

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



PACIENT S ALERGICKÝM ONEMOCNĚNÍM V ORDINACI PL

Autoři:

MUDr. Ester Seberová

Česká společnost alergologie a klinické imunologie

prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.

Česká společnost alergologie a klinické imunologie

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2024



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sokolská 31, Praha 2

Tisk podpořen firmou

ZENTIVA

PACIENT S ALERGICKÝM ONEMOCNĚNÍM V ORDINACI PL

Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2024

Autoři:

MUDr. Ester Seberová

Česká společnost alergologie a klinické imunologie

prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.

Česká společnost alergologie a klinické imunologie

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Garant:

MUDr. Jana Vojtíšková

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Rudolf Červený, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

1. OBECNÁ ČÁST	3
1.1. DEFINICE IMUNITY A ALERGIE	3
1.2. PATOFYZIOLOGIE ALERGICKÉ REAKCE	4
1.3. EPIDEMIOLOGIE	4
2. SPECIÁLNÍ ČÁST	5
2.1. ALERGIE RESPIRAČNÍ	5
2.1.1. ALERGICKÁ RÝMA (AR)	5
2.1.2. ALERGICKÉ ASTMA (AB)	6
2.2. OČNÍ ALERGIE (OA)	7
2.3. POTRAVINOVÉ ALERGIE (PA)	7
2.4. KOŽNÍ ALERGIE	9
2.5. LÉKOVÉ ALERGIE	10
2.6. PORUCHY IMUNITY – IMUNODEFICIENCE A AUTOIMUNITY (PI)	10
3. MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE V ALERGOLOGII A IMUNOLOGII	11
4. VYBRANÉ ASPEKTY PÉČE VPL O PACIENTY S ALERGOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM	12
5. ŘEŠENÍ AKUTNÍCH STAVŮ	13
5.1. ANAFYLAXE	13
5.2. ZÁSADY LÉČBY ANAFYLAXE	13
5.3. POSTUP PŘI POBODÁNÍ HMYZEM	14
5.4. REAKCE NA JODOVÉ KONTRASTNÍ LÁTKY	14

ÚVOD A VYMEZENÍ DOPORUČENÉHO POSTUPU

Tento doporučený postup je aktualizací doporučeného postupu Péče o alergického pacienta v ordinaci VPL z roku 2017 autorského kolektivu: MUDr. Martin Hospodka, MUDr. Ester Seberová, doc.MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., MUDr. Rudolf Červený, Ph.D., MUDr. Jiří Pokorný. Text je zaměřen na péči o pacienty s běžnými alergickými stavy, které stále častěji řeší praktický lékař nebo na jejichž řešení spolupracuje s alergologem, tj především na alergie respirační, oční, kožní, potravinové, lékové a reakce na bodnutí blanokřídlým hmyzem. Podle charakteru obtíží pacienta je vhodné ke spolupráci přizvat i další odborníky (otorinolaryngology, pneumology, dermatology, oftalmology a gastroenterology). Alergie kožní jsou zmíněny spíše okrajově s odkazem na relevantní publikace dermatologů. Alergické astma je podrobně řešeno samostatným doporučeným postupem pro všeobecné praktické lékaře (Salajka, Teřl, Prokeš: *Asthma bronchiale* 2022)

1. OBECNÁ ČÁST ^{1,8,9,18}

1.1. DEFINICE IMUNITY A ALERGIE

FUNKCE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém je soustava orgánů a buněk, jejíž hlavní funkcí je **udržování stálosti vnitřního prostředí (homeostázy) a integrity organismu**. To mu umožňují složky rozpoznávací, výkonná a paměťová. Rozpoznávací složka je schopna odlišit cizorodé struktury od vlastních. Cizorodé struktury (tzv. antigeny) jsou výkonnou složkou imunitního systému z organismu odstraněny. Ke strukturám rozpoznáným jako **vlastní** vzniká **tolerance**.

Imunitní systém je tvořen velmi složitou sítí orgánů, buněk a jejich produktů, které lze jen velmi rámcově rozdělit na mechanismy jednodušší, **nespecifické** – k odstranění běžného „balastu“, a mechanismy složitější, **specifické**, založené na přesném rozeznání konfigurace povrchových antigenních struktur (tzv. epitopů). **Imunologická paměť**, která uchovává informace o všech důležitých antigenních strukturách, s nimiž se organismus během života setkal, umožňuje rychlou a účinnou reakci při opakovaném setkání s antigenem.

Specifický imunitní systém má **složku protilátkovou** (reprezentovanou imunoglobuliny třídy G, A, M, D, E) a **složku buněčnou** (reprezentovanou lymfocyty). Pro správnou činnost imunitního systému jsou nezbytné i četné další buňky a jejich produkty, jejichž úkolem je zachytit a zpracovat antigenní materiál (dendritické buňky, Langerhansovy buňky, makrofágy a další).

Cizorodé **antigeny** pronikají do organismu **z vnějšího prostředí**, ale jejich zdrojem jsou i změněné (stárnoucí nebo poškozené) **buňky vlastní**. Imunitní systém tedy vykonává **trvalý dozor** a úklid uvnitř našeho těla. Eliminací procesy cizorodých antigenů probíhají, aniž bychom tento proces ovlivňovali nebo jakkoli vnímali. Pokud je cizorodý antigen zvláště nebezpečný (například infekční mikroorganismus), mobilizuje imunitní systém vysoce účinné metody, např. zvýšenou teplotu a celý komplex dějů vedoucích k obrannému zánětu. V takovém případě už boj se škodlivinou vnímáme jako akutní onemocnění, které po likvidaci škodliviny odezní.

Poruchy funkce imunitního systému lze zařadit do tří základních skupin:

- snížená schopnost obranné reakce (**různé typy imunodeficitů**)
- obranná reakce mylně namířená proti vlastním strukturám (**autoimunitní nemoci**)
- nepřiměřená reakce na běžné neškodné podněty (**alergická reakce**)

ALERGICKÁ REAKCE

Alergická reakce znamená nepřiměřenou obrannou reakci organismu na běžné a pro organismus zcela neškodné látky. Reakce je tak bouřlivá, že je subjektivně nepříjemně vnímána a může vést i k poruchám funkce orgánů a poškození tkání. Navíc je spojena s nedostatkem samoregulační tlumivé schopnosti imunitního systému, takže má tendenci přetrvávat nebo se opakovat třeba i při působení podnětu podprahové intenzity. Antigeny, které alergickou reakci vyvolávají, se nazývají **alergeny**. Jsou to běžné látky, které nás všude obklopují. Imunitní systém zdravého jedince alergeny toleruje. Vlastní alergická reakce probíhá **různými mechanismy** podle typu jejího spouštěče. V alergologii se nejčastěji setkáváme s **alergickou reakcí I. (časného) typu, zprostředkovanou IgE protilátkami**, v oblasti dermatologie (kontaktní ekzém) jsou časté reakce IV. (pozdního) typu, zprostředkované buněčnými mechanismy (zejména T-lymfocyty), nicméně u onemocnění jako atopický ekzém a alergická urtikárie se mohou více či méně uplatňovat i alergie I. typu. Buněčné (pozdní) reakce jsou podstatou i některých alergií potravinových a lékových.

Jako **atopii** označujeme genetickou dispozici jedince k hyperprodukci IgE protilátek a rozvoji přecitlivělosti časného typu.

1.2. PATOFYZIOLOGIE ALERGICKÉ REAKCE

Alergická onemocnění vznikají u **geneticky disponovaných jedinců** působením **faktorů prostředí**. **Opakovaný kontakt s alergeny vede k senzibilizaci**, která může být po dlouhé období (měsíce nebo i léta) klinicky němá.

V případě **IgE-zprostředkované alergie** je organizmus senzibilizován tvorbou alergen-specifických IgE protilátek, které jsou zakotveny na povrchu efektorových buněk (mastocytů a bazofilů).

Opakovaná expozice senzibilizovaného jedince danému alergenu obvykle nakonec vede k rozvoji **klinicky manifestní alergie, spojené se symptomy alergického onemocnění**. (Pozn.: U mnoha pacientů při vyšetření nacházíme **klinicky němou senzibilizaci**. Toto zjištění, pacientovi zatím zcela neznámé, je velmi **důležité pro prevenci!**)

Alergická reakce je způsobena

- v případě **IgE-zprostředkované alergie** uvolněním mediátorů a cytokinů alergické reakce z efektorových buněk (především degranulace mastocytů) a následným rozvojem lokálního alergického zánětu s nahromaděním zánětlivých buněk (především eozinofilních leukocytů). Uvolněné mediátory (histamin, tryptáza, leukotrieny, PAF a řada dalších) jsou zodpovědné za **časné příznaky** alergické reakce: vazodilataci, zvýšenou propustnost cév, kontrakci hladké svaloviny, zvýšenou sekreci žláz a podráždění nervových zakončení. Následně vzniká eozinofilní zánět s uvolněním toxických mediátorů (ECP aj.) a s ním potenciální destrukce tkáně a remodelace (fibróza). Klinicky se alergická reakce obvykle projeví především v místě vstupu alergenu do organismu, v tzv. šokovém orgánu (např. nosní sliznice, konjunktiva, průdušky, kůže aj.), odezvu na alergen však můžeme pozorovat v celém senzibilizovaném organismu, a právě na tom jsou založeny kožní testy inhalačními alergeny. Nejzávažnější alergická **reakce je reakce systémová (anafylaktická reakce až anafylaktický šok)**, k níž může dojít po průniku alergenu do krevního oběhu.
- v případě T-lymfocyty zprostředkované alergie je reakce způsobena aktivací buněk (zejména **T-lymfocytů**) odpovědných za alergický zánět (např. kontaktní ekzém). (Pozn.: *Podrobný mechanismus vzniku reakce II., III. a IV. typu přesahuje obsah tohoto sdělení*).

