedené vyššie.

#### Liečba špeciálnych skupín/populácií

##### Deti

Mnoho klinikov používa v liečbe detí s alergiami prvo-generačné sedatívne H1-antihistaminiká ako prvú líniu liečby, kde predpokladajú, že bezpečnostný profil týchto liekov je lepšie známy ako u moderných H1-antihistaminík druhej generácie pre ich dlhší čas na trhu. Okrem toho podávanie moderných H1-antihistaminík druhej generácie nie je schválené u detí pod 6 mesiacov, zatiaľ čo odporúčenia pre prvogeneračné H1-antihistaminiká sú niekedy menej jasné, pretože tieto lieky boli schválené v čase, keď kód 78 dobrej klinickej praxe pre farmaceutický priemysel bol menej prísny. Následkom toho volia mnohí lekári prvogeneračné H1-antihistaminiká, ktoré, ako bolo uvedené vyššie, majú nižší bezpečnostný profil než moderné H1-antihistaminiká druhej generácie. Expertný panel vydal silné odporúčenie, aby sa v kojeneckom a detskom veku nepoužívali prvogeneračné antihistaminiká. Preto sa u detí odporúča rovnaká liečba prvej línie a zvyšovanie dávky (prepočítané na hmotnosť) ako u dospelých. Používať by sa mali len lieky s potvrdenou účinnosťou a bezpečnosťou v pediatrickej populácii. Podrobne boli u detí skúmané cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín a loratadín a ich dlhodobá bezpečnosť bola v pediatrickej populácii potvrdená. Okrem toho voľba moderných H1-antihistaminík druhej generácie u detí závisí od veku a dostupnosti, pretože nie všetky sú dostupné vo forme sirupu alebo rýchlo rozpustných tabliet vhodných pre deti a najnižší odporúčaný vek sa tiež v jednotlivých krajinách líši. Všetky ďalšie kroky majú byť založené na individuálnom zhodnotení stavu.

#### Má sa u detí používať rovnaký algoritmus liečby?

Navrhujeme, aby sa u detí s chronickou urtikáriou používal rovnaký liečebný algoritmus (slabé odporúčenie/klinický konsenzus).

## Gravidné a dojčiacie ženy

V princípe rovnaké stanoviská sa vzťahujú na gravidné a dojčiacie ženy. Na jednej strane by sme sa mali vyhnúť podávaniu akejkoľvek systémovej liečby gravidným ženám, najmä v prvom trimestri. Na druhej strane gravidné ženy majú právo na najlepšiu možnú liečbu. Hoci nebola bezpečnosť liečby u gravidných žien s urtikáriou systematicky študovaná, je potrebné zdôrazniť, že možné negatívne účinky zvýšených hladín histamínu, vyskytujúcich sa pri urtikárii v gravidite tiež neboli preskúmané. Z hľadiska liečby neboli doteraz hlásené žiadne vrodené chyby u žien užívajúcich moderné H1-antihistaminiká druhej generácie v gravidite. Dostupné sú len malé súbory v štúdiách s cetirizínom (148) a jedna veľká metaanalýza pre loratadín (149). Okrem toho je v súčasnosti dostupných niekoľko moderných H1-antihistaminík druhej generácie bez lekárskeho predpisu a používajú sa široko u alergickej rinitídy aj urtikárie, a preto je treba počítať s tým, že mnoho žien užívalo tieto lieky najmä na začiatku gravidity, minimálne dokiaľ bola gravidita potvrdená. Našou povinnosťou je najvyššia možná bezpečnosť v gravidite a odporúčenie pre používanie moderných H1-antihistaminík druhej generácie je preferovať loratadín s možnou extrapoláciou na desloratadín a cetirizín s možnou extrapoláciou na levocetirizín. Všetky H1-antihistaminiká sa vylučujú v nízkych koncentráciách do materského mlieka. Odporúča sa používanie moderných H1-antihistaminík druhej generácie, pretože u dojčených detí sa ojedinele prejavila sedácia zo starých H1-antihistaminík prvej generácie prenesených do materského mlieka.

Zvýšenie dávky moderných H1-antihistaminík druhej generácie sa v gravidite musí zvažovať opatrne, pretože neboli realizované bezpečnostné štúdie, a pri loratadíne je nutné mať na pamäti, že tento liek sa metabolizuje v pečeni. Lieky

prvej generácie sa môžu opatrne zvažovať ak podľa príznakov čelíme nereagovaniu na moderné H1-antihistaminiká druhej generácie. Použitie prvogeneračných antihistaminík bezprostredne pred pôrodom môže vyvolať depresiu dychového centra a ďalšie nežiaduce účinky u novorodenca (H1-antihistaminiká prvej generácie s najlepšimi údajmi o bezpečnosti v gravidite sú chlorfeniramin a difenhydramín). Všetky ďalšie kroky by mali byť založené na individuálnom zhodnotení, s uprednostnením liekov, ktoré majú uspokojivý pomer rizika a benefitu u gravidných žien a novorodencov s ohľadom na teratogenicitu a embryo-toxicitu. Napríklad cyklosporín A, hoci nie je teratogénny, je v modeloch na zvieratách embryo-toxický a u ľudí sa spája s predčasným pôrodom a nízkou pôrodnou hmotnosťou (medián trvania gestácie detí narodených matkám užívajúcim cyklosporín je 35,7 týždňa a medián pôrodnej hmotnosti detí je 2,2 kg). Či sú benefity cyklosporínu pri chronickej urtikárii hodné rizika u gravidných žien musí byť posúdené od prípadu k prípadu. Všetky rozhodnutia by však mali byť prehodnocované podľa súčasných odporúčení publikovaných štátnymi kontrolnými orgánmi.

### Má sa u gravidných a dojčiacich žien používať rovnaký liečebný algoritmus?

U gravidných a dojčiacich žien navrhujeme pri chronickej urtikárii rovnaký liečebný algoritmus (slabé odporúčenie/klinický konsenzus).

### Potreba ďalšieho výskumu

Panel expertov a účastníci identifikovali niekoľko oblastí, ktoré si vyžadujú ďalší výskum. Tieto body sumarizuje Tabuľka č. 6.

#### Tabuľka č. 6 • Oblasti budúceho výskumu pri urtikárii

- Globálna epidemiológia, u dospelých a detí
- Socioekonomické následky
- Identifikácia faktorov aktivujúcich mastocyty/bazofily
- Identifikácia nových histologických markerov
- Identifikácia sérových biomarkerov aktivity urtikárie/aktivácie mastocytov
- Stanovenie minimálnych signifikantných rozdielov pre nástroje, ktorými sa hodnotí aktivita ochorenia alebo vplyv relevantnej odpovede (ako UAS, CU-Q2oL)
- Klasifikácia úlohy koagulačných/antikoagulačných faktorov pri CSU
- Vývoj komerčne dostupných *in vitro* testov pre detekciu sérových autoprotilátok pre antiIgE alebo anti FcεRI
- Klasifikácia asociovaných psychiatrických/psychosomatických ochorení a ich vplyvu
- Patomechanizmus pri urtikárii/angioedéme rezistentných na antihistaminiká
- Dvojito zaslepené kontrolné štúdie porovnávajúce rozdielne moderné H1-antihistaminiká druhej generácie vo vyšších dávkach pri CSU a rôznych podtypoch urtikárie
- Vplyv pravidelného užívania verzus liečba podľa potreby u H1-antihistaminík na trvanie urtikárie/závažnosť urtikárie
- Multicentrické štúdie na možné vplyvy antikoagulancií (perorálnych a derivátov heparínu) na CSU
- Kontrolované multicentrické štúdie o možnom účinku pridania antiH1, montelukastu, sulfónov, metotrexátu, azathioprinu

**PodĎakovanie**

Tieto smernice sú výsledkom formalizovaného medzinárodného procesu, na ktorom sa podieľalo okrem štyroch základných spoločností mnoho spoločností a ktorý odráža medzinárodný konsenzus. Národné postupy, ktoré sú načrtnuté zúčastnenými národnými spoločnosťami, sa môžu odlišovať. Zatiaľ čo celosvetová harmonizácia liečby je možná len čiastočne, harmonizácia nomenklatúry, klasifikácie

a prístupov k liečbe je vysoko potrebná. Ďakujeme AAAAI pre jej prínos, posúdenie a starostlivé poznámky počas celého procesu vývoja smerníc. Na stretnutiach o Smerniciach pre urtikáriu boli prítomní dvaja anglicky hovoriaci pacienti.

**Konflikt záujmov**

Kompletná deklarácia konfliktov záujmov zo strany autorov je uvedená v on-line verzii tohto článku.

**Literatúra**

- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Walter Canonica, G., Church, M.K., Gimenez-Arnau, A. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009;64: 1417–1426.
- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Canonica, W.G., Church, M.K., Gimenez-Arnau, A.M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427–1443.
- Zuberbier, T., Greaves, M.W., Juhlin, L., Kobza-Black, A., Maurer, D., Stingl, G. et al.: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:123–127.
- Zuberbier, T., Greaves, M.W., Juhlin, L., Merk, H., Stingl, G., Henz, B.M.: Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:128–131.
- Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, G.W., Grattan, C.E., Greaves, M.W., Henz, B.M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321–331.
- Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, G.W., Grattan, C.E., Greaves, M.W., Henz, B.M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–320.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G.E., Liberati, A. et al.: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Vist, G.E., Falck-Ytter, Y., Schunemann, H.J.: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- Brozek, J.L., Baena-Cagnani, C.E., Bonini, S., Canonica, G.W., Rasi, G., van Wijk, R.G. et al.: Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008;63:38–46.
- Schunemann, H.J., Jaeschke, R., Cook, D.J., Bria, W.F., El-Solh, A.A., Ernst, A. et al.: An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
- Haas, N., Schadendorf, D., Henz, B.M.: Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:210–214.
- Peteiro, C., Toribio, J.: Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989;11:528–533.
- Ito, Y., Satoh, T., Takayama, K., Miyagishi, C., Walls, A.F., Yokozeki, H.: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;66:1107–1113.
- Zuberbier, T., Schadendorf, D., Haas, N., Hartmann, K., Henz, B.M.: Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:86–89.
- Hermes, B., Prochazka, A.K., Haas, N., Jurgovsky, K., Sticherling, M., Henz, B.M.: Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):307–314.
- Greaves, M.W.: Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767–1772.
- Kaplan, A.P.: Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175–179.
- Baiardini, I., Braidò, F., Bindslev-Jensen, C., Bousquet, P.J., Brzoza, Z., Canonica, G.W. et al.: Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011;66:840–844.
- O'Donnell, B.F., Lawlor, F., Simpson, J., Morgan, M., Greaves, M.W.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197–201.
- Baiardini, I., Giardini, A., Pasquali, M., Dignetti, P., Guerra, L., Specchia, C. et al.: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621–623.
- Poon, E., Seed, P.T., Greaves, M.W., Kobza-Black, A.: The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140:667–671.

23. Baiardini, I., Pasquali, M., Braido, F., Fumagalli, F., Guerra, L., Compalati, E. et al.: A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073–1078.
24. Dias, G.A., Pires, G.V., Valle, S.O., Franca, A.T., Papi, J.A., Dortas, S.D.Jr. et al.: Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire – CU-Q2oL. *Allergy* 2011;66:1487–1493.
25. Mlynek, A., Magerl, M., Hanna, M., Lhachimi, S., Baiardini, I., Canonica, G.W. et al.: The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009;64:927–936.
26. Valero, A., Herdman, M., Bartra, J., Ferrer, M., Jauregui, I., Davila, I. et al.: Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:426–432.
27. Kocaturk, E., Weller, K., Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S. et al.: Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012;92:419–425.
28. Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Mlynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W. et al.: Adaptation and initial results of the Polish version of the GA2LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J Dermatol Sci* 2011;62:36–41.
29. Weller, K., Groffik, A., Magerl, M., Tohme, N., Martus, P., Krause, K. et al.: Development, validation, and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013;68:1185–1192.
30. Mlynek, A., Zalewska-Janowska, A., Martus, P., Staubach, P., Zuberbier, T., Maurer, M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777–780.
31. Mathias, S.D., Crosby, R.D., Zazzali, J.L., Maurer, M., Saini, S.S.: Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20–24.
32. Zuberbier, T., Maurer, M.: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196–205.
33. Magerl, M.A., Altrichter, S., Boodstein, N., Guzelbey, O., Keßler, B., Krause, K. et al.: Urticaria – classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* 2008;3:2–18.
34. Ventura, M.T., Napolitano, S., Menga, R., Cecere, R., Asero, R.: Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:297–300.
35. Daschner, A., Pascual, C.Y.: Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:281–285.
36. Juhlin, L.: Recurrent urticaria – clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369–381.
37. Zuberbier, T., Chantraine-Hess, S., Hartmann, K., Czarnetzki, B.M.: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484–487.
38. Hide, M., Francis, D.M., Grattan, C.E., Hakimi, J., Kochan, J.P., Greaves, M.W.: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine-release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599–1604.
39. Fiebiger, E., Hammerschmid, F., Stingl, G., Maurer, D.: Anti-FcεpsilonR1α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure–function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243–251.
40. Buhner, S., Reese, I., Kuehl, F., Lochs, H., Zuberbier, T.: Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59:1118–1123.
41. Wedi, B., Raap, U., Kapp, A.: Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387–396.
42. Wedi, B., Wagner, S., Werfel, T., Manns, M.P., Kapp, A.: Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288–294.
43. Wedi, B., Kapp, A.: Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273–282.
44. Altrichter, S., Peter, H.J., Pisarevskaja, D., Metz, M., Martus, P., Maurer, M.: IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE* 2011;6:e14794.
45. Magerl, M., Borzova, E., Gimenez-Arnau, A., Grattan, C.E., Lawlor, F., Mathelier-Fusade, P. et al.: The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715–1721.
46. Foti, C., Nettis, E., Cassano, N., Di Mundo, I., Vena, G.A.: Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002;82:121–123.
47. Chen, Y.J., Wu, C.Y., Shen, J.L., Chen, T.T., Chang, Y.T.: Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148:103–108.
48. Sabroe, R.A., Grattan, C.E., Francis, D.M., Barr, R.M., Kobza-Black, A., Greaves, M.W.: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446–452.
49. Asero, R., Tedeschi, A., Lorini, M., Salimbeni, R., Zanoletti, T., Miadonna, A.: Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105–1110.
50. Asero, R., Tedeschi, A., Lorini, M.: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:468–472.
51. Confino-Cohen, R., Aharoni, D., Goldberg, A., Gurevitch, I., Buchs, A., Weiss, M. et al.: Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:349–356.
52. Metz, M., Gimenez-Arnau, A., Borzova, E., Grattan, C.E., Magerl, M., Maurer, M.: Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:705–706.

53. Guttman-Yassky, E., Bergman, R., Maor, C., Mamorsky, M., Pollack, S., Shahar, E.: The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:35–39.
54. Jang, A.S., Park, J.S., Lee, J.H., Park, S.W., Kim, D.J., Park, C.S.: Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* 2007;74:293–296.
55. Comi, A.L., Tedeschi, A., Lorini, M., Miadonna, A.: Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:2526–2533.
56. Tedeschi, A., Comi, A.L., Lorini, M., Tosini, C., Miadonna, A.: Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:849–853.
57. Grattan, C.E., Wallington, T.B., Warin, R.P., Kennedy, C.T., Bradfield, J.W.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histologicalevaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583–590.
58. Niimi, N., Francis, D.M., Kermani, F., O'Donnell, B.F., Hide, M., Kobza-Black, A. et al.: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Investig Dermatol* 1996;106:1001–1006.
59. Fagiolo, U., Cancian, M., Bertollo, L., Peserico, A., Amadori, A.: Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1143–1147.
60. Asero, R., Tedeschi, A., Lorini, M., Caldironi, G., Barocci, F.: Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:195–200.
61. Mari, A.: Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:29–39.
62. Konstantinou, G.N., Asero, R., Maurer, M., Sabroe, R.A., Schmid-Grendelmeier, P., Grattan, C.E.: EAACI/GA2LEN Position Paper: the autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1256–1268.
63. Asero, R., Tedeschi, A., Cugno, M.: Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:384–389.
64. Siebenhaar, F., Staubach, P., Metz, M., Magerl, M., Jung, J., Maurer, M.: Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1224–1225.
65. Mlynek, A., Magerl, M., Siebenhaar, F., Weller, K., Vieira Dos Santos, R., Zuberbier, T. et al.: Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:198–200.
66. Mlynek, A., Vieira dos Santos, R., Ardelean, E., Weller, K., Magerl, M., Church, M.K. et al.: A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:360–366.
67. Lawlor, F., Black, A.K.: Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:247–258, vi–vii.
68. Gimenez-Arnau, A., Maurer, M., De La Cuadra, J., Maibach, H.: Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis – “A Never Ending Story”. *Eur J Dermatol* 2010;20:552–562.
69. Grattan, C.E., Dawn, G., Gibbs, S., Francis, D.M.: Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20–24.
70. Eckman, J.A., Hamilton, R.G., Gober, L.M., Sterba, P.M., Saini, S.S.: Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;128:1956–1963.
71. Bailey, E., Shaker, M.: An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:425–430.
72. Novembre, E., Cianferoni, A., Mori, F., Barni, S., Calogero, C., Bernardini, R. et al.: Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:5–13.
73. Ehlers, I., Niggemann, B., Binder, C., Zuberbier, T.: Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074–1077.
74. Legrain, V., Taieb, A., Sage, T., Maleville, J.: Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7:101–107.
75. Greaves, M.W.: Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55:309–320.
76. Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G.W., Casale, T.B., Cruz, A.A., Lockey, R.J. et al.: Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428–433.
77. Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A.A., Ait-Khaled, N., Baena-Cagnani, C.E., Bleecker, E.R. et al.: Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926–938.
78. Mathelier-Fusade, P.: Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19–23.
79. Shakouri, A., Compalati, E., Lang, D.M., Khan, D.A.: Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidencebased analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362–369.
80. Wedi, B., Raap, U., Wiczorek, D., Kapp, A.: Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
81. Liutu, M., Kalimo, K., Uksila, J., Kalimo, H.: Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998;37:515–519.
82. Di Campli, C., Gasbarrini, A., Nucera, E., Franceschi, F., Ojetti, V., Sanz Torre, E. et al.: Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43:1226–1229.



83. Baskan, E.B., Turker, T., Gulten, M., Tunali, S.: Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993–995.
84. Henz, B.M., Zuberbier, T.: Causes of urticaria. In: Henz, B.M., Zuberbier, T., Grabbe, J., Monroe, E., editors. *Urticaria – clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer Verlag, 1998:19–38.
85. Champion, R.H., Roberts, S.O., Carpenter, R.G., Roger, J.H.: Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588–597.
86. Bruno, G., Andreozzi, P., Graf, U.: Exercise-induced urticaria – angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena, G.A., Puddu, P., editors. *Proceedings of the International Symposium on Urticaria*. Bari: Publ Scientif 1998;85–89.
87. Grattan, C.E., Francis, D.M., Slater, N.G., Barlow, R.J., Greaves, M.W.: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078–1080.
88. Pfrommer, C., Bastl, R., Vieths, S., Ehlers, I., Henz, B.M., Zuberbier, T.: Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:367.
89. Pigatto, P.D., Valsecchi, R.H.: Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55:306–308.
90. Bunselmeyer, B., Laubach, H.J., Schiller, M., Stanke, M., Luger, T.A., Brehler, R.: Incremental build-up food challenge—a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:116–126.
91. Akoglu, G., Atakan, N., Cakir, B., Kalayci, O., Hayran, M.: Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012;304:257–262.
92. Nettis, E., Colanardi, M.C., Ferrannini, A., Tursi, A.: Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151:898–902.
93. Beissert, S., Stander, H., Schwarz, T.: UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1030–1032.
94. Grob, J.J., Auquier, P., Dreyfus, I., Ortonne, J.P.: How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64:605–612.
95. Weller, K., Ardelean, E., Scholz, E., Martus, P., Zuberbier, T., Maurer, M.: Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study *Acta Derm Venereol* 2013;93:168–174.
96. Vonakis, B.M., Saini, S.S.: New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709–716.
97. Church, M.K., Maurer, M., Simons, F.E., Bindslev-Jensen, C., van Cauwenberge, P., Bousquet, J. et al.: Risk of first-generation H (1)-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459–466.
98. Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A.A., Denburg, J., Fokkens, W.J., Togias, A. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):8–160.
99. Kubo, N., Senda, M., Ohsumi, Y., Sakamoto, S., Matsumoto, K., Tashiro, M. et al.: Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:133–139.
100. Kontou-Fili, K., Paleologos, G., Herakleous, M.: Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:617–619.
101. Zuberbier, T., Munzberger, C., Hausteiner, U., Trippas, E., Burtin, B., Mariz, S.D. et al.: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324–327.
102. Kontou-Fili, K., Maniatakou, G., Demaka, P., Paleologos, G.: Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989;3:23–25.
103. Wanderer, A.A., Ellis, E.F.: Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:366–371.
104. Kaplan, A.P., Gray, L., Shaff, R.E., Horakova, Z., Beaven, M.A.: In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:394–402.
105. Staevska, M., Popov, T.A., Kralimarkova, T., Lazarova, C., Kraeva, S., Popova, D. et al.: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676–682.
106. Siebenhaar, F., Degener, F., Zuberbier, T., Martus, P., Maurer, M.: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672–679.
107. Gimenez-Arnau, A., Izquierdo, I., Maurer, M.: The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1088–1091.
108. Spector, S.L.: TanRA.Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190–193.
109. Kaplan, A.P.: Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326–331.
110. Metz, M., Maurer, M.: Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:406–411.
111. Ivyanskiy, I., Sand, C., Francis, S.T.: Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012;4:19–26.

112. Buyukozturk, S., Gelincik, A., Demirturk, M., Kocaturk, E., Colakoglu, B., Dal, M.: Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012;39:439–442.
113. Godse, K.V.: Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol* 2011;56:444.
114. Magerl, M., Staubach, P., Altrichter, S., Ardelean, E., Krause, K., Metz, M. et al.: Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:665–666.
115. Gober, L.M., Sterba, P.M., Eckman, J.A., Saini, S.S.: Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S147.
116. Saini, S., Rosen, K.E., Hsieh, H.J., Wong, D.A., Conner, E., Kaplan, A. et al.: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567–573.
117. Maurer, M., Altrichter, S., Bieber, T., Biedermann, T., Brautigam, M., Seyfried, S. et al.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202–209.
118. Groffik, A., Mitzel-Kaoukhov, H., Magerl, M., Maurer, M., Staubach, P.: Omalizumab – an effective and safe treatment of therapyresistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:303–305.
119. Metz, M., Bergmann, P., Zuberbier, T., Maurer, M.: Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247–249.
120. Boyce, J.A.: Successful treatment of coldinduced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415–1418.
121. Guzelbey, O., Ardelean, E., Magerl, M., Zuberbier, T., Maurer, M., Metz, M.: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563–1565.
122. Bullerkotte, U., Wiczorek, D., Kapp, A., Wedi, B.: Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65:931–932.
123. Krause, K., Ardelean, E., Kessler, B., Magerl, M., Metz, M., Siebenhaar, F. et al.: Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;65:1494–1495.
124. Bindslev-Jensen, C., Skov, P.S.: Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;65:138–139.
125. Metz, M., Altrichter, S., Ardelean, E., Kessler, B., Krause, K., Magerl, M. et al.: Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177–180.
126. Saini, S., Rosen, K.E., Hsieh, H.J., Wong, D.A., Conner, E., Kaplan, A. et al.: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567–573.
127. Stellato, C., de Paulis, A., Ciccarelli, A., Cirillo, R., Patella, V., Casolaro, V. et al.: Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800–804.
128. Harrison, C.A., Bastan, R., Peirce, M.J., Munday, M.R., Peachell, P.T.: Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150:509–518.
129. Grattan, C.E., O'Donnell, B.F., Francis, D.M., Niimi, N., Barlow, R.J., Seed, P.T. et al.: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365–372.
130. Vena, G.A., Cassano, N., Colombo, D., Peruzzi, E., Pigatto, P.: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705–709.
131. Doshi, D.R., Weinberger, M.M.: Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409–413.
132. Zuberbier, T., Ifflander, J., Semmler, C., Henz, B.M.: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295–297.
133. Asero, R., Tedeschi, A.: Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamineresistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:386–390.
134. Magerl, M., Philipp, S., Manasterski, M., Friedrich, M., Maurer, M.: Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:752–754.
135. O'Donnell, B.F., Barr, R.M., Black, A.K., Francis, D.M., Kermani, F., Niimi, N. et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101–106.
136. Dawn, G., Urcelay, M., Ah-Weng, A., O'Neill, S.M., Douglas, W.S.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149:836–840.
137. Pereira, C., Tavares, B., Carrapatoso, I., Loureiro, G., Faria, E., Machado, D. et al.: Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:237–242.
138. Mitzel-Kaoukhov, H., Staubach, P., Muller-Brenne, T.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapyresistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104: 253–258.
139. Brazzelli, V., Grasso, V., Manna, G., Barbaccia, V., Merante, S., Boveri, E. et al.: Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:465–469.

140. Hannuksela, M., Kokkonen, E.L.: Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65:449–450.
141. Borzova, E., Rutherford, A., Konstantinou, G.N., Leslie, K.S., Grattan, C.E.: Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:752–757.
142. Engin, B., Ozdemir, M., Balevi, A., Mevlitoglu, I.: Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88:247–251.
143. Thormann, J., Laurberg, G., Zachariae, H.: Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;35:139–141.
144. Laurberg, G.: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;57:369–370.
145. Lawlor, F., Ormerod, A.D., Greaves, M.W.: Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;177:287–291.
146. Lawlor, F., Black, A.K., Ward, A.M., Morris, R., Greaves, M.W.: Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120:403–408.
147. Dover, J.S., Black, A.K., Ward, A.M., Greaves, M.W.: Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1289–1298.
148. Weber-Schoendorfer, C., Schaefer, C.: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19–23.
149. Schwarz, E.B., Moretti, M.E., Nayak, S., Koren, G.: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:775–788.
150. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G.W. et al.: Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/ GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014, doi:10.1111/all.12370.

## Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) u systémovej mastocytosis

Péč, M.<sup>1</sup>, Péčová, K. jr.<sup>2</sup>, Péč, J.<sup>2</sup>, Plank, L.<sup>3</sup>, Adamkov, M.<sup>4</sup>, Babál, P.<sup>5</sup>, Kužmová, A.<sup>6</sup>, Martinásková, K.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ústav lekárskej biológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>4</sup>Ústav histológie a embryológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>5</sup>Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty v Bratislave Univerzity Komenského v Bratislave

<sup>6</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: pec@jfmed.uniba.sk

### Súhrn

Autori prezentujú prípad TMEP u 55-ročnej pacientky s rozsiahlymi prejavmi ochorenia na hrudníku, chrbte, lumbálnej oblasti a na stehnách. Okrem kožných prejavov ochorenia mali pacientky splenomegáliu s 40%-nou mastocytárnou infiltráciou kostnej drene a difúznou osteoporózou. Histologický obraz biopsie lézie kože chrbta lumbálnej oblasti zobrazil dilatované kapiláry v pars papillaris corii s mastocytmi tesne naviazanými na cievnú stenu s membránovou pozitivitou CD117 markera c-kit protoonkogénu. Autori diagnostikovali mutáciu c-kit protoonkogénu D816V, ako aj pozitivitu sérovej tryptázy 120 nm/ml.

**Kľúčové slová:** TMEP, systémovej mastocytosis, mutácia c-kit protoonkogénu, sérová tryptáza, interferon alfa-2-a

### Abstract

The authors present a TMEP case – 55-years old patient with widespread signs of disease on the chest, the back, lumbal area as well as on the thighs. Apart from the lesions of the skin, the patient has splenomegaly, diffuse osteoporosis with 40 % mast cell infiltration of bone marrow. The histopathology of the skin from the lumbal area showed dilatation of the capillaries pars papillaries corii with the mast cells tightly bound on the vessel's wall, with the membrane positivity of CD117 - c-kit protooncogene marker, mutation of the c-kit protooncogene D816V, and also positivity of serum tryptase (120 nm/ml).

**Key words:** TMEP, systemic mastocytosis, mutation c-kit protooncogene, serum triptase, interferon alfa-2-a

Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) je najzriedkavejšia klinická forma mastocytózy s menej ako 1%-ným výskytom zo všetkých prípadov mastocytózy [1]. Ochorenie ako prvý popísal Perker ešte v roku 1930, resp. Moynahan [2]. TMEP sa pozoruje takmer výlučne u dospelých [3], predovšetkým u obéznych žien v strednom veku [4]. Výskyt TMEP u detí [5, 6] a adolescentov je zriedkavý [7]. Diagnostikovaná bola aj familiárna TMEP, kedy urticaria pigmentosa v detstve prešla do TMEP v dospelosti [8]. Chang a spol. [9] popísali familiárny výskyt TMEP u členov troch generácií, so začiatkom ochorenia v detstve, podobne aj Neri a spol. [6], čo poukazuje na autozomálne dominantný spôsob dedičnosti. Pre rôznu interpretáciu klinického obrazu a histologického nálezu ochorenia je možné predpokladať, že verifikovaných prípadov TMEP je menej, ako sa ich v skutočnosti diagnostikuje, resp. ako ich bolo popísaných vo svetovom písomníctve. Ide predovšetkým o prípady s léziami typu urticaria pigmentosa (UP) a TMEP, resp. prechod UP do TMEP. Sarkany a spol. [3] predpokladajú, že v takýchto prípadoch ide iba o klinický variant UP, a nie o TMEP.

