

ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA

Pilotní studie Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg

**Sledování alergických a astmatických projevů u pacientů užívajících
potravinové doplňky Joalis**

Multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená,
randomizovaná, monitorovaná pilotní studie s paralelními skupinami

Verze: 1.0

Datum: 22.5.2014

Závěrečná zpráva studie:**Sledování alergických a astmatických projevů u pacientů užívajících
potravinové doplňky Joalis****Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg**

Zadavatel:	Joalis s.r.o., Orlická 9, 130 00 Praha 3
Hodnocený potravinový doplněk:	Joalis Bambi Bronchi, Joalis Bambi Analerg
Hodnocený soubor pacientů:	92 pacientů
Klinický koordinátor:	MUDr. Josef Jonáš
Koordinační a statistické centrum:	DSC Services, s.r.o., Brněnská 800, 666 03 Tišnov
Statistik:	Mgr. Zuzana Šlégrová
Zprávu schválil:	RNDr. Ing. Karel Chroust, Ph.D.

Obsah

1.	Seznam příloh.....	4
2.	Seznam použitých zkratk.....	4
3.	Seznam tabulek.....	4
4.	Seznam obrázků.....	5
5.	Úvod.....	6
6.	Cíle studie.....	6
7.	Design studie.....	7
7.1	Uspořádání studie.....	7
7.2	Sledované parametry.....	7
7.2.1	Demografické údaje.....	7
7.2.2	Parametry účinnosti a snášenlivosti.....	7
7.2.3	Souběžná léčba.....	7
7.2.4	Průběh léčby.....	7
7.2.5	Parametry bezpečnosti.....	7
7.3	Vstupní a vylučující kritéria, hodnocené skupiny pacientů.....	7
7.4	Počet pacientů.....	8
8.	Etika.....	8
9.	Statistika.....	8
9.1	Popis dat.....	8
9.2	Popis použitých statistických metod a hladiny významnosti.....	8
9.3	Postupy pro vysvětlení chybějících, nepoužitých a nesprávných dat.....	9
9.4	Seznam spolupracujících center.....	9
9.5	Vstupní a výstupní kritéria.....	9
10.	Výsledky.....	10
10.1	Základní charakteristiky souboru.....	10
10.2	Informace o dřívější léčbě.....	11
10.3	Imunologie, spirometrie a VAS při vstupu do studie.....	12
10.4	Imunologie, spirometrie a VAS po 6 měsících.....	14
10.5	IgE v průběhu času.....	17
10.5.1	IgE v průběhu času u chlapců a dívek.....	17
10.5.2	IgE v průběhu času ve věkových kategoriích.....	18
10.6	IgE v průběhu času dle směrodatných odchylek.....	19
10.6.1	IgE v průběhu času dle směrodatných odchylek u chlapců a dívek.....	20
10.6.2	IgE v průběhu času dle směrodatných odchylek ve věkových kategoriích.....	21
10.7	Objem plic v průběhu času.....	22
10.7.1	Objem plic v průběhu času u chlapců a dívek.....	22
10.7.2	Objem plic v průběhu času ve věkových kategoriích.....	23
10.8	Vitální kapacita plic v průběhu času.....	25
10.8.1	Vitální kapacita plic v průběhu času u chlapců a dívek.....	25
10.8.2	Vitální kapacita plic v průběhu času ve věkových kategoriích.....	26
10.9	Jednovteřinová vitální kapacita plic FEV1 v průběhu času.....	27
10.9.1	FEV1 v průběhu času u chlapců a dívek.....	28
10.9.2	FEV1 v průběhu času ve věkových kategoriích.....	29
10.10	VAS v průběhu času.....	30
10.10.1	VAS v průběhu času u chlapců a dívek.....	30
10.10.2	VAS v průběhu času ve věkových kategoriích.....	31
10.11	Počet astmatických záchvatů v týdnu sledování.....	32
10.12	Počet dnů s alergickými problémy v týdnu sledování.....	33
10.13	Popis současné léčby.....	33
11.	Diskuse.....	34
12.	Závěr.....	36

1. Seznam příloh

Příloha 1: Záznamový list projektu, VAS, kartička pacienta projektu

Příloha 2. Randomizační kód po odslepení, seznam zařazených pacientů

Příloha 3. Příbalové letáky Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg

2. Seznam použitých zkratk

AE	Adverse Event
CRF	Záznamové listy (Case Report Form)
FEV1	Jednovteřinová vitální kapacita
IgE	Imunoglobulin E
MEK	Multicentrická etická komise
NCT	Neintervenční klinické hodnocení
NH	Náležitá hodnota
NÚ	Nežádoucí účinky
ONH	Osobní nejlepší hodnota
PEF	Vrcholová výdechová rychlost
SAE	Serious Adverse Event
SD	Standardní odchylka
SÚKL	Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv
VAS	Vizuální analogová stupnice

3. Seznam tabulek

Tabulka 1:	Hodnocení závažnosti nemoci (před zahájením léčby)
Tabulka 2:	Seznam lékařů a počet zařazených pacientů
Tabulka 3:	Vstupní kritéria
Tabulka 4:	Vylučovací kritéria
Tabulka 7:	Pohlaví
Tabulka 8:	Rok narození
Tabulka 9:	Farmakologická léčba, Léčba potravinovými doplňky Joalis
Tabulka 10:	Vstupní IgE (IU/ml)
Tabulka 11:	Vstupní Objem plic – spirometricky (l)
Tabulka 12:	Vstupní Vitální kapacita plic – spirometricky (l)
Tabulka 13:	Vstupní FEV1
Tabulka 14:	Vstupní VAS (mm)
Tabulka 15:	IgE (IU/ml) – po 6 měsících
Tabulka 16:	Objem plic - spirometricky – po 6 měsících
Tabulka 17:	Vitální kapacita plic - spirometricky – po 6 měsících
Tabulka 18:	FEV1 – po 6 měsících
Tabulka 19:	VAS (mm) – po 6 měsících
Tabulka 20:	Popis současné léčby

4. Seznam obrázků

Obrázek 1:	Pohlaví pacientů
Obrázek 2:	Rok narození pacientů
Obrázek 3:	Dřívější farmakologická léčba, léčba potravinovými doplňky Joalis
Obrázek 4:	Hladina IgE (IU/ml) při vstupní návštěvě
Obrázek 5:	Objem plic – spirometricky (l) při vstupní návštěvě
Obrázek 6:	Vitální kapacita plic -spirometricky při vstupní návštěvě
Obrázek 7:	FEV1 při vstupní návštěvě
Obrázek 8:	VAS (mm) při vstupní návštěvě
Obrázek 9:	IgE (IU/ml) po 6 měsících
Obrázek 10:	Objem plic - spirometricky po 6 měsících
Obrázek 11:	Vitální kapacita plic - spirometricky po 6 měsících
Obrázek 12:	FEV1 po 6 měsících
Obrázek 13:	VAS (mm) po 6 měsících
Obrázek 14:	IgE (IU/ml) v průběhu času
Obrázek 15:	IgE (IU/ml) v průběhu času - chlapci
Obrázek 16:	IgE (IU/ml) v průběhu času - dívky
Obrázek 17:	IgE (IU/ml) v průběhu času - věk 9-13 let
Obrázek 18:	IgE (IU/ml) v průběhu času - věk 14-18 let
Obrázek 19:	IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek
Obrázek 20:	IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek - chlapci
Obrázek 21:	IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek - dívky
Obrázek 22:	IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek - věk 9-13 let
Obrázek 23:	IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek - věk 14-18 let
Obrázek 24:	Objem plic (l) v průběhu času
Obrázek 25:	Objem plic (l) v průběhu času - chlapci
Obrázek 26:	Objem plic (l) v průběhu času - dívky
Obrázek 27:	Objem plic (l) v průběhu času - věk 9-13 let
Obrázek 28:	Objem plic (l) v průběhu času - věk 14-18 let
Obrázek 29:	Vitální kapacita plic (l) v průběhu času
Obrázek 30:	Vitální kapacita plic (l) v průběhu času - chlapci
Obrázek 31:	Vitální kapacita plic (l) v průběhu času - dívky
Obrázek 32:	Vitální kapacita plic (l) v průběhu času - věk 9-13 let
Obrázek 33:	Vitální kapacita plic (l) v průběhu času - věk 14-18 let
Obrázek 34:	FEV1 v průběhu času
Obrázek 35:	FEV1 v průběhu času - chlapci
Obrázek 36:	FEV1 v průběhu času - dívky
Obrázek 37:	FEV1 v průběhu času - věk 9-13 let
Obrázek 38:	FEV1 v průběhu času - věk 14-18 let
Obrázek 39:	VAS (mm) v průběhu času
Obrázek 40:	VAS (mm) v průběhu času - chlapci
Obrázek 41:	VAS (mm) v průběhu času - dívky
Obrázek 42:	VAS (mm) v průběhu času - věk 9-13 let
Obrázek 43:	VAS (mm) v průběhu času - věk 14-18 let
Obrázek 44:	Průměrný počet astmatických záchvatů v jednotlivých týdnech
Obrázek 45:	Průměrný počet dnů a alergickými problémy v jednotlivých týdnech

5. Úvod

Asthma bronchiale (astma) je chronické, celoživotní onemocnění dýchacích cest. Celosvětový počet astmatiků je odhadován na 150 milionů. Za posledních 20 let dochází celosvětově k nárůstu onemocnění především u dětí a mladistvých, kde se astma stává nejčastějším chronickým onemocněním dětského věku. Tento trend je patrný i v České republice (ČR). Odtud pramení i stále se zvyšující zdravotní i sociálně ekonomický dopad na jednotlivce i celou společnost. Navíc je astma na celém světě i v ČR nedostatečně a pozdně diagnostikováno a nedostatečně léčeno. Odhaduje se, že v ČR je stále nepoznáno asi 250 000 astmatiků. Astma nelze zcela vyléčit, lze je však účinně dostat pod kontrolu. Včasná diagnóza, včasná a účinná léčba umožňuje astma v drtivé většině zvládat ambulantně. Neléčené astma vede k ireversibilním funkčním změnám zhoršujícím výkonnost pacienta.

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Hlavními buňkami, které se v tomto zánětu účastní, jsou Th2 lymfocyty, eozinofilní granulocyty a žírné buňky, méně se uplatňují neutrofilní a bazofilní granulocyty. Tento zánět zvyšuje hyperreaktivitu průdušek, jejímž výsledkem jsou projevy bronchiální obstrukce, reverzibilní ať spontánně nebo vlivem léčby.

Hodnocení závažnosti nemoci (před zahájením léčby) je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Hodnocení závažnosti nemoci (před zahájením léčby)

STUPEŇ	PŘÍZNAKY VE DNE	PŘÍZNAKY V NOCI	PEF
4. těžké perzistující	Trvalé příznaky. Omezená fyzická aktivita	Velmi časté	≤ 60 % NH nebo ONH. Variabilita > 30 %
3. středně těžké perzistující	Každodenní. Denní potřeba beta2-mimetik. Záchvaty narušující běžnou činnost.	> 1x týdně	60-80 % NH nebo ONH Variabilita > 30 %
2. lehké perzistující	≥ 1x týdně < 1x denně	> 2x měsíčně	≥ 80% NH nebo ONH Variabilita 20-30 %
1. intermitentní	< 1x týdně	≤ 2x měsíčně	≥ 80% NH nebo ONH Variabilita < 20 %

Celková prevalence astmatu v ČR se odhaduje na více než 5%. V dětské populaci již prevalence přesáhla 10%. Úmrtnost na astma je v ČR tradičně velmi nízká a v posledních 10 letech kolísá kolem 1/100 000 obyvatel. Zvýšené riziko vzniku astmatu je v rodinách, kde se vyskytují alergická onemocnění, především alergická rýma.

Potravinové doplňky Joalis Bambi Analerg a Joalis Bambi Bronchi mohou být vhodným doplňkem klasické antialergické léčby, jejíž efekt mohou ještě zvýrazňovat. Pacienti léčení klasickými léčebnými postupy pro dýchací a astmatické potíže, popř. i alergické potíže, užívali jako doplněk stravy přípravky Joalis Bambi Bronchi v kombinaci s Joalis Bambi Analerg. Do studie byli zařazeni pacienti s astmatem 1. – 3. stupně.

6. Cíle studie

A. Primární cíl:

- Snížení celkových IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky.

B. Sekundární cíle:

- Zlepšení kvality života sledované na vizuální analogové stupnici (VAS).

7. Design studie

7.1 Uspořádání studie

Tato studie byla realizována jako multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená randomizovaná pilotní studie s paralelními skupinami za účelem sledování účinnosti v běžné klinické praxi. Studie byla monitorována dvěma monitory v pravidelných intervalech za účelem zajištění kvality dat a dodržování GCP. Inicie proběhla celkem v 10 centrech. Seznam center, lékařů a počtu zařazených pacientů je součástí tabulky 2.

Hodnocené parametry byly získány od pacientů v průběhu šesti měsíců během celkem dvou návštěv u lékaře, a to návštěvy vstupní a kontrolní po 6 měsících. Časový interval mezi jednotlivými návštěvami byl takto striktně vymezen. U všech pacientů byla provedena všechna vyšetření dle guidelines CPFS a ČSAKI ČLK JRP pro léčbu Asthma bronchiale a Alergické rýmy.

U dívek ve fertilním věku byl proveden na začátku studie těhotenský test z moče. Zařazeny byly pouze dívky, u kterých je vyloučena možnost otěhotnění (virginitas, účinná antikoncepce bránící otěhotnění). Pacientky byly informovány, že pokud bude mít podezření na těhotenství, musí ihned informovat svého lékaře.

7.2 Sledované parametry

7.2.1 Demografické údaje

Z demografických údajů byly v tomto projektu hodnoceny pouze omezené identifikační údaje pacientů; *rok narození, pohlaví, zdravotní potíže a dřívější léčba*.

7.2.2 Parametry účinnosti a snášenlivosti

Hodnocení účinnosti bylo ve studii provedeno na základě snížení počtu IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky, počtu astmatických záchvatů v týdnu sledování a počtu dní s alergickými problémy v týdnu sledování.

Přímé **hodnocení snášenlivosti** nebylo ve studii provedeno.

7.2.3 Souběžná léčba

Údaje o souběžné terapii nebyly v rámci studie zjišťovány. Informace o předchozí léčbě byly zjišťovány u všech pacientů. Výsledky jsou shrnuty na Obrázku 3.

7.2.4 Průběh léčby

V průběhu léčby bylo sledováno datum užívání potravinových doplňků Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg.

7.2.5 Parametry bezpečnosti

Přímé hodnocení bezpečnosti bylo provedeno zjišťováním (aktivní dotazování pacienta lékařem) výskytu všech podezření na nežádoucí účinky léčby hodnocenými přípravky. Žádná nežádoucí příhoda ani nežádoucí účinek, ani podezření na ně se během užívání přípravků Joalis Bambi Bronchi a Joalis Analerg neobjevilo.

7.3 Vstupní a vylučující kritéria, hodnocené skupiny pacientů

Vstupní a vylučující kritéria byla definována pouze s ohledem na dřívější užívání potravinových doplňků Joalis nebo na předchozí farmakologickou léčbu astma a alergie.

7.4 Počet pacientů

Pro tuto studii nebyla provedena prospektivní statistická optimalizace počtu zařazených pacientů. Studie byla koncipována jako pilotní s plánem zařadit 100 pacientů. Celkový počet zařazených pacientů byl 92. Jednomu pacientovi bylo méně než 9 let, proto byl před začátkem hodnocení studie vyřazen. Data 91 pacientů byla použita ke statistickému zpracování. Počet zařazených pacientů v jednotlivých centrech je součástí tabulky 2.

8. Etika

Studie byla schválena MEK FN Brno dne 30.05.2012. Etické aspekty této studie byly v souladu s platnými etickými principy. Spolupracující lékaři zajistili anonymitu pacientů. Pacienti byli v dokumentaci označeni iniciálami, rokem narození a identifikačním kódem.