Spouštěčem většiny alergických reakcí řešených u alergologa reakce je **vazba alergenu na specifickou IgE protilátku** zakotvenou v membráně efektorové buňky (tj. alergická reakce I. typu).

Pro praxi je důležité, že aktivaci žírné buňky s následnou reakcí se stejným průběhem **může vyvolat celá řada dalších (nespecifických) faktorů** – např. infekce, zejména virová, dráždivé látky, fyzikální faktory, potraviny, léky, stres, námaha apod.

1.3. EPIDEMIOLOGIE

Prevalence alergických chorob v posledních dekadách vzrůstá na celém světě a bývá označována jako **pandemie** moderní doby. Nárůst nepochybně souvisí se **změnami životního stylu**, který vede k výrazným změnám v antigenní stimulaci. Celá řada faktorů prostředí je navíc schopna iniciovat i **epigenetické změny** (tj. ovlivnit přepis a aktivaci genů) s posunem směrem k atopickému fenotypu.

Následující tabulka přináší odhad prevalence běžných alergických onemocnění v ČR:

alergická rýma	10–20 % populace	15–20 % dospělých
bronchiální asthma	8 % populace	6–8 % dospělých
atopický ekzém	10 % populace	1–3 % dospělých
potravinová alergie	3–5 % populace	2–4 % dospělých

Primární (vrozené) poruchy imunity jsou poměrně řídké, **sekundární poruchy** jsou mnohem častější a mnohdy jen přechodné a rozvíjejí se v průběhu života působením různých imunopresivních vlivů, např. v důsledku některých chorob nebo užívaných léků. Nejznámější sekundární imunodeficiencí je AIDS.

2. SPECIÁLNÍ ČÁST

2.1. ALERGIE RESPIRAČNÍ

2.1.1. ALERGICKÁ RÝMA (AR)²

Alergická rinitida (rinosinusitida) je zánětlivé onemocnění nosní sliznice. Zánět vzniká na podkladě časně (IgE) přecitlivělosti na inhalační alergeny, (nejčastěji pylové, roztočové a zvířecí). Je nejčastějším alergickým onemocněním a postihuje asi 20 % dospělé populace.

Typické příznaky (svědění sliznice, kýchání, vodnatá hypersekrece a přechodná kongesce nosní sliznice) se rozvíjejí většinou krátce (v několika minutách) po kontaktu s alergenem a po přerušení jeho působení stejně rychle odeznívají. Při dlouhodobé expozici alergenu naopak přetrvávají a mění charakter: u chronické alergické rýmy většinou převažuje zbytnění nosní sliznice a neprůchodnost nosu provázená hyperreaktivitou na různé podněty.

Nosní symptomy alergické rýmy jsou často doprovázeny alergickou konjunktivitidou, svěděním patra, zadní rýmou a podrážděním průdušek s dráždivým kašlem nebo dušností. Alergická rýma má úzký vztah k alergickému astmatu: je uváděna jako hlavní rizikový faktor pro jeho rozvoj. Až 40 % pacientů s AR má projevy astmatu nebo bronchiální hyperreaktivity.

Klasifikace alergické rýmy vychází z **trvání a intenzity** nosních potíží a jejich **vlivu na kvalitu života** pacienta. Rýma tak může být mírná/středně silná/silná a dle trvání intermitentní nebo perzistující. Intermitentní alergickou rýmu lehké intenzity pacienti většinou tolerují bez léčby, lékaře vyhledávají především pacienti s trvalými obtížemi střední a silné intenzity.

Kromě základní klasifikace je užitečné i rozdělení rýmy podle výskytu vyvolávajících alergenů:

- **sezónní AR** – s časově omezeným trváním vázaným na výskyt alergenů během roku; typicky při přecitlivělosti na sezónní alergeny (pyly, spóry venkovních plísní)
- **celoroční AR** – s celoročními projevy při přecitlivělosti na trvale působící alergeny (roztoči domácího prachu, domovní plísně, domácí zvířata)

U všech pacientů s projevy alergické rýmy je vhodné zvážit možný podíl **profesní expozice**.

Diagnóza alergické rýmy je stanovena na základě typické anamnézy a odpovídajícího klinického nálezu. Pacient s projevy alergické rýmy má být vždy vyšetřen **otorinolaryngologem i alergologem**. **Dle doporučení** mezinárodní iniciativy ARIA je u každého pacienta s alergickou rýmou nutné provést také cílené **vyšetření k vyloučení astmatu**, (anamnéza s cílenými dotazy na dušnost a kašel, fyzikální vyšetření, spirometrie, případně bronchomotorické testy).

Možnosti terapie alergické rýmy se liší u různých pacientů podle vyvolávajícího alergenu a stupně postižení. U pacientů se závažnější formou alergické rýmy se obvykle neobejdeme bez **farmakoterapie**, k níž patří tyto základní skupiny léků:

- **perorální antihistaminika** – díky systémovému podání potlačují také alergické potíže mimo nosní sliznici. Podáváme zásadně antihistaminika 2. generace (nesedativní, hyposedativní), u perzistující rýmy soustavně pravidelně po celou dobu expozice alergenům (*Pozn: u pacientů s pouze nosními projevy léčenými úspěšně intranazálními steroidy není soustavné podávání antihistaminik nutné.*)
- **topické intranazální steroidy** – neúčinnější farmakoterapeutická modalita ovlivňující všechny nosní příznaky včetně obvykle rezistentní nosní obstrukce. Léčba je dlouhodobá, nástup plného účinku obvykle za týden až 10 dní. Je doporučeno podávat soustavně nejnižší účinnou dávku přípravků s co možná nejmenší systémovou dostupností. Při dlouhodobé terapii je vhodná pravidelná kontrola otorinolaryngologem
- **intranazální antihistaminika** – ovlivňují zejména svědění, kýchání a nosní hypersekreci, podáváme podle potřeby
- **kombinace intranazálního nosního steroidu a topického antihistaminika ve společném dávkovači** (přípravky Dymistin, Ryaltris), která velmi účinně spojuje vlastnosti obou léčebných skupin – určena k soustavnému podávání po celé období výskytu alergenu
- **intranazální dekongestiva** jsou indikována pouze v případě těžké nosní obstrukce v prvních několika dnech, vždy v kombinaci s přípravkem z výše uvedených skupin. Pacienta je nutno upozornit na riziko návyku při delším užívání
- **solné roztoky** k výplachu nosu – vhodné jako doplněk výše uvedených skupin, nutno zvolit koncentraci dle očekávaného účinku (hypertonické roztoky k ovlivnění kongesce sliznice, hypo- a izotonické roztoky k restauraci sliznice)

Kombinace přípravků z rozdílných skupin farmak určených k léčbě AR může zrychlit nástup účinku a zvýšit celkovou účinnost terapie.

U pacientů s alergickou rýmou je nutno vždy zvážit možnost **specifické alergenové imunoterapie (AIT)**, která se od výše uvedených farmak zásadně liší v tom, že nepůsobí pouze symptomaticky na příznaky alergické rýmy, ale je **kauzální terapií ve smyslu navození tolerance příslušného alergenu**. Je indikována, pokud je příčinný inhalační alergen k dispozici v terapeutické podobě (u nás pyly břízovitých stromů, pyly travin a pelyňku, alergeny roztočů, kočky a psa). O její vhodnosti v konkrétním případě rozhoduje a léčbu vede alergolog.

Alergenová terapie je podávána v sublingvální nebo subkutánní formě. Zejména u sublingvální formy, která nevyžaduje tak časté návštěvy u alergologa, je důležité, aby se se zásadami této léčby seznámili i praktičtí lékaři, a byli tak schopni při alergenové imunoterapii s pacientem spolupracovat.

Důležitá jsou i **režimová opatření** s omezením expozice kauzálním alergenům.

2.1.2. ALERGICKÉ ASTMA (AB)¹⁹

Astma je **chronické zánětlivé onemocnění stěny průdušek s projevy obstrukce**, částečně nebo plně reverzibilní spontánně nebo pod vlivem terapie. **Alergie** je nikoli jedinou, **ale nejčastější příčinou** rozvoje astmatu a **alergická rýma** je uváděna jako **hlavní rizikový faktor**.

Podobně jako u alergické rýmy **klasifikujeme astma podle tíže** (5 stupňů: lehké intermitentní, lehké perzistující, středně těžké, těžké a těžké refrakterní astma) Stanovení tíže onemocnění se opírá nejen o příznaky a výsledky vyšetření před zahájením terapie, ale velmi důležitý je pro klasifikaci i stupeň léčby, jímž je dosaženo kontroly onemocnění. Kromě tíže je důležité je i **stanovení fenotypu onemocnění**.