### Kazuistika

Po cholecystektómii sa 24-ročnej pacientke s negatívnou rodinnou anamnézou mastocytózy vytvorili v oblasti brucha splyvajúce mnohopočetné pigmentové makuly bronzovohnedej farby veľkosti asi 1 – 2 mm, ktoré v priebehu nasledujúcich 13 rokov generalizovali po celom tele. Následne bola diagnostikovaná lézia heparu. Nakoľko uvedené lézie kože boli dávalané do súvislosti s hepatopatiou, pacientka v období rokov 1983–1990 intermitentne dostávala hepatoprotektíva. V roku 1993 bol pacientke z lézií kože a nechtov rúk kultivačne izolovaný *Scopulariopsis brevicaulis* a *Trichophyton rubrum*, a na základe toho bola liečená terbinafinom a následne aj fluconasolom. Mastocytóza kože bola histologicky verifikovaná až v roku 1995, kedy scintigrafické vyšetrenie skeletu potvrdilo zvýšenú metabolizáciu osteotropného rádiofarmaka v oblastiach obidvoch kolenných zhybov, v tarzálnych kostiach, ako aj v distálnych kondyloch tíbie obojstranne. Nasledovala fototerapia (SUP, UVB 311, krátkodobá PUVA) a systémovej liečba ketotifenom v kombinácii s cetirizinom,

alebo loratadinom. Pre progresiu ochorenia bola pacientka vo veku 49 rokov (hmotnosť 96 kg, výška 158 cm) odoslaná na našu kliniku, kde ochorenie bolo klasifikované ako telangiectasia macularis eruptiva perstans, a bola zahájená liečba interferonom alfa-2-a v dávke 6 milión jednotiek 3-krát týždenne subkutánne.

Na ramenách, hrudníku, bruchu, chrbte a v lumbálnej oblasti symetricky boli prítomné rozsiahle veľkoplošné ložiská bronzovo-hnedočervenej farby s prechodom do lividného erytému, na periférii ktorých sa makuly postupne separovali do lézií veľkosti v priemere až 6 mm. Na ostatnom tele boli generalizované identické lézie veľkosti v priemere od 2 – 6 mm. Koža na povrchu uvedených lézií bola hladká, bez infiltrácie a tvorby šupín (Obr. 1).

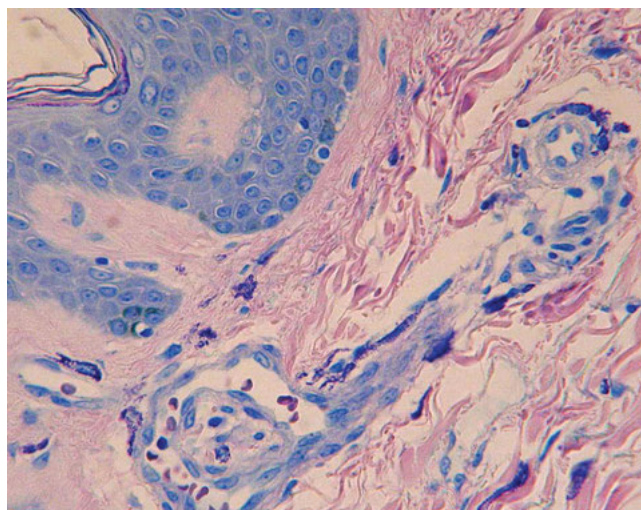


**Obr. 1** • Klinický obraz TMEP pred liečbou

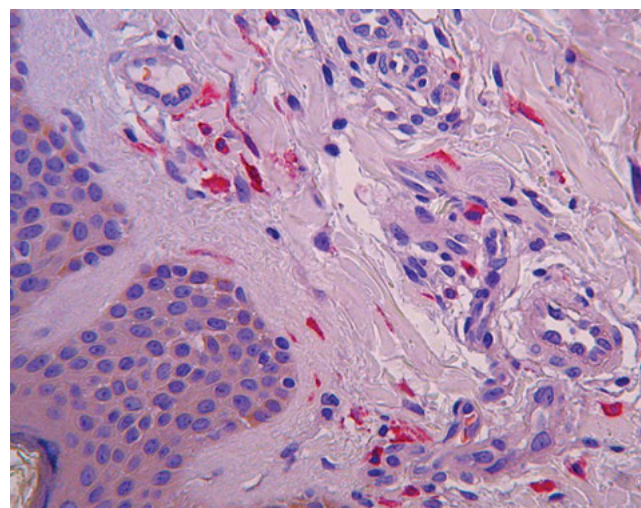
Pri vitropresii sa farba lézií v podstate nemení. Darierov znak je nevýbavný. Priamo v splývajúcich prejavoch TMEP boli na chrbte prítomné dva dysplastické névy, vykazujúce známky progresie ochorenia. V obraze videodermatoskopie sa na periférii névov pozorovali známky arborizácie s vazodilatáciou cievnych plexov koria a tvorbou globov.

Histologický obraz biopsie kože lumbálnej oblasti (farbené podľa Giemsa) zobrazil v hornej časti pars reticularis a v celej časti pars papillaris dermis dilatované kapiláry s početnými konglomerátmi tesne na seba naviazaných mastocytov s oválnymi jadrami a s denznými cytoplazmatickými granulami (Obr. 2). Mastocyty vykazovali cytoplazmatickú pozitívitu chloracetát esterázy (Obr. 3) a CD 117 membránovú pozitívitu. V histologickom obraze boli ešte v malom množstve primiešané T-lymfocyty (CD3, CD45RO) a Langerhansove bunky (S100, CD1a).

Histologický obraz dvoch dysplastických névov zobrazil zvýšený podiel disperzne rozosiatych mastocytov, lokalizovaných medzi hniezdami névocytových buniek, ako aj na spodine névových ložísk, ktoré nepravidelne prestupovali aj štruktúry dermis až na hranicu s podkožím. Melanocyty vykazovali dysplastické rysy.



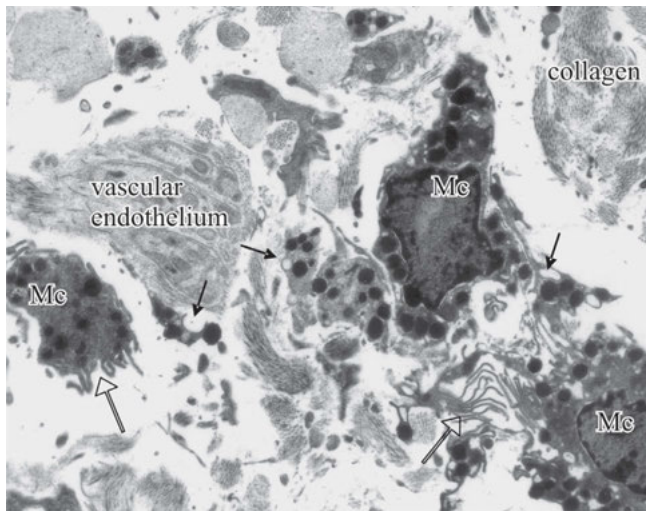
**Obr. 2** • Histologický obraz TMEP zobrazuje denzné cytoplazmatické granulá v značnom počte mastocytov horného kória (Giemsa, zväčšenie 20-krát).



**Obr. 3** • Intenzívna aktivita chloracetát esterázy detekovaná v cytoplazme mastocytov (zväčšenie 20-krát).

Transmisná elektrónová mikroskopia (TEM) zobrazila početné mastocyty s typickými elektrón denznými, ale aj už degranulovanými granulami situovanými intracytoplazmaticky (Obr. 4).

Hepatálne testy vykazovali zvýšené sérové hodnoty GMT – 1,91 ukat/l (norma do 0,85 ukat/l) a ALT – 0,78 ukat/l (norma do 0,73 ukat/l), pri fyziologických hodnotách AST, ALP, LDH ako aj amyláz a negatívnych vyšetreniach HBsAg a C vírusu hepatitídy. Zvýšené boli aj sérové hodnoty beta-2-mikroglobulínu – 4,19 mg/l (norma do 2,4 mg/l) a vysoké hodnoty sérovej tryptázy 120 nm/ml (norma 12 nm/ml) s fyziologickými sérovými hodnotami imunoglobulínov IgG, IgM, IgA a IgE. Ultrasonografia abdomenu potvrdila difúznú léziu pečene so zvýšením echogenity a pokročilou steatofibrózou. Slezina bola zväčšená (17 x 9 cm) bez ložiskových zmien, ďalej bola pozorovaná fibrolipomatóza tela pankreasu bez prítomnej periférnej lymfadenopatie.



**Obr. 4** • Transmisná elektrónová mikroskopia horného kória u TMEP. Pozorujeme zvýšený počet mastocytov v blízkosti krvnej cievy. Mastocyty obsahujú cytoplazmatické granuló so znakmi degranulácie, niektoré bunky obsahujú bohatú sieť dlhých cytoplazmatických výbežkov (zväčšenie 5000-krát).

Výšetrenie abdomenu počítačovou tomografiou potvrdilo nález zväčšenej sleziny (17 x 16 x 9 cm) a steatofibrózu pečene, bez prítomnosti zväčšených retroperitoneálnych lymfatických uzlín.

V periférnom krvnom obraze bola diagnostikovaná lymfocytóza s hodnotami lymfocytov 50,2% (norma 25,0% – 46,0%), avšak bez prítomnosti atypických (blastických) foriem s anizocytózou a anisochromiou erytrocytov ľahkého stupňa a s fyziologickými hodnotami ostatných krvných elementov.

Vo vzorke trepanobiopsie kostnej drene je prítomná reprezentatívna vzorka spongiozy s obrazom ložiskovej, prevažne intersticiálnej nádorovej infiltrácie, v rozsahu 40%, s ložiskovou mastocytárnou infiltráciou s prímiesou eozinofilov, plazmocytov a malých lymfocytov. V neinfiltrovaných úsekoch kostnej drene je obraz ľahko hypocelulárnej rezervnej krvotvorby (pre zrnčenie tuku). V stróme infiltrovaných aj neinfiltrovaných úsekov je difúzna fibróza ľahkého stupňa. Prítomná je mutácia D816V.

Kontrolná scintigrafia skeletu potvrdila vysokú metabolizáciu použitého rádiofarmaka ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) v lokalizáciách: lebka temporoparietálne obojstranne, caput humeri symetricky obojstranne, kolenný a členkový zhyb symetricky obojstranne a ossa tarsi symetricky obojstranne.

## Diskusia

Patogenéza ochorenia je jasná. Predpokladá sa, že na mastocytárnej proliferácii a dysregulácii funkcie mastocytov sa podieľajú mutácie „stem cell faktora“ a jeho receptora c-kit protoonkogénu (CD117), ako sú Asp820Gly a Asp816Val [10]. Puhl a spol. [1] však u pacienta s TMEP mutáciou c-kit protoonkogénu nediagnostikovali.

Klinický obraz TMEP nemusí byť vždy typický. Lézie sú predovšetkým lokalizované na hrudníku, ramenách,

ale aj na tvári a iných častiach tela, aj unilaterálne resp. asymetricky [11], čo závisí od rozsahu a generalizácie postihnutej kože. Po morfologickej stránke ide predovšetkým o hnedobronzové makuly 2 – 6 mm [1], ale aj v priemere 2 cm, často konfluujúce do splyvajúceho erytému [7], v ktorom sa uvedené telangiektázie tvoria. Niekedy uvedené prejavy predchádzajú až do vývoja erythrodermie [12]. Diagnosticky možno pozorovať hnedú až bronzovú hyperpigmentáciu uvedených lézií [13]. Pri fyzikálnom vyšetrení uvedených lézií je Darierov znak oproti ostatným formám kutánnej mastocytózy netypický [1], vo viacerých prípadoch negatívny, alebo iba ťažko vyvolateľný [7]. Uvedené lézie ostávajú klinicky stacionárne bez lokálnych alebo systémových prejavov ochorenia [7], typických pre mastocytózu. V dôsledku systémového uvoľňovania mastocytárných mediátorov s vazodilatačným účinkom môžu pacienti s TMEP udávať „flaš“ [3].

V histologickom obraze biopsie lézií TMEP kože možno pozorovať zhluky mastocytov v hornej tretine dermis, presnejšie v pars papillaris corii, situované perivaskulárne [7], pričom kapiláry sú dilatované. Jednotlivé mastocyty majú okrúhle alebo oválne jadrá a „spindle“ polyedrický tvar. Pretože mastocyty sú prítomné iba v malom množstve a pri farbení hematoxilínom a eozínom pre uvedený zväčšený ich jadier imponujú ako fibroblasty alebo pericyty, interpretácia histologického obrazu a následná diagnóza je nezriedka mylná [14]. Preto pri diagnostike TMEP musia byť použité farbivá špeciálne pre mastocyty [15]. Bunky stratum basale epidermis vykazujú zvýšené množstvo pigmentu - melanínu [7].

Diagnostika ochorenia nie je jednoduchá. Je potrebné vychádzať z presného popisu kožnej morfológie ochorenia, histologického nálezu biopsií kožných lézií a zo stanovenia zvýšených hodnôt mastocytárných mediátorov, uvoľňovaných degranuláciou mastocytov v priebehu ochorenia. Stanovujú sa sérové hladiny tryptázy [16], ďalej sérové hladiny a hladiny v moči histamínu, tromboxanu a heparínu [17, 18]. V moči okrem toho možno ešte stanovovať hladiny metabolitov histamínu, N-methylhistamínu a prostagladínu 2 – PGD2 [7, 18].

Postihnutie viscerálnych orgánov u pacientov s TMEP je rozdielne. Cattonar a spol. [7] rovnako ako Sarkany a spol. [3] nediagnostikovali systémové postihnutie [3]. Puhl a spol. [1] naproti tomu popisujú postihnutie skeletu s nálezom osteoporózy. Kostné lézie klasifikujú ako difúzne a cirkumskriptné, ďalej sklerotické, lytické alebo zmiešané. TMEP ako systémovú mastocytózu asociovanú s myeloproliferatívnym ochorením popísali viacerí autori [19, 20].

V prípade našej pacientky ide o typický prípad TMEP so všetkými klinickými aj histologickými prejavmi ochorenia, s mutáciou c-kit protoonkogénu, v kombinácii so systémovou mastocytózou, so splenomegáliou, a 40% mastocytárnou infiltráciou kostnej drene sprevádzanou difúznou osteoporózou. Od prvých klinických prejavov ochorenia až po diagnostiku uplynulo dlhé, až 13-ročné obdobie.

**Literatúra**

1. Pusch, T., Kenngott, S., Bartl, R., Bauer, A., Ludolph-Hauser, D., Juengst, D.: A case of systemic mastocytosis associated with severe osteoporosis and pathological fractures. *Eur J Intern Med* 2004; 15: s. 537 – 539.
2. Moynahan, E.J.: Urticaria pigmentosa (telangiectasia macularis eruptiva perstans). *Proc R Soc Med* 1949; 42: s. 346 – 347.
3. Sarkany, R.P.E., Monk, B.E., Handsfield-Jones, S.E.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: s. 38 – 39.
4. Longly, J., Duffy, T.P., Kohn, S.: The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 4: s. 545 – 561.
5. Gibbs, N.F., Friedlander, S.F., Harpster, E.F.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: s. 194-197.
6. Neri, I., Guareschi, E., Guerrini, V., Patrizi, A.: Familial telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: s. 488 – 489.
7. Cattonar, P., Grandi, G., Plebani, M., Faggian, D., Falconieri, G., Trevisan, G.: Urticaria pigmentosa in a child (telangiectasia macularis eruptiva perstans). *Acta dermatovenerologica APA* 1997; 6: s. 101 – 106.
8. Clark, D.P., Buescher, L., Havey, A.: Familial urticaria pigmentosa. *Arch Intern Med* 1990; 150: s. 1742 – 1744.
9. Chang, A., Tung, R.C., Schlesinger, T., Bergfield, W.F., Dijkstra, J., Kahn, T.A.: Familial cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: s. 271 – 276.
10. Pignon, J.M., Giraudier, S., Dugvesnoy, P.: A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol* 1997; 96: s. 374 – 376.
11. Gonzalez-Castro, U.: Unilateral facial telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Int J Dermatol* 1993; 32: s. 123 – 124.
12. Requena, L.: Erythrodermic mastocytosis. *Cutis* 1992; 49: s. 89 – 92.
13. Parkes, W.F., Hellenschmied R.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Br J Dermatol Syph* 1930; 42: s. 374 – 382.
14. Mihm, M.C., Clark, W.H., Reed, R.J., Caruso, M.G.: Mast cell infiltrates of the skin and the mastocytosis syndrome. *Human Pathol* 1973; 4: s. 231 – 239.
15. Lever, W., Schaumburg-Lever, G.: *Histopathology of the skin*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott J.B 1990;
16. Biedermann, T., Rueff, F., Sander, C.A., Przybilla, B.: Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 141: s. 1110-1112.
17. Stein, D.H.: Mastocytosis: a review. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: s. 365 – 375.
18. Poynard, T., Nataf, C., Messing, B.: Secretory diarrhoea and prostaglandin D2 overproduction in systemic mastocytosis (letter). *N. Engl. J. Med.*, 307, 1982, s. 186.
19. Martin, L.K., Romanelli, P., Ahn, Y.S., Kirsner, R.S.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans with an associated myeloproliferative disorder. *Int J Dermatol* 2004; 43: s. 922 – 924.
20. Turchin, I., Barankin, B., Schloss, E.: Unusual cutaneous findings of urticaria pigmentosa and telangiectasia macularis eruptiva perstans associated with marked myelofibrosis. *Int J Dermatol* 2006; 45: s. 1215 – 1217.

## Famciklovir, liečba herpes zoster a prehľad problematiky

Sázelová, I.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>2</sup>, Pěč, J.<sup>2</sup>, Adamicová, K.<sup>3</sup>, Martinásková, K.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kožné oddelenie Fakultnej nemocnice v Trenčíne

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>4</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: ivanasazelova@gmail.com

### Súhrn

Autori uvádzajú prehľad problematiky infekcie vírusom varicela zoster (VZV), jeho etiopatogenézy, klinickej manifestácie nekomplikovaných prejavov ochorenia, akútnych a chronických komplikácií VZV a liečby takýchto stavov. Autori stručne a prehľadne uvádzajú jednotlivé antivirotiká a ich liečebné schémy, detailnejšie sa venujú problematike famcikloviru.

**Kľúčové slová:** herpes zoster, klinický obraz, famciklovir

### Summary

The authors present a review of the varicella zoster virus (VZV) infection, also its etiopathogenesis, clinical manifestations of non complicated disease and acute and chronic complication of VZV infections. The authors shortly give antiviral effectivities of all antiviral antiherpetic drugs, especially famcyclovir and their therapeutical schemes.

**Key words:** herpes zoster, clinical manifestations, famciclovir

Herpes zoster je infekčné vírusové ochorenie vyvolané humánnym herpes vírusom ako primárna infekcia spôsobujúca varicellu (ovčie kiahne) [1, 2]. Po prekonaní primárnej infekcie sa vírus VZV sťahuje pozdĺž senzitivných nervov do spinálnych ganglií zadných rohov miechy alebo do ganglií mozgových nervov, kde pretrváva v latentnom štádiu [3]. K reaktivácii vírusu VZV dochádza pri oslabení bunkovej imunity, či už v dôsledku zvýšenej psychickej či fyzickej záťaž [4]. Rizikové faktory sú vyšší vek, imunokompromitovaný pacient najmä s poruchami T-bunkovej imunity [5]. U celkovo zdravých jedincov sa pri jednorazovej (nerecidivujúcej) infekcii herpes zoster vo všeobecnosti nevyžaduje vyhľadávať závažné ochorenia ako napr. malignity, pretože jednoznačná súvislosť takýchto stavov so spustením prejavov herpes zoster nebola dokázaná. Iná situácia je v prípadoch recidivujúceho herpes zoster, kde je potrebné pátrať po závažných ochoreniach, nádorové (predovšetkým myelo a lymfoproliferatívne) nevynímajúc.

### Klinická manifestácia

#### Preeruptívne (prodromálne) štádium herpes zoster

V tomto štádiu trvajúcom zväčša 1 – 2 dni, zriedkavo až 3 týždne, môže dôjsť k vzniku bolestivej symptomatológie alebo svrbenia pozdĺž postihnutého dermatómu. Tieto príznaky popisuje až 70 – 80% pacientov. Bolesti bývajú rôznej intenzity, zväčša popisované ako bolesť páľavá, trhavá, vystreľujúca [5, 6, 7].

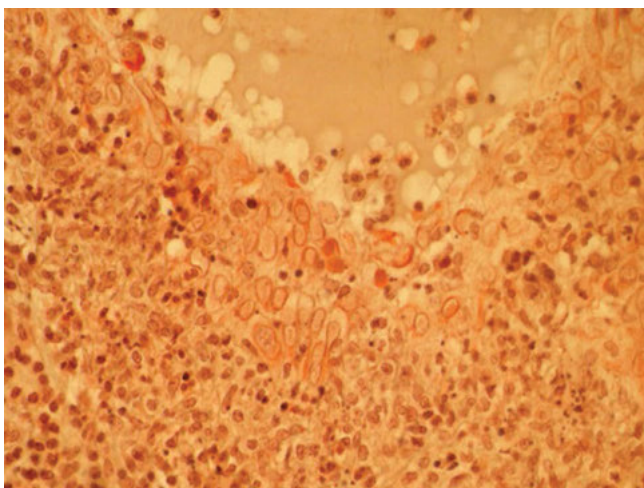
Vyskytujú sa aj zmeny citlivosti v zmysle hyperestézie, parestézie, hypestézie až anestézie. Môžu byť prítomné aj príznaky podobné chrípke (únava, slabosť, bolesti hlavy, svalov, kĺbov) [5, 7], môže sa vyskytovať aj regionálna lymfadenopatia.

U niektorých pacientov môže dokonca prodromálne štádium prebehnúť bez rozvoja kožných herpetických prejavov. Táto situácia, tzv. “zoster sine herpate”, môže výrazne skomplikovať diagnostiku herpes zoster infekcie [6].

#### Štádium výsevu (eruptívne štádium)

Po prodromálnej fáze nasleduje vznik charakteristických kožných lézií. Prejavy na koži začínajú ako asymetrický, unilaterálne lokalizovaný makulopapulózny výsyp sledujúci distribúciu dermatómu. Po 12 – 24 hodinách dochádza k vzniku početných herpetiformne zoskupených vezikúl na erytémovej spodine – zosterových pľuzgierikov, ktoré sú identické s pľuzgiermi varicely a herpes simplex. V histologickom obraze možno pozorovať ložiskový intercelulárny edém a balónovú degeneráciu buniek stratum basale a spinosum epidermy s inklúziami vírusu a s následnou inváziou leukocytov (Obr. 1). V hornom kóriu je často obraz nekrotizujúcej vaskulitídy. Vezikuly sú bolestivé a ich vznik je často sprevádzaný úzkosťou a príznakmi chrípky [5, 7]. Po týždni začínajú vezikuly zasychať, vznikajú zaschnuté krusty, ktoré do 14 dní odpadávajú. Počas celej aktívnej infekcie je prítomná segmentálna bolesť [5, 7].





**Obr. 1** • Vakuolárna degenerácia buniek epidermis s intracytoplazmatickými inklúziami (Lipsitzove telieska), ktoré sú konglomerátom viriónov

### Diferenciálna dignostika

Diagnostika herpes zoster (Obr. 2) môže byť sťažená najmä v preeruptívnom štádiu, kedy podľa lokalizácie môže imitovať infarkt myokardu, pleuritídu, apendicitídu, herniáciu disku, žľzníkové či renálne koliky, migrénu, duodenálne vrede, vertebroalgický syndróm a iné. V štádiu výsevu vezikulózných prejavov je nutné oddiferencovať infekciu herpes simplex, impetigo contagiosa, dermatitis contacta, atď. Odlišenie herpes zoster infekcie od herpes simplex je možné na základe laboratórnych vyšetrení typizácie vírusu. Pozitívny Tzankov test, prítomnosť obrovských mnohjadrových buniek na spodine otvoreného pľuzgiera pri farbení podľa Giemsa je prítomný u oboch infekcií [1].



**Obr. 2** • Typické prejavy recidivujúceho herpes zosteru pacientky na dlhodobej anti-TNF alfa liečbe s výsevom herpetiformne usporiadaných vezikúl s čírym obsahom na erytémovej spodine

### Komplikácie herpes zoster

Najčastejšou komplikáciou infekcie herpes zoster je sekundárna bakteriálna infekcia, najčastejšie spôsobená Gram - pozitívnymi baktériami *S. aureus*. Za akútne komplikácie zosteru kože a slizníc sa pokladá zoster haemorrhagicus s tvorbou hemoragických pľuzgierov, niekedy s tvorbou nekrotických príškvarov a ulcerácii – zoster gangraenosus (Obr. 3), pomaly sa hojaci vždy varioliformnou jazvou. Niekedy dochádza ku generalizácii ochorenia a vzniku zoster generalisatus. Vyskytujú sa taktiež postherpetické neuralgie. Ide o chronickú neuropatickú bolesť, ktorá perzistuje aj po zhojení kožných prejavov [8, 9].



**Obr. 3** • Nekrotizujúca forma herpes zoster u pacienta s m. Hodgkin

U imunokompetentných pacientov, pri včasnej efektívnej liečbe, len zriedkavo hrozí diseminácia infekcie (Obr. 4) s rozvojom ďalších akútnych komplikácií zosteru nervového systému (encephalitis, meningitis, segmentálna paréza, granulomatózna arteritída, paréza n. facialis) akútnych komplikácií zosteru vnútorných orgánov (pneumónia, ezofagitída, myokarditída, enterokolitída, pankreatitída, hepatitída, myozitída, artritída), komplikácií zosteru oka (conjunctivitis, episcleritis, uveitis, keratitis, iridocyclitis) [1, 10, 11, 12, 13]. Ako chronické komplikácie zosteru oka a slizníc sa udávajú perzistujúci zoster, tvorba atrofických resp. hypertrofických jaziev, zmeny pigmentácie, granulomatózne kožné lézie a pseudolymfóm. Medzi chronické komplikácie zosteru nervového systému zaraďujeme Guillainov–Barrého syndróm, myelitis, motorickú neuropatiu, abdominálne hernie, frenoplégii a dysfunkciu močového mechúra. Chronické komplikácie zosteru oka predstavujú keratitída, chorioretinitída, retrobulbárna neuritída, vaskulitída a atfia n. opticus [1, 10, 11, 12, 13]. Herpes zoster v oblasti vetiev n. trigeminus vzácnne spôsobuje tzv. Ramsay-Huntov syndróm, alebo idiopatická Bellova obrna, pri ktorom je kombinácia obrny n. facialis s príznakmi postihnutia vnútorného ucha pri herpes zoster oticus (vertigo, tinitus, nystagmus) [14]. U dospelých, ale aj detí sa opisuje aj maxilárna a mandibulárna trigeminová distribúcia zosteru s osteonekrózou a spontánnym

vypadávaním zubov [15]. Ďalšou komplikáciou je postihnutie III. kraniiálneho nervu s oftalmoplégiou a s neuritídou nervu opticus, vysvetlením ktorej je pomalé šírenie VZV pozdĺž aferentných vlákien trigeminu a iných ganglionárnych vlákien do malých ciev vyživujúcich hlavné nervy. Pri rozsiahlych infekciách sa vyskytuje trombocytopenia [2].



**Obr. 4** • Generalizácia herpesu u pacientky s centrálnym venóznym katétrom liečenej na pemfigus pod silnou imunosupresívnou a imunomodulačnou liečbou (mykofenolát mofetyl, metylprednisolon, plazmaferéza, vysokodávkový imunoglobulín)

#### Postherpetická neuralgia

Definuje sa ako perzistujúca viac ako 4–6 týždňov trvajúca bolesť po exantéme, postihujúca najčastejšie jeden nervový segment, raritne postihnutie mnohých nervových segmentov na oboch stranách tela. Definícia postherpetickej neuralgie však nie je jednotná. Pri trvaní do 3 mesiacov je označovaná ako tzv. subakútna herpetická neuralgia [5, 7]. Bolesť môže pretrvávajúť počas rôzne dlhého obdobia (mesiace až roky), častejšie u starších pacientov nad 60 rokov [5, 6, 7, 8, 9].

