

Některé diagnostické aspekty bronchiálního astmatu

MUDr. Irena Krčmová, CSc., MUDr. Jakub Novosad, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Jednotlivé fenotypy astmatu jsou charakterizovány rozdílným typem průduškového zánětu a projevují se odlišnými klinickými příznaky, rozdílnou odpovědí na protizánětlivou farmakoterapii, jiným průběhem a prognózou. Složením současných klasifikací (tíže, typ slizničního zánětu a dosažení kontroly) vzniká poměrně přesný obraz choroby a prognóza astmatika. Součástí diagnózy je stupeň ventilační poruchy, reverzibilita bronchiální obstrukce, vyšetření oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu před léčbou (či v průběhu) a spouštěče astmatických záchvatů. Nezbytným doplněním diagnózy jsou komplikující komorbiditity. Nejedná o text definitivní, ale dynamický popis choroby. Bronchomotorické testy s vazbou na vyšetření FeNO vyčlenily skupinu pacientů, která vykazuje jak příznaky astmatu, tak chronické obstrukční choroby plicní. Setkáváme se s termínem „overlap syndrom“ (překryvný genotyp CHOPN s astmatem) či zkratkou ACOS – asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome.

Klíčová slova: bronchiální astma, diagnóza, klasifikace, ACOS.

Some diagnostic aspects of bronchial asthma

Individual asthma phenotypes are characterized by a different type of bronchial inflammation and present with distinct clinical features, a different response to anti-inflammatory pharmacotherapy, and a different course and prognosis. The combination of current classifications (severity, type of mucosal inflammation, and control achievement) provides a relatively precise presentation of the disease and prognosis in an asthma sufferer. The diagnosis includes the degree of breathing disorder, reversibility of bronchial obstruction, exhaled nitric oxide testing prior to treatment (or during its course), and triggers of asthma attacks. The diagnosis is supplemented by complicating comorbidities. This is not a definitive text, but a dynamic description of the disease. Bronchomotor tests linked to FeNO testing have separated a group of patients that exhibit symptoms of both asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Hence, the term "overlap syndrome" (an overlap of COPD genotype with asthma) or the acronym ACOS (asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome) are encountered.

Key words: bronchial asthma, diagnosis, classification, ACOS.

Med. praxi 2014; 11(5): 200–202

Průduškové astma je nejčastější chronickou nemocí v dětství a jednou z nejvýznamnějších chronických nemocí dospělého věku. Jedná se o celoživotní onemocnění s velmi variabilním průběhem. Díky kvalitní péči specialistů (pneumologů a alergologů/imunologů) ve spolupráci s praktickými a dětskými lékaři je úmrtnost na astma v ČR poměrně nízká, v posledních 10 letech se pohybuje kolem 1/100 000 obyvatel (1, 2).

Bronchiální astma je definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, v němž se účastní mnoho buněk a buněčných působků. Chronický zánět způsobuje zvýšení průduškové reaktivity, která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle, převážně v noci a časně nad ránem. Tyto stavy jsou obvykle provázeny rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po léčbě (3, 4).

Diagnóza a klasifikace astmatu v průběhu života není definitivní, při dlouhodobé péči

je nezbytné přehodnocovat fenotyp astmatu s vazbou na léčbu. Populace astmatiků je velmi heterogenní a v některých odborných textech vzniká i otázka, zda astma není pouze syndrom řady respiračních onemocnění.

Přes diskuze nad klasifikací či fenotypy bronchiálního astmatu je nezbytné dodržovat základní diagnostické algoritmy, zejména i s tím aspektem, že o astmatika pečuje jak praktický lékař, tak pneumolog či specialista v oboru alergologie/imunologie.