U alergiků je třeba pamatovat na to, že symptomy alergického zánětu průdušek mohou být atypické. Kromě záchvatů výdechové dušnosti se spastickým poslechovým nálezem si pacienti často stěžují na dušnost při námaze, **vleklý dráždivý kašel** nebo **opakující se bronchitidy se spastickým nálezem**. Normální auskultační a spirometrický nálezy v době vyšetření přítomnost astmatu nevyklučuje. Pro stanovení diagnózy astmatu je rozhodující **anamnéza a průkaz reverzibilní obstrukce dýchacích cest**. Léčba astmatu je vždy dlouhodobá a pacient s tímto onemocněním má být trvale sledován.

O pacienty s astmatem u nás pečují **alergologové nebo pneumologové spolu s PL** – samozřejmě v kontextu s fenotypem astmatu, případnými komorbiditami a dosaženou kontrolou. Na základě spolupráce obou odborností (TRN a ALG) bylo **konsenzuálně přijato doporučení**, podle něhož **každý nově diagnostikovaný pacient s astmatem a pacient se změnou průběhu onemocnění nebo změnou odezvy na zavedenou antiastmatickou terapii má být alergologicky vyšetřen**.

Podrobné doporučení diagnostiky a terapie bronchiálního astmatu pro PL je vypracováno v jiném dokumentu (Salajka, Teřl, Prokeš: *Asthma bronchiale 2022*), přesto je zde nutno zdůraznit některá praktická doporučení:

1. Na astma je třeba pamatovat zejména u pacientů s alergickou rýmou, kteří udávají **vleklý dráždivý kašel**, stěžují si **na dušnost** nebo trpí častými **katary dolních dýchacích cest se spastickou složkou** (viz doporučení ARIA).
2. Astma nelze podceňovat ani u pacientů s **nejlehčí formou astmatu** (málo frekventní lehké typické nebo atypické potíže) může dojít za určitých okolností **k exacerbacím s velmi dramatickým průběhem** (např. u polinotiků v pylové sezóně).
3. Velmi **častým spouštěčem** astmatu jsou kromě alergenů i **virové respirační infekce**.
4. **Každý pacient s dg. bronchiálního astmatu** musí být **vybaven inhalačním lékem s bronchodilatačním účinkem**.
5. Při první preskripci inhalačního léku je třeba věnovat velkou pozornost **nácviku inhalační techniky**, kterou je nutno později kontrolovat – špatná technika inhalace je často jedinou příčinou selhání antiastmatické léčby.
6. **Základem léčby** astmatu je soustavná, obvykle **inhalační, protizánětlivá terapie**. Po vypracování dlouhodobého léčebného plánu je třeba pacienta sledovat a podporovat ho v užívání této léčby i v asymptomatickém období. Zvláštní pozornost je třeba věnovat neopodstatněným rozšířeným obavám z dlouhodobého užívání inhalačních kortikosteroidů.
7. CAVE! Podle současně platného mezinárodního doporučení **nemají být** ani pacienti s nejlehčí formou astmatu (tj. intermitentní astma) **léčeni pouze bronchodilatačním lékem, ale vždy má být současně s ním podán i lék protizánětlivý**.
8. **Pacient sám** bez doporučení lékaře **nikdy terapii neukončuje**. Dávky soustavně užívaných antiastmatik je možné redukovat nebo vynechat pouze při dlouhodobé stabilizaci stavu a po průkazu potlačení alergického zánětu.
9. Důležitý je režim astmatika. U alergiků s jasnou souvislostí astmatických potíží s expozicí alergenů, na který je prokázána přecitlivělost, je třeba důrazně doporučit **omezení kontaktu s tímto alergenem**. Důležité je i **nekouřit**.
10. Alergenová imunoterapie (AIT) je individuálně indikována u pacientů s alergickým astmatem. Dle posledního mezinárodního doporučení diagnostiky a léčby astmatu (GINA 2017) **je AIT včleněna do stupňovité léčby alergického astmatu**.

11. Pacienti s nejtěžší formou astmatu jsou léčeni ve **specializovaných centrech**, kde je možno v indikovaných případech podávat i biologickou léčbu.

2.2. OČNÍ ALERGIE (OA)³

• Sezónní/celoroční alergická konjunktivitida

Je **nejčastější formou OA** a zároveň jedinou formou, kterou lze většinou řešit bez vyšetření očním specialistou. Obvykle doprovází alergickou rýmu (alergická rinokonjunktivitida) a je způsobena IgE zprostředkovanou alergickou reakcí na vzdušné alergeny. Projevuje se svěděním očí, zarudnutím spojivek a nadměrným slzením. Není spojena s rizikem poškození rohovky. Léčebně se uplatňuje eliminace alergenu, mechanická ochrana očí a topická oční antialergika, či perorální antihistaminika. Vzhledem k nasookulárnímu reflexu někdy dobře reaguje i na léčbu topickými nosními steroidy. Vyšetření oftalmologem je nutné u rezistentních případů, které vyžadují léčbu očním steroidem.

• Vernální keratokonjunktivitida (vernální katar)

Příznaky: svědění očí, zarudnutí spojivek, světloplachost, hlenovitý spojivkový výtok. Typicky se rozvíjí na jaře s tvorbou papil na horní tarzální spojivce. Obvykle začíná v dětství a spontánně ustupuje do 20. roku věku. Alergologické testy jsou obvykle negativní. Onemocnění je spojeno s rizikem poškození rohovky. Doporučuje se mechanická ochrana očí, antihistaminika, konzultace oftalmologa a alergologa.

• Atopická keratokonjunktivitida

Je variabilní postižení spojivek (svědění, zarudnutí, výtok, tvorba papil) doprovázené ekzémovými projevy, s otoky a zvrásněním (šupiny) kůže očních víček. Bývá atopická osobní/rodinná anamnéza. Maximální výskyt ve 3. až 5. dekádě života. U téměř poloviny pacientů jsou alergologické testy negativní. I zde je riziko poškození rohovky. Doporučuje se mechanická ochrana očí, antihistaminika, konzultace oftalmologa a alergologa.

• Gigantopapilární konjunktivitida

Projevuje se jako pocit cizího tělesa v oku, svěděním očí a hlenovitým výtokem s tvorbou papil na tarzální spojivce jako výsledek dráždění spojivky nejčastěji exogenním materiálem (např. kontaktní čočky). Poškození spojivky neohrožuje. Obvykle mizí po eliminaci zdroje dráždění. Případně vhodná konzultace oftalmologa.

• Kontaktní alergie

Projevuje se zduřením, zarudnutím a svěděním kůže víček a periokulární krajiny dosahující svého maxima během 2–5 dní. Alergie je zprostředkována T-lymfocyty při oddálené přecitlivělosti na kontaktní alergen (oční léky, kosmetika). Léčebně vhodná antihistaminika a topické kortikosteroidy. Konzultace dermatologa/alergologa/oftalmologa.

V samostatné péči alergologa (případně PL) mohou být pouze pacienti s onemocněním spadajícím po první uvedené skupiny, jejichž obtíže dobře reagují na podávanou terapii antialergiky, případně topickými nosními KS. Ve všech ostatních případech je nutné vyšetření očním lékařem.

2.3. POTRAVINOVÉ ALERGIE (PA)⁴

Potravinová alergie (PA) je nežádoucí reakcí na potravinu, která je zprostředkována specifickým imunologickým mechanismem. **IgE-mediovaná potravinová alergie** je projevem imunologické reakce I. typu s tvorbou IgE protilátek proti alergenu obsaženému v potravine. Tzv. **non-IgE-mediovaná potravinová alergie**, typická subakutními až chronickými projevy, je projevem buňkami zprostředkované hypersenzitivity za účasti zejména antigen-specifických T-lymfocytů.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence potravinové alergie v Evropě je udávána mezi 3–6 %, více u dětí (6–8 % kojenců). V posledních několika desetiletích výskyt potravinové alergie významně stoupá, rozšiřuje se spektrum spouštěcích alergenů a objevují se i některé nové diagnózy (např. multiproteinová potravinová alergie, eozinofilní ezofagitida). Potraviny jsou příčinou téměř 90% anafylaktických reakcí u dětí a přibližně 50 % všech anafylaktických reakcí u dospělých. Potravinová alergie je častěji diagnostikována u žen než u mužů (poměr přibližně 60 : 40). Nejčastějšími spouštěcími alergeny u malých dětí **jsou kravské mléko, vejce, pšeničná mouka a sója. Alergie na tyto potraviny** u většiny pacientů se stoupajícím věkem vyhasíná. **U starších dětí a dospělých** jsou reakce na potraviny nejčastěji spouštěny arašídami, stromovými ořechy, ovocem, zeleninou, rybami, mořskými plody (koryši a měkkýši) a semeny. Výskyt a typy potravinové alergie se v jednotlivých geografických oblastech významně liší

podle stravovacích návyků. V ČR zaznamenáváme relativně nízký výskyt alergie na sóju, ryby a mořské plody, a naopak vyšší výskyt alergických reakcí na semena, zejména mák. Stoupající počet reakcí se objevuje na některé nové, dříve nepozorované alergen, mimo jiné kešu ořechy, kiwi, lupinu a červené maso.