Mechanizmus vzniku postherpetickej neuralgie nie je známy. Dôkaz špecifických proteínov VZV v mononukleárnych leukocytoch pacientov s postherpetickou neuralgiou v mieste neuralgie [16] potvrdzuje perzistenciu VZV podobne ako dôkaz DNA VZV v mononukleároch periférnej krvi pacientov s postherpetickou neuralgiou a negatívnou takýchto náleзов u pacientov bez neuritídy [17]. Je možné, že cirkulujúce mononukleárne leukocyty, ktoré sa pretláčajú cez gangliá, získavajú vírus, ktorého DNA sa ďalej môže zosilňovať, čo by potvrdzovalo u pacientov s postherpetickou neuritídou agresívnu antivírusovú liečbu.

Ďalšou nádejnou možnosťou prevencie postherpetickej neuralgie je vakcinácia pacientov, najmä vo veku nad 60 rokov. Očkovacia látka obsahuje živý oslabený vírus. Klinické štúdie dokazujú významnú účinnosť na redukcii vzniku herpes zoster, ako aj vplyv na vznik postherpetickej neuralgie [3]. Nález ganglionitídy bez dermatologickej symptomatológie herpesu vysvetľuje výskyt radikulárnej bolesti viac ako 100 dní pred herpesom sa nazýva aj preherpetická neuralgia.

**Liečba herpes zoster** má 3 základné princípy: liečba akútnej vírusovej infekcie; liečba bolesti asociovej s herpes zoster; prevencia postherpetickej neuralgie [5, 7].

Liečba herpes zoster vyžaduje kľud na lôžku. Na potlačenie akútnej vírusovej infekcie sú účinné virostatiká. Ich cieľom je redukovať lokálne a systémové prejavy infekcie, zabrániť ďalšej replikácii vírusu, redukcia bolesti, skrátenie doby hojenia a prevencia vzniku postherpetickej neuralgie [6]. Antibiotická liečba je indikovaná len v prípade prítomnosti sekundárnej bakteriálnej infekcie. Ako podporná liečba sa odporúča liečba vitamínmi skupiny B. Všetky dostupné virostatiká sú všeobecne dobre tolerované a relatívne bezpečné [5, 6, 7].

Pri porovnávaní efektu liečby na kožné prejavy či ovplyvnenie bolestivosti literatúra neudáva významné rozdiely medzi famciklovirom v porovnaní s valaciklovirom a brivudinom s valaciklovirom. Avšak u týchto virostatík (famciklovir, valaciklovir, brivudin) sa v praxi očakáva vyššia efektívnosť v porovnaní s aciklovirom, v dôsledku ich potencionálne vyššieho účinku, vyššej virostatickej aktivity v krvi. Takisto dávkovanie sa líši, aciklovir vyžaduje z dôvodov svojej farmakokinetiky užívanie každých 5 hodín denne, famciklovir a valaciklovir 3-krát denne, dávkovanie brivudinu 1-krát denne, čo významne zlepšuje „compliance“ pacienta. Výhodou acikloviru však naďalej ostáva najnižšia cena. Vo všeobecnosti lokálna antivirotická liečba na infekciu herpes zoster nie je dostatočne efektívna, z tohto dôvodu sa ako monoterapia neodporúča. Systémová antivirotická liečba je jednoznačne odporúčaná v prvej línii liečby herpes zoster, najmä u pacientov vo veku nad 50 rokov, so strednou až výraznou bolestivosťou a strednými až rozsiahlymi kožnými prejavmi. Včasný zahájenie virostatickej liečby, najneskôr do 72 hodín od vzniku kožných prejavov, výrazne znižuje rozsah poškodenia nervu [6]. V praxi sa však často stáva, že pacient príde na vyšetrenie neskôr, s už rozsiahlymi prejavmi. U týchto pacientov, najmä pokiaľ pretrvávajú tvorba nových vezikúl, alebo sú prítomné neurologické, očné či iné komplikácie infekcie herpes zoster, je zahájenie virostatickej liečby jednoznačne indikované. Najmä vyšší vek a silná bolestivosť, ako riziko rozvoja postherpetickej neuralgie, výrazne uľahčujú rozhodnutie v prospech zahájenia liečby aj po 72 hodinách od vzniku kožných prejavov [6]. Pri predpokladanom nedostatočnom efekte perorálnej liečby, najmä u imunodeficientných, onkologických pacientoch, alebo pri veľkom rozsahu herpetickej infekcie najmä u starších osôb je odporúčaná parenterálna aplikácia virostatík.

Niektoré publikácie uvádzajú v preventívnej liečbe PHN podávanie kortikosteroidov. Novšie práce však upozorňujú na vysoké nebezpečenstvo závažných komplikácií. Kortikosteroidy neskrátia čas hojenia herpetických prejavov a nemajú vplyv na celkový priebeh postherpetickej neuralgie [5].

**Aciklovir** bolo prvé antivirotikum používané na liečbu herpes zoster. Ide o purínový nukleozidový analóg, inhibujúci syntézu DNA herpetických vírusov. V indikácii liečby herpes zoster viaceré klinické štúdie odporúčajú perorálnu dennú dávku acikloviru 800 mg 5-krát denne na 7–10 dní (Tabuľka č. 1). Aciklovir je účinný aj na infekcie

kože a slizníc vyvolané Herpes simplex vírusom typ 1 a 2, takisto na liečbu rekurentných infekcií Herpes simplex u imunokompetentných a profylakticky u imunodeficientných pacientov. Najmä u starších pacientov s ochorením obličiek je nutná dostatočná hydratácia, odporúča sa úprava dávkovania podľa hodnoty obličkových funkcií.

**Famciklovir** je diacetyl ester 6-deoxy pencikloviru. Samotný penciklovir je veľmi zle absorbovateľný v perorálnej forme, preto bola jeho molekula modifikovaná do formy vírusu (EBV). Experimentálne práce dokázali aj inhibíciu replikácie HBV. Famciklovir je registrovaný len na liečbu herpes zoster a herpes genitalis v odporúčenej liečebnej schéme 3-krát denne 250 mg 7 dní (Tabuľka č. 1). Klinické štúdie dokazujú dobrú tolerabilitu lieku pacientmi porovnateľnú s placebo. Analýzou viacerých klinických štúdií nebol potvrdený nárast nežiaducich účinkov so zvyšovaním dávky famcikloviru. Dávky boli v rozsahu 125 mg/deň – 2,250 mg/deň (klinické štúdie boli s dávkovaním u imunosuprimovaných pacientov 750 mg 1-krát denne, 500 mg 2-krát denne, alebo 250 mg 3-krát denne) [18]. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria bolesti hlavy, nauzea, hnačky, ktoré sa vyskytovali u menej ako 2% pacientov v skupine pacientov liečených famciklovirom. Uvedené nežiaduce účinky, rovnako ako závažné nežiaduce účinky neboli signifikantne vyššie v skupine pacientov liečených famciklovirom oproti placebo a nebol dokázaný ani žiadny iný závažný nežiaduci účinok, ktorý by súvisel s liečbou famciklovirom. Výhodou famcikloviru je jeho biologická dostupnosť. Po perorálnom užití je rýchlo absorbovaný v tenkom čreve a aktívne metabolizovaný pečeňou na aktívnu zložku penciklovir (4,5 famciklovir), ktorý má prolongovaný intracelulárny polčas rozpadu v prípade buniek infikovaných VZV približne 9 – 14 hodín a v prípade buniek infikovaných HSV-1 a HSV-2 dokonca 10 – 20 hodín [19], oproti aciklovir trifosfátu kde je iba 0,7 – 1 hodina [2]. Na rozdiel od aciklovir trifosfátu, ktorý má biologickú dostupnosť 10 – 20%, biologická dostupnosť pencikloviru po perorálnom užití 500 mg famcikloviru je 77% [4, 8, 9].

**Famciklovir** je primárne eliminovaný obličkami, pričom sa nevyžaduje korekcia dávky famcikloviru u starších pacientov s normálnou, alebo mierne zníženou funkciou obličiek [20]. Ďalej bolo dokázané, že v prípade famcikloviru v akútnej fáze herpes zosterovej infekcie akceleruje jeho liečebný účinok kožných lézií. Predovšetkým u starších pacientov účinnejšie ako aciklovir, redukuje trvanie postherpetickej neuralgie, znižuje intenzitu bolesti a zvyšuje kvalitu života pacientov. Tieto poznatky si však vyžadujú ešte ďalšie štúdie na väčších súboroch pacientov [21]. Okrem dokázaného účinku liečby famciklovirom na recidivujúce ataky rekurentného genitálneho herpesu, famciklovir tiež znižuje replikáciu B vírusu hepatitídy (HBV), respektíve reinfekciu HBV po transplantácii obličiek. Po dlhodobej aplikácii, kedy je dobre tolerovaný ľudským organizmom, sám famciklovir, alebo v kombinácii s inými antivirotikami, znižuje hodnoty HBV – DNA, čo ho predurčuje aj na liečbu chronických HBV infekcií alebo HBV reinfekcií po transplantácii obličiek. Tying a spol. [22] v randomizovanej,

dvojito slepej multicentrickej aciklovir kontrolovanej štúdií, sledovali účinnosť a bezpečnosť liečby herpes zoster u imunosuprimovaných pacientov po transplantácii kostnej drene a orgánov alebo onkologických ochorení. Pacientom podávali famciklovir v dávke 3-krát 500 mg a aciklovir 5-krát 800 mg denne 10 dní, pričom famciklovir bol ekvivalentný s aciklovirom bez signifikantných rozdielov v novotvorbe herpetických pľugierov (dokonca mierne v prospech famcikloviru 77% versus 73%), ich kompletného hojenia, ako aj straty akútnej fázy bolesti. Autori konštatujú, že je účinným a dobre tolerovaným antivirotikom v liečbe herpes zoster imunosuprimovaných pacientov.

**Valaciklovir** je L-valín ester acikloviru, ktorý sa po vstrebaní metabolizuje na aciklovir a valín. Je indikovaný na liečbu infekcie herpes zoster, účinkuje aj na vírus Herpes simplex typ 1 a 2, používa sa aj na prevenciu recidivujúcich herpes simplex kože a slizníc. V liečbe herpes zoster infekcie sa odporúča dávkovanie 1000 mg 3-krát denne po dobu 7 dní (Tabuľka č. 1). Valaciklovir má veľmi podobné účinky ako famciklovir a rovnako aj efektívitu liečby herpetickej infekcie. V prípade supresie genitálneho herpes sa účinnosť liečby valaciklovirom ukazuje o niečo lepšia ako famciklovirom [23].

**Brivudin** je tymidínový analóg, jeden z najúčinnějších analógov nukleozidov redukujúcich replikáciu vírusu varicella zoster. Je indikovaný vo včasnom štádiu liečby akútnej infekcie herpes zoster u imunokompetentných pacientov v dávke 125 mg 1-krát denne (Tabuľka č. 1). Brivudin má vysoko selektívny účinok proti vírusu varicella zoster (VZV), inhibuje replikáciu VZV pravdepodobne cestou kompetitívnej inhibície vírusovej DNA- polymerázy, alebo ako substrát deoxytymidín-trifosfatázy, ktorá spôsobuje štiepenie vírusovej DNA. Má veľmi rýchly nástup účinku v štádiu rýchleho rozmnožovania vírusu. 50%-ná koncentrácia inhibujúca replikáciu vírusu sa dosiahne do 1 hodiny po expozícii. Brivudin je účinný aj voči infekcii vírusom Herpes simplex 1, avšak účinnosť proti Herpes simplex 2 sa nepotvrdila. Klinická účinnosť lieku sa hodnotí ako čas, ktorý uplynie od začiatku terapie po objavenie sa poslednej vezikulóznej erupcie. Stredný čas pri brivudine bol o 25% kratší (13,5 hodín) v porovnaní s aciklovirom (18 hodín). Riziko vzniku postherpetickej neuralgie (PHN) bolo pri brivudine o 25% nižšie (u 33% pacientov) ako u acikloviru (u 43 % pacientov). Do štúdie boli zaradení imunokompetentní pacienti vo veku nad 50 rokov [24]. Z hľadiska prevencie postherpetickej neuralgie a redukcie herpetických prejavov na koži, bol brivudin rovnako účinný ako famciklovir [8]. Brivudin môže predpisovať aj lekár prvého kontaktu. Skoré zahájenie virostatickej liečby brivudínom má zásadný význam z hľadiska liečby ochorenia, ako aj z hľadiska prevencie postherpetickej neuralgie. Brivudin však nesmie byť použitý u pacientov liečených 5-fluouracilom (či inými 5-fluoropyrimidínmi). Interakcia týchto dvoch liečiv môže viesť k závažnej až k fatálnej myelosupresii. Najbežnejšie vedľajšie účinky antivirotickej liečby sú nauzea, občas so zvracaním, bolesti hlavy (10 – 20% pacientov) [5, 6].

**Tabuľka č. 1 •** Prehľad štandardnej liečby herpes zoster jednotlivými antivirotikami **Záver**

Prípravok	Podanie	Dávkovanie	Dĺžka liečby
Valaciklovir	p. o.	3-krát denne 1000 mg	7 dní
Aciklovir	p. o.	5-krát denne 800 mg	7 dní
Aciklovir	i. v.	3-krát denne 5–7,5 mg/kg	7 dní
Aciklovir *	i. v.	3-krát denne 8–10 mg/kg	7–10 dní
Famciklovir	p. o.	3-krát denne 250 mg	7 dní
Brivudin	p. o.	1-krát denne 125 mg	7 dní

\* u imunokompromitovaných pacientov

Herpetická infekcia vírusom VZV, predovšetkým u pacientov imunosuprimovaných môže znamenať závažné komplikácie ochorenia priamo ohrozujúce pacienta na živote, pred érou antivirotik (aciklovir), predovšetkým s myelo- a lymfoproliferatívnym ochorením, často končiaca letálne.

Z uvedených dôvodov dôkladná znalosť symptomatológie herpetickej infekcie vo všetkých štádiách jej vývoja a včasné zahájenie jej liečby v dostatočných dávkach, ako aj správne zvolených liečebných schémach, často prolongovaných, znamená veľký benefit pre pacienta. Veľkou nádejou sú nové vysokoúčinné antivírusové prípravky, medzi ktorými má prioritné postavenie famciklovir. U pacientov s recidivujúcimi infekciami herpes zoster, predovšetkým u imunodeficientných pacientov, je na mieste dlhodobá kontinuálna udržiavacia liečba famciklovirom.

## Literatúra

- Braun-Falco, O., Plewig, Wolf.: Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin, 2001, s. 43 – 46.
- Drgoňa, Ľ.: Liečba infekcií vyvolaných vírusom herpes zoster i imunokompromitovaných pacientov. *Ambulantná terapia* 2008; 6 (4): s. 228 – 229.
- Fashner, J., Bell, A.L.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2011; 83(12): s. 1432 – 1437.
- Gnann, J.W. jr., Whitley, R.J.: Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347(5): s. 340 – 346.
- Habif, T. (2010): *Clinical Dermatology* (5th ed). MosbyElsevier. ISBN: 978-0-7234-3541-9.
- Mounsey, A.L., Matthew, L.G., Slawson, D.C.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2005;72(6): s. 1075 –1080.
- Robert, H., Dworkin, R., Johnson, W. et al.: Recommendations for the Management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; s. 21 – 26.
- Seth John Stanku et al.: Management of Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. In *American Family Physician*, 2000, 61(8), s. 2437 – 2444.
- Watson, P.: Postherpetic neuralgia (updated). *Clin Evid* (Online). October 8, 2010. <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ind/0905/0905.jsp>. Accessed February 7, 2011.
- Grossa, G., Schoferb, H. et al.: Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637076>.
- Kozub, P., Šimaljaková, M.: Herpes zoster – aktuálne pohľady na liečbu. *Via practica*, 2008; 5(10): s. 439 – 443.
- Whitley, R.J., Volpi, A.: Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol* 2010; 41: s. 20 – 28.
- Robert H. Dworkin, Robert W. Johnson et al.: Recommendations for the Management of Herpes Zoster. In *Clinical infectious diseases*, 2007, s. 21 – 26.
- Miller, D.H., Kay, R., Schon, F., McDonald, W.I., Haas, L.F., Hughes, R.A.: Optic neuritis following chickenpox in adult. *J Neurol* 1986; 233: s. 182 – 184.
- Garty, B.Z., Dinari, G., Sarnat, H., Cohen, S., Nitzan, M.: Tooth exfoliation and osteonecrosis of the maxilla after trigeminal herpes zoster. *J Pediatr* 1985; 106: s. 71 – 73.
- Vafai, A., Murray, R.S., Wellish, M., Devlin, M., Gilden, D.H.: Expression of varicella-zoster virus and herpes simplex virus in normal human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci (US)* 1988; 85: s. 2362 – 2366.
- Mahalingam, R., Wellish, M., Brucklier, J., Gilden, D.H.: Persistence of varicella – zoster virus DNA in elderly patients with postherpetic neuralgia. *J Neurovirol* 1995; 1: s. 130 – 133.
- Shafan, S.D., Tyring, S.K., Ashton, R., Decroix, J., Forszpaniak, C., Wade, A., Paulet, C., Candaele, D.: Once, twice, or three daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol* 2004; 29(4): s. 248 – 253.
- Cirelli, R., Herne, K., McCrary, M., Lee, P., Tyring, S.K.: Famciclovir: review of clinical efficacy and safety. *Antiviral Res* 1996; 29(2-3): s. 141 – 151.
- Crumpacker, C.: The pharmacological profile of famciclovir. *Semin Dermatol* 1996; 15(2 suppl 1): s. 14 – 26.

Famciclovir-Teva 500 mg



# MODERNÉ RIEŠENIE HERPETICKÝCH INFEKCIÍ

S VÝHODNEJŠÍM DANKOVANÍM  
IBA  
3X  
DENNE



TEVA

# Famciclovir-Teva 500 mg

## MODERNÉ RIEŠENIE HERPETICKÝCH INFEKCIÍ



### FAMCICLOVIR - TEVA 250 mg

3x denne	5 dní	Primárne infekcie pohlavných orgánov herpetickým vírusom u imunokompetentných pacientov
		Recidivujúce infekcie pohlavných orgánov herpetickým vírusom u imunokompetentných pacientov
2x denne		Supresia infekcií pohlavných orgánov herpetickým vírusom u imunokompetentných pacientov. Liečba má byť pravidelne prerušovaná v 6- až 12-mesačných intervaloch, aby sa zistili možné zmeny v prirodzenom priebehu ochorenia*

### FAMCICLOVIR - TEVA 500 mg

3x denne	7 dní	Infekcie kože a slizníc vyvolané vírusom Herpes Zoster u imunokompetentných pacientov, u ktorých sa očakáva ťažký priebeh infekcie, vrátane očnej infekcie vírusom Herpes Zoster
	10 dní	Infekcie vírusom Herpes Zoster u pacientov s oslabeným imunitným systémom
2x denne	7 dní	Infekcie vírusom Herpes Simplex u pacientov s oslabeným imunitným systémom

#### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**NÁZOV LIEKU:** Famciclovir Teva, 250 mg, Famciclovir Teva, 500 mg, filmom obalené tablety. **ZLOŽENIE:** Každá tableta obsahuje 250 mg alebo 500 mg famcicloviru. **Indikácie:** Liečba herpes zoster a herpes zoster ophthalmicus u pacientov s normálnym imunitným systémom. Liečba herpes zoster u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Liečba herpes genitalis (primárnych a recidivujúcich epizód) u imunokompetentných pacientov. Supresia recidivujúceho herpes genitalisu imunokompetentných pacientov a pacientov s oslabeným imunitným systémom. Liečba recidivujúcich epizód herpes genitalis u pacientov s oslabeným imunitným systémom. **Dávkovanie:** Prvá epizóda herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom: 250 mg 3x denne počas 5 dní. Prvá dávka sa má užiť čo najskôr po vypuknutí infekcie. Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom: 125 mg 2x denne počas 5 dní. Odporúča sa začať liečbu počas prodromálneho štádia alebo čo najskôr po objavení lézií. Supresia recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom: 250 mg 2x denne. Liečba má byť prerušená po maximálne 12 mesiacoch nepretržitej antivírusovej liečby. Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 2x denne počas 7 dní. Odporúča sa začať liečbu čo najskôr po objavení prodromálnych príznakov alebo lézií. Supresia recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 2x denne. Infekcie vírusom herpes zoster u imunokompetentných pacientov: 500 mg 3x denne počas 7 dní. Odporúča sa začať liečbu čo najskôr po objavení vyrážky. Infekcie vírusom herpes zoster u pacientov s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 3x denne počas 10 dní. Obvykle sa odporúča začať liečbu čo najskôr po objavení vyrážky. Starší pacienti: Úprava dávkovania nie je potrebná, pokiaľ nie je zhoršená funkcia obličiek. Deti: Famciclovir sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov. Porucha funkcie obličiek: U týchto pacientov treba venovať osobitnú pozornosť dávkovaniu vzhľadom na to, že znížená funkcia obličiek vedie k zníženému klírensu pencikloviru. Odporúčaná zmena dávkovania je uvedená v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Hemodialýza: U hemodialyzovaných pacientov sa má famciclovir podať ihneď po dialýze. Porucha funkcie pečene: U pacientov s miernou alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, precitlivenosť na penciklovir. **Upozornenia:** Pozornosť sa má venovať pacientom s poruchou funkcie obličiek, keďže môžu potrebovať úpravu dávkovania. Prenos herpes genitalis- pacientov treba poučiť, aby sa zdržali pohlavného styku v čase, keď sa u nich prejavujú príznaky, dokonca aj vtedy, keď sa už začali liečiť antivirotikom. **Liekové interakcie:** Súbežné použitie probenecidu môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií pencikloviru. Súbežné podávanie raloxifénu môže ovplyvniť tvorbu pencikloviru a účinnosť famcicloviru. **Gravidita a laktácia:** Famciclovir sa môže užívať počas gravidity, iba ak možné prínosy liečby prevažujú možné riziká. **Nežiaduce účinky:** Poruchy krvi a lymfatického systému: zriedkavé: trombocytopenia, psychické poruchy: menej časté: zmätenosť, zriedkavé: halucinácie, poruchy nervového systému: veľmi časté: bolesť hlavy, časté: závraty, somnolencia, poruchy gastrointestinálneho traktu: časté: nauzea, vracanie, Poruchy pečene a žlčových ciest: časté: abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene, zriedkavé: cholestatická žltáčka, poruchy kože a podkožného tkaniva: časté: vyrážka, pruritus, menej časté: závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm), urtikária. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o, Bratislava, Slovenská republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** November 2010. **POZNÁMKA:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava., tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk.

\* príloha č. 2 k rozhodnutiu o registrácii, evid. č. 2 106/3591, 2 106/3590, str. 1 a 2

- 
21. Li, Q., Chen, N., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., Zhang, Q., He, L.: Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2): CD006866.
  22. Tyring, S., Belanger, R., Bezwoda, W., Ljungman, P., k obrazom Boon, R., Saltzman, R.L.: A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001; 19(1): s. 13 – 22.
  23. Wald, A., Selke, S., Warren, T., Aoki, F.Y., Sack, S., Diaz-Mitoma, F., Corey, L.: Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for supression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006; 33(9): s. 529 – 533.
  24. Wutzler, P., De Clercq, E. et al.: Oral brivudine vs. Intravenous acyklovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double- blind trial. In *J Med Virol* 1995; 46(3): s. 252 – 257.

## Histiocytóza z Langerhansových buniek u pacientky s pilocytárnym astrocytómom

Manduchová, V.<sup>1</sup>, Minariková, E.<sup>1</sup>, Szépe, P.<sup>2</sup>, Plank, L.<sup>2</sup>, Bogdánová, E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Dermatovenerologická ambulancia Derma-Medica s.r.o. v Topoľčanoch

korešpondencia: veronika.manduchova@gmail.com

### Súhrn

37-ročná pacientka, extirpácia tumoru neurohypofýzy (v roku 2005 histologicky verifikovaný ako pilocytárny astrocytóm), s pooperačným panhypopituitarizmom na kompletnej substitučnej hormonálnej liečbe, s diabetes mellitus II. typu na perorálnych antidiabetikách, s metabolickým syndrómom, arteriálnou hypertenziou a dysrytmiou na antiarytmickej liečbe, s 8-mesačnou anamnézou anogenitálnych lézií, liečených ako rozsiahle intertrigo.

V inguinálnej a anogenitálnej oblasti so zasahovaním na labia majora bol prítomný rozsiahly zápal s viacpočetnými páchnúcimi ulceráciami, s maceráciou a secernáciou. Drobné papulo-pustuly s inflamáciou boli prítomné v kapilíciou a malé erózie s krustami aj v ušniciach. Všetky príznaky boli sprevádzané výraznými bolesťami a obmedzením pohybovej aktivity pacientky.

Biochemicky bola diagnostikovaná mikrocytová anémia stredne ťažkého stupňa, zvýšená zápalová aktivita, elevácia beta-2-mikroglobulínu a laktát dehydrogenázy, hyperglykémia, elevácia kyseliny močovej, mukoproteínov a dyslipidémia.

Excízia kože z lézií perigenitálnej oblasti v celom rozsahu biopsie histologicky zobrazila difúznú nádorovú proliferáciu s prímiesou B- a T- lymfocytov (CD20+, resp. CD3+), eozinofilov, neutrofilov a mastocytov, v ktorej nádorové bunky vykazovali pozitívitu S-100 proteínu a CD1a, s proliferáčnou aktivitou (index Ki-67) do 20 %. Povrchová epidermis bola ložiskovo exulcerovaná miestami so známami pseudoepiteliomatózne hyperplázie. Popísaný histologický obraz suponoval klinicky popísanú histiocytózu z Langerhansových buniek (LCH).

**Kľúčové slová:** histiocytóza z Langerhansových buniek, kazuistika, neurohypofyzálny astrocytóm, liečba

### Abstract

37-years old patient after neurohypophysal tumour extirpation (2005, histologically verified as pilocytic astrocytoma), with after surgery evolved panhypopituitarism completely hormonal substituted, with diabetes mellitus II on the peroral antidiabetics, with the metabolic syndrome, arterial hypertension and dysrhythmia, with the anogenital lesions treated as intertrigo during 8 months.

There was a widespread inflammation with multiple ulcerations and secernation, located in the inguinal and anogenital region. Small papules and pustules with inflammation were also seen in the scalp and small erosions with crusts in the ears. All symptoms were accompanied by the severe pain limiting movement of the patient.

Biochemically there was microcytic anemia, elevated peroteins of acute phase of inflammation, beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase, uric acid, glycemia and dyslipidemia.

The excision from the perigenital skin lesions histologically confirmed diffuse tumour's cells proliferation with B- and T- lymphocytes (CD20+, CD3+), eosinophils, neutrophils, and mast cells. The tumour's cells expressed S-100 protein and CD1a positivity, with proliferating activity (Ki-67) up to 20%. The upper dermis was exulcerated with signs of pseudoepitheliomatous hyperplasia. The histological picture verified clinically supposed histiocytosis from the Langerhans cells.

**Key words:** histiocytosis from the Langerhans cells, case report, neurohypophysal astrocytoma, treatment.

Histiocytóza z Langerhansových buniek (LCH) je zriedkavé ochorenie, ktorého incidencia je 0,5/100 000 obyvateľov. Iné zdroje uvádzajú incidencia 0,1 – 1/100 000 detí do 15 rokov. Ochorenie postihuje všetky vekové skupiny, ale viac ako 50% prípadov sa vyskytuje u detí do 15 rokov veku. Predominancia pohlaví nie je zjavná [1, 2].

Ochorenie (LCH) je definované ako akumulácia či proliferácia klonálne vzniknutej populácie buniek vykazujúcich fenotyp Langerhansových buniek, ktoré však boli vývojovo zadržané vo včasnom štádiu maturácie a sú funkčne insuficientné [1, 2].



### Kazuistika

37-ročná pacientka po extirpácii tumoru neurohypofýzy v roku 2005 (histologicky verifikovaný pilocytárny astrocytóm), s pooperačným panhypopituitarizmom na kompletnej substitučnej hormonálnej liečbe, s diabetes mellitus II. typu na perorálnych antidiabetikách, s metabolickým syndrómom, arteriálnou hypertenziou a dysrytmiou na antiarytmickej liečbe s 8-mesačnou anamnézou anogenitálnych lézií, liečených ako rozsiahle intertrigo.

Pri klinickom vyšetrení dominovali viacpočetné ulcerácie, erytém, macerácia s fétorom, secernácia a inflamácia v ingvinálnej a anogenitálnej oblasti (Obr. 1, 2, 3), drobné papulo-pustuly v kapilíciu (Obr. 4) a malé erózie s krustami v ušniciach (Obr. 5). Všetky príznaky boli sprevádzané výraznou bolesťou a obmedzením pohybovej aktivity pacientky.