Základní diagnostika astmatu

Základem diagnózy zůstává rodinná a osobní anamnéza. Dobře provedená anamnéza dokáže u většiny případů stanovit jak diagnózu astmatu, tak s velkou pravděpodobností jeho tíži. S pacientem hned v počátku diagnostiky pohovoříme o rodinných chorobách, jeho předchorobí, vývoji a příznacích onemocnění, soustředíme se na možné zevní faktory jak v jeho okolí, tak v profesním životě. Posoudíme vliv onemocnění na kvalitu života.

Pro astma je charakteristická velká variabilita příznaků. Někdy může být obraz astmatu velmi nenápadný, nemocný udává únavu, pocit nevykonnosti. Typické jsou pískoty při dýchání, dušnost či kašel s epizodickým charakterem. Příznaky mohou být vázány na určité místo (profese), fyzickou námahu, expozici určitému alergenů nebo jinou situaci. Častý je výskyt příznaků v noci nebo k ránu. Alergický typ astmatu není v klinickém nálezu osamocen, je často provázen alergickou rýmou, popřípadě s převahou v dětském věku atopickou dermatitidou.

Velmi zjednodušeně lze říci, že pro **stanovení diagnózy astmatu stačí anamnéza příznaků kompatibilní s astmatem a funkční vyšetření plic s průkazem bronchiální obstrukce, její reverzibility, popřípadě bronchiální hyperreaktivity**. Další vyšetření, jako je vyloučení či potvrzení eozinofilního zánětu, diagnostika alergie a dalších komplikujících komorbidit, slouží k potvrzení a upřesnění konečné diagnózy (klasifikace astmatu) (1, 3).

Tabulka 1. Základní body diagnostiky bronchiálního astmatu

■ Klíčovým nástrojem diagnostiky astmatu je anamnéza.
■ Dušnost , jako klasický projev bronchiální obstrukce, může být někdy interpretována zavádějícím způsobem – a to jak nemocným, tak lékařem.
■ Pískoty a vrzoty jsou typickým příznakem astmatu, ale mají nízkou specifitu/senzitivitu ■ nejsou pro astma patognomonické, mohou se objevovat i u jiných nemocí ■ jejich nepřítomnost nevylučuje diagnózu astmatu
■ Základní diagnostickou metodou objektivizující astma je řádně provedená spirometrie a bronchodilatační test (s rychle a krátkodobě účinkujícím beta2-agonistou), ev. kortikoidní test. Vysoce signifikantní je zlepšení FEV1 o více než 400 ml.
■ Provedení bronchodilatačního testu (BDT) je žádoucí provést i v případě normálních (náležitých, „tabulkových“) hodnot FEV1.
■ Normální výsledek spirometrického vyšetření a negativita bronchodilatačního testu nevylučují přítomnost astmatu. Při klinické nejistotě je žádoucí provedení bronchokonstrikčního testu .
■ K potvrzení přítomnosti eozinofilního typu zánětu má neocenitelný význam vyšetření koncentrace vydechovaného oxidu dusnatého (FeNO) , zvláště tehdy, je-li provedeno před nasazením preventivní léčby.
■ Součástí diagnostického procesu je snaha po zjištění příčin a komplikujících faktorů .
■ Alergologické vyšetření by mělo být provedeno u každého astmatika ve dvou základních situacích: ■ při stanovení diagnózy nemoci ■ pokud se astma z nejasných příčin nedaří dostat pod kontrolu
■ Nepřítomnost alergie diagnózu astmatu nevylučuje , naopak může signalizovat přítomnost těžké formy nemoci.
■ U každého astmatu vzniklého nebo zhoršeného v dospělosti je žádoucí pátrat po možné profesní příčině .
■ V konkrétních případech je žádoucí provést doplňující vyšetření : ■ ORL při příznacích rýmy či nosní obstrukce (včetně event. CT VDN) ■ skiagram hrudníku a podrobnější vyšetření funkce plic tam, kde příznaky jsou závažnější a/nebo jejich tíže nekoresponduje s dosavadními nálezy, resp. diagnóza astmatu je nejistá ■ ev. další vyšetření dle klinické situace (endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu - EGDF, pH-metrie jícnu, spánková monitorace, CT hrudníku aj.)
■ Blíží klasifikace astmatu není samostatným cílem, ale nástrojem adekvátní komplexní léčebné strategie .
■ Průběžné monitorování kontroly nemoci spočívá nejen v posouzení aktuální kontroly, ale i ev. budoucích rizik (exacerbací, poklesu funkce plic, nežádoucích účinků léčby).