Od alergie je třeba odlišit potravinovou intoleranci (laktózová, fruktózová, histaminová aj.), která se vyskytuje přibližně u 3–5 % populace. Mechanismus jejího vzniku není imunologický (alergický), ale jedná se o poruchu trávení některých složek potravin. Alergii nejčastěji připomíná **intolerance histaminu (HIT)**, která je provázena spasmu hladké svaloviny, bolesti hlavy, křeče, průjmy apod). Potíže ani zde nejsou způsobeny specifickou reakcí imunitního systému na potravinový alergen, ale zvýšeným přísunem nebo poruchou odbourávání histaminu v organizmu.

Od potravinové alergie je třeba odlišit **celiakii**, která je v podstatě onemocněním autoimunitním indukovaným expozicí lepku.

U dospělých pacientů se často setkáváme i s nesnášenlivostí potravin z psychických příčin – **potravinovou averzí**, která je nejčastějším typem nežádoucích reakcí na potraviny a je popisována až u 14 % dospělých. Její výskyt značně stoupl s rozšířením informací na dostupných sítích a jejich mylnou interpretací laiky.

PROJEVY POTRAVINOVÉ ALERGIE

Alergie na potraviny se může projevovat příznaky **gastrointestinálními** (nauzea, zvracení, křeče žaludku a střev a průjem), **kožními** (urtikárie, erytém, ekzém) a **respiračními** (rinokonjunktivitida, laryngospasmus, kašel, dyspnoe až astmatický záchvat). Obvykle dochází ke kombinaci symptomů z různých orgánových systémů (nejčastěji gastrointestinální a kožní). Nejzávažnějším typem reakce na potraviny je **anafylaxe** až **anafylaktický šok**. U pravé alergie na potraviny jsou příznaky reprodukovatelné (tedy vznikají při každém požití dané potraviny) a spouštěné vždy podobnou prahovou dávkou potraviny. **Časné reakce** (zaznamenané do 2 hodin po konzumaci) jsou obvykle způsobené IgE-mediovaným mechanismem. **Oddálené reakce** (po 2 a více hodinách od konzumace) bývají buď kombinací IgE a non-IgE, nebo výhradně non-IgE mediovaného původu. Mezi oddálené reakce na potraviny patří zejména atopický ekzém, GIT obtíže včetně tzv. onemocnění GIT asociovaného s eozinofily, u dětí neprospívání, poruchy růstu.

Reakce může být vyvolána jakoukoli potravinou, ale některé potraviny mají vyšší alergenní potenciál. Riziko potravinové alergie se zásadně odlišují v dětském věku a u dospělých. **U malých dětí vzniká alergie nejčastěji na kravské mléko, vejce a pšeničnou mouku, u dospělých představují riziko těžké reakce hlavně ryby, mořské plody, semena, ořechy a arašídy.**

Zvláštním a **častým typem alergické reakce**, s níž se setkáváme **u pacientů s pylovou alergií, je tzv. orální alergický syndrom (OAS)**. Vzniká na podkladě zkřížené alergie mezi pylovými zrny a alergeny obsaženými v některých plodinách (ovoce, zelenina a ořechy). Alergické projevy jsou většinou omezeny na ústní dutinu, případně hrdlo, závažnější reakce jsou velmi vzácné. Pro pacienta je důležitá informace, že alergeny zodpovědné za vznik OAS jsou **termolabilní**, takže tepelně zpracované potraviny potíže nevyvolávají.

DIAGNOSTIKA

Možnosti diagnostiky potravinové alergie se v posledních letech výrazně rozvíjejí a stále přibývá nových poznatků, takže se mnohdy i zcela zásadně mění i doporučení pro pacienty. Týká se to zejména časného období vývoje jedince, v němž se navozuje tolerance, resp. alergie na potraviny. Problematiku je proto třeba trvale sledovat.

Zásadní pro stanovení diagnózy potravinové alergie zůstává **anamnéza a expoziční a eliminační testy** – tedy opakovaný vznik příznaků po konzumaci potraviny případně ve vazbě na ni a ústup příznaků po eliminaci potraviny z jídelníčku. V diagnostice **IgE-mediované PA** jsou součástí alergologického vyšetření kožní **prick testy** (nanesení alergenu na kůži a jeho penetrace do povrchových vrstev kůže testovací lancetou), ale především stanovení **specifických protilátek** ve třídě **IgE** proti potravině. Pozitivita těchto specifických IgE protilátek sama o sobě ale neznamená automaticky přítomnost alergie na tuto potraviny! V současné době je možné podrobným vyšetřením protilátek proti různým alergenním komponentám z téhož zdroje určit míru rizika závažné alergické reakce a odlišit alergii na málo nebezpečné alergenní molekuly od alergie na molekuly s vysokým anafylaktogenním potenciálem. V diagnostice **non-IgE mediované alergie** je možné využít i náplastové (epikutánní) testy s alergenem.

Eliminační a expoziční potravinové testy – tedy ústup symptomů po vyloučení potraviny ze stravy a jejich opakování po její expozici nebo znovuzavedení do jídelníčku – **zůstávají zlatým standardem** v diagnostice.

CAVE! V diagnostice žádného typu potravinové alergie ani potravinové intolerance není doporučováno vyšetřování protilátek proti potravinám ve třídách IgG, IgG4, IgA nebo IgM. V praxi se přes opakovaná upozornění bohužel stále setkáváme s mylnou interpretací hodnot výsledků těchto testů (laiky, ale i lékaři), která pacienty poškozují psychicky a mnohdy i finančně!

U všech pacientů se zažívacími problémy – zejména u nealergiků – je doporučeno indikovat v první řadě vyšetření gastroenterologem, protože alergie (pravá imunologická reakce) je příčinou těchto potíží pouze u velmi malého počtu z nich.

TERAPIE

Zásadním terapeutickým opatřením při prokázané PA je **eliminační dieta** – tedy vyloučení příčinného alergenu ze stravy. Dieta musí být důsledná a co možná striktní. Stupeň přísnosti dietních opatření (od omezení viditelného množství po úplnou eliminaci včetně stopy rizikové potraviny) souvisí s anamnézou, prahovou dávkou, případně druhem potraviny a typem senzibilizace zjištěným pomocí alergenních složek. Pokud dieta nevede k ústupu příznaků, je nutné ji přehodnotit a případně ukončit. Neopodstatněné eliminační diety vedou k zásadnímu ovlivnění kvality života, výživy, u dětí i růstu a vývoje. V ČR je dokumentem z hlediska **značení alergenů** nařízení EU 1169/2011, poslední aktualizace 11/2014. Jím je definováno 14 potravinových alergenů, jejichž případný obsah v potravine musí být výrobcem uveden – lepek, koryši, vejce, ryby, arašídý, sója, mléko, skořápkové plody, celer, hořčice, sezam, oxid siřičitý a siřičitany, lupina a měkkýši.

Pacienti s anamnézou celkové reakce na potravinu se závažnými příznaky (anafylaxe až anafylaktický šok) mají být vybaveni **pohotovostním balíčkem**, obsahujícím antihistaminikum s rychlým nástupem účinku, systémový kortikosteroid, bronchodilatans a autoinjektor s adrenalinem. Dle současných mezinárodních doporučení by preskripce autoinjektoru měla být zvažována i u pacientů ve vysokém riziku anafylaxe – tedy ještě předtím, než k anafylaxi dojde (týká se zejména alergie na ořechy, arašídý, ryby, mořské plody, dále reakce s nízkou prahovou dávkou a současnou dg. astmatu). Antihistaminika jsou součástí terapie akutních časných reakcí jako symptomatická léčba. V dlouhodobém managementu pozdních forem PA je jejich význam okrajový.

Podobně, jako v případě alergie inhalační, se nabízí otázka možného využití **alergenové imunoterapie** navozující postupně toleranci dané potraviny. V praxi se však AIT přesně odměřenými dávkami potravin u nás zatím provádí jen u dětí, omezeně a pouze na některých pracovištích.

2.4. KOŽNÍ ALERGIE^{5,6}

Základní vyšetření všech kožních onemocnění patří do rukou **dermatologa**, jehož úkolem je **stanovit diagnózu**. Kromě toho celá řada topických léků (zejména lokálních kortikosteroidů) je preskripčně vázána na obor dermatologie. Podrobný popis a doporučení léčebných postupů u jednotlivých chorob jsou předmětem speciálních publikací – viz odkaz v seznamu literatury.

V běžné denní praxi VPL a alergologa se nejčastěji setkáváme s kopřivkou a ekzémem.

Kopřivka je **nejčastějším akutním alergickým kožním projevem** v alergologické praxi. Charakteristické jsou pro ni **prchavé výsevy svědivých pupenů**, které obvykle během několika hodin odeznívají a znovu se tvoří. Může se jednat o ojedinělá ložiska až generalizovaný splyvající výsev se zarudnutím a otokem, někdy s centrálním výbledem. Rozsáhlý **otok bez zarudnutí** (vznikající v hlubších vrstvách podkoží) se nazývá **angioedémem** (oedema Quincke). Urtikárie a Quinckeho edém mohou být provázeny i dalšími příznaky (febrilií, ztíženým dýcháním, chrapotem, kolikou, bolestmi kloubů, případně celkovou nevolností až anafylaktickým šokem).

Příčinou kopřivky a angioedému je vazodilatace a zvýšená propustnost kožních cév v důsledku **uvolnění mediátorů po degranulaci kožních mastocytů**. **Spouštěcí mechanismy** jsou velmi různorodé (jen část je imunologicky podmíněná, velmi časté je působení různých fyzikálních faktorů, infekčních agens nebo farmakologické působení některých složek potravin). Podle etiologie je také kopřivka klasifikována. **Z léků** vyvolávají kopřivkové reakce nejčastěji antibiotika penicilinové řady, sulfonamidy, prokainová anestetika, nesteroidní antiflogistika a kys. acetylsalicylová.