9. Statistika

Statistické analýzy byly provedeny statistickým programem Statistica (StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA (data analysis software system), version 9.1 www.statsoft.com.).

9.1 Popis dat

U hodnocených parametrů byl uveden počet pacientů a počet chybějících hodnot (v případě vhodnosti). Popisná statistika obsahuje u každého parametru následující údaje:

A. Spojitá data – průměr, směrodatná odchylka, rozsah (minimum – maximum), medián, 95% interval spolehlivosti

B. Kategoriální data – absolutní a relativní frekvence

Souhrnné tabulky obsahující data všech pacientů byly vytvořeny pro každou návštěvu. Do tabulek byla zahrnuta informace o změnách hodnot mezi vstupní návštěvou a druhou kontrolní návštěvou.

9.2 Popis použitých statistických metod a hladiny významnosti

Pro analýzy byly použity oboustranné statistické testy na hladině významnosti 0,05 (5%). Na statistickou významnost mezi 0,05 a 0,1 bude pohlíženo jako na možnost trendu.

Studijním plánem bylo srovnání dvou skupin; skupina užívající potravinové doplňky Joalis versus kontrolní skupina s placebo Joalis.

Primární hypotézou bylo, že podáváním přípravků Joalis Bambi dojde ke snížení hodnot IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky, FEV1 a VAS. Nulová hypotéza žádného poklesu ve skupině užívající potravinové doplňky Joalis vzhledem ke kontrolní skupině byla testována níže popsáním způsobem.

U spojitých parametrů byla ověřena normalita dat příslušnými statistickými testy (Shapiro-Wilksův test). Změna hodnot IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky, FEV1 a VAS mezi vstupní a kontrolní návštěvou. Rozdíl ve změně hodnot IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky, FEV1 a VAS mezi oběma sledovanými skupinami pacientů byl v případě prokázání normality dat hodnocen dvouvýběrovým t-testem.

V případě, že nebyla prokázána normalita dat, byly použity neparametrické testy. Pro hodnocení změny hodnot IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky, FEV1 a VAS mezi vstupní a kontrolní návštěvou u jedné skupiny byl použit Wilcoxonův párový test. Rozdíl ve změně hodnot IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic měřeno spirometricky, FEV1 a VAS mezi oběma sledovanými skupinami pacientů byl hodnocen pomocí ANOVA testu.

Kategoriální parametry byly hodnoceny v případě typu 2x2 Fisherovým testem, ostatní parametry M-L chí-square testem.

9.3 Postupy pro vysvětlení chybějících, nepoužitých a nesprávných dat

Veškerá chybějící, nepoužitá a nesprávná data byla sumarizována v tabulkách a jsou součástí závěrečné zprávy pilotní studie.

9.4 Seznam spolupracujících center

Studie byla iniciována předáním potravinových doplňků Joalis, protokolů, informovaných souhlasů a záznamových listů celkem v 10 centrech. Celkem bylo zařazeno 92 pacientů. Seznam lékařů a počet zařazených pacientů je v Tabulce 2.

Tabulka 2: Seznam lékařů a počet zařazených pacientů

Seznam lékařů	Ordinace, adresa	Počet pacientů N = 92
MUDr. Bařinová	Alergologie, Národní třída 1959/90, Hodonín	5
MUDr. Drštička	Alergologická amb., Padělký I 3644, Zlín	8
MUDr. Dudek	Alergologie a pediatrie, Ke splavu 1568, Frýdek-Místek	11
MUDr. Hudcová	Alergologie, Družstevní 769/2f, Olomouc	34
MUDr. Koldová	Alergologie a imunologie, Zahradní 2/181, Vyškov	10
MUDr. Konečná	Alergologie pro děti, Nám. Míru 24, Tišnov	5
MUDr. Orálková	Alergologie, Hybešova 43, Brno	5
MUDr. Teturová	Alergologie, Bří. Mrštíků 38, Břeclav	5
MUDr. Vašíčková	Alergologická amb., Purkyňova 421/36, Vyškov	6
MUDr. Zámečník	Alergologie, Národní 90, Hodonín	3

9.5 Vstupní a výstupní kritéria

V souboru 92 hodnocených pacientů 1 (1,1%) pacient nesplňovali vstupní kritérium: věk ≥ 9 - <18 let (Tabulka 3). Vylučovací kritéria byla na 100% splněna (Tabulka 4).

Tabulka 3: Vstupní kritéria

	Ano		Ne	
	N	%	N	%
Věk ≥ 9 - <18 let.	91	98,9	1	1,1
Pacienti s potvrzeným astmatem 1. – 3. stupně v možné kombinaci s jinými alergickými symptomy, léčení klasickou farmakologickou léčbou.	92	100,0	0	0,0
Zákonní zástupci pacienta musí podepsat písemný souhlas.	92	100,0	0	0,0

Tabulka 4: Vylučovací kritéria

	Ano		Ne		NA	
	N	%	N	%	N	%
Užívání potravinových doplňků Joalis v minulosti	0	0	92	100,0	0	0
Intolerance nebo přecitliv. na jednotlivé složky potr. doplňků	0	0	92	100,0	0	0
Abusus alkoholu nebo drog	0	0	92	100,0	0	0
Zařazení v jiné klinické studii	0	0	92	100,0	0	0
Riziko pro pacienta	0	0	92	100,0	0	0
Těhotenství	0	0	92	100,0	0	0

10. Výsledky

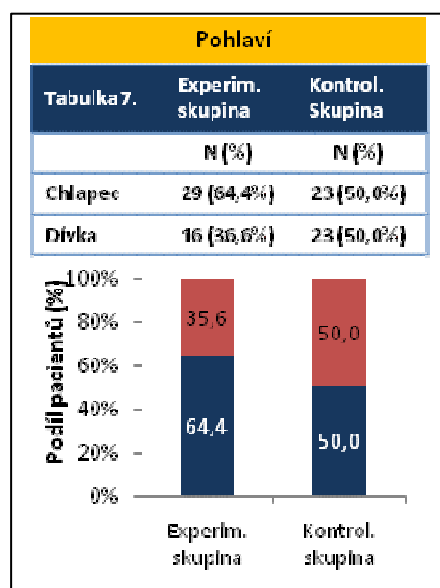
Do studie bylo od 27.7.2012 do 9.12.2013 zařazeno 92 pacientů v 10 centrech (příloha 2). V průběhu studie ukončilo předčasně svoji účast 5 pacientů, 4 z nich se nedostavili na druhou kontrolu po 6 měsících, jeden ukončil účast z vlastního rozhodnutí. Jednomu zařazenému pacientovi bylo méně než 9 roku a proto byl z analýzy vyřazen. Počtu 100 zařazených pacientů nebylo dosaženo z důvodu expirace přípravků.

Veškeré proměnné IgE protilátky, vitální kapacita plic, objem plic, FEV1 a VAS byly zpracovány nejprve pro celý soubor 91 hodnocených pacientů. Po této analýze došlo k odslepení randomizačního kódu a všechny proměnné (IgE protilátky, vitální kapacita plic, objem plic, FEV1 a VAS) byly přepočítány v jednotlivých ramenech. Potvrzený odslepený randomizační kód je součástí přílohy 2.

Jednomu pacientovi bylo <9 let, proto byla analýza učiněna pouze s N = 91 pacientů.

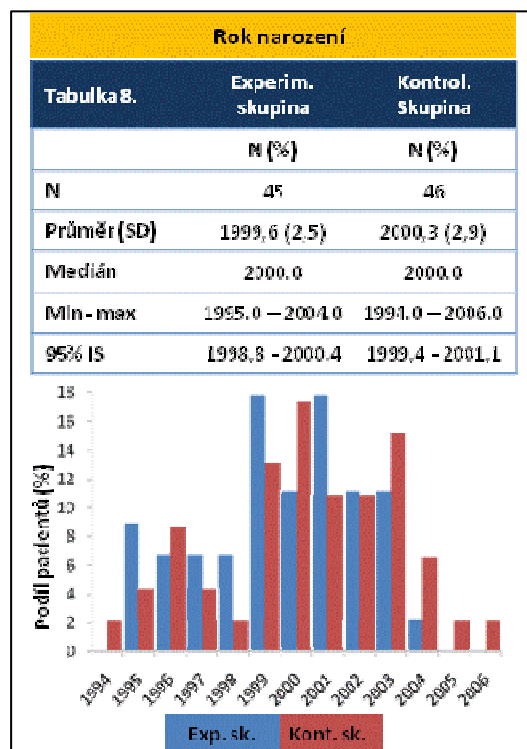
10.1 Základní charakteristiky souboru

V souboru 91 hodnocených pacientů bylo 52 chlapců (57,1%) a 39 dívek (42,9%). V Experimentální skupině bylo 16 dívek (35,6%) a 29 chlapců (64,4%), v kontrolní skupině 23 chlapců (50,0%) a 23 dívek (50,0%). V zastoupení chlapců a dívek nebyl statisticky signifikantní rozdíl ($p=0,205$) (Obrázek 1).



Obrázek 1. Pohlaví pacientů (chlápce ■, dívky ■)

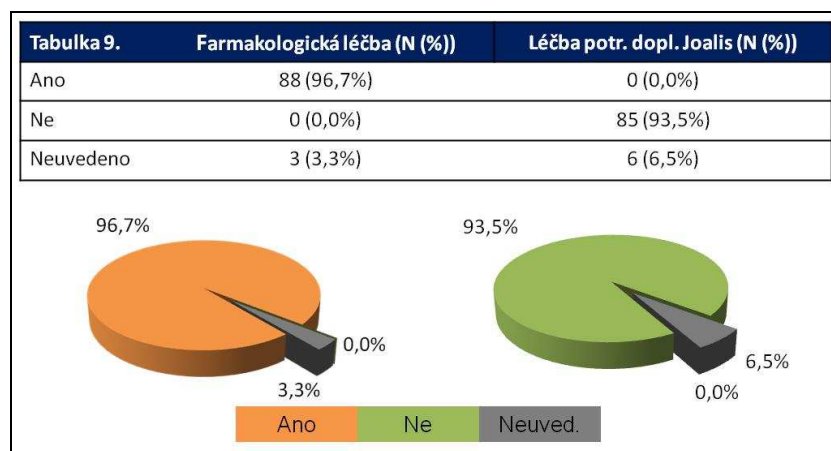
V souboru 91 hodnocených pacientů byl medián roku narození rok 2000. V Experimentální skupině byl průměrný rok narození rok 1999,6, v kontrolní skupině rok 2000,3. Mezi oběma skupinami rozdíl věku nebyl statisticky signifikantní ($p=0,105$) (Obrázek 2).



Obrázek 2. Rok narození pacientů.

10.2 Informace o dřívější léčbě

V celkovém souboru 91 hodnocených pacientů mělo 88 (96,7%) pacientů předchozí farmakologickou léčbu. Celkem 3 (3,3%) pacienti neměli tento údaj uveden. Žádný z pacientů dříve neužíval potravinové doplňky Joalis, 6 (6,5%) pacientů nemělo tento údaj uveden (Obrázek 3.)

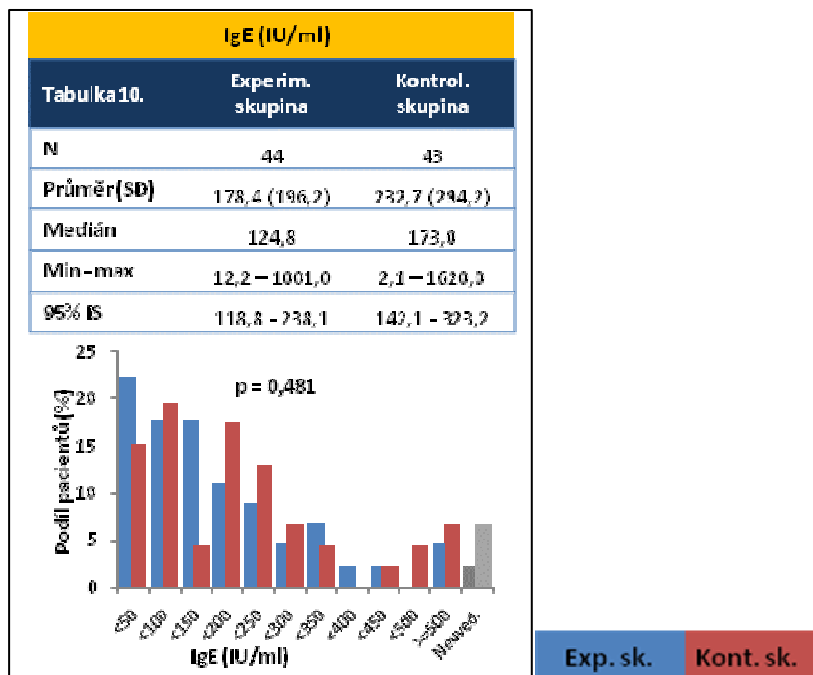


Obrázek 3. Dřívější farmakologická léčba a dřívější léčba potravinovými doplňky Joalis.

10.3 Imunologie, spirometrie a VAS při vstupu do studie

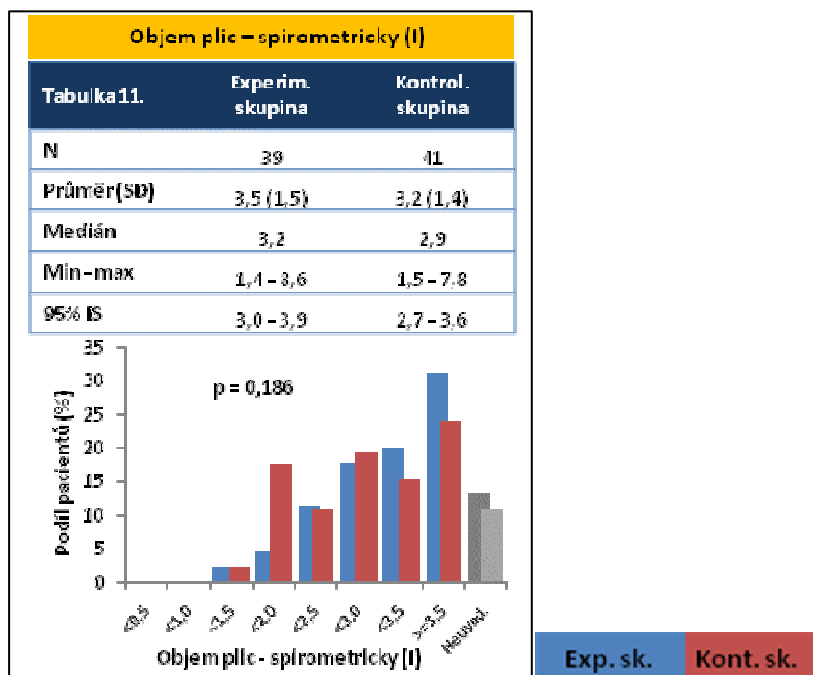
Při vstupní návštěvě byly sledovány následující parametry; IgE, objem plic (spirometricky), vitální kapacita plic (spirometricky), FEV1 a VAS (mm).

Průměrné hodnoty IgE byly při vstupní návštěvě v experimentální skupině 178,4 IU/ml, v kontrolní skupině 232,7 IU/ml. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,481$) (Obrázek 4).