(www.pneumologie.cz)

Diagnostický algoritmus je recentně a přehledně zpracován na stránkách České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP – www.pneumologie.cz (5).

Tento uvedený postup není možné aplikovat u dětí v prvních 5 letech života. Po dobu několika let se v klinické praxi používá index podle Castro-Rodrigueze, který se opírá o důkladnou anamnézu (tabulka 2) (4). Mezi hlavní diagnostická kritéria u dítěte s opakovanou průduškovou obstrukcí patří výskyt astmatu u rodičů a atopická dermatitida u dítěte. K malým kritériím se řadí pískoty mimo respirační infekce, alergická rýma u dítěte a eozinofilie. Pravděpodobnost astmatu je zvýšená u dětí, které mají epizody pískotů častěji než jednou měsíčně, kašel nebo pískoty jsou vyvolány tělesnou námahou. Noční kašel se vyskytuje mimo období virových respiračních infekcí. Stanovení diagnózy astmatu u dětí starších 5 let (dobře spolupracujících při spirometrickém vyšetření) se zásadně neliší od diagnostického algoritmu dospělých (6, 7).

V diagnostickém algoritmu lze některé body blíže diskutovat zejména proto, že definují skupiny pacientů v heterogenním souboru

astmatiků. Jedním z nich je bronchoprovokační test. Test bronchodilatační je určený – je jasný podnět (rychlé a krátkodobě působící beta 2 mimetikum) a cíl – signifikantní bronchodilatace. Testování bronchiální hyperreakivity je však záležitost více komplikována, zejména z pohledu bronchokonstrikčního stimulu a jeho cesty k navození bronchokonstrikce (8, 9).

K **testování bronchiální hyperreakivity (BHR)** je v rámci České republiky standardně užíván **metacholin chlorid** (acetyl-b-methylcholin chlorid), méně pak **histamin**. Oba preparáty **působí přímo** na receptory hladkých svalů průdušek, čímž vyvolávají jejich konstrikci. Oba dva preparáty mají atest SÚKL pro použití v ČR. Test s metacholinem je vysoce senzitivní, u pacientů dosud neléčených preventivními léky negativní výsledek ve většině případů vylučuje aktivní astma.

Je však uváděno, že až 20 % pacientů s negativním metacholinovým testem mělo námahou navozenou bronchokonstrikci. Námahou navozená bronchokonstrikce může být velmi časným příznakem astmatu. Fyzická námaha spojená s hyperventilací indukuje lokální uvolnění

mediátorů (histaminu, prostaglandinů, leukotrienů a dalších působků) v dýchacích cestách, čímž působí na receptory hladké svaloviny bronchů s vyvoláním bronchokonstrikce. Zejména je uváděn prostaglandin D2 a leukotrieny C4, D4, E4, faktor aktivující destičky (PAF), které odpovídají za prolongovanou bronchokonstrikci. Fyzická námaha (nejméně po dobu 6 minut) patří na rozdíl od metacholinu mezi stimuly nepřímé (10, 11).

Testy s podněty přímými a nepřímými spolu nemusí vzájemně korelovat – např. pokud je negativní odpověď na fyzickou námahu (nepřímý stimul), ale je pozitivní metacholinový test, je nutná interpretační opatrnost. Může se jednat pouze o přechodné poškození dýchacích cest (například postinfekční či iritační), ale nikoliv o přítomné floridní astma.

Kromě tohoto přirozeného (nepřímého) stimulu námahou je znám další **nepřímý stimul – manitol** (v České republice zatím nedostupný a finančně náročný). Nepřímé testy pracují s bezprostředně uvolněnými mediátory v časně fázi odpovědi, při níž hrají významnou roli mastocyty. Mastocyty obsahují silné mediátory bronchokonstrikce, ale i cytokiny přispívající k rozvoji hyperreakivity hladké svaloviny bronchů. Řada prací dokládá interakci mastocytů a hladkých svalů bronchů, stejně tak jako součinnost mastocytů a eozinofilů. Mastocyty jsou u astmatu lokalizovány mezi hladkou svalovinou průdušek ve velkých i malých dýchacích cestách. Nejsou naopak přítomny u zdravých jedinců. Počet mastocytů pozitivně koreluje se stupněm bronchiální hyperreakivity, a proto infiltrace hladké svaloviny průdušek mastocyty může být jednou z významných determinant astmatického fenotypu (12, 13). Ozřejmuje to i fakt, proč alergický astmatik je tak rizikový k fatální bronchokonstrikci při anafylaxi.

Mastocyty nejsou přítomny ani v periferní krvi, ani v indukovaném sputu jako např. eozinofily. V obvyklém pohledu eosinofilního astmatického zánětu je význam mastocytů podceněn. Manitemem prokázána bronchiální hyperreaktivita se může vyskytovat i při normálních hodnotách FeNO či při nepřítomnosti eosinofilie ve sputu (14). Tím více stoupá **potřeba nepřímých stimulů při bronchokonstrikčních testech**. Možná nám tak pomůžou odlišit skupinu alergických astmatiků, kteří budou reagovat na terapeutický cíl – mastocyt či na jeho mediátory. Z klinické praxe známe pacienty, kterým při vysazení antihistaminik (neboť se nejedná o léčbu astmatu) nastoupil opět intenzivní kašel a zvýšená variabilita příznaků na alergické podněty.

Přestože bronchiální hyperreaktivita je základem znakem astmatu, v současné době

Tabulka 2. Klinický index dle Castro-Rodrigueze

Velká kritéria	Malá kritéria
1. ověřené astma u rodičů 2. ověřená atopická dermatitida u dítěte	1. ověřená alergická rýma u dítěte 2. pískoty mimo respirační infekce 3. eozinofilie ($\geq 4\%$)
Přítomnost nejméně jednoho z velkých kritérií nebo dvou z malých kritérií u dítěte s obstrukčními příznaky při dýchání ukazuje na vysoké riziko astmatu.	Při první obstrukční příhodě a splnění kritérií je relativní riziko 2,6–5,5. Při opakovaných obstrukcích 4,3–9,8.

se snížila potřeba bronchokonstrikčních testů s možností **vyšetřování koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FeNO)**. Pokud je výsledek FeNO u steroid-naivního pacienta jednoznačně pozitivní a anamnestická data jsou pro astma typická, lze bronchokonstrikční test v diagnostickém algoritmu pominout, ač například výsledky měření reverzibilní bronchiální obstrukce nedosáhly arbitrárních hodnot (15). Lze tak včasné zavést protizánětlivou léčbu a monitorovat průběžně eozinofilní zánět pomocí vyšetření oxidu dusnatého.

Oxid dusnatý je u astmatiků s eozinofilním typem zánětu (pokud není pod kontrolou) zvýšen. Pro většinu klinických situací u nekuřáků platí, že hodnoty do 25 ppb jsou normální a hodnoty nad 50 ppb jsou průkazem eozinofilního zánětu. Hodnoty mezi 25–35 ppb představují šedou zónu, mezi 35–50 ppb velmi pravděpodobnou přítomnost eozinofilního zánětu (16, 17).

V roce 2011 byl publikován doporučený postup k interpretaci FeNO pro klinickou praxi i s vazbou na odpověď protizánětlivou léčbou (18).

U hodnot FeNO nižších než 25 ppb (u dětí do 12 let 20 ppb) jsou eozinofilní zánět a odpověď na steroidní léčbu méně pravděpodobné. U hodnot FeNO vyšších než 50 ppb (u dětí do 12 let 35 ppb) jsou eozinofilní zánět a jeho odpověď na steroidní léčbu u symptomatických jedinců velmi pravděpodobné.

V průběžné péči o astmatika je přínosné zejména sledování individuálních hodnot FeNO a srovnání individuálních hladin s jejich výchozí hodnotou.

Za významné zvýšení FeNO mezi dvěma návštěvami u lékaře lze považovat hodnoty vyšší než 20% (v pásmu nad 50 ppb) a 10% (v pásmu pod 50 ppb). Za významné snížení FeNO mezi dvěma návštěvami u lékaře lze považovat hodnoty alespoň 20% (v pásmu nad 50 ppb) a 10% (v pásmu pod 50 ppb) k určení odpovědi na protizánětlivou terapii.

Uvedené **bronchomotorické testy s vazbou na vyšetření FeNO vyčlenily v klinické praxi skupinu pacientů, která v minulosti byla méně zřetelná. Jedná se pacienty, kteří klinicky i v diagnostickém postupu vykazují jak příznaky astmatu, tak chronické obstrukční**

choroby plicní (CHOPN) – např. zvýšené hodnoty FeNO při ireverzibilní obstrukci.

Na základě morfologických důkazů je zřejmé, že astma a CHOPN jsou dvě rozdílné nemoci, které mají některé shodné příznaky a pojí je přítomnost obstrukce dýchacích cest. U obou nemocí je rozhodujícím patogenetickým činitelem zánět, který je u astmatu s převahou „eozinofilní“ a u CHOPN „neutrofilní“. Uvádí se však, že až 15% pacientů (i více) sdílí znaky obou chorob. Při popisu fenotypu choroby se již často v terminologii můžeme setkat s užitím termínu „**overlap syndrom**“ (**překryvný fenotyp CHOPN s astmatem**), v anglosaské literatuře s termínem či zkratkou **ACOS – asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome**. Někdy jsou tyto nemocní popisováni jako „CHOPN-astmatický fenotyp“ či jako „CHOPN s komponentou astmatu“ či naopak „astma komplikované CHOPN“.

Pacienti s „overlap syndromem“ mají často souběh dvou rizikových faktorů – kouření a atopie, jsou obvykle mladší než typický pacient s CHOPN a akutní exacerbace s vazbou na podnět mají vyšší frekvenci a závažnost. Farmakoterapeutické úvahy vyžadují integrovaný přístup s identifikací příslušného fenotypu a určení nejlepší dostupné terapie (19).

Závěr

V posledních 10 letech se pohled na astma výrazně změnil. V současnosti je astma považováno za heterogenní skupinu onemocnění. Jednotlivé fenotypy astmatu (jednotlivý typ průběhu nemoci) jsou charakterizovány rozdílným typem průduškového zánětu a projevují se odlišnými klinickými příznaky, rozdílnou odpovědí na protizánětlivou farmakoterapii, jiným průběhem a prognózou.

Podle subjektivních obtíží (denních a nočních), velikosti zjištěné obstrukce, její variability a četnosti užití úlevové medikace, se astma klasifikovalo na jednotlivé stupně od astmatu intermitentního až po astma těžké perzistující. Tato klasifikace je v praxi stále s výhodou užívána a je kombinována s klasifikací, která uvádí úroveň dosažené kontroly nad astmatem při antiastmatické terapii (20, 21).