Až v 50 % se nedaří příčinu identifikovat – kopřivku označujeme jako **idiopatickou**. Přetrvávají-li potíže déle než 6 týdnů, jedná se o **onemocnění chronické** (zde je nutno vyloučit **endogenní příčinu**, např. fokální infekci, systémové onemocnění pojiva, autoimunitní onemocnění štítné žlázy, diabetes nebo latentní nádorové onemocnění). Pokud se jedná o kopřivku akutní (do 6 týdnů trvání) není nutné podrobněji pátrat po vyvolávajícím agens, velmi často příčina zůstane neodhalena. **V diagnostice** je velmi důležitá **anamnéza** zaměřená na počátek potíží (onemocnění, léky, potraviny, potravinové doplňky, u alergiků často ovocné čaje, jiné souvislosti).

Pokud je **vyvolávající faktor** u kopřivky známý, je třeba jej **eliminovat**, případně **zaléčit průvodní onemocnění**. V běžné léčbě kopřivky se uplatňují především **antihistaminika** (pozor – na rozdíl od léčby AR zde podáváme vyšší dávky: 2–4 tbl. denně), v závažnějších případech **systémové steroidy**. Současně pacientům doporučujeme **dietu** s vyloučením potravin s vysokým obsahem histaminu, potravin podporujících jeho uvolnění, případně blokujících jeho degradaci. Pacienty s generalizovanou kopřivkou s těžkým průběhem rezistentní na léčbu antihistaminiky a kortikosteroidy je nutno léčit za hospitalizace na dermatologii. V úvahu připadá i biologická léčba.

Familiárně se může vyskytovat vzácný **hereditární angioedém (HAE)**, který je způsoben poruchou syntézy inhibitoru C1složky komplementu. Masivní otoky mohou být u tohoto onemocnění provázeny postižením sliznic (dýchacího a zažívacího traktu). Po stanovení diagnózy v imunologické laboratoři jsou pacienti s hereditárním angioedémem trvale sledováni a léčeni alergologem a klinickým imunologem.

Kontaktní ekzém (alergická kontaktní dermatitida) je klinickým vyjádřením pozdní přecitlivělosti IV. typu dle Coombse a Gella. Předpokladem vzniku kontaktního ekzému je senzibilizace kontaktním alergenem v předchozím období. Po opakovaném kontaktu s příslušným alergenem dochází ke vzniku akutní, subakutní nebo chronické zánětlivé reakce kůže. Nejčastěji jsou postiženy ruce, u žen často obličej v důsledku užívání kosmetiky. Je třeba zvažovat také alergenní zdroj na pracovišti pacienta. V ČR je diagnostika a léčba kontaktního ekzému **plně v rukou dermatologů**.

Atopická dermatitida (AD), jinak též atopický ekzém, prurigo Besnier, neurodermatitis atopica, je multifaktoriální neinfekční zánětlivé onemocnění kůže chronicky recidivujícího charakteru. Může doprovázet astma, alergickou rhinitidu nebo potravinovou alergii, ale recidivy nemusí být vázány na kontakt s alergeny, které jsou spouštěči respiračních obtíží. Velmi často se naopak projevy na kůži a respiračním traktu střídají (tzv. atopický pochod). U pacientů s lehkou formou AD se ložiska vyskytují nejčastěji na zápěstí a v loketních a podkolenních ohbích. Atopická dermatitida je častá především v dětském věku, kde dosahuje prevalence přes 20 %. Její rozvoj a exacerbace v tomto období jsou někdy vázány i na potravinové alergeny. V dospělém věku se vyskytuje zhruba u 2 % pacientů. Dlouhodobá **péče o pacienty patří do rukou dermatologa**. Pro případy těžkých, na běžnou léčbu špatně reagujících dermatitid, je k dispozici biologická léčba.

2.5. LÉKOVÉ ALERGIE^{7,16}

Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) v souvislosti s užíváním léků je stále častější v souvislosti s rostoucí polymorbiditou a polypragmazií. Za **NÚ považujeme nepříznivé a nezamýšlené reakce na léčivý přípravek podaný obvyklou cestou ve standardní dávce v rámci diagnostiky, léčby nebo profylaxe**. Jejich většinu tvoří NÚ **farmakologické** – předvídatelné, závislé na dávce. Jen zhruba 10 až 15 % tvoří reakce hypersenzitivní a alergické. **Hypersenzitivní reakce**, které svým klinickým obrazem napodobují alergické reakce, mohou mít různý mechanismus vzniku, zatímco **pravé alergické reakce na léky** jsou vyvolány specifickým imunologickým mechanismem. Důležité je **rozišení reakcí časných a pozdních**. **Časné reakce** vznikají typicky do jedné hodiny od zahájení léčby pod klinickým obrazem urtikárie, angioedému, bronchospasmu a anafylaxe a alergologické vyšetření se zaměřuje na průkaz přecitlivělosti I. typu mediované IgE protilátkami. V případě anafylaxe je už v akutní fázi užitečné **vyšetření hladiny tryptázy** odebrané mezi 15 minutami a 3 hodinami od nástupu prvních příznaků. **Pozdní reakce** začínají s odstupem několika hodin nebo dní od zahájení léčby, obvyklým podkladem je T-lymfocytární mechanismus, nejčastější klinickou formou makulopapulózní exantém.

Diagnostika lékových alergií se v posledních letech slibně rozvíjí. Využívá k tomu komplexní postupy včetně laboratorních, kožních a provokačních testů. Nejčastější indikace k alergologickému vyšetření je susp. poléková anafylaxe.

Optimální načasování alergologických testů je cca 1–2 měsíce po proběhlé reakci, s dlouhým odstupem spolehlivost klesá.

Seznam alergologických pracovišť zaměřených na lékové alergie je k dispozici na webu České společnosti alergologie a klinické imunologie, u Pracovní skupiny pro lékové alergie.

Základním předpokladem pro stanovení diagnózy je **kvalitní anamnéza a dokumentace obsahující**:

- přesný popis hypersenzitivní reakce včetně časového intervalu mezi expozicí léku a rozvojem symptomů
- objektivní nález v průběhu reakce (pokud je k dispozici)
- výčet léčby podané v rámci zaléčení reakce a jejího efektu
- seznam veškeré medikace užívané pacientem před reakcí
- popis dalšího průběhu po zaléčení akutní reakce

Zásady léčby: V případě potvrzení lékové alergie je hlavním opatřením **eliminace příčinného léku**. Premedikace nezabrání anafylaxi u přecitlivělosti I. typu (IgE), ale může být užitečná u mírnějších reakcí vyvolaných přímým uvolněním histaminu bez účasti IgE (dříve anafylaktoidní nebo pseudoalergické reakce), např. na jodové kontrastní látky (viz kapitola 5.4). Krajním řešením lékové alergie v případě neexistence léčebné alternativy u závažné život ohrožující choroby může být desenzitizace (dočasná indukce lékové tolerance).

2.6. PORUCHY IMUNITY – IMUNODEFICIENCE A AUTOIMUNITY (PI)¹⁸

Diagnóza poruch imunity je stanovena na základě:

- podrobné anamnézy zahrnující údaje o výskytu recidivujících závažnějších infekčních projevů (zejména recidivující pneumonie, sinusitidy aj.), terapií s potenciálním imunosupresivním účinkem (biologika, chemoterapie aj.), operací, výskytu jiných chronických onemocnění pacienta (onkologických, spojených se

ztrátou bílkovin, poruchou vstřebávání živin aj.), jeho denním režimu, zátěži psychické i fyzické, stravovacích návyků atd.

- kompletního fyzikálního vyšetření
- imunologického laboratorního vyšetření zahrnujícího FW/ESR, CRP, KO + diff., IgG, IgA, IgM, IgE, ANA, případně dalších speciálnějších markerů (např. podrobnější vyšetření buněčné imunity)
- přiměřeného mikrobiologického vyšetření

TERAPIE PORUCH IMUNITY

Rozhodnutí o léčbě musí předcházet adekvátní zhodnocení laboratorního nálezu v kontextu klinického stavu.

Léčba se odvíjí od charakteru PI.

V případě relativně častých **sekundárních imunodeficiencí** se doporučují

- režimová opatření eliminující negativní vliv životního stylu na PI
- stabilizovat chronická onemocnění
- omezit imunosupresivní působení pravidelné léčby pacienta na nezbytné minimum
- ke zvážení je léčba imunomodulačními léky, např. bakteriálními lyzáty (nevhodné v případě aktivního autoimunitního onemocnění)
- konzultovat alergologa – klinického imunologa

V případě vzácnějších **primárních imunodeficiencí** je dle klinického stavu a hladiny IgG zvažována substituční imunoglobulinová terapie. Tuto léčbu vede alergolog – klinický imunolog.

Poruchy imunity charakteru autoimunitních onemocnění řeší zpravidla příslušný specialista dle charakteru orgánového postižení (revmatolog, endokrinolog, dermatolog, neurolog atd.).