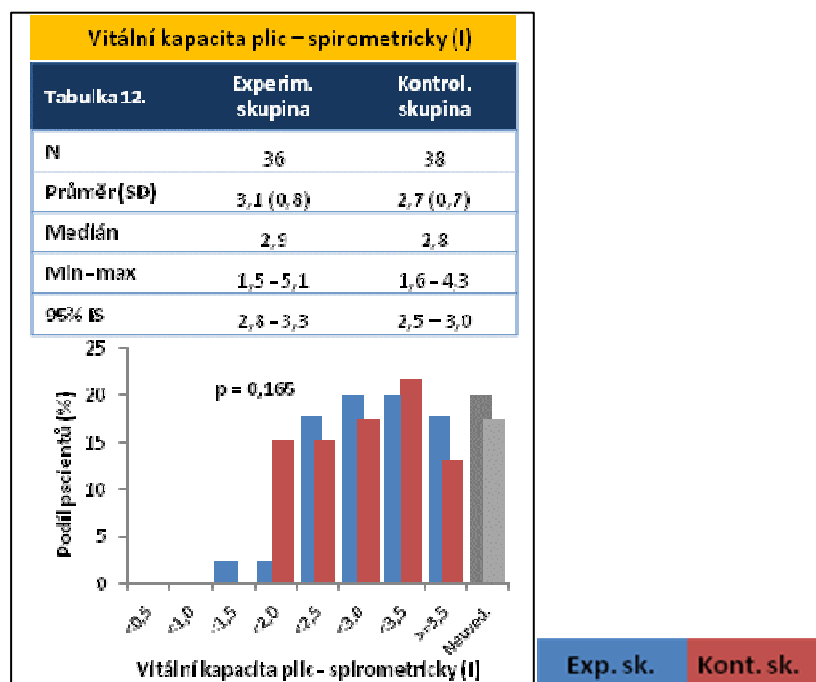
Obrázek 4. Hladina IgE (IU/ml) při vstupní návštěvě.

Průměrné hodnoty objemu plic (spirometricky) byly při vstupní návštěvě v experimentální skupině 3,5 l, v kontrolní skupině 3,2 l. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,186$) (Obrázek 5).



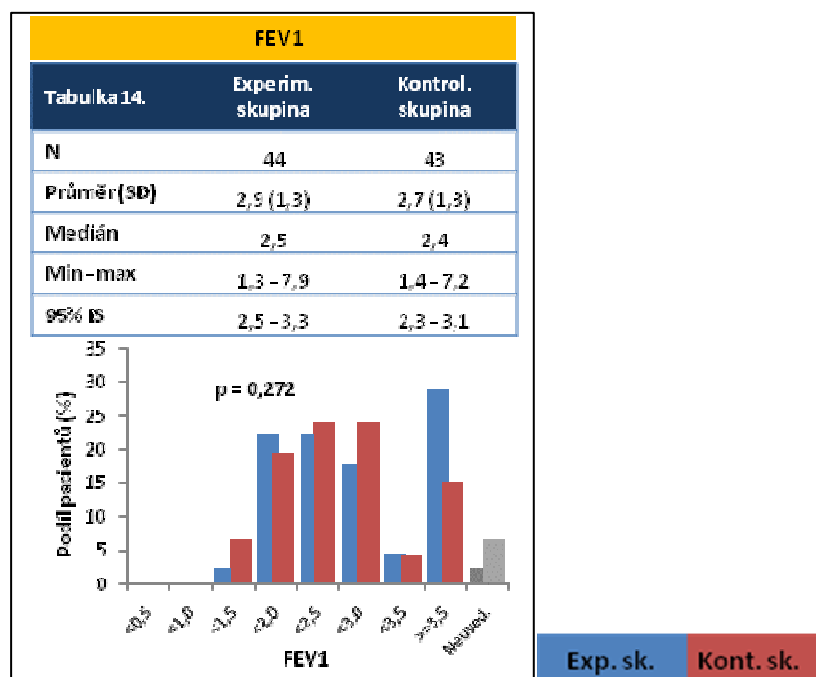
Obrázek 5. Objem plic – spirometricky (l) při vstupní návštěvě.

Průměrné hodnoty vitální kapacity plic byly při vstupní návštěvě v experimentální skupině 3,1 l, v kontrolní skupině 2,7 l. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,165$) (Obrázek 6).



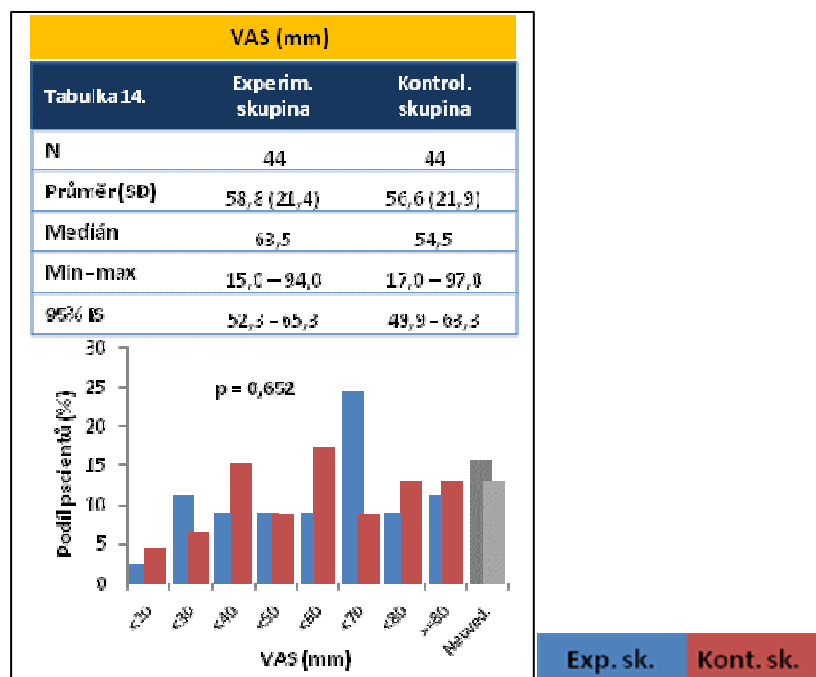
Obrázek 6. Vitální kapacita plic – spirometricky (l) při vstupní návštěvě.

Průměrné hodnoty FEV1 byly při vstupní návštěvě v experimentální skupině 2,9, v kontrolní skupině 2,7. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,272$) (Obrázek 7).



Obrázek 7. FEV1 při vstupní návštěvě.

Průměrné hodnoty VAS (mm) byly při vstupní návštěvě v experimentální skupině 58,8 mm, v kontrolní skupině 56,6 mm. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,652$) (Obrázek 8).

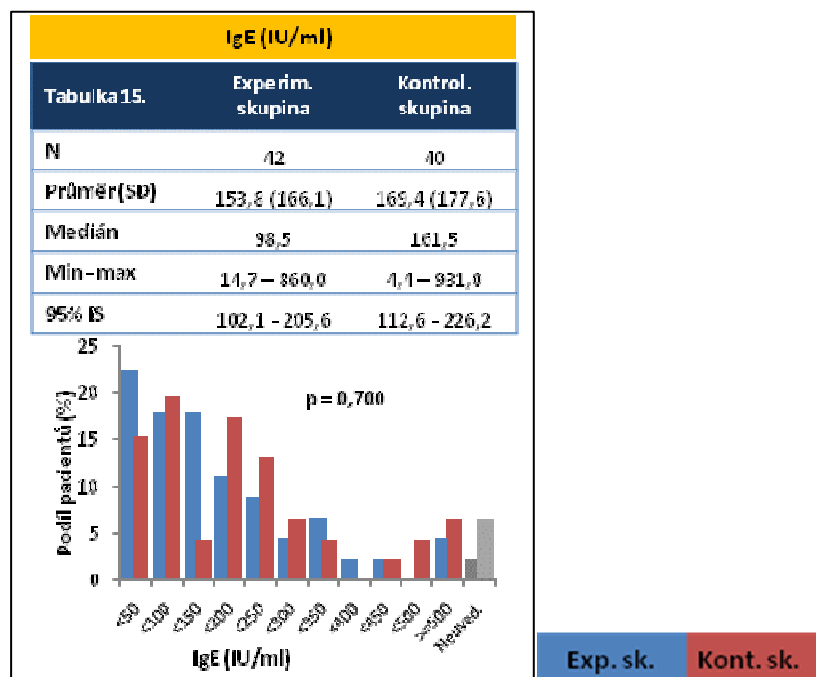


Obrázek 8. VAS (mm) při vstupní návštěvě.

10.4 Imunologie, spirometrie a VAS po 6 měsících

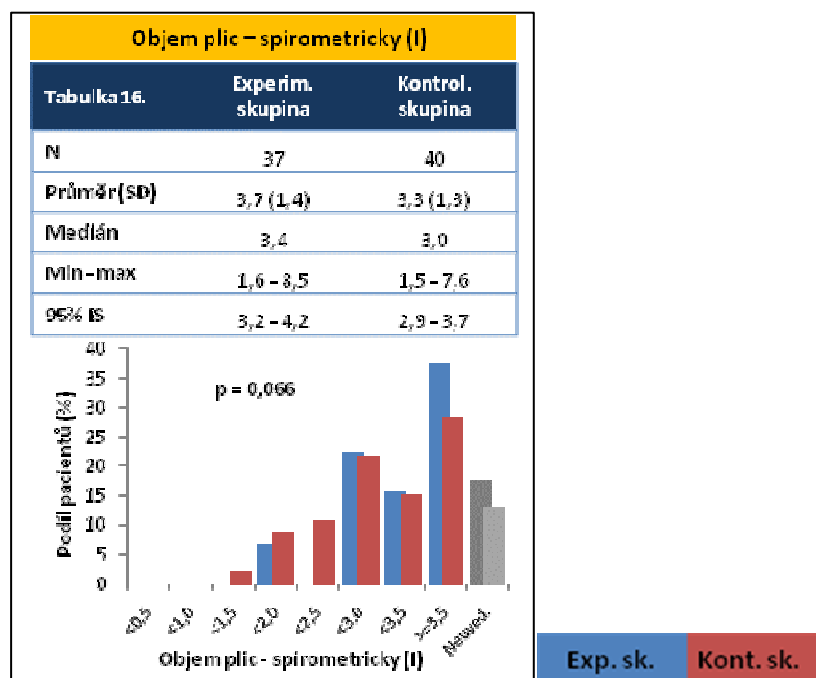
Po 6 měsících byly sledovány následující parametry; IgE, objem plic (spirometricky), vitální kapacita plic (spirometricky), FEV1 a VAS (mm).

Průměrné hodnoty IgE (IU/ml) po 6 měsících byly v experimentální skupině 153,8 IU/ml, v kontrolní skupině 169,4 IU/ml. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,700$) (Obrázek 9).



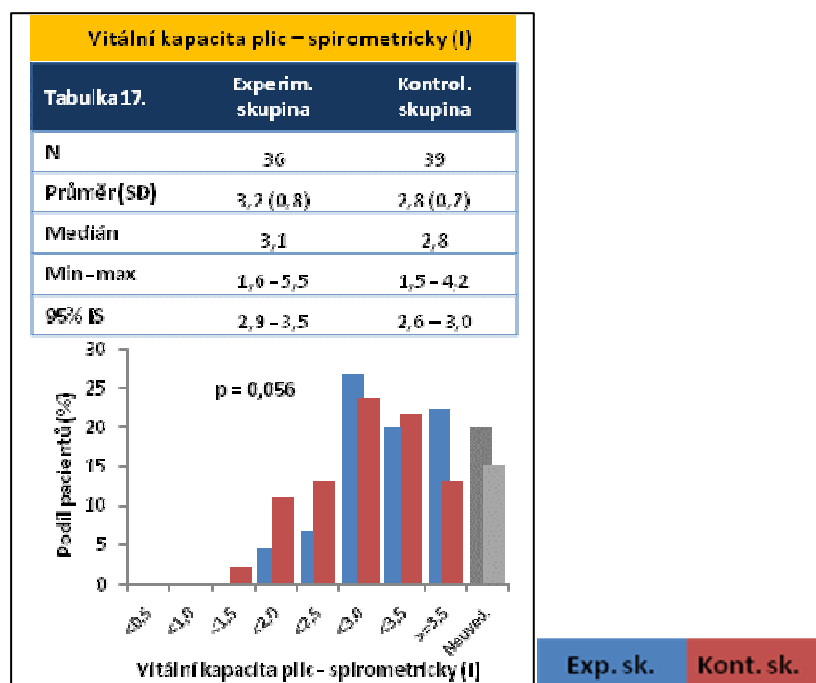
Obrázek 9. IgE (IU/ml) po 6 měsících.

Průměrné hodnoty objemu plic (spirometricky) byly po 6 měsících v experimentální skupině 3,7 l, v kontrolní skupině 3,3 l. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,066$) (Obrázek 10).



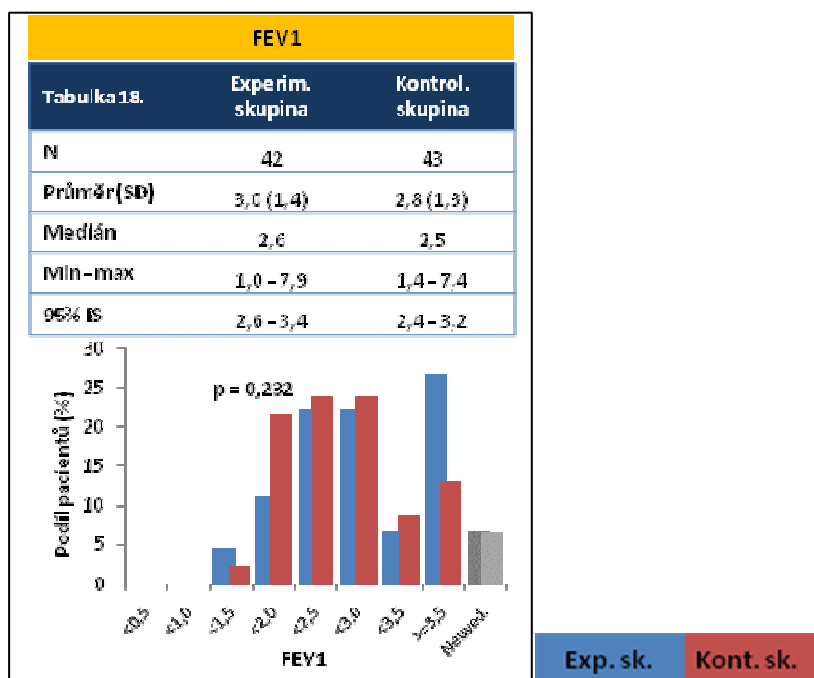
Obrázek 10. Objem plic (l) po 6 měsících.

Průměrné hodnoty vitální kapacity plic byly po 6 měsících v experimentální skupině 3,2 l, v kontrolní skupině 2,8 l. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,056$) (Obrázek 11).



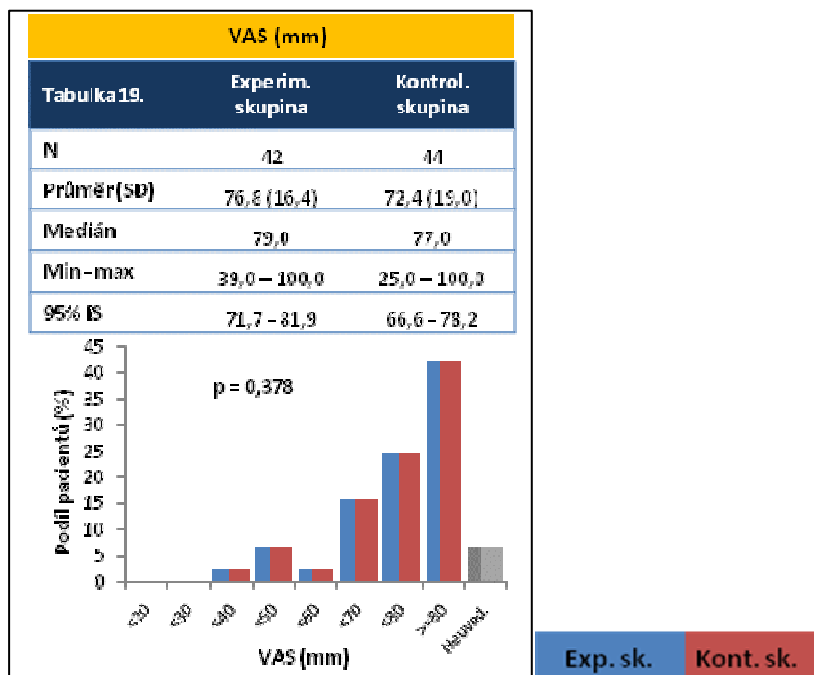
Obrázek 11. Vitální kapacita plic – spirometricky (l) po 6 měsících.

