Milí čtenáři.

V tomto suplementu je souhrnně zpracován současný stav poznatků o pěti tématech, která byla diskutována v průběhu dosavadních Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli. To šesté z nich částečně vyplývá. Přestože jde o problémy různorodé, spojují je následující společné principy.

Prevence. Účinnost metod a prostředků prevence alergie nelze posuzovat jinak než metodami medicíny založené na důkazech. Vedle obecných principů poznávání je k tomu důvodem dlouhá latence do doby nástupu účinku preventivních manipulací. Tento účinek lze vyjádřit jen v procentech úspěšnosti (je-li vůbec jaká). Ze stejných důvodů nelze v prevenci uplatnit medicínu založenou na zkušenostech a už vůbec ne založenou na firmách, trhu nebo klientském přístupu.

Farmakoterapie. Takový lék, který působí na daný cíl blahodárně a jinde škodit nemůže, existuje jenom výjimečně. Ke zcela selektivním účinkům farmak věda zatím převážně nedospěla.

Edukace a marketing. Osvojení podrobných a nezávislých informací o účincích farmak a prostředků prevence je pro lékaře, který je doporučuje svým pacientům, nezbytnou nutností. Vůbec už nestačí jenom školení organizovaná a financovaná výrobci léků, jsou třeba také pohledy z jiné pozice. Aktivity ČSAKI však často marketing farmaceutických firem spíše suplují, zatímco např. úskalí dávkování a nežádoucích účinků léků zůstávají většinou stranou. Potom jsme nezřídka svědky farmakoterapeutických excesů v lékařských praxích. Obávám se zde také souvislostí s doškolováním alergologů v ČR, které k uvedenému počínání může někdy spíše přispívat, než aby lékaře směřovalo k opravdu racionální farmakoterapii. Ve vyspělých zemích je samozřejmostí oddělení edukace lékařů od farmaceutického marketingu. Opačný systém je zavrženíhodný.

Jazyk a fakta. Setkání lékařů v Litomyšli jsme se vždy snažili koncipovat tak, aby se snadněji vyslovovala i slova jinde z opatrnosti nevyslovovaná a formulovaly se myšlenky, které se teprve „líhnou v teple našich čepic", ještě čerstvé a svěží, bez zásahu hřebene. Nekonečné opakování těch opačných, někdy dogmatických nebo dokonce účelových postojů, které nemusí být pravdivé ani v době svého vzniku, je varováním z minulosti, přítomnosti a do budoucnosti. Pokud se nesprávné „odborné" informace již zaběhaly v našich praxích, je třeba je opravit, zejména těmi, kdo je propagovali. A to nejméně s takovým úsilím, s jakým byly lékařům implantovány. Také éru dvojznačných náznaků a čtení mezi řádky by již měla mít naše společnost za sebou. Proto níže zařazuji bod Instituce.

Instituce. Domnívám se tedy, že ČSAKI a také ČIPA jsou instituce vynikající v neúnavné propagaci farmak, ale selhávající v informování o jejich konkrétních nedostatcích a rizicích a také o obecnějších problémech hrozivě narůstající konzumace léků v naší společnosti. Věřím, že tyto řádky i následující články vyvolají v uvedených společnostech podnětné diskuze, ke kterým vybízím zejména jejich zástupce.

Věnování. Toto suplementum věnuji řadovým pediatrům a pediatrickým alergologům, v jejichž poctivé úmysly a pracovitost neochvějně věřím. Všem zájemcům zašleme zdarma požadovaný počet výtisků, po vyžádání na adrese: novakjjj@gmail.com

Váš Jiří Novák

OBSAH:

1. Výsledky analýzy léčby dětského astmatu v České republice 5
Spotřeba inhalačních kortikosteroidů v ČR je devítinásobná a preskripce jejich kombinací s LABA 64 x častější – ve srovnání se schválenými postupy, doporučenými Globální iniciativou pro astma.

2. Je prevence astmatu cetirizinem nebo levocetirizinem reálná? 23
Není. Ale jak to sdělit všem, kteří byli nesprávným výkladem studií ETAC a EPAAC přesvědčeni o opaku?

3. Prevence alergických onemocnění hypoalergenními mléky není účinná 31
Hypoalergenní mléka mají důležité svoje původní využití, ale ne pro prevenci alergie. V preventivní indikaci se HA mléka ocitla mnoho let za vývojem imunologie a poznatků o aktivní imunitní toleranci. Navíc, studie k průkazu prevence alergie někdy svědčí i opačném účinku.

4. Je paracetamol vhodným analgetikem – antipyretikem první volby? 45
Podílí se paracetamol na nárůstu astmatu a alergie ? Při jeho zavádění do praxe jsme se, jako u mnoha dalších léků domnívali, že pouze léčí a současně je neškodný…

5. Probiotika, prebiotika, synbiotika, virulentní infekce, antibiotika a očkování ve vztahu k riziku vývoje alergie, astmatu a ekzému 57
Vývoj poznání významu mikroflóry osídlující sliznice člověka je strhující. Probiotika snad mohou být prostředkem prevence alergie budoucnosti, ale v současnosti ještě nejsou dořešeny mnohé zásadní otázky.

6. Závěr. Současná zdravotní péče a riziko vzniku alergie 69
Nejsou některá obsolentní preventivní doporučení nebo jejich výklad jednou z příčin současného nárůstu alergie v ČR?

Výsledky analýzy léčby dětského astmatu v České republice

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie
při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Výsledky analýzy léčby dětského astmatu v České republice

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie při Ústřední vojenské nemocnici, Praha <novakjjj@gmail.com>

Souhrn
Léčba dětského astmatu je v ČR často realizována v zásadních rozporech s doporučenými postupy. Inhalační kortikosteroidy (IKS) bývají nesprávně indikovány a předávkovávány. V souboru vyšetřených byla jejich celková preskripce 9 x větší než by odpovídalo konsenzu Globální iniciativy pro astma (GINA). Ordinace léčby IKS + LABA byly ve srovnání s indikacemi dle GINA 64 x častější. Inhalační léky byly technicky nesprávně podávány u poloviny dětí. Přemrštěná a nesprávně realizovaná farmakoterapie kontrastuje s opomíjením ostatních metod léčby. Dosažené úspěchy v léčbě dětského astmatu by byly dosaženy i nižším dávkováním léků. Dlouhodobé deformování dětské astmatologie nevhodnými vlivy medicíny dospělých bylo a je v ČR pro vysokou úroveň pediatrie zcela zbytečné. Je třeba je urychleně napravit. Proklamovaný obrat k uznání specifity dětského astmatu v ČR je patrný převážně jen v obecných formulacích. Uvedená zjištění je nutné analyzovat v odborných společnostech a také v ČIPA.

Klíčová slova: Léčba astmatu, děti, GINA, inhalační kortikosteroidy

Úvod

V souladu s celosvětovým vývojem je i v ČR posledních 20 let zvýšeně zdůrazňována nutnost správné diagnostiky a dostatečné farmakoterapie průduškového astmatu. Výsledek tohoto úsilí je z hlediska průběhu astmatu a jeho komplikací velmi příznivý. Mnoho pacientů bylo uchráněno před potížemi, hospitalizací nebo i přímým ohrožením touto nemocí. Jinou otázkou je přiměřenost léčby, tedy zda indikace a dávky antiastmatik odpovídají závažnosti onemocnění a neohrožují-li děti nežádoucími účinky.

Soubor a metody

Soubor: V období od 1. 1. 2008 do 31. 3. 2011 bylo primárně vyšetřeno 372 dětí ve věku 0–12 let léčených inhalačními kortikosteroidy (IKS) samotnými nebo ve fixní kombinaci s dlouhodobě působícími β2 agonisty (IKS + LABA). Z nich bylo podle zvolených kritérií zařazeno do souboru ke zhodnocení 221 pacientů. Zde převažovalo 128 dětí léčených kombinací IKS + LABA (58 %), samotnými IKS bylo léčeno 93 dětí (42 %), (obr. 1).

	VÝSLEDNÝ POČET	POČET ZAŘAZENÝCH DO SOUBORU	POČET PROCENT ZE ZAŘAZENÝCH
Celkový počet vyšetřených dětí	372		
Počet dětí zařazených do souboru	221	221	100%
Počet zařazených s fixní kombinací IKS + LABA	128	221	58%
Počet zařazených s IKS jako monoterapií	93	221	42%

(Obr. 1) Údaje o souboru

Vstupní kritéria: Do analýzy byly zařazeny děti, které v daném období navštívily jedno z pěti vybraných alergologických pracovišť ČR a vyšetřující lékař se s nimi setkal poprvé. Předtím jim byla určená antiastmatika doporučena jiným alergologem, méně často pneumologem nebo pediatrem. Šlo o pravidelnou medikaci monoterapií IKS (beklometason, budesonid, flutikason) nebo fixní kombinací IKS + LABA (budesonid + formoterol či flutikason + salmeterol*)*.

Vylučovací kritéria: Nebyly zařazeny děti s neúplnou anamnézou, výrazně nepravidelnou či technicky chybnou aplikací antiastmatik, nevhodným inhalačním systémem, jinou kontrolní léčbou než IKS či fixní kombinací IKS + LABA nebo děti s jiným závažným onemocněním.

Primárním cílem analýzy bylo zhodnocení velikosti dávek IKS a objemu jejich celkové preskripce. Tyto parametry byly u všech zařazených dětí srovnány s léčbou, která by podle kontroly onemocnění odpovídala doporučením Globální iniciativy pro astma (GINA) (2, 3).

Vedlejšími cíli analýzy bylo zhodnocení, zda je diagnóza a kontrolní léčba astmatu určována v souladu s doporučeními GINA. Dále byla anamnesticky sledována opatření k úpravě domácího prostředí – zejména vlhkosti vzduchu, eliminace plísní a u alergiků na roztoče opatření k redukci roztočových alergenů.

Zvláštním cílem bylo zhodnocení volby inhalačního systému, techniky inhalací a adherence k léčbě.

Indikace kontrolní antiastmatické léčby byly porovnány s indikacemi odpovídajícími doporučení GINA (2,3) zejména z hlediska kontroly astmatu, současně však byla zohledněna i individualita pacienta a podmínky běžné praxe. Tímto byla kritéria kontrolní léčby změkčena; za řádnou indikaci byl často uznáván i stav, který nekontrolovaným astmatem ještě nebyl, ale již způsoboval svému nositeli zřetelné obtíže.

Diagnostika astmatu byla posuzována podle dokumentů GINA (2,3). Za diagnózu astmatu nebo podezření byl u dětí do 3 let také považován pozitivní prediktivní index astmatu dle Guilbertové (4), negativní index diagnózu ani suspekci nevylučoval. Vzhledem ke známým problémům s diagnostikou dětského astmatu byly jako nesprávně pozitivní diagnózy hodnoceny pouze ty, které se s uvedenými dokumenty nacházely ve výraznějším rozporu (viz diskuze). Závěr „astma suspektní" měly často i děti při nálezu značně netypickém. Přestože stupeň astmatu již novější verze GINA nerozlišují ani při vstupním vyšetření, pro dokreslení představy o souboru byl orientačně hodnocen. Jeho přesné určení však často nebylo možné pro nevyhovující provedení spirometrie.

Hodnocení dávkování IKS. Při hodnocení dávkování IKS byly akceptovány i některé zvyklosti v ČR, které vybočují z dokumentu GINA. Za nadměrné však byly považovány zejména střední a vysoké dávky IKS (2,3), kdy dítě bylo déle než doporučené 3 měsíce bez projevů astmatu,*(doplněna čárka)* a ještě ani během dalších 3 měsíců bez potíží nebyl proveden pokus o jejich snížení. Snížení dávek IKS se nutně očekávalo až při téměř asymptomatickém stavu s přihlédnutím ke spirometrii; redukce tedy nebyla nezbytně očekávána hned po dosažení kontroly astmatu dle GINA. I zde bylo přihlédnuto k individuální potřebě dávkování s možnou razantnější léčbou ve zdůvodnitelných případech, které nemusely ani splňovat kritéria nekontrolovaného astmatu.

Statistické zpracování. Šlo o průřezovou případovou analýzu. Proto bylo ke zhodnocení výsledků použito aritmetiky poměrných hodnot jednotlivých výsledků analýzy.

VÝSLEDKY

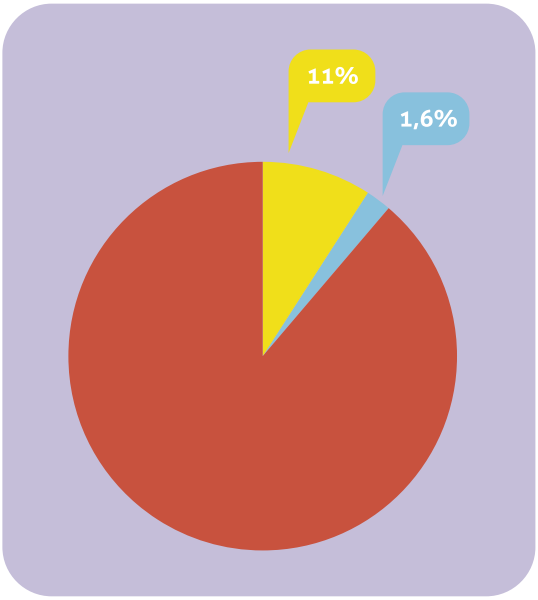
Primární cíl analýzy – dávkování a celkový objem preskripce inhalačních kortikosteroidů. Lékařem naposledy ordinované dávky IKS se při srovnání s léčbou odpovídající kritériím GINA jevily jako nepřiměřeně vysoké u 81 dětí z 93 takto léčených (87 %). Ve shodě s doporučením GINA bylo dávkování u 11 dětí (11,8 %). 1 dítě (1,1 %) mělo léčbu poddávkovanou (obr. 2).

	POZITIVNÍ NÁLEZY – POČET	POČET VYŠETŘENÝCH	PODÍL VYŠETŘENÝCH S POZITIVNÍMI NÁLEZY
Počet dětí s předávkováním IKS	81	93	87,10%
Počet dětí s poddávkováním IKS	1	93	1%
Dávkování IKS v souladu s GINA	11	93	11,80%
Celková preskripce IKS byla 9 x větší než by odpovídalo léčbě dle principů GINA.			

(Obr. 2) Hlavní cíl analýzy - dávkování a preskripce inhalačních kortikosteroidů v souboru.

Celkový objem preskripce samotných IKS vyjádřený v mikrogramech byl 9 x větší, než by odpovídal preskripci dle kritérií GINA (obr. 2, 3). Šlo o zhodnocení všech pacientů souboru s řádnou i nesprávnou indikací kontrolní léčby.

Indikace léčby IKS + LABA byla v rozporu s kritérii GINA u 126 ze 128 takto léčených (98,4 %), v souladu s GINA byla indikace pouze u 2 dětí ze 128 (1,6 %). Léčba pomocí IKS + LABA byla tedy v souboru 64 x častější než by vyplývalo z doporučení GINA (obr. 3).



(Obr. 3) Kombinace IKS + LABA byla v souladu s konsenzem GINA doporučena 2 dětem (1,6 %, modře) ze 128 takto léčených (celý kruh). Zbylých 126 dětí mělo tuto léčbu v rozporu s doporučením. Preskripce IKS odpovídající principům GINA (žlutě) tvořila 11 % celé preskripce IKS, která je znázorněna celým kruhem.

Indikace monoterapie IKS neodpovídala indikacím dle GINA u 71 dětí z 93 (76 %), v souladu s konsenzem byla u 22 dětí (24 %). (Obr. 4).
Kontrolní léčba obecně (bez rozlišení realizace monoterapií IKS či kombinací farmak) byla v rozporu s indikacemi dle GINA ve 139 případech z 221, tedy v 62,9 %. Konkrétní volba kontrolní

	POZITIVNÍ NÁLEZY – POČET	POČET VYŠETŘENÝCH	PODÍL VYŠETŘENÝCH S POZITIVNÍMI NÁLEZY
Indikace podávaných IKS + LABA v rozporu s GINA	126	128	98,40%
Indikace IKS + LABA v souladu s GINA	2	128	1,60%
Indikace monoterapie IKS v rozporu s GINA	71	93	76,30%
Indikace monoterapie IKS v souladu s GINA	22	93	23,70%
Indikace kontrolní léčby (bez rozlišení) v rozporu s GINA	139	221	62,90%
Indikace IKS nebo IKS + LABA v rozporu s GINA	197	221	89,10%
Léčba IKS nebo IKS + LABA indikována lege artis	24	221	10,10%
Kontrolní léčba bez diagnózy nebo suspekce astmatu	69	221	31,10%
Kontrolní léčba bez diagnózy astmatu	146	221	66%

(Obr. 4) Hodnocení indikací kontrolní léčby IKS nebo fixních kombinací IKS + LABA.

medikace, buď inhalačními kortikosteroidy nebo jejich kombinací s LABA, odporovala indikacím GINA celkem u 197 z 221 dětí (89,1 %). Volba způsobu provedení kontrolní léčby, buď IKS nebo IKS + LABA, byla lege artis u zbývajících 24 z 221 dětí (10,9 %). (Obr. 4).
Diagnóza nebo podezření na astma byly v jednoznačném rozporu s nálezem u 69 z 221 dětí (31 %) s kontrolní léčbou, u těchto dětí bylo astma značně nepravděpodobné. Zbylých 152 dětí (69 %) mělo diagnózu nebo suspekci astmatu vyšetřením ověřenou. Přitom jednoznačný závěr „dg. astma bronchiale" nebo jeho pozitivní predikce dle Guilbertové mělo jen 35 % dětí. Zbývajících 34 % dětí mělo dg. astma suspektní. (Obr. 4).
V sestavě pacientů nemělo žádné dítě výchozí diagnózu těžké perzistující astma. Převážná většina dětí měla astma intermitentní nebo asymptomatické s absencí projevů déle než 1 rok.
Dávkování IKS + LABA. 21 pacientů ze 128 (16,4 %) s IKS + LABA, které měly před zahájením léčby s vysokou převahou intermitentní astma, mělo ordinováno k pravidelné aplikaci této kombinace 2 x 2 nebo 2 x 3 dávky denně. Dalších 19 dětí (14,8 %) pravidelně a bezdůvodně užívalo fixní kombinaci dle doporučení lékaře 3 x denně (3 x 1 nebo dokonce 3 x 2 dávky za den). 56 dětí (43,8 %) inhalovalo IKS + LABA 1 x denně, ob den, nebo ještě méně často. Jiné dávkování než 2 x 1 dávku denně dostávalo celkem 96 ze 128 zhodnocených pacientů (75 %), (obr. 5). Ze 128 dětí s fixní kombinovanou léčbou jich 109 (85 %) mělo doporučeno vyšší dávkování, než bylo nejnižší možné, přestože u vysoce převažující většiny nebyla podle GINA kombinovaná léčba vůbec indikována.

	POZITIVNÍ NÁLEZY – POČET	POČET VYŠETŘENÝCH	PODÍL VYŠETŘENÝCH S POZITIVNÍMI NÁLEZY
Dávkování IKS + LABA 2x2 – 2x3 dávky denně	21	128	16,40%
Dávkovací schéma IKS + LABA 3x denně	19	128	14,80%
Dávkování IKS + LABA 1x denně nebo méně často	56	128	43,50%
Dávkovací schéma IKS + LABA jiné než 2x1 denně	96	128	75,00%
Dávkování IKS + LABA vyšší než nejnižší možné	109	128	85,00%

(Obr. 5) Dávkovací schéma a dávkování kombinované léčby IKS + LABA.

Trojkombinace preventivních antiastmatik. Při primárním vyšetření byl identifikován větší počet dětí s trojkombinací IKS + LABA + montelucast, které na základě exklusivních kritérií nebyly do analyzovaného souboru zařazeny. U žádného z nich nebyl racionální důvod k takovéto medikaci patrný; vždy šlo o kontrolované astma, které navíc bylo na počátku léčby převážně intermitentní.
Nevhodný inhalátor, chybná technika inhalací, samovolné vysazování nebo velká nepravidelnost léčby byly zjištěny u 118 dětí ze všech 372 primárně vyšetřených (31,6 %).
Kontrola vlhkosti vzduchu vlhkoměrem a podle výsledku jeho případná úprava jako součást léčby respiračního onemocnění byla zřejmě lékařem doporučena pouze u jednoho z 221 dětí (0,04 %). (Obr. 6).

	POZITIVNÍ NÁLEZY – POČET	POČET VYŠETŘENÝCH	PODÍL VYŠETŘENÝCH S POZITIVNÍMI NÁLEZY
Nesprávná volba inhalátoru nebo chybná technika inhalací	118	372	31,60%
Úprava vlhkosti vzduchu v bytě jako součást léčby	1	221	0,45%
Redukce kontaktu s roztočovými alergeny lege artis	0	221	0%

(Obr. 6) Volba inhalátoru a technika inhalací. Úprava domácího prostředí.

Opatření proti plísním. Při častém výskytu bytových plísní nebyla obvykle zohledněna plesnivějící bytová jádra panelových domů či plísně vznikající v důsledku utěsnění bytů plastovými okny a tepelnými polystyrenovými izolacemi. U přízemních a suterénních vlhkých bytů nebylo doporučováno použití účinných odvlhčovačů. Jak často byla protiplísňová opatření řádně ordinována, nebylo možné přesněji stanovit.

Eliminace roztočů. U často zjišťované roztočové alergie nebyla řádně provedena redukce alergenů u žádného pacienta. Rodiče obvykle snahu problém řešit jevili, nebyli však o tomto vůbec lékařem informováni anebo informace byly vzdáleny platným doporučením. (Obr. 6).

DISKUZE

Nálezy, hodnocení a GINA

Co bylo vlastně zjištěno. Z 221 dětí s kontrolní antiastmatickou léčbou u jedné třetiny o astma vůbec nešlo. Minimálně polovina dětí ze skupiny „astma suspektní", která utvářela druhou třetinu souboru, astma také neměla. Poslední třetina souboru měla diagnózu ashtma bronchiale potvrzenu. Pokud by se i skupina „astma suspektní" považovala za astma prokázané a přičetla k astmatikům, byla by kontrolní léčba vhodná celkem u 1/3 dětí z celého souboru. U zbylých dvou třetin nebyla indikace jednoznačně správná.

Kombinovaná léčba dosti převažovala nad monoterapií, přestože většina dětí měla astma intermitentní nebo asymptomatické déle než 1 rok. Stejné rozložení tíže astmatu platilo i pro děti s trojkombinací kontrolních léků, těžké astma neměl nikdo. Volba mezi monoterapií IKS a kombinací s LABA odpovídala kritériím GINA u 1/10 dětí, kombinace IKS + LABA byla indikovaná u 2 dětí ze 128. 9/10 dětí mělo monoterapii IKS předávkovanou, zatímco 1/ 100 měla kortikosteroid poddávkovaný. (Obr. 2–4). Nezávisle na skutečné diagnóze – 1/3 dětí s předepisovanou léčbou léčena de facto nebyla pro nevhodný inhalátor, techniku inhalací či compliance. Děti z této podskupiny však splňovaly indikační kritéria kontrolní léčby jen zcela výjimečně.

Způsob hodnocení průzkumu. Výsledky analýzy naznačují, že se převažující část lékařů při indikacích a dávkování kontrolní léčby neřídí žádnými doporučenými postupy. Pro individuální přístup k pacientovi a pestrobarevnost obrazu astmatu však samozřejmě vždy nelze v běžné ambulanci očekávat rigidní dodržování konsenzů. Z tohoto důvodu byly za nesprávné považovány jen takové stavy, které byly s „akademickým" konsenzem GINA v zásadním rozporu – s přihlédnutím k podmínkám praxe. Kritéria hodnocení diagnostiky, indikací a dávkování IKS byla proto méně striktní, než by odpovídalo GINA, a to v tom smyslu, že určité nadléčování bylo ještě akceptováno jako přijatelné (viz soubor a metoda).

Přemrštěná farmakoterapie dětského astmatu. Všeobecná tendence k přeléčování astmatu a k jeho falešně pozitivní diagnostice je u nás natolik výrazná, že ji pouze liberálním výkladem konsenzů zdůvodnit nelze. Vývoj léčby dětského astmatu v ČR nevedl jen k vysokému předávkovávání IKS. V rozporu se všemi významnými konsenzy se stále častěji doporučuje neindikovaná kombinovaná léčba IKS + LABA. Stejná situace je u nás dokonce i u dětí ve věku do 5 let. Přitom bylo vždy v konsenzu GINA i dalších dokumentech uvedeno doporučení jako v posledním konsenzu GINA pro děti: „…u dětí ve věku 5 let a méně nebyl účinek léčby LABA nebo LABA + IKS dostatečně prostudován. Formoterol se salmeterolem sice jevily dlouhotrvající bronchodilatační a bronchoprotektivní účinek, ale nejsou publikovány randomizované, placebem kontrolované studie. Proto v této věkové skupině nemohou být LABA doporučovány" (2). Na přemrštěnou farmakoterapii astmatu však zřejmě nemají všeobecně uznávané doporučené postupy v ČR žádný vliv. Proto vzniká dojem, že naši lékaři nejsou o správnosti vývoje světové dětské astmatologie přesvědčeni a s doporučeními GINA nesouhlasí ani v základních principech.

Myslí to GINA vážně? Dokument GINA je, přes určitá slabší a diskutabilní místa, alergologickou i pneumologickou společností ČLS JEP jednoznačně uznáván. Ostatní klíčová, mezinárodní i národní doporučení k léčbě astmatu (britský, americký, australský či japonský, ICON, Practall) jsou s GINA ve svých principech a většinou i podrobnostech ve shodě. Jsou stvrzena mnoha diskuzemi výzkumníků i praktiků na nesčetných konferencích v mnoha zemích světa. Přes četné aktualizace se tato doporučení za 20 let ve svých principech nezměnila. Můžeme je tedy pova-

žovat za ustálená, ověřená časem i praxí a při schválení našimi i cizími odbornými společnostmi za rámcově závazná. Bylo by sotva správné se domnívat, že existuje lepší racionální postup, anebo že to autoři uvedených konsenzů, často nejvýznamnější zástupci svých oborů ve světě, nemyslí se svými doporučeními vážně.