Pozn: v praxi se často setkáváme s tzv. „**únavovým syndromem**“ s neurčitými generalizovanými příznaky. Kromě vyšetření k vyloučení defektu imunity nebo jiné primární příčiny subjektivních obtíží je indikováno i psychiatrické vyšetření k vyloučení deprese.

3. MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE V ALERGOLOGII A IMUNOLOGII

Včasné stanovení diagnózy alergického onemocnění, rozsahu alergie (často zpočátku latentní) a řádná **edukace** pacienta zvyšují kvalitu jeho života a brání rozvoji komplikací, případně umožní jejich záchyt a neprodlené zahájení příslušné léčby.

Dobrá **spolupráce mezi VPL a alergologem a klinickým imunologem** je zcela zásadní pro optimální dlouhodobou péči o alergického pacienta. PL je podrobně seznámen s osobní i rodinnou anamnézou svých pacientů i prostředím, v němž se pohybují, a je proto jako jediný schopen vytipovat rizikové jedince, rozeznat první signály rozvíjejícího se alergického onemocnění a včas indikovat alergologické vyšetření.

Ačkoli je **specifická alergenová imunoterapie (SAIT)** vázána na alergologa, závisí její indikace a včasné zahájení velmi výrazně na postupu praktického lékaře, který de facto rozhoduje, zda bude alergik léčen pouze symptomaticky nebo kauzálně. Epidemiologicky nejvýznamnější terapeutické alergenové extrakty jsou k dispozici i ve formách **sublingválních (roztoky a tablety)**, což zvyšuje přístupnost této léčby pacientům. Aktuální mezinárodní doporučený postup alergenové imunoterapie (EAACI 2019) a České národní doporučení (2021) zdůrazňují **nutnost včasného zahájení** alergenové imunoterapie tak, aby se mohla uplatnit nejen **léčebně, ale i v prevenci** progresu onemocnění. Je prokázáno, že v běžné praxi bohužel trvá až 8 let od vzniku prvních alergických příznaků do realizace alergologického vyšetření a zahájení SAIT.

Praktická doporučení:

K vyšetření alergologem a klinickým imunologem jsou **indikováni** především **pacienti s opakujícími se nebo chronickými alergickými projevy** na dýchacích cestách: (alergická rýma, bronchiální astma), oční spojivce a kůži a pacienti s anamnézou **závažné alergické reakce** na potraviny, léky, jed blanokřídlého hmyzu nebo nejasné etiologie.

Na možnost alergické etiologie je třeba pomýšlet i u různých **recidivujících katarů** horních a dolních dýchacích cest, zejména vázaných na určitá roční období nebo je-li v rodinné nebo osobní anamnéze pacientů přítomna **alergická zátěž**. (př. astma, atopická dermatitida, alergická rýma).

Imunologické vyšetření je indikováno u pacientů s podezřením na imunodefekt nebo autoimunitu. (V praxi jsou pacienti s orgánovými projevy autoimunitních onemocnění častěji vyšetřeni a dispenzarizováni u jiných specialistů dle orgánových projevů svého onemocnění.) Na imunologii jsou tak nejčastěji vyšetřováni pacienti s podezřením na defekt imunity **při projevech snížené protiinfekční obrany**.

Alergologické vyšetření je obvykle plánováno a pacient je k němu objednan. Příprava pacienta se liší podle jeho obtíží.

Před odesláním na odborné alergologické nebo imunologické vyšetření je vhodné vždy sdělit **důvod indikace vyšetření** a případně provést **základní laboratorní testy**:

- KO+ diff.
- hladiny základních imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM a IgE)
- zánětlivé ukazatele (FW a/nebo CRP)
- základní vyšetření autoprotilátek (ANA, případně dle anamnézy další)
- případně základní biochemické vyšetření (sérum + moč).

Naopak vyšetřování specifických IgE protilátek proti předpokládaným alergenům není vhodné ani nutné, neboť interpretace výsledků bez hlubšího rozboru problematiky a výsledků dalších testů je obtížná a přináší často mylné závěry. Tato oblast spadá do činnosti specialistů oboru alergologie a klinická imunologie.

Pacient má být instruován, aby k vyšetření **donesl výsledky všech vyšetření provedených pro současné obtíže a seznam užívaných léků**.

U pacientů s kožním onemocněním je vhodné, aby alergologickému vyšetření předcházelo vyšetření kožní k přesnému stanovení diagnózy. Rovněž pacienti s **nespecifickými zažívacími obtížemi** by měli být v první řadě vyšetřeni **gastroenterologem**, který po vyloučení jiných příčin obtíží indikuje alergologické vyšetření.

Před vyšetřením kožními testy je třeba na dobu minimálně 7 dní **vynechat antihistaminika**. Kožní testy jsou ovlivněny také užíváním některých **dalších léků** (p.o. kortikosteroidy v dávce vyšší než 30 mg denně, psychofarmaka aj.) a aplikací topických kortikosteroidů na předloktí – tj. místo provádění alergologických kožních testů. U chronicky nemocných pacientů, u nichž hrozí dekompenzace onemocnění, je nutné užívané léky ponechat a pouze uvést jejich seznam a dávkování.

Kožní testy se neprovádějí v době akutního onemocnění, včetně exacerbace alergického stavu a **v těhotenství**. Pokud se jedná o pacienta se **sezónní alergií**, je vhodnější provádět testování mimo období obtíží, tj. mimo období, kdy většina těchto alergiků užívá antihistaminika. Chronické stabilizované alergické projevy nejsou kontraindikací provedení kožních testů.

Vyšetření hladiny specifických IgE protilátek **po prodělané celkové alergické reakci** (např. po bodnutí blanokřídlým hmyzem) je možné provést nejdříve za 4–6 týdnů po reakci, jinak mohou být výsledky falešně negativní v důsledku konzumace IgE protilátek během reakce. **Pacient však musí být ihned po reakci vybaven pohotovostními protialergickými léky**.

4. VYBRANÉ ASPEKTY PÉČE VPL O PACIENTY S ALERGOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

Pacient s projevy alergie obvykle navštíví svého praktického lékaře, který podá léky k rychlému potlačení příznaků. Pokud se potíže opakují a vznikne podezření na závažnější chronické alergické onemocnění, má být následně pacient vyšetřen alergologem. Další péče závisí na typu a intenzitě onemocnění a užívaných lécích – resp. možnosti jejich preskripce. Pacient se závažnou formou alergického onemocnění zůstává v péči alergologa, i nadále je však velmi důležitá úzká spolupráce s PL, případně s dalšími ošetřujícími lékaři. Úkolem alergologa je vypracovat dlouhodobý plán terapie zahrnující režimová opatření, farmakoterapii a v indikovaných případech alergenovou imunoterapii. **Kontroly** jsou obvykle časovány a měly by být mimo plánované schéma provedeny **vždy při zhoršení stavu nebo změně charakteru obtíží**.

Důležitá je **motivace pacienta** k dodržování léčebného plánu, pro niž je nezbytné sjednotit informace podávané PL a alergologem, případně dalším specialistou.

VPL by měl být informován o **možnostech, indikacích a kontraindikacích SAIT** tak, aby byl schopen zajistit její včasné zahájení v indikovaných případech a aby mohl pacientovi poskytnout odpověď na případné dotazy týkající se této léčby, zejména v současné době, kdy se stále častěji podává sublingvální AIT mimo přímý dozor alergologa.

Očkování alergiků je doporučováno především proti respiračním onemocněním: chřipka, pneumokok, pertuse.

U pacientů léčených AIT je možné očkování provádět i v průběhu léčby, ale je nutné, aby v době aplikace očkování zcela odezněla případná nežádoucí reakce na SAIT (a naopak).

Vybavení pacienta s anamnézou celkové alergické reakce adrenalinovým autoinjektorem a nácvik jeho užití je i v kompetenci VPL. Lékař poskytuje také poradenství při použití **pohotovostních balíčků**. Velmi důležité je upozornit pacienta na **nutnost pravidelného obnovení pohotovostních léků** po jejich expiraci.

U jedinců s protražovaným průběhem běžných infekcí (především respiračních), případně s jejich častým výskytem je třeba **pomýšlet na možnost poruchy imunity** a indikovat další příslušná vyšetření, zejména vyšetření hladiny imunoglobulinů.

5. ŘEŠENÍ AKUTNÍCH STAVŮ

5.1. ANAFYLAXE^{8,9}

Anafylaxi poznáme na základě život ohrožujících příznaků, které postihují:

- kůži a sliznice (svědění, erytém, urtikárie, angioedém),
- dýchací systém (rýma, chrapot, perzistující kašel, bronchospasmus, pískoty, otok),
- kardiovaskulární systém (hypotenze, tachykardie, plicní edém),
- GIT (nauzea, vomitus, kolika, průjem),
- urogenitální systém (spasmus svaloviny),
- případně celkové příznaky (alterace vědomí, pocení, úzkost).

Bez včasného zásahu hrozí rychlé zhoršování stavu s asfyxií, bezvědomím, zástavou srdeční činnosti a smrtí. Spouštěčem anafylaktické reakce je nejčastěji alergen (IgE mediovaná reakce – nejčastěji na bodnutí hmyzem, potraviny, léky) ale může jím být i jiný vyvolávající faktor, vedoucí k vyplavení stejných mediátorů; např. fyzická zátěž, chlad, námaha apod. (tj. reakce anafylaktoidní), případně kombinace obou.