Průměrné hodnoty FEV1 byly po 6 měsících v experimentální skupině 3,0, v kontrolní skupině 2,8. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,232$) (Obrázek 12).



Obrázek 12. FEV1 po 6 měsících.

Průměrné hodnoty VAS (mm) byly po 6 měsících v experimentální skupině 76,8 mm, v kontrolní skupině 72,4 mm. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,378$) (Obrázek 13).



Obrázek 13. VAS (mm) po 6 měsících.

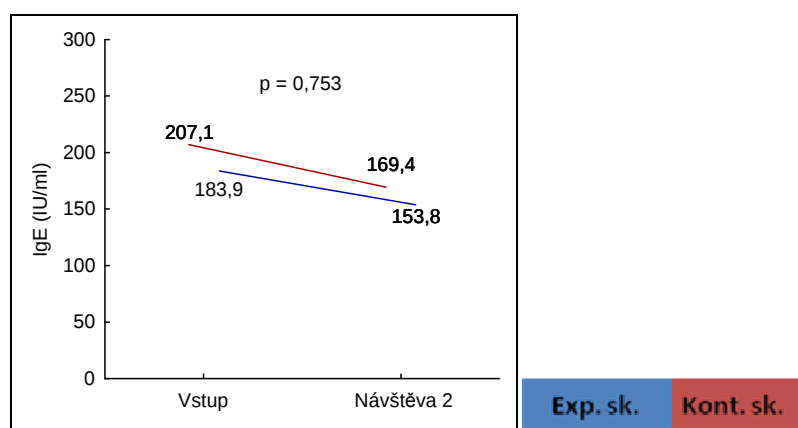
V následujících kapitolách jsou hodnoceni pouze pacienti, kteří měli data popisovaných parametrů jak při vstupní návštěvě tak i po 6 měsících (párové hodnocení).

10.5 IgE v průběhu času

IgE bylo při vstupní kontrole a po 6 měsících zaznamenáno u 82 pacientů. Při vstupní kontrole byla naměřena hladina 195,2 IU/ml (N=82; SD=235,2), při kontrole po 6 měsících byl 161,4 IU/ml (N=82; SD=170,9). Pokles hladiny IgE o 33,8 IU/ml byl statisticky významný ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 42 pacientů naměřeny hodnoty IgE 183,9 IU/ml (N=42; SD=198,9), po 6 měsících 153,8 IU/ml (N=42; SD=166,1). Pokles hladiny IgE o 30,1 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 40 pacientů naměřeny hodnoty IgE 207,1 IU/ml (N=40; SD=270,1), po 6 měsících 169,4 IU/ml (N=40; SD=177,6). Pokles hladiny IgE o 37,7 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,001$) (Obrázek 14).



Obrázek 14. IgE (IU/ml) v průběhu času. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,753$).

10.5.1 IgE v průběhu času u chlapců a dívek

IgE bylo při vstupní kontrole u 48 chlapců 207,0 IU/ml (N=48; SD=265,6), při kontrole po 6 měsících 176,2 IU/ml (N=48; SD=185,7). Pokles hladiny IgE o 30,8 IU/ml byl statisticky významný ($p=0,001$).

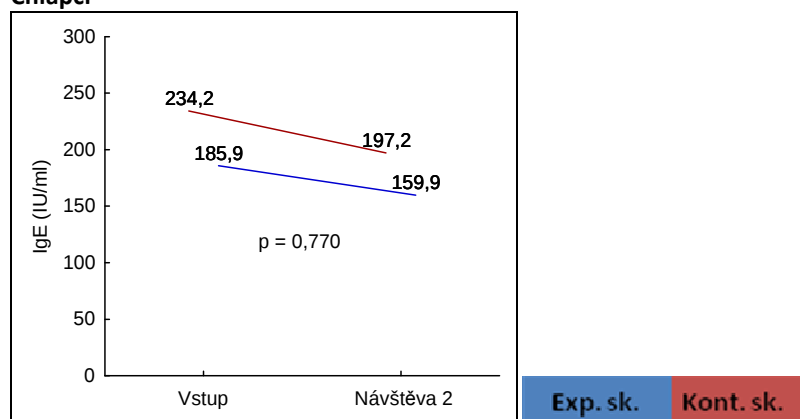
IgE byl při vstupní kontrole u 34 dívek 178,6 IU/ml (N=34; SD=186,4), při kontrole po 6 měsících byl 140,6 IU/ml (N=34; SD=147,7). Pokles hladiny IgE o 38,0 IU/ml byl statisticky významný ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 27 chlapců naměřeny hodnoty IgE 185,9 IU/ml (N=27; SD=196,0), po 6 měsících 159,9 IU/ml (N=27; SD=174,3). Pokles hladiny IgE o 26,0 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,005$) (Obrázek 15).

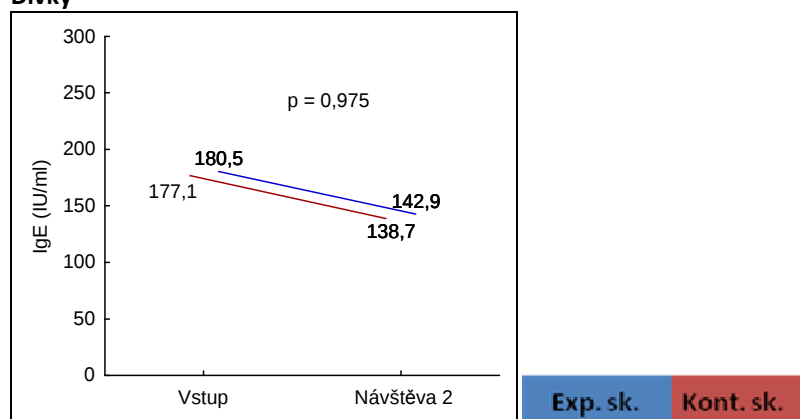
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 15 dívek naměřeny hodnoty IgE 180,5 IU/ml (N=15; SD=211,1), po 6 měsících 142,9 IU/ml (N=15; SD=155,4). Pokles hladiny IgE o 37,6 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,006$) (Obrázek 16).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 21 chlapců naměřeny hodnoty IgE 234,2 IU/ml (N=21; SD=338,4), po 6 měsících 197,2 IU/ml (N=21; SD=201,7). Pokles hladiny IgE o 37,0 IU/ml nebyl statisticky signifikantní ($p=0,053$) (Obrázek 15).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 19 dívek naměřeny hodnoty IgE 177,1 IU/ml (N=19; SD=170,3), po 6 měsících 138,7 IU/ml (N=19; SD=145,7). Pokles hladiny IgE o 38,4 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,003$) (Obrázek 16).

Chlapci


Obrázek 15. IgE (IU/ml) v průběhu času - chlapci. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,770$).

Dívky


Obrázek 16. IgE (IU/ml) v průběhu času - dívky. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,975$).

10.5.2 IgE v průběhu času ve věkových kategoriích

IgE byl při vstupní kontrole u 67 pacientů ve věku 9-13 let 202,9 IU/ml ($N=67$; $SD=252,1$), při kontrole po 6 měsících byl 165,3 IU/ml ($N=67$; $SD=179,7$). Pokles hladiny IgE o 37,6 IU/ml byl statisticky významný ($p<0,001$). IgE byl při vstupní kontrole u 9 pacientů ve věku 14-18 let 181,2 IU/ml ($N=9$; $SD=118,9$), při kontrole po 6 měsících byl 163,0 IU/ml ($N=9$; $SD=111,3$). Pokles hladiny IgE o 18,2 IU/ml byl statisticky významný ($p=0,028$).

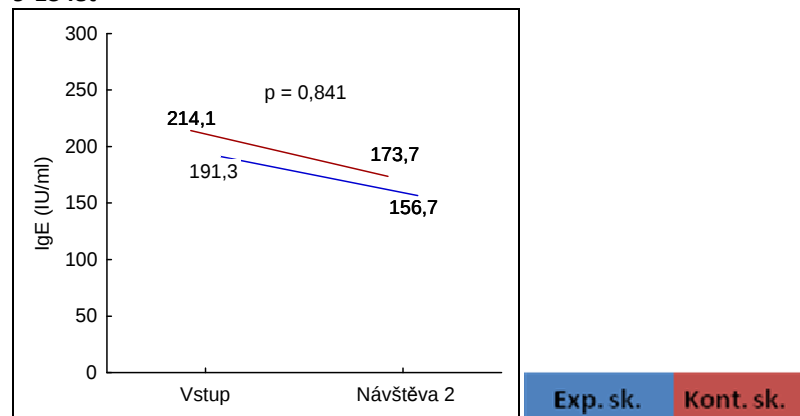
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 33 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty IgE 191,3 IU/ml ($N=33$; $SD=215,6$), po 6 měsících 156,7 IU/ml ($N=33$; $SD=177,6$). Pokles hladiny IgE o 34,6 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p<0,001$) (Obrázek 17).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 6 pacientů ve věku 14-18 naměřeny hodnoty IgE 181,2 IU/ml ($N=6$; $SD=138,9$), po 6 měsících 167,4 IU/ml ($N=6$; $SD=131,9$). Pokles hladiny IgE o 13,6 IU/ml nebyl statisticky signifikantní ($p=0,109$) (Obrázek 18).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 34 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty IgE 214,1 IU/ml ($N=34$; $SD=285,9$), po 6 měsících 173,7 IU/ml ($N=34$; $SD=183,9$). Pokles hladiny IgE o 40,4 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,005$) (Obrázek 17).

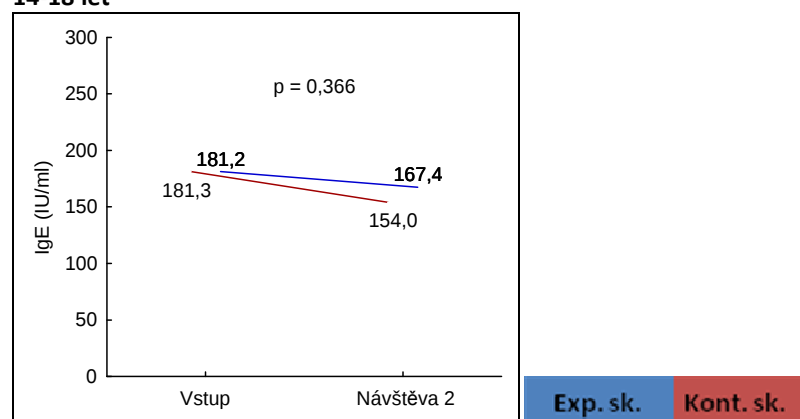
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty IgE 181,3 IU/ml (N=3; SD=91,1), po 6 měsících 154,0 IU/ml (N=3; SD=76,6). Pokles hladiny IgE o 27,3 IU/ml nebyl statisticky signifikantní ($p=0,109$) (Obrázek 18).

9-13 let



Obrázek 17. IgE (IU/ml) v průběhu času – věk 9-13 let. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,841$).

14-18 let



Obrázek 18. IgE (IU/ml) v průběhu času – věk 14-18 let. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,366$).

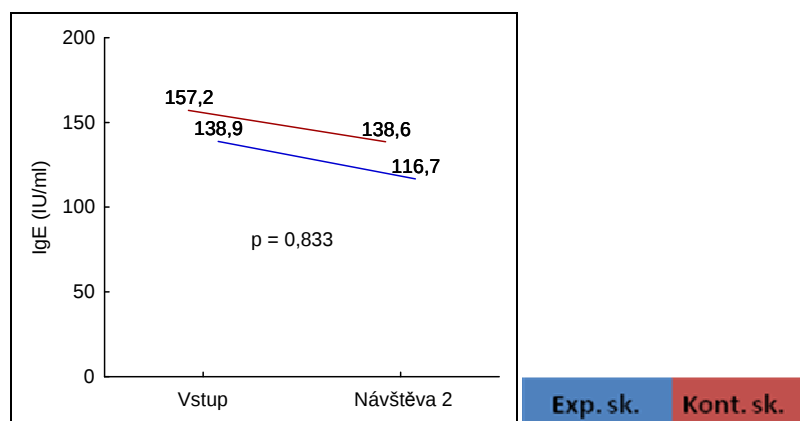
10.6 IgE v průběhu času dle směrodatných odchylek

Vzhledem ke skutečnosti, že se v datech při měření IgE objevily dvě různé škály hodnot, první v rozmezí 148 – 430 IU/ml a druhé mezi 750 – 1700 IU/ml, byl průběh IgE zhodnocen dle směrodatné odchylky původních dat, to znamená v intervalu 178,4+-196,2 resp. 232,7+-294,2, tedy od 0 po 374,6 resp. 526,9 (A resp. P) u 77 pacientů.

IgE bylo při vstupní kontrole u 77 pacientů 147,9 IU/ml (N=77; SD=106,6). Po šesti měsících bylo IgE 127,5 IU/ml (N=77; SD=98,0). Pokles hladiny IgE o 20,4 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p<0,001$).

V **experimentální skupině** byla průměrná hodnota IgE u 39 pacientů při vstupu 138,9 IU/ml (N=39; SD=94,3). Po 6 měsících bylo IgE 116,7 IU/ml (N=39; SD=84,8). Pokles hladiny IgE o 22,2 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p<0,001$).

V **kontrolní skupině** byla průměrná hodnota IgE u 38 pacientů při vstupu 157,2 IU/ml (N=38; SD=118,5). Po 6 měsících bylo IgE 138,6 IU/ml (N=38; SD=109,9). Pokles hladiny IgE o 18,6 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,002$) (Obrázek 19).



Obrázek 19. IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,833$).

10.6.1 IgE v průběhu času dle směrodatných odchylek u chlapců a dívek

IgE byl při vstupní kontrole u 45 chlapců 152,9 IU/ml ($N=45$; $SD=107,2$), při kontrole po 6 měsících byl 139,1 IU/ml ($N=45$; $SD=103,0$). Pokles hladiny IgE o 13,8 IU/ml byl statisticky významný ($p=0,003$).

IgE byl při vstupní kontrole u 32 dívek 140,9 IU/ml ($N=32$; $SD=107,2$), při kontrole po 6 měsících byl 111,2 IU/ml ($N=32$; $SD=89,4$). Pokles hladiny IgE o 29,7 byl statisticky významný ($p<0,001$).

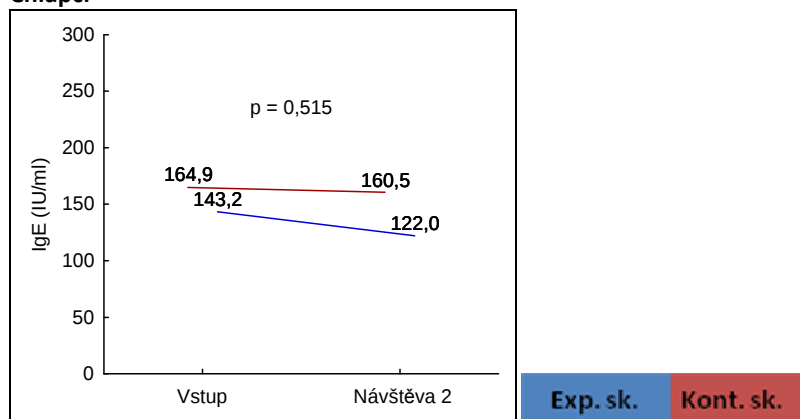
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 25 chlapců naměřeny hodnoty IgE 143,2 IU/ml ($N=25$; $SD=97,1$), po 6 měsících 122,0 IU/ml ($N=25$; $SD=91,7$). Pokles hladiny IgE o 21,2 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,012$) (Obrázek 20).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 14 dívek naměřeny hodnoty IgE 131,0 IU/ml ($N=14$; $SD=92,1$), po 6 měsících 107,1 IU/ml ($N=14$; $SD=73,0$). Pokles hladiny IgE o 23,9 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,011$) (Obrázek 21).