Uvedené dělení se jeví jako nepostačující vzhledem k etiologii, nastavení terapeutického plánu či odpovědi na léčbu. Z praktického hlediska je pro diagnostický a léčebný postup vhodné přidat k výše uvedenému klasifikaci dělení astmatu na tři základní skupiny:

- eozinofilní a alergické (IgE mediováný typ)
- eozinofilní a nealergické (non IgE mediováný typ)
- neoeozinofilní

Z dělení se nám může samozřejmě vyčlenit skupina čtvrtá – astmatici zatím neklasifikovatelní a určení k dalšímu vyšetření a sledování (22). **Složením výše uvedených klasifikací (tíže, typ slizničního zánětu a dosažení kontroly) již v první větě diagnózy vzniká poměrně přesný obraz choroby a prognóza astmatika**, kdy nejlépe na léčbu odpovídá typ astmatu eozinofilní alergický. **Součástí diagnózy by měl být i stupeň ventilační poruchy, reverzibilita bronchiální obstrukce, vyšetření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu před léčbou (či v průběhu) a spouštěče astmatických záchvatů. Nezbytným doplněním diagnózy jsou komplikující komorbidit**

či další provedená vyšetření dle pracoviště (23, 24).

Při tvorbě diagnózy si uvědomíme, že se nejedná o text definitivní, ale dynamický popis choroby, který podléhá revizím dle průběhu života astmatika.

Literatura

1. Salajka F, Kašák V, Krčmová I, Konšacký S. Asthma bronchiale. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Novelizace 2013.
2. Vondra V, Malý M, Vondrová, I. Úmrtnost na astma a chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) v r. 2009 v České a Slovenské republice, Anglii a Walesu. Alergie 2011; 1: 16–18.
3. Global strategy for asthma management and prevention updated 2014: Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO. NIH Publication No.02–3659, updated 2014 and available on www.ginasthma.org.
4. Krčmová I, Novosad J. Bronchiální astma – praktické aspekty. Interní Med 2010; 12(4): 196–199.
5. Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu (2013), www.pneumologie.cz.
6. Chládková J. Současný pohled na průduškové astma u dětí. Postgraduál Med 2012; 2: 129.
7. Pohunek P. Dětské astma – čas pro změnu. Alergie 2008; Suppl. 1: 27–31.
8. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. Respir Res 2009; 10: 4–10.
9. Anderson SD, Brannan JD. Bronchial provocation testing: the future. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 1: 46–52.
10. Brannan JD, Porsbjerg C, Anderson SD. Inhaled mannitol as a test for bronchial hyper-responsiveness. Expert Rev Respir Med 2009; 3: 457–468.

11. Sue-Chu M, Brannan JD, Anderson SD et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine5-monophosphate, mannito, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross country skiers. *Brit J Sports Med* 2010; 44: 827–832.
12. Balzer S, Fajt ML, Comhair SA, et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 299–309.
13. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1277–1284.
14. Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflam Res* 2009; 58: 631–638.
15. Raed A, Dweik P, Boggs B, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602–615.
16. Čáp P. Některé diagnostické aspekty astmatu dospělých. *Postgraduál Med* 2012; 2: 137.
17. Čáp P, Brezina M. Stanovení vydechovaného oxidu dusnatého u astmatu. *Stud Pneumol Pthiseol* 2007; 67: 63–67.
18. Consensus Statement on the Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the Clinical Management of asthma. National Jewish Health, December 2009, Denver. <http://www.njhealth.org>.
19. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdlovic M, Morrissey BM, Albertson TE. The Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(2): 197–219.
20. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008; 32: 1433–1442.
21. Taylor DR et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32: 545–554.
22. Teřl M. Pohled na astma prizmatem eozinofilie a alergie: návrh diagnostické klasifikace. *Alergie* 2009; 11(4): 247–255.
23. Kašák V. Klinický význam konceptu tíže a kontroly astmatu. *Farmakoterapie* 2009; 5: 47–53.
24. Kašák V. Novinky v léčbě astmatu. *Postgraduál Med* 2011; 6: 627–634.
25. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–1406.

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2014

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

krcmova@fnhk.cz