Anafylaktická reakce se rozvíjí velmi rychle (v několika minutách) po kontaktu se spouštěčem. Mohou být přítomny všechny uvedené příznaky nebo jen některé z nich. Jako první se obvykle dostavují příznaky kožní a respirační. Obecně platí, že čím dříve po expozici spouštěči se manifestují klinické příznaky, tím závažnější bude průběh anafylaktické reakce. Až u 20 % pacientů může mít reakce dvoufázový průběh s relapsem většinou do 24 hodin.

Reakce může vzniknout u pacientů s pozitivní alergickou anamnézou na známý alergen, nebo i u pacientů bez alergie v anamnéze.

Časně systémové projevy anafylaxe musí být vždy považovány za předzvěst procesu, který by mohl pacienta usmrtit. Jen v České republice umírá v důsledku anafylaktické reakce cca 5 lidí ročně. Každá anafylaktická reakce musí být proto léčena od samého začátku správně a rychle. Při diferenciálně diagnostických rozpacích je menší chybou zahájit razantní antianafylaktickou léčbu, než ztratit váháním čas. Současně se zahájením záchranné terapie je třeba neprodleně a včas aktivovat Zdravotní záchrannou službu (ZZS). V případě, že se to dá provést, zkusíme zastavit další působení alergenu.

5.2. ZÁSADY LÉČBY ANAFYLAXE^{8,9,15}

- Pacienta uložíme do vodorovné polohy. Do anterolaterální strany stehenního svalu aplikujeme adrenalin v dávce 0,5 mg intramuskulárně. Vzhledem k tomu, že v ČR se používá adrenalin v balení, kdy každá ampule o objemu 1 ml obsahuje 1 mg adrenalinu, lze jen doporučit, aby byl adrenalin před podáním pacientovi naředěn z originálního balení aquou pro injectione či fyziologickým roztokem, např. do 5 ml. Pak je doporučená dávka 0,5 mg obsažena ve 2,5 ml tohoto ředění. V případě, že se stav pacienta nezlepší do 5 minut, opět aplikujeme stejnou dávku adrenalinu intramuskulárně.

Zcela obecně lze doporučit podávat adrenalin v léčbě anafylaktických reakcí pouze intramuskulárně, možno i s **pomocí adrenalinového autoinjektoru**. Při použití autoinjektoru lze dospělému pacientovi s hmotností nad 25 kg aplikovat dávku adrenalinu 0,3 mg v autoinjektoru.

U dechových potíží a anafylaktického šoku je vhodné podat co nejdříve **kyslík a inhalační beta-2 mimetikum** (4 dávky salbutamolu v aerosolu)

Je důležité zajistit spolehlivou **žilní linku**. Zahájíme mohutnou **volumosubstituci** dostatečným množstvím krystaloidních roztoků.

Podáváme intravenózně **kortikoidy** (např. hydrocortison 200–1000 mg iv, metylprednisolon 1–2 mg na kg hmotnosti).

Podáváme pomalu intravenózně (pokud není rychle zajištěna žilní linka, pak intramuskulárně) **antihistaminikum**.

Důležitá je správná **poloha nemocného**, na zádech se zvednutými dolními končetinami nebo v polosedě v případě astmatické dušnosti.

Pacient s anafylaktickou reakcí by měl být vždy ZZS **transportován do nemocnice** k hospitalizaci nebo alespoň k observaci. Toto doporučení platí i pro případy, kdy se po léčbě zdravotní stav pacienta již začal lepší (riziko dvoufázového průběhu).

Na diagnostiku a léčbu anafylaktických reakcí musí být lékař připraven před každým podáním léku pacientovi, zvláště při podání parenterálním.

5.3. POSTUP PŘI POBODÁNÍ HMYZEM

Lokální reakce: bolestivost, svědění, zčervenání a otok v okolí místa vpichu, ustupující po několika hodinách. **Nežádoucí reakce** po bodnutí hmyzem se nejčastěji manifestují jako **velké lokální reakce**, charakterizované otokem v okolí místa vpichu přesahujícím 10 cm v průměru a trvajícím déle než 24 hodin. Nejzávažnějším projevem alergie na hmyzí jed jsou **celkové alergické reakce anafylaktického typu**, manifestované širokou škálou celkových příznaků, od generalizované kožní symptomatologie charakteru celotělového pruritu, urtikárie či angioedému, příznaky na respiračním nebo GI systému až po nejtěžší projev, kterým je **anafylaktický šok** s možným letálním koncem.

Zatímco k uvedeným **alergickým reakcím** může dojít **i po jediném bodnutí** blanokřídlým hmyzem (obvykle včelou, vosou, sršněm, případně čmelákem), v případě **mnohočetného bodnutí** (obvykle 50 až několik stovek žihadel) může dojít k **systémové toxické reakci**. Rozsah příznaků v tomto případě závisí na dávce jedu. Můžeme se setkat s rabdomyolýzou, poškozením myokardu, hepatopatií, akutní renální insuficiencí, poruchami hemokoagulace s krvácením a diseminovanou intravaskulární koagulopatií. Počet bodnutí, který může navodit smrtelnou toxickou reakci, představuje obvykle několik stovek u dospělých, u dětí však může stačit i jen několik desítek. Zvláštní klinickou jednotkou, se kterou se můžeme po bodnutí také setkat, je tzv. Kounisův syndrom. Jedná se o akutní koronární syndrom doprovázející alergickou reakci po bodnutí hmyzem, navozený koronárním vazospasmem.

LÉČBA

Léčba záleží na rozsahu a tíži klinických projevů. Léčba lokálních reakcí obvykle spočívá v aplikaci chladiivých obkladů, při větším rozsahu lze podat lokálně či celkově antihistaminika, v případě velkých lokálních reakcí společně s kortikoidy. Při déle trvajícím zánětu je indikována léčba antiflogistiky. V případě otoku v oblasti hlavy a krku je navíc nezbytná observace s okamžitou možností zajištění průchodnosti dýchacích cest. **Terapie anafylaktické reakce** po bodnutí hmyzem se neliší od léčby anafylaxe vzniklé z jiných příčin. Toxické reakce vyžadují léčbu symptomatickou, obvykle na JIP.

DALŠÍ POSTUP

Každý pacient, který prodělal celkovou alergickou reakci po bodnutí hmyzem anafylaktického typu, **musí být ihned vybaven pohotovostní protialergickou medikací** zahrnující autoinjektor s adrenalinem a musí být **odeslán na alergologické vyšetření** ke zvážení zahájení léčby alergenovou imunoterapií. Tato léčba je jediným možným preventivním opatřením, které významně snižuje riziko opakování anafylaktické reakce v případě dalšího bodnutí hmyzem.

5.4. REAKCE NA JODOVÉ KONTRASTNÍ LÁTKY¹⁰

Hypersenzitivní reakce na jodové kontrastní látky (JKL) se díky používání šetrnějších neionických nízkoosmolárních JKL vyskytují mnohem vzácněji než dříve, tj. v méně než 1 % podání. (U dříve užívaných vysokoosmolárních JKL byl výskyt 6–8 %). Podle nejnovějších poznatků jsou reakce vyvolány imunologickým mechanismem až v polovině případů, takže **alergologické vyšetření může potvrdit senzibilizaci a rozsah zkřížené reaktivity**. Silným rizikovým faktorem je anamnéza prodělané hypersenzitivní reakce po JKL, slabším rizikovým faktorem je polyvalentní alergie a bronchiální astma. **Alergie na jód (např. kontaktní přecitlivělost na jódovou dezinfekci), není rizikovým faktorem pro reakci na JKL.**

Aktuální pravidla pro podání JKL:

- nepodávat preparát, na který měl pacient časnou nebo závažnou reakci ani preparát s pozitivním výsledkem kožního testu provedeného alergologem
- premedikace může snížit riziko výskytu a závažnosti hypersenzitivních projevů, ale nezabrání anafylaxi vyvolané IgE mechanismem

Premedikační příprava se provádí dle metodického listu Radiologické společnosti ČLS JEP.

Indikující lékař odpovídá za premedikaci rizikového pacienta.