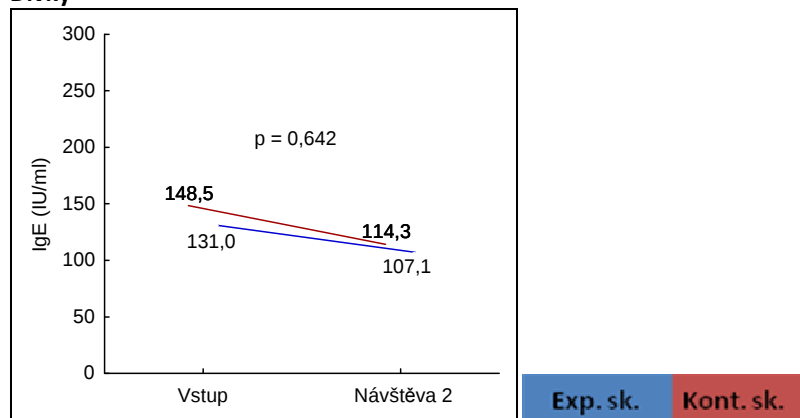
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 20 chlapců naměřeny hodnoty IgE 164,9 IU/ml ($N=20$; $SD=120,1$), po 6 měsících 160,5 IU/ml ($N=20$; $SD=114,4$). Pokles hladiny IgE o 4,4 IU/ml nebyl statisticky signifikantní ($p=0,093$) (Obrázek 20).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 18 dívek naměřeny hodnoty IgE 148,5 IU/ml ($N=18$; $SD=119,7$), po 6 měsících 114,3 IU/ml ($N=18$; $SD=102,4$). Pokles hladiny IgE o 34,2 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,005$) (Obrázek 21).

Chlapci



Obrázek 20. IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek - chlapci. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,515$).

Dívky


Obrázek 21. IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek - dívky. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,642$).

10.6.2 IgE v průběhu času dle směrodatných odchylek ve věkových kategoriích

IgE byl při vstupní kontrole u 63 pacientů ve věku 9-13 let 149,3 IU/ml ($N=63$; $SD=104,8$), při kontrole po 6 měsících byl IgE 128,0 IU/ml ($N=63$; $SD=96,2$). Pokles hladiny IgE o 21,3 IU/ml byl statisticky významný ($p<0,001$).

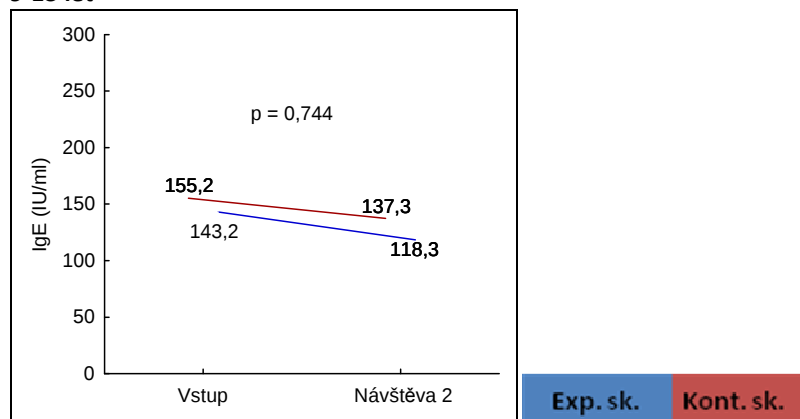
IgE byl při vstupní kontrole u 8 pacientů ve věku 14-18 let 149,4 IU/ml ($N=8$; $SD=75,7$), při kontrole po 6 měsících byl 132,3 IU/ml ($N=9$; $SD=67,2$). Pokles hladiny IgE o 17,1 byl statisticky významný ($p=0,043$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 31 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty IgE 143,2 IU/ml ($N=31$; $SD=99,3$), po 6 měsících 118,3 IU/ml ($N=31$; $SD=87,9$). Pokles hladiny IgE o 24,9 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,001$) (Obrázek 22).

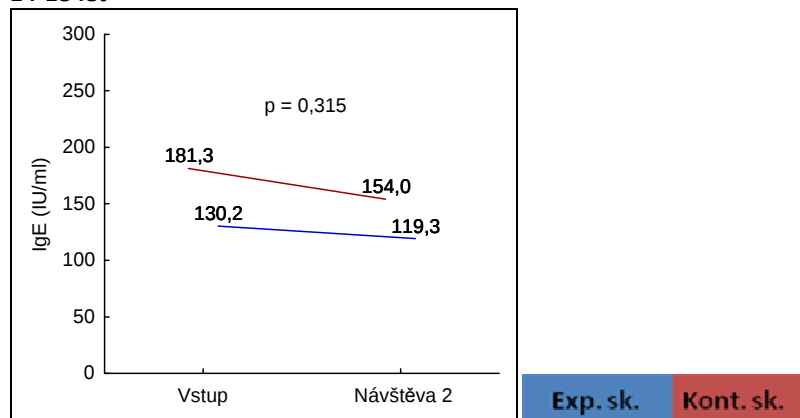
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 5 pacientů ve věku 14-18 naměřeny hodnoty IgE 130,2 IU/ml ($N=5$; $SD=68,2$), po 6 měsících 119,3 IU/ml ($N=5$; $SD=66,4$). Pokles hladiny IgE o 10,9 IU/ml nebyl statisticky signifikantní ($p=0,180$) (Obrázek 23).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 32 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty IgE 155,2 IU/ml ($N=32$; $SD=111,1$), po 6 měsících 137,3 IU/ml ($N=32$; $SD=104,2$). Pokles hladiny IgE o 17,9 IU/ml byl statisticky signifikantní ($p=0,013$) (Obrázek 22).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 3 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty IgE 181,3 IU/ml ($N=3$; $SD=91,1$), po 6 měsících 154,0 IU/ml ($N=3$; $SD=76,6$). Pokles hladiny IgE o 27,3 IU/ml nebyl statisticky signifikantní ($p=0,109$) (Obrázek 23).

9-13 let


Obrázek 22. IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek – věk 9-13 let. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,744$).

14-18 let


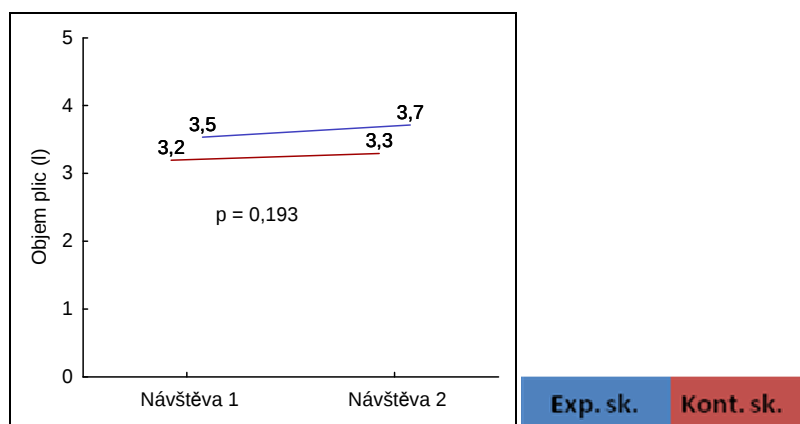
Obrázek 23. IgE (IU/ml) v průběhu času dle směrodatných odchylek – věk 14-18 let. Rozdíl v poklesu hodnot IgE mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,315$).

10.7 Objem plic v průběhu času

Spirometrií plic byl při vstupní kontrole u 77 pacientů naměřen objem plic 3,4 l ($N=77$; $SD=1,5$), při kontrole po 6 měsících byl 3,5 l ($N=77$; $SD=1,4$). Nárůst objemu plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p=0<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 37 pacientů naměřeny hodnoty objemu plic 3,5 l ($N=37$; $SD=1,5$), po 6 měsících 3,7 l ($N=37$; $SD=1,4$). Nárůst hladiny objemu plic o 0,2 l byl statisticky signifikantní ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 40 pacientů naměřeny hodnoty objemu plic 3,2 l ($N=40$; $SD=1,4$), po 6 měsících 3,3 l ($N=40$; $SD=1,3$). Nárůst hladiny objemu plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,010$) (Obrázek 24).



Obrázek 24. Objem plic (l) v průběhu času. Rozdíl v nárůstu hodnot objemu plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,193$).

10.7.1 Objem plic v průběhu času u chlapců a dívek

Objem plic byl při vstupní kontrole u 44 chlapců 3,3 l ($N=44$; $SD=1,2$), při kontrole po 6 měsících byl 3,4 l ($N=44$; $SD=1,2$). Nárůst objemu plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p<0,001$).

Objem plic byl při vstupní kontrole u 33 dívek 3,5 l ($N=33$; $SD=1,7$), při kontrole po 6 měsících byl 3,6 l ($N=33$; $SD=1,6$). Nárůst objemu plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p=0,001$).

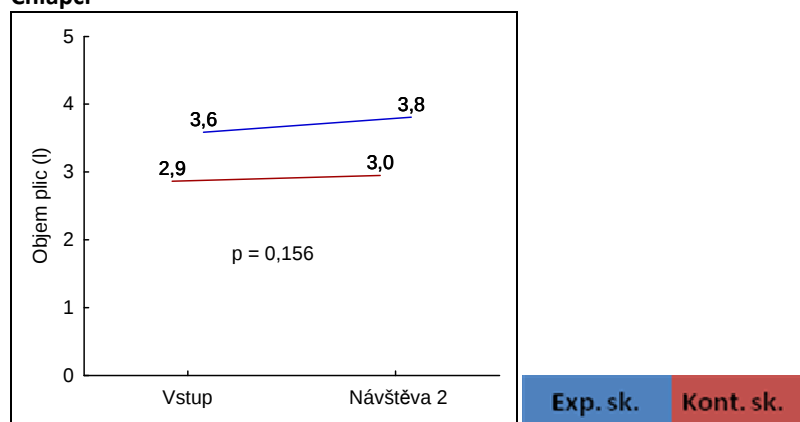
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 24 chlapců naměřeny hodnoty objemu plic 3,6 l (N=24; SD=1,4), po 6 měsících 3,8 l (N=24; SD=1,3). Nárůst objemu plic o 0,2 l byl statisticky signifikantní ($p=0,002$) (Obrázek 25).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 13 dívek naměřeny hodnoty objemu plic 3,4 l (N=13; SD=1,7), po 6 měsících 3,5 l (N=13; SD=1,6). Nárůst objemu plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,019$) (Obrázek 26).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 20 chlapců naměřeny hodnoty objemu plic 2,9 l (N=20; SD=1,0), po 6 měsících 3,0 l (N=20; SD=0,9). Nárůst objemu plic o 0,1 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,052$) (Obrázek 25).

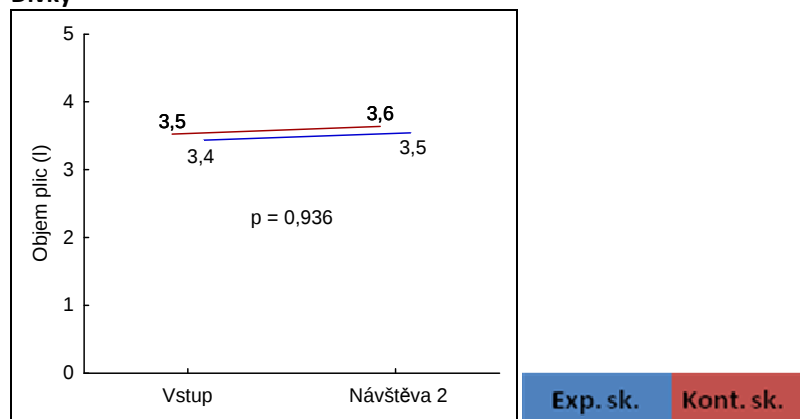
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 20 dívek naměřeny hodnoty kapacity plic 3,5 l (N=20; SD=1,8), po 6 měsících 3,6 l (N=20; SD=1,6). Nárůst objemu plic o 0,1 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,079$) (Obrázek 26).

Chlapci



Obrázek 25. Objem plic (l) v průběhu času - chlapci. Rozdíl v nárůstu hodnot objemu plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,156$).

Dívky



Obrázek 26. Objem plic (l) v průběhu času – dívky. Rozdíl v nárůstu hodnot objemu plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,936$).

10.7.2 Objem plic v průběhu času ve věkových kategoriích

Objem plic byl při vstupní kontrole u 62 pacientů ve věku 9-13 let 3,2 l (N=62; SD=1,4), při kontrole po 6 měsících byl 3,3 l (N=62; SD=1,4). Nárůst objemu plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p<0,001$).

Objem plic byl při vstupní kontrole u 9 pacientů ve věku 14-18 let 3,8 l (SD=0,9), při kontrole po 6 měsících byl 4,1 l (N=9; SD=0,8). Nárůst objemu plic o 0,3 byl statisticky významný ($p=0,028$).

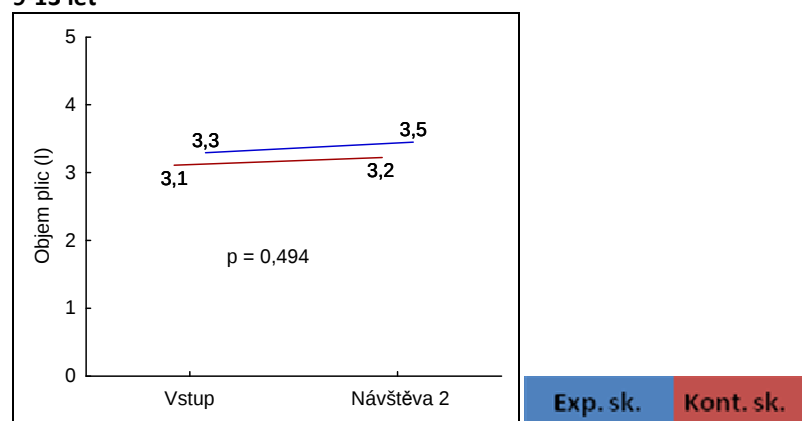
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 28 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty objemu plic 3,3 l (N=28; SD=1,4), po 6 měsících 3,5 l (N=28; SD=1,3). Nárůst hladiny objemu plic o 0,2 l byl statisticky signifikantní ($p=0,001$) (Obrázek 27).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 6 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty objemu plic 3,8 l (N=6; SD=0,6), po 6 měsících 4,1 l (N=6; SD=0,6). Nárůst objemu plic o 0,3 l byl statisticky signifikantní ($p=0,028$) (Obrázek 28).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 34 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty objemu plic 3,1 l (N=34; SD=1,5), po 6 měsících 3,2 l (N=34; SD=1,4). Nárůst objemu plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,005$) (Obrázek 27).

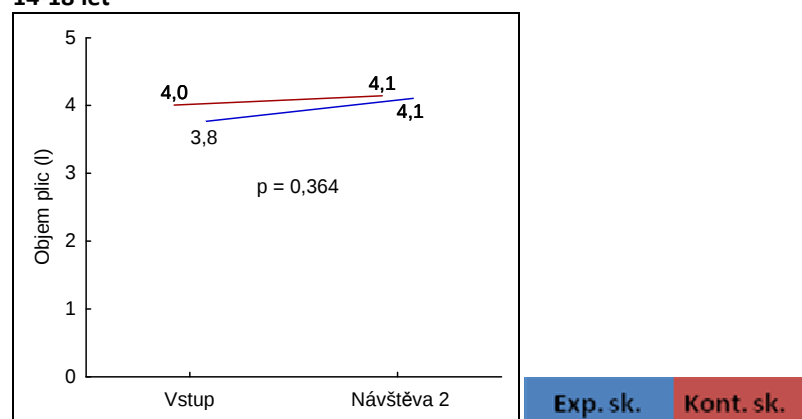
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 3 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty kapacity plic 4,0 l (N=3; SD=1,4), po 6 měsících 4,1 l (N=3; SD=1,2). Nárůst objemu plic o 0,1 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,593$) (Obrázek 28).

9-13 let



Obrázek 27. Objem plic (l) v průběhu času 9-13 let. Rozdíl v nárůstu hodnot objemu plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,494$).