**Obr. 1** • Lézie LCH v ingvinálnej oblasti zasahujúce na labia majora



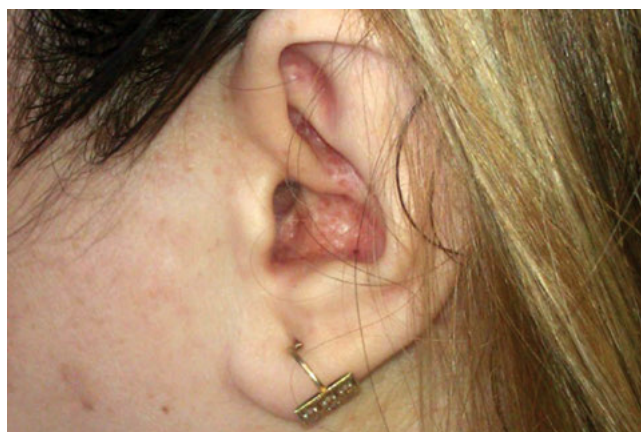
**Obr. 2** • Lézie LCH v perianálnej oblasti



**Obr. 3** • Lézie LCH v perigenitálnej a pubickej oblasti imponujúce ako folikulitída



**Obr. 4** • Lézie LCH v kapilíciu imitujúce seborrhoidickú dermatitídu



**Obr. 5** • Lézie LCH vo vonkajšom zvukovode imitujúce seborrhoidickú dermatitídu

Z biochemických výsledkov vyberáme mikrocytovú anémiu stredne ťažkého stupňa, zvýšenú zápalovú aktivitu, eleváciu beta-2-mikroglobulínu a laktátdehydrogenázu, hyperglykémiu, eleváciu kyseliny močovej, mukoproteínov, dyslipidémiu (Tabuľka č. 1). Ostatné laboratórne parametre boli v medziach normy.

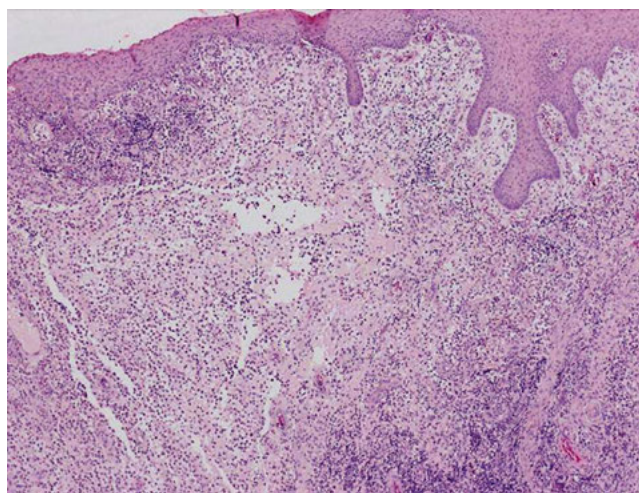
Tabuľka č. 1 • Prehľad vybraných biochemických parametrov vo vzťahu k LCH

Porovnanie laboratorných parametrov pacientky s referenčnými hodnotami			
Laboratórne parametre	Výsledky pacientky	Referenčné hodnoty	Jednotky
Hemoglobín	111	120 - 155	g/l
Leukocyty	10,3	3,9 - 10	10 <sup>9</sup> /l
Eosinofily	0,4	0,03 - 0,3	%
Trombinový čas	13,9	15,0 - 22,0	s
CRP	26,2	0,0 - 5,0	mg/l
Beta 2 - mikroglobulín	2,21	0,8 - 1,8	mg/l
LDH	2,79	1,83 - 4,12	μkat/l
Mukoproteíny	590	0 - 386	μmol/l
GMT	2,28	0,07 - 0,63	μkat/l
AST	0,81	0,10 - 0,60	μkat/l
ALT	0,67	0,10 - 0,60	μkat/l
Kreatinín	394	150 - 420	μmol/l
Urea	2,7	2,8 - 7,2	mmol/l
Kyselina močová	457	150 - 420	μmol/l
Glu	11,5	4,1 - 6,1	mmol/l
C-peptid	6,41	0,37 - 1,47	mmol/l
Glykovaný hemoglobín	10,9	2,80 - 4,80	%
Chol.celk.	6,55	0,00 - 5,20	mmol/l
Triacylglyceroly	3,82	0,40 - 1,82	mmol/l
Elfo bielkovín séra Alfa 2-globulíny	15,3	8,3 - 15,0	g/l
Elfo bielkovín séra beta-globulíny	8,3	2,5 - 7,2	g/l
Magnesium	0,65	0,77 - 1,03	mmol/l

Bola prevedená probatórna excízia z lézie kože perigenitálnej oblasti. V kompletne spracovanej excízii kože perigenitálnej oblasti v celom jej rozsahu bola prítomná difúzna nádorová histiocytárna proliferácia (Obr. 6, 7) s prímiesou B- a T-lymfocytov (CD20+, resp. CD3+), eozinofilov, neutrofilov a mastocytov, v ktorej boli nádorové bunky pozitívne pri dôkaze S-100 proteínu (Obr. 8) a CD1a (Obr. 9), s proliferáčnou aktivitou (index Ki-67) celkovo do 20 %. Povrchová dermis bola ložiskovo exulcerovaná a so známami pseudoepiteliomatózne hyperplázie.

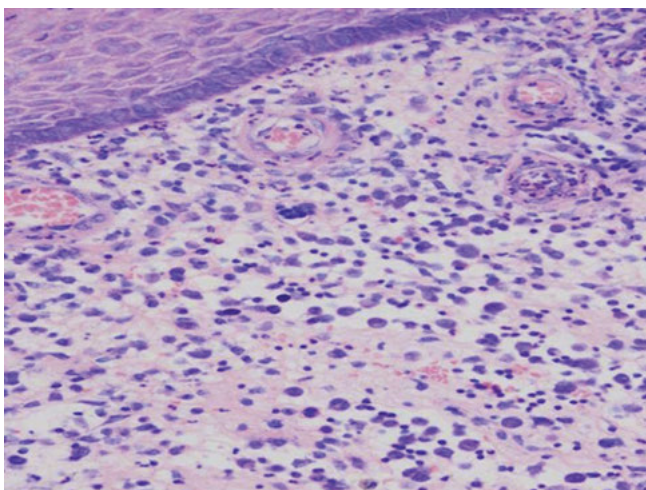
Opísaný obraz zodpovedal klinicky supponovanej diagnóze LCH.

Nasledovalo kompletne vyšetrenie pacientky za účelom vylúčenia orgánového postihnutia s negatívnou celotelovou scintigrafiou skeletu s negatívnym záverom ultrasonografického vyšetrenia periférnych lymfatických uzlín krku a axil. Vyšetrenie počítačovou tomografiou mediastina a abdomenu však potvrdilo nález hepatosplenomegálie a reaktívnej lymfadenopatie. Trepanobiopsické vyšetrenie kostnej drene verifikovalo obraz reaktívnych zmien bez známok infiltrácie myelo resp. lymfoproliferatívneho ochorenia, ani LCH. Dôkaz CD1 a S-100 proteínu bol negatívny. Negatívne bolo aj vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou.

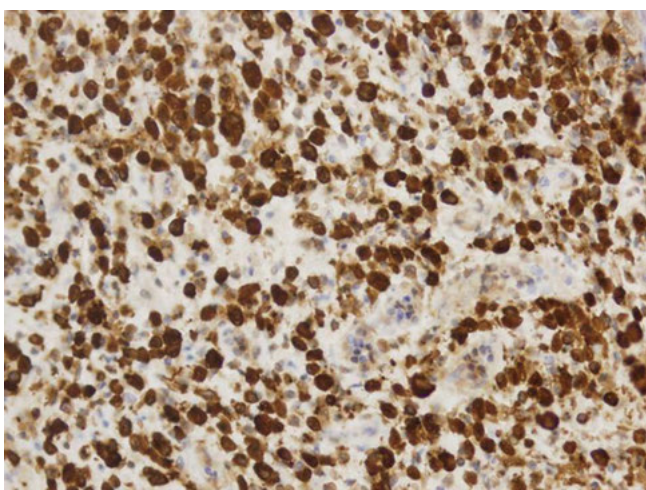


Obr. 6 • Mohutná infiltrácia podkožia bunkami LCH (Hematoxilin eozín, zväčšenie 4-násobné)

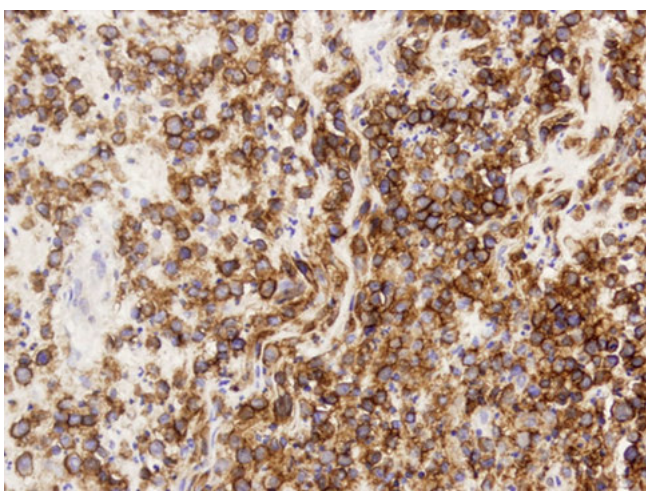
Nasledovala intravenózna antibiotická liečba clindamycinom a ciprofloxacinom, antimykotická liečba fluconazolom, liečba a intenzívne lokálne ošetrovanie. Pacientka bola z dôvodu zahájenia onkologickej terapie preložená do Národného onkologického ústavu v Bratislave.



**Obr. 7** • Mohutná infiltrácia horného a stredného kória bunkami LCH (farbenie Giems-Romanovsky, zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 8** • Imunohistochemický dôkaz pozitivity S-100b proteínu v bunkách LCH (zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 9** • Imunohistochemický dôkaz pozitivity CD1a v bunkách LCH (zväčšenie 20-násobné)

## Diskusia

Histiocytóza z Langerhansových buniek je veľmi zriedkavé hematologické ochorenie s veľkou biologickou variabilitou a širokým spektrom klinických prejavov. Je charakterizované nádorovou (klonálnou) proliferáciou a infiltráciou dentritických Langerhansových buniek. Histopatologickým dôkazom je imunohistochemická pozitivita CD1 antigénu a S-100 proteínu [1, 2]. K potvrdeniu diagnózy (LCH) sa používajú ďalšie znaky, ktorých prítomnosť je typická pre uvedené nádorové bunky: receptor pre Fc fragment IgG, cytoplazmatická ATP-áza a D-manozidáza, a dôkaz PNA viažuceho proteín (PNA- peanutagglutinin), langerín (CD207).

Histiocytóza z Langerhansových buniek je považovaná dominantne za chorobu detského veku, kedy ochorenie má aj podstatne agresívnejší priebeh. Pacienti môžu mať unifokálne, multifokálne alebo diseminované postihnutie orgánov. Pri orgánovom postihnutí sú napadnuté najčastejšie kosti, koža [3, 4], kostná dreň, pľúca, pečeň, slezina, lymfatické uzliny, orbita, orodentálna a otická oblasť [5]. K prognosticky nepriaznivým faktorom patrí vek menej ako dva roky, orgánová dysfunkcia a multiorgánové postihnutie. Svojou klinickou manifestáciou môže LCH supponovať napr. seboroickú dermatitídu, scabies, morbus Darier, intertrigo, Omennov syndróm, diseminované granuloma anulare, prurigo nodularis, kožný anaplastický obrovskobunkový lymfóm a iné [6, 7]. Preto je nesmierne dôležité včasné rozpoznanie a stanovenie tejto diagnózy biopsiáciou a následným histologickým vyšetrením lézii kože [8]. Liečba LCH závisí od postihnutia jednotlivých orgánov. Terapeuticky sa systémovo, intralezionálne a lokálne podávajú glukokortikosteroidy, protizápalová liečba, rádioterapia, chemoterapia, fototerapia UVB 311, chirurgická intervencia, vysoko dávkovaná chemoterapia s transplantáciou kostnej drene, liečba thalidomidom [9, 10, 11].

Ako iniciálna liečba LCH sa používa prednison v dennej dávke 2 mg/kg 4 týždne, za postupnej retrakcie dávky počas nasledujúcich 4 – 6 týždňov. Za účelom minimalizácie neskorých následkov LCH sa osvedčili aj deriváty vinkaalkaloidov, vinkristin a vinblastin (6 mg/m<sup>2</sup> 1-krát týždenne), zvyčajne podávané v kombinácii s glukokortikosteroidami. Alternatívou vinblastinu alebo vinkristinu je etoposid (150 mg/m<sup>2</sup> intravenózne, alebo 300 mg/m<sup>2</sup> perorálne 1., 2. a 3. deň s pauzou do 21. dňa). Obidva režimy dosahujú 60 – 70% liečebných odpovedí. U pacientov liečených etopozidom vznikajú menej často neskoršie funkčné následky (diabetes insipidus).

**Literatúra**

1. Gelmetti, C.: Cutaneous Langerhans cell histiocytosis. 1782-1795. In. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 2012; The McGraw-Hill Companies, Inc., US, 3076.
2. Hauser, C.: Histiocytoses. 1518-1533. In. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology, 3-rd ed., 2009; Springer-Medizine-Verlag Heidelberg, 1712.
3. Field, M., Inston, N., Muzaffar, S. et al.: Perianal Langerhans Cell Histiocytosis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: s. 1141 – 1142.
4. Mlynček, M., Uharček, P.: Vulvárna histiocytóza z Langerhansových buniek. *Klinická onkologie* 2005; 18(4): s.134 – 137.
5. Charalampos, E.S., Emanouil, I.D., Papadakis, Ch.E. et al.: Langerhans cell histiocytosis presented as bilateral otitis media and mastoiditis. *Turkish J Pediat* 2008; 50: s. 70 – 73.
6. Geissmann, F., Lepelletier, Y., Fraitag, S. et al.: Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001; 97 (5): s. 1241 – 1248.
7. Querings, K., Starz, H., Balda, B.R.: Clinical spectrum od Cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: s. 39 – 43.
8. Rajpal, S.P., Maneesh, B., Harsh, M., Thami, G.P.: Langerhans cell histiocytosis od skin: A clinicopathologic analysis of five cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72 (3): s. 211 – 214.
9. Adam, Z., Vaníček, J., Šlampa, P. a kol.: Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku - zkušenosti jednoho pracoviště a přehled léčebných možností. *Vnitr Lék* 2006; 52(4): s. 355 – 370.
10. Imafuku, S., Shibata, S., Tahiro, A. et al. : Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man successfully treated with narrowband ultraviolet B. *Brit J Dermatol* 2007; 157: s. 1277 – 1279.
11. Neumann, C., Kolde, G., Bonsmann, G.: Histiocytosis X in an elderly patient, Ultrastructure and immunochemistry after PUVA photochemotherapy. *Brit J Dermatol* 1988; 119: s. 385 – 391.

# Dermatologická symptomatológia aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie ako prvá manifestácia ochorenia

Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Péc, J.<sup>1</sup>, Pécová, K. jr.<sup>1</sup>, Plank, L.<sup>2</sup>, Martinásková, K.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

## Súhrn

Postihnutie kože môže byť prvým prejavom hematologickej malignity u detí. Autori prezentujú raritný prípad aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie u 14-ročného chlapca, kde sa prvé prejavy ochorenia v podobe solitárnych erytémových nebolestivých makúl vytvorili na horných končatinách asi za 14 dní v mieste podania vakcíny proti kliešťovej encefalitíde. Histologicky bol stav klasifikovaný ako pannikulitída. Ochorenie v priebehu nasledujúcich štyroch mesiacov rýchlo progredovalo v podobe nodozít červenofialovej farby splývajúcich do súvislejších plôch tváre, krku, hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín. Pacient bol afebrilný, nealterovaný. Napriek referenčným hodnotám elektroforézy bielkovín aj imuno elektroforézy, krvného obrazu diferenciálu bez prítomnosti lymfoblastových elementov, negatívnych parametrov pečenej aj obličkových funkcií, boli opakovane bioptizované lézie kože brucha a lymfatickej supraklavikulárnej uzliny s potvrdením difúznej masívnej lymfoblastovej infiltrácie uvedených tkanív exprimujúcich pozitívitu CD10, TdT a negatívitu CD20. Trepanobiopsia kostnej drene potvrdila 75%-nú infiltráciu bunkami typu akútnej lymfoblastovej leukémie. Následne bol pacient okamžite odoslaný do centra detskej onkológie na zahájenie adekvátnej liečby. V tomto čase už mal pacient subfebrilie do 37,4 °C s dvojnásobne zvýšenou hodnotou beta-2- mikroglobulínu nad referenčné hodnoty.

Kožné lézie rôznych typov leukémie sa môžu vyskytnúť v mieste traumy alebo injekčnej aplikácie. Pre ich diagnostiku je potrebné vzorky z lezionálnej kože odberať v adekvátnej kvantite tkaniva. Potrebná je aj biopsia lymfatických uzlín a predovšetkým trepanobiopsia kostnej drene. Z biochemických parametrov je potrebné vyšetriť krvný obraz diferenciál vrátane náteru, pečenej a obličkových enzýmy a funkcie, kyselinu močovú, elektroforézu bielkovín a imuno elektroforézu, ako aj vyšetrenie cirkulujúcich nádorových buniek prietokovou cytometriou.

**Kľúčové slová:** aleukemická forma, akútna lymfoblastová leukémia, prvé klinické prejavy – infiltrácie kože

## Abstract

The lesions of the skin can be the first manifestation of hematologic malignancy in children. The authors present a rare case of an aleukaemic form of acute lymphoblastic leukaemia in 14-years old boy, when the first lesions of the disease appeared on the upper arms as solitary erythematous macules in the site of vaccination against tick viral encephalitis, histologically classified as panniculitis. The disease fast developed in the next four months as confluent purple-red nodosities on the face, neck, chest, back, abdomen, upper and lower extremities. The patient was afebrile, non-altered. Although serum protein electrophoresis and immunoelectrophoresis were within normal range, blood cells count didn't include any lymphoblastic elements. Renal and liver functions tests were also negative. There were repeatedly performed biopsies of lesional skin and supraclavicular lymph node, that showed massive diffuse CD10, Tdt positive and CD20 negative lymphoblastic infiltration. Bone marrow trepanobiopsy showed 75% infiltration with acute lymphoblastic leukemia cells. There were, subfebrile status 37,4 °C and positive beta-2 microglobulin, the followed therapy on the children oncology department.

The skin lesions of different leukemic origin can appear at the site of trauma or previous application of the injection. It is important to take the skin biopsies in aduquate tissue amount. Also the biopsy of the lymph nodes, bone marrow aspiration, blood cells count, liver and renal functions tests, serum electrophoresis and immunoelectrophoresis and the detection of tumor cells by the method of the flow cytometry must be done.

**Key words:** aleukaemic form, acute lymphoblastic leukaemia, first clinical symptomatology –cutaneous involvement

Postihnutie kože môže byť prvým prejavom hematologickej malignity u detí [1]. Frekvencia výskytu leukemických infiltrátov kože je variabilná, závisí od typu leukémie [2]. Napriek tomu, že akútna lymfocytová leukémia je najčastejšia z týchto ochorení, primárne lézie kože sa pozorujú iba v 0,5 – 1% chorých detí [3]. Infiltráty kože prekurzormi nezrelých T- a B- buniek nie sú časté, obyčajne sú sekundárnymi infiltrátmi leukemických foriem T- alebo B-lymfoblastových lymfómov. Sekundárne postihnutie kože, najčastejšie B- bunkovými formami, sa pozoruje asi v 20% prípadov, najčastejšie u detí [4]. Aleukemická leukémia kože je extrémne zriedkavým klinickým prejavom rozvíjajúcej sa leukémie, obyčajne monocytovej línie [5]. Na základe literárnych údajov incidencia výskytu dermatologickej symptomatológie aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) u detí, tak ako to prezentujeme u nášho pacienta, je extrémne zriedkavá.

### Kazuistika

V termíne do dvoch týždňov po očkovaní proti kliešťovej encefalitíde vakcínou FSME–IMMUN 0,5 ml sa u 14-ročného chlapca postupne na horných končatinách vytvorili solitárne makuly živočervenej farby v počte 4, veľkosti do 2 cm, s vyvýšeným okrajom a preliačeným vyblednutým centrom, nebolestivé, neostro ohraničené. Uvedené lézie v priebehu

nasledujúcich dvoch mesiacoch postupne pribúdali okrem horných končatin aj na dolných končatinách a ojedinele aj na bruchu. Klinicky sa menili na živočervené až modrofialové makuly až nodulárne infiltrované ložiská veľkosti do 4 cm v priemere. Stav bol afebrilný, pacient sa cítil v dobrej fyzickej kondícii. Na základe biopsie uvedených lézií bolo ochorenie histologicky klasifikované ako septálna pannikulitída a vaskulitída malých ciev dermis. Biochemický profil – sedimentácia erytrocytov, krvný obraz diferenciál vrátane krvného náteru farbené podľa Giemsa, pečenevé enzýmy, pankreatická amyláza, obličkové funkcie, kreatinín, urea, kyselina močová, glykémia, beta-2-mikroglobulín v sére, imunoglobulíny – IgG, IgA, IgM, celkové IgE, ako aj cirkulujúce imunokomplexy boli v rámci referenčných hodnôt. Iba hodnoty laktát dehydrogenázy (LD) boli zvýšené oproti hodnotám nameraných o dva mesiace neskôr, ktoré sa paradoxne s odstupom času normalizovali (Tabuľka č. 1). Röntgenové vyšetrenie hrudníka a sonografia pečene, sleziny, axilárnych, supraklavikulárnych a inguinálnych lymfatických uzlín nepotvrdili nijakých patologických nález. Lymfadenitída sonograficky hodnotená ako reaktívna bola diagnostikovaná na krku obojstranne, s lymfatickými uzlinami veľkosti do 5 mm. Kultivačne bol zo steru z tonzíl izolovaný masívne beta-hemolytický streptokok (anginosus). Nasledovala 21-dňová liečba penicilínom v dávke 2,4 MIU.

Tabuľka č. 1

Parameter-referenčné hodnoty	28. august 2008	28. október 2008
IgG (8,0-18,0 g/l)	9,66	8,4
IgM (0,6-2,5 g/l)	2,08	2,211
IgA (0,9-4,5 g/l)	1,43	1,098
2 mikroglob (1,16-2,5 mg/l)	2,5	4,26
LD (1,83-4,92 ukat/l)	6,25	2,35., 3,64
CRP (-5,0 mg/l)	1,7	5,4
Kreatinín (-62 umol/l)	62	61
Leukocyty (3,9-10,0 10 <sup>9</sup> /l)	7,07	9,34
Erytrocyty (4,5-6,0 10 <sup>12</sup> /l)	5,46	5,10
HMT (0,39-0,54)	0,45	0,43
Hemoglobín (140-179 g/l)	155	149
Trombocyty (140-400 10 <sup>9</sup> /l)	209	236
Lymfocyty (25,0-46,0 %)	25,3	44,3
Lymfoblasty (%)	Negat	Negat
Monocyty (2,0-10,0 %)	6,5	3,0
Eozinofily (1-5,0 %)	0,7	0,2
Bazofily (0,0-1,0 %)	0,9	1,1
Lymfadenopatia	do 5 mm	do 20 mm

V priebehu nasledujúcich dvoch mesiacov došlo ku ďalšej progresii ochorenia, pričom kožné lézie zmenili svoj charakter stále za dobrej fyzickej kondície pacienta a afebrilného stavu. Pacient bol na naše pracovisko prijatý s mnohopočetnými, nebolestivými diseminovanými nodozitami, neostro ohraničenými až splyvajúcimi do infiltrovaných plôch červenofialovej farby. Ložiská tváre, krku, hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín rýchlo pribúdali (Obr. 1, 2, 3). V tomto čase bola mierne zvýšená sedimentácia erytrocytov -14/hod., avšak parametre krvného obrazu boli až na eozinopéniu v medziach referenčných hodnôt (Tabuľka č.1). Prietoková cytometria periférnej krvi zobrazovala zvýšený počet T-lymfocytov, prirodzených zabíjačov (NK) buniek a pomocných T-lymfocytov so znakmi aktivácie CD8 – 25%, CD4 – 43%, CD4/CD8 – 1,72; CD19 – 10%, CD3 – 70%, NK – 19%. Počet B-lymfocytov bol v medziach referenčných hodnôt, rovnako ako aj stanovenie imunoglobulínov, pANCA, cANCA, a antinukleárne protilátky (ANA; metódou nepriamej imunofluorescencie). Sérové hodnoty proinflamačných cytokínov vyšetrené prietokovou cytometriou boli zvýšené pri interferóne (INF) gama 38,5 pg/ml (norma 3,4 – 22,7 pg/ml), interleukínu – IL-2; – 28,2 pg/ml (norma 1,0 – 9,9 pg/ml) a IL-10; – 63,1 pg/ml (norma 1,0 – 14,3 pg/ml). Cytokíny ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF) alfa boli v medziach referenčných hodnôt – 10,7 pg/ml (norma 1,2 – 14,7 pg/ml), rovnako ako IL-5 a IL-4.



**Obr. 1** • Nádorová infiltrácia typu erythema nodosum tváre



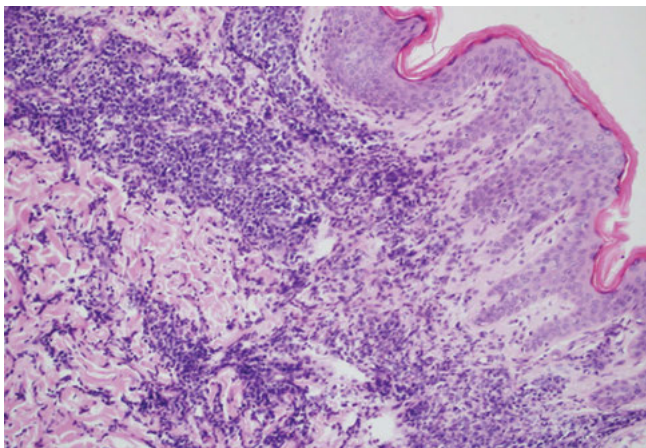
**Obr. 2** • Mnohopočetné lézie nádorovej infiltrácie horných končatín imitujúce erythema nodosum



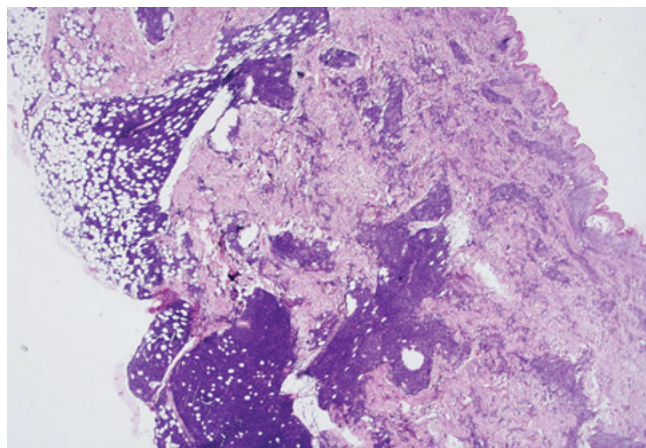
**Obr. 3** • Identický obraz s mnohopočetnými nádorovými infiltrátmi akútnej lymfoblastovej leukémie kože dolných končatín

Ostatné biochemické parametre ako glykémia, všetky hepatálne enzýmy vrátane LD, bilirubín celkový aj konjugovaný, pankreatické amylázy, urea, aj hodnoty reumatoidného faktora a antistreptolýzínu 0 (ASL0), boli v rámci referenčných hodnôt, a to aj napriek opakovanej kultivačnej izolácii beta-haemolytického streptokoka (anginosus) zo steru z tonzíl. Hranične zvýšené boli hodnoty kreatinínu a kyseliny močovej 343 umol/l (norma 140 – 340). Klírens endogénneho kreatinínu bol v rámci referenčných hodnôt. Významne zvýšené boli hodnoty beta-2-mikroglobulínu v sére, hranične zvýšený C reaktívny proteín (CRP), (Tabuľka č. 1), hodnoty alfa-1-antiprypsínu boli v medziach referenčných hodnôt.