Diagnostika a léčba astmatu inhalačními kortikosteroidy

Diagnostika astmatu. 31 % dětí s kontrolní léčbou astmatu jednoznačně nemělo známky průduškového astmatu ani suspekce na toto onemocnění. Lze odhadovat, že počet mylných diagnóz astmatu byl ve skutečnosti asi 2 x vyšší. Potíže a nejistota při jeho vylučování jsou však u dětí takového rázu, že vedly spíše k závěru astma suspektní a výsledné číslo mylných diagnóz tak v analýze klamně a podstatně snížily. V případech nejasných respiračních symptomů je terapeutický test IKS v rámci diferenciální diagnostiky často vhodný. Měl by však být hodnocen kriticky a mít limitovanou dobu trvání. K nesprávným diagnózám astmatu docházelo nejčastěji v případech, kdy šlo o jiné příčiny opakovaného kašle. Jeho nejčastějším důvodem byly virové infekce při pobytu v dětském kolektivu, které jsou zde zcela běžné i u jinak zdravých dětí. Jindy byl kašel způsobený chronickou či recidivující rýmou, rhinosinusitis nebo zřejmě i přesušeným vzduchem. Častějším diagnostickým problémem u předškolních dětí může být nověji poznané onemocnění – protrahovaná bakteriální bronchitis (14). Nízká fyzická zdatnost dítěte nebo přehnané nároky na jeho sportovní výkonnost někdy mylně imponovaly jako námahou indukované astma. Tyto dvě diagnózy je často vhodné verifikovat bronchokonstrikčním testem volným během. 2 x šlo o nepoznané srdeční onemocnění, kdy sonografické vyšetření zvrátilo diagnózu. Zcela běžnou příčinou chybné diagnózy astmatu byla i další vyšetření. Jde zejména o nesprávně provedenou spirometrii. Častá byla falešně pozitivní hodnota pozdě zpracovaného sérového ECP stejně jako zohlednění výsledků málo specifického FENO.

Preskripce a indikace IKS v souboru. Výsledná devítinásobná preskripce IKS oproti preskripci, která by odpovídala doporučeným pravidlům a v kontrastu s opomíjením nelékových opatření zásadního významu svědčí o převažující orientaci našich lékařů na přemrštěnou farmakoterapii. K nežádoucímu poddávkování nebo neindikování vhodných léků prakticky nedocházelo. Výjimkou bylo zátěží indukované astma (EIA), kde kontrolní léčba nebyla vícekráte ani pokusně ordinována, i když mohla zlepšit kontrolu onemocnění i kvalitu života. Samotná bronchodilatancia mají u EIA menších dětí malý význam. Zátěž zde nelze plánovat a kontinuální bronchodilatační léčba bývá tím nejhorším řešením. U vyšetřených dětí bylo však pravidelné podávání $ß_2$ agonistů opakovaně ordinováno, zejména pediatry. Léčba IKS mohla být u dětí častěji zavedena i po těžších, byť izolovaných exacerbacích.

Dávkování IKS podle konsenzů. Všechny významné konsenzy o astmatu včetně GINA vždy doporučovaly vést kontrolní léčbu inhalačními kortikosteroidy v nejnižším účinném dávkování, které u převážné většiny dětí odpovídá nízkým dávkám. Nízkými dávkami je jednoznačně doporučeno léčbu u většiny dětí také zahajovat.

Dlouhodobý trend vývoje doporučované léčby IKS vede k postupnému snižování hodnot vymezujících nízké dávkování. U beklometasonu (BDP) byly dříve za nízké považovány dávky do 400 (- 500) µg/den; v minulém desetiletí byly sníženy na 100 - 200 µg denně. Stejná dávka byla stanovena i pro budesonid (BUD) a propionát flutikasonu (FP). Dětem do 5 let života doporučuje GINA od roku 2009 jako nízké denní dávky BDP či FP již jen 100 µg/24 hodin (3). Dnes jsou však celosvětovým konsenzem ICON za nízké považovány dávky BDP, BUD či FP již jen ve výši **100 µg denně pro všechny děti do 12 let života** (obr. 7). V současnosti by tedy bylo aktuálnější srovnání léčby s recentním dokumentem ICON (10), které by muselo zákonitě skončit ještě hůře než srovnání s GINA.

	NÍZKÁ DÁVKA	STŘEDNÍ DÁVKA
Beclomethasonum	100 ug / 24 hod.	200 ug / 24 hod.
Fluticasoni propionas	100 ug / 24 hod.	200 ug / 24 hod.
Budesonidum	100 ug / 24 hod.	200 ug / 24 hod.

(Obr. 7) Dávkování IKS u dětí do 12 let podle ICON 2012 (10).

Účinky vysokých dávek IKS se vyvozují z křivek závislosti dávka – účinek. Od nízkého dávkování léčebné účinky stoupají s rostoucí dávkou již jen minimálně, zatímco právě zde přibývají systémové nežádoucí strmě. Takovéto rozhraní bylo např. pro FP-MDI stanoveno u dávek 88 - 176 µg/24 hod. (12). Podle ICON jsou v případě BDP, BUD a FP vysoké dávky dány již hodnotou 400 µg denně a střední 200 ug/den. V dětství se problém dávek IKS vyhraňuje a vedlejší účinky mohou nastat dříve a být větší než u dospělých (7). Tento jev graduje u lehkých forem astmatu a sprejové formy IKS.

Přeléčování IKS často vychází z mylné představy, „že jejich nežádoucí účinky jsou v praxi zcela zanedbatelné, a proto je zbytečné titrovat nejnižší účinné dávky". Systémové účinky IKS však často nebývají zpočátku léčby na první pohled patrné, jejich klinické projevy mohou nastat až po letech či desetiletích léčby. Navíc, spokojenost astmatiků s léčbou a tím i úspěch lékaře u pacienta bývají často tak výrazné, že nikdo nemá zájem dávky snižovat, posílen „argumenty" typu „větší dávka, lepší účinek".

Systémové účinky IKS. Trvalá porucha růstu byla studií CAMPCS2 prokázána u dětí léčených Pulmicortem 2 x 200 µg. Při individuální variabilitě v průměru malé, ale trvalé poruchy růstu je nutné vedle dětí bez růstového zpomalení současně předpokládat také jedince s poruchami růstu většího stupně. Vysoce signifikantní zpomalení růstu, přetrvávající ještě 3 roky po začátku léčby Pulmicortem 1x 200 µg denně ve firemní studii START, nebylo při dalším hodnocení souboru hodnoceno! Exaktní studie PEAK svědčí pro poruchy růstu u šestiletých dětí, které užívaly 2 x 88 µg flutikasonu denně od 2 do 4 let života (5).

Nadledvinky, osteoporóza. Po četných zprávách o riziku těžké adrenální insuficience, nevratné osteoporózy a dalších nežádoucích účincích IKS se bezdůvodné předávkovávání IKS nemůže jevit jinak než jako riskantní (7). V rámci analýzy nebylo zjišťováno, u kolika dětí s předávkovanými IKS nebyla hodnocena růstová rychlost, kostní densita, funkce nadledvinek či psychika. Z retrospekce je však zřejmé, že tato vyšetření prováděna nebyla. Je známo, že po dlouhodobé bagatelizaci systémových účinků IKS se tato vyšetření u nás velmi podceňují.

Přirozený průběh astmatu a IKS. Zatímco tělesný růst byl např. ve studii PEAK u dětí s flutikasonem dlouhodobě zpomalen, k positivnímu ovlivnění přirozeného vývoje astmatu nedošlo (5). Také studie CAMP neprokázala ovlivnitelnost přirozeného vývoje astmatu (tedy progrese nemoci a vývoje funkce plic) ani vysokým dávkováním budesonidu Turbhaller 2 x 200 µg denně (13). Tyto údaje pochází z komerčně nezávislých a precizně provedených studií Asthma Research Group pod kontrolou amerického státního institutu NHLBI.

Kombinovaná léčba v ČR

Kombinovaná léčba IKS + LABA náleží dětem ve věku 5-12 let pouze v nečetných případech definovaných dokumenty GINA (důkaz A), zatímco do 5 let života není a nikdy nebyla žádným významným dokumentem doporučena. Užívání kombinace IKS + LABA do 5 let života, přestože je v ČR běžné, je v tomto věku v rozporu s doporučenými postupy. Převážná většina správně diagnostikovaných a léčených dětských astmatiků výborně reaguje na nízké, případně střední dávky samotných IKS. Svědčí o tom studie i každodenní praxe. Skutečnost, že v analyzovaném souboru bylo více dětí léčeno kombinovanou léčbou než monoterapií je také v zásadním rozporu s frekvencí indikovaných stavů u dětí starších 5 let. Navíc, další sledování preskripce po ukončení analýzy vede k důvodnému názoru, že podíl dětských astmatiků léčených kombinovanou léčbou od doby studie stále strměji narůstá, některá pracoviště v současnosti monoterapii již téměř nedoporučují. Ani ústup ze zavedené kombinované léčby se po dosažení kontroly nemoci u nás obvykle nerealizuje. O extrémním nadužívání kombinací IKS s LABA svědčí také skutečnost, že jejich indikace byla lege artis pouze u dvou ze 128 takto léčených pacientů (obr. 2,3).

Doporučení FDA. Na riziko léčby IKS + LABA pro celou, ale obzvláště dětskou populaci bylo opakovaně upozorňováno FDA, americkou státní institucí pro kontrolu léčiv celosvětového významu. Její meta-analýzou studií, zahrnujících přibližně 10 000 dětí, bylo vypočteno navýšení rizika těžkých komplikací astmatu u dětských astmatiků s LABA. Riziko bylo 5,5 x větší pro věk 12 – 17 let (OR = 5,57 CI 0,21 – 10,92) oproti dětem bez LABA, **pro děti od 4 do 11 let bylo riziko dokonce 15 x větší** (OR = 14,83 CI 3,24 – 26,43) (6). Zpráva FDA dále uvádí, že není známo, zda současná aplikace IKS s LABA riziko těžkých komplikací snižuje nebo nikoli. Z uvedených důvodů FDA doporučuje co nejrychlejší ústup z nezbytně indikované kombinované léčby IKS + LABA po dosažení kontroly astmatu.

Časté porušování doporučeného dávkování i dávkovacího schématu u IKS + LABA, a to běžně i tam, kde kombinovaná léčba indikována není, komentář nevyžaduje.

Dávkovací schéma kombinované léčby. Aplikace IKS + LABA odpovídala základnímu vzorci podávání 2 x denně u čtvrtiny dětí. Často zjišťovaná pravidelná *preventivní* aplikace 3 x denně je v rozporu s SPC i s vlastnostmi salmeterolu a formoterolu, neexistují ani takové studie. Může zvyšovat obavu z desensitisace β2 receptorů. Dětem nedoporučená kombinace flutikason – salmeterol ve schématu 1x denně může také vést pro kratší rezidenční čas flutikasonu v plicích k úvahám o nevyváženosti protizánětlivého a bronchodilatačního účinku s maskováním zánětu. Ocitáme se tak na půli cesty k zavržené léčbě samotnými LABA a u neopodstatněného experimentu s neprověřeným způsobem terapie. Aplikaci kombinace budesonid – formoterol 1 x denně SPC u dětí zvlášť nevylučuje, je možné se zde spíše spoléhat na prodlouženou dobu působení budesonidu v plicích. Ale ani tento způsob léčby není u dětí podložen studiemi. *Současnou udržovací a úlevovou léčbu fixní* kombinací IKS + LABA dětem a adolescentům do 18 let SPC výslovně nedoporučuje. IKS + LABA jako *výlučně úlevová, jednorázová* medikace (namísto SABA) byla vyšetřovaným dětem opakovaně doporučována, přestože se nalézá zcela mimo dohodnuté, navržené nebo zvažované způsoby léčby a není o ní nic známo.

Tzv. totální kontrola astmatu. Přeléčování astmatu může být podporováno dřívějšími požadavky na tzv. totální kontrolu astmatu. Toto bezstarostné navyšování léčby s vidinou úplného vymizení jakýchkoli symptomů nebylo nikdy oficiálně schváleno, ale u nás po epizodě razantní firemní propagace ani dementováno. Uvedený lákavý cíl, ale současně farmakoterapeutický maximalismus, byl vždy v rozporu s principy GINA i racionální léčbou. Nezohledňuje limitované i nežádoucí účinky farmak. Sám název až příliš připomíná jazyk marketingu. Není však třeba upozorňovat, že se přesto totální kontrola u nás ujala a zřejmě také souvisí i se současnou

extrémní spotřebou kontrolních antiastmatik. I zde přenašení postupů vypracovaných pro dospělé na děti je v rozporu s doporučeným pojetím léčby dětského astmatu.

Další problémy v léčbě

Technika aplikací, adherence k léčbě. Nevhodný inhalační systém byl nejčastěji zjištěn u dětí, které nebyly pohybovou koordinací zralé pro jeho užívání nebo nejevily dostatečnou psychickou koncentraci. Šlo zejména o preskripci sprejových forem pMDI bez inhalačního nástavce. U systémů Turbuhaller a Discus nebyl navíc splňován požadavek dostatečné nádechové rychlosti.
Nápadně časté bylo podávání Budiairu bez ohledu na bezprostřední navození kašle při inhalaci, který brání plicní depozici léku. Stejný dopad má i pláč při aplikaci, který plicní depozici většinou natolik znemožňuje, že je až do zlepšení reakce dítěte vhodnější hledat ještě jiný způsob léčby. Nesprávné bylo také inhalování vleže, které znemožňuje vertikální polohu nádobky s lékem při aplikaci. Běžnou chybou bylo i inhalování léků dětmi bez přítomnosti rodičů.
Také výrazně nepravidelná aplikace léků nebo jejich neužívání byly častým zjištěním. To však paradoxně a ve většině případů nebylo pacientům na závadu, ale spíše ku prospěchu. Vysvětlením je skutečnost, že právě tyto děti obvykle nesplňovaly indikační kritéria a ani bez předepisované léčby neměly žádné projevy astmatu.
Úprava domácího prostředí. Dávky léků často narůstají v případech, kdy se neodstraní příčiny či spouštěče astmatu. Některé z nich, například *roztočové alergeny, mají důležitý význam i ve vývoji ireverzibilních plicních změn,* které nejsou farmaky léčitelné. Je proto téměř šokujícím zjištěním, že ve sledovaném souboru nebyl racionální postup k odstranění roztočových alergenů doporučen žádným lékařem ani u jediného alergika. Snad by tomu v kategorii dětí, kde účinnost prokázána byla, neměly bránit ani některé záporné, byť nedostatečně doložené postoje z pneumologie dospělých.
Vlhkosti vzduchu v obývaných místnostech také nebyla věnována pozornost. Nosní obstrukce z přesušeného vzduchu byla vícekrát a s malými úspěchy „léčena" farmaky, přestože mohla stačit úprava vlhkosti. Vysoká vlhkost domácího prostředí zase často zbytečně podporuje růst plísní a roztočů. Přestože je dobře známo, že astma při alergii na roztoče a plísně je spojeno s větším rizikem jeho těžké formy, lékaři často upřednostňují plísňové a roztočové vakcíny k SIT s nedostatečně prokázanou účinností před odstraněním alergenů z bytu, které by měly specifickou alergenovou imunoterapii v každém případě předcházet. Edukace se mohla týkat i vlhkost zvyšujících plastových oken, zateplování a dnešních technických možností odvlhčování.
Před navýšením stupně kontrolní terapie je naprosto nezbytné prověřit sedm otázek: vhodnost inhalačního systému pro daného pacienta, techniku vlastního provádění inhalací, adherenci pacienta k léčbě, úpravu životního prostředí, eliminaci spouštěčů, přítomnost komorbidit a možnost jiné diagnózy než astma (obr. 8).
Pokud se výše uvedená revize léčby provádí odpovědně, a to i u dětí s kontrolovaným astmatem, nelze nedospět k závěru, že **převážná většina případů dětského astmatu výborně odpovídá na dávku 100 µg IKS denně.** Výsledky analýzy však upozorňují, že se odstraňování příčin rozvoje onemocnění obvykle „nahrazuje" zvýšenými dávkami léků, které bývají běžně navyšovány i „preventivně". U nás běžný farmakoterapeutický extremismus může souviset s narušenými postoji ke způsobům péče o zdraví, které podněcujeme již u nejmladší generace.

Srovnání s informacemi z jiných zdrojů

Astmatici v dětské léčebně Cvikov. Zjištěné výsledky o nadužívání LABA jsou v souladu s rozborem medikace astmatiků, přijatých do dětské léčebny ve Cvikově. V období 2008–2009 tam mělo zavedenu kombinaci IKS + LABA 22 % astmatiků **ve věku 1–5 let** (11). Sotva lze předpoklá-

	SEDM OTÁZEK PŘED NAVÝŠENÍM KONTROLNÍ MEDIKACE
1.	Vhodnost inhalačního systému pro daného pacieta ?
2.	Technika provádění inhalací ?
3.	Adherence pacienta k léčbě ?
4.	Úpravy životního prostředí ?
5.	Eliminace spouštěčů ?
6.	Přítomnost komorbidit ?
7.	Možnost jiné diagnózy než astma ?

(Obr. 8) Sedm otázek před navýšením dávek nebo preparátů kontrolní medikace.

dat, že by takový počet dětí mohl mít astma nezvladatelné doporučenými způsoby léčby, které by si snad mohlo vynutit i uvedenou terapii, vybočující z dohodnutých postupů.

Děti na Mořském koníku. Neindikovaná a často současně vysoce dávkovaná kontrolní léčba u poloviny dětí s dlouhodobě asymptomatickým nebo intermitentním astmatem vyplynuly také z dřívějších rozborů preskripce na přímořském léčebném pobytu dětských astmatiků (8).

Prodeje IKS v ČR podle statistiky. Přehled prodejů IKS za rok 2010 poskytuje při jiném úhlu pohledu stejné informace jako předložená analýza. Celorepubliková spotřeba flutikasonu a beklometasonu s 50 µg léku v 1 dávce a budesonidu po 100 µg byla extrémně nízká, přestože takto dávkovanými baleními má začínat i pokračovat léčba převážné většiny dětí do 5 let a při léčbě nejnižšími účinnými dávkami i podstatná část starších dětí. Na obr. 9. je podle dat IMS podíl prodaných IKS s nízkým dávkováním vyjádřen v kusech a procentech z celkového počtu 1,738 408 milionů prodaných balení IKS za rok. V případě beklometasonu 50 µg je to 0,45 %, u flutikasonu 50 µg je to jen 1,13 % a budesonidu 100 µg 0,38 % (obr. 9). Preparáty, které mohou zajistit nízké dávkování IKS do 100 µg denně, tedy v souhrnu obnášely pouhé 1,96 % z celkového počtu prodaných balení IKS.

Prodeje nízkodávkovaných IKS v lékárnách. Návštěvy lékáren v různých místech ČR vedly k závěru shodnému se statistikou prodejů. Balení s nejnižší dávkou IKS nebývají obvykle vůbec na skladě při pochopitelném zdůvodnění skutečností, že nejsou předepisovány.

V současnosti nejsou v Čechách patrny žádné náznaky změny preskripce ani přes další snížení doporučeného dávkování IKS pro děti, zdůrazněné v zásadním dokumentu ICON. O této změně se však, například a bohužel, nezmiňují ani autoři souhrnných informací v článku „Nejnovější pohled na léčbu dětského astmatu - od Practall k ICON“ (1). Stejně tak neměla patřičnou publicitu zlomová předchozí informace GINA o nízkém dávkování FP a BDP u dětí do 5 let ve výši 100 ug denně (3). Jsou vůbec naši lékaři o vývoji doporučené léčby astmatu dostatečně informováni? (9).

	POČET KUSŮ	POČET PROCENT
Počet prodaných balení IKS	1 738 408	100%
Z celkového počtu prodejů:		
Beclomethasoni diprop. 50 µg	7 843	0,45%
Fluticasoni prop. 50 µg	19 705	1,13%
Budesonidum 100 µg	6 624	0,38%
Celkem IKS k dosažení dávky 100 µg/24 hodin	34 172	1,96%

(Obr. 9) Prodeje některých inhalačních kortikosteroidů za rok 2010 v ČR.

Závěr

1. Přemrštěná preskripce antiastmatik v ČR kontrastuje s opomíjením úprav domácího prostředí.
2. Dosažené úspěchy v léčbě dětského astmatu by nastaly i používáním nižšího dávkování IKS.
3. Navýšení nízkých dávek IKS jejich léčebnou účinnost většinou nezvyšuje, nežádoucí však ano.
4. Ve strategii léčby astmatu zvítězilo zahájení nízkou dávkou IKS, v české praxi je tomu naopak.
5. Po zahájení terapie zvýšenou dávkou IKS často nebývá její redukce uskutečněna.
6. Prevence nebo léčba trvalé plicní poruchy pomocí IKS nebyla nikdy prokázána.
7. Bylo opakovaně zjištěno, že aplikace IKS neovlivňuje u dětí přirozený vývoj astmatu. Tato léčba již není pojmenována jako preventivní ale kontrolní. Jejím cílem je kontrola potíží.
8. Devítinásobná preskripce IKS a šedesátičtyřnásobné indikace IKS + LABA ve srovnání s postupy lege artis by se měly stát předmětem hlubokých analýz v odborných společnostech.
9. Dlouhodobé deformování dětské astmatologie bylo a je pro vysokou úroveň pediatrie v ČR zbytečné a nemělo by být napravováno jenom prázdnými proklamacemi.
10. Edukace lékařů by měla být oddělena od farmaceutického marketingu.

Doslov

Výsledky předloženého rozboru léčby dětského astmatu jsou alarmující. Co je jejich příčinou? Svévolné postupy lékařů v terénu? Výuka a doškolování alergologů? Chybné konsenzy světových autorů? Zcestné příklady našich některých autorit? Výsledek tlaků trhu s léky? Sprostá poplatnost firmám? Nesprávné přenášení informací ze světa do našeho prostředí? Přemrštěná kritičnost autora analýzy? Neslučivost „specifických“ českých podmínek a tím i našich postupů s GINA? Všeobecné nedorozumnění? Nebo platí více možností současně?

Literatura:

1. Beránková K., Hoňková L., Pohunek P. Nejnovější pohled na diagnostiku a léčbu průduškového astmatu v dětském věku – od Practall k ICON (Alergie Supplementum 2012; 10 (1): 26–31.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
3. Global Strategy for the diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Under5_2009CorxAug11.pdf
4. Guilbert TW, Morgan JW, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with reccurent wheezing at high risk for the development of childhood astma. J Allergy Clin Immunol 2004; 114, 1282 – 1287.
5. Guilbert TW., Mauger DT., Allen DB et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticason. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 956-63.
6. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm
7. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část I. Inhalační kortikosteroidy a kůra nadledvin. Alergie 2006; 4: 299–310.
8. Novák J. Astma, inhalační kortikosteroidy a jejich některé nežádoucí účinky. Respirace 2001; 7, 14–17.
9. Novák J. Dopis redakci. Alergie 2012; 10 (4) 300.
10. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Position paper. Allergy 2012; DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x. (Allergy 2012; 67 (8):976–97).
11. Schneeberger D, Jirkovský T, Ryšavá I. Změny v medikaci dětských astmatiků přijíždějících do respirační léčebny v letech 1993–1994 a 2008–2009. Alergie 2011; 9 (1), 19–22.
12. Szefler SJ, Martin RJ et al. For Asthma Clinical Research Network of the NHLBI. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol, 2002; 109, 410–418.
13. The Childhood Asthma Management Program Research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. New Engl J Med. 2000; 343: 1054-1061.
14. Craven Vanessa, Everard M. L. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. Arch Dis Child 2013, 98: 72–76.

Je prevence astmatu cetirizinem nebo levocetirizinem reálná?

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie
při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Je prevence astmatu cetirizinem nebo levocetirizinem reálná?

Jiří Novák, ambulance alergologie a klinické imunologie při ÚVN, Praha; novakjjj@gmail.com

Souhrn:
ETAC a EPAAC jsou rozsáhlé, dvojitě zaslepené multicentrické studie zaměřené na sekundární prevenci astmatu. Neprokázaly příznivý účinek užívání cetirizinu či levocetirizinu na vznik nebo oddálení vývoje astmatu u dětí s atopickým ekzémem a rodinnou alergickou zátěží. Nebyl zjištěn ani jejich vliv na aktivitu astmatu, dávky antiastmatik nebo na tíži atopického ekzému. Protože však vidina prevence astmatu zřejmě významně přispívá k tomu, že jsou dětem v ČR neindikovaně předepisovány každoročně milióny dávek cetirizinu a levocetirizinu, je nutné pediatry, alergology, dermatology i laiky v tomto směru informovat a dementovat dřívější nesprávné závěry o jejich preventivní účinnosti.
Klíčová slova: astma, prevence, cetirizin, antihistaminika, ETAC, EPAAC.

Úvod

Klinická manifestace atopické dispozice začíná často již v nejútlejším věku atopickým ekzémem, následně se může rozvinout průduškové astma. Zabránit tomuto vývoji je jedním z cílů sekundární prevence. Z farmak byly v tomto směru prověřovány účinky antihistaminik (1). Byl sledován účinek ketotifenu (např. Ketof), zvažovaný spíše v USA a Japonsku. Studie s desloratadinem (např. Aerius) se týkaly více prevence terciární, u sekundární nebyly dokončeny.
Rozsáhlé studie ETAC a EPAAC neprokázaly preventivní účinek cetirizinu a levocetirizinu, tato farmaka proto nejsou k předcházení astmatu indikována (2). Přesto jejich zdeformovaný výklad ve prospěch takovéto prevence výrazně ovlivnil a dosud silně ovlivňuje preskripci našich alergologů a pediatrů. Proto se v ČR k sekundární prevenci astmatu cetirizin a levocetirizin běžně a nesprávně doporučují; cetirizin jako originální Zyrtec s generiky např. Alerid, Zodac, levocetirizin jako originální Xyzal, generika např. Cezera, Volnostin, Zenaro. Ze stejně problematických důvodů se tyto sloučeniny i při indikované medikaci často upřednostňují před antihistaminiky s lepšími vlastnostmi.