14-18 let



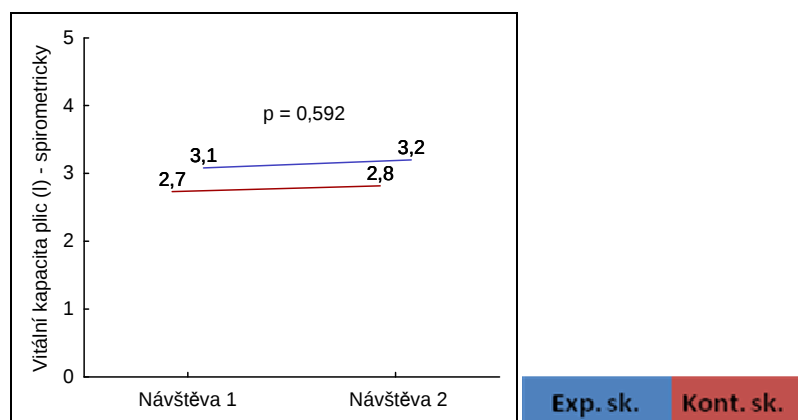
Obrázek 28. Objem plic (l) v průběhu času – 14-18 let. Rozdíl v nárůstu hodnot objemu plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,364$).

10.8 Vitální kapacita plic v průběhu času

Vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole v celém souboru u 73 pacientů 2,9 l (N=73; SD=0,8), při kontrole po 6 měsících byla 3,0 l (N=73; SD=0,8). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 35 pacientů naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 3,1 l (N=35; SD=0,8), po 6 měsících 3,2 l (N=35; SD=0,8). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 38 pacientů naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 2,7 l (N=38; SD=0,7), po 6 měsících 2,8 l (N=39; SD=0,7). Nárůst hladiny vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p = 0,002$) (Obrázek 29).



Obrázek 29. Vitální kapacita plic (l) v průběhu času. Rozdíl v nárůstu hodnot vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p = 0,592$).

10.8.1 Vitální kapacita plic v průběhu času u chlapců a dívek

Vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u 45 chlapců 3,0 l (N=45; SD=0,9), při kontrole po 6 měsících byla 3,1 l (N=45; SD=0,9). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p < 0,001$).

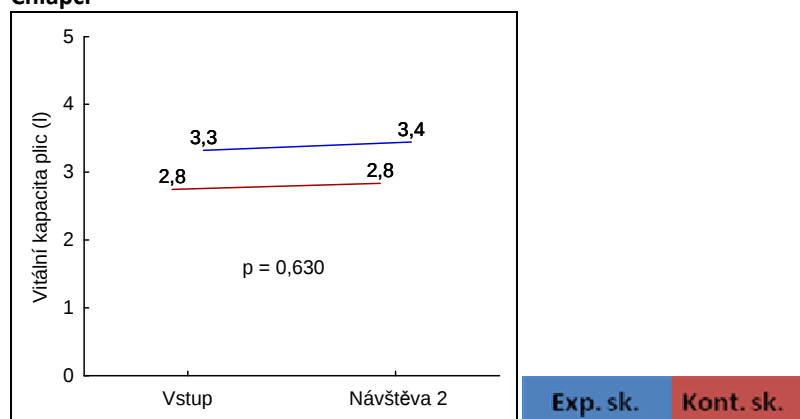
Vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u 28 dívek 2,7 l (N=28; SD=0,5), při kontrole po 6 měsících byla 2,8 l (N=28; SD=0,5). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p = 0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u chlapců naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 3,3 l (N=23; SD=0,9), po 6 měsících 3,4 l (N=23; SD=0,9). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p = 0,007$) (Obrázek 30).

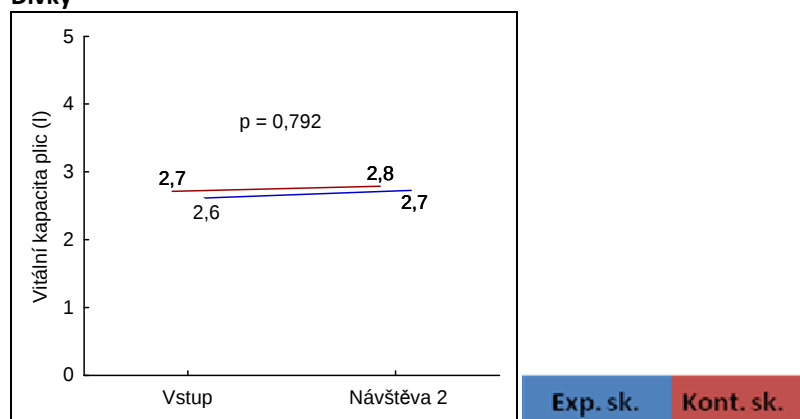
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u dívek naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 2,6 l (N=12; SD=0,5), po 6 měsících 2,7 l (N=12; SD=0,5). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p = 0,003$) (Obrázek 31).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u chlapců naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 2,8 l (N=22; SD=0,8), po 6 měsících také 2,8 l (N=22; SD=0,8) ($p = 0,149$) (Obrázek 30).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u dívek naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 2,7 l (N=16; SD=0,6), po 6 měsících 2,8 l (N=16; SD=0,6). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p = 0,030$) (Obrázek 31).

Chlapci


Obrázek 30. Vitální kapacita plic (l) v průběhu času - chlapci. Rozdíl v nárůstu hodnot vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,630$).

Dívky


Obrázek 31. Vitální kapacita plic (l) v průběhu času - dívky. Rozdíl v nárůstu hodnot vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,792$).

10.8.2 Vitální kapacita plic v průběhu času ve věkových kategoriích

Vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u 61 pacientů ve věku 9-13 let 2,8 l ($N=61$; $SD=0,8$), při kontrole po 6 měsících byla 2,9 l ($N=61$; $SD=0,8$). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p<0,001$).

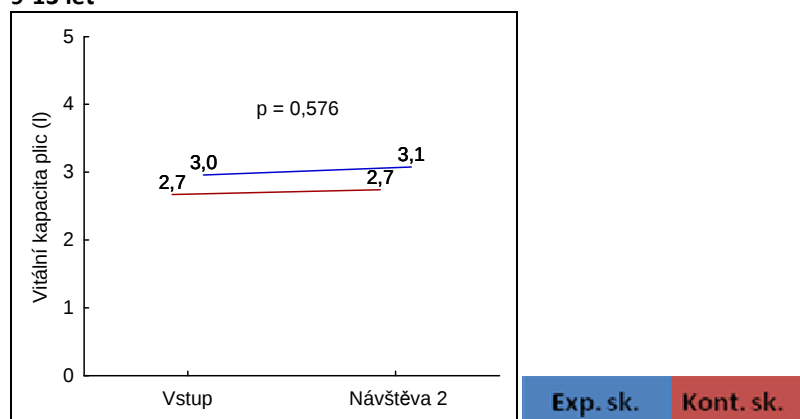
Vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u 8 pacientů ve věku 14-18 let 3,4 l ($N=8$; $SD=0,7$), při kontrole po 6 měsících byla 3,5 l ($N=8$; $SD=0,9$). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l nebyl statisticky významný ($p=0,263$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 28 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 3,0 l ($N=28$; $SD=0,8$), po 6 měsících 3,1 l ($N=29$; $SD=0,8$). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p<0,001$) (Obrázek 32).

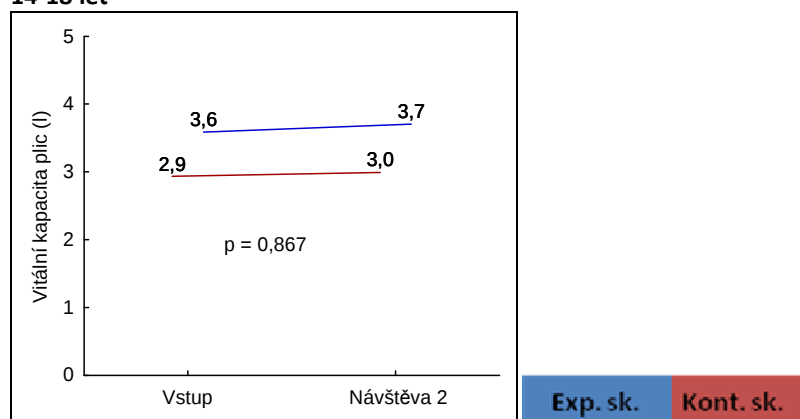
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 6 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 3,6 l ($N=6$; $SD=0,7$), po 6 měsících 3,7 l ($N=6$; $SD=0,9$). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,463$) (Obrázek 33).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 33 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 2,7 l ($N=33$; $SD=0,8$), po 6 měsících také 2,7 l ($N=33$; $SD=0,7$) ($p=0,140$) (Obrázek 32).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 2 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty vitální kapacity plic 2,9 l ($SD=0,6$), po 6 měsících 3,0 l ($N=2$; $SD=0,7$). Nárůst vitální kapacity plic o 0,1 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,180$) (Obrázek 33).

9-13 let


Obrázek 32. Vitální kapacita plic (l) v průběhu času – 9-13 let. Rozdíl v nárůstu hodnot vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,576$).

14-18 let


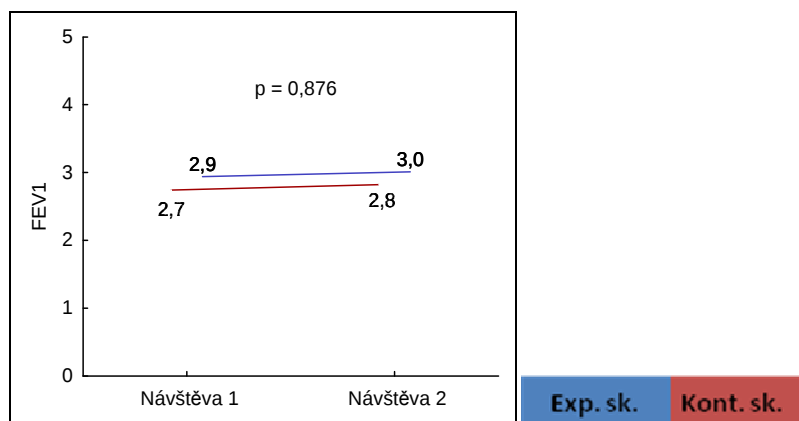
Obrázek 33. Vitální kapacita plic (l) v průběhu času – 14-18 let. Rozdíl v nárůstu hodnot vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl statisticky významný ($p=0,867$).

10.9 Jednovteřinová vitální kapacita plic FEV1 v průběhu času

Jednovteřinová vitální kapacita plic FEV1 byla při vstupní kontrole v celém souboru 83 pacientů 2,8 l (N=83; SD=1,3), při kontrole po 6 měsících byla 2,9 l (N=83; SD=1,3). Nárůst jednovteřinové vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 41 pacientů naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic FEV1 2,9 l (N=41; SD=1,3), po 6 měsících 3,0 l (N=41; SD=1,4). Nárůst jednovteřinové vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 42 pacientů naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic FEV1 2,7 l (N=42; SD=1,3), po 6 měsících 2,8 l (N=42; SD=1,3). Nárůst jednovteřinové vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p=0,012$) (Obrázek 34).



Obrázek 34. FEV1 (l) v průběhu času. Rozdíl v nárůstu hodnot jednovteřinové vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p=0,876$).

10.9.1 FEV1 v průběhu času u chlapců a dívek

Jednovteřinová vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u 47 chlapců 2,8 l ($N=47$; $SD=1,1$), při kontrole po 6 měsících byla 2,9 l ($N=47$; $SD=1,1$). Nárůst jednovteřinové vitální kapacity plic o 0,1 l byl statisticky významný ($p=0,002$).

Jednovteřinová vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u 36 dívek 2,9 l ($N=36$; $SD=1,6$), při kontrole po 6 měsících byla 3,0 l ($N=36$; $SD=1,6$). Nárůst FEV1 o 0,1 l byl statisticky významný ($p=0,001$).

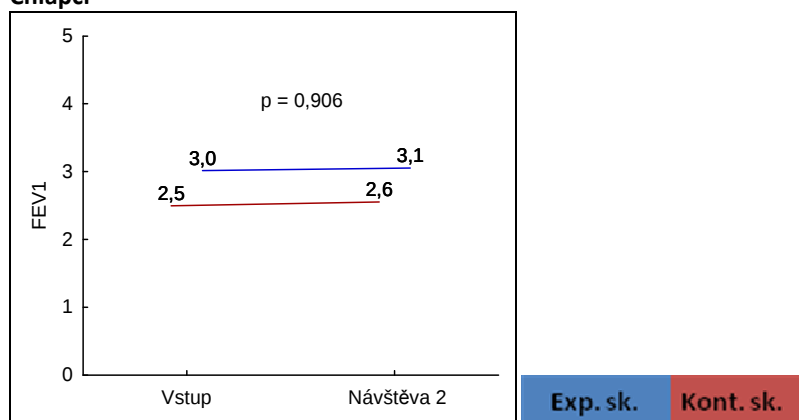
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 26 chlapců naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic 3,0 l ($N=26$; $SD=1,3$), po 6 měsících 3,1 l ($N=26$; $SD=1,3$). Nárůst hladiny FEV1 o 0,2 l byl statisticky signifikantní ($p=0,006$) (Obrázek 35).

Při vstupní kontrole byla v **experimentální skupině** u 15 dívek naměřena hodnoty FEV1 2,8 l ($N=15$; $SD=1,5$), po 6 měsících 2,9 l ($N=15$; $SD=1,5$). Nárůst FEV1 o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,016$) (Obrázek 36).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 21 chlapců naměřeny hodnoty FEV1 2,5 l ($N=21$; $SD=0,8$), po 6 měsících 2,6 l ($N=21$; $SD=0,7$). Nárůst jednovteřinové kapacity plic o 0,1 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,330$) (Obrázek 35).

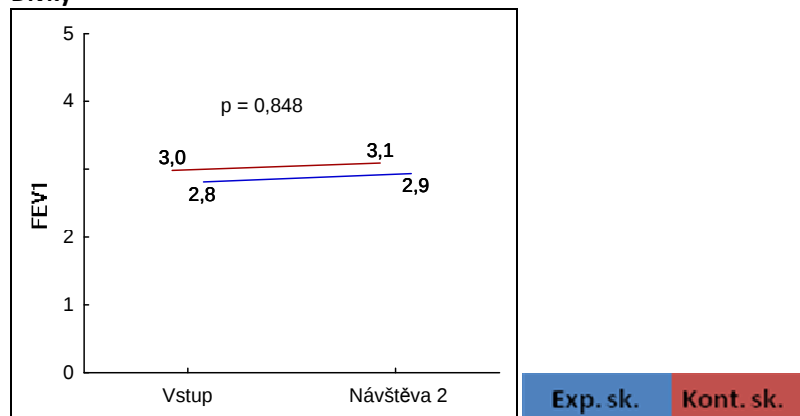
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 21 dívek naměřeny hodnoty FEV1 3,0 l ($N=21$; $SD=1,7$), po 6 měsících 3,1 l ($N=21$; $SD=1,7$). Nárůst FEV1 o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,021$) (Obrázek 36).

Chlapci



Obrázek 35. FEV1 v průběhu času - chlapci. Rozdíl v nárůstu hodnot jednovteřinové vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p=0,906$).

Dívky



Obrázek 36. FEV1 v průběhu času – dívky. Rozdíl v nárůstu hodnot jednovteřinové vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p=0,848$).

10.9.2 FEV1 v průběhu času ve věkových kategoriích

Jednovteřinová vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u pacientů ve věku 9-13 let 2,7 l (N=68; SD=1,3), při kontrole po 6 měsících byla 2,8 l (N=68; SD=1,3). Nárůst FEV1 o 0,1 l byl statisticky významný ($p<0,001$). Jednovteřinová vitální kapacita plic byla při vstupní kontrole u pacientů ve věku 14-18 let 3,2 l (N=9; SD=0,8), při kontrole po 6 měsících byla 3,3 l (N=9; SD=0,8). Nárůst jednovteřinové vitální kapacity plic o 0,1 l nebyl statisticky významný ($p=0,080$).

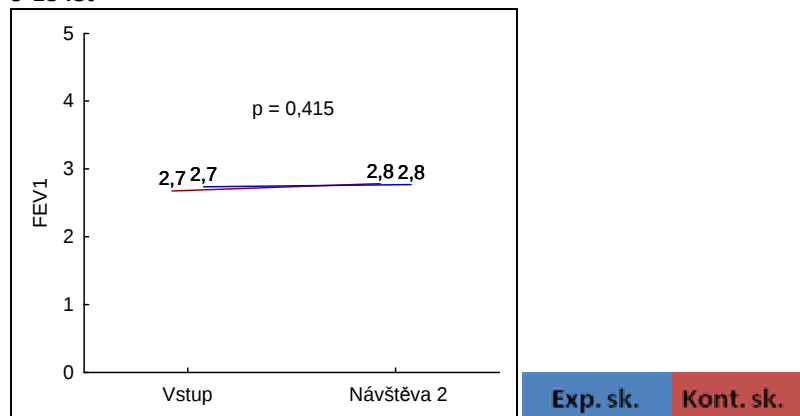
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 32 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic 2,7 l (N=32; SD=1,2), po 6 měsících 2,8 l (N=32; SD=1,2). Nárůst FEV1 o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,004$) (Obrázek 37).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 6 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic 3,1 l (N=6; SD=0,7), po 6 měsících 3,3 l (N=6; SD=0,8). Nárůst jednovteřinové vitální kapacity plic o 0,2 l nebyl statisticky signifikantní ($p=0,106$) (Obrázek 38).

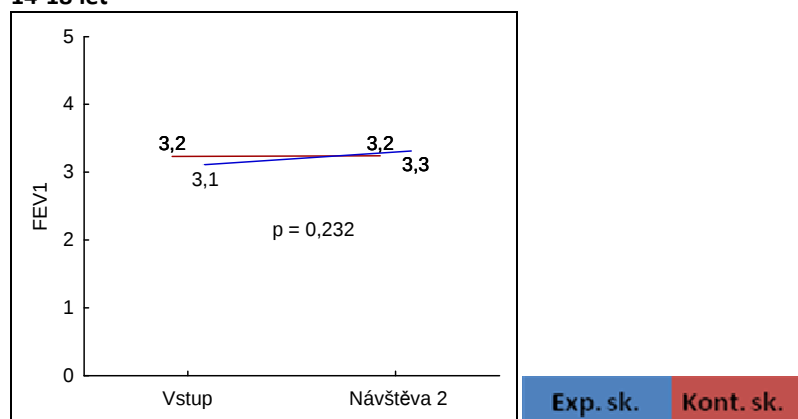
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 36 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic 2,7 l (N=36; SD=1,4), po 6 měsících také 2,8 l (N=36; SD=1,4). Nárůst FEV1 o 0,1 l byl statisticky signifikantní ($p=0,003$) (Obrázek 37).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 3 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty jednovteřinové vitální kapacity plic 3,2 l (N=3; SD=1,2), po 6 měsících 3,2 l (N=3; SD=1,1) ($p=0,593$) (Obrázek 38).

9-13 let



Obrázek 37. FEV1 v průběhu času – 9-13 let. Rozdíl v nárůstu hodnot jednovteřinové vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p=0,415$).

14-18 let


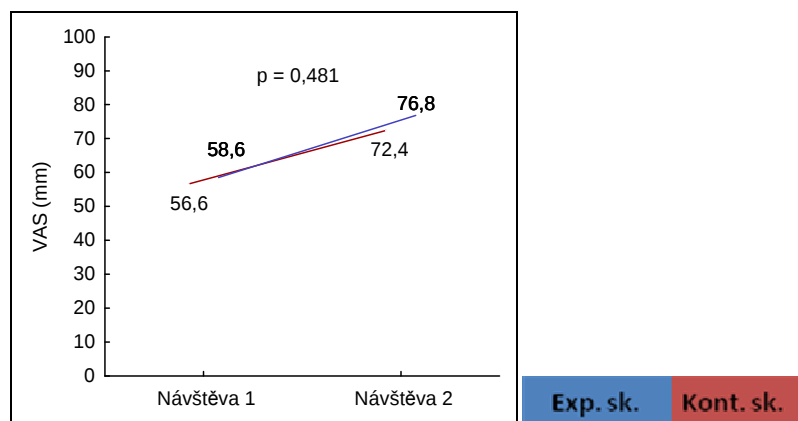
Obrázek 38. FEV1 v průběhu času – 14-18 let. Rozdíl v nárůstu hodnot jednovteřinové vitální kapacity plic mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p=0,232$).

10.10 VAS v průběhu času

VAS byl při vstupní kontrole v celém souboru u 86 pacientů 57,7 mm ($N=86$; $SD=21,8$), při kontrole po 6 měsících byl 74,6 mm ($N=86$; $SD=17,8$). Nárůst VAS o 16,9 mm byl statisticky významný ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 42 pacientů naměřeny hodnoty VAS 58,6 mm ($N=42$; $SD=21,9$), po 6 měsících 76,8 mm ($N=42$; $SD=16,4$). Nárůst VAS o 18,2 mm byl statisticky signifikantní ($p<0,001$).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 44 pacientů naměřeny hodnoty VAS 56,6 mm ($N=44$; $SD=21,9$), po 6 měsících 72,4 mm ($N=44$; $SD=19,0$). Nárůst VAS o 15,8 mm byl statisticky signifikantní ($p<0,001$) (Obrázek 39).



Obrázek 39. VAS (mm) v průběhu času. Rozdíl v nárůstu hodnot VAS mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p=0,481$).

10.10.1 VAS v průběhu času u chlapců a dívek

VAS bylo při vstupní kontrole u chlapců 57,7 mm ($N=50$; $SD=23,3$), při kontrole po 6 měsících bylo 73,0 mm ($N=50$; $SD=18,9$). Nárůst VAS o 15,3 l byl statisticky významný ($p<0,001$).

VAS bylo při vstupní kontrole u dívek 57,4 mm ($N=36$; $SD=19,8$), při kontrole po 6 měsících bylo 76,7 mm ($N=36$; $SD=16,3$). Nárůst VAS o 19,3 byl statisticky významný ($p<0,001$).

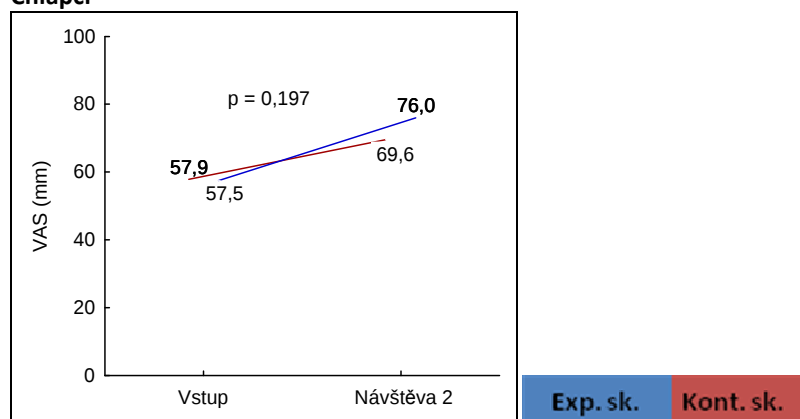
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u chlapců naměřeny hodnoty VAS 57,5 mm (N=27; SD=25,0), po 6 měsících 76,0 mm (N=27; SD=19,0). Nárůst VAS o 18,5 mm byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$) (Obrázek 40).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 15 dívek naměřeny hodnoty VAS 60,5 mm (N=15; SD=15,3), po 6 měsících 78,3 mm (N=15; SD=10,6). Nárůst VAS o 17,8 mm byl statisticky signifikantní ($p = 0,001$) (Obrázek 41).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u chlapců naměřeny hodnoty VAS 57,9 mm (N=23; SD=21,8), po 6 měsících 69,6 mm (N=23; SD=18,4). Nárůst VAS o 11,7 mm byl statisticky signifikantní ($p = 0,002$) (Obrázek 40).

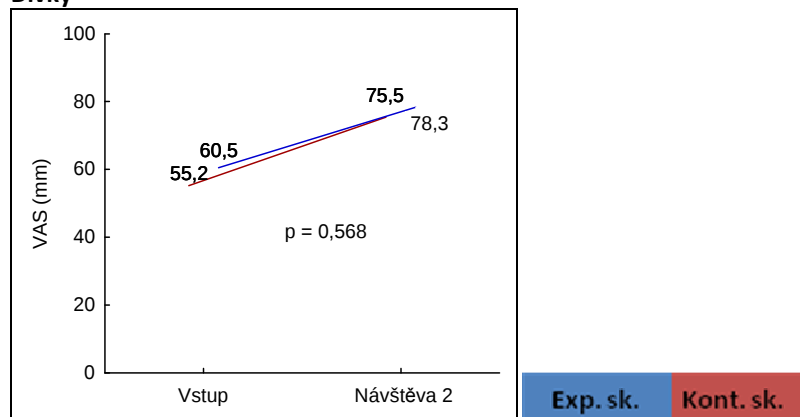
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u dívek naměřeny hodnoty VAS 55,2 mm (N=21; SD=22,5), po 6 měsících 75,5 mm (N=21; SD=19,6). Nárůst VAS o 20,3 mm byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$) (Obrázek 41).

Chlapci



Obrázek 40. VAS (mm) v průběhu času – chlapci. Rozdíl v nárůstu hodnot VAS mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p = 0,197$).

Dívky



Obrázek 41. VAS (mm) v průběhu času – dívky. Rozdíl v nárůstu hodnot FEV1 mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p = 0,568$).

10.10.2 VAS v průběhu času ve věkových kategoriích

VAS bylo při vstupní kontrole u 71 pacientů ve věku 9-13 let 56,5 mm (N=71; SD=20,9), při kontrole po 6 měsících bylo 73,6 mm (N=71; SD=17,0). Nárůst VAS o 17,1 mm byl statisticky významný ($p < 0,001$).

VAS bylo při vstupní kontrole u 9 pacientů ve věku 14-18 let 65,6 mm (N=9; SD=21,8), při kontrole po 6 měsících bylo 77,1 mm (N=9; SD=21,7). Nárůst VAS o 11,5 mm nebyl statisticky významný ($p = 0,110$).

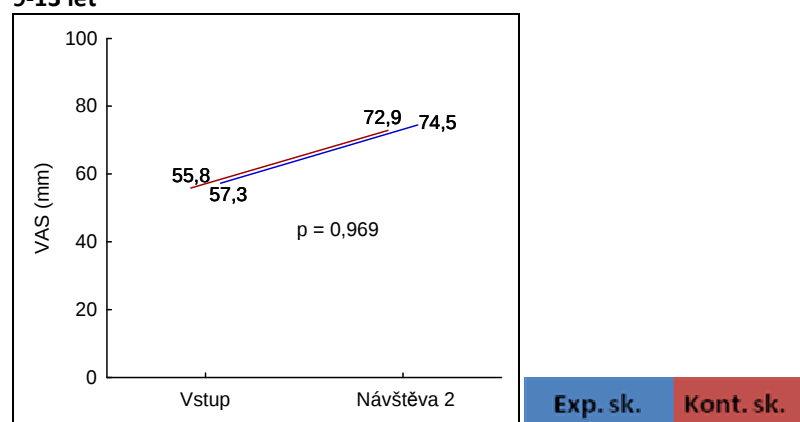
Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 33 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty VAS 57,3 mm (N=33; SD=21,1), po 6 měsících 74,5 mm (N=33; SD=16,4). Nárůst VAS o 17,2 mm byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$) (Obrázek 42).

Při vstupní kontrole byly v **experimentální skupině** u 6 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty VAS 66,0 mm (N=6; SD=20,4), po 6 měsících 85,3 mm (N=6; SD=16,3). Nárůst VAS o 25,3 mm byl statisticky signifikantní ($p = 0,028$) (Obrázek 43).

Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 38 pacientů ve věku 9-13 let naměřeny hodnoty VAS 55,8 mm (N=38; SD=20,9), po 6 měsících také 72,9 mm (N=38; SD=17,7). Nárůst VAS o 17,1 mm byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$) (Obrázek 42).

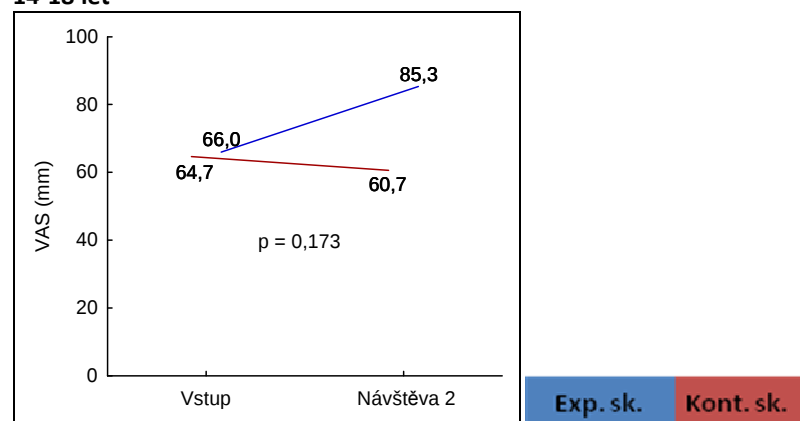
Při vstupní kontrole byly v **kontrolní skupině** u 3 pacientů ve věku 14-18 let naměřeny hodnoty VAS 64,7 mm (N=3; SD=29,1), po 6 měsících 60,7 mm (N=3; SD=24,9). Pokles VAS o 4,0 mm nebyl statisticky významný ($p = 1,000$) (Obrázek 43).

9-13 let



Obrázek 42. VAS (mm) v průběhu času – 9-13 let. Rozdíl v nárůstu hodnot VAS mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p = 0,232$).

14-18 let



Obrázek 43. VAS (mm) v průběhu času – 14-18 let. Rozdíl průběhu hodnot VAS mezi kontrolní a experimentální skupiny nebyl statisticky významný ($p = 0,173$).

10.11 Počet astmatických záchvatů v týdnu sledování

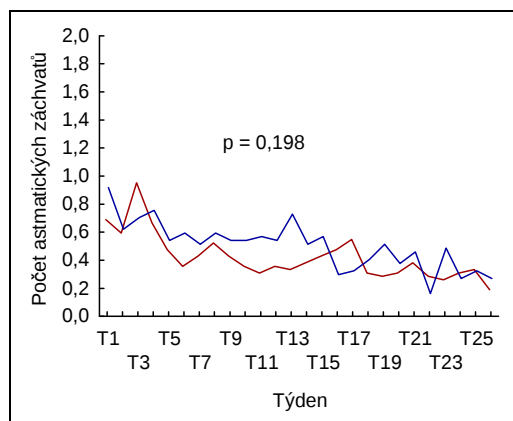
Mezi průměrným počtem astmatických záchvatů v jednotlivých týdnech nebyl statisticky významný rozdíl mezi experimentální a kontrolní skupinou ($p = 0,198$) (Obrázek 44).

A

Týden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N (SD)	0,9 (0,8)	0,6 (0,7)	0,7 (0,8)	0,8 (0,9)	0,5 (0,6)	0,6 (0,7)	0,5 (0,7)	0,6 (0,8)	0,6 (0,7)	0,5 (0,9)
Týden	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N (SD)	0,6 (0,7)	0,5 (0,8)	0,7 (1)	0,5 (0,8)	0,6 (0,7)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,4 (0,6)	0,5 (0,8)	0,4 (0,5)
Týden	21	22	23	24	25	26				
N (SD)	0,5 (0,7)	0,2 (0,4)	0,5 (1,1)	0,3 (0,5)	0,3 (0,6)	0,3 (0,5)				

B

Týden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N (SD)	0,7 (0,7)	0,6 (0,8)	1 (1,1)	0,7 (0,8)	0,5 (0,7)	0,3 (0,7)	0,4 (0,6)	0,5 (0,9)	0,5 (0,7)	0,4 (0,6)
Týden	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N (SD)	0,3 (0,5)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)	0,4 (0,6)	0,4 (0,6)	0,5 (0,6)	0,5 (1,1)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)	0,3 (0,6)
Týden	21	22	23	24	25	26				
N (SD)	0,4 (0,7)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,3 (0,7)	0,3 (1)	0,2 (0,5)				



Obrázek 44. Průměrný počet astmatických záchvatů v jednotlivých týdnech.