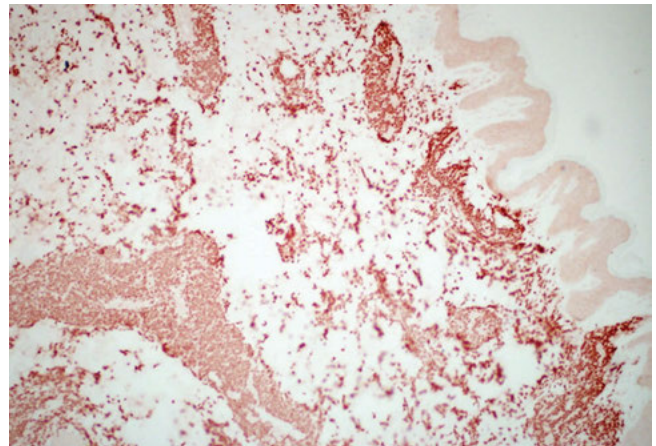
Z virologických vyšetrení bol metodikou PCR pozitívny Epstein-Barrovej vírus (EBV - 355 kópii/ml) a negatívny cytomegalovírus. Metodikou ELISA a následne aj Westernblott bola diagnostikovaná hraničná pozitivita *Borrelia burgdorferi* IgM 32 RU/ml (norma do 22 RU/ml) a negativita IgG menej ako 2 RU/ml. Pečeň, slezina, obličky, vyšetrené sonograficky, boli veku primeranej veľkosti, bez chorobných zmien, rovnako ako aj RTG pľúc. Paraaortálne a retroperitoneálne lymfatické uzliny boli sonograficky nediferencovateľné. Sonograficky zväčšené s obrazom malígnej infiltrácie boli lymfatické uzliny krku obojstranne veľkosti do 20 mm, supraklavikulárnej oblasti veľkosti do 15 mm, axil veľkosti do 17 mm, ako aj inguinálnej oblasti obojstranne veľkosti do 17 mm. Na základe uvedených vyšetrení boli biopsizované lézie kože brucha, supraklavikulárnej lymfatickej uzliny, ako aj trepanobiopsia kostnej drene. Biopsia lézií kože brucha: nádorové bunky exprimujú výraznú pozitivitu TdT, nádor patrí do spektra lymfoblastóm/akútna lymfoblastová leukémia (LB/ALL) B - radu (Obr. 4, 5, 6). Infiltrácia lymfatickej uzliny (supraklavikulárna) nádorom zo spektra lymfoblastóm/ALL B-radu, infiltrácia sa fokálne šíri transkapsulárne aj do okolitého spojiva (Obr. 7). Trepanobiopsia kostnej drene – kostná dreň je 75% infiltrovaná nádorovými bunkami zo spektra B-ALL.



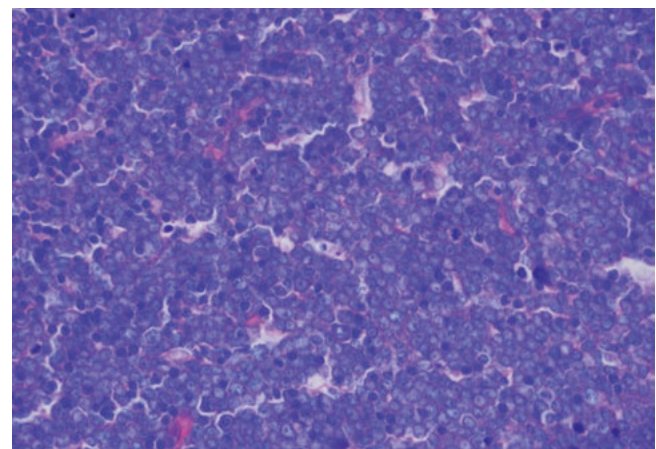
**Obr. 4** • Mohutný infiltrát horného a stredného kória bunkami akútnej lymfoblastovej leukémie (farbenie hematoxilín@eozín, zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 5** • Mohutný infiltrát hlbokého kória a podkožného tukového tkaniva bunkami akútnej lymfoblastovej leukémie (farbenie hematoxilín@eozín, zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 6** • TdT pozitivita nádorových buniek akútnej lymfoblastovej leukémie (zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 7** • Mohutná infiltrácia lymfatickej uzliny bunkami akútnej lymfoblastovej leukémie (farbenie Giems@Romanovski, zväčšenie 20-násobné)

#### Diskusia

Kožnú symptomatológiu ochorenia predchádza nechutenstvo, bolesti, letargia, teploty, anémia, periférna lymfadenopatia, hepatosplenomegália, infiltrácia kostí a kože, predovšetkým hlavy a krku [6]. Hoci sú kožné lézie u rôznych typov leukémie viac-menej podobné, môžu mať svoj charakteristický vzhľad a distribúciu. Môžu vzniknúť v mieste trauma, ale aj podania injekcie. Pierini et García-Diaz [3] dermatologickú symptomatológiu akútnych foriem leukémii v podstate delia do šiestich skupín:

1. kožné lézie rezultujúce z leukemických infiltrátov kože a podkožia, najčastejšie postihujúce hlavu, krk, končatiny, klinicky variabilné od purpurických až po noduly modrej farby;
2. nešpecifické lézie kože typu ichthyosis, hyperpigmentácií, palmoplantárnych hyperkeratóz, ťažké exematózne erupcie, erythema exudativum, Sweetov syndróm, hypereozinofilný syndróm, pyoderma gangrenosum a pod.;
3. leukemidy ako imunologické alebo toxické reakcie na nádorové antigény;



4. oportunné infekcie ako prejav imunosupresie;
5. kožné lézie vznikajúce na základe poškodenia funkcie kostnej drene – purpura, petechie, ecchymózy, blueberry muffin a pod.;
6. kožné prejavy ako následok liečby – chemoterapia, rádioterapia.

Z uvedených šiestich skupín dermatologických prejavov vznikajúcich vo vzťahu k akútnej leukémii iba v prípade leukemických infiltrátov kože je možné z bioptických vzoriek lezionálnej kože diagnostikovať primárne ochorenie. Všetky ostatné prejavy sú nešpecifické, treba však aj pri nich myslieť na lymfoproliferatívne ochorenie a ďalšími cieľenými vyšetreniami bezpodmienečne pátrať po mieste primárnej lokalizácie zhubného procesu. V prípade prezentovaného prípadu prvá klinická manifestácia ochorenia bola typu erythema nodosum, anamnesticky nadväzovala na vakcináciu proti kliešťovej encefalitíde, pričom prvé prejavy ochorenia boli situované približne na miesto injekčného podania vakcíny. Diagnostika ochorenia teda vychádza z podrobnej anamnézy a vyšetrení zameraných na kožný nález, nález lymfadenopatie lymfatických uzlín krku, supraklavikárnej, axilárnej aj inguinálnej oblasti, nálezu na tonzilách, a hepatosplenomegálie vyšetreniami ako RTG hrudníka, ultrasonografia, počítačová tomografia, magnetická rezonancia pečene, sleziny. Biopsie kože je potrebné odobrať v adekvátnom množstve, pričom časť tkaniva má byť vložená do formalínu a časť má byť zmrazená v tekutom dusíku. V prípade lymfadenopatie je potrebná biopsia lymfatických uzlín. Nakoľko takmer všetky B-bunky a tiež ich prekursory, ako aj nádorové bunky z nich pochádzajúce sú pôvodu z kostnej drene, trepanobiopsia kostnej drene je bezpodmienečne nutná [6]. Z laboratórných parametrov je potrebné vyšetriť

krvný obraz diferenciál, ale aj náter, hepatálne enzýmy a renálne funkcie, laktátdehydrogenázu, kyselinu močovú. V prípade leukemickej varianty aj vyšetrenie cirkulujúcich nádorových buniek pomocou prietokovej cytometrie. Vysoké hodnoty laktát dehydrogenázy, pokročilý vek a postihnutie centrálného nervového systému sú zlými prognostickými ukazovateľmi ochorenia [6].

V prípade B-bunkových lymfómov je potrebná aj elektroforéza a imuno elektroforéza bielkovín. Histologicky rozsiahle, plošné infiltráty kože tvoria monomorfné lymfoblasty CD10 (B-bunkové prekursory), cytoplazmové CD79a (časť povrchový imunoglobulín signalizujúci komplex), TdT (terminálna deoxynukleotidová transferáza) pozitívne a CD20 negatívne [4].

Dermatologická symptomatológia prezentovaného prípadu aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie vo svojich začiatkoch imponovala ako erythema nodosum alebo iná forma pannikulitídy, čo potvrdila aj histológia. V tejto fáze vývoja ochorenia absentovala akákoľvek celková symptomatológia v zmysle alterácie organizmu. Napriek progresii kožného nálezu a jeho diseminácie prakticky na kožu celého tela, bol stav afebrilný a pacient sa tešil celkovo dobrému stavu. Referenčné hodnoty krvného obrazu diferenciálu, vrátane vyhodnotenia krvého náteru, elektroforézy a imuno elektroforézy bielkovín neindikovali trepanobiopsiu kostnej drene. Po stanovení diagnózy aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie na základe histológie biopsií kože, lymfatickej uzliny supraklavikulárnej oblasti a trepanobiopsie kostnej drene bol chlapec okamžite odoslaný do centra detskej onkológie na chemoterapiu. V tejto fáze vývoja ochorenia bol v dopoludňajších hodinách už stav subfebrilný s teplotami do 37,4 °C.

## Literatúra

1. Ganick, D.J.: Skin changes associated with hematologic and oncologic diseases in children. *NY State J Med* 1992; 92: s. 256 – 261.
2. Bay, A., Oner, A.F., Tuncer, O., Atas, B., Yuac, S., Erol, M.: Acute lymphoblastic leukemia presenting with cutaneous involvement. *Eur J Gen Med* 2004; 1(2): s. 46 – 47.
3. Pierini, A.M., Garcia-Diaz, R.: Skin malignancies. 969 – 993. In: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2-nd. ed, Blackwell Massachusetts-Oxford-Victoria, 2006; s. 2251.
4. Kempf, W., Burg, G.: Cutaneous lymphomas. 1478-1502. In: Burgdorf WHC, Plewig, G., Wolff, H.H., Landthaler, M.: *Braun-Falco's Dermatology*. 3-rd. ed, Springer Heidelberg, 2009; s. 1712.
5. Martinez-Poventud, G., Radera, J., Perez, S., Fernandez, A., Pacheco, E., Acaba, L., Lopez-Enriquez, A., Roman-Díaz, Á., Castro-Montalvo, J., Vélez-García, E.: Aleukaemic leukaemia cutis preceding acute monocytic leukemia: a case report. *PRHSJ* 2008; 27: s. 256 – 258.
6. Armitage, J.O., Cavalli, F., Longo, D.L.: Lymphoblastic leukaemia/lymphoma. 105-117. In: Armitage, J.O., Cavalli, F., Longo, D.L.: *Text Atlas of Lymphomas*. Martin Dunitz, London 1999; s. 207.

# Medicínsky významné hematofágne dvojkrídlovce (Diptera)

Straka, V.

Slovenská entomologická spoločnosť pri SAV v Bratislave

korešpondencia: RNDr. Vladimír Straka,  
Ul. Gogoľova 10/30, 036 01 Martin, SR  
e-mail: straka48@gmail.com

## Súhrn

V rámci fauny Slovenska bolo do dnešných dní zistených 6454 druhov dvojkrídlovcov (Diptera), radených do 112 čeľadí. Biológia a ekológia jednotlivých čeľadí je rôzna. Z medicínskeho hľadiska nás zaujala skupina krvcicajúcich taxónov, tzv. hematofágov, z ktorých sme v šiestich čeľadiach zaznamenali na sledovanom území 300 druhov. Nie všetky, avšak prevažná časť z nich, dohromady 204 druhov cicia krv aj na človeku. Ako naši trápiči pri cicaní krvi na koži, popri vyvolaní alergických reakcií sú niektoré z nich významné aj prenosom nebezpečných ochorení. Táto skutočnosť je pozoruhodná aj z toho dôvodu, že pri značnej mobilite nášho obyvateľstva je tu nebezpečenstvo prenosu nákazy aj z tropických a subtropických oblastí. Popri vymenovaní konkrétnych čeľadí hematofágov sme upozornili aj na ich najvýznamnejšie druhy a nakoniec aj na možnosti ochrany proti nim.

**Kľúčové slová:** krvcicajúce muchy, prenášači nebezpečných ochorení, medicínsky význam

## Abstract

To this day, there was identified 6,454 kinds of flies (Diptera), shifting to 112 families within the fauna of Slovakia. Biology and ecology of individual families vary. From the medical point of view we took a group of blood sucking taxa, called hematophagous flies. In the study area, we have had 300 species in six families. Not all, but the bulk of them, altogether 204 kinds are sucking blood to humans. Moreover, when sucking blood some of these our tormentors can cause allergic reactions, and are also significant as transmitters of dangerous diseases. This fact is particularly remarkable also for the reason that there is considerable mobility of our population and thus there is a risk of transmission of infection from tropical and subtropical areas. In addition to enumerating specific haematophagous families, we drew attention also to their most important species and ultimately to the possibility of protection against them.

**Key words:** hematophagous flies, transmitters of dangerous diseases, medical point

## Úvod

Skupina hematofágnych dvojkrídlovcov (Diptera) obsahuje okrem hospodársky dôležitých druhov (opeľovače) aj medicínsky a veterinárne významné prenášače rôznych infekčných ochorení. Infikovaný hematofágny vektor môže byť pomocou klimatických vplyvov zanesený na veľké vzdialenosti od liahnišťa, čím prispieva k šíreniu nákazlivých ochorení. Okrem úlohy prenášačov ochorení patria hematofágy aj do skupiny trápičov, ktoré opakovanými náletmi na hostiteľa zneprijemňujú pobyt vo voľnej prírode alebo v interiéri. Pobodanie môže vyvolať lokálne začervenanie, opuch alebo alergickú reakciu. Z hľadiska prenosu ochorení majú význam len druhy, ktoré cicajú krv viackrát. Fauna dvojkrídlovcov Slovenska obsahuje pomerne bohaté zastúpenie hematofágov, ktoré bližšie popíšeme v ďalšom prehľade.

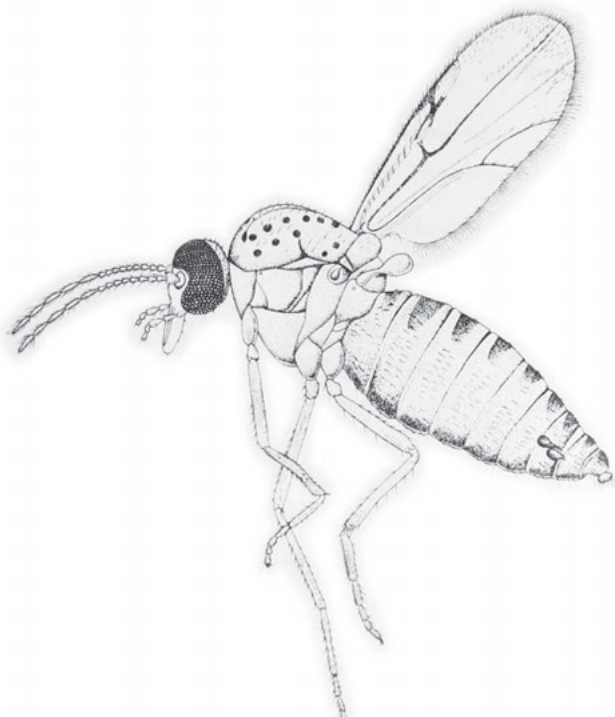
## Prehľad hematofágnych čeľadí a druhov dvojkrídlovcov (Diptera):

### Ceratopogonidae

Zástupcovia čeľade pakomárikovitých (Ceratopogonidae) majú na Slovensku v súčasnosti 133 zistených druhov [9] (Obr. 1). Z nich medzi hematofágy patria len zástupcovia podčeľadí Leptoconopinae a Ceratopogoninae, čo predstavuje 63 druhov. S výnimkou taxónov so zatiaľ neznámou bionómiou u piatich, ktoré napádajú len kopytníky (*Culicoides saevus*,

*C. riethi*, *C. longicollis*, *C. puncticollis*, *C. parroti*), a jedného (*Culicoides reconditus*) napádajúceho len vtáky, všetky útočia na človeka. Len asi 20 hematofágnych druhov rodu *Leptoconops* a *Culicoides* nepotebujú na dozretie prvej znášky vajíčok krv stavovcov, ide teda o druhy autogénne, pre človeka neškodné [15]. Pre človeka je teda významných ostávajúcich 37 druhov. U týchto na vhodných miestach, hlavne na okraji lesa s otvorenou krajinou, dochádza v máji a v júni k masovému náletu imág na človeka. Na takých miestach vystupujú do popredia ako jeho trápiči. Podrobné údaje o následkoch pobodania referuje Pflugfelder [13], Areal a Fox [1] a iní. Otázky prenosu patogénnych agens imágami sa dnes intenzívne študujú hlavne vo veterinárnej medicíne. V tomto zmysle je v Európe už dávnejšie známa *Onchocerca reticulata* (Syn. *O. cervicalis*) ako parazit kopytníkov, ktorého prenášačom sú naše druhy *Culicoides nubeculosus* (Meig.), *C. stigma* (Meig.) a *C. obsoletus* (Meig.).

Ochrana a boj proti imágam je dosť komplikovaný a ťažký, pretože ľahko prenikajú aj cez bežné ochranné siete na oknách alebo cez rúšky na tvárach aj keď bývajú napustené repelentmi. Účinné repelenty strácajú svoju účinnosť po jednej hodine. Masový chemický boj je málo účinný a navyše poškodzuje celú biocenózu a rýchlo narastá percento rezistentných jedincov danej populácie. Pre boj s hematofágmi v uzavretých priestoroch, pokiaľ nie sú zasiahnuté potraviny, je vhodný niektorý z preparátov obsahujúcich organofosfát dichlorvos, alebo účinný aerosolový prípravok, obsahujúci organofosfát pirimiphos metyl.



**Obr. 1** • *Culicoides* sp. (Ceratopogonidae), samica, schematický pohľad z boku.

### Simuliidae

Meno muškovitých (Simuliidae) vzniklo z ľudového pomenovania drobné mušky (Obr. 2). V rámci Slovenska poznáme zatiaľ 46 zistených druhov [9]. V porovnaní s ostatnými čeľadami hematofágneho hmyzu ich môžeme charakterizovať ako najdotieravejšie a najbolestivejšie bodajúce dvojkrídlavce. Atakovanie človeka je podobne ako u čeľade Ceratopogonidae nehučné, následne však s veľkým opuchom kože. S neobyčajnou vytrvalosťou obletujú korisť, pokiaľ nenájdu vhodné miesto na bodnutie. Pri takýchto náletoch často vletia do oka, nosnej a ústnej dutiny i ucha. Človek je nimi znepokojovaný pri práci i pobyte v prírode. Na rozdiel, napríklad od komárov, nikdy nenapadajú svojho hostiteľa v interiéri. Ich vývoj prebieha v čistých tečúcich vodách, pri ktorých sa imágá najviac zdržujú. Pri bodaní vstrekujú samičky do miesta vpichu sekréty slinných žliaz, ktoré obsahujú anestetizujúce, antikoagulačné a proteolytické látky. Ak nie je samica rušená, cicanie trvá asi 1 min. Za túto dobu nasaje 1 – 3 mm<sup>3</sup> krvi. Až po odlete samičky začína proteolytické pôsobenie enzýmov. Postihnuté miesto silno svrbí, neskôr sa dostaví prudká bolesť. V mieste vpichu vzniká malý pľuzgierik a v jeho okolí opuch a začervenanie. Zapálené miesto dosahuje v priemere 1 – 2 cm, u citlivejších jedincov až 10 cm. Spolu s týmito príznakmi dochádza v postihnutom mieste k zvýšeniu teploty o 2 – 4 °C. V ďalšom postupe môže na postihnutom mieste dôjsť k vytváraniu hemorágie, ba až k nekróze časti tkaniva. Pri silnejších pobodaniach môže dôjsť aj k celkovému zvýšeniu telesnej teploty, ba až k horúčke, k celkovej intoxikácii a nakoniec až k úmrtiu. U človeka sa to celkom výnimočne môže stať u detí [6].

Mušky sú známe ako mechanickí prenášači nákaz a ako medzihostitelia. Takmer ako učebnicový príklad škodcu ľudského zdravia a zdravia hospodárskych zvierat je udávaná v južnej Európe muška golumbačská (*Simulium colombaschense*), (SCOPOLI, 1780); (Obr. 3). V oblasti Banátu v Srbsku spôsobovala v minulosti veľké straty najmä na domácich zvieratách [12], na južnej hranici Slovenska bola veľmi vzácnou zistená len na Dunaji medzi Bratislavou a Gabčíkovom [9, 2, 3]. Prenosom z mušiek boli popísané viaceré vírusové, hubové, bakteriálne i parazitárne nákazy. Zo slovenských druhov sú zo zdravotníckeho hľadiska najvýznamnejšie *Odagmia ornata* a *Eusimulium latipes*, ktoré príležitostne prenášajú onkocerkózy (zatiaľ zistené len na kopytníkoch) a filariózy (zatiaľ zistené len u domácich vtákov). Prenos týchto ochorení na človeka je známy len z tropických oblastí Afriky.

Na boj proti muškám sú účinné ochranné odevy a repelentné prostriedky, z ktorých je najúčinnější dimetylfталát. Počas muškovitých kalamít je najúčinnější ochrana v úkrytoch v uzavretých miestnostiach. V terénnom prostredí ako dobrý odpudzovač mušiek pôsobí pálenie dymiaceho materiálu. Pobodané miesta je možné natierať zmesou liehu a glycerínu v pomere 1 : 1 alpou, salicylovým liehom alebo teplým roztokom toaletného mydla. Pri silnejšom postihnutí je nutná návšteva lekára.



**Obr. 2** • *Odagmia ornata* (Simuliidae), samec.



**Obr. 3** • *Simulium colombaschense* (Simuliidae), krvcicajúca samica

## Culicidae

Samičky čeľade komárovitých (Culicidae) pôsobia ako trápiči človeka a ako nebezpeční prenášači infekčných chorôb. Komáre pôsobiace ako trápiči človeka spôsobujú nepríjemné opuchy vyvolávajúce intenzívne svrbenie, ktoré spôsobujú sliny komára a ktoré sa po vbodnutí dostávajú do rany. Známu skutočnosťou je, že rôzni ľudia reagujú na bodnutie rovnakého druhu komára rôzne. U jednej skupiny vyvolávajú hneď po pichnutí komárom silné svrbenie a pľuzgiere, u iných len slabú miernu reakciu. Tieto rôzne reakcie poukazujú na to, že ide o alergiu [4].

Ešte nebezpečnejšími prenášačmi infekčných ochorení sú komáre. Na tieto ochorenia najmä v tropických oblastiach ročne zahynie obrovské množstvo ľudí. Predpokladom prenosu patogénnych agens sú skutočnosti, že komár pri cicaní krvi u hostiteľa ho potom pri ďalšom cicaní preniesie na darcu. Podľa Huffa [7]) môžeme komáre ako prenášačov chorôb rozdeliť do štyroch skupín:

1. Infekčné agens sa v tele komára rozmnožuje a je na príjemcu prenesené mechanicky jeho ciciakom (napr. vírus myxomatózy);
2. Infekčné agens sa v tele komára rozmnožuje, neprekonáva však žiadny vývoj – propagačný prenos (napr. vírus žltej zimnice);
3. Pri cyklometamorfnom prenose prekonáva infekčné agens v tele komára určité fázy svojho vývoja, ale nemnoží sa, ako to vidíme napr. u niektorých filárií (*Wuchereria bancrofti*, *W. malayi*);
4. V prípade cyklopropagačného prenosu prekonáva infekčné agens v tele komára určité fázy svojho vývojového cyklu a pri tom sa zároveň rozmnožuje, ako to vidíme u malarických plazmódií v tele *Anopheles* spp.

U komárov sa vo väčšine prípadov prenos uskutoční po bodnutí do kože slinami (Obr. 4), čiže inokulatívne. Nie je u nich zatiaľ dokázaný prenos kontaminatívny, t. j. infikovaním kože svojimi výkalmi alebo telesnými tekutinami či po ich rozpučení [11].



Obr. 4 • *Anopheles* sp. (Culicidae), krvcicajúca samička

Pokiaľ ide o vírusové ochorenia, väčšina ich bola izolovaná v tropických a subtropických krajinách. Pri dnešnej mobilite obyvateľstva je však pravdepodobný dovoz onemocnenia napadnutou osobou. Z našich druhov, v laboratórnych podmienkach, ako možní prenášači boli zistené druhy ako *Culex pipiens*, *Aedes dorsalis* a *Aedes vexans* [14]. Bakteriálne nákazy boli u nás zistené len u druhov *Aedes cinereus*, *Ae. excrucians* a *Ae. vexans* pri prenose *Bacterium tularense* medzi zajacmi. Prenos tejto baktérie na človeka je možný len pri chytení oslabeného zajaca, avšak prenos komárom na človeka dokázaný nebol. Prenos prvokov prebieha cyklopropagačným spôsobom a podieľajú sa na ňom najmä druhy rodu *Anopheles* sp. prenosom krvinkovky z rodu *Plasmodium* sp. U nás sa z krvinkoviek vyskytujú pôvodcovia ľudských malárií, a to malárie trojdennej (*Plasmodium vivax*) a malárie tropickej (*Plasmodium falciparum*). Malária štvordenná, ktorej pôvodcom je *Plasmodium malariae*, nebola u nás zaznamenaná. Malária, ktorá bola v minulosti aj u nás viac rozšírená, sa v súčasnosti vyskytuje ojedinele len na východnom a južnom Slovensku. Mal na to vplyv úplne zmenený spôsob života obyvateľstva a zvýšenie hygieny. Výskyt malárie na území bývalej ČSR spracoval Jírovec [10]. Prenos parazitických červov komármi je tropickou záležitosťou, kde vyvolávajú vznik elefantiáz prenosom mikrofilárií. U nás zatiaľ výskyt filárií prenášaný komármi nebol dokázaný [11].

Boj proti komárom je v niektorých našich oblastiach dezinfekčnou a hygienickou záležitosťou, k čomu sa využívajú aj letecké postreky. Dôležitejšou úlohou je pri tom zistiť, o aký druh komára pri kalamite ide. V rámci Slovenska bolo zistených 48 druhov [9], z ktorých niektoré sú vzácne, dokonca 6 z nich sú zaradené do zoznamu ohrozených živočíchov [8]. Je napríklad zbytočné bojovať proti prezimovaným samičkám *Culex pipiens*, ktoré často zimujú v pivniciach vo veľkom počte; tento druh na človeku necicia a nerozširuje žiadne nákazy. Potvrdenie druhu *Culex molestus* si však vyžaduje zvýšenie pozornosti a hľadanie jeho liahnisk v podzemných nádržkách vody, ktoré treba asanovať insekticídmi. Najväčším problémom u nás sú však oblasti lužného lesa, kde dochádza k zdvihnutiu hladiny vody a následne na kalamitné rozmnožovanie komárov druhu *Aedes vexans* a *Aedes sticticus*. Tu ide o dosť namáhavý boj a je potrebné využitie aj leteckých postrekov [16].

## Tabanidae

Samice čeľade ovadovitých (Tabanidae) sú hematofágne a len výnimočne necicajú krv, ale živia sa podobne ako samce kvetným nektárom. Na rozdiel od ostatných hematofágnych dvojkrídlencov je táto čeľaď heliofilná, aktivitou viazaná takmer výlučne na dĺžku svetelného dňa. Jedinou výnimkou sú samice druhu *Haematopota pluvialis*, ktoré napádajú hostiteľa i pri zamračenom počasí či za slabého dažďa, a *Tabanus paradoxus*, ktorý je aktívny až po západe slnka a tiež v noci [6]. Samice napádajú človeka a iné teplokrvné živočíchy len vo voľnej prírode a spôsobujú silným ciciakom bolestivé bodnutia a krvácajúce ranky. Výskyt v prírode u nás registrujeme od polovice apríla do začiatku septembra,

s maximom letovej aktivity v polovici júla. V Európe rozmerovo predstavujú najväčší hematofágnny hmyz, v dĺžke tela 9 – 27 mm. V rámci Slovenska bolo zistených 56 druhov [9].

Zdravotnícky a hospodársky význam čeľade ovadovitých je nesporný a vzrastá ich masovým premožením na vhodných biotopoch. Hematofágne samice napádajú najmä kopytníky a človeka. Výlučne antropofilný druh neexistuje, avšak veľké druhy rodu *Tabanus* sp., zo skupiny *T. bovinus*, sú len boofilné a na človeka nikdy neútočia. Taktiež sme nezaznamenali útok na človeka u niektorých druhov rodu *Atylotus* sp. a druhu *Therioplectes gigas*. Veľké druhy ovadov naciakajú behom jedného nepretržitého cicania až 200 mg krvi, u malých druhov (*Haematopota* spp., *Chrysops* spp.) (Obr. 5, 6) približne 40 mg krvi. Pri masívnom útoku ovadov môže byť strata krvi značná. Z toho dôvodu je nezanedbateľný i ekonomický význam ovadovitých v rekreačných oblastiach pri vode.



Obr. 5 • *Haematopota pluvialis* (Tabanidae), samica



Obr. 6 • *Chrysops caecutiens* (Tabanidae), samica

Zdravotnícky význam ovadov spočíva, ako u všetkých hematofágov, vo vlastnom bodaní a cicaní krvi, ďalej v pasívnom alebo aktívnom prenose ochorení. Už samotný vpich silným ciciakom je bolestivý, navyše znásobený vstreknutím sekréту slinných žliaz do rany spolu

s antikoagulačnými a proteolitickými látkami. Antikoagulačné látky spôsobujú dlhšie krvácanie ranky a možnosť ďalšieho infektu inými dvojkrídlcami. Toxické proteolitické látky potom spôsobujú kožnú reakciu, ktorá si zvlášť u precitlivených ľudí vyžiada lekárske ošetrovanie. V tropických oblastiach sú ovadovité známe ako prenášači rôznych trypanozomóz, piroplazmóz, arboviróz, filarióz a anaplazmóz a niektorých bakteriálnych ochorení [5]. V našom pásme prichádzajú do úvahy len dve bakteriálne ochorenia, a to tularémia (*Francisella tularensis*) a antrax, čiže slezinná sneť (*Bacillus anthracis*), najskôr pri priamom kontakte s nakazeným zvierat'om. Ale aj pri tejto možnosti je účasť ovadov asi preceňovaná.

V otázke ochrany a boja proti ovadom bolo zatiaľ urobené veľmi málo. Celá čeľaď je počas lietania nápadne hlučná a vopred upozorňuje na svoju prítomnosť. Človeka pred ich útokom chráni dobrý odev a moskytiera. Repelentné látky sa ukázali zatiaľ ako málo účinné. V dobe ich masového výskytu, teda cez poludnie, je vhodné ukryť sa v miestnosti, pretože nikdy neútočia v interiéri. Nepoznáme zatiaľ žiadne spôsoby, ako by sa dala ovplyvniť početnosť miestnej populácie.

### Muscidae

Z početnej čeľade muchovitých (Muscidae) zo slovenskej fauny na človeka útočí len druh bodavka chlievová (*Stomoxys calcitrans*), (LINNAEUS, 1758); (Obr. 7) z tribu Stomoxyini. Bodavka sa hojne vyskytuje na vidieku, častá je i v bytoch, v mestách je zriedkavá. Imagá v oboch pohlaviach bolestivo útočia na teplokrvné živočíchy, vzácne aj na človeka. Môžu byť nebezpečné prenášaním slezinné sneťi a iných chorôb.



Obr. 7 • *Stomoxys calcitrans* (Muscidae), samica

### Hippoboscidae

U klošovitých (Hippoboscidae) je vyvinutá tzv. adenotrofná viviparia, pri ktorej sa larva živí v uteruse materského organizmu až do dospelosti. Po kladení sa larva rýchlo zakuklí. Cudzopasná imago potom cicie krv na vtákoch a väčších cicavcoch, zriedkavo aj na človeku. Všetky druhy tejto čeľade, z ktorých na Slovensku bolo zistených 16 [9], sú bez rozdielu pohlavia trvalými parazitmi a živia sa krvou svojich hostiteľov, ktorú nasávajú bodavým

ústnym ústrojenstvom. Množstvo nacicanej krvi býva pri jednom cicaní v priemere 1,5 mg [6]. Kloše nevydržia dlho hladovať a behom niekoľkých dní hynú. Defekácia je nepatrná, exkrementy často ostávajú na ich tele. Párenie aj u okrídlených jedincov prebieha na tele hostiteľa, a to podľa pozorovania aj viackrát. Prebytočné spermie sú potom využité ako výživa vyvíjajúcich sa lariev. Približne po jednom týždni samička kladie prvé prepupálne larvy, čo pri dĺžke života samíc môže trvať 2 – 3 mesiace. Kuklorodky sú viachostiteľské a jednohostiteľské. Pre človeka má význam prvá skupina, nakoľko kontakt s človekom býva krátky. Ani jeden zo známych druhov tejto čeľade nie je parazitom človeka, môžu však s ním prísť do kontaktu pri náhodnom prelezení alebo preletení. To sa najčastejšie stáva v lete alebo na jeseň, keď mladé okrídlené štádiá druhu *Lipoptena cervi* (Obr. 8), vyhľadávajú po svojom vyliahnutí hostiteľa. Vtedy zaliezajú do vlasov a fúzov a bolestivo bodajú. Okrem menovaného druhu sú známe viaceré pobodania druhmi *Ornithomya avicularia* a na jar *Hyppobosca equina* (Obr. 9), či vzácnou *Hyppobosca variegata*. Bodnutia sú obvykle bez následkov, ale vzácné, zrejme u alergických ľudí, došlo aj k búrlivejšej reakcii. Z malého významu klošovitých u nás vyplýva aj malá potreba používať ochranné opatrenia. V jedinom prípade, pri práci s ovcami, pri možnom prelezení druhu *Melophagus ovinus* (Obr. 10) na človeka, na ktorom inak neparazituje, sa doporučuje používať insekticídy.



Obr. 8 • *Lipoptena cervi* (Hippoboscidae), okrídlená samica



Obr. 9 • *Hyppobosca equina* (Hippoboscidae), samica



Obr. 10 • *Melophagus ovinus* (Hippoboscidae), samica

#### Diskusia

Zdravotnícky význam hematofágov spočíva v bodaní a následnom cicaní krvi a ďalej v pasívnom či aktívnom prenose ochorení. Pri pobodaní vnikajú do kože človeka antikoagulačné a proteolitické látky. Prvé z nich spôsobujú dlhšie krvácanie ranky a možnosť ďalšej nákazy aj inými, nezriedka myiázotvornými dvojkrídlivcami. V poslednom období prichádza do úvahy aj možnosť prenosu lymfatickej boreliózy. V klinickej praxi bolo zaregistrovaných už viac prípadov s príznakmi boreliózy po pobodaní komármi. Proteolitické látky spôsobujú kožnú reakciu, u citlivých ľudí vyvolávajúcu alergiu, ktorá môže byť až veľmi búrlivá. Našťastie, možnosť prenosu nebezpečných nákaz v našej geografickej oblasti nie je až taká aktuálna, avšak pri značnej mobilite nášho obyvateľstva, nezriedka do tropických a subtropických oblastí Zeme, nie je vylúčená ani táto alternatíva.

Boj s hematofágmi je v súčasnosti dosť obtiažny. V prvom rade je potrebné urýchlene zistiť miesto liahniska a následne determinovať, o aký druh dvojkrídlivca ide. Nie v každom prípade je potom potrebný masívny dezinsekčný zákrok, kedy nezriedka môže dôjsť k celkovej deštrukcii biocenóz. Pri predchádzaní pobodaniu hmyzom často stačí použiť vhodné oblečenie, alebo vychádzať z obydli vo vhodnú dobu s využitím najnižšej letovej aktivity hematofágov. Vhodné je využiť aj osvedčené druhy repelentov, hoci ich účinnosť je len dočasná, ďalej rôznych moskytier a okenných sietí. Riešenie kalamitného výskytu hematofágov je záležitosťou kompetentných úradov a hygienikov v postihnutej oblasti. Pri rozsiahlom pobodaní u citlivých jedincov je nutné vyhľadať lekárske ošetrovanie.

**Literatúra**

1. Arean, V.M., Fox, I.: Dermal alternations in severe reaction to the bite of sandfly, *Culicoides furens*. Amer Journ Clin Pathol 1955; 25: s. 1359 – 1366.
2. Brúderová, T., Kúdela, M.: *Simulium colombaschense* and *S. voilense* (Diptera, Simuliidae) in Slovakia and Austria. Folia faunistica Slovaca 2012; 17/2: s. 133 – 138.
3. Halgoš, J., Jedlička, L.: Faunistical notes: Diptera, Simuliidae: *Simulium colombaschense*. Biológia, Bratislava 1987; 42: 0 – 26.
4. Heilesen, B.: Studien on mosquito Bites. Acta Allerg 1949; 2/3: s. 245 – 267.
5. Chvála, M., Lyneborg, L., Moucha, J.: The Horse Flies of Europe (Diptera, Tabanidae). Ent Soc, Copenhagen 1972; s. 499.
6. Chvála, M., Hůrka, K., Chalupský, J., Knoz, J., Minář, J., Országh, I.: Krevsající mouchy a strečci. Fauna ČSSR Academia Nakl. ČSAV Praha 1980; 22: s. 538.
7. Huff, C.G.: A Proposed Classification of Disease Transmission by Arthropoda. Science 1931; 74: s. 456 – 457.
8. Jedlička, L., Stloukalová, V.,: Červený (Ekosozologický) zoznam dvojkrídlovcov (Diptera) Slovenska (december 2001). - In: Baláž, D., Marhold, K., Urban, P. eds. Červený zoznam rastlín a živočíchov Slovenska. Ochrana prírody 2001; 20 (suppl.): s. 139 – 142.
9. Jedlička, L., Kúdela, M., Stloukalová, V.: (Eds.). Checklis of Diptera of the Czech Republic and Slovakia. Electronic version 2. <[http://zoology.fns.uniba.sk\(Diptera 2009\)](http://zoology.fns.uniba.sk(Diptera%2009)+CD-ROOM:/SBN%20978-80-969629-4-5)> + CD-ROOM: /SBN 978-80-969629-4-5.
10. Jirovec, O.: Parasitologie pro lékaře. Státní zdrav. naklad, Avicenum, Praha 1954; s. 475.
11. Kramář, J.: Fauna ČSR. Komáři bodaví – Culicinae (Rád dvoukřídlí – Diptera). Nakl. ČSAV Praha 1958; 13: s. 285.
12. Obenberger, J.: Entomologie V. Vyd. ČSAV Praha 1964; s. 775 .
13. Pflugfelder, O.: Zooparasiten und die Reaktionen ihrer Wirtstiere. Verlag Gustav Fischer Jena; 1950: s. 198.
14. Raška, K.: Epidemiologie. St. zdrav. nakl Praha 1952: s. 403.
15. Rees, D.M., Lawyer, P.G., Winget, R.N.: Colonization of *Leptoconops kerteszi* Kieffer by anautogenous and autogenous reproduction. (Diptera: Ceratopogonidae). J Med Entomol 1971; 8: s. 266 – 271.
16. Rosický, B., Weiser, J.: Škůdci lidského zdraví. Přírodovědecké nakladatelství Praha 1952; s. 830.

# Možnosti a úlohy ošetrovateľstva v starostlivosti o pacientov s bulóznym ochorením

Kalabová, Z., Johanidesová, V.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: kalabova@centrum.sk

## Súhrn

Naším cieľom bolo poukázať na dôležitosť využitia správnych stratégií a postupov pri manažmente činností pacienta a manažmente zdravotníckeho personálu pri ošetrovateľskej starostlivosti v prípade bulózných ochorení.

**Kľúčové slová:** ošetrovateľstvo, bulózne ochorenia

## Abstract

Our aim was to highlight the importance of using the right strategies and for practices in management activities in patients and medical staff in the case of nursing care bullous diseases.

**Key words:** nursing care, blistering diseases

V článku budeme prezentovať naše poznatky o prípadoch pacientov, ktorí boli a sú na Dermatovenerologickej klinike opakovane hospitalizovaní pre základné ochorenie bulózneho pemphiga.

Ošetrovateľské intervencie, resp. kvalita ošetrovateľskej starostlivosti predstavuje významný faktor, ktorý ovplyvňuje kvalitu života pacientov s bulóznym ochorením [1, 2].

Bulózne ochorenia sú mimoriadne závažné ochorenia, ktoré okrem cielenej systémovej terapie kladú maximálne nároky na lokálne ošetrovanie kože. Za systémovú liečbu je zodpovedný lekár. Za dôslednú realizáciu pri aplikácii liečivých prípravkov zodpovedá sestra, ktorá je zodpovedná aj za sledovanie ich účinku, napr. zachytenie nežiadúcich účinkov liekov.

Veľmi významným krokom v ošetrovateľskej starostlivosti je pozorovanie subjektívnych pocitov pacienta, ktoré sú nezanedbateľným prvkom pri ďalšej spolupráci s pacientom.

Miera sebaopatery pacienta predstavuje jeden z výrazných determinantov kvality života. Ošetrovateľská starostlivosť by mala byť zameraná na zvyšovanie miery sebaopatery v tých oblastiach, do ktorých ochorenie najvýraznejšie zasahuje. Ide predovšetkým o oblasti týkajúce sa starostlivosti o kožu (hygienická starostlivosť, lokálna liečba) a bežné denné aktivity. Snahou sestier je naučiť pacienta postarať sa o svoju postihnutú pokožku aj v prípade, že je sám a nikto mu nemôže poskytnúť adekvátnu starostlivosť. Sestra poskytuje poradenstvo a pri poskytovaní ošetrovateľskej starostlivosti edukuje pacienta pri jednotlivých výkonoch, aby nenútenou formou získal vedomosti, postoje a zručnosti, ktoré môže neskôr využiť pri domácom ošetrovaní.

Edukácia pacientov, v mnohých prípadoch aj dôraznejšia, je na mieste. Mnohí pacienti podľa obdobia ochorenia menia svoju náladu a s ňou spájajú aj ochotu spolupracovať a vo

veľkej väčšine negovať všetky dobre mienené rady, čím sa zhoršuje spolupráca a výkon ošetrovateľskej starostlivosti. V takýchto prípadoch sa na pomoc prizýva klinický psychológ, ktorý správne volenou liečbou uľahčuje zvládnutie apatie a depresívnych stavov pacientov.

Veriacim pomáha aj prítomnosť nemocničného kaplána a pomoc rehoľných sestier.

## Celková hygienická starostlivosť

Mnohým pacientom znepríjemňuje kvalitu života okrem bolestivých erózií aj sladkastý zápach, ktorý sa šíri z kožných erózií. Tento zápach, šíriaci sa z lézií na koži, spôsobuje pacientovi diskomfort, pocit hanby alebo iné neprijemné pocity a strach, pretože si nevie zápach vysvetliť. Preto ich sestry edukujú ako postupovať pri vykonávaní dezinfekčného kúpeľa, ktorý môže uvedené prejavy zmierniť.

V rámci starostlivosti vstupuje do popredia nácvik a zvyšovanie sebaopatery v realizácii hygienickej starostlivosti tak, aby sa hygienická starostlivosť nestala pre pacienta traumatizujúca. Každý pacient by si mal uvedomiť, že dezinfekčný kúpeľ je súčasťou komplexnej liečby.

Celková starostlivosť o pacienta s bulóznym ochorením začína ranným vstávaním z postele, ktoré je pre pacienta asi najbolestnejším z celého dňa. Až potom sa začína ošetrovateľská starostlivosť, ktorej prvým krokom je celkový dezinfekčný kúpeľ.

Mobilní pacienti si osobnú hygienu vykonávajú sami. Čiastočne imobilným pacientom poskytuje hygienickú starostlivosť zdravotnícky asistent alebo sestra. Pacientov, ktorým zdravotný stav neumožní celkový kúpeľ, sprchujeme v sede, pričom dbáme, aby prúd vody bol primeraný a nespôsobil u pacienta s bulóznym ochorením bolesť lézií.



## Starostlivosť o kožu ako aj o osobnú a posteľnú bielizeň a aplikácia lokálnej liečby

Dôležitá je príprava všetkých pomôcok, aby sa hneď po rannej toalete začalo s ošetrovaním kožných lézií.

Lokálne aplikované lieky majú analgetický, hydratačný, epitelizačný, granulačný, antibakteriálny a antiinflamačný účinok. Počas priebehu ochorenia sa striedajú obdobia relapsu s obdobím remisie. Počas tohto obdobia sa snažíme pacienta naučiť, ako sa má správne postarať o svoju kožu.

Už počas hospitalizácie zistíme, či pacientovi vyhovuje externum vo forme masti, krému, alebo roztoku. Poloha a spôsob ošetrovania sa odvíja od bolestivosti a mobility pacienta.

Pri ošetrovaní lézií je nutné postupovať prísne sterilne, aby sme pacientovi nezanesli do organizmu infekciu, čo by mohlo výrazne ovplyvniť (zhoršiť) jeho zdravotný stav.

V akútnom štádiu ochorenia všetok obvazový materiál aj posteľná bielizeň a košeľa sú sterilné. Na sterilné sekundárne krytie ešte nakladáme gázové tričká, ktoré si zhotovujeme na klinike samy z veľkých štvorcov gázy. Pacientom tak lepšie pridržajú lokálne externá s tylom. Navrch sa oblieka „anjeliková“ košeľa, ktorú však pacienti odmietajú, lebo po sterilizácii je tvrdá a na léziách ich bolí. Pacientom sme preto poradili, aby si nakúpili biele bavlnené tričká s krátkym rukávom, ktoré si vpredu prestrihujú a našívajú si šnúrky na viazanie. Ideálne sú tričká o pár čísel väčšie. Tieto tričká veľmi dobre supľujú nemocničné oblečenie a sú pohodlnejšie. Je dobré zošité spoje rozklepať (kladivkom), aby zmäkli a neublížovali pacientom. Na dolnú časť tela sa v akútnych štádiách používajú sacie kompenzačné pomôcky (plienky), na ktorých vnútorné gumičky prestrihujeme, aby nevyvíjali tlak na kožu. V neskoršom štádiu pacienti nosia pánske spodné prádlo, napr. bavlnené boxerky, ktoré sú tiež väčšie.

Počas akútneho štádia sestra k pacientovi pristupuje vždy v jednorazových ochranných pomôckach, vrátane masiek na tvári. Po odznení akútneho štádia ochorenia odporúčame pacientom na našej klinike používať výhradne bavlnené biele prádlo.

## Starostlivosť o výživu a vyprázdňovanie pacienta

Výživa pacienta je jednou z významných súčastí starostlivosti. Často býva z liečebných dôvodov upravená a je potrebné, aby sa táto skutočnosť pacientovi náležite vysvetlila. Každá diéta má presne vymedzené zloženie a indikácie. Sestra musí ovládať aspoň základné zloženie diét a tiež musí sledovať, čo pacient počas dňa skonzumoval okrem nemocničnej stravy.

Pacient si musí uvedomiť, že pravidelné vyprázdňovanie hrubého čreva (vylučovanie stolice) a močového mechúra (vylučovanie moču) tiež prispieva k udržiavaniu jeho dobrého zdravotného stavu.

Počas hospitalizácie sa v dokumentácii denne zaznamenáva množstvo príjmu tekutín, vylúčeného moču a frekvencia stolice.

V súvislosti s vyprázdňovaním u pacienta s bulóznym ochorením zaznamenávame problémy s obštipáciou a výskytom sekundárnej infekcie močových orgánov.

V rámci starostlivosti môžeme vyššie uvedeným problémom predchádzať prostredníctvom nasledovných intervencií:

- zabezpečiť individuálnu diétu prostredníctvom diétnej sestry;
- zabezpečiť komplexnú výživu s dostatkom energie, živín a tekutín;
- zabezpečiť mechanicky upravenú stravu (tekutú, mletú) podľa stavu slizníc v dutine ústnej;
- informovať pacienta, prečo je z fyziologického hľadiska mimoriadne dôležitá frekvencia príjmu jedla aspoň 3 – 4-krát denne;
- oboznámiť príbuzných pacienta s vhodnými tekutinami a potravinami pre ordinovanú diétu;
- upozorniť pacienta, že každé jedlo má byť pestré a ľahko stráviteľné, zostavené zo živočíšnych, ale najmä rastlinných potravín;
- zabezpečiť nutričné doplnky ako náhradu za minerály a bielkoviny;
- informovať pacienta o nutnosti dodržiavať pitný režim a denne mať dostatočný prísun tekutín (1,5 – 2 l denne);
- zabezpečiť pre pacienta ovocné čaje, minerálne vody a šťavy z rôzneho ovocia.

Naše skúsenosti počas ošetrovateľskej starostlivosti o pacientov s bulóznym ochorením potvrdzujú, že aplikácia vysokých dávok kortikosteroidov a imunosupresívna liečba môžu mať za následok úbytok bielkovín a zníženie hladiny draslíka v krvi. V rámci starostlivosti je preto dôležité zabezpečovať dostatočný prísun týchto látok vo forme nízkoúčinných mliečnych výrobkov, bieleho mäsa z rýb a hydiny, sójový syr, vaječný bielok a pod. Všetko prebieha v spolupráci s diétnou sestrou zdravotníckeho zariadenia.

Ako doplnkovú liečbu k strave podávame nutričné prípravky, ktoré formou sippingu počas dňa pacientovi dodávajú kompletnú a vyváženú tekutú výživu (bielkoviny, cukry, vitamíny, minerálne látky a stopové prvky).

## Starostlivosť o oddych a spánok pacienta

Oddych a spánok sú pri procese uzdravovania veľmi potrebné. V akútnom štádiu ochorenia pacienti pre bolesť lézií spia veľmi málo a ak aj spia, spia nepokojným spánkom. Následne sú vyčerpaní, unavení a nezvládajú ani bežné činnosti počas dňa.

Je nevyhnutné, aby sa vykonávali všetky intervencie, ktoré pomôžu pacientovi zvládnuť tieto problémy:

- zhodnotiť okolnosti, ktoré bránia pacientovi v spánku;
- upraviť prostredie pred spaním pacienta - úprava lôžka, vyvetranie izby;

- organizovať pacientovi denný program tak, aby sa počas dňa rovnomerne striedala aktivita a oddych;
- naučiť pacienta rôzne odpúťavacie techniky od vnímania bolesti;
- tlmiť bolesť - úľavová poloha, šetrné polohovanie, šetrné denné a večerné ošetrovanie;
- zabezpečiť realizovanie nacvičených rituálov pred spaním (zjesť jablko, med, teplé mlieko a pod.);
- aplikovať ordinovanú medicínsku terapiu na tlmenie bolesti v stanovených časových intervaloch (Novalgin tbl., inj., Mabron caps., inj., Tralgit gtt., tbl.), prípadne v spolupráci s ambulanciou chronickej bolesti aplikovať nimi zvolenú liečbu, v mnohých prípadoch aj opioidné prípravky;
- aplikovať ordinované analgetiká ½ - 1 hodinu pred spaním;
- zamestnať pacienta a neumožniť mu počas dňa pospávať;
- činnosti sestier organizovať tak, aby pacienta nerušili pri spánku;
- sledovať a priebežne zaznamenávať do ošetrovateľskej dokumentácie dĺžku a kvalitu spánku.

### Emocionálna podpora, aktivizácia sociálnej podpory

Vzhľadom na fakt, že bulózne ochorenie je chronické ochorenie, ktoré často progreduje, na povrchu kože je viditeľné, vyžaduje si celoživotné dodržiavanie režimových zásad a opatrení.

Pacienti sa musia často prispôsobovať a obmedzovať v bežných, každodenných aktivitách. Aj obdobie remisie pre pacienta s bulóznym ochorením znamená hendikepujúce komplikácie, ktoré sa musí naučiť prežívať a riešiť. Pacienti často žijú v napätí, strachu a obave z opätovného návratu hendikepujúcich prejavov ochorenia.

Bulózne ochorenie, podobne ako mnohé iné chronické ochorenia, predstavuje zásah do psychickej, sociálnoekonomickej, ako aj duchovnej oblasti.

Dôležité pre pacienta sú všetky intervencie, ktoré mu pomôžu zvládnuť tieto problémy:

- zhodnotiť okolnosti, ktoré bránia pacientovi pokračovať v sociálnych rolách;
- naučiť pacienta rôzne odpúťavacie techniky od vnímania svojho zmeneného obrazu;
- zabezpečiť odbornú psychologickú podporu;
- naučiť pacienta riešiť záťažové situácie s pomocou psychológa;
- podporovať pacienta v jeho osobitých schopnostiach;
- zaistiť pacientovi duchovnú podporu, napr. prostredníctvom nemocničného kaplána.

### Literatúra

1. Jirásková, M. et al.: Moderná terapia dermatovenerologických chorôb v lekárskej praxi. 1. vyd. Bratislava: Hegprof, 1993. ISBN 80-967035-0-1, s. 24 – 75.
2. Ondrejka, I. et al.: Modely kvality života pacienta. In Slovenský lekár 2003;13(3-4): s. 114 – 117. ISSN 1335-0234.

## Pieninský fénix

Adamicová, K.<sup>1</sup>, Fetisovová, Ž.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: adamicova@jfmed.uniba.sk

### Súhrn

V roku 2004 sa začala revitalizácia historického kúpeľného areálu Smerdžonka pri Červenom Kláštore. V roku 2010 bol prameň vyhlásený za prírodný liečivý zdroj. Od júla 2012 sú kúpele otvorené pre verejnosť. Autorky prezentujú liečebné účinky vody na atopickú pokožku počas krátkodobého pobytu v kúpeľoch, ako aj priaznivé pôsobenie prostredia na zdravotný stav.

**Kľúčové slová:** kúpeľná liečba, indikačná skupina A a B

### Abstract

Revitalization of historical spa complex Smerdžonka near Červený Kláštor had begun in the year 2004. Natural healing properties of water from Smerdžonka well are recognized since 2010. The spa complex is open to general public since July 2012. Authors present the healing effects of the water to atopic skin during short term stay in spa, as well as positive effect of the surrounding to health condition.

**Key words:** spa treatment, therapeutic class A and B

Po viac ako 60 rokoch, ako prvé kúpele po vojne na Slovensku, bola oživená v Červenom Kláštore Smerdžonka a jej kúpeľná tradícia.

Tajomná atmosféra severného Spiša – Zamaguria už od 14. storočia priťahovala osadníkov. Boli to najmä mnísi kartuziáni a po nich kamalduli, ale aj iní osadníci, ktorí našli v náručí podmanivej prírody svoj domov. Netrvalo dlho a pre zdravie obyvateľov začali mnísi okrem liečivých bylín využívať v liečiteľskej praxi aj vyvierajúcu minerálnu vodu. Najznámejší z nich, mních Cyprián, vďaka svojim bohatým medicínskym vedomostiam vedel okrem bylín používať na liečbu aj mimoriadne účinky vody z liečivého prameňa. I vďaka kontaktu brátra Cypriána s obyvateľstvom a jeho vynikajúcimi ozdravnými zásahmi sa legenda spojená s jeho osobou zachovala dodnes.

V 19. storočí začal mlynár z neďalekého mlyna pripravovať pre ľudí vo svojej stodole teplý kúpeľ z vyvierajúcej vody. V roku 1820 vznikla pri sírnom prameni kúpeľná osada, potom bola postavená prvá kúpeľná budova a v roku 1887 sa Smerdžonka začlenila medzi oficiálne známe a navštevované kúpele vtedajšieho Uhorska.

Počas prvej svetovej vojny boli kúpele poškodené, potom s pomocou štátu zrekonštruované. Počas druhej svetovej vojny boli však opäť poškodené a kúpeľná tradícia v Červenom Kláštore postupne upadala do zabudnutia.

### Súčasný kúpeľov

V roku 2004 sa začala revitalizácia areálu. O dva roky nato sa urobili prvé hydrogeologické skúšky a v roku 2010 bol prameň v Červenom Kláštore, nazývaný „Smerdžonka“, vyhlásený za prírodný liečivý zdroj. Po ďalších dvoch rokoch Štátna kúpeľná komisia MZ SR povolila prevádzkovať tieto prírodné liečebné kúpele a 1. júla 2012 sa uskutočnilo slávnostné otvorenie kúpeľov – Domu zdravia.

Architektonicky citlivo a príhodne navrhnuté budovy dnes skršľujú bývalý parkový a lúčny priestor vzdialený od Múzea v Červenom Kláštore len asi 800 m. Dom zdravia s kapacitou 51 postelí má možnosť pojať ešte ďalších 64 návštevníkov či pacientov v priľahlej chatovej osade. Strava sa podáva v štýlovej budove reštaurácie Dunajec Village, ktorá je súčasťou kúpeľného areálu. Pobyt pacientom a klientom spríjemnia menšie salóniky, presklená zimná záhrada, hala s kozubom, sedliacka izba a vonkajšia terasa, ako aj rázovitá koliba. Priestory kúpeľov sa môžu využívať aj na kongresové podujatia. Priamo v Dome zdravia je kongresová sála s kapacitou 110 miest s moderným audiovizuálnym vybavením. Pre väčší komfort kongresových hostí slúži aj bar či galéria priamo v kongresových priestoroch.

Všetci, ktorí navštívia kúpele, majú možnosť vyskúšať najmä účinky tam prameniacej minerálnej vody, nazývanej Smerdžonka (podľa charakteristického a dosť intenzívneho

sírovodíkového zápachu). Ide o prírodnú liečivú vodu bohatú na minerálne látky (Na, Ca, Mg) a H<sub>2</sub>S s celkovým obsahom minerálov 1 172 mg/l. Minerálka vyteká studená (8 – 10 °C). Je hydrogénuhličitanová, slabo alkalická, s pH 7,46, hypotonická, stredne mineralizovaná. [1] V kúpeľoch sa využíva ohriata na terapeutickú teplotu 37 – 40 °C bez straty liečivých vlastností. Kúpeľ sa odporúča najmä pacientom s chronickými kožnými ochoreniami (psoriáza, atopický ekzém a pod.), s neurologickými ochoreniami, ako aj pacientom s reumatickými ochoreniami pohybového systému. Relaxáciu, pokoj a uvoľnenie však v kúpeli nájdu aj zdraví hostia, ktorí potrebujú „vypnúť“ z každodenného zhonu, stresu a nervozity. Vodný kúpeľ s analgetickým, antiseptickým, protizápalovým a keratolytickým účinkom je vhodné kombinovať s pitnou kúrou blahodarne dopĺňujúcou celkovú terapiu a navyše upravujúcou poruchy trávenia.

Zvýšenie účinnosti pitnej a kúpeľovej liečby umožňujú ďalšie procedúry, ako sú bylinné kúpele (regionálne, historickou empiriou overené byliny), elektroliečba, svetloliečba

(UVB 311 nm), teploliečba, klasická a reflexná masáž, skupinové či individuálne liečebné cvičenie, muzikoterapia i japonská detoxikačná terapia „iyashi dôme“ (Obr. 1 – 7). Všetky vekové kategórie si môžu kúpeľné procedúry doplniť prechádzkami aj cykloturistikou po krásnom území Pieninského národného parku alebo poznávaním malebných prírodných zákutí Dunajca na pltiach, raftingom či veslovaním. Zimní návštevníci sa, pochopiteľne, môžu vyžívať na lyžiarskych terénoch. Bonusom je aj možnosť pešej návštevy susedného Poľska v rámci malého pohraničného styku (cca 1 km od kúpeľov).

Dôležitou informáciou pre priaznivcov kúpeľnej liečby, ktorí si na ozdravenie a relaxáciu tela i duše vyberú najnovšie slovenské kúpele Smerdžonka v Červenom Kláštore je, že Ústavná kúpeľná starostlivosť v indikačnej skupine A aj v skupine B je hradená všetkými zdravotnými poisťovňami v zmysle nariadenia vlády SR č. 403/2008 Zb. z. Podrobnosti o liečebnej starostlivosti a pobytových „balíkoch“ si čitatelia môžu nájsť na stránke <http://www.smerdzonka.eu>.



Obr. 1 • Nádherne umiestnenie areálu pod Troma korunami



Obr. 2 • Milé detaily exteriéru



Obr. 3 • „Chyža“ Panny Márie ustavičnej pomoci, dodáva duševný pokoj klientom zariadenia



Obr. 4 • Vyhrievacie vane



**Obr. 5** • Fototerapia 311 nm



**Obr. 6** • Fyzioterapeutka pri „Yashi“ detoxikátore



Pred kúpeľom

**Obr. 7** • Atopický ekzém pred kúpeľom a po kúpeli



... a po jednom kúpeli

#### Literatúra

1. Kúpele Smerdžonka. Bedeker zdravia 2014; 10(3): s. 34

# Alergický nos: aerodynamika a hodnotenie jej zmien v praxi

Lisý, M., Kafková, M., Hajtman, A.

Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine  
Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: miloslisy@yahoo.com

## Súhrn

Nosová dutina je dôležitým homeostatickým faktorom. Je vystlaná bohato vaskularizovanou sliznicou, ktorá plní klimatizačnú, čistiacu, imunologickú, olfaktorickú, rezonančnú, reflexnú a fyziognomickú funkciu. Poškodenie funkcie nosovej dutiny je multifaktoriálne – môže ísť o postihnutie pevných a/alebo mäkkých štruktúr či funkcie. Na posúdenie subjektívnych symptómov obštrukcie možno využiť vizuálne analógové stupnice, alebo dotazníkové hodnotenie. Objektívne vyšetrenie prúdenia vzduchu nosovou dutinou by malo byť všestranne výhodné, spoľahlivé, jednoduché, malo by dobre dokumentovať miesto blokády.

Predkladáme prehľad metodík, ktoré spĺňajú tieto kritériá a našli uplatnenie v dennej klinickej praxi alebo pri experimentálnom využití.

**Kľúčové slová:** obštrukcia nosovej dutiny, odpor nosovej dutiny, rinomanometria, akustická rinometria, vizuálna analógová škála, alergia, nosový provokačný test

## Abstract

The nasal cavity is an important homeostatic factor. It is lined with richly vascularized mucosa, which performs air conditioning, cleaning, immunological, olfactory, resonance, reflex and physiognomic functions. The damage of the nasal cavity is multifactorial – it can affect hard and/or soft structures or function. To assess subjective symptoms of obstruction visual analog scale or questionnaire evaluation could be used. Objective investigation of air flow through the nasal cavity should be universally beneficial, reliable, simple and should well document the place of the blockade.

We present an overview of the methodologies that meet these criteria and have found application in daily clinical practice or experimental use.

**Key words:** obstruction of the nasal cavity, nasal resistance, rhinomanometry, acoustic rhinometry, visual analogue scale, allergy, nasal provocation test

## Úvod

Nosová dutina hrá dôležitú úlohu v udržiavaní homeostázy celého tela. Pri pokojovom dýchaní nosom približne polovicu odporu dýchacích orgánov tvorí nosová dutina. Preto aj malé zmeny v odpore nosovej dutiny vo veľkej miere ovplyvňujú celkový odpor dýchacích orgánov a vplývajú na celú funkciu výmeny dýchacích plynov [1]. Už od prelomu 19. a 20. storočia vznikla v odborných kruhoch potreba objektívne merať funkciu nosa a ventiláciu. Objektívne možno nosovú dutinu skúmať na základe jej prierezu získaného pomocou zobrazovacích metód (CT, MRI), endoskopie, akustickej rinometrie a pod. a tiež posudzovaním vlastností prúdenia vzduchu pomocou vyšetrení merajúcich prietok vzduchu nosovou dutinou či jej celkový odpor [2].

Nosová dutina pozostáva z kostry (kostené steny, chrupavčité časti, kostené základy nosových mušlí); taktiež sa tam nachádza bohato vaskularizované slizničné tkanivo, ktoré tvorí prvý kontakt respiračného systému s inšpirovaným vzduchom. Funkcia nosovej sliznice je rôznorodá (klimatizačná, čistiaca, olfaktorická, rezonančná). Poškodenie funkcie nosovej jednotky môže byť zapríčinené zmenami životného prostredia, teploty, vlhkosti, polohy tela a patologickými vplyvmi, ako napríklad štrukturálne (ireverzibilné) abnormality (deformity kosteného alebo

chrupkového skeletu nosovej priehradky, nosových mušlí, chronická hypertrofia nosových mušlí), slizničné (reverzibilné) zmeny (alergia, hyperreaktivita, infekcie, nealergická rinitída), polypy, novotvary, endokrinné a metabolické ochorenia, farmakologicky indukované zmeny a systémové zápalové či granulomatózne ochorenia [3]. V článku podávame prehľad o súčasných dostupných metódach hodnotenia nosovej aerodynamiky, o ich anatomických a fyziologických súvislostiach, ich historickom vývoji a hodnotíme ich využiteľnosť a aplikácie v bežnej klinickej alebo experimentálnej praxi.

## Historický prehľad

Prvé pokusy objektívne hodnotiť prietok vzduchu nosovou dutinou urobil Holanďan Zwaardemaker v roku 1889. Meral kondenzačné stopy na zrkadle umiestnenom pod nosom [4]. Metodiku zdokonalil Glatzel v roku 1901 použitím leštenej kovovej platne namiesto zrkadla. Neskôr sa vyvinuli metódy charakterizujúce tok vzduchu nosovou dutinou na základe fyzikálnych princípov všeobecnej dynamiky tekutín a parametrov ako sú prietok, tlak. Prvé rinomanometrické vyšetrenia sa objavili v roku 1958, realizované Seebohom a Hamiltonom. Aktívna rinomanometria bola prvýkrát

použitá na výskumné účely v roku 1958 Aschanom a neskôr sa zaradila do rutinnej klinickej praxe [5]. V roku 1982 Juto a Lundberg predstavili rinostereometriu, optickú metódu na presné meranie zmien opuchu nosovej sliznice [6]. Väčšina vtedajších rinológov mala svoje vlastné vybavenie, metódy a protokoly vyšetovania, preto vznikla naliehavá potreba štandardizácie, ktorú v roku 1977 začal Kern. V roku 1984 Medzinárodná štandardizačná komisia pre rinomanometriu (International Standardization Committee of Rhinomanometry – ISCR) štandardizovala postupy pri aktívnej prednej rinomanometrii [7]. V prvej polovici 90-tych rokov 20. storočia bola predstavená akustická rinometria [8] a v roku 2004 optická rinometria. V roku 2005 sa ISCR pokúšala dosiahnuť vzájomné porozumenie praktických lekárov, chirurgov, vedcov a výrobcov vyšetrovacej techniky [9] (Tabuľka č.1).

**Tabuľka č. 1**

<b>Všeobecný konsenzus Medzinárodnej štandardizačnej komisie o objektívnom hodnotení priechodnosti</b>
<b>Podmienky pre štandardizáciu akustickej rinometrie a štvorfázovej rinomanometrie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• denná kalibrácia</li> <li>• tlak v Pa, prietok v cm<sup>3</sup>/sec (jednotky SI)</li> <li>• izbová teplota a vlhkosť</li> <li>• adaptácia pacienta</li> <li>• vyšetrenie v sede</li> <li>• vyšetrenie pred a po použití dekonjestíva</li> <li>• dekonjescia alfa-mimetikom lokálne</li> <li>• spriemerovanie po 3 - 5 dychových cykloch</li> <li>• vzduchotesná maska</li> <li>• fixácia vyšetrovacích trubičiek</li> <li>• napojenie masky na pneumotachograf</li> <li>• synchronne zaznamenávanie zmien tlaku a prietoku</li> <li>• grafická reprezentácia</li> <li>• algoritmus spracovania získaných dát</li> <li>• odpor podľa vzťahu <math>R = \Delta p / V_0</math> alebo podľa Bromsovhovho modelu R2 (odpor na polomere 2) [10]</li> </ul>

### **Funkčná anatómia a fyziológia nosa a prinosových dutín**

Vonkajší nos, nosová dutina a prinosové dutiny slúžia ako vstupná brána do dýchacích orgánov. U človeka a cicavcov je nosová dutina rozdelená do dvoch anatomicky odlišených chodieb, z ktorých každá má vlastné cievne zásobenie a inerváciu [10]. Vonkajší nos, nosová dutina a prinosové dutiny tvoria súčasť horných dýchacích orgánov, sú súčasťou rezonančných priestorov a artikulačného ústrojenstva. Vonkajší nos je dôležitý fyziognomický prvok tváre. Horná časť klenby nosovej dutiny je sídlom čuchového orgánu. Pri dýchaní sa efektívnou plochou asi 160 cm<sup>2</sup> podieľajú na klimatizačnej, očišťovacej, imunologickej a reflexnej funkcii [11].

Z pohľadu prietoku vzduchu a celkového odporu nosovej dutiny možno dutinu nosa rozdeliť na tri časti:

1. nosová predsieň – prispieva k celkovému odporu nosovej dutiny asi jednou tretinou a funguje ako obmedzovač prietoku pri inspiriu. V prípade dosiahnutia hraničného prietoku približne 30 l/min (= 500 cm<sup>3</sup>/sec) pri úsilnom inspiriu kolabuje;
2. nosová chlopňa – tvorí skoro dve tretiny celkového odporu nosovej dutiny. Pri nádychu funguje ako difúzor, a tým umožňuje kontakt inspirovaného vzduchu s čo najväčšou plochou nosovej sliznice a čuchového epitelu. Pri výdychu sa správa ako dýza smerovaním prúdu vzduchu čo najrýchlejšie von z nosovej dutiny [10]. Pri námahe a zvýšených požiadavkách na prietok vzduchu nosovou dutinou sa reflexne rozšíri limen nasi, poklesne celkový odpor nosovej dutiny a zvýši sa prietok. Ak to nepostačuje, nastupuje reflexné dýchanie cez ústa, ktoré vyradí odporový prvok tvorený nosovou dutinou [11];
3. erektilné tkanivo nosovej priehradky, nosových mušlí a laterálnej steny nosovej dutiny – bohato vaskularizovaná sliznica obsahuje početné arterioly, arteriovenózne anastomózy a venózne sinusoidy, ktoré majú na niektorých miestach až charakter erektilného tkaniva. Za normálnych anatomických podmienok je opuch nosovej sliznice spôsobený naplnením venózných sinusoidov – zdurením venózneho erektilného tkaniva, ktoré je najhustejšie v oblasti dolných a stredných mušlí. Kapacitu týchto ciev kontroluje autonómny nervový systém. Vplyvať na ich funkciu môžu aj humorálne faktory [12]. Najzložitejšia a klinicky najvýznamnejšia laterálna stena nosovej dutiny prispieva k tvorbe celkového odporu nosovej dutiny len minimálne [10].

### **Prúdenie vzduchu nosovou dutinou**

Vzduch prechádza nosovou dutinou na základe práce hlavných a pomocných dýchacích svalov v smere tlakového gradientu z miesta s vyšším tlakom (vonkajšie prostredie) na miesto s nižším tlakom (pľúca). Pri expiriu sa dýchacie svaly uvoľňujú a elasticita pľúc a okolitých tkanív vytlačia vzduch smerom z pľúc v smere opačného tlakového gradientu [10]. Väčšina dospelých dýcha nosom a iba pri potrebe zvýšeného nároku na kyslík (námaha, cvičenie) sa dýchanie uskutočňuje orálnou, eventuálne oronazálnou cestou [13]. Pri pokojovom dýchaní v kľude je prúdenie laminárne a v najužšom mieste – nosovej chlopne – dosahuje rýchlosť 12 – 18 m/s. Laminárne prúdenie sa ďalej v závislosti od prietoku vo variabilnom pomere rozbíja, čo je dôležité pre čistenie nosovej dutiny a jej klimatizačnú funkciu. V expiriu prúd vzduchu prechádza zväčša dolným nosovým priechodom a jeho prúdenie je turbulentnejšie [14].

## Odpor nosovej dutiny a jeho regulácia

Poiseuilleov zákon opisuje laminárne prúdenie plynu alebo tekutiny cez trubicu na základe jej priečného prierezu [15]. Po aplikovaní tejto rovnice na nosovú dutinu ako na trubicu, ktorou preteká plyn (vzduch) je zrejmé, že aj malá zmena priečného prierezu má veľký vplyv na nárast rezistencie nosovej dutiny. Prietok vzduchu cez nosovú dutinu nie je úplne turbulentný, ani laminárny. Preto sa vzťah medzi tlakom a prietokom mení v závislosti od miery prietoku [7, 9, 16]. Zmeny odporu nosovej dutiny sú primárne výsledkom cievej odpovede. Mediátorom je sympatikový systém, ktorý ovplyvňuje stav prekrvenia kapacitných ciev a venózneho erektilného tkaniva v oblasti septa, dolnej a strednej mušle. Stimulácia adrenergického sympatikového systému vyvolá vazokonstrikciu a zníženie objemu krvi. Parasympatikus inervuje najmä slizničné žliazky a jeho stimulácia zvýši produkciu vodnatého sekrétu. Jeho vplyv na venózne erektilné tkanivo nosovej dutiny je malý. Odpor sa nepriamo úmerne mení s telesnou výškou, vekom; pohlavie nemá nijaký vplyv [17, 18]. Telesná aktivita a cvičenie znižujú celkový odpor nosa pravdepodobne zvýšením tonusu sympatiku v erektilnom tkanive. Zmena nastupuje rýchlo, zvyčajne do 30 sekúnd, a vyšetrovaný subjekt si túto skutočnosť ani neuvedomuje [19]. Zmeny nosového odporu pri zmene polohy tela súvisia pravdepodobne s reflexnými zmenami sympatikového tonusu. Odpor nosa stúpa pri polohe v ľahu na chrbte. V ľahu na boku stúpa odpor na gravitačne nižšej strane a recipročne klesá na náprotivnej strane [20, 21]. Zmenu odporu nosovej sliznice ovplyvňujú aj nazokorporálne reflexy (tepelná stimulácia kože niektorých miest vedie k zmene odporu nosa) [22]. Sexuálne vzrušenie, predohra a koitus zvyšujú tonus sympatiku, a tým vedú k dekongescii nosovej sliznice, postkoitálne prevládne kongescia [23, 24]. Obdobne emočné vypätie znižuje celkový odpor nosa [25]. Prietok vzduchu nosovou dutinou ovplyvňujú rôzne odoranty. Výpary mentolu, kamforu, eukalyptu alebo vanilky pocitovo zvyšujú priechodnosť dutiny nosa, ale celkový odpor sa nemení [26, 27, 28].

**Nazálny cyklus** – spontánna recipročná nosová kongescia a dekongescia je potvrdená teória. Vyskytuje sa u 20 – 80% populácie. Je výsledkom zmien sympatikového tonusu pravdepodobne kontrolovaných dýchacími areami v oblasti mozgového kmeňa, ktoré úzko súvisia s respiračnou aktivitou. Trvanie cyklu kolíše od 2 do 7 hodín, normálne trvá asi 3 – 5 hodín [29, 30, 31]. Celkový odpor nosa ostáva za normálnych okolností konštantný. Dočasne možno nazálny cyklus vyradiť vazoaktívnymi liekmi, hyperventiláciou a telesným cvičením.

## Subjektívne hodnotenie nosovej priechodnosti

Nosová obštrukcia je subjektívny vnem dyskomfortu. Na zaznamenanie stupňa subjektívnych ťažkostí *zo strany vyšetrovaného (pacienta)* sa najčastejšie používajú vizuálne analógové stupnice (VAS). Medzi najrozšírenejšie patrí VAS nosovej obštrukcie tvorená horizontálnou líniou dlhou 100 mm. Bodové hodnotenie je od 0 do 100, kde 0 znamená

žiadnu obštrukciu a 100 znamená úplnú obštrukciu. Túto stupnicu rozpracoval Ciprandi v roku 2009 [32]. Ďalej sa využíva dotazníkové hodnotenie symptómov nosovej obštrukcie. V klinickej praxi je to často tzv. dotazník NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation). Obsahuje 5 otázok o nosovej obštrukcii. Pacient skóruje od 0 do 4 v závislosti od stupňa subjektívnych ťažkostí [33]. Sino-nasal Outcome Test alebo SNOT-22 je dotazník týkajúci sa kvality života (Health Related Quality of life – HRQoL). Pacienti hodnotia 8 symptómov v súvislosti s nosovou dutinou a 14 so všeobecnými zdravotnými ťažkosťami (skóre je 0 až 5) [34]. V štúdiách zameraných na priechodnosť nosovej dutiny a jej celkový odpor v súvislosti s alergickým ochorením alebo s ochorením dolných dýchacích orgánov sa často používa tzv. Hull cough sensitivity questionnaire – Hulský dotazník zvýšenej citlivosti na kašeľ [35]. Na subjektívne hodnotenie priechodnosti nosovej dutiny *zo strany vyšetrojúceho (lekára)* možno využiť prednú rinoskopiu, rigidnú alebo flexibilnú rinoendoskopiu [36]. V klinickej praxi sa používajú rozličné škály. Trojbodová škála podľa Boycea a Ecclesa najlepšie korelovala s objektívnym meraním pomocou rinospirometrie [37].

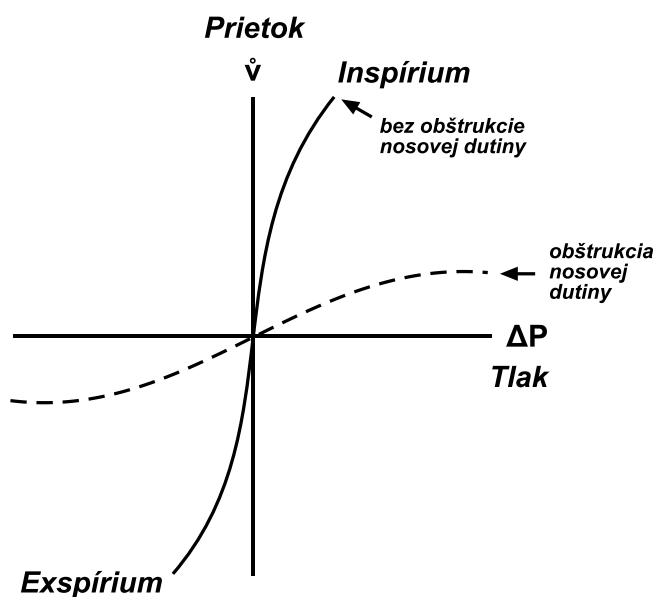
**Objektívne hodnotenie nosovej priechodnosti** by malo byť všestranne výhodné, spoľahlivé, jednoduché, malo by dobre dokumentovať miesto blokády a pri dodržaní štandardizovaných podmienok by malo byť kdekoľvek opakovateľné.

**Akustická rinometria** je metodika zameraná na hodnotenie geometrie nosovej dutiny a nosohltana. Slúži na presné určenie miesta obštrukcie [38]. Využíva zvukové vlny odrazené od intranazálnych štruktúr. Po analýze dát poskytuje topografickú mapu nosovej dutiny s hodnotami plochy a vzdialenosti [39]. Jej validita bola preukázaná porovnávaním s údajmi získanými pri endoskopii nosovej dutiny alebo pri zobrazovacích technikách, ako sú CT a MRI [40]. Najväčšou výhodou akustickej rinometrie je jednoduchosť prevedenia a nutnosť minimálnej spolupráce pacienta. Hlavným parametrom získaným pri tomto vyšetrení je minimálna prierezová plocha (minimal Cross-Sectional Area – mCSA) [41]. Slúži na objektívne posúdenie charakteru obštrukcie (štruktúrna, slizničná-alergická, zmiešaná). Využitie nachádza pri plánovaní chirurgie nosa a nosovej dutiny, pri monitorovaní jej efektivity. Slúži ako pomôcka pri diagnostike a liečebnom monitoringu obštrukčného spánkového apnoe [42].

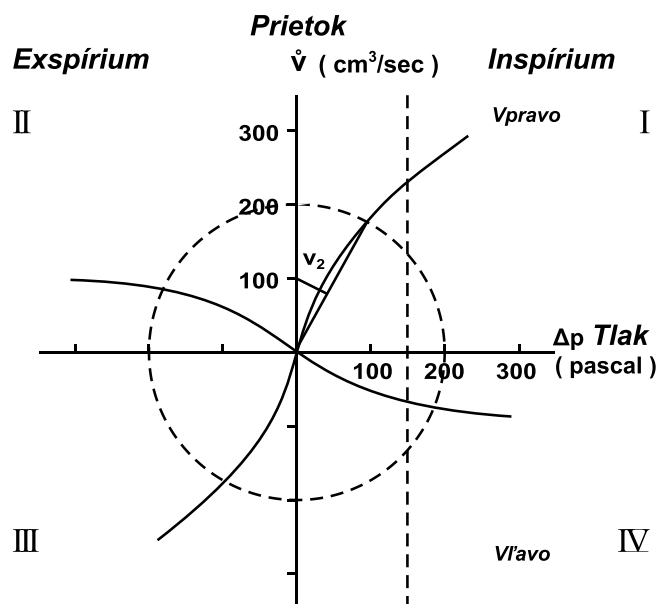
**Rinomanometria** sa používa na meranie prietoku vzduchu nosovou dutinou a tlaku potrebného na zabezpečenie tohto toku. Získajú sa objektívne, citlivé a funkčné údaje o nosovej priechodnosti. Rinomanometria meria transnazálny tlak a prietok. Výsledkom je hodnota odporu nosovej dutiny a grafické zobrazenie vzťahu týchto veličín [43]. Merať možno tromi rozličnými technikami. "Predná" metóda predpokladá



umiestnenie meracej trubičky v oblasti nosovej predsiene na jednej strane, zatiaľ čo pacient dýcha druhou stranou nosovej dutiny. Pri "zadnej" metóde sa zavádza sonda cez zatvorené pery do orofaryngu. Takzvaná "postnazálna" metóda spočíva v zavedení meracej trubičky cez nozdru po spodine nosovej dutiny až do nosohltana. Namerané dáta analyzuje počítač na základe rôznych algoritmov. Podľa ISCR sa používa vyjadrenie odporu pri konštantnom tlaku 150 Pa (Obr.1) a Bromsov algoritmus (tlakovo prietoková krivka v tzv. polárnom súradnicovom systéme pri polomere  $r=2$ ) [16, 44], (Obr. 2). Rinomanometriu možno realizovať pasívnou (meria sa tlak potrebný na vŕhnutie konštantného objemu vzduchu do nosovej dutiny) [10] a aktívnou (pacient pokojne dýcha hodnotenou stranou nosovej dutiny a meria sa transnazálny tlak na strane druhej) technikou. Predná aktívna rinomanometria je najrozšírenejšia metóda v klinickej aj experimentálnej praxi. Zrkadlový usporiadaný štvorkvadrantový graf je všeobecne akceptovaný ako štandardná grafická reprezentácia prednej aktívnej rinomanometrie (os Y prietok, os X tlak, vpravo inšpirium, vľavo expirium, pravá časť nosovej dutiny nad osou X, ľavá pod osou X) (Obr. 1). Čím je celkový odpor nosa väčší, alebo čím je nos „upchatejší“, tým je krivka plochšia, teda bližšie k osi X. Štvorfázová rinomanometria umožňuje študovať oddelene vzostupné a zostupné časti kriviek počas oboch fáz dychového cyklu [9]. Rinomanometria je vynikajúci výskumný nástroj na hodnotenie zmien odporu pri chorobných stavoch súvisiacich s alergickou a nealergickou rinitídou, na sledovanie účinku medikamentózneho liečby intranazálnymi kortikosteroidmi, či antihistaminikami. Služi aj pri sledovaní odporu nosovej dutiny pri syndróme spánkového apnoe, pri vplyve nosových dilatátorov, alebo pri hodnotení účinnosti chirurgickej liečby nosovej chlopne alebo deformity priehradky [45].



**Obr. 1** • Grafické znázornenie rinomanometrického merania (prevzaté z <http://www.rborl.org.br/conteudo/acervo/Images/03-figura1-61-2.gif>)



**Obr. 2** • Grafické znázornenie Bromsovho matematického modelu (obrázok prevzatý z Thulesius H. L., Rhinomanometry in clinical use, A tool in the septoplasty decision making process, Lund, Švédsko, 2012, str. 26)

**Maximálny nosový prietok** (Peak nasal flow – PNF) je jednoduchý, finančne nenáročný, spoľahlivý a objektívny spôsob získania informácií o nosovej obštrukcii.

V rinológii, pneumológii a alergológii možno využiť maximálny úsilný nosový prietok na zhodnotenie funkcie horných dýchacích orgánov. Vyšetrenie má vysokú senzitivitu a variabilne koreluje s inými metodikami vyšetrenia nosovej priechodnosti [46]. Maximálny prietok nosovou dutinou možno merať počas inšpiria (NPIF) alebo expíria (NPEF). Najväčšia nevýhoda NPIF je kolaps nosovej predsiene pri dosiahnutí hraničného prietoku pri úsilnom inšpiriu. Pomocou vyšetrenia NPIF/NPEF nemožno získať informácie o štruktúre nosovej dutiny alebo o lokalizácii prekážky (čo napríklad akustická rinometria umožňuje) [47, 48]. Túto metodiku možno použiť u detí za predpokladu dobrej spolupráce. Využitie nachádza pri hodnotení farmakologickej liečby sezónnej alergickej rinitídy, pri hodnotení rinitídy ako choroby z povolania, pri odhade efektu chirurgickej liečby septálnych a alárnych deformít, alebo pri výstupných hodnoteniach reaktivity nosovej sliznice [49, 50].

**Rinostereometria** je neinvazívna optická metóda, ktorá pomocou modifikovaného operačného mikroskopu s mikrometrickým systémom zisťuje hrúbku nosovej sliznice a zmeny kongescie najmä v oblasti dolnej nosovej mušle (s presnosťou na 0,10 až 0,18 mm) [51]. Využitie nachádza predovšetkým pri hodnotení zmien nosovej sliznice po aplikácii rôznych liečiv alebo pri štúdiu medikamentózneho rinitídy. Často sa používa pri meraní reaktivity sliznice pri provokačných testoch [52]. Rinostereometria silne koreluje so subjektívnymi skórovacími systémami a to najmä u pacientov s vazomotorickou rinitídou [53]. Limitujúce je dosiahnutie správnej vyšetrovacej polohy pacienta

a posúdenie zmien sliznice operátorom, preto je to relatívne zdĺhavé a niekedy komplikované vyšetrenie. Táto technika si doposiaľ nenašla cestu do každodennej klinickej praxe, preto zostáva predovšetkým experimentálnym nástrojom.

**Princípom optickej rinometrie** je hodnotenie nosovej priechodnosti pomocou kvantifikácie zoslabenia svetla prechádzajúceho cez nosovú dutinu v závislosti od objemu krvi v intranazálnych štruktúrach [54]. Využíva svetelný emitor a fotodetektor, ktoré sú umiestnené na protiláhlych stranách nosovej dutiny. Zmeny kongescie nosovej sliznice sa hodnotia na základe zmien v absorpcii červeného a blízkeho infračerveného spektra hemoglobínom [55]. Určí sa obsah hemoglobínu v krvi bez ohľadu na stav jeho oxygenácie. Čím väčšia je kongescia sliznice, tým viac krvi, a teda aj hemoglobínu sa nachádza v lokálnom cievnom riečisku, a tým väčšia je detekovaná zmena emitovaného svetla [38]. Optická rinometria našla svoje uplatnenie predovšetkým v experimentálnej sfére a to najmä pri skúmaní zmien nosovej priechodnosti vo vzťahu k alergickým ochoreniam horných dýchacích orgánov, pri overovaní výsledkov nosových provokačných testov alebo pri hodnotení výsledkov chirurgie nosového septa a chlopne [56].

**Rinospirometria** meria objem exspirovaného vzduchu cez nosovú dutinu. Vypočíta sa pomer exspirovaného vzduchu pre obe strany nosovej dutiny – Nasal partitioning ratio (NPR), ktorý varíruje v hodnotách od -1 do +1 (-1 = kompletná obštrukcia ľavej časti nosovej dutiny; +1 = kompletná obštrukcia pravej časti nosovej dutiny; 0 = úplne symetrické prúdenie oboma stranami nosovej dutiny) [57, 58]. Rinospirometria disponuje veľkým potenciálom na efektívne a objektívne hodnotenie prietoku nosovou dutinou [59].

**Laserová Dopplerová prietokometria** je neinvazívna technológia využívajúca Dopplerov posun spektra laserového lúča prechádzajúceho priehľadnou alebo polopriehľadnou tekúcou kvapalinou na meranie jej rýchlosti. Odrazené svetlo má zmenenú intenzitu, pričom jeho frekvencia zodpovedá Dopplerovmu posunu medzi dopadajúcim a odrazeným svetlom [60, 61]. Využitie nachádza predovšetkým vo výskumných aplikáciách, kde je potrebné hodnotiť stupeň nosovej kongescie na podklade naplnenia podslizničného cievneho systému, obdobne, ako je to uvedené u predchádzajúcich metodík.

**Laserová stereometria** využíva princíp priameho skenovania trojrozmerného objektu pomocou lasera. Získa sa presná anatomická informácia o vyšetrovanom orgáne alebo telesnej dutine. Rozlišovacia schopnosť dosahuje desatiny, pri zložitejších prístrojoch stotiny milimetra [62]. Dáta možno analyzovať vizuálne alebo extrahovať metrické informácie (rozмеры, prierez). Týmto spôsobom možno sledovať aj minimálne zmeny v priebehu ochorenia a jeho liečby,

prípadne hodnotiť stav pred a po chirurgickom zákroku. Ide o sofistikovanú technológiu, takže jej rozšírenie do širokej výskumnej praxe (chýbajú relevantné literárne údaje) je zatiaľ málo pravdepodobné, aj keď vo vedeckých kruhoch boli predstavené možné prekurzory týchto technologických riešení [63, 64].

Vybavenie na **videoendoskopickú resp. fotoendoskopickú dokumentáciu** je v klinickej praxi široko dostupné. Zaznamenať možno celé rinoendoskopické vyšetrenie, prípadne ho možno ďalej spracovať (digitálna analýza obrazu). Pri opakovaných vyšetreniach u toho istého pacienta možno porovnávať aktuálny nález s archívnym [65]. Nálezy možno vhodne porovnávať s inými objektívnymi vyšetreniami nosovej priechodnosti.

Zobrazovacie metodiky ako klasickú RTG snímku, počítačovú tomografiu (CT) a magnetickú rezonanciu (MRI) možno taktiež považovať za objektívne metódy vizualizácie nosovej dutiny (3D rekonštrukcia). Zobrazujú však iba holú anatomickú informáciu, takže pri zisťovaní príčin z pohľadu dynamiky zmien nosovej priechodnosti nemajú praktický klinický alebo experimentálny význam [10].

## Záver

Obštrukcia nosovej dutiny a s tým spojené problémy patria k najčastejším sťažnostiam, ktorým je špecialista vo svojej praxi vystavený. Najčastejšou príčinou sú ochorenia ako hyperplázia dolných mušlí, adenoidná hyperplázia, nosová polypóza, alebo choroby funkcie nosovej sliznice, napríklad alergická rinitída. Subjektívne príznaky možno vo všeobecnosti ťažko kvantifikovať. Perspektívne by bolo vhodné uvažovať o zaradení niektorého z dotazníkov – VAS, NOSE, SNOT-22 – do vyšetrovacieho algoritmu alergológa, pneumológa, rinológa. Na zhodnotenie objektívnej miery obštrukcie nosovej dutiny je k dispozícii viacero metodík. Niektoré sa etablovali do bežnej klinickej praxe (AR, RMM, PNF, endoskopia), iné, zložitejšie a technicky náročnejšie, sú zase bežne využívané vo výskumnej sfére. Stále prebieha zdokonaľovanie aktuálne používaných metodík (štandardizácia, aplikácia výsledkov veľkosúborových štúdií, rozvoj digitálnych technológií, miniaturizácia).

Na záver treba podotknúť, že spoľahlivé určenie hlavnej príčiny obštrukcie je veľkou výzvou pre klinickú prax, pretože od tohto zistenia sa ďalej odvíja ďalšia starostlivosť o pacienta – ambulantná alebo ústavná, medikamentózna alebo chirurgická, s čím v dnešnej dobe nevyhnutne súvisia aj ekonomické faktory. Primárnou snahou v klinickej praxi by teda malo byť “primum non nocere” z pohľadu rozlíšenia indikácie lokálnej medikamentózne alebo chirurgickej liečby najmä u pacientov, u ktorých síce dominujú subjektívne príznaky nosovej obštrukcie, ale objektívne zmeny v nosovej dutine nie sú výrazné.

## Literatúra

1. Hilberg, O.: Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: Methodological and clinical aspects, *Allergy*, 2002;57: s. 5 – 390.
2. Lobo, Ch.: Clinical Aspects of Rhinomanometry, Proceedings of the 18th Symposium of the Comparative Respiratory Society, Edinburgh, 20010.
3. Corey, J.P., Houser, S.M., Ng, B.A.: Nasal congestion: A revoew of its etiology, evaluation and treatment, *Ear Nose Throat J.*, 2000;79: s. 690 – 702.
4. Zwaardemaker, H.: Ademmaanslag al diagnosticum der nasal stenoe. *Nederlands Tijdschrift Voor Greneskunde*, 1889, 25; s. 297 – 300.
5. Ingelstedt, S.: Studies on the conditioning of air in the respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl.*, 1956, 131; s. 1 – 80.
6. Juto, J.E., Lundberg, C.: An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol*, 1982, 94; s. 149 – 156.
7. Clement, P.A.: Committee report on standardization of rhinomanometry, *Rhinology*, 1984, 22;3: s. 151 – 155.
8. Hilberg, O., Pedersen, O.F.: Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl.*, 2000, 16; s. 3 – 17.
9. Clement, P.A. and Gordts, F.: Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry, *Rhinology*, 2005, 43;3: s. 169 – 179.
10. Thulesius, H.L.: Rhinomanometry in clinical use, A tool in the septoplasty decision making process, Lund, Švédsko, 2012.
11. Javorka, K., a kol.: *Lekárska fyziológia*, Osveta, 2009, ISBN: 9788080632915, s. 255 – 273.
12. Patou, J. a kol.: Patophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine, *Clin Exp Allergy*, 2006;36: s. 972 – 981.
13. Niinimaa, V. a kol.: The switching point from nasal to oronasal breathing, *Respir Physiol*, 1980, 42;1: s. 61 – 71.
14. Berg, V.D. a kol.: The resistance and the Bernoulli effect of the glottis. *Acta Physiol Pharmacol Neerl.*, 1956, 5;2: s. 239 – 240.
15. Roos, A.: Poiseuille's law and its limitations in vascular systems, *Med Thorac*, 1962, 19; s. 224 – 238.
16. Broms, P., Jonson, B. and Lamm, C.J.: Rhinomanometry. II. A system for numerical description of nasal airway resistance, *Acta Otolaryngol*, 1982b, 94;1-2: s. 157 – 168.
17. Thulesius, H.L., Thulesius, H.O., and Jessen, M.: What happens to patients with nasal stuffiness and pathological rhinomanometry left without surgery? *Rhinology*, 2009, 47;1: s. 24 – 27.
18. Zapletal, A. and Chalupova, J.: Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescent. *Pediatr Pulmonol*, 2002, 33;3: s. 174 – 180.
19. Olson, L.G. and Strohl, K.P.: The response of the nasal airway to exercise. *Am Rev Respir Dis*, 1987, 135;2: 356 – 359.
20. Haight, J.J. and Cole, P.: Reciprocating nasal airflow resistances. *Acta Otolaryngol*, 1984, 97;1-2: s. 93 – 98.
21. Singh, V., Chowdhary, R. and Chowdhary, N.: Does nasal breathing cause frictional trauma in allergic rhinitis? *J Assoc Physicians India*, 2000, 48;5: s. 501 – 504.
22. Preece, M. and Eccles, R.: The effect of pressure and warmth applied to the axilla on unilateral nasal airway resistance and facial skin temperature. *Acta Otolaryngol*, 1993, 113;6: s. 777 – 781.
23. Mackenzie: Irritation of the sexual apparatus as an etiological factor in the production of nasal disease. *Am J Med Sci*, 1884, 88; s. 360 – 365.
24. Shah, A. and Sircar, M.: Postcoital asthma and rhinitis. *Chest*, 1991, 100;4: s. 1039 – 1041.
25. Malcolmson: The vasomotor activities of the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol*, 1959, 37; s. 73 – 98.
26. Burrow, A., Eccles, R. and Jones, A.S.: The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. *Acta Otolaryngol*, 1983, 96;1-2: 157 – 161.
27. Eccles, R. and Jones, A.S.: The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol*, 1983, 97;8: s. 705 – 709.
28. Lindemann, J., a kol.: Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *Am J Rhinol*, 2008, 22;4: s. 402 – 405.
29. Hasegawa, M. and Kern, E.B.: The human nasal cycle. *Mayo. Clin Proceed.*, 1997, 52; s. 28 – 34.
30. Eccles, R.: A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J*, 1996, 9;2: s. 371 – 376.
31. Hanif, J., Jawad, S.S. and Eccles, R.: The nasal cycle in health and disease. *Clin Otolaryngol* (2000), 25; s. 461 – 467.
32. Ciprandi, G. a kol.: Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141;4: s. 527 – 529.
33. Stewart, M.G. a kol.: Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130;2: s. 157 – 163.
34. Buckland, J.R. a kol.: Can the Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2003, 28;1: s. 43 – 47.
35. Morice, A.H.: Hull cough senzitivity questionnaire, version 5, 2009

36. Tompos, T. a kol.: Sensation of nasal patency compared to rhinomanometric results after septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267;12: s. 1887 – 1891.
37. Boyce, J.M., Eccles, R.: Assessment of subjective scales for selection of patients for nasal septal surgery. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31;4: s. 297 – 302.
38. Medical Policy: Rhinomanometry and Acoustic / Optical Rhinometry, Current Procedural Terminology, American Medical Association, 2008, <http://www.bcbsks.com>
39. Hilberg, O. a kol.: Evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol*, 1989, 66; s. 259 – 303.
40. Corey, J.P. a kol.: A comparison of the nasal cross-sectional areas and volumes obtained with acoustic rhinometry a MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117; s. 349 – 354.
41. Corey, J.P.: Acoustic rhinometry: Should we be using it? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14; 29 – 34.
42. Morris, L.G. a kol.: Acoustic rhinomanometry predicts tolerance of nasal continuous positive airway pressure: A pilot study. *Am J Rhinol*, 2006, 20; s. 133 – 137.
43. Kelly, J.T. a kol.: Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol*, 2000, 89; s. 323 – 337.
44. Cole, P.: Biophysics of nasal airflow: a review, *Am J Rhinol*, 2000, 14;4: s. 245 – 249.
45. Peltonen, L.I., a kol.: Effects of the nasal strip and dilator on nasal breathing - A study with healthy subjects. *Rhinology*, 2004, 42; s. 122 –125.
46. Jose, J., Ell, S.R.: The association of subjective nasal patency with peak inspiratory nasal flow in a large healthy population. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1993, 18; s. 19 – 22.
47. Miralles, J.C. a kol.: Occupational rhinitis and bronchial asthma due to TBTU and HBTU sensitisation. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2003, 13; s. 133 – 134.
48. David, S.S., Eccles, R.: Nasal congestion: mechanisms, measurements and medications. Core information for the clinicians. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2004, 29; s. 659 – 666.
49. Prescott, C.A., Prescott, K.E.: Peak nasal inspiratory flow measurement: An investigation in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1995, 32; s. 137 – 141.
50. Terrien, M.H. a kol.: Comparison of the effect of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation tests with allergen. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103; s. 1025 –1030.
51. Ellegård, E.: Short-time variation in nasal mucosal swelling: a rhinostereometry study. *Rhinology*, 2003, 41; s. 7 –10.
52. Hallen, H., Juto, J.E.: A test for objective diagnosis of nasal hyperactivity. *Rhinology* 1993b, 31; s. 23 – 25.
53. Hallen, H., Graf, P.: Evaluation of rhinostereometry compared with acoustic rhinometry. *Acta Otolaryngol*, 1999, 119; s. 921 – 924.
54. Clinical Policy Bulletin: Rhinometry and Rhinomanometry, 2013, [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700\\_799/0700.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0700.html)
55. McNaught, A.D., Wilkinson, A.: *Isosbestic point. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997, update 2012, ISBN 0-9678550-9-8.
56. Basic science research: Optical Rhinometry and Nasal Provocation Testing, <https://med.uth.edu/orl/research/optical-rhinometry>.
57. Cuddihy, P.J., Eccles, R.: The use of nasal spirometry as an objective measure of nasal septal deviation and the effectiveness of septal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2003, 28;4: s. 325 – 330.
58. Roblin, D.G. and Eccles, R.: Normal range for nasal partitioning of airflow determined by nasal spirometry in 100 healthy subjects. *Am J Rhinol*, 2003, 17;4: s. 179 – 183.
59. Owens, D., a kol.: The accuracy and reproducibility of rhinospirometry in detecting flow asymmetry in a nasal cavity model. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*, 2011, 268;10: 1469.
60. Drain, L.E.: *The Laser Doppler Technique*, John Wiley & Sons, 1980, ISBN 0-471-27627-8.
61. Moir, Ch.I.: Miniature laser doppler velocimetry systems in: *Optical Sensors 2009*, 2009.
62. Caulfield, H.J.: Laser stereometry, *Proceedings of the IEEE*, 1977, 65;1: s. 84 – 88, ISSN:0018-9219.
63. Sasaki, Y.: Fundamental imaging properties of transillumination laser CT using optical fiber applicable to bio-medical sensing. *Sensors Journal*, IEEE, 2003, 3;5: s. 658 – 667, ISSN:1530-437X.
64. Do-Hyun, K.: Fiberoptic Confocal Microscopy Using a 1.55- $\mu$ m Fiber Laser for Multimodal Biophotonics Applications, *Selected Topics in Quantum Electronics*, IEEE Journal, 2008, 14;1: s. 82 – 87, ISSN:1077-260X.
65. Bellussi, L. a kol.: A new method for endoscopic evaluation in rhinology: Videocapture. *Rhinology*, 2000, 38; s. 13 – 16.

## Cesnak medvedí (*Allium ursinum*)

Beňo, P., Gáľlová, L., Rek, P.

korešpondencia: pbeno@beriss.sk

### Súhrn

Netreba dbať na protesty ľudí, zjesť denne jeden až dva strúčiky cesnaku je zdraviu prospešné. Prostriedku proti počarovaniu, najúčinnnejšej ochrane pred upírmí – cesnaku sa vždy pripisovali nadprirodzené účinky. Ľudia už dávno zistili, že má zázračné antibakteriálne účinky, znižuje tlak, podporuje chuť do jedla či lieči tráviace ústrojenstvo.

Za dobré liečebné účinky cesnaku sú zodpovedné sírne zlúčeniny, najmä alicín, ktoré zároveň zapríčiňujú typický cesnakový zápach. Práve tieto zlúčeniny preslávili cesnak antibakteriálnym a antivírusovým pôsobením. Antibiotický účinok sa pripisuje tiosulfínátom, látkam, ktoré vznikajú pôsobením enzýmov. Predpokladá sa, že sú účinné aj v prevencii proti rakovine. Antivírusové pôsobenie cesnaku sa ocení najmä v období chrípok, pri prechladnutí či pri iných chorobách dýchacích ciest.

**Kľúčové slová:** cesnak medvedí, antibakteriálne a antivírusové účinky, alicín, detoxikácia

### Abstract

There's no need to pay attention to the protests of people. Eating one or two cloves of garlic per day is beneficial to health. Garlic, as the most effective protection against vampires and witchcraft has always been attributed to have supernatural effects. People have found out long time ago that garlic has miraculous antibacterial effects, reduces blood pressure, promotes appetite or treats digestive tract.

Sulfur compounds, mainly allicin are responsible for positive therapeutic effects of garlic and also cause the typical garlic odor. These compounds are responsible for famous antibacterial and antiviral properties of garlic. Antibiotic effect is attributed to thiosulfates, which are substances formed by the enzyme activity. It is assumed, that they are also effective in preventing cancer. Antiviral attributes of garlic are especially appreciated in cases of flu, cold or other respiratory diseases.

**Key words:** ramsons, wild garlic, antibacterial and antiviral effects, allicin, detoxification

Jar v prírode je spojená s prebudením obrovského množstva energie utlmenej v rastlinách počas zimného spánku. Medzi prvých jarných poslov jari patrí bylina s veľmi nenápadným názvom – cesnak medvedí (ľudovo medvedí lenek).

Tak ako názov byliny ani jej vzhľad nie je ničím extra výnimočným. Podobá sa na konvalinku a jej kopijovité lesklé listy vyrastajú priamo z cibulky obalenej priehľadnými šupinami. Jej stonka je jasnozelenej farby s bielymi kvetmi a dorastá do výšky cca 30 cm.

Rastie na vlhkých lúkach a v lesoch veľmi krátko, od apríla do mája. Charakteristickú vôňu – vôňu cesnaku si nemožno s ničím pomýliť. V oblasti, kde je výskyt cesnaku medvedieho veľký, väčšinou vo vlhkých lužných lesoch, možno jeho vôňu začuť až na niekoľko sto metrov. Za svoj názov vďačí rozprávaniu o jeho zázračnom pôsobení na organizmus; údaje ho po zimnom spánku vyhl'adávajú medvede na detoxikáciu organizmu.

Pretože cesnak medvedí má blízku príbuznosť s cesnakom, jeho využitie je možné v dvoch podobách: ako vysoko účinný prostriedok na jarnú detoxikáciu organizmu alebo na spostenie gastronómie.

Z knihy Márie Treben „Zdravie z Božej lekárne“ uvádzame spôsob zberu, použitia a uchovania cesnaku medvedieho a taktiež jeho liečivé účinky na ľudský organizmus.

### Spôsob zberu

Mladé listy sa zbierajú v apríli a máji, teda ešte pred kvitnutím. Pretože listy v suchom stave strácajú účinky, na jarné prečisťovanie organizmu sa používajú čerstvé. Narežú sa nadrobno a dávajú sa na maslový chlieb, alebo jemne posekané ich denne pridávame ako koreninu (nevarenú) do polievok, knedlí a ostatných jedál, ktorých chuť inokedy vylepšujeme petržlenom. Listy možno upraviť aj ako špenát alebo šalát.

### Spôsoby použitia a uchovania

**Ako korenina:** čerstvé listy cesnaku medvedieho sa nadrobno pokrájajú ako pažitka alebo petržlen.

**Ako tinktúra:** fľašu voľne až po hrdlo naplníme nadrobno nakrájanými listami alebo cibulami, zalejeme 38–40% ražným alebo dobrým ovocným liehom a postavíme na 14 dní na slnečné miesto alebo do blízkosti tepelného zdroja. Užívame denne 10–15 kvapiek s troškou vody.

**Ako víno:** plnú hrst' nadrobno pokrájaných listov krátko povaríme v ¼ litra bieleho vína, osladíme podľa chuti medom alebo sirupom a denne pomaly, po dúškoch pijeme.

### Liečivé účinky

Aby sme mohli po celý rok využívať liečivú silu cesnaku medvedieho, môžeme si pripraviť liehový výťažok (*pozri Spôsoby použitia*). Tieto kvapky vynikajúco podporujú pamäť, predchádzajú vápenataniu ciev a odstraňujú mnohé iné ťažkosti. Cesnak medvedí veľmi priaznivo pôsobí na žalúdok a na črevný systém. Je veľmi účinný nielen ako prostriedok proti prudko prebiehajúcim a chronickým hnačkám, ale aj hnačkám sprevádzanými plynatosťou a kolikami, rovnako pomáha pri zápchach, ktoré spôsobujú kŕče a ochabnutosť čriev. Keď sa táto bylina istý čas užíva, z tela vychádzajú aj hlísty a škrkavky. Keď sa zlepší črevný systém, stratia sa aj ťažkosti, ktoré často mávajú starší ľudia alebo tí, čo sa nadmieru prejedajú a majú ochabnuté alebo preplnené čreva.

Cesnak medvedí odstraňuje aj srdcové poruchy, ktorých pôvodcom je žalúdok, nespavosť, ako aj všetky ťažkosti, ktorých príčinou je zväpenatenie ciev alebo vysoký tlak, ako sú závraty, tlak v hlave, skľúčenosť. Vysoký tlak postupne klesne. Víno z cesnaku medvedieho (*pozri Spôsoby použitia*) je zázračným liekom pre všetkých ľudí, ktorí majú trvale zahlienené pľúca a s tým spojené ťažkosti

pri dýchaní (dýchavičnosť). Najmä pri zastaranom kašli sa hlien uvoľňuje z pľúc a s ním zmizne aj dýchavičnosť. Tento liečivý prostriedok sa odporúča najmä pri tuberkulóze a vodnatieľke, ktorými často trpia starí ľudia. Ak sa použijú čerstvé listy, čistia súčasne aj obličky a mechúr a uvoľňujú moč. Ak sa staré rany natierajú čerstvou šťavou, rýchlo sa zahoja. Zlepší sa aj ochorenie srdcových vencových tepien. Cesnak medvedí je neoceniteľný aj ako prostriedok prečisťujúci krv, najmä pri chronicky znečistenej koži.

Túto rastlinu si obzvlášť pochvaľoval švajčiarsky liečiteľ a zelinkár kňaz Kunzle: „Prečisťuje celé telo, odstraňuje choré, usadené látky, ozdravuje a zneškodňuje jedovaté látky. Večne chorľavejúci ľudia s lišajmi, múčnatou tvárou, škrofulózou a reumatizmom mali by si cesnak medvedí ceniť nad zlato. Ani jedna bylina na zemi nie je taká účinná na čistenie žalúdka, čriev a krvi. Mladí ľudia budú prekvitať ako ružové kríky a rozvíjať sa ako jedľové šišky na slnku!“ Kunzle ďalej uvádza, že pozná rodiny, ktorých členovia predtým chorľaveli, po celý rok chodili po lekároch, mali plno vyrážok a lišajov, po celom tele škrofulózu, tvár olovnatosivú, akoby už boli jednou nohou v hrobe a len-len ušli hrobárovi z lopaty, no po dlhšom užívaní tohto skvelého božieho daru celkom vyzdraveli a ožili.



Obr. 1 • Cesnak medvedí, vegetačné obdobie zberu



Obr. 2 • Cesnak medvedí, obdobie kvetu

### Literatúra

1. Maria Treben: Zdravie z Božej lekárne. IKAR Bratislava, 5. vydanie; 2010: 94 s.

## POKYNY PRE AUTOROV

Autor sa odovzdaním rukopisu zaväzuje dodržať všetky podmienky pri uverejňovaní prác v časopise.

K práci treba pripojiť vyhlásenie, že práca nebola doteraz publikovaná, ani zadaná do tlače u nás, ani v zahraničí a že autor rešpektuje všetky princípy autorského zákona.

### Požiadavky na rukopisy

Celý rukopis vrátane príloh musí byť k dispozícii v elektronickej podobe.

**Textová časť rukopisu** musí byť spracovaná pomocou textového editoru Microsoft Word (verzia Microsoft Office 2000 až 2006) bez rozdeľovania slov a automatických odkazov. Pokiaľ sú v dokumente používané špeciálne fonty (typy písma), je nutné dodať tieto vo formáte OTP resp. TTF. Táto podmienka platí aj pre grafy a tabuľky. Textový súbor je pomenovaný tak, aby nemohlo dôjsť k zámene, napr. priezvisko autora, kľúčovým slovom z názvu a označením textu (bez diakritiky): „Horakova\_Crohn\_text.doc“. Používajte riadkovanie 2 na textovú časť vrátane legendy, je odporúčané písmo Times New Roman veľkosti 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu číslojte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

**Tabuľky** môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, číslojte ich podľa poradia, v akom sú po prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. Overte si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova\_Crohn\_tabuľky.doc“).

**Obrazové prílohy** odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, číslojte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova\_Crohn\_obr./jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1200 pixelov (95 mm).

Dodržiňte prosím zadané technické parametre, vyhnite sa tak nevyhnutnému dopĺňovaniu informácií.

Legendy k obrazovým prílohám dodávajte ako samostatný súbor MS Word, pomenujte analogicky ako text („Horakova\_Crohn\_legendy.doc.“). Pokiaľ boli k popisu častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

Používajte len štandardné skratky. Vyvarujte sa skratkám v nadpise, v súhrne a v kľúčových slovách. Plný názov musí predchádzať prvému použitiu skratky – s výnimkou štandardnej skratky mernej jednotky. Používajte jednotné skratky vychádzajúce zo slovenských alebo anglických názvov.

Každé cudzojazyčné slovo (okrem latinského) musí byť vysvetlené slovensky, príp. latinsky.

### Príprava rukopisu

Text pôvodnej práce sa rozdeľuje do oddielov: úvod, materiál a metodika, výsledky, diskusia. Pri dlhých článkoch môžu byť na sprehľadnenie použité podnadpisy (predovšetkým v oddieloch výsledky a diskusia). Iné typy článkov, ako napr. editoriál, prehľadný referát, krátke oznámenia a kazuistiky vyžadujú iné členenie.

### Názov

Musí byť výstižný a stručný, optimálne v rozsahu 5 – 6 slov. Ak ide o kazuistiku, je vhodné to uviesť v názve.

### Titulná strana

Titulná strana musí obsahovať (1) stručný a výstižný názov článku, (2) skratku krstného mena a priezviska autora alebo autorov, (3) názov a sídlo pracoviska, odkiaľ práca pochádza (na prvé miesto uvádzajte lekársku fakultu, potom FN), (4) meno a adresu autora zodpovedného za korešpondenciu týkajúcu sa rukopisu (vrátane e-mailovej adresy), (5) uvedenie zdrojov podpory formou poskytnutých grantov, prístrojového vybavenia alebo liekov a poďakovanie súkromným osobám.

### Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závbery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

### Text článku

- dajte pozor na automatické prepisovanie textu (zvlášť pri cudzích slovách a menách)
- pokiaľ v texte upozorňujete na prácu, ktorú napísalo viacero autorov, vkladajte et al (napr. Autori Pec et al po prvýkrát popísali ...)
- pokiaľ končíte písanie odstavca, nezakončíte riadok medzerou

- číslovky do 10 vypisujte slovom, nad 10 číslom
- nepoužívajte automatické odkazy (na tabuľky, obrázky, literatúru)

### Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa čísloujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píše pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práci, a ďalej overenie, že práca bola skutočne prijatá na publikáciu. Informácie z ponúknutých, ale dosiaľ neakceptovaných rukopisov musia byť v texte citované ako „nepublikovaný oznam“, a to s písomným súhlasom zdroja. Vyvarujte sa citáciám osobných oznamov, pokiaľ nie sú jediným zdrojom dôležitej informácie, ktorú nie je možné získať z iných verejných zdrojov - v tomto prípade uveďte v texte v zátvorke meno osoby a dátum odkazu. Na vedecké odkazy musia autori získať písomný súhlas a overenie správnosti od zdroja osobného odkazu.

### Články v časopisoch

#### Štandardný článok v časopise

1. Vega, K.J., Pina, I., Krevsky, B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996, 124(11): s. 980-983.

Viac ako 3 autori – uveďte prvých 3 autorov, nasledovaných et al.

2. Parkin, D.M., Clayton, D., Black, R.J. et al. Childhood–leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73(8): s. 1006-1012.

### Organizácia ako autor

3. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996, 164(5): s. 282-284.

### Články prijaté do tlače

4. Leshner, A. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

### Knihy a iné monografie

#### Osoba/y ako autor/i

5. Ringsven, M.K., Bond, D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY), Delmar Publishers 1996.

#### Kapitola v knihe

6. Phillips, S.J., Whisnant, J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh, J.H., Brenner, B.M. (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press 1995: s. 465-478.

### Zborník z konferencie

7. Kimura, J., Shibasaki, H. (eds). Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology: 1995 Oct 15-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier 1996.

### Elektronický materiál

#### Časopisecký článok v elektronickom formáte

8. Morse, S.S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* /serial online/1995 Jan-Mar /cited 1996 Jun 5/: 1( ): /24 screens/. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

K textu je vhodné pridať stručný životopis a fotografiu prvého autora. Korektúry musia byť vrátené späť na adresu redakcie do troch dní, inak bude článok schválený a podpísaný k tlači len vedúcim redaktorom.

*Pozn.:* časopis bude uverejňovať aj články v českom jazyku, recenzované, v ich pôvodnom rozsahu.





# **LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ**

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov  
z oblasti lekárskeho vied

EV 4783/13