STUDIE ETAC

ETAC (**E**arly **T**reatment of the **A**topic **C**hild) je název mezinárodní, multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studie, která probíhala v letech 1994–2000. Byla organizována i sponzorována firmou UCB Pharma (nyní UCB s.r.o.), výrobcem cetirizinu pod názvem Zyrtec a levocetirizinu jako Xyzal. ***Hlavním cílem*** ETAC bylo zhodnocení pokusu o sekundární prevenci astmatu cetirizinem u dětí s atopickým ekzémem a výskytem alergického onemocnění u rodičů nebo sourozenců. Bylo zařazeno 795 dětí ve věku 1–2 roky, které tvořily ITT populaci (**I**ntention -**T**o-**T**reat = populaci vhodnou k léčbě). V aktivní ITT skupině byl cetirizin podáván 398 dětem po dobu 18 měsíců od zařazení, v kontrolní dostávalo 397 dětí placebo (3, 4). Po tomto období byly děti sledovány dalších 18 měsíců (3). Je však málo známo, že zhodnocení bylo provedeno ještě i za další 2 roky, tedy celkem za 5 let od zahájení (5). Studie měla také ***vedlejší cíl a přídatné cíle*** (3). Navíc byly analyzovány ***dodatečné cíle*** pro podskupiny senzibilizovaných.
Za klinicky významné snížení výskytu astmatu byl stanoven pokles počtu astmatiků s cetirizinem oproti kontrolám již o 30 % nebo více. Podle předchozích studií mělo jít přibližně o pokles výskytu astmatu ze 40 % u kontrol na 28 % ve skupině s cetirizinem.
Statistické hodnocení zahrnovalo vedle testu Mann-Whitney, test Breslow –Day, Kaplan-Meierovy grafy a multivariantní analýzu podle Coxe (3).

VÝSLEDKY ETAC NEPROKÁZALY PREVENCI CETIRIZINEM

Výsledky ETAC za 36 měsíců od začátku studie zhodnotil její hlavní autor John Warner (3).

A. HLAVNÍ CÍL STUDIE – VLIV CETIRIZINU NA VZNIK ASTMATU

1. Kumulativní incidence astmatu. Mezi skupinami s cetirizinem a placebem nebyl zjištěn statisticky ani klinicky významný rozdíl ve výskytu astmatu u ITT populace. *Kumulativní incidence astmatu za 3 roky studie byla nesignifikantně vyšší ve skupině s cetirizinem* s 52 % případů oproti placebové skupině s 50,4 % případů (p = 0,707).

2. Křivky výskytu astmatu v závislosti na věku byly vyneseny jako spojnice kumulativních incedencí v průběhu času od začátku do konce studie. Prakticky se překrývaly (obr. 1), vyjadřovaly téměř stejné riziko astmatu u skupiny kontrolní a aktivní v průběhu celých 3 let. *V posledních deseti měsících křivka prevalence astmatu v léčené skupině dokonce mírně převyšovala placebovou.*

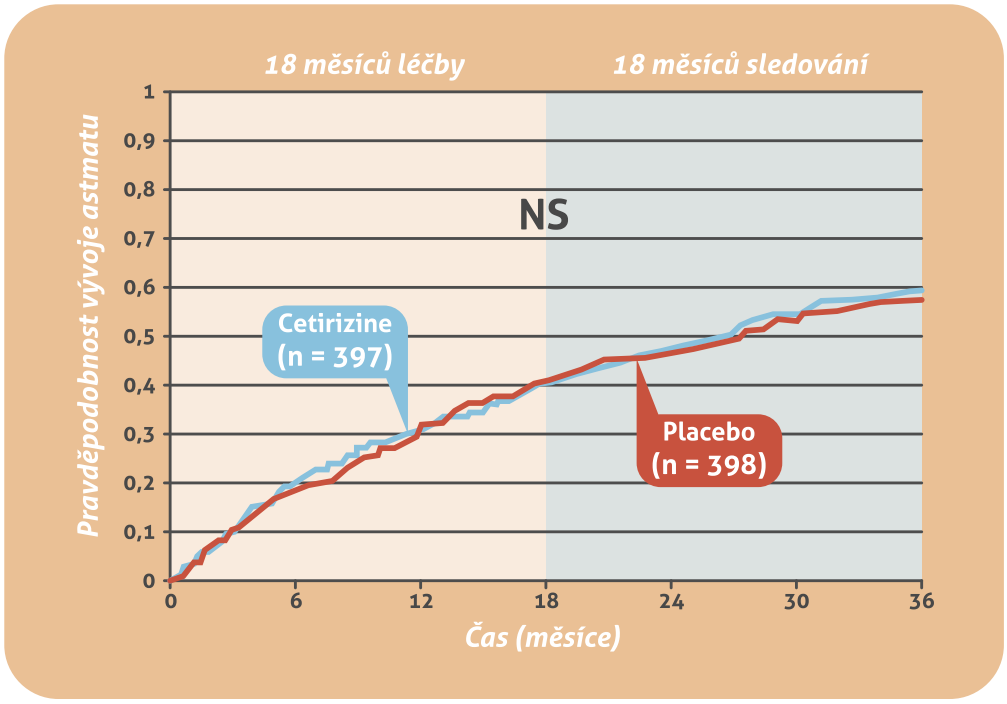
3. Medián doby uplynulé od zařazení do studie po začátek astmatu byl u placebové skupiny 27,1 měsíců, *u aktivní skupiny s cetirizinem se astma rozvinulo dokonce nesignifikantně dříve,* s mediánem za 26,5 měsíců.

B. VEDLEJŠÍ CÍL STUDIE – CETIRIZIN A TÍŽE ATOPICKÉHO EKZÉMU

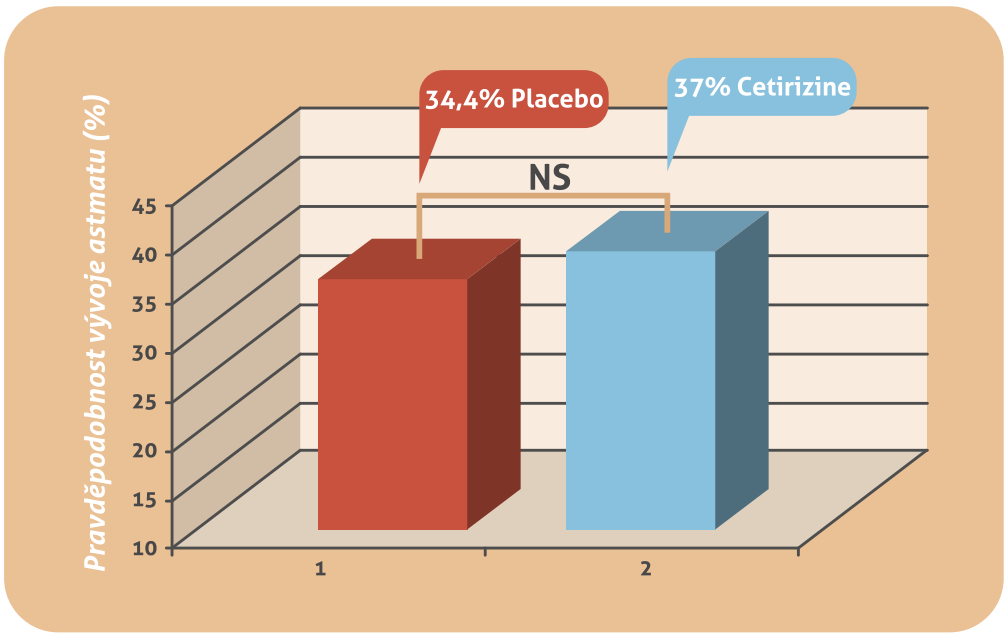
Podávání cetirizinu nesnížilo tíži atopického ekzému. Hodnocení bylo provedeno na základě mezinárodně uznávané klasifikace SCORAD.

C. PŘÍDATNÉ CÍLE STUDIE

1) Aktivní astma, rozvinuté v posledním roce studie, bylo častější u dětí s cetirizinem. V ITT populaci bylo zaznamenáno *u 34,4 % dětí placebové skupiny ve srovnání s 37 % dětí ze skupiny léčené cetirizinem.* Nález odpovídá křivkám výskytu astmatu (viz hlavní cíl, obr. 1). Rozdíl nedosáhl statistické významnosti (obr. 2).



(Obr. 1) Hlavní cíl studie ETAC – pravděpodobnost vývoje astmatu u skupiny s cetirizinem (CTZ, modře) a placebem (PLA, červeně) v průběhu prvních 36 měsíců od zahájení léčby. V tomto období bylo astma zjištěno u 52 % u dětí s cetirizinem a u 50,4 % kontrol s placebem. Rozdíly nebyly statisticky signifikantní. (Warner JO. JACI 2001; 108: 929–37).



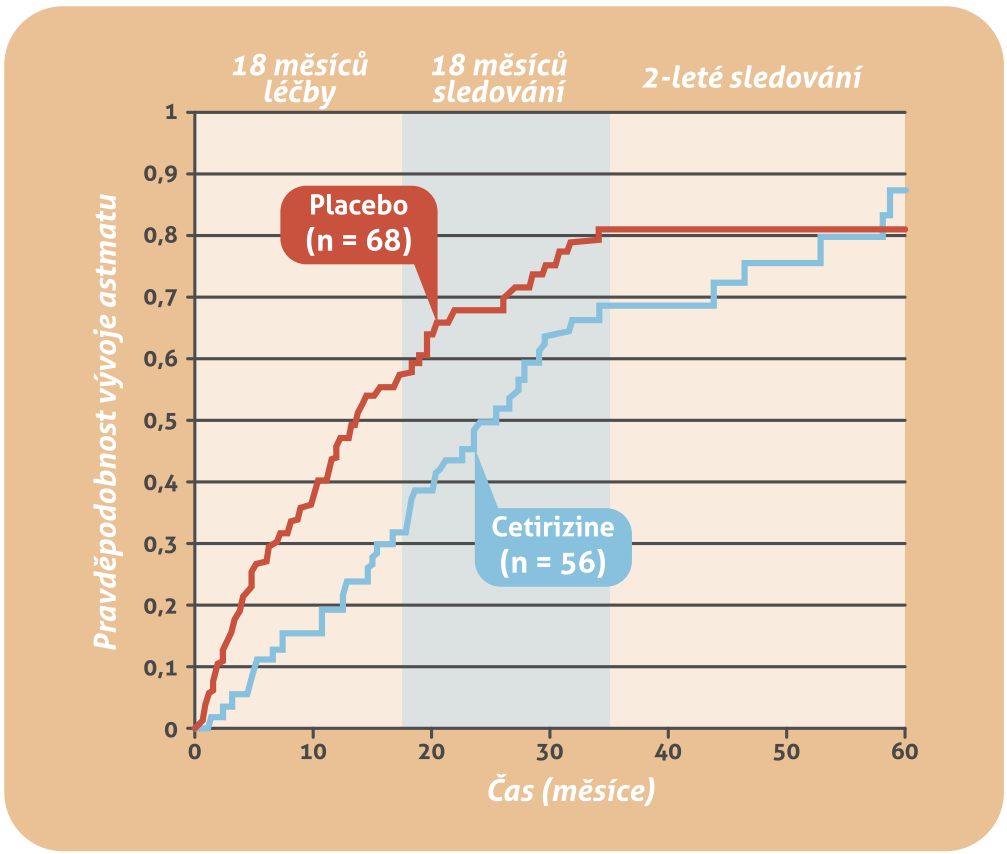
(Obr. 2) Studie ETAC. Aktivní astma, vzniklé v průběhu třetího roku trvání studie, se vyskytlo u 34,4 % dětí z placebové skupiny (červeně) ve srovnání s 37 % dětí ze skupiny léčené cetirizinem (modře). Rozdíl nedosáhl statistické významnosti (NS). (Warner JO. JACI 2001; 108: 929 –37).

2) Vliv cetirizinu na antiastmatickou medikaci. U dětí s astmatem nebyl za období 18 měsíců po léčbě cetirizinem zjištěn statisticky ani klinicky významný rozdíl v antiastmatické medikaci mezi aktivní a kontrolní skupinou.
3) Nejméně jeden stav hvízdavého dýchání nebo opakovaného nočního kašle byl zjištěn v průběhu studie v placebové skupině u 69 % dětí oproti 69,6 % ve skupině léčené cetirizinem.
4) Bezpečnost dlouhodobého podávání cetirizinu. Zvýšení únavnosti a paradoxní insomnie u dětí s cetirizinem se hranici statistické významnosti přiblížilo, ale nedosáhlo jí (6). Viz diskuze.

D. DODATEČNÁ ANALÝZA SENZIBILIZOVANÝCH PODSKUPIN
Po negativních dílčích výsledcích účinnosti cetirizinu v rizikové ITT populaci bez závislosti na senzibilizaci byl ještě dodatečně zhodnocen jeho účinek v podskupinách senzibilizovaných proti potravinovým a inhalačním alergenům.

1. V nejvíce zastoupených 4 skupinách dětí senzibilizovaných na *kravské mléko, slepičí vejce, kočičí srst a roztoče* nebyl po 36 měsících studie preventivní účinek cetirizinu zjištěn. U dětí senzibilizovaných na roztoče s cetirizinem byl sice signifikantně nižší výskyt astmatu po 18 měsících léčby, během dalších 18 měsíců observační fáze se však tento rozdíl zmenšoval až k zanedbatelným hodnotám (7). Po 60 měsících studie nastalo dokonce překřížení křivek prevalence *s převahou výskytu astmatu ve skupině léčené cetirizinem* (obr. 3), (5).

Podskupina senzibilizovaných na pyly trav zaujímala 9,8 % z počtu všech senzibilizovaných a byla tak nejmenším souborem. Šlo o pouhých 25 dětí s cetirizinem a 20 kontrol. Procentuální rozdíly ve výskytu astmatu mezi aktivní a placebovou skupinou byly ohlášeny po 18 i 36 měsících a byly patrné i za 5 let s poklesem astmatu ve skupině aktivní (3, 5). Metodika však byla natolik nevyhovující, že tento jediný „pozitivní“ výsledek nelze považovat za validní – viz diskuze.



(Obr. 3) Studie ETAC. Riziko výskytu astmatu během 60 měsíců studie u dětí senzibilizovaných na roztoče s cetirizinem (CTZ - modře) a placebem (PLA -červeně). Na konci sledování byla kumulativní prevalence astmatu 86 % u dětí s cetirizinem a 80 % u placebové skupiny. Rozdíl nebyl statisticky signifikantní. (Warner JO. Early Prevention of Allergy Disease. WAO. Amsterodam, 2004).

2. Výsledky analýzy výskytu *aktivního* astmatu v senzibilizovaných podskupinách s cetirizinem se v jakoukoli dobu studie svými závěry nelišily od ITT populace. Ani zde nebyl preventivní účinek cetirizinu prokázán.

3. Analýza skupiny dětí s placebem po 3 letech ukázala, že výskyt aktivního astmatu byl závislý na přítomnosti alergenové senzibilizace (pozitivní IgE protilátky) a době jejího vzniku s větším rizikem u časně senzibilizovaných. Pokud roztočová senzibilizace byla přítomna již v době zařazení do studie, riziko astmatu bylo 70,6 %; u pacientů senzibilizovaných během studie ve 44,4 % a u dětí na roztoče nesenzibilizovaných 23,1 %. Podobně u senzibilizací na pyly trav (73,3 : 42,9 : 26 %). Senzibilizace na kravské mléko riziko astmatu významně nezvyšovala (3).

E. NEGATIVNÍ VÝSLEDKY STUDIE ETAC I PO 5 LETECH

Výsledky studie ETAC po 5 letech, tedy u dětí ve věku 6 až 7 let, bohužel nikdy nebyly přes svůj význam časopisecky publikovány. Podle vystoupení i písemných materiálů hlavního autora ETAC prof. Warnera z kongresu Světové alergologické organizace v Amsterodamu však tyto výsledky existují a jsou zcela negativní (5). Neúčinnost cetirizinu v prevenci astmatu, vyplývající z publikovaných závěrů ETAC po 3 letech (3), tak definitivně potvrzují. Kumulativní incidence astmatu u ITT populace v léčené a kontrolní skupině byly i po 5 letech prakticky stejné. Problematické „snížení kumulativní incidence“ astmatu cetirizinem u dětí senzibilizovaných na pyly po 5 letech „vzniklo“ již v tříletém období studie. K téměř 100 % výskytu astmatu (?!) „došlo“ ve skupině kontrolní, která byla porovnána se 73 % výskytem ve skupině s cetirizinem (5). Výskyt astmatu

u senzibilizovaných na roztoče (86 %) po 5 letech dokonce převýšil výskyt ve skupině kontrolní. Takto vysoké výsledky výskytu astmatu však studii samozřejmě znevažují.
Také v rozhovoru z 11. 5. 2006 na Světovém dni astmatu prof. Warner zdůraznil své přesvědčení, že po 5 letech od zahájení léčby nebyl prokázán žádný preventivní účinek cetirizinu. Skutečnost, že aktivní a placebová skupina se po 5 letech v klinických symptomech astmatu signifikantně nelišily, však nebyla publikována. Rozdíly mezi skupinami nebyly zjištěny ani ve spirometrických hodnotách, kdy u všech dětí byla měřena také vteřinová vitální kapacita plic FEV1. Prof. Warner se také zcela ztotožnil s názorem na nedostatečný počet dětí v podskupině s pylovou senzibilizací pro průkaz redukce astmatu cetirizinem a s nereálností téměř stoprocentního výskytu astmatu v kritických kontrolních skupinách.

STUDIE EPAAC

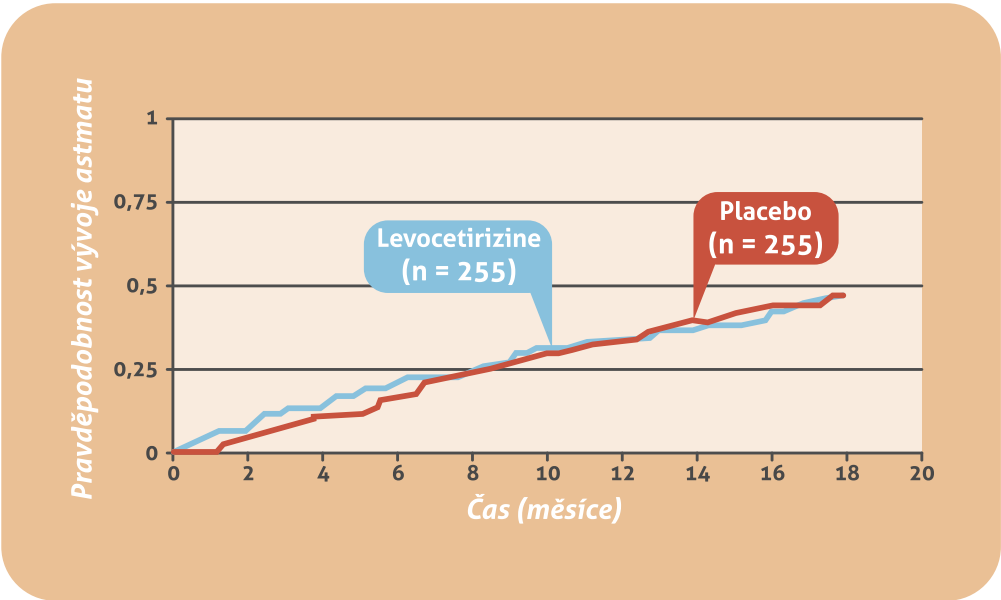
Po negativních výsledcích ETAC, ale s nadějí na úspěch v prevenci astmatu u senzibilizované populace, organizovala UCB Pharma obdobnou studii s názvem EPAAC (**E**arly **P**revention of **A**sthma in **A**topic **C**hildren). Místo cetirizinu zde byla použita jeho inovovaná a účinnější analogie levocetirizin (Xyzal). Nová studie byla zacílená pouze na děti senzibilizované na pyly nebo roztoče. Víra v pozitivní výsledek vycházela i z nejvyšší incidence astmatu u dětí s časnou senzibilizací, zjištěné u dětí zařazených do studie ETAC v 1 – 2 letech života. A právě na tuto podskupinu byla EPAAC zacílena. Soubory dětí byly oproti studii ETAC nezměrně větší a měly proto i nesrovnatelně lepší vypovídací schopnost.
Projekt studie EPAAC se oproti ETAC lišil jen ve výběru dětí do souborů ITT populace a velmi podobném, ale inovovaném antihistaminiku. Cílem bylo opět zhodnocení účinnosti levocetirizinu v prevenci astmatu u dětských ekzematiků z rizikových rodin. Bylo zařazeno přes 500 dětí z deseti evropských zemí, Austrálie a Jižní Afriky. Lék byl podáván, stejně jako ve studii ETAC, po dobu 18 měsíců ekzematikům od věku 1–2 roky s anamnézou alergického onemocnění v příbuznosti I. stupně, u nichž byla navíc prokázána pozitivita IgE protilátek na alergeny trav nebo roztočů. Očekávalo se, že se riziko vzniku astmatu v prvních třech až pěti letech života u dětí s levocetirizinem sníží, stejně jako četnost astmatických příznaků tam, kde se astma přeci jen rozvine. V projektu studie bylo také klinické i imunologické vyšetřování celé ITT populace.

Negativní výsledky studie EPAAC

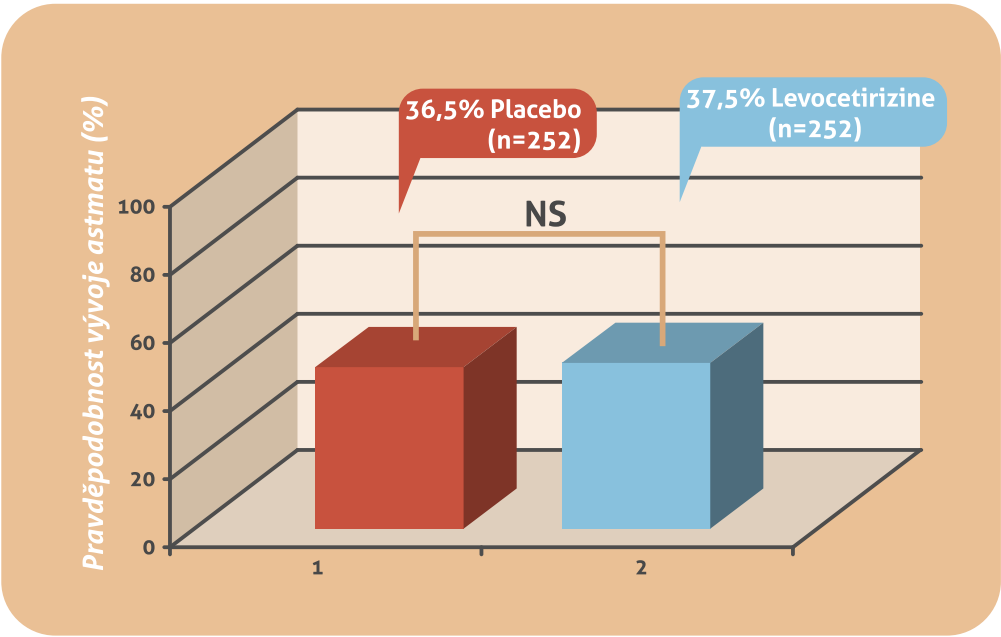
Po 18 měsících aplikace byl výskyt astmatu zjišťován u 504 dětí ITT populace. Ve skupině *s levocetirizinem byla kumulativní prevalence astmatu lehce a nesignifikantně zvýšená oproti skupině kontrolní* (37,3 % : 36,5 %) (8), (obr. 4). Křivky výskytu astmatu v závislosti na době trvání léčby se prakticky překrývaly (obr. 5). Studie byla proto předčasně ukončena (9). O negativním závěru studie informovali na mezinárodních kongresech autoři ETAC i EPAAC prof. John Warner a prof. Ulrich Wahn.
Zcela negativní závěry EPAAC s levocetirizinem při daleko větších souborech než ETAC definitivně potvrdily, že slibné výsledky na počátku studie ETAC v podskupinách dětí s pozitivními IgE byly typickým příkladem statistické chyby malých čísel, umocněné chybnými diagnostickými kriterii astmatu. V tu chvíli obrovská publicita studií ustala, výsledky EPAAC nebyly ani časopisecky zveřejněny.

DISKUZE

Význam studií ETAC a EPAAC spočívá zejména v neprokázání účinnosti cetirizinu a levocetirizinu při pokusech o sekundární prevenci nebo oddálení vzniku astmatu u rizikových dětí. Tato



(Obr. 4) Výsledky studie EPAAC. Riziko astmatu během 18 měsíců od začátku studie u dětí s atopickým ekzémem a pozitivní RA na alergii, senzitizovaných na pyly trav nebo roztoče. Skupina s levocetirizinem (modře) a placebem (červeně). Rozdíly ve výskytu astmatu nebyly statisticky signifikantní. Warner JO. The challenge of allergy prevention in children. EAACI, Viena 2006.



(Obr. 5) Studie EPAAC. Počet dětí s astmatem po 18 měsících studie u skupiny s levocetirizinem (modře) a placebem (červeně) se signifikantně nelišil. Zařazeny byly děti s atopickým ekzémem a výskytem alergie v rodině, senzitizované na pyly trav nebo roztoče. Warner JO. The challenge of allergy prevention in children. In: Chalangies of Managing Allergies in Children. EAAAI, Viena 2006.

farmaka neovlivnila ani riziko aktivního astmatu, medikaci antiastmatiky, výskyt i ojedinělých pískotů a stavů kašle nebo zmírnění tíže atopického ekzému u ITT populace.
V případě zdánlivě pozitivního výsledku u podskupinky senzibilizovaných na pyly trav je upozorněno na zásadní diskrepance v metodice, související s velmi malým počtem dětí ve skupině. Aby při 5 % hladině signifikance rozdílů hodnot mohla statistická síla průkazu dosáhnout 80 %,

byla potřebná velikost souboru předem odhadována na 500 dětí. Tomu, že nešlo o primární cíl studie, ale cíl ještě k tomu dodatečně doplněný, odpovídá zcela nevyhovující počet dětí senzibilizovaných na pyly (25 v aktivní a 20 v kontrolní skupině). Navíc, rozdíly mezi skupinami byly dosaženy srovnáním vysokého výskytu astmatu u aktivní skupiny (73 %) s iluzorním, téměř stoprocentním výskytem v kontrolní skupině u čtyřletých dětí (!). K tomu je třeba ještě dodat, že roční až dvouleté děti, senzibilizované právě na pyly trav, jsou v populaci tak málo zastoupeny, že tato cesta by sekundární prevenci astmatu u atopických ekzematiků řešit nemohla ani v případě pozitivních a metodicky správně získaných výsledků.

Výsledky studie ETAC nebyly nikdy publikovány ani v absolutních číselných hodnotách! Vůbec už nebyly zveřejněny také trvale negativní výsledky po 5 letech stejně jako naprosto negativní závěry studie EPAAC. **Přes dřívější halasné a dezinformační propagace preventivních účinků (levo)cetirizinu nebyly skutečné výsledky studií v ČR dokonce ani řádně odpřednášeny. Zřejmě proto je, i přes shodu světových autorit o nereálnosti takovéto prevence astmatu, tato „indikace" v ČR běžným postupem v praxi.** Napomáhá tomu nejen hrubě nesprávná interpretace výsledků u nejmenší podskupinky ekzematiků sensibilizovaných na pylové alergeny, ale stejně tak chybná generalizace již tak problematických výsledků na všechny děti senzibilizované ostatními alergeny a celou rizikovou populaci vůbec.

Dřívější proklamované závěry o absenci nežádoucích účinků cetirizinu na funkci CNS u dětí v masových doškolovacích akcích bohužel neodpovídají odpovědi na otázku položenou ve studii ETAC (6) v duchu statistické logiky ani nezkrácenému SPC. Obzvláště se nesrovnávají s výstupy z praxí. Také však natolik zformovaly názory lékařů, že cetirizin, často a jednoznačně navozující spavost a únavu, bývá předepisován např. nejen řidičům kamionů a strojvedoucím rychlíků, ale také dlouhodobě malým dětem v klíčovém období vývoje psychomotorických funkcí. Přestože existují podstatně šetrnější antihistaminika.

I v případě prokázané preventivní účinnosti by takováto indikace (levo)cetirizinu nebyla bezproblémová. Histamin má své významné fyziologické úlohy v zánětové reakci a existují i úvahy o nežádoucím zásahu do souhry imunitních funkcí, obzvláště u dětí v situaci, kde není z důvodu nemoci nutné jeho vazbu na H1 receptory vytěsňovat. Není ani jasný klinický dopad ostatních imunomodulačních aktivit (levo)cetirizinu, přesahující antihistaminové působení, na zdravé děti.

Iracionální pokusy o prevenci astmatu farmaky by neměly odvádět pozornost od často nesnadných, ale zato indikovaných opatření sekundární prevence. Jde především o redukci inhalačních alergenů, znečištění ovzduší, zamezení vdechování cigaretového kouře a redukci alergického zánětu v jakýchkoli lokalizacích.

Současně je nutné oživit problematiku povinnosti farmaceutických firem sdělovat i výsledky studií s negativními závěry. Mezi základní etická pravidla lékařů by měla patřit i odpovědnost za to, co propagují a také ex post - co propagovali.

ZÁVĚR

Účinnost prevence astmatu ani oddálení jeho rozvoje cetirizinem nebo levocetirizinem u dětí se zvýšeným rizikem nebyly klíčovými studiemi ETAC a EPAAC prokázány. V ČR však přesto došlo k rozšíření opačných závěrů, které měly nezměrně větší publicitu než nezveřejňované, ale skutečné a správně zhodnocené výsledky studií. Tyto deformace se dostaly do povědomí lékařů-specialistů i praktiků a jsou přenášeny na pacienty. Ve studii ETAC nebyl ani prokázán vliv cetirizinu na tíži atopického ekzému. Přesto všechno je pro ČR typický obrázek malého dítěte s vyhaslým atopickým ekzémem, které přes nulovou aktivitu onemocnění na doporučení lékaře „preventivně" a dlouhodobě užívá Zyrtec nebo Xyzal.

Přesné a racionálně zhodnocené výsledky by neměly být zaměňovány za nepodložené výstupy účelové kampaně. Ani přání ovlivnit onemocnění, uspokojit pacienta nebo dokonce klientský přístup nesmí nahrazovat medicínu založenou na důkazech. Cílem aktivity lékaře by nemělo být dítěti „něco předepsat", recept může často být v pediatrii spíše projevem selhání lepších způsobů řešení. Žijeme však v epoše masivní konzumace léků, kdy plány na zvýšení nebo udržení jejich prodejů často nevynechává ani ty nejmenší děti. Tlak spotřební společnosti má nezměrně větší sílu než lékaři smýšlející v otázkách konzumace farmak opatrně. Neseriózní závěry studií ETAC a EPAAC doslova nahnaly značné počty zcela lehkých nebo asymptomatických alergiků a ekzematiků k pravidelné a zbytečné konzumaci antihistaminik. Lze snadno odhadnout, že každoročně jsou našimi dětmi zcela neindikovaně spotřebovány milióny dávek Zyrtecu, Xyzalu nebo jejich generik s potenciálně skrytými nežádoucí účinky. Nesprávné výklady studií ETAC a EPAAC se tak významně podílí na velmi nepříznivé situaci v naší společnosti, kdy mnoho dětí dlouhodobě konzumuje každý den několik léků při problematických indikacích.
Souhlasný aplaus s „preventivními účinky" v době prosazování cetirizinu na trh, vzniklý nesprávným zhodnocením studie ETAC, a horování některých lékařů pro prevenci astmatu cetirizinem a levocetirizinem v rámci doškolovacích akcí nebyly u nás nikdy uvedeny na pravou míru. Skutečné výsledky zůstávají lékařské i laické veřejnosti zastřeny. **Protože na mezinárodní úrovni nejsou hlavními autory studií účinky (levo)cetirizinu zhodnoceny jako preventivní, zkreslené informace by měli čeští spoluautoři ETAC a ETAAC dementovat a přehodnotit, a to nejméně s takovou vehemencí, s jakou byly do myslí lékařů i laiků implantovány.**

Literatura:

1. Novotná B., Novák J. Alergie a astma - v těhotenství, prevence v dětství. 2012. Grada Publishing a.s., Praha.
2. Global Initiative for Astma. Global Strategy for Astma Management and Prevention. 2010 update. www.ginasthma.org.
3. Warner JO. A double blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months´ treatment and 18 months´posttreatment follow up. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 929 – 937.
4. Wahn U. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. Pediat Allergy Immunol 1998; 9: 116-124.
5. Warner JO. Early Prevention of Allergy Disease. World Allergy Forum. Congress of World Allergy Organization, Amsterodam, 2004.
6 Simons E. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 433–40.
7. Bronsky E.A. ETAC: Does it work ? Abstrakt book, 60th anniversary meeting American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 2003.
8. Warner JO. The challenge of allergy prevention in children. In: Chalangies of Managing Allergies in Children. EAACI, main symposium. Viena 2006.
9. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00160563 (2011)

Je paracetamol vhodným analgetikem – antipyretikem první volby? Podílí se na nárůstu astmatu a alergie?

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie
při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Je paracetamol vhodným analgetikem – antipyretikem první volby? Podílí se na nárůstu astmatu a alergie?

Jiří Novák, alergologie a klinické imunologie při ÚVN, Praha; novakjjj@gmail.com

SOUHRN

Paracetamol je často užívaný lék s dobrou léčebnou účinností. Jeho problém spočívá v nežádoucích účincích, vycházejících z farmakologických vlastností. Jeví malý rozdíl mezi léčebnou a toxickou dávkou při značné individuální variabilitě metabolismu a tím i individuální toxicitě. Otravy paracetamolem jsou v mnohých zemích nejčastější příčinou akutního jaterního selhání. Také užívání paracetamolu v terapeutických dávkách po kratší dobu je dnes považováno za jednu z příčin narůstajícího výskytu astmatu a alergie, dochází i k signifikantnímu zvýšení rizika alergické senzibilizace, opakovaných bronchitid, chronické rhinitis, atopického ekzému a CHOPN. Toto riziko stoupá s kumulativní dávkou paracetamolu, negativní vliv však mohou mít i ojedinělé aplikace doporučených dávek.

Klíčová slova: paracetamol, astma, alergie, bronchitidy, nežádoucí účinky, glutathion, toxicita.

ÚVOD

Paracetamol je aktivním metatabolitem fenacetinu. Obě tyto látky jsou odvozeny od anilinu a fenolu, jejichž silná toxicita se může oslabit acetylací aminoskupiny za vzniku acetanilidu (dříve Antifebrin) nebo fenacetinu. Přesto toxicita acetanilidu byla vysoká a také užívání fenacetinu zaplatilo mnoho lidí chronickou renální insuficiencí. V rámci redukce toxicity a udržení terapeutických vlastností byl malou obměnou struktury fenacetinu vyvinut paracetamol a v padesátých letech minulého století uveden v USA na trh jako Tylenol. Asi dvacetileté zpoždění jsme v ČSSR rychle vyrovnali, zejména v jeho konzumaci. V současnosti je paracetamol v průmyslově vyspělém světě nesmírně užívaný ve všech věkových skupinách. Toxických účinků se však inovovaná molekula nezbavila, zodpovídá za ně jeho metabolit, vznikající stejně jako při přeměně fenacetinu. Jedním z důvodů vysoké preskripce a konzumace paracetamolu je neznalost jeho účinků za situace, kdy převládá pozitivní hodnocení účinnosti z let jeho zavádění do praxe.

KLINICKÉ ÚČINKY PARACETAMOLU

Paracetamol náleží do skupiny analgetik – antipyretik. Jeví dobrou klinickou účinnost modulací kanaboidního systému v CNS a cestou zásahů do metabolismu třech isoenzymů cyklooxygenázy, které se však liší od účinků nesteroidních antirevmatik. Původní představa o absenci nežádoucích účinků paracetamolu postupně mizela s nárůstem počtu případů těžkého jaterního poškození i jiných závažných poruch po různě velkém předávkování. Také terapeutické dávky však mohou způsobovat více různých zdravotních komplikací. Dochází k tomu snížením antioxidační kapacity orgánů a krve i působením toxického metabolitu. Jde především o chronická a opakovaná respirační onemocnění (astma, opakované bronchitidy, CHOPN), ale také alergickou senzibilizaci, atopický ekzém a alergickou rhinoconjunctivitis.

TOXICITA PARACETAMOLU

Epidemiologie intoxikací paracetamolem

Paracetamol je dnes *nejčastější příčinou akutního jaterního selhání* ve Velké Británii, USA i dalších zemích, kde jsou toxikologická centra nejvíce využívána právě z důvodu předávkování touto látkou s toxickými následky. V Anglii a Welsu dochází za 1 rok ke 40 000–50 000 intoxikacím

paracetamolem se 150–200 úmrtími. V USA jde o 458 úmrtí na jaterní selhání z intoxikace paracetamolem a 56 000 zákroků neodkladné péče za rok. Paracetamol tam byl příčinou 41 % otrav u dospělých a 25 % u dětí.

Dávka, plazmatická koncentrace a účinek

Během podávání terapeutických dávek paracetamolu kolísá jeho plazmatická koncentrace v rozmezí 2–**20** mg/l, u předávkování bývají hladiny **30**–300 mg/l. Při vyšetření krve post mortem u zemřelých na akutní předávkování jsou hladiny paracetamolu **50**–400 mg/l. Rozmezí mezi terapeutickými, toxickými a letálními hladinami paracetamolu v plazmě je tedy velmi nízké. Tomu odpovídají malé rozdíly mezi léčebnými a toxickými dávkami. V ČR je podle SPC maximální jednotlivá dávka u dospělých 1 g paracetamolu, maximální denní dávka 4 g / 24 hod. Současně platí, že při léčbě touto dávkou po dobu 14 dní je třeba očekávat trojnásobný vzestup transamináz (6). Při dvoudenní aplikaci může být toxická již dávka 6 g/24 hod. s tím, že pro citlivé jedince s odchylkami exprese a aktivity některých enzymů je tato hodnota ještě nižší. U dětí je doporučená denní dávka do 60 mg/kg/ 24 hod., hepatotoxický účinek má podle některých zdrojů již jedna dávka 90–200 mg/kg, tedy požití od necelých dvou pětisetmiligramových tablet desetikilovým dítětem, ovšem opět s nižší hranicí u jedinců s nepříznivou genetickou konstelací. Také při déletrvajícím užívání mohou být problémem i nižší dávky. Těžké otravy s akutním selháním jater jsou však způsobeny dávkami podstatně vyššími. V individuálních případech může při otravě paracetamolem dominovat poškození myokardu, slinivky, krvetvorby či hemolýza. V plicích nastává při otravě těžké akutní toxické poškození.

Souvislost toxicity paracetamolu a vzniku poruch při terapeutickém dávkování.

Vedle akutních toxických poruch z předávkování paracetamolu vznikají ještě jiná onemocnění jako následek *terapeutických dávek,* které vedou snížením antioxidační kapacity plic a krve k vzestupu rizika respiračních nemocí, alergických stavů a atopického ekzému.

Akutní otrava a vzestup rizika onemocnění při opakovaném i sporadickém podávání doporučených dávek mají kromě patofysiologických odlišností také vzájemné metabolické souvislosti. Dále jde o velký význam různých individuálních variací metabolismu v rámci genetických polymorfismů enzymů zúčastněných v přeměně paracetamolu.

Účinky paracetamolu mohou být učebnicovým příkladem rizika v průměru sice relativně bezpečného farmaka, které však spočívá v rozličnosti působení na konkrétní jednotlivce (viz kap. účinky paracetamolu). Druhým učebnicovým příkladem jsou pozdní, závažné důsledky i méně častého užívání volně dostupného farmaka, směřující např. k manifestaci těžkého astmatu.

METANALÝZY RIZIKA TERAPEUTICKÝCH DÁVEK PARACETAMOLU

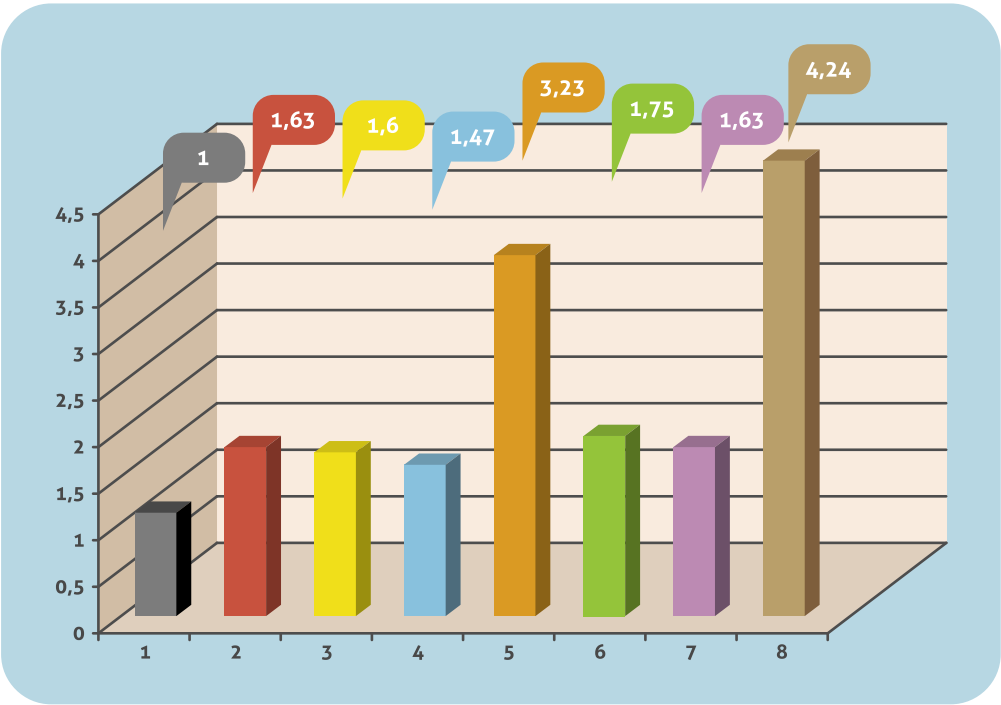
Riziko z paracetamolu

Odds ratio (OR) vyjadřuje změnu pravděpodobnosti výskytu onemocnění, kdy výskyt v aktivní skupině je dělený výskytem ve skupině kontrolní. Například OR = 1,3 znamená třicetiprocentní zvýšení pravděpodobnosti – ze 100 % u kontrolní skupiny na 130 % ve skupině aktivní. Takovýto vzestup je třeba u nežádoucích účinků léků považovat za klinicky i epidemiologicky vysoce významný.

S užíváním paracetamolu stoupá pravděpodobnost onemocnění astmatem, chronickou alergickou rhinitis, atopickým ekzémem, opakovanými bronchitidami, CHOPN a alergické senzibilizace. Vysoké zvýšení rizika nastává zejména u *častého užívání* paracetamolu, výsledky studií

jsou však jednoznačně pozitivní i u *méně častých aplikací,* například jeden den v měsíci až roce. Významné navýšení rizika alergie a astmatu nastává v těhotenství i po *jednodenní aplikaci* terapeutických dávek se signifikantním nárůstem při zvyšujícím se počtů dní léčby (1). Možnost rozhodujícího vlivu modifikujících faktorů (confounding factors) na varovné výsledky početných studií byla opakovaně diskutována a vyvrácena.

Metaanalýzy a review literatury jsou s výše uvedeným v souladu. Etminan v metaanalýze z r. 2010 (1) zhodnotil 19 studií s celkovým počtem 425 140 vyšetřených (obr. 1). Souhrnné zvýšení rizika astmatu pro všechny jedince užívající paracetamol vyjádřil index OR = 1,63 (95 % CI, 1,46 – 1,77). Nárůst rizika astmatu u dětí s paracetamolem užívaným poslední rok před hodnocením je OR = 1,60 (95 % CI, 1,48 – 1,74); u dětí s paracetamolem během prvního roku života je pro další léta OR = 1,47 (95 % CI, 1,36 – 1,56); u dětí s vysokou dávkou paracetamolu je OR = 3,23 (95 % CI, 2,9 – 3,6). Nárůst rizika aktivního astmatu v 5 letech života u dětí s prenatální medikací paracetamolem (2) je OR = 1,71 (95 % CI, 1,26 – 2,43), narůst rizika u netopických dětí je dokonce OR = 4, 24 (95 % CI, 2,07 – 8,72), (2). Review Eneliho pro astma jeví obdobné výsledky (3). Existují i další metaanalýzy jednoznačně svědčící pro vzestup astmatu, alergie, chronické rýmy a ekzému u dětí různých věkových skupin s paracetamolem a také tam, kde matky užívaly paracetamol v těhotenství.



(Obr. 1) Paracetamol a výskyt astmatu. Metaanalýza 19 studií s celkovým počtem 425 140 jedinců. Kontroly mají index rizika OR = 1,0 (černě-1); pro všechny jedince užívající paracetamol je OR = 1,63 (červeně-2); nárůst výskytu astmatu u dětí s paracetamolem poslední rok před analýzou je OR = 1,60 (žlutě-3); u dětí s paracetamolem během prvního roku života OR = 1,47 (modře-4); u dětí s vysokou dávkou paracetamolu OR = 3,23 (oranžově-5); aktivní astma v 5 letech ve vztahu k prenatálnímu paracetamolu je pro srovnání vhodnější podle newyorkské studie (7) OR = 1,71 (zeleně-6); stejně tak aktivní astma u pětiletých se séroatopií (spec. IgE+) OR = 1,63 (fialově-7); pětiletí bez séroatopie (spec. IgE neg.) OR = 4, 24 (hnědě-8). Etminan, 2010, (1).

PARACETAMOL A RIZIKO V JEDNOTLIVÝCH VĚKOVÝCH SKUPINÁCH

Paracetamol u kojenců do 1 roku

Mezinárodní průřezová studie ISAAC zaznamenala sledováním 205 487 dětí ze 73 center zvýšený výskyt atopických onemocnění u 6–7 letých dětí, které v prvním roce života dostávaly paracetamol. Pro *astma* bylo zjištěno OR = 1,46; *alergickou rhinitis* OR = 1,48 a *atopický ekzém* OR = 1,35. Výsledky jsou statisticky signifikantní (p < 0,05), (obr. 2). Výpovědní hodnota výsledků této studie je podporována podobnými výsledky studií longitudinálních.

	OR	95% CI	p
Asthma bronchiale	1,46	1,36 – 1,56	p < 0,05
Rhinitis allergica	1,48	1,38 – 1,60	p < 0,05
Eczema atopicum	1,35	1,26 – 1,45	p < 0,05

(Obr. 2) Užívání paracetamolu jako antipyretika v 1. roce života je spojeno se zvýšeným výskytem astmatu, alergické rhinoconjunctivitis a atopického ekzému, jejichž riziko závisí na dávce. v 6-7 letech. Studie ISAAC: N= 205 487 dětí, 73 center, 31 zemí. OR = riziko ve skupině aktivní dělené rizikem ve skupině kontrolní. Přizpůsobeno modifikujícím faktorům.

Děti ve věku 6–7 let.

Ve studii ISAAC byly u dětí s paracetamolem užívaným ve věku 6–7 let následně zhodnoceny indexy výskytu atopických nemocí. **1. skupina** s konzumací paracetamolu častější než 1 x za měsíc byla porovnána s dětmi **2. skupiny,** které užívaly paracetamol 1 x za rok až 1 x za měsíc. Výsledky:
asthma 1. skupina OR = 3,23 vs. 1,61 ve 2. skupině; *rhinitis allergica* OR= 2,81 vs. 1,32; *eczema atopicum* 1.87 vs. 1,18. Významný zde byl také průkaz závislosti tíže astmatu na příjmu paracetamolu i jeho dávce. Vysoce zvýšený výskyt *těžkých forem astmatu* u uživatelů paracetamolu se opakovaně potvrdil i v dalších studiích.

Dospívající ve věku 13–14 let.

Ve studii ISAAC III bylo sledováno 300 000 dětí ze 113 center a 50 zemí světa. *Výskyt astmatu* v **1. skupině** u uživatelů paracetamolu ve frekvenci minimálně 1 x za měsíc byl ve srovnání s kontrolní skupinou 2,51 x větší *(astma OR = 2,51)*. Uživatelé **2. skupiny** s frekvencí paracetamolu 1 x za měsíc až 1 x za rok měli riziko astmatu při srovnání s kontrolami OR = 1,43. Na frekvenci užívání paracetamolu byl také signifikantně závislý *výskyt atopického ekzému*: OR = 1,99 u 1. skupiny vs. 1,31 u 2. skupiny. *Pro rhinoconjunctivitis allergica* bylo OR 1. skup. = 2,39 vs. OR 2. skup. 1,38 (obr. 3).

Paracetamol v dospělosti

Prospektivní Britská longitudinální studie ALSPAC také prokázala vysoce signifikantní závislost mezi užíváním paracetamolu a výskytem astmatu, stejně jako mezi paracetamolem a tíží astmatu. V obou případech narůstalo riziko progresivně s dávkou. *Těžké astma bylo až 8 x prav-*

	OR	95% CI	p
Asthma bronchiale	1,46	1,36 – 1,56	p < 0,05
Rhinitis allergica	1,48	1,38 – 1,60	p < 0,05
Eczema atopicum	1,35	1,26 – 1,45	p < 0,05

(Obr. 3) Užívání paracetamolu v 13–14 letech života je spojeno se zvýšeným výskytem astmatu, alergické rhinoconjunctivitis a atopického ekzému, jejichž riziko závisí na dávce. Studie ISAAC III, 300 000 dětí, 113 center, 50 zemí. OR je korigováno multivariační analýzou. (Beasley, 2010).

děpodobnější ve skupině s paracetamolem. Současný vztah odezvy na paracetamol k aspirinové sensitivitě nebyl prokazatelný, šlo o jiný mechanismus poškození plic (4).
Multicentrická studie Global Allergy and Astma European Network (GA^{2}LEN) (5) ve 12 centrech Evropy zjistila 2,9 x větší riziko astmatu u skupiny užívající paracetamol nejméně 1 x za týden oproti užívajícím paracetamol méně než 1 x týdně – se statistickou signifikancí p = 0,002.

Pro vztah mezi užíváním paracetamolu a výskytem alergií, astmatu, atopického ekzému, chronické rhinitis a CHOPN v kterémkoli období života svědčí také velký počet dalších studií (8).

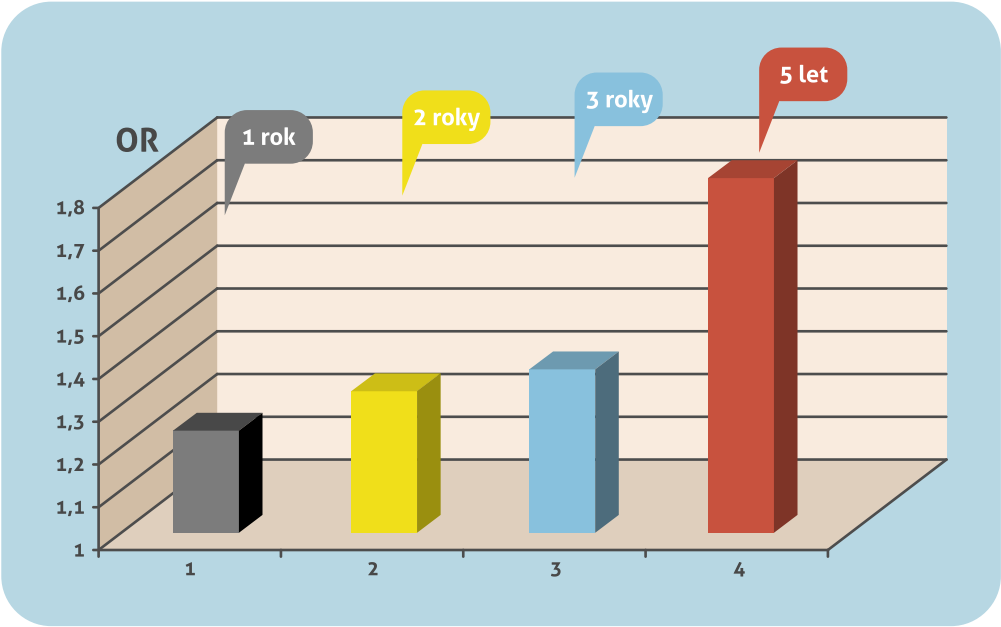
Paracetamol v těhotenství.
Imunopatologické odchylky při astmatu mohou mít svůj původ již v intrauterinním období života. Závažné důsledky má zde užívání paracetamolu, na který je plod citlivější než jedinec po narození. Hlavní cesta detoxikace paracetamolu u plodu není jeho glukuronisace na netoxické sloučeniny jako později, ale sulfatace. Exprese glutathion sulfatázy v plicích plodu klesá v 15 týdnech gestace, tím narůstá riziko poškození. Dle statistik v západní Evropě a USA užívá paracetamol 30–50 % gravidních! Nejčastějším důvodem pro užívání paracetamolu v těhotenství je bolest, na druhém místě horečka.

DÁNSKÁ STUDIE**.** Děti, jejichž matky v graviditě užívaly paracetamol, měly v 1,5 roce i v 7 letech života signifikantně zvýšené riziko bronchitid, alergie, astmatu i hospitalizací pro astma (6).

BRITSKÁ LONGITUDINÁLNÍ STUDIE ALSPAC. Sestava 9400 těhotných. Paracetamol užívaný ve 20.–32. týdnu gravidity souvisel se zvýšeným rizikem hvízdavého dýchání (wheezing) a astmatu ve 3 a 7 letech. Pro *wheezing v 6 měs.* vyšlo OR = 2,34 s vysokou signifikancí p = 0,008; *wheezing ve 3 letech* OR = 2,1 při p = 0,003; *Astma v 7 letech* OR = 1,39 při p = 0,000005. *Zvýšený celkový IgE* v 7 letech OR = 1,21 při p = 0,00024.

NEWYORKSKÁ STUDIE Z R. 2010 (2). Sledováno 1442 těhotných, 34 % užívalo paracetamol.
a) V 5 letech života měly děti matek s prenatálním paracetamolem častější známky astmatu, alergie a častěji poskytovanou urgentní péči pro astma, obojí s vysokou signifikancí p < 0,001.

b) Výskyt „hvízdavého dýchání v posledním roce“ (current wheeze) u dětí s prenatálním paracetamolem stoupl od 1 roku života s každým dalším rokem, bez paracetamolu kles (Obr. 4). Hvízdavé dýchání v prvních třech letech života je nejčastěji způsobeno obstrukčními bronchitidami, později průduškovým astmatem.



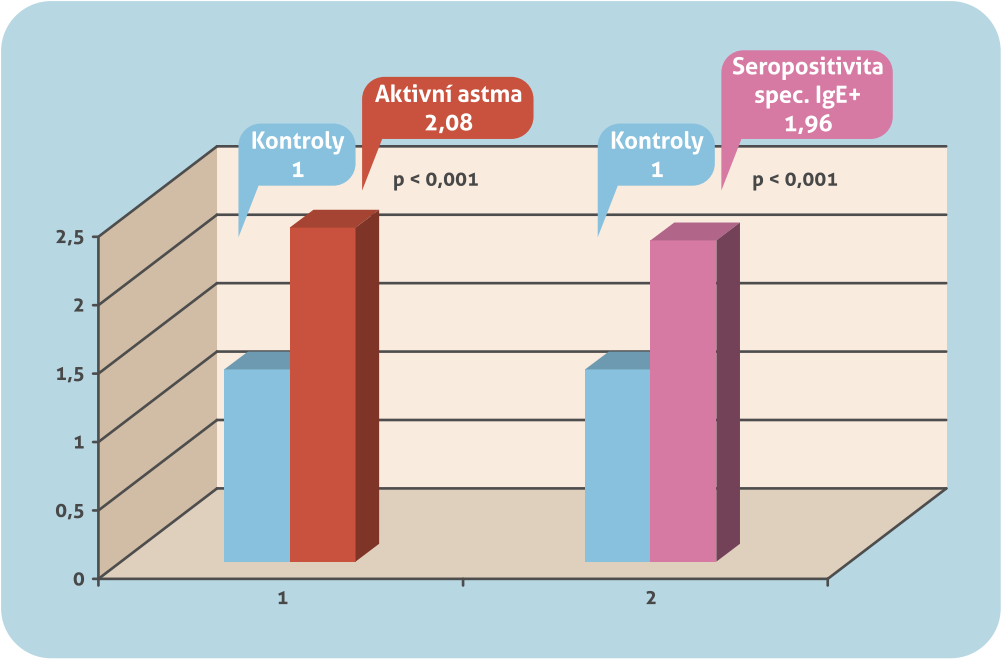
(Obr. 4) Výskyt hvízdavého dýchání v posledním roce u dětí s prenatální expozicí paracetamolem narůstá s věkem, zatímco u dětí bez paracetamolu s věkem klesá. Trend nárůstu rizika: p = 0,001. Studie New York, 2010, (2).

c) Výskyt astmatu výrazně stoupal s počtem dní exposice k paracetamolu. K jeho mírnému zvýšení docházelo ve srovnání s dětmi matek bez paracetamolu již při jednodenním užívání. **d) Při srovnání jednodenního užíváním s dvou až čtyřdenním** bylo OR = 1,29 vs. 1,94 pro wheezing persistens, u urgentního astmatu dokonce OR = 1,69 vs. 3,03. Děti bez intrauterinní zátěže paracetamolem mají OR = 1,0 (obr. 5).

POČET DNÍ LÉČBY PARACETAMOLEM BĚHEM TĚHOTENSTVÍ	0 DNÍ	1 DEN	2 – 4 DNY	5 A VÍCE DNÍ	TREND STATIST. VÝZNAMNOSTI
Procento dětí s hvízdavým dýcháním v 5 letech	21	30	38	52	p < 0,001
Hrubý poměr rizik (cRR)	1	1,44	1,83	2,51	p < 0,001
Poměr rizik po multivariantním přizpůsobení (aRR)	1	1,06	1,95	2,26	p < 0,001

(Obr. 5) Již malá dávka paracetamolu v graviditě zvyšuje riziko astmatu u dítěte. Odds ratio je přizpůsobený modifikujícím faktorům. 95% CI v přiměřených mezích. Studie New York, 2010, (2)

e) Vztah mezi hvízdavým dýcháním a prenatální expozicí k paracetamolu byl silnější u neatopických dětí s normálními hodnotami specifických IgE (OR = 4,24) než u dětí se zvýšenými specifickými IgE (OR = 1,63). Atopie se na patogenezi plicní poruchy z paracetamolu významněji nepodílí, přestože riziko alergie s dávkou také stoupá.
f) Závislost aktivního astmatu v 5 letech na prenatální expozici paracetamolu je modifikována přítomností alely minor pro **glutathion S transferázu** Pi (GSTP1 A105G (Val 105). Děti s touto alelou mají při prenatální zátěži paracetamolem 2,08 x větší výskyt astmatu než děti ostatní a mají také 1,96 x častěji zvýšený nejméně jeden specifický IgE (obr. 6).



(Obr. 6) Přítomnost alely minor glutathion S-transferázy Pi (GSTP1 Val 105) zdvojnásobuje riziko aktivního astmatu u dětí s intrauterinní expozicí paracetamolem (1). Riziko seroatopie (specif. IgE+) je také u alely minor dvojnásobné (2). Alela GSTP ovlivňuje konjugační aktivitu glutathionu. Studie New York, 2010, (2).

g) Největší zvýšení rizika aktivního astmatu nastalo u pětiletých dětí s minor alelou GSTP 1A105G, jejichž matky užívaly v těhotenství *paracetamol více než 4 dny.* Polymorfismy tohoto genu mají vliv na konjugační aktivitu glutathionu, uplatňující se při detoxikaci paracetamolu a současně i dalších škodlivin, včetně výfukových plynů a cigaretového kouře. Výskyt alely GSTP1A 105G je u Evropanů nepříliš méně častý než ve sledované populaci. Za mechanismy poruchy plic se považuje deplece aktivního plicního glutathionu a oxidativní stress. Nebylo prokázáno podstatné ovlivnění výsledků modifikačními faktory - rasou, astmatem u matky, věkem matky, pohlavím dítěte, kouřením v domácím prostředí či léčbou antibiotiky nebo ibuprofenem.

Uvedená newyorkská studie je první svého druhu, která prokázala vztah mezi astmatem a schopností detoxikovat cizorodé látky v závislosti na polymorfismech genů s touto funkcí.

PODSTATA AKUTNÍCH I CHRONICKÝCH ÚČINKŮ PARACETAMOLU

Objev souvislostí příjmu paracetamolu s rizikem vývoje některých nemocí vedl k potřebě objasnění mechanizmů jeho působení. Níže popsané principy poskytují nejen potřebné toxi-

kologické informace, ale jsou pozoruhodné ***zásadním rozšířením pohledu na patogenezi onemocnění respiračního systému.***

Metabolismus a toxicita paracetamolu

Paracetamol je metabolizován v játrech na netoxické metabolity třemi cestami:

1. Přeměna v glukuronid – glukuronidace.
2. Přeměna v sulfát – sulfatace.
3. Oxidace cestou enzymatického systému cytochrom P450. N-hydroxylace s následující konjugací konečného metabolitu s glutathionem.

Konečné produkty všech tří metabolických cest jsou neaktivní a netoxické.

Intermediální produkt 3. metabolické cesty, N – acetyl p - benzo - chinonimin (NAPQI), toxicitu jeví. Je primárně odpovědný za toxický účinek paracetamolu.

Toxický metabolit NAPQI. Enzymatický systém jaterního cytochromu P450 vytváří NAPQI v malém, ale významném množství. Po svém vzniku je NAPQI rychle a ireversibilně *konjugován se sulfhydrylovou skupinou glutathionu.* Za určitých podmínek však může k nahromadění NAPQI dojít. Tento stav nastává například v důsledku funkční nebo kvantitativní poruchy glutathionu, vedoucí k poklesu konjugace NAPQI. Detoxikace metabolitů paracetamolu glutathionem je limitovaná, sám paracetamol snižuje hladinu glutathionu v buňkách jater (ale také v plicích, ledvinách a dalších tkáních a tělních tekutinách). Pokles zásob glutathionu na méně než 70 % normálních hodnot navozuje terén citlivý k intoxikaci paracetamolem, resp. jeho metabolitem NAPQI. Avšak také porucha inaktivace NAPQI menšího stupně může např. cestou jeho působení v buňkách respiračního systému navozovat chronická onemocnění.

NAPQI a cytochrom P450. Dynamika hladin NAPQI také odpovídá aktivitě cytochromu P 450. Produkce NAPQI je primárně závislá na dvou isoenzymech cytochromu P 450: CYP2E1 a CYP1A2. Individuální rozdíly v toxicitě paracetamolu však vychází z polymorfismů genu třetího isoenzymu CYP2D6, které přispívají k významným rozdílům v produkci NAPQI. Podle exprese CYP2D6 lze rozdělit naši populaci na producenty NAPQI extensivní, ultrarychlé a malé.

Přestože CYP2D6 metabolisuje paracetamol na NAPQI v menším rozsahu než ostatní enzymy cytochromu P450, jeho aktivita může přispívat k toxicitě paracetamolu u extensivních a ultrarychlých producentů a také tehdy, když je paracetamol užíván v nadměrných dávkách. Při nízkém dávkování paracetamolu je NAPQI rychle detoxikován konjugací. V případě předávkování a u rychlých producentů je však detoxikace glutathienem saturována a uplatňují se tak toxické účinky.

Paracetamol a glutathion.

Glutathion (GSH, L-gamma-glutamyl-L-cysteinyl glycin) je klíčová sloučenina, *detoxikující* paracetamol i další látky konjugací. Vedle detoxikačních účinků však působí také *antioxidačně,* pokud se nachází v redukované formě. Uvedené procesy aktivní glutathion spotřebovávají a tím se o něj vzájemně ochuzují.

K úbytku redukovaného glutathionu dochází při funkčním přetížení některými toxickými látkami včetně *paracetamolu, oxidačním stresem, alkoholem, celkovou anestezií, splodinami benzínových motorů apod. Zde je nutné počítat se vzájemnou potenciací účinků.*

Paracetamol, resp. jeho reaktivní metabolity snižují v závislosti na dávce zásoby glutathionu nejen v játrech a ledvinách, ale také v krvi a plicích. U zdravých, mladých dobrovolníků bylo po požití 1 g paracetamolu pozorováno signifikantní snížení antioxidační kapacity séra po 2 týdny. Terapeutické dávky paracetamolu způsobují také menší, ale signifikantní redukci hladin glutathionu ve II. typu pneumocytů a v alveolárních makrofázích. Nadměrné hladiny paracetamolu jsou pro pneumocyty cytotoxické a způsobují akutní poškození plic.

Paracetamol a oxidativní stress.

V patofysiologii astmatu hrají klíčovou roli reaktivní kyslíkové radikály (ROS^{-} = reactive oxigen species), jmenovitě superoxidový anion ($O2^{-}$) hydroxylový (OH^{-}) a peroxylový (ROO^{-}) radikál.
Paracetamol oslabuje deplecí glutathionu schopnost oxidativní stress produkovaný reaktivním kyslíkem zmírňovat. Reaktivní kyslíkové radikály jsou produkovány zánětovými buňkami, např. při astmatu. Mají schopnost spouštět kaskádu destrukce epitelu, bronchokonstrikci a stimulovat zánět aktivací dalších zánětových buněk (viz níže). Tím se podněcuje další tvorba kyslíkových radikálů. Dochází tak k zacyklení procesů, kdy reaktivní kyslík navozuje zánět a zánět produkuje reaktivní kyslík.
ROS^{-} a jejich metabolity oxidují fosfolipidy v buněčné membráně a způsobují tak proces nazývaný lipidová peroxidace. Takto je uvolňována z mebránových fosfolipidů kyselina arachidonová, která je zdrojem pro dva klíčové mediátory u astmatu – prostaglandiny a leukotrieny. Tímto procesem je také poškozována buněčná membrána nebo jádro a dochází k zániku buňky. Vznik produktů reaktivního kyslíku takto navozuje zánět dýchacích cest, noční astma a kontrakce hladkého svalstva bronchů.
Zvýšené množství reaktivních kyslíkových radikálů produkované zánětovými buňkami u astmatu jsou tedy důsledkem a současně vlastní příčinou zánětové podstaty onemocnění. Protože reaktivní kyslík vzniká průběžně v rámci procesů udržování homeostasy a je také vdechován z vnějšího prostředí, v celém organismu a zejména v plicích existují mohutné systémy k jeho inaktivaci. Vrstvička tekutiny na povrchu dýchacích cest i jejich buňky obsahují antioxidační činitele se silnou aktivitou proti oxidačnímu poškození plic. Nejvýznamnějším z nich je glutathion, který je v tekutině lemující dýchací cesty obsažen v redukované podobě z více než 95 % a navíc ve velmi vysoké koncentraci. Zvýšeně se vyskytuje u jedinců nadměrně exponovaných inhalačním oxidanciím jako cigaretový kouř a kysličník dusičitý. Je ochranným činitelem proti oxidativnímu stressu při astmatickém zánětu. Jiným výsledkem aktivity glutathionu je snižování nastavení hladiny transkripčního faktoru NFκB. U astmatiků je patrný negativní vztah mezi hladinou alveolárního glutathionu a bronchiální reaktivitou. Vyšší hladina GSH tedy může tíži astmatu snižovat.

Glutathion- S- transferáza.

Pro udržování glutathionu redukované formě, nezbytné pro jeho anitoxidační aktivitu i pro katalýzu konjugace redukovaného glutathionu s pestrými substráty vyžadujícími detoxikaci, je rozhodující glutahion- S-transferáza (GSTP). GSTP je systém enzymů, který katalyzuje také konjugaci toxického metabolitu paracetamolu NAPQI v buňkách jater, plic nebo jinde s glutathionem. Proti oxidativnímu stresu působí přenosem elektronů s významnou rolí např. také v plicích. Dětští astmatici, kteří jsou nositeli homozygot pro určité, specifické varianty alel, mají signifikantně nižší hodnoty FEV1, FVC a maximální výdechové rychlosti oproti dětem bez astmatu. Minor varianta alely GSTP1, tedy GSTP1 A105G, vede k expresi glutathion transferázy s nižší funkční katalytickou kapacitou. Její klíčový význam byl zjištěn v newyorkské studii (2).

Jiné mechanismy nežádoucích účinků paracetamolu. Pro případnou indukci alergie, bronchitid, astmatu a ekzému je také významný vliv paracetamolu na prezentaci antigenu a rovnováhu Th1/Th2 lymfocytů směrem k převaze Th2. Na vychýlení rovnováhy Th1/Th2 lymfocytů i na proces předávání antigenů APC působí také cestou přes ovlivnění aktivity cyklooxygenázy 2.

OTRAVA PARACETAMOLEM

První fáze intoxikace přichází během prvních 24 hodin po požití nadměrné dávky. Paracetamol se dobře vstřebává, takže během jedné až několika hodin po požití jeho nadměrné dávky se mohou objevit bledost, projevy nausey, zvracení, bolest břicha a pocení. Intoxikace může zpočátku probíhat jen s lehkými příznaky nebo i bez nich. Po větší dávce se navíc může objevit i poškození sliznic a metabolická acidóza. Hladina paracetamolu v krvi vrcholí asi 4 hodiny po požití, potom nastává pokles**.**

Známky jaterní léze se objevují až druhý den po intoxikaci.

Ve druhé fázi, 24–72 hodin po předávkování, dochází zprvu k laboratorním a potom i klinickým známkám narůstajícího poškození jater s bolestmi v pravém podžebří. Příčinou je poškození hepatocytů na ně navázaným metabolickým produktem NAPQI, progredující v centrilobulární nekrosu jater. Akutní selhání ledvin přichází jako hepatorenální syndrom nebo syndrom multiorgánového poškození. Může jít však i o tubulární nekrózu ledvin jako primární projev intoxikace.
Ve třetí fázi nastává masivní hepatální nekróza, ústící ve fulminantní jaterní selhání a smrt. Paracetamol může způsobit také poškození myokardu, slinivky, krvetvorby či hemolýzu. V plicích může nastat při otravě těžké akutní toxické poškození.

POSTUP PŘI INTOXIKACI PARACETAMOLEM

1. Odstranění paracetamolu z těla.

Výplach žaludku má dobrý účinek jen brzy po požití paracetamolu pro rychlou absorbci.
Zvracení navozené emetikem není žádoucí, oddálí aplikaci živočišného uhlí.
Živočišné uhlí významně sníží absorbci paracetamolu, musí však být podáno co nejdříve.
Hemodialýza a hemoperfúze.

2. Antidotum n-acetylcystein.

Podáním n-acetylcysteinu se doplňuje úbytek zásoby glutathionu z intoxikace, jehož je prekurozorem. Pomáhá tak organismu regenerovat hepatocyty nebo zabránit jejich zničení.
Při intravenosní aplikaci je doporučena celková dávka 300 mg/kg váhy po dobu 20 hodin. Per os nebo žaludeční sondou se dávkuje 1300 mg/kg po dobu 72 hodin.

Přípravky s acetylcysteinem:

Intravenosní: ACC inject inj. sol. - amp. 3 ml po 300 mg, (První dávku rozředit 1:1 0,9 % roztokem NaCl nebo 5% glukózou a podat i.v. velmi pomalu, v průběhu 5–15 minut. Dále ve formě i.v. infůze 50 mg/kg ACC sol. po dobu 4 hodin. Potom 100 mg/kg do 20 hodin od zahájení i.v. aplikace).
Per os: ACC NEO por. tbl. eff. 100 či 200 mg; ACC sirup por. plv. sir. susp. 1 ml = 20 mg; ACC LONG por.tbl.eff. 600 mg; Mucobene por. gra. sol. 600 mg; NAC AL por. tbl. eff. 100, 200, 600 mg; Solmucol orm. pas. 100 mg; Solmucol por. gra. sol. 100 a 200 mg; Solmucol por. plv. sir. - 1 ml = 20 mg.

3. Při těžkém poškození jater připadá v úvahu jejich transplantace.

POSTOJ AMERICKÉ FDA K PARACETAMOLU A JEHO DÁVKOVÁNÍ

Úzké rozmezí mezi terapeutickou a toxickou dávkou je jedním ze zásadních nedostatků masově používaného paracetamolu. I z tohoto důvodu před jeho riziky pravidelně varuje americká FDA (Food and Drug Administration). Tato celosvětově respektovaná státní instituce doporučuje zveřejnění pokynů k preskripci a výdeji paracetamolu za účelem prevence toxických účinků. Dále šlo o zákaz podávání paracetamolu s narkotickou anestesií a varování před kombinací s alkoholem. **Poradní sbor FDA vyjádřil zvláštní obavu ze skutečnosti, že u nejvyšších doporučených dávek paracetamolu byly prokázány známky navození poruchy jaterních funkcí.** Další výnos FDA doporučuje maximální obsah 1 tabletě 325 mg paracetamolu. Povolenou denní dávkou 1 g/ 6 hod. se blížíme k hranici dávky toxické 1,5 g/6 hod., která při nepříznivé genetické konstelaci může být ještě nižší. V ČR převládá spíše obava z poddávkování u jedinců s hmotností větší než 50 kg, čímž je doporučování dávky 1 g zdůvodňováno (Kršiak). Tento argument může být správný, lepším řešením je však spíše náhrada paracetamolu bezpečnějším preparátem.

ZÁVĚR

Zdvojnásobení prevalence astmatu u dětí v období 1980-95 časově odpovídá vzestupu konzumace paracetamolu, který nastal v takové míře, že ho v západních zemích užívá podle různých průzkumů 30–50 % těhotných. Podle rozsáhlých studií, jejich review, metaanalýz, mínění autorit i konsenzů je užívání paracetamolu jednou z příčin nárůstu astmatu i alergických onemocnění. Navíc, v nedávné minulosti proběhly v USA studie, které prokázaly nárůst astmatu u lidí, žijících v oblastech se zvýšenou koncentrací splodin spalovacích motorů v ovzduší. Negativní vlivy paracetamolu a výfukových plynů se zde mohou vzájemně potencovat (7).

Zkratkovitá a přemrštěná preskripce léků se v ČR stává stále častěji náhražkou řádné lékařské péče i řešení psychických a sociálních problémů. Ohrožení z vysoké a často zbytečné konzumace nejrůznějších léků se dá odhadnout zřejmě zatím jen z menší části. Stále narůstající sevření naší populace do kleští farmak je jejím vážným současným handicapem s narůstajícími riziky do budoucnosti a mělo by být pro lékaře i laickou veřejnost alarmující.

Literatura:

1. Etminan M., Sadtsafavi M., Jafari S. et al. Acetaminophen Use and the Risk of Astma in Children and Adults. A systematic Review and Metaanalysis. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181:1181–1187.
2. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D. et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. Thorax 2010; 118–123.
3. Eneli I., Sadri K. et al. Acetaminophen and the Risk of Astma. The epidemiologic and Pathofysiologic Evidence. Chest 2005; 127: 604–612.
4. Shaheen SO, Sterne JAC, Songhurst CE et al. Frequent paracetamol use and astma in adults. Thorax 2000; 55:266–70.
5. Shaheen SO, Potts J, Gnatiuc L. et al. The relation between paracetamol use and astma: a GA^{2}LEN European case – control study. Eur Respir J 2008:32:1231–6.
6. Rebordosa C., Kogevinas M., Sorensen H et al. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and astma in children.: A birth kohort study. 2008. www.ije. oxfordjournals.org/ content/37/3/583.full
7. www.alergieimunita.cz.
8. Další početná literatura u autora.

Prevence alergických onemocnění hypoalergenními mléky není účinná

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie
při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Souhrn
Redukce celkového počtu alergických onemocnění u rizikových dětí nebyla po HA mlécích prokázána. Málo přesvědčivé snížení výskytu atopického ekzému u rizikových dětí s HA mléky do 4 měsíců života je provázené nebezpečím zvýšení rizika astmatu. Za postupy jednoznačně non lege artis se považují plošná doporučování HA mlék dětem s běžným rizikem alergie nebo prodlužování výživy HA mléky přes období 4 měsíců života.

Úvod
Jednou z funkcí imunitního systému je reakce na cizorodé bílkoviny. Stejně nepostradatelná je však i schopnost na cizorodé látky nereagovat, funkce imunitní tolerance. Podle novějších poznatků může být navození imunitní tolerance klíčem k prevenci alergie (1). Jde o aktivní procesy, ke kterým může imunitní systém během svého vývoje dospět pouze tehdy, pokud se s dotyčnými imunogeny, v tomto případě tolerogeny, setká. Alergii potom lze, do určité míry, považovat za poruchu vývoje aktivní imunitní tolerance.

Je třeba doporučovat redukci nebo expozici bílkovin kravského mléka?
1. Mléčné hydrolyzáty – HA mléka
2. Studie GINI.
2.1. Výskyt alergických onemocnění u dětí s HA mléky.
2.2. HA mléka a kumulativní incidence atopického ekzému.
2.3. HA mléka a nárůst výskytu astmatu
2.4. HA mléka – srovnání prospěchu a rizika porovnáním jednotlivých výsledků
3. Jiné studie s HA mléky
4. Kojenecká mléka s neredukovanou alergenicitou
5. Jiná mléka

1. Mléčné hydrolyzáty – HA mléka
Mléčné hydrolyzáty, zvané hypoalergenní mléka (HA mléka), jsou chemicky upravená mléka s bílkovinami rozštěpenými na peptidy. Původně byla zavedena k léčbě manifestní alergie na BKM. Připravují se hydrolýzou bílkovin syrovátky (whey, zkratka W) nebo samotného kaseinu (C), který v syrovátce obsažen není. Podle definice jde o takové přípravky, na které alergickými projevy nereaguje nejméně 90 % *pacientů s alergií* na BKM. Otázka primární *prevence* alergických onemocnění je od původního účelu HA mlék problematikou vzdálenou a ve světle dnešních teoretických i praktických poznatků o aktivní imunitní toleranci již do značné míry překonanou. V odborném světě byla prospěšnost preventivního podávání HA mlék analyzována především pro první 4 měsíce života u dětí s vysokým rizikem alergie.
Přestože některé práce naznačují, že hypoalergenní mléka mohou částečně chránit kojence proti vývoji alergických onemocnění, důkazy jsou omezené a slabé. Existující meta-analýzy s určitými pozitivními výsledky současně upozorňují na možné komplikace i metodické nedostatky četných studií. (2–8). Je zřejmé, že vlastnosti HA mlék nezávisí pouze na stupni hydrolýzy. Analogie účinku jednoho lyzátu na základě jiného nejsou racionální, každý by měl být hodnocen samostatně (5).

2. Studie GINI
Nejrozsáhlejší longitudinální studie s mléčnými hydrolyzáty je prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená Německá intervenční studie GINI. Byla původně zaměřená na prevenci atopického ekzému, urtiky, astmatu a potravinové alergie u dětí do 3 let života s výskytem aler-

gického onemocnění u rodiče nebo sourozence. Kojencům, indikovaným ve věku 0–4 měsíce pro umělou výživu, bylo na základě randomizace doporučeno jedno ze čtyř mlék. Z HA mlék šlo o parciální lyzát syrovátky pHF-W (Beba HA), extenzivní lyzát syrovátky eHF-W (HIPP-HA, odpovídající v době studie Nutrilon pepti) a extenzivní lyzát kaseinu eHF-C (Nutramigen), který byl určen pouze pro speciální dietetiku a v současnosti není dostupný. Pro kontrolní skupinu bylo určeno standardní kojenecké mléko CMF (Nutrilon Premium), (9). Studie GINI byla až do nedávna paradoxně předkládána jako hlavní důkaz preventivní účinnosti HA mlék. Jaké jsou její skutečné výsledky podle oficiálně publikovaných odborných bez materiálů?

2.1. Výskyt alergických onemocnění u dětí s HA mléky

Souhrn: Preventivní učinek HA mlék vůči alergickým onemocněním nebyl prokázán.

α) Kumulativní incidence atopického ekzému, urtiky, astmatu a potravinové alergie v součtu u dětí od 0 do 3 let s mléčnými lyzáty proti standardní výživě *nebyla významně změněna.* Vyšetřeno 904 dětí, které měly přizpůsobený index rizika aOR. Pro **pHF-W: aOR = 0,87** (CI 0,64–1,19); **eHF-W aOR = 1,03** (CI 0,77–1,40)**; eHF-C: aOR = 0,80** (CI 0,58–1,09) (103). Děti s mlékem Beba-HA měly tedy výskyt onemocnění snížený o 13 %, u dětí s mlékem HIPP-HA byl výskyt zvýšený o 3 %. Rozdíly hodnot u dětí s HA mléky a běžnou výživou nejsou statisticky ani klinicky signifikantní (9), (obr. 1.)

MLÉČNÝ PŘÍPRAVEK	aOR	95% CI	SIGNIFIKANCE STATICKÁ	SIGNIFIKANCE KLINICKÁ
pHF-W: Beba HA	0,87	0,64 – 1,19	NS	NS
eHF-W: HIPP-HA	1,03	0,77 – 1,4	NS	NS
eHF-C: Nutramigen	0,8	0,58 – 1,09	NS	NS
CMF: Nutrilon Premium (kontroly)	1			

(Obr. 1) HA mléka a riziko alergických onemocnění. Kumulativní incidence alergických nemocí (atopického ekzému, urtiky, astmatu a potravinové alergie) v součtu u dětí od 0 do 3 let s mléčnými hydrolyzáty a standardní výživou. pHF-W = parciální lyzát syrovátky Beba HA, eHF-W = extenzivní lyzát syrovátky HIPP-HA (odpovídající v době studie Nutrilon pepti), eHF-C = extenzivní lyzát kaseinu Nutramigen, speciální dietetikum. CMF = Nutrilon Premium - kontrolní skupina se standardním kojenecké mlékem bez redukované alergenicity. aOR = přizpůsobený index rizika. NS = výsledek statisticky nesignifikantní. Studie GINI. von Berg A et al. J Allergy Clin Immunol 2007 (9).

ß) Prevalence alergických nemocí za první a třetí rok života. V hlavní analýze nebyly zjištěny významné rozdíly hodnot mezi dětmi s hypoalergenními a standardními mléky (9).

γ) Kumulativní incidence alergických onemocnění do 6 let života. Způsob provedení studie neumožňuje reálné zhodnocení, viz odst. 2.3.3.1.2 γ) (10,).

2.2. HA mléka a kumulativní incidence atopického ekzému (obr. 2).

Souhrn: Snížení výskytu atopického ekzému výživou dostupnými HA mléky nebylo prokázáno.

MLÉČNÝ PŘÍPRAVEK	aOR	95% CI	SIGNIFIKANCE STATICKÁ	SIGNIFIKANCE KLINICKÁ
pHF-W: Beba HA	0,76	0,52 – 1,11	NS	NS
eHF-W: HIPP-HA	0,99	0,82 – 1,45	NS	NS
eHF-C: Nutramigen	0,67	0,45 – 0,99	p < 0,05	hraniční
CMF: Nutrilon Premium (kontroly)	1			

(Obr. 2) HA MLÉKA A RIZIKO ATOPICKÉHO EKZÉMU. Výživa pro prevenci vhodnými HA mléky nevedla ke statisticky významnému poklesu výskytu atopického ekzému. Kumulativní incidence atopického ekzému u dětí od 0 do 3 let s mléčnými hydrolyzáty a standardní výživou. pHF-W = parciální lyzát syrovátky Beba HA, eHF-W = extenzivní lyzát syrovátky HIPP-HA (odpovídající v době studie Nutrilon pepti), eHF-C = extenzivní lyzát kaseinu Nutramigen, speciální dietetikum. Děti s CMF = Nutrilon Premium vytváří kontrolní skupinu se standardním kojenecké mlékem bez redukované alergenicity. aOR = přizpůsobený index rizika. NS = výsledek statisticky nesignifikantní. Studie GINI. von Berg A et al. J Allergy Clin Immunol 2007 (9).

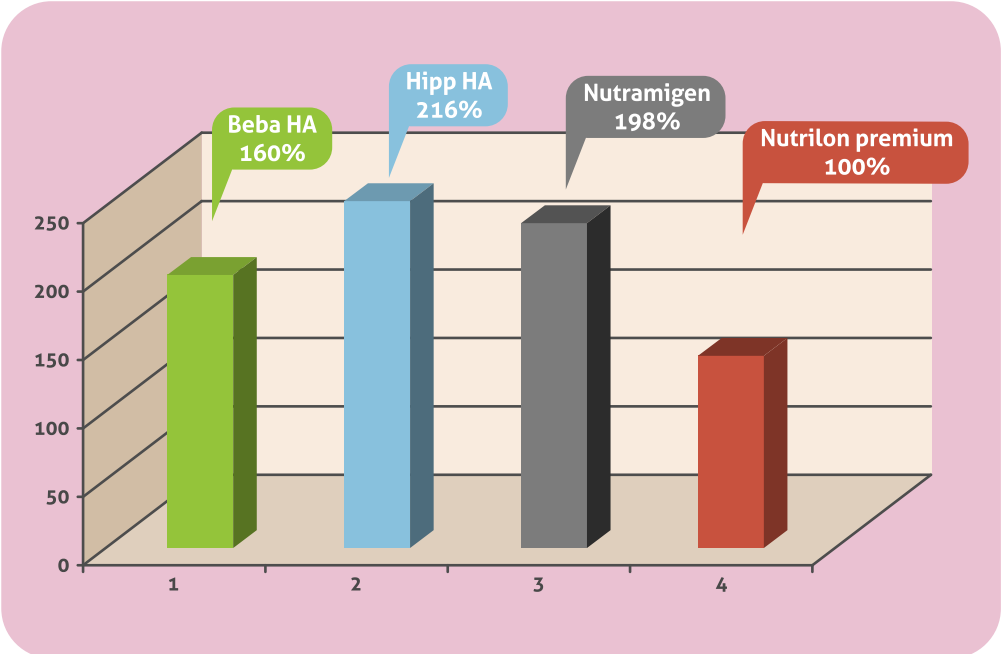
α) HA mléka a kumulativní incidence atopického ekzému do 3 let.
U dětí se syrovátkovými lyzáty se incidence atopického ekzému lehce odchylovala od průměru. Pro věk od 0 do 3 let byly indexy rizika atopického ekzému v rámci hlavní analýzy pro **pHF-W: OR = 0,76** (CI 0,52–1,11), pro **eHF-W: OR = 0,99** (CI 0,82–1,45). Pro extenzivní lyzát kaseinu Nutramigen **eHF-C: OR = 0,67** (CI 0,45–0,99). Rozdíl hodnot byl lehce statisticky významný pouze pro speciální dietetikum Nutramigen, s hraniční klinickou významnností (9). U Beba-HA a HIPP-HA byly odchylky statisticky i klinicky nesignifikantní.
ß) Kumulativní incidence atopického ekzému od 0 do 1 roku. Ve věkovém období do 1 roku byly výsledky incidence obdobné jako od 0 do 3 let, rozdíly nevýznamné (9).
γ) Kumulativní incidence atopického ekzému do 6 let. Způsob provedení studie neumožňuje racionální zhodnocení. Diagnóza atopického ekzému zahrnuje i jakoukoli dermatitis, navíc je od 3 let zjišťována pouze anamnesticky u rodičů (10). Výsledky proto nelze považovat za validní. Ve srovnání s kvalitním projektem studie do 3 let života došlo po tomto období tedy k jeho zásadním změnám a narušením kontinuity sledování.
δ) HA mléka a atopický ekzém při rodinné zátěži na ekzém. Děti s pozitivní rodinnou anamnézou na atopický ekzém měly při výživě lyzáty syrovátky kumulativní incidenci ekzému ve 3 letech blízkou kontrolám, pro **pHF-W: OR = 0,91; eHF-OR = 1,1**. Ani v sestavách hodnocených do 1 roku nedošlo v těchto skupinách k signifikantním změnám výskytu ekzému (8).

2.3. HA mléka a nárůst výskytu astmatu (obr. 3).
Souhrn: Děti s HA mléky do 4 měsíců života jevily ve 3 a 6 letech zvýšený výskyt astmatu.
α) HA mléka a prevalence astmatu u dětí ve věku od 2 do 3 let života.
Výskyt astmatu byl hodnocen u 1017 dětí, které byly první 4 měsíce života hypoalergenními mléky přikrmované anebo výlučně živené (9). Ve věku od 2 do 3 let byly indexy rizika průduškového astmatu v rámci hlavní analýzy pro **pHF-W: OR = 1,30** (CI 0,75–2,27); pro **eHF-W: OR = 1,37** (CI 0,82–1,45). Pro extenzivní lyzát kaseinu Nutramigen **eHF-C: OR = 0,93** (CI 0,51–1,69). Došlo tedy ke zvýšenému výskytu astmatu u dětí se syrovátkovými HA mléky.

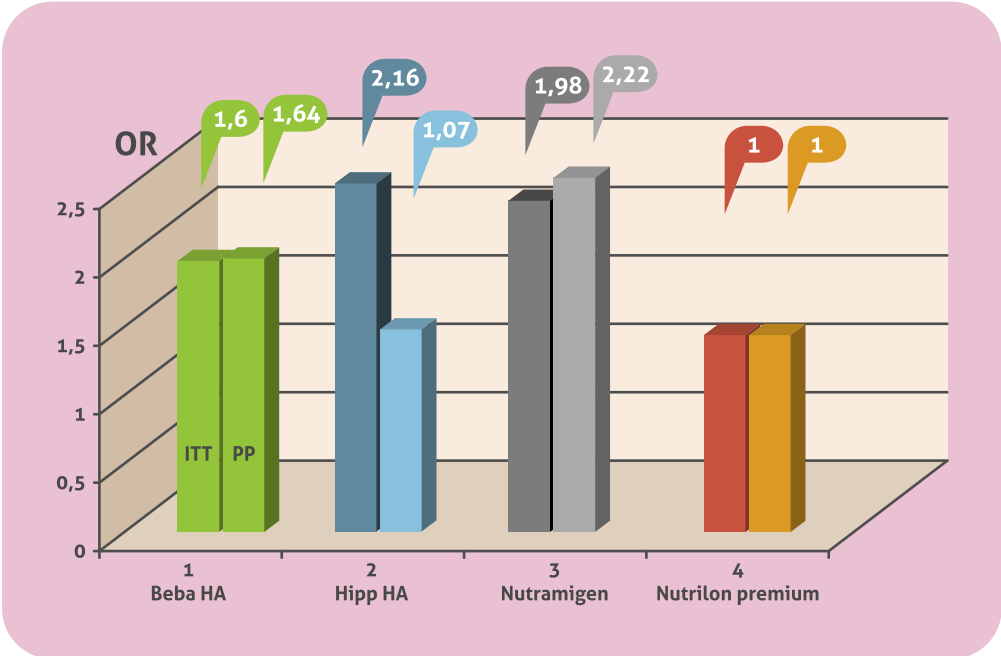
RIZIKO ASTMATU	Beba-HA		HIPP-HA		Nutrilon premium
	aOR	95% CI	aOR	95% CI	OR
Rizika astmatu ve věku od 2 do 3 let života	1,30	0,75 – 2,27	1,37	0,82 – 1,45	1
Rizika astmatu při rodinné zátěži na astma, věk 2 – 3 r	1,62	0,68 – 3,85	1,17	0,46 – 2,93	1
Astma ve věku 2 – 3 roky, výživa do 4 měsíců pouze HA mléky	2,3	–	2,9	–	1
Astma u dětí od 4 do 6 let	1,60	0,74 – 3,45	2,16	1,02 – 4,58	1

(Obr. 3) HA MLÉKA A ASTMA. Indexy rizika průduškového astmatu ve skupinách s HA mléky výrazně stouply ve srovnání se standardním Nutrilon premium. Výsledky vyjádřeny jako přizpůsobené indexy rizika aOR v rámci hlavní analýzy ITT. Statistická signifikance zvýšených rizik pro astma u dětí s HA mléky nebyla v oficiálních publikacích vyjádřena, klinická signifikance je vysoká. pHF-W = parciální lyzát syrovátky Beba HA, eHF-W = extenzivní lyzát syrovátky HIPP-HA (odpovídající v době studie Nutrilon pepti), eHF-C = extenzivní lyzát kaseinu Nutramigen, speciální dietetikum. Kontrolní skupina se standardním kojenecké mlékem CMF Nutrilon Premium.Studie GINI. von Berg A et al. [J Allergy Clin Immunol 2007 (103); J Allergy Clin Immunol 2008 (9, 10)].

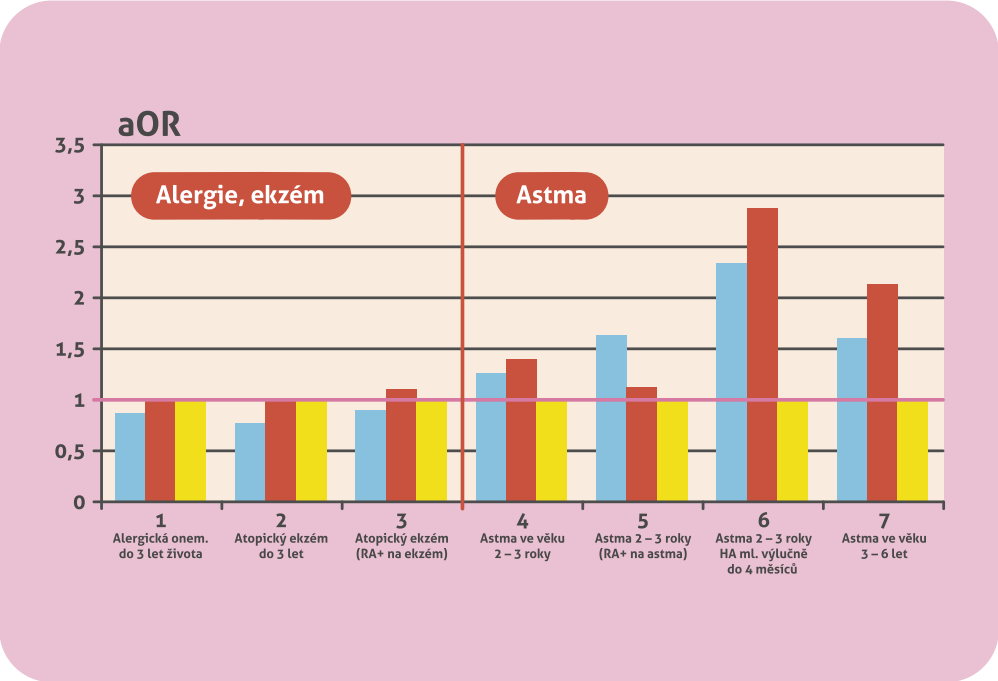
ß) Astma ve věku 2–3 roky u dětí živených do 4 měsíců pouze HA mléky.
Děti, které dostávaly v období 0–4 měsíců života syrovátkové lyzáty jako jedinou mléčnou výživu, měly ve třetím roce života výrazně vyšší prevalenci astmatu než děti se standardním mlékem. Index rizika pro **pHF-W: OR = 2,3** (**nárůst rizika na 230 %** hodnoty kontrolní skupiny) a pro **eHF-W: OR = 2,9 (nárůst rizika na 290 %).** U Nutramigenu **eHF-C: OR = 0,70.** Bylo vyšetřeno 133 dětí. Intervaly spolehlivosti ani statistická významnost nebyly zveřejněny (9). Klinická významnost nárůstu astmatu u dětí s BEBA-HA a HIPP-HA je vysoká (obr. 3).
γ) Vysoký výskyt astmatu u dětí od 3 do 6 let s HA mléky minimálně do 4 měsíců.
Ve všech souborech hlavní ITT analýzy (intention to treat) i PP analýzy (per protocol) s hypoalergenními mléky (988 dětí) byl výskyt astmatu zvýšený. Index rizika u ITT analýzy byl pro **pHF-W: OR = 1,60** (95% CI 0,74–3,45); pro **eHF-W: OR = 2,16** (95% CI 1,02–4,58); pro **eHF-C: OR = 1,98** (95% CI 0,92–4,29). (10), (obr. 4, 5).
2.4. HA mléka – srovnání prospěchu a rizika porovnáním jednotlivých výsledků. Výrazný nárůst výskytu astmatu u dětí s HA mléky nemůže podle studie GINI vyvážit naznačený pokles výskytu atopického ekzému, který nedosáhl statistické ani klinické významnosti. K poklesu výskytu alergických onemocnění jako celku prakticky nedošlo (9, 10,11). (obr. 6).
3. Další studie s HA mléky
Ostatní studie vhodné k analýze také často neprokázaly příznivé ovlivnění alergických onemocnění HA mléky. Studie Kuo zaznamenala v souboru 1002 dětí po HA mlécích snížení senzitizace k potravinovým alergenům, ale nikoli redukci výskytu alergických onemocnění (12). Ve studii KOALA byl zjištěn u dětí s HA mléky vysoký výskyt hvízdavého dýchání ve 2 letech oproti dětem se standardní kojeneckou mléčnou výživou, cOR = 3,86 (95% CI 2,45–6,09); aOR = 2,42 (obr. 7) a také vysoký výskyt atopického ekzému ve 2 letech, cOR = 1,78; aOR = 1,62; (3), (obr. 8). Ve dvou letech života dětí bylo v této studii vyšetřeno celkem 2258 jedinců.



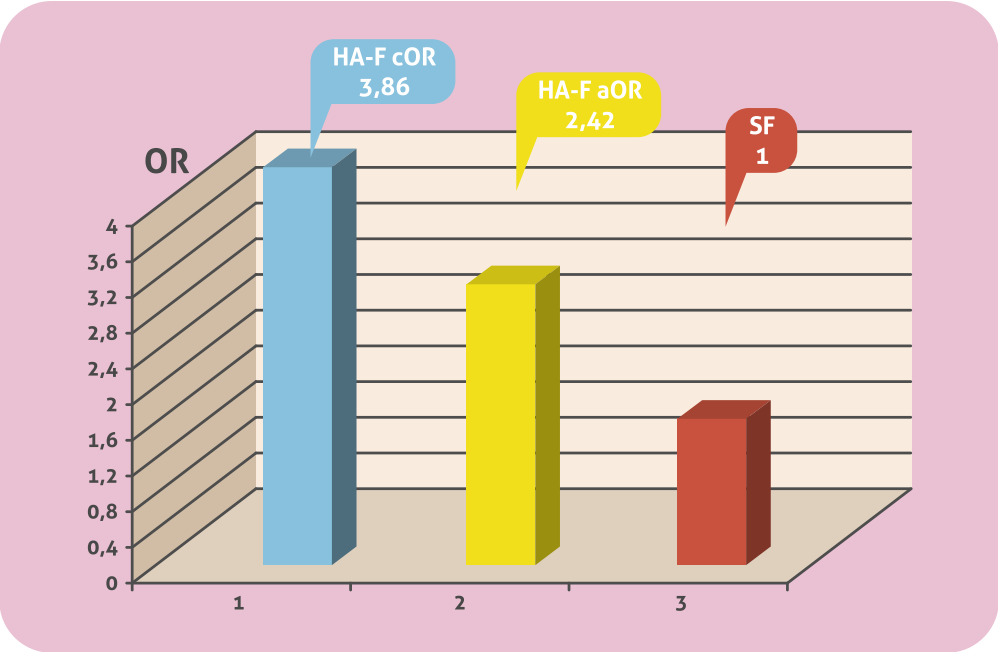
(Obr. 4) HA MLÉKA A RIZIKO ASTMATU. Kumulativní výskyt astmatu u dětí ve věku od 3 do 6 let s hypoalergenními mléky výrazně převyšuje výskyt astmatu u kontrolního souboru dětí s mlékem bez redukované alergenicity. Výskyt astmatu při výživě Beba HA 160 %; HIPP HA 216 %; Nutramigen 198 %; Nutrilon Premium (100 %). Studie GINI. von Berg A. et al. [J Allergy Clin Immunol Immunol 2008 (10)].



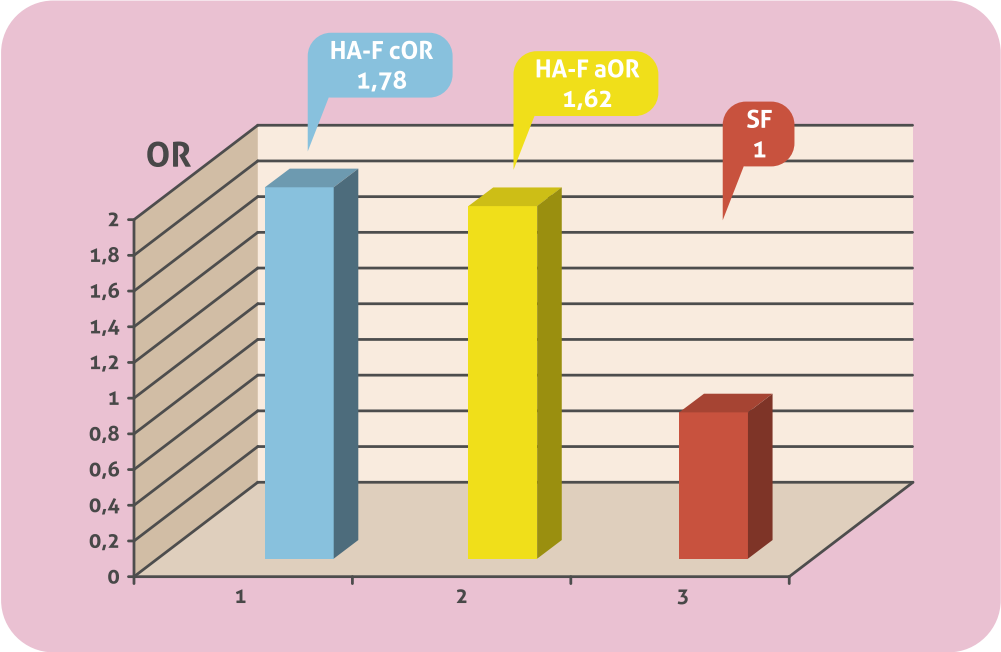
(Obr. 5) HA MLÉKA A RIZIKO ASTMATU. Kumulativní výskyt astmatu u dětí s HA mléky, vyjádřený jako riziko astmatu OR ve věku od 3 do 6 let, výrazně převyšuje výskyt astmatu u kontrolního souboru dětí s mlékem bez redukované alergenicity. Každý levý ze dvojice sloupcových grafů je pro výsledek ITT analýzy (Intention-to-treat), pravý je výsledek PP analýzy (Per-protocol). Výskyt astmatu v případě Beba HA (světle modrá), HIPP HA (tmavě modrá) a Nutramigen (šedá a černá), Nutrilon Premium (OR = 1,0). Studie GINI. von Berg A. et al. [J Allergy Clin Immunol 2008 (10)].



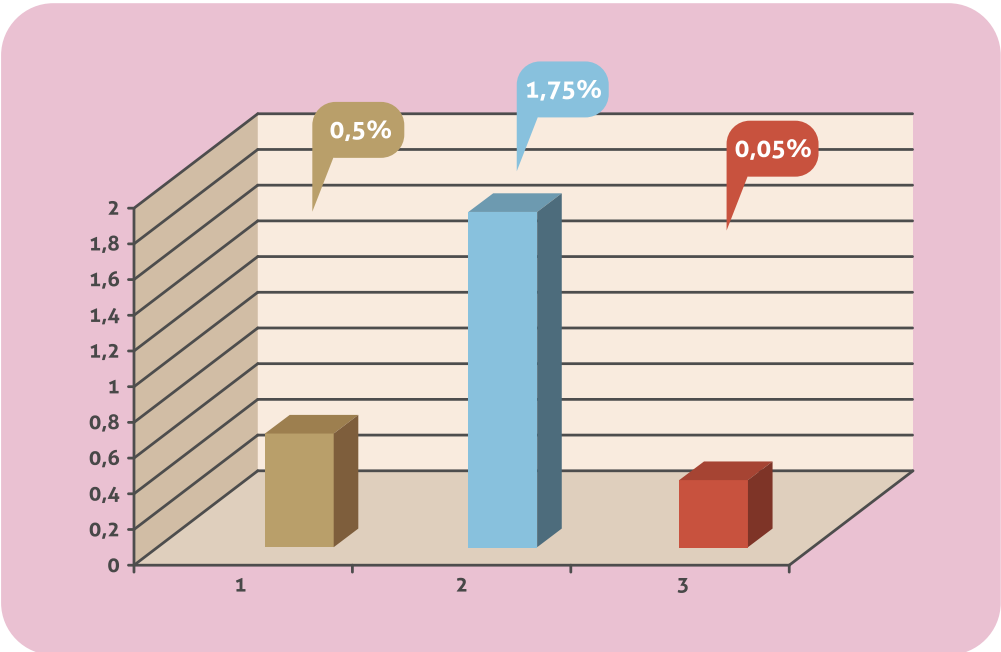
(Obr. 6) RIZIKO HA MLÉK PŘEVYŠUJE JEJICH PROSPĚCH. Vyjádřeno jako aOR – přizpůsobený index rizika. 1. Alergická onemocnění v součtu do 3 let života. 2. Atopický ekzém do 3 let života. 3. Atopický ekzém při výskytu atopického ekzému v příbuznosti I. stupně. 4. Astma ve věku 2 – 3 roky. 5. Astma ve 2 – 3 letech při výskytu atopického ekzému v příbuznosti I. st. 6. Astma ve 2 – 3 letech při výlučné výživě HA mléky do 4 měsíců života. Beba HA – modrá, HIPP HA – červená, kontroly – žlutá (standardní Nutrilon premium bez redukované alergenicity). HA mléka podávána dětem s vysokým rizikem alergického onemocnění nejméně do 4 měsíců života. Studie GINI. von Berg A.[J Allergy Clin Immunol 2007 (8,9); J Allergy Clin Immunol 2008 (9, 10)].



(Obr. 7) HA MLÉKA A PREVENCE HVÍZDAVÉHO DÝCHÁNÍ ? Studie KOALA: Opakovaný výskyt hvízdavé dýchání u 2-letých dětí s HA mléky do 3 měsíců života ve svém výskytu významně převyšovalo skupinu kontrolní. Modrá: cOR = hrubý poměr rizik; Žlutá: aOR = přizpůsobený poměr rizik. Červená (SF): kontrolní skupina se standardními mléky s neredukovanou alergenicitou. (Snijders BEP, Pediatrics 2008), (3).



(Obr. 8) HA MLÉKA A PREVENCE ATOPICKÉHO EKZÉMU ? Studie KOALA: Atopický ekzém se u 2-letých dětí s HA mléky do 3 měsíců života vyskytoval ve významně vyšším počtu než u kontrol. Modrá: cOR = hrubý poměr rizik; Žlutá: aOR = přizpůsobený poměr rizik. Červená (SF): kontrolní skupina se standardními mléky s neredukovanou alergenicitou (Snijders BEP, Pediatrics 2008), (3).



(Obr. 9) Ve studii Katze (13019 dětí) symptomatická, expozičním testem ověřená alergie na BKM byla tím častější, čím později byla mléčná strava zařazena při $p < 0{,}001$. Z dětí, u kterých bylo krmení běžným přípravkem kojeneckého mléka zahájeno do 14 dní života, mělo alergii na BKM (CMA) pouhých 0,05 % (červená). Při zavedení mlék od 15 dní života byla alergie na BKM 10 x častější (hnědě). 35 x častější alergii (1,75 %) měly děti krmené přípravkem stejného typu od 3,5 až 6 měsíců (modře) $p < 0{,}001$ (Katz, 2010), (13). Děti ve skupinách se zavedením KM v intervalu 1/2– 3 měsíce měly výskyt alergie na BKM více než 3 x nižší oproti dětem s pozdějším zavedením stejného přípravku (13).

4. Kojenecká mléka s neredukovanou alergenicitou

Je pravděpodobné, že časné zavedení bílkovin kravského mléka (BKM) do stravy kojence skýtá největší šanci indukce imunitní tolerance. Na alergii na BKM cílené, precizní prospektivní sledování novorozenecké kohorty 13 019 dětí s běžnými kojeneckými mléky ukázalo výsledek, který představě o „imunitním oknu" mezi 4 a 6 měsíci života neodpovídá (13). V této studii symptomatická, expozičním testem ověřená alergie na BKM byla tím častější, čím později byla mléčná strava zařazena při $p < 0{,}001$. Z dětí, u kterých bylo krmení běžným přípravkem kojeneckého mléka zahájeno *do 14 dní života,* mělo alergii na BKM pouhých 0,05 %. Při zavedení mlék *od 15 dní života* byla alergie na BKM 20 x častější. 35 x častější alergii (1,75 %) měly děti krmené přípravkem stejného typu od 3,5 až 6 měsíců $p < 0{,}001$ (Katz, 2010), (13). Děti ve skupinách se zavedením KM v intervalu 1/2– 3 měsíce měly výskyt alergie na BKM více než 3 x nižší oproti dětem s pozdějším zavedením stejného přípravku (13), (obr. 9).

Ve studii KOALA pozdější zavádění mléka a mléčných produktů (> 3 měs.) zvyšovalo riziko atopického ekzému u dětí ve 2 letech a také vyšší výskyt hvízdavého dýchání (3).

Také další studie ukazují na zvýšený výskyt potravinové i inhalační alergie mediované IgE, senzitizace, atopické dermatitidy, ekzému a dalších atopických manifestací při pozdním zavedení BKM (3, 14, 15).

Je běžné, že pokud je tvorba mateřského mléka dostačující, jiná mléka se nezařazují z důvodu nezasahování do přirozených mechanizmů regulace laktace. U dítěte bez manifestace alergie na kravské mléko je však uvedenými studiemi zcela zpochybněné přidávání mlék se sníženou alergenicitou. Navíc, Katz se spolupracovníky navrhují zvážit u rizikových dětí indukci tolerance nevelkými přídavky přípravku s BKM ke kojení (13). Doporučení ESPGHAN považuje přídavek kravského mléka ke kojení jako menší doplněk za možný (16). Tento problém by měly vyjasnit další studie.

5. Jiná mléka

Kravské mléko neupravené. Přírodní kravské mléko bez úprav je pro kojence jednoznačně nevhodné a nedoporučitelné. Proto ani nepřichází v úvahu jako pro prevenci alergie.

Kozí, ovčí a kobylí mléko. Pro preventivní působení uvedených mlék nejsou dokumentované důkazy (17). Bílkoviny v nich obsažené mají vysokou homologii s BKM.

Sójové mléko. Sójové „mléko" není pro prevenci alergie doporučené (16). Existují dřívější údaje o zkřížené alergii na BKM a sóju. V případě alergie na BKM jsou doporučeny mléčné extenzivní lyzáty. Sójové mléko by nemělo být nikdy podle WAO a DRACMA doporučováno dětem do 1/2 roku života (18).

Závěr

Snížení příjmu bílkovin kravského mléka u kojenců je v rozporu s dnešní představou navozování orální imunitní tolerance expozicí imunogenům.Prostor pro využití HA mlék tak zůstává pouze pro již vyvinuté onemocnění alergií na BKM. Doporučení evropské výživové komise ESPGHAN ve prospěch mléčných hydrolyzátů (HA mlék) podávaných *do 4 měsíců života u dětí s vysokým rizikem alergie,* vycházející z materiálů do r. 2008, nemohlo vzít v úvahu novější studie a dnešní nosný trend alergologie a imunologie. Navíc, preventivní aplikace HA mlék *po 4 měsících života nebo dětem s běžným rizikem alergie* je již založena pouze na chybné spekulaci a zcela vybočuje z postupů lege artis. Je prokázané, že při eliminaci potravinových alergenů od 4 měsíců života, ale u bílkoviny kravského mléka ještě dříve, prudce stoupá riziko alergických onemocnění (13, 19). Přesto ale klinická praxe ukazuje, že tímto nedoporučeným způsobem postupuje mnoho lékařů.

Literatura:

1. Pawankar R, Canonica W. G, Holgate S.T, Lockey R.F. WAO White Book on Allergy 2011 – 2012: Executive Summary. World Allergy Organization. A World Federation of Allergy, Asthma and Clinical Immunology Societes. 2011.
2. Kneepkens CM., Brand PL. Breastfeeding and the prevention of allergy. Eur J Pediatr 2010;169: 911-7.
3. Snijders BEP, Thijs C, vanRee R, et al. Age at First Introduction of Cow Milk Products and Other Food Products in Relation to Infant Atopic Manifestations in the First 2 Years of Life: The KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics 2008; 122/1/e115.full
4. Vandenplas Y. Infant formula with partial protein hydrolysates: evidence and remaining questions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 356-8.
5. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. Curr Med Res Opin 2010; 26: 423-37
6. Alexander DD, Schmitt DF, Tran NL, Barraj LM, Cushing CA. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature. Nutr Rev 2010; 68: 232-45.
7. Iskedjian M, Szajewska H, Spieldenner J, Farah B, Berbari J. Meta-analysis of a partially hydrolysed 100%-whey infant formula vs. extensively hydrolysed infant formulas in the prevention of atopic dermatitis. Curr Med Res Opin 2010; 26: 2599-606.
8. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 422-30.
9. von Berg A, Koletzko S, Pittrof BF, et al. Formulas Reduce the Incedence od Atopic Dermatitis but not taht of Asthma: Three-Year Result of the German Infant Nutritional Intervention Study. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 718-725.
10. von Berg A, Pittrof BF, Kramer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long- term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1442-1447.
11. http://www.alergieimunita.cz/clanky/pro-nelekare/vyziva_a_prevence
12. Kuo HC, Liu CA, Ou CY, Hsu TY, Wang CL, Huang HC, Chuang H, Liang HM, Yang KD. Partial protein-hydrolyzed infant formula decreased food sensitization but not allergic diseases in a prospective birth cohort study. Int Arch Allergy Immunol 2011; 154: 310-7.
13. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 77-82.e1.
14. Nwaru BI, Erkkola M, Abonen S, et al. Age at the Introduction of Solid Foods During the First Year and Allergic Senzitization at Age 5 Years. Pediatrics 2010; 125: 50-60.
15. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. J Pediatr 2007; 151: 352-358.
16. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 99–110.
17. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, et al. Allergy Prevention. Clinical practice guideline. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 625-31.
18. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Cagnani CB, Canonica W, Lockey RF, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow´s milk Allergy (DRACMA): A summary Report. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1119-28.
19. Novotná B., Novák J. Alergie a astma – v těhotenství, prevence v dětství. Grada Publishing. Praha 2012.

Probiotika, prebiotika, synbiotika, virulentní infekce, antibiotika a očkování ve vztahu k riziku vývoje alergie, astmatu a ekzému.

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie
při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Probiotika, prebiotika, synbiotika, virulentní infekce, antibiotika a očkování ve vztahu k riziku vývoje alergie, astmatu a ekzému.

Jiří Novák, alergologie a imunologie při ÚVN Praha

Souhrn

Expozice některým mikrobům nebo jejich eliminace může mít zásadní dopad na vznik alergie. Jejich vzájemná interference i vliv dalších faktorů jsou však zatím málo objasněné. Cesta prevence alergie může jednou vést přes optimalizaci střevní mikroflóry; není ale známo, jak ji realizovat. Naděje vkladané do probiotik se zatím nedaří realizovat. Ani využití prebiotik v kojeneckých mlécích a synbiotik není úspěšné. Cílená manipulace s nepatogenní mikrobiální flórou pro prevenci alergie zatím tedy není, podle medicíny založené na důkazech, přínosná v dětství ani těhotenství. Expozice virulentním mikrobům, např. v dětských kolektivech, podle dnešních názorů mohou podporovat vznik astmatu. Zvýšení rizika alergie v důsledku aplikací širokospektrých antibiotik je také více než pravděpodobné.

Z problematiky expozice člověka mikrobům vyvstávají skupiny otázek, jejichž řešení může být, při vzájemné provázanosti, lékařstvím ovlivňováno.

1. Hygienická hypotéza a prevence alergie
2. Mikrobiální osídlení sliznic a probiotické mikroorganismy
3. Probiotika v prevenci
4. Prebiotika a synbiotika
5. Přirozená mikrobiální expozice, virulentní infekce
6. Antibiotika
7. Očkování

1. Hygienická hypotéza a prevence alergie

Podstatou hygienické hypotézy je vazba imunogeneze alergie na sníženou mikrobiální expozici v raném věku. Poprvé byla zveřejněna v r. 1989, kdy Strachan zjistil negativní korelaci mezi polinózou a počtem sourozenců u 17 000 britských dětí. Navazovala epidemiologická pozorování migrantů, kdy již u první generace po přistěhování rodin z rozvojových zemí do průmyslově vyspělých nastává nárůst alergických onemocnění. Projekty studií však neumožnily zhodnotit příčinnou souvislost vzestupu alergie s úbytkem infekce a není zřejmé, nakolik šlo o důsledky socio-ekonomických změn, změn ve stylu života a změn v neinfekčních složkách prostředí. Následovaly studie srovnávající vlivy zemědělského prostředí s městským.
Mikrobiální stimuly po narození napomáhají změně fetální převahy produkce Th2 cytokinů (IL-4,5,13) směrem k reakcím typu Th1 (INFγ, TNFα), a tím i k útlumu exprese genů pro reakci typu Th2, související s vývojem senzitizace a alergických onemocnění. Snížená expozice mikrobům a parazitům i zúžená biodiverzita prostředí s těmito změnami v programování imunity interferuje.

Bakterie v životním prostředí

Pro správné nasměrování imunitních reakcí se potřebnost méně „sterilního" prostředí předpokládá. Dnešní úroveň hygieny s mnohostrannými opatřeními proti *bakteriálním infekcím* je logickým důsledkem dřívějších epidemií přenosných onemocnění. Pro vývoj imunitní reaktivity je z mikrosvěta důležitá nejen optimální *střevní mikroflóra,* ale uvádí se i význam nedostatku

kontaktu s půdními mikroorganizmy v městském prostředí. Práce v chovech zvířat, zemědělství s hnojením chlévskou mrvou a dřívější těsný domácí kontakt s hospodářskými zvířaty vedou k velmi silné *expozici endotoxinům gram negativních bakterií.* U dětí expozice chovu zvířat a nepasterizovanému mléku vedla k vysokému, až dvanáctinásobnému snížení stavů hvízdavého dýchání a také k redukci senzitizace. Faktory vnějšího prostředí se sotva vrátí zpět, zvažuje se spíše optimalizace složení střevní mikroflóry, nejvíce zhoršované absencí kojení, nevhodnou stravou a antibiotiky. Zůstává však otázkou, do jaké míry může časově i kvantitativně omezené podávání probiotika nahradit uvedené mohutné imunomodulační stimuly obrovskými dávkami endotoxinů, případně i virulentními bakteriemi.

Virové infekční nemoci a vývoj astmatu

Zvýšený kontakt s virovými nákazami cestou docházky předškolního dítěte nebo jeho sourozence do kolektivu se považoval také za možný faktor bránící vývoji astmatu ve školním věku s jeho signifikantním poklesem v 8 a 13 letech. K praktickému využití je však tato cesta nevhodná pro negativní důsledky infekcí a vysoké riziko recidivujících respiračních onemocnění včetně obstrukčních bronchitid právě u dětí predisponovaných k astmatu. Navíc se množí i úvahy o přímém podílu respiračních virů na patogenezi astmatu.

Plísně

Výskyt astmatu je v negativní korelaci s extracelulárními polysacharidy z rodu *Penicillium* a *Aspergillus***.** Preventivní, cílená expozice plísňovým alergenům je však, s výjimkou specifické imunoterapie, těžko myslitelná. Senzitizace na plísně domácího i vnějšího prostředí zvyšují riziko astmatu obecně i astmatu těžkého.

Helmintózy

Existují průkazy negativní závislosti výskytu alergických onemocnění na střevních helmintózách. V Hancoxově review 114 sdělení byl prokázán příčinný vztah mezi parazitární střevní infekcí a snížením odpovídavosti na alergeny i poklesem výskytu astmatu. Vysvětlení tohoto vztahu dnes nespočívá v obsazení vazeb pro IgE na mastocytárních receptorech. Parazitující červi indukují systémovou imunomodulační odpověď regulačními T buňkami a tvorbou protizánětlivého IL-10 s klíčovou rolí v ochraně proti alergii. Echinokokóza a ankylostomiázy, např. infekce *Necator americanus*, chrání před astmatem, zatímco *Ascaris lumbricoides* nebo *Trichuriis trichiuria* v tomto směru nejeví významný účinek.

Interference infekce a genetických faktorů

Role četných bakterií, virů i ostatních parazitů a jejich produktů, jako je např. endotoxin, může být ve vztahu k alergii a astmatu ambivalentní. Jednotný vztah může sotva existovat z důvodu individuální závislosti výsledku imunitní odezvy na dalších faktorech. Uplatňují se polymorfizmy genů pro nejrůznější struktury. Jde např. o gen pro TLR4, kde asociaci astmatu či hvízdavého dýchání s expozicí endotoxinu oslabuje přítomnost alely G299/1399. Význam má jistě také velká genetická rozrůzněnost alel pro interleukin 10 i problematika interferonu gama a jeho receptoru. Poměr produkce Th1 a Th2 lymfocytů je také do určité míry geneticky determinovaný.

Vedle nesporně významného paradigmatu Th1-Th2, které je teoretickým podkladem hygienické hypotézy, existují ještě další mechanizmy vzniku alergie a jejich komplikované vztahy. Počáteční optimismus z průkazů platnosti hygienické hypotézy ustupuje s poznáním skutečnosti, že se její principy zatím nepodařilo aplikovat do účelných preventivních opatření.

Faktory ovlivňující mikrobiální expozici a střevní osídlení ve vztahu k prevenci alergie vytváří tři skupiny: 1. Vnější prostředí 2. Individualita jedince 3. Přirozená expozice mikrobům a probiotikům (Obr. 1).

1. VNĚJŠÍ PROSTŘEDÍ	2. INDIVIDUALITA JEDINCE	3. VLASTNOSTI PROBIOTIK A PŘIROZENÁ MIKROBIÁLNÍ EXPOZICE
Způsob výživy kojence	Genetická predispozice k alergickému onemocnění	Druh a varianta mikroba
Prebiotika, antibiotika	Polymorfismy struktur k rozlišení infekce (např. TLR)	Dávka – antigenní nálož
Celková mikrobiální nálož prostředí	Vnímavost ke kolonizaci	Vlastnosti a vitalita mikroba
Způsob porodu	Adherence k opatřením	Načasování, doba a délka aplikace
Mikrobiální flóra kojící a těhotné ženy		Způsob aplikace
Jiné imunomodulační vlivy		Schopnost dlouhodobé kolonizace

(Obr. 1) Faktory ovlivňující vztah mikrobiální expozice a střevního osídlení k vývoji alergie (Prescott a Bjorksten 2007, Isolauri 2010, upraveno).

Obr. 1. Faktory ovlivňující vztah mikrobiální expozice a střevního osídlení k vývoji alergie (Prescott a Bjorksten 2007, upraveno podle Isolauri 2010).

2. Mikrobiální osídlení sliznic a probiotické bakterie

Novější pohled na jednu z příčin alergie směřuje k poruchám funkcí sliznic a kůže včetně sliznice střevní. Z nich se může odvíjet změna vývoje lokálních i systémových imunitních regulací směrem k alergickému zánětu. Na vlastnosti střevní sliznice má přímý vliv kolonizace střevní mikroflórou. Je mohutným stimulem programování a udržování vyvážené imunitní odpovědi v časném období života a udržování integrity střevní bariéry. Předpokládá se, že určité druhy a typy střevních bakterií mohou chronickou systémovou zánětlivou reakci oslabovat a tím příznivě ovlivňovat hrozící vývoj alergických onemocnění (1). Nepříznivé změny střevního mikrobiomu mohou naopak vést ke střevním zánětlivým změnám a dysfunkci slizniční bariéry se systémovým dopadem.

Osídlení střevní sliznice

Myšlenka nápravy poruch střevního osídlení aplikací kultur vhodných mikroorganizmů je lákavá. Jejím cílem může být i usměrnění vývoje imunity v postnatálním období její nezralosti, kdy hrozí riziko zahájení „atopického pochodu“ (2). Lidské střevo se však po narození rychle stává přirozeným prostředím pro 10^{14} bakterií z více než 1000 kultivovatelných species. Nejnovější molekulárně biologické analýzy střevního mikrobiomu dokonce přinesly překvapivé údaje, že je tvořen 20 000–30 000 mikrobiálními druhy. Z tohoto pohledu není s podivem, že „výsadek“ uměle dodaných bakterií s cílem invaze do tohoto společenství, vedoucí k trvalému osídlení se změnou přirozené rovnováhy i imunitních funkcí, je spojen s potížemi.

Osídlení sliznice respiračního traktu
Tradiční pojetí dolních dýchacích cest jako sterilního orgánu bylo pomocí molekulární biologie také vyvráceno. K dispozice jsou dnes důkazy o osídlení i dýchacích cest nesmírným počtem mikrobiálních druhů s různým stupněm patogenity, produkcí biofilmu a pod. Význam a praktický dopad uvedených informací nelze v současnosti dohlédnout.

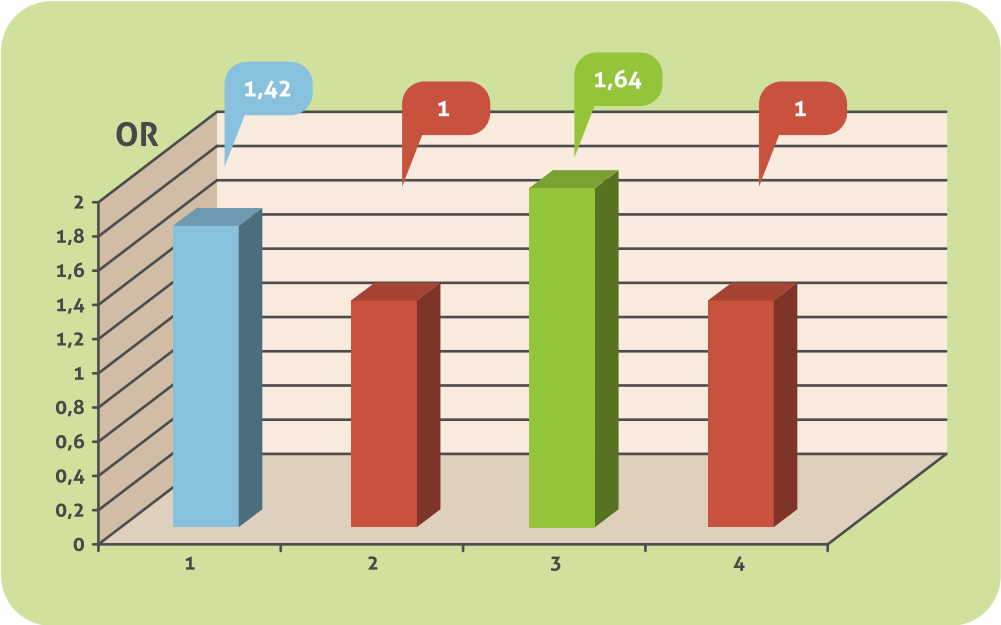
Probiotika
Jsou živé bakterie, které by po orálním podání měly být schopné střevo kolonizovat a mít tak příznivý vliv na zdraví hostitele. Testována byla především probiotika s obsahem *Lactobacillus*, případně *Bifidobacter*, používá se i *Lactococcus*. Tyto rody zahrnují různá species, subspecies a velký počet unikátních kmenů. U nich jsou patrny výrazné rozdíly v účinku na imunitu i jednotlivé druhové varianty, značené písmeny a římskými číslicemi. Každá z nich je unikátní organismus se specifickými vlastnostmi, které nemohou být extrapolovány ani u nejpříbuznějších variant z jedné na druhou.
Představa, že jakékoli požívání nějakých probiotických mikroorganismů by mohlo snížit riziko alergických onemocnění, je zavádějící. Svědčí o tom výsledky studií. Navíc, podobné *alergické stavy* se někdy liší patogenezí, a tím i preventabilitou. *Antigenní nálož probiotika, doba působení* mikroba a *schopnost jeho déletrvající kolonizace* patří mezi klíčové faktory. *Vlastnosti hostitele*, zejména genetické, mohou být pro vlastní účinek rozhodující. Účinek probiotik se liší také podle věku hostitele, resp. stavu vývoje jeho imunitního systému. Rozhodující může být i *již přítomná senzitizace nebo atopické onemocnění*. Významné je také *složení stravy hostitele* z hlediska látek, jejichž aktivita může potencovat nebo inhibovat účinek probiotik. Problém je natolik komplikovaný, že kromě řešení výše uvedených otázek cesta k vyřešení účinnosti probiotik nemůže opomíjet *hledání konkrétních variant konkrétních druhů probiotických mikrobů* s otázkou jejich kombinace s konkrétní stravou a interakcí složek diety (2). Tím se však může zase vzdalovat praktická schůdnost event. řešení.

3. Probiotika v prevenci alergie
Přes dříve vyslovované naděje není osvětlení prevence alergie cestou optimalizace střevního osídlení zatím v dohledu. Z velkého počtu publikovaných preventivních studií s probiotiky jich jen málo splňuje bazální podmínky. Dosavadní pokusy o příznivé ovlivnění bakteriální flóry byly zřejmě jen minimálně účinné, pokud vůbec, a těžko vzájemně srovnatelné pro často odlišné projekty. Současné metaanalýzy studií mají proto nízkou homogenitu i validitu (3).
Z bakterií zkoušených k prevenci alergie jsou rozsáhlé zkušenosti s laktobacilem. Jde o rod grampozitivních, fakultativně anaerobních bakterií, které rozkládají některé cukry na kyselinu mléčnou. Nejsou patogenní a fyziologicky osídlují tenké střevo a vagínu. Některé z nich se používají v potravinářském průmyslu.
***Lactobacillus rhamnosus* (GG)**
Z více než stovky známých druhů laktobacilů existuje pouze jediný a jeho jediná varianta, u které byl určitý preventivní účinek objektivně prokázán. Jde o L. rhamnosus, *varianta označovaná jako GG (ACC 53103)*. Aplikací tohoto mikroba dosáhla Kaliomakki snížení výskytu atopického ekzému u dětí s jeho vysokým rizikem. Výsledek nebyl z hlediska šance jednotlivce výrazný, šlo o pokles pravděpodobnosti z 66,1 % na 42,6 %, RRR = 23,5 %. Uvedené, spíše statisticky signifikantní než klinicky významné snížení rizika z hlediska jednotlivce však přetrvalo i po 7 letech trvání studie (4). Citovaná práce prošla kritikou z důvodu metodiky i malého souboru. Využití *L. rhamnosus* v prevenci alergie je však problematické nejen ze všech výše uvedených důvodů. Autorka navíc sama upozorňuje na *zvýšený* výskyt průduškového astmatu a alergické rhinitis

ve skupině s tímto probiotikem (4).
Přes určitý pozitivní výsledek *alespoň* u atopického ekzému se naděje z účinku *L. rhamnosus* do budoucna snížila studií německé skupiny, která při užití stejného protokolu neprokázala po 2 letech jakýkoli protektivní účinek (5,6). Další nedávná studie, kde byl podle stejného protokolu aplikován zmražený *L. rhamnosus* 445 těhotným ženám, také neukázala po 5 letech u dětí signifikantní účinek na astma, atopický ekzém či alergickou rýmu. Jediným pozitivním zjištěním z této studie byl snížený výskyt atopických onemocnění u dětí s *L. rhamnosus* po porodu císařským řezem (Kopp 2010; 7).

Lactobacillus acidophilus

Ve studii Tylorové s *L. acidophillus LAVRI-A1* byl výskyt atopického ekzému u dětí v 6 a 12 měsících lehce, ale nesignifikantně zvýšen, zatímco počet dětí s alergickou senzitizací byl ve skupině s probiotikem zvýšen signifikantně, 40% : 28%. Také výskyt atopického ekzému současně se senzitizací v 1 roce byl signifikantně vyšší u dětí s probiotikem, 23 % : 14 % (obr. 2); (8).



(Obr. 2) Probiotika a alergická senzitizace. Výskyt alergické senzitizace (modře) a atopického ekzému s alergickou senzitizací (zeleně) u jednoročních dětí s probiotikem Lactobacillus acidophillus ve studii Tylorové (8) signifikantně převyšovaly výskyty u kontrolního souboru dětí bez probiotika (červeně).

Obr. 2. Probiotika a alergie

Výskyt alergické senzitizace (modře) a atopického ekzému s alergickou senzitizací (zeleně) u jednoročních dětí s probiotikem Lactobacillus acidophillus ve studii Tylorové (8) signifikantně převyšovaly výskyt u kontrolního souboru dětí bez probiotika.

Směs různých laktobacilů

Další studie, kde byly aplikovány 4 varianty laktobacilů 925 těhotným ženám s pokračováním do 6 měsíců věku dítěte také neukázala po 5 letech u dětí signifikantní účinek na astma, atopický ekzém či alergickou rýmu (Kuitunen 2009). U dětí s probiotiky, porozených císařským řezem, byl zjištěn snížený výskyt atopických nemocí. Průkaz prevence alergické senzitizace nebyl touto cestou nikdy realizován.

Bifidobacter animalis *subsp.lactis, varianta KN019* neovlivnil ve studii výskyt atopické dermatitis (9).

Escherichia coli
Mimo obvykle využívané probiotické bakterie byly sledovány účinky *E. coli*. Práce s Colinfantem, v indikaci prevence alergických onemocnění neregistrovaným, jeví zásadní metodické nedostatky. Proto nemohou být dokladem příznivého účinku *E. coli* (10 – 12). Tato metoda by měla být považována za empirickou, s neprokázanou účinností, a proto by neměla být z důvodu prevence alergie doporučována.

Ostatní probiotika
Jiné preventivní účinky probiotik než na atopický ekzém nebyly nikdy řádně prokázány (13). V případě některých dalších studií s probiotiky byl navíc také zjištěn vzestup nežádoucích respiračních účinků (13).

Terciární prevence probiotiky
Na již vzniklá alergická onemocnění probiotika účinná nejsou, opakovaně nebyla zjištěna ani jejich účinnost u probíhajícího atopického ekzému (14).

Probiotika u kojených dětí nejsou vhodná. Při neprokázaném prospěchu existují obavy z negativního dopadu interference s prebiotickým účinkem kojení (15).

Současný stav prevence alergie probiotiky zpracovala také Cochranova metaanalýza z r. 2010 :
1. Probiotika obsahující *Lactobacillus rhamnosus* (ACC 53103) mohou snižovat výskyt ekzému u rizikových dětí. Další varianty laktobacilla nejsou v prevenci ekzému účinné.
2. Pro preventivní účinnost jiných probiotických bakterií neexistují reprodukovatelné důkazy.
3. Žádná probiotika nejsou účinná v prevenci jiných alergických onemocnění.
4. Doporučuje se opatrnost, týkající se metodiky studií.

4. Prebiotika a synbiotika
Prebiotika jsou utvářena vlákninou, sestávající převážně z oligosacharidů, případně i z polysacharidů. Jde zejména o řetězce složené z fruktózy a galaktózy, které nepodléhají štěpení v horních částech gastrointestinálního traktu. Jejich fermentací bakteriemi tlustého střeva dochází ke štěpení a vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem (short chain fatty acids – SCFA). O prebioticích se předpokládá, že mohou napomáhat vhodné mikrobiální kolonizaci střeva. Podporují zejména růst a aktivitu bifidobakterií a laktobacilů. SCFA mají i přímý protizánětlivý účinek. Upravovaná moderní strava obsahuje méně vlákniny s důsledkem vytváření prostředí inklinujícího ke vzniku zánětu. Naopak mateřské mléko obsahuje prebiotické oligosacharidy, do jejichž vyváženosti a tím i účinnosti by se nemělo prebiotiky ani probiotiky zasahovat.

Prebiotika v kojeneckých mlécích
Využití umělých prebiotik je v budoucnosti možné, např. ve formě přídavků do náhradní mléčné výživy. Některé studie naznačují, přes určité problémy, možnost jejich uplatnění zejména v prevenci atopického ekzému u nekojených dětí s jeho vysokým rizikem (16, 17) nebo i u dětí s rizikem nízkým (18). Hledá se forma jejich optimálních přídavků do mléčné výživy. Pokusy o suplementaci galaktooligosacharidů a fructosooligosacharidů v poměru 9 : 1 v prevenci astmatu zcela selhaly. Jejich přídavky do kojeneckých mlék jsou sice povoleny, naznačené pozitivní výsledky studií v prevenci alergické rhinitis a atopického ekzému však nejsou přesvědčivé, např. pro nedostatečnou velikost souborů a krátkodobost studií.

Prebiotika v HA mlécích
Kombinaci fructoso a galactooligosacharidů s hydrolyzovanou bílkovinou kravského mléka (např. Nutrilon HA) není pro výše uvedené problémy možné považovat v prevenci alergických

onemocnění za účinnou. Chabé důkazy jejich účinnosti navíc přicházejí za situace, kdy se představa prevence alergie mléčnými hydrolysáty zcela zhroutila. Praktické naplnění tohoto cíle, ať samotnými prebiotiky, nebo v kombinaci s probiotiky, naráží na překážky obdobné u většiny hledaných prostředků primární prevence. K nalezení této cesty je třeba nejen specifikace vhodných oligosacharidů, ale je nutné i upřesnění dalších podmínek účinnosti podložených studiemi, splňujícími principy medicíny založené na důkazech (3).

Prebiotika a kojení

Prebiotický bifidus faktor v mateřském mléce je vysoce specifický a není známo, zda jiné oligosacharidy mohou dosáhnout jeho účinnosti. Stolice kojených dětí obsahují více kolonií *Bifidobacterium* než nekojených dětí s doplňky oligosacharidů (15).

Synbiotika jsou kombinace prebiotik s probiotiky. Optimální účinná kombinace se však zatím hledá. Směs galakto-oligosacharidu nebo jiného cukru s probiotickými laktobacily, bifidobakteriemi nebo propiobakteriemi neprokázala snížení výskytu atopického ekzému u dětí s vysokým rizikem, přestože byla podávána během první poloviny roku života a jejich matkám v posledním měsíci těhotenství. Nebyl ovlivněn ani výskyt alergické rhinitis a astmatu.

5. Přirozená mikrobiální expozice, virulentní infekce

Časná orální expozice určitou mikrobiální flórou může do jisté míry proti astmatu chránit. Probiotické bakterie jsou obsaženy i v některé stravě. Laktobacily mohou být přijímány v jogurtech, kysaných mlécích, sýrech, brynze nebo kyselém zelí.

Porod

S příchodem dítěte na svět, které je před porodem v naprosto sterilním prostředí, nastává masivní kontakt s mikrobiálními antigeny. Porod per vias naturales je pro prevenci alergie zřejmě významný. Děti porozené císařským řezem mají vyšší riziko alergického onemocnění (16, 7).

Endotoxin

Inhalace endotoxinu gram negativních bakterií, např. z matrací, zvyšuje u malých dětí riziko obstrukčních bronchitid. Ve školním věku je naopak výskyt astmatu s množstvím endotoxinu v negativním vztahu. V přirozených podmínkách nejde o izolovaný vliv endotoxinu, ale i o jeho interakce s alergeny.

Prostředí

Pro vývoj imunitních funkcí má nesporný význam také kontakt s půdními mikroorganismy a prostředí s chovem zvířat.

Dětský kolektiv

Děti navštěvující předškolní kolektivní zařízení měly dle studie PIAMA v 8 letech menší výskyt astmatu (OR = 0,7 95% CI 0,5–0,9); (14, 19). Podle novějších názorů mají však virové respirační infekce, souhrnně vzato, na dýchací trakt spíše negativní účinky. Výsledky některých studií jsou v tomto smyslu převáženy prozánětlivým působením s tendencí k astmatu u RS virů, adenovirů, rhinovirů, virů chřipky, mykoplazmat a chlamydií. I do budoucna se dají na poli souvislostí infekce, alergie a astmatu očekávat překvapení, jakým byl např. objev lidského metapneumoviru a jeho vztah ke vzniku bronchiálních obstrukcí.

6. Antibiotika

Ne zcela dořešenou otázkou zůstává vliv opakované léčby širokospektrými antibiotiky na vývoj

imunity. Význam fyziologicky ustavené střevní mikroflóry pro dozrávání imunitní reaktivity kojence je nesporný a obzvláště opakované intervence širokospektrými antibiotiky nemohou její rovnováhu než narušit. Probiotika potom sotva mohou sama o sobě komplikované společenství střevních mikrobů reparovat do výchozí situace. Některé studie uvádějí vzestup rizika alergie po aplikaci širokospektrých antibiotik v těhotenství i kojeneckém věku s přímou závislostí výše rizika na počtu kůr (20).
O vztahu antibiotické léčby v prenatálním nebo postnatálním období do 1 roku života informuje systematická review Wiliama Murka (Pediatrics 2011) ze studií uskutečněných v letech 1950–2010. Z 20 vybraných studií je u antibiotické léčby kojenců výskyt astmatu do 18 let vyjádřen OR = 1,52 (95 % CI 1,30–1,77). Nejvyšší riziko astmatu vyplývá z 8 retrospektivních studií s OR = 2,04 (95% CI 1,83–2,27) a klesá na OR = 1,25 (95% CI 1,08–1,45) z 12 databází a prospektivních studií. Poměr rizik ještě více klesá u 5 studií s přizpůsobením pro infekce respiračního traktu se slabou signifikancí OR = 1,16 (95 % CI 1,06–1,25), (Obr. 3).

STUDIE	OR	95% CI	SIGNIFIKANCE
Nerozlišené	1,52	1,3 – 1,77	p < 0,05
Retrospektivní	2,04	1,83 – 2,77	p < 0,05
Prospektivní	1,24	1,08 – 1,45	p < 0,05
Přizpůsobené infekci	1,16	1,06 – 1,25	p < 0,05

(Obr. 3) Vztah antibiotické léčby od prenatálním období do 1 roku života k výskytu astmatu. Po analýze retrospektivních studií je riziko astmatu v dětství po antibiotické léčbě vyšší než u studií prospektivních nebo s přizpůsobením pro respirační infekce. Přesto, i po zohlednění vlivu obrácené kauzality a modifikujících faktorů, zůstává riziko astmatu u dětí s antibiotiky signifikantně zvýšené. (Sytematická review W. Murka, Pediatrics 2011).

Riziko konkrétního jednotlivce se však od rizika průměrné populace převážně liší. Německá doporučení z r. 2009 nemohla uvedené review zavzít do analýzy. Důkazy vlivu antibiotik na výskyt alergie tehdy nepovažovala za ucelené, s námitkou nedořešení kauzální souvislosti (21). Takovéto námitky však mohou směřovat i k výsledkům Murkovy metaanalýzy.

Obr. 3. Vztah antibiotické léčby v prenatálním nebo postnatálním období do 1 roku života k výskytu astmatu v dětství. *Po analýze retrospektivních studií je index rizika (OR) astmatu u dětí po antibiotické léčbě vyšší než u studií prospektivních nebo s přizpůsobením pro respirační infekce. Přesto i po zohlednění vlivu obrácené kauzality a ovlivňujících faktorů zůstává riziko astmatu u dětí s antibiotiky lehce zvýšené, se slabou signifikancí. Dle sytematické review W. Murka (Pediatrics 2011).*

7. Očkování

Souhrn: Vztah očkování k atopické reaktivitě nelze v obecné rovině popsat. Preventivní účinek kalmetizace na astma je významný statisticky, ale méně již prakticky.

Dříve uváděný preventivní účinek BCG vakcinace na vývoj alergie nebyl potvrzen. Z velké systematické review z r. 2011 (767 článků, 17 vyhovujících) vyplývá, že BCG vakcinace neposkytuje ochranný účinek proti senzitizaci, ekzému a alergické rinokonjuktivitidy, ale může snad jevit lehký ochranný účinek proti astmatu (22). V jiné metaanalýze 23 heterogenních studií (El Zein, 2010) byl po restrikci na 16 homogennějších prací shledán mírný signifikantní účinek BCG vakcinace v časném období života na ochranu proti astmatu při OR = 0,86 (95% CI 0,79–0,93); (23). V písemnictví je i informace, že výrazně nižší atopická reaktivita vzniká po expozici přirozené infekci *M. tuberculosis*, resp. při kožní reakci po aplikaci PPD > 10 mm (24).
Vliv očkování proti jiným nákazám na vývoj alergie není dostatečně prozkoumaný (21). Existují zprávy, že po některých vakcínách se může atopická reaktivita spíše rozvíjet (25), s jinými očkovacími látkami jsou zkušenosti pozitivní. Německá doporučení přisuzují jejich základnímu očkovacímu schématu pozitivní účinek na prevenci alergie (21).

Literatura:

1. Shafai T. Routine Supplement of Prebiotics and Probiotics to Newborn Infants Is Not Reccomended. Pediatrics 2009; 123 e543.
2. Isolauri E, Salminen S. Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. Probiotics: use in allergic disorders. J Clin Gastroenterol 2008; 42 (Suppl 2): S91-6.
3. Johanssen H, Prescott SL. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? Clin Exp Allergy 2009; 39: 1801-14.
4. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. „Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized plavebo-controlled trial". J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1019–1021.
5. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, et al. Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. Pediatrics 2008; 121: e850–6.
6. Ji GE. Probiotics in primary prevention of atopic dermatitis. Forum Nutr 2009; 61: 117-28.
7. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 335-41.
8. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 184–91.
9. Wickens K., Black PN., Stanley TV, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allerg Clin Immunol 2008; 122: 788-94.
10. Lodinová-Žádníková R. Prevence u dětí alergických matek perorálním osídlením probiotických kmenů E. Coli po narození. Alergie 2006; 8: 180-185.
11. Novotná B. Probiotika v primární prevenci alergických onemocnění - přehled studií. Alergie 2007; (suppl. 2): 43-45.
12. Novák J. K otázce probiotik a primární prevence alergických onemocnění. Alergie 2007; 9: 357-358.
13. Kopp MV, Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 298-303.
14. Caudri D, Wijga A, Schipper A, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 903-10.

15. Shafai T. Routine Supplement of Prebiotics and Probiotics to Newborn Infants Is Not Reccomended. Pediatrics 2009; 123 e543.
16. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 626-34.
17. West CE, Videky DJ, Prescott SL. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 635-41.
18. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. MIPS 1 Working Group. Reduced occurenc of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 791-7.
19. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day--care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000; 343: 538-43.
20. McKeever TM, Lewis SA, Tmith C, et al. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 827-32.
21. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, et al. Allergy Prevention. Clinical practice guideline. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 625-31.
22. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 246-253.e1-21.
23. El-Zein M, Parent ME, Benedetti A, Rousseau MC. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma?. A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Int J Epidemiol 2010; 39: 469-86.
24. Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nukleus HK. 2004.
25. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 626-34.

Závěr.
Současná zdravotní péče a riziko vzniku alergie

MUDr. Jiří Novák
Alergologie a imunologie
při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Závěr. Současná zdravotní péče a riziko vzniku alergie.

MUDr. Jiří Novák, alergologie a imunologie při ÚVN, Praha

Jsou možné úvahy, že jednou z příčin narůstajícího výskytu alergických onemocnění v ČR může být praktické lékařství pro děti a dorost a dětská alergologie. Stále sice platí *„primum non nocere"*, ale v otázkách prevence alergie nebývá realisticky objasňováno a obvykle už vůbec ne jasné, co vlastně škodlivé je. Často chybí kritický a někdy i poctivý přístup k dostupným informacím. I negativní nebo nejisté výsledky studií prevence alergie by měly být, přes nejrůznější tlaky, zohledňovány v literatuře, přednáškách a zejména v praxi. K přikrášlování výsledků studií by mělo být zaujímáno rozhodné stanovisko odborných společností.

Výzkum prevence alergie udělal v posledních čtyřech letech značný pokrok, zejména v oblasti výživy, v metaanalýzách studií a v teorii. Dnešní znalosti o příčinách imunogeneze alergie se však daří převést do klinických opatření jen z menší části. Ani tak propracované koncepce, jako je hygienická hypotéza, se zatím nemohou v praxi významněji uplatnit. Lze předpokládat, že rozhodující principy vzniku alergie nejsou dosud známé. Do současnosti není např. nic známo o tom, z jakých příčin se asymptomatická senzitizace mění v onemocnění.

Pohled na prevenci alergie převrátila koncepce aktivní orální imunitní tolerance. Aby tolerance alergizujících potravin mohla vůbec vzniknout, musí se imunitní systém s imunogeny-tolerogeny setkávat, a to v časném kojeneckém období vylaďování imunity.

Některá „preventivní" opatření mohou výskyt alergie spíše zvyšovat než redukovat.

Restrikční diety s „preventivním" vyloučením alergenů mohou mít paradoxní výsledek. Přesto někteří pediatři, motivováni *primární prevencí* alergie, bezdůvodně doporučují vyřazovat z kojeneckých jídelníčků obilniny, vajíčka, ryby, ovoce i mléčné výrobky. Nárůst alergie na bílek byl při pozdním zavedení vajec spolehlivě prokázán, stejně tak jako u ryb, arašídových pokrmů, pšenice a kravského mléka. S tím současně narůstají i inhalační alergie (1). „Preventivní" eliminace jsou zpochybněny i celým trendem vývoje oboru. Podávání hypoalergenních mlék, dokonce i dětem starším čtyř měsíců nebo dětem s běžným rizikem alergie, je suspektní ze senzitizačního účinku. Zvýšené riziko astmatu mají pravděpodobně i rizikové děti mladší čtyř měsíců, tedy s dosud uznávanou preventivní indikací HA mléka. Hrubě nesprávnou výživovou restrikcí je vyloučení mouky, sledující primární prevenci celiakie u kojence staršího čtyř měsíců. Je známo, že oddálené zavedení lepku do stravy kojence naopak vede k vícenásobnému zvýšení rizika celiakie i potravinové alergie.

Chybné diety vznikají také případě *terciární prevence* projevů již manifestovaného onemocnění. Častá je opět bezlepková „terciární prevence", aniž by celiakie byla řádně diagnostikována. Jiným příkladem jsou automatické a často rozsáhlé výživové restrikce u kojence s atopickým ekzémem, někdy i klinicky nevýrazným nebo němým. Bývají doporučovány bez expozičního a eliminačního testu, běžně tam, kde nejsou indikovány.

Na potravinovou alergii se často mylně soudí při pláči kojence pro údajné střevní koliky s doporučením vyloučení bílkovin kravského mléka, event dalších potravin.

Za příčinu domnělých alergických potíží a přenosu alergenů bývá také často nesprávně označováno mateřské mléko, a to bez podrobného vyšetření, zda tomu tak opravdu je.

Diagnostické omyly. Eliminace falešných „alergenů“ riziko alergie spíše zvyšuje.
Alergie bývá velmi často mylně diagnostikována chybným provedením prick testů, nepřesným laboratorním vyšetřením specifických protilátek třídy IgE či jejich chybnou interpretací. Asymptomatická senzitizace bývá někdy zaměňována za alergii s nepříznivými důsledky pro návrh opatření při rozdílech mezi prevencí sekundární a terciární. Příčinou omylů jsou v poslední době také náplasťové (patch) testy při chybném odečtení nestandardizovaného vyšetření, někdy i s improvizovanými alergeny. Zatím neměly k rutinní diagnostice respiračních a potravinových alergií používat.

Farmaka
V rámci sekundární prevence alergie, s cílem zabránit přechodu jednoho onemocnění v další, bývají často doporučována antihistaminika, zejména *cetirizin či levocetirizin*. Nehledě k neúčinnosti prevence přechodu atopického ekzému v astma, prokázané studiemi ETAC a EPAAC, se přitom přehlíží skutečnost, že po vysazení těchto dlouhodobě užívaných léků může paradoxně následovat svědění kůže, jejíž škrábání je patogenním faktorem exacerbací atopického ekzému. *Paracetamol* může riziko alergie, astmatu a ekzému podstatně zvýšit. Podezření je i na bezhlavou preskripci *širokospektrých antibiotik* jako na pravděpodobný možný rizikový faktor vývoje alergie, obzvláště v těhotenství a perinatálně.

Probiotika
Současný stav poznatků, vycházející ze studií posledních 10 let, nejenže nepotvrzuje naděje na účinnou prevenci alergie probiotiky, ale v určitých případech se prokázalo zvýšení rizika alergie. Ve studiích Kaliomakki, Tylor a dalších byl ve skupině dětí s probiotikem zjištěn i zvýšený výskyt atopických onemocnění nebo senzitizace. Toto riziko zpochybňuje pokusy o méně nadějnou prevenci atopického ekzému touto cestou. Lactobacillus rhamnosus GG se zkoušel převážně u dětí s vysokým rizikem alergie. Imunitní odezva na různé mikroby i jejich typy a subtypy se může zásadně lišit. Doporučování „nějakého“ probiotika k prevenci alergie je proto už i principiálně nepřijatelné.

Déletrvající kojení
Výlučné kojení přesahující 4 měsíce má u dětí se zvýšeným rizikem alergie a astmatu preventivní účinek nedostatečně prokázaný. V některých studiích bylo riziko naopak zvýšené. K prudkému nárůstu výskytu astmatu došlo u dlouho kojených dětí astmatických matek v Tucsonské studii. U déle kojených dětí byl také zjištěn výrazně zvýšený výskyt atopického ekzému. Celý problém teprve čeká na vyjasnění probíhajícími kontrolovanými studiemi. Tyto poznatky by samy o sobě ale neměly vést k agitaci proti kojení, jehož jiné, blahodárné účinky jsou nesporné (1).

Princip „falešné stopy“
Zdravotní péče, v rámci které jsou rodiče povzbuzováni k výše uvedeným opatřením, je z hlediska prevence alergie a astmatu více než problematická. Pokud přímo nezpůsobí vznik alergického onemocnění, princip „falešné stopy“ a satisfakce z provedení domněle správných opatření vede většinou k zadebání opatření indikovaných.
Nezbytné léčebné úkony a kojení by však ani při zvýšení rizika vývoje uvedených stavů omezovány být neměly.

Co pomáhá
Pokud nějaká nutritivní intervence může významněji ovlivnit vývoj alergie, současné poznatky

ukazují na časnou orální alergenovou expozici a stravu bohatou na ovoce a zeleninu. Doplnění o redukci inhalačních škodlivin a haptenů působících na kůži a sliznice snad může nepříznivý trend vývoje alergických onemocnění alespoň zbrzdit (1). Při stále rostoucí konzumaci farmak je nutné zohledňovat jejich riziko i z aspektu alergických onemocnění.
Pomocí systematických review a meta-analýz se zjišťuje, že pokusy o aplikaci některého z jednotlivých opatření sotva mohou být v prevenci alergie funkční. Není pochyb, že správně prováděná prevence by měla zahrnovat celý komplex účinných opatření.

Přes klikatou cestu k účinné prevenci alergických onemocnění je třeba k tomto cíli směřovat cestou medicíny založené na důkazech, při vědomí stále rostoucího ohrožení naší společnosti alergickými stavy.

Podrobná literatura u autora a v publikaci:

1. Novotná B., Novák J. Alergie a astma – v těhotenství, prevence v dětství. 2012. Grada Publishing a.s., Praha.

Texty neprošly redakční úpravou.

© 2013
Vydal Nadační fond pro pomoc nemocným dětem
Tisk HRG Litomyšl