10.12 Počet dnů s alergickými problémy v týdnu sledování

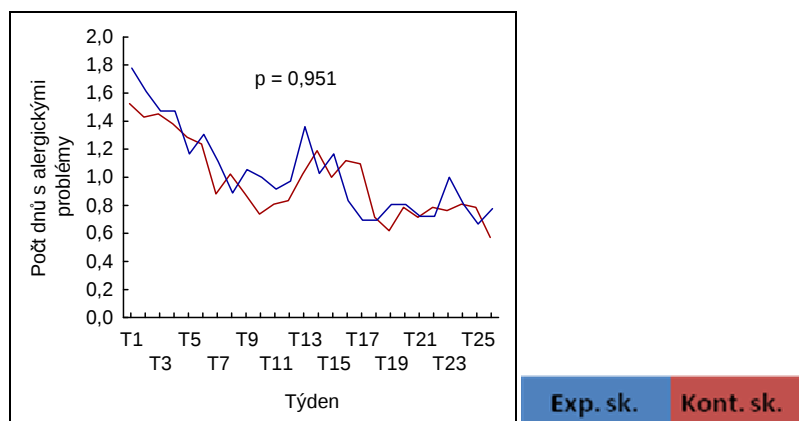
Mezi průměrným počtem alergických problémů v jednotlivých týdnech nebyl statisticky významný rozdíl mezi experimentální a kontrolní skupinou ($p = 0,951$) (Obrázek 45).

A

Týden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N (SD)	1,8 (1,9)	1,6 (1,8)	1,5 (1,5)	1,5 (1,6)	1,2 (1,4)	1,3 (1,4)	1,2 (1,4)	1 (1,4)	1,1 (1,4)	1 (1,4)
Týden	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N (SD)	0,9 (1,5)	0,9 (1,7)	1,4 (1,7)	1 (1,4)	1,2 (1,5)	0,8 (1,3)	0,7 (1,4)	0,7 (1,3)	0,8 (1,4)	0,8 (1,3)
Týden	21	22	23	24	25	26				
N (SD)	0,7 (1,3)	0,8 (1,4)	1,1 (1,8)	0,9 (1,6)	0,7 (1,3)	0,8 (1,3)				

B

Týden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N (SD)	1,5 (1,8)	1,4 (1,5)	1,4 (1,5)	1,3 (1,8)	1,4 (1,7)	1,3 (1,8)	0,9 (1,3)	1,0 (1,6)	0,9 (1,2)	0,7 (0,9)
Týden	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N (SD)	1,0 (1,5)	1,0 (1,5)	1,1 (1,8)	1,2 (1,8)	1,0 (1,4)	1,1 (1,5)	1,2 (1,8)	0,9 (1,6)	0,8 (1,4)	0,8 (1,3)
Týden	21	22	23	24	25	26				
N (SD)	0,7 (1,2)	0,8 (1,2)	0,8 (0,9)	0,8 (0,9)	0,8 (1,0)	0,6 (0,9)				



Obrázek 45. Průměrný počet dnů s alergickými problémy v jednotlivých týdnech

10.13 Popis současné léčby

U 85 pacientů (93,4%) z 91 hodnocených, kteří byli farmakologicky léčeni v průběhu studie, bylo zaznamenáno celkem 49 přípravků, z nichž někteří užívali kombinaci až šesti léků. Seznam je uveden v tabulce 20.

Tabulka 20. Popis současné léčby	
Přípravek	Počet pacientů
Levocetirizin	37
Seretide	36
Montelukast	30
Xyzal	25
Desloratadin	23
Aerius, Beclomet	21
Ventolin	20
Zyrtec	15
Singulair, Nasonex	14
Ecobec	10
Avamys	7
Flixotide, Combair, Tinkair	5
Symbicort, Nasofan, Cezera,	4
Alvesco, Ecosal,	3
Castispir, Budiair, Zenaro, Volnostin, Rhinocort, Azitrox, Spersallerg, Montelar,	2
Phostal, Astmanex, Giona, Flexigra, Zodac, Pulmicort, Monkasta, Tamalis, Flonidan, Buventol, Isoprinosine, Xados, Tilade, Miflonid, Ribomunyl, Erdomed, Montelukast, Opatanol, Vigantol, Ecostal	1

11. Diskuse

V této studii byly vyhodnoceny parametry IgE, objem plic, vitální kapacita plic, jednovteřinová vitální kapacita plic FEV1 a VAS u celkem 92 pacientů užívajících kombinovaně přípravky Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg. Dále byl sledován počet astmatických záchvatů a počet dnů s alergickými problémy.

Studie byla realizována v 10 centrech jako pilotní multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená a randomizovaná s paralelními skupinami za účelem sledování účinnosti v běžné klinické praxi. Studie byla

monitorována dvěma monitory v pravidelných intervalech za účelem dodržování stanovených postupů v protokolu studie, zajištění kvality dat a dodržování GCP.

Jelikož byla studie placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená, kde ani pacient ani zkoušející lékař neměl informace o tom, zda se jedná o aktivní přípravek či placebo lze z výsledků jednoznačně stanovit účinnost sledovaných přípravků při srovnání dat pacientů v experimentální skupině (aktivní přípravky) a ve skupině užívající placebo. Studie byla po celou dobu průběhu monitorována ve smyslu kontroly shody údajů v záznamových listech a ve zdrojové zdravotnické dokumentaci. Lze tedy vyloučit chyby lékařů či datamanažérů vzniklé při přepisu údajů ze zdravotnické dokumentace do záznamových listů.

Výsledky potvrdily účinnost kombinovaného užívání přípravků Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg. Pokles hladiny IgE jako základního sledovaného parametru byl v mnoha případech potvrzen. Vzhledem ke skutečnosti, že se v datech při měření IgE objevily dvě různé škály hodnot, první v rozmezí 148 – 430 IU/ml a druhé mezi 750 – 1700 IU/ml, byl průběh IgE zhodnocen z počátku na obou škálách IgE společně, a podrobněji na základě velikosti směrodatné odchylky pouze v první škále hodnot. Jednalo se tak o snížení počtu pacientů o 5, kteří měli hodnotu IgE nad 750 IU/ml na vstupu a samozřejmě ve stejné škále i po 6 měsících. V celkovém souboru došlo k poklesu hladiny IgE za šest měsíců o 24,6 IU/ml v experimentální skupině (ze 178,4 IU/ml při vstupu u 44 pacientů na 153,8 IU/ml po 6 měsících u 42 pacientů), v kontrolní skupině užívající placebo to bylo o 63,3 IU/ml (ze 232,7 IU/ml u 43 pacientů na 169,4 IU/ml u 40 pacientů). Na tomto příkladu je patrné, jakým způsobem mohou být data ovlivněna v případě, že v kontrolní skupině neukončil studii jeden pacient, který měl na vstupu hladinu IgE 1063 IU/ml a po šesti měsících nebyl hodnocen.

Nejpřesnější výsledky lze získat pouze párovým hodnocením, tedy u pacientů, kteří měli hodnoty jak na vstupu, tak i po 6 měsících. Podíváme-li se na skupinu těchto pacientů a to v pouze v první škále hodnot IgE lze konstatovat, že pokles hladiny IgE byl výraznější v experimentální skupině v mnoha charakteristikách hodnocení ve srovnání s kontrolní skupinou. V experimentální skupině klesla hladina u 39 pacientů o 22,2 IU/ml, zatímco v kontrolní skupině u 38 pacientů pouze o 18,6 IU/ml. Tento rozdíl v poklesu IgE činí nezanedbatelných 16,2 %. Ještě výraznější, více jak pětinasobný rozdíl v poklesu hladiny IgE (o 79,2 %) ve prospěch experimentální skupiny byl zaznamenán ve skupině chlapců, kde v experimentální skupině hladina poklesla o 22,2 IU/ml u 25 pacientů, zatímco v kontrolní skupině u 20 chlapců pouze o 4,4 IU/ml. U dívek se tento trend nepotvrdil. Při rozdělení souboru pacientů na věkové kategorie byl taktéž zaznamenán vyšší pokles hladiny IgE v experimentální skupině ve věku 9-13 let u 31 pacientů o 24,9 IU/ml ve srovnání s 32 pacienty v kontrolní skupině, kde pokles činil 19,9 IU/ml (rozdíl v poklesu 28,1 %).

Nárůst objemu plic v průběhu studie odpovídal spíše fyziologickému vývoji dětských pacientů než účinkům sledovaných přípravků. Byly zde však také zachyceny jisté trendy při porovnání pacientů v experimentální skupině s pacienty ve skupině kontrolní. Při párovém srovnání došlo za šest měsíců k téměř dvojnásobnému nárůstu objemu plic (48 %) v experimentální skupině o 0,25 l (ze 3,47 l při vstupu na 3,72 l u 37 pacientů) ve srovnání s kontrolní skupinou užívající placebo, kde to bylo pouze o 0,13 l (z 3,16 l na 3,29 l u 40 pacientů). Podobný trend byl zaznamenán ve skupině chlapců. Zde se u 24 chlapců v experimentální skupině zvýšil objem plic o 0,22 l (ze 3,59 l při vstupu na 3,81 l), zatímco v kontrolní skupině u 20 chlapců se objem plic zvýšil pouze o 0,12 l (ze 2,87 l na 2,95 l). To znamená rozdíl ve zvětšení objemu plic 45,5% ve prospěch experimentální skupiny. Ve skupině dívek došlo v experimentální skupině ke zvětšení objemu plic o 0,11 l (ze 3,43 l na 3,54 l), stejně tak i v kontrolní skupině o 0,11 l (ze 3,53 l na 3,64 l). Ve věkové kategorii 9-13 let bylo zaznamenáno více jak dvojnásobné zvýšení objemu plic (55,6 %) v experimentální skupině o 0,18 l ve srovnání s kontrolní skupinou (o 0,08 l).

Při párovém srovnání vitální kapacity plic došlo za šest měsíců v experimentální skupině k nárůstu vitální kapacity o 0,16 l (ze 3,06 l při vstupu na 3,22 l u 35 pacientů), v kontrolní skupině užívající placebo to bylo pouze o 0,05 l (ze 2,74 l na 2,79 l u 38 pacientů), což činí v rozdílu nárůstu vitální kapacity 68,8 % ve prospěch experimentální skupiny. Podobný trend byl zaznamenán ve skupině chlapců. Zde se u 23 chlapců v experimentální skupině zvýšila vitální kapacita plic o 0,19 l (ze 3,25 l při vstupu na 3,44 l), zatímco v kontrolní skupině se u 22 chlapců zvýšila pouze o 0,04 l (ze 2,75 l na 2,79 l). Tento rozdíl ve zvětšení vitální kapacity plic činil 78,9% ve prospěch experimentální skupiny. Ve věkové kategorii 9-13 let bylo zaznamenáno zvýšení vitální

kapacity plic v experimentální skupině o 0,15 l a v kontrolní skupině o 0,07 l, což znamená o 53,3 % zvětšení vitální kapacity plic v experimentální skupině.

Jenověřinová vitální kapacita plic FEV1 již tak výrazné rozdíly při srovnání pacientů v experimentální skupině s kontrolou neprokázala. U 41 pacientů v experimentální skupině došlo k nárůstu FEV1 o 0,13 l (ze 2,92 l při vstupu na 3,05 l po 6 měsících), v kontrolní skupině u 42 pacientů užívajících placebo to bylo o 0,09 l (ze 2,71 l na 2,80 l), což činí v rozdílu nárůstu FEV1 23,1 % ve prospěch experimentální skupiny. Rozdíl byl také zaznamenán ve skupině chlapců, kde rozdíl ve zvýšení FEV1 činil 25,0% ve prospěch experimentální skupiny. U dívek ani v hodnocených věkových kategoriích rozdíly zaznamenané nebyly.

V případě vizuální analogové stupnice se jedná o ryze subjektivní hodnocení pacientem či jejich rodiči. Nelze tedy analyzovaným hodnotám připisovat signifikantní hodnocení. Je také patrné, že v průběhu studie docházelo ke snížení počtu astmatických záchvatů a alergických obtíží, ale rozdíl mezi experimentální a kontrolní skupinou nebyl zaznamenán.

Jednalo se o pilotní klinickou studii s primární hypotézou, že podáváním přípravků Joalis dojde ke snížení IgE protilátek, zlepšení vitální kapacity plic a objemu plic. Studie nebyla pro pokles hladiny IgE designována, sloužila k průkazu poklesu hladiny u plánovaných 100 pacientů. Celkem bylo nakonec nakonec zařazeno pouze 92 pacientů, data 91 pacientů byla použita pro finální analýzu celkového souboru, neboť jeden zařazený pacient byl mladší než 9 let, což neodpovídalo vstupní kritérii do studie. Důvodem nezařazení 8 pacientů byla expirace přípravků Joalis, které již nemohly být novým pacientům v centrech předávány. V případě párového hodnocení byla pro sledování snížení hladiny IgE použita data 82 pacientů, u kterých bylo IgE měřeno jak na počátku, tak i po 6 měsících. I když ani v jednom případě nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v poklesu hladiny mezi kontrolními a experimentálními skupinami lze konstatovat, že u experimentální skupiny hladina IgE klesala ve srovnání s kontrolní skupinou ve všech případech výrazněji (o 16,2 % až 79,2 % byl rozdíl v hladině IgE) a byl tak potvrzen trend účinnosti kombinovaného užívání přípravků Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg oproti placebo. Podobné trendy byly zachyceny i při sledování nárůstu objemu plic, kde se objem plic zvětšoval v experimentální skupině pacientů dvakrát více (45,5 %-55,6 %) než ve skupině pacientů užívajících placebo. Více jak dvojnásobně (53,3 %-78,9 %) narostla vitální kapacita plic u pacientů v zařazených v experimentální skupině a přibližně o čtvrtinu (23,1 %-25,0 %) narostla jednověřinová vitální kapacita plic FEV1 v této skupině ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

12. Závěr

V této studii byla vyhodnocena data celkem 91 pacientů užívajících přípravky Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg. Cílem studie bylo ověřit účinnost a bezpečnost léčby v podmínkách běžné klinické praxe.

Účinnost přípravků Joalis Bambi byla potvrzena v experimentální skupině pacientů ve všech sledovaných parametrech ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo. U parametrů hodnocených lékařem se jednalo o pokles hladiny IgE, nárůst hodnot při spirometrickém vyšetření objemu plic, nárůst vitální kapacity plic při spirometrickém vyšetření i jenověřinová vitální kapacita plic FEV1. V průběhu studie klesal také počet astmatických záchvatů a počet dnů s alergickými problémy zaznamenávaných denně pacienty. Stejně tak i na vizuální analogové stupnici zaznamenali pacienti ve studii během užívání přípravků Joalis Bambi zlepšení jejich stavu.

Výsledky této pilotní studie poukázaly na jednoznačný trend, že pokles hladiny IgE a nárůst hodnot při spirometrickém vyšetření plic u experimentální skupiny pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou byl zřetelnější a pohyboval se mezi 16-79%.

Analýza bezpečnosti neprokázala žádnou nežádoucí příhodu ani nežádoucí účinek, ani podezření na ně. Během užívání přípravků Joalis Bambi Bronchi a Joalis Bambi Analerg se u žádného pacienta nežádoucí příhoda ani nežádoucí účinek neobjevil.

Příloha 1. Záznamový list projektu, VAS, kartička pacienta projektu

Vzor záznamového listu, VAS a kartičky pacienta je součástí Trial Master File.

Příloha 2. Randomizační kód po odslepení, seznam zařazených pacientů

Podepsaný odslepený randomizační kód a seznam zařazených pacientů je součástí Trial Master File.