Premedikace rizikového pacienta (polyvalentní alergie, astma bronchiale, alergie na JKL):

Prednison tbl.: 40 mg (12–18 hodin před aplikací JKL) a 20 mg (6–9 hodin před aplikací JKL)

- v akutním případě, kdy není možné pacienta předem řádně připravit, podáváme kortikoidy a antihistaminikum i.v. (např. methylprednisolonum 40 mg a 1 mg bisulepinum)
- u závažných případů alergie se doporučuje premedikovat po dobu 24–48 hodin ve spolupráci s anesteziologem, který má být dostupný při vyšetření s aplikací JKL

PŘÍLOHY^{11,12}

Tabulka 1: Systémová antihistaminika

Systémová antihistaminika (R06A)		celá ATC skupina bez preskripčního omezení	
účinná látka	název přípravku	forma	obvyklé dávkování dospělých
antihistaminika 1. generace			
DIMETINDENE	Fenistil	cps, sol	1x 4 mg večer
DITHIADEN	Dithiaden	tbl	2 až 3x 2 mg
KETOTIFEN	Ketotifen, Zaditen	tbl, gtt	1x 1 mg večer
PROMETHAZIN	Prothazin, Phenergan	tbl	2 až 3x 25 mg nebo 25 mg před spaním
antihistaminika 2. generace s imunomodulačním účinkem			
LORATADINE	Flonidan, Claritin	tbl, sus	1x 10 mg; 1x 10 ml suspenze
CETIRIZINE	Zodac, Zyrtec, Analergin, Alerid	tbl, sir, sol	1x 10 mg;
DESLORATADINE	Aerius, Dasselta, Jovesto, Desloratadin	tbl, sol	1x 5 mg; 1x 10 ml roztoku
LEVOCETIRIZINE	Xyzal, Cezera, Zenaro, Volnostin	tbl, sol	1x 5 mg; 1x 10 ml roztoku
BILASTINE	Xados, Bilastin, Nestibil	tbl	1x 20 mg
FEXOFENADINE	Ewofex, Fexigra	tbl	1x120 mg nebo 1x 180 mg
RUPATADINE	Tamalis	tbl	1x 10 mg

Tabulka 2: Nosní kortikoidy

Nosní kortikoidy (R01A1)		celá ATC skupina bez preskripčního omezení	
účinná látka	název přípravku	forma	obvyklé dávkování dospělých
MOMETASONE	Mommox, Nasonex, Mometason	nas spr	1x 2 vstříky do každé nosní dírky
FLUTICASONE FUROATE	Avamys	nas spr	1x 2 vstříky do každé nosní dírky
FLUTICASONE	Nasofan	nas spr	1x 2 vstříky do každé nosní dírky
BUDESONIDE	Tinkair, Rhinocort, Tafen	nas spr	2x 1–2 vstříky do každé nosní dírky
BECLOMETASONE	Beclomet, Nasobec	nas spr	2x 1–2 vstříky do

Nosní kortikoidy mají rozdílnou systémovou biologickou dostupnost. Biologická dostupnost (tj. % z podaného množství, které se v aktivní formě může dostat do systémového krevního oběhu) úzce souvisí s rizikem systémových NÚ. Tato dostupnost, tj. riziko systémových NÚ, v uvedeném pořadí klesá – nejvyšší je u beclometasonu, nejnižší u mometasonu, který má nejlepší bezpečnostní profil.

Tabulka 3: Kombinované intranazální léky

Kombinovaná intranazální léčba		Bez preskripčního omezení	
Účinná látka	Název přípravku	Forma	Obvyklé dávkování
Azelastin hydrochlorid			
Flutikason propionát	Dymistin	Nas. Spr.	2x denně 1 vstřík do každé nosní dírky
Olopatadin hydrochlorid			
Mometason furoát	Ryaltris	Nas. Spr.	2x denně 1 vstřík do každé nosní dírky

Tabulka 4: Oční přípravky

účinná látka	název přípravku	forma LIM1	(OME1)
antihistaminika			
azelastin	Alergodil, Azelastin	oph gtt sol	L (OPH, ALG)
levokabastin	Livostin	oph gtt sol	
antazolin+tetryzolin	Spersalerg	oph gtt sol	L (OPH, ALG)
olopatadin	Opatanol, Alerpalux	oph gtt sol	L (OPH, ALG)
ketotifen	Zaditen	oph gtt sol	L (OPH, ALG)
emedastin	Emadine	oph gtt	L (OPH, ALG)
epinastin	Purivist	oph gtt sol	L (OPH, ALG)
kromony			
kyselina chromoglykanová	Alergocrom, Allergo_COMOD	oph gtt sol	L (OPH, ALG)
alfamimetika			
tetryzolin	Vasopos N, Visine	oph gtt sus	volně prodejné
kortikosteroidy			
hydrokortizon	Ophthalmo-hydrokortizon	ung oph	není
dexametason	Dexamethasone	oph gtt sus	L (OPH)
dexametason+gentamycin	Dexa-gentamycin, Gentadex	ung oph, oph gtt sus	L (OPH), bez úhrady
dexametason+neomycin+Polymyxin	B Maxitrol	oph gtt sus, ung oph	L (OPH)
dexametason+tobramycin	Tobradex	oph gtt sus, ung oph	L (OPH)
dexametason+chloramfenikol	Spersadex	oph gtt sol	L (OPH)
prednisolon	Predni-POS	oph gtt sus	L (OPH)
fluorometholon	Efflumidex, Flarex, Flucon	oph gtt sus	L (OPH)

Tabulka 5: Dermatologika

Dermatologika - Kortikosteroidy			
účinná látka	název přípravku	forma	LIM1 (OME1)
kortikosteroidy - slabě účinné			
hydrokortizon acetát	Hydrocortison	drm ung	volně prodejné
kortikosteroidy - středně účinné			
alkometason dipropionát	Afloderm	ung, crm	není
hydrokortizon butyrát	Locoid	ung, crm, eml	není
triamcinolon acetonid	Triamcinolon	ung, crm, eml	není
kortikosteroidy - silně účinné			
betametason dipropionát	Beloderm, Diprosone	ung, crm, sol	L (DER)
fluocinolon acetonid	Flucinar, Gelargin	ung, crm	není
mometason furoát	Elocom	ung, crm, sol	L (DER)
metylprednisolon	Advantan	crm, eml	L (DER)
kortikosteroidy - velmi silně účinné			
klobetasol propionát	Clarelux, Clobex, Dermovate	ung, crm, spm, sat	L (DER)

Dermatologika - Antihistaminika			
účinná látka	název přípravku	forma	LIM1 (OME1)
dimetinden	Fenistil	eml, gel	volně prodejné
difenhydramin	Psilo-balsam	drm gel	volně prodejné

Dermatologika - imunosupresiva			
účinná látka	název přípravku	forma	LIM1 (OME1)
pimekrolimus	Elidel	crm	L (DER, VPL)
monohydrát takrolimu	Protopic	ung	L(DER, VPL)

Adrenalinový autoinjektor EpiPen a Emerade^{13,14}

- Léková forma: Injekční roztok – čirý a bezbarvý roztok v předplněném injekčním peru (auto-injektoru).
- Terapeutické indikace: Auto-injektory jsou indikovány v případě nutnosti akutní léčby těžkého alergického šoku nebo alergické reakce způsobené hmyzím bodnutím nebo kousnutím, potravinami nebo léky.
- Kvalitativní a kvantitativní složení: 1 ml obsahuje 1 mg epinephrinum.

EpiPen:

Jedna dávka 0,15 ml obsahuje 0,15 mg (150 mikrogramů), 0,3 ml obsahuje 0,3 mg (300 mikrogramů) epinephrinum.

Emerade:

Jedna dávka 0,15 ml obsahuje 0,15 mg (150 mikrogramů), 0,3 ml obsahuje 0,3 mg (300 mikrogramů) nebo 0,5 ml obsahuje 0,5 mg (500 mikrogramů) epinephrinum

LITERATURA

1. Chapel H. et al. Essentials of Clinical Immunology. 6 th Edition, Wiley Blackwell, 2014, 365.
2. Brozek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol, 2017, J Allergy Clin Immunol, 2017,140, 950-973
3. Štrofová H. et al. Oční alergie. Prakt. lék. 2013, 9: 165-172.
4. Fuchs M. et al., Potravinová alergie a intolerance, 1. Vydání, Praha: Mladá fronta, 2016, 448 s
5. Benáková, N: Léčba atopické dermatitidy dospělých: Medicína pro praxi, 2010, 7, 221-228
6. Benáková, N. Ekzémy a dermatitidy. 3. vydání, Praha: Maxdorf, 2013. 206 s.
7. Demoly P. et al. International Consensus on Drug Allergy. Allergy, 2014, 69: 420-437.
8. Léčba anafylaktických reakcí, Petrů Vít, http://www.csaki.cz/dokumenty/anafylaxe_pdf.pdf
9. Chládková J., Současný pohled na terapii anafylaxe, Klin Farmakol Farm 2011; 25(4): 172–176
10. Metodický list Radiologické společnosti ČLS JEP – Metodický list intravaskulárního podání jódových kontrastních látek (JKL) ze dne 16. 01. 2007, <http://www.crs.cz/cs/dokumenty/doporuceni-prehled/metodicky-list-intravaskularniho-podani-jodovych-kontrastnich-latek-jkl.html>
11. Aktuálně platný číselník SUKL (k 10/2017), www.sukl.cz
12. Pomocník alergologa a klinického imunologa 2017, Geum ISBN 978-80-87969-23-6
13. Plná verze SPC a PIL přípravku EpiPen, www.sukl.cz
14. Plná verze SPC a PIL přípravku Emerade, www.sukl.cz
15. Pokorný J., Červený R. Aktualizace DP Přednemocniční neodkladná péče 2010; SVL ČLS JEP.
16. Sedláčková L.: Diagnostika lékové alergie. Postgraduální medicína, 2015, 3, 229-234.
17. Doporučený postup Péče o alergického pacienta v ordinaci VPL 2012, kolektiv autorů Kočí, Červený, Seberová, Pokorný
18. Hořejší V., Základy imunologie, 6.vydání, Praha: Triton, 2017, 304 s.
19. Teřl M. a kol: Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu bronchiálního astmatu (GEUM, 2015)
20. Rybníček O, Seberová E: Průvodce alergenovou imunoterapií, Tigris, 2021
21. Salajka F, Teřl M, Prokeš J. Asthma bronchiale, 2022

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-88280-53-8

ISBN 978-80-88280-53-8



© 2024, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP