

UVEREJNENÉ: 28.2.2013

LEKÁRSKE LISTY

Alergológia a ATB liečba

Problém atopickej dermatitídy

Autori: MUDr. Vladimíra Flimerová, prof. MUDr. Jagienka Jautová, PhD., Klinika dermatovenerológie UPJŠ LF a UNLP, Košice

Atopická dermatitída (atopický ekzém, prurigo Besnier, neurodermatitis disseminata, endogénny, konfiguračný, flexurárny ekzém) je multifaktoriálne, svrbíace, relabujúce zápalové ochorenie kože s výrazným dopadom na kvalitu života.

Má typický vývoj klinického obrazu od detstva až do dospelosti. Je súčasťou tzv. atopického komplexu, kde patria okrem atopickej dermatitídy aj senná nádcha a bronchiálna astma.

Epidemiológia

Atopická dermatitída zaujíma osobitú postavenie v skupine zápalových dermatóz. Ide o pomerne časté ochorenie, ktorého výskyt má progresívny trend. Najviac sa to týka ekonomicky a industriálne vyspelých krajín. Nápadnú akceleráciu možno pozorovať aj v rozvojových krajinách, ktoré urýchľujú svoj hospodársky rast. Prevalencia v západných krajinách v detskom veku je 10 - 20 % a u dospelých 1 - 3 %. Výskyt sa zvýšil 2- až 3-násobne za posledných 30 rokov. V Škandinávii a Nemecku postihuje 7 - 15 % populácie. Od 2 mesiacov až do 1. roka sa vyskytuje u 60 % detí. U 30 % sa prvé prejavy objavia do 5. roku života a len v 10 % sa atopická dermatitída prejaví medzi 6. až 20. rokom. Častejšie postihuje mužov ako ženy.

Etiológia a patogenéza

Ide o ochorenie s genetickou predispozíciou typu multifaktoriálnej dedičnosti. Asi dve tretiny chorých majú pozitívnu rodinnú anamnézu. Spôsob dedičnosti atopických chorôb je komplexný a nepodlieha klasickým Mendelovým zákonom. Klinický obraz je výsledkom interakcie hereditárneho tlaku a vplyvu prostredia. Nededí sa určité atopické ochorenie, ale dispozícia na atopické reakcie rôznych systémov. Pri vyvolaní atopických ochorení v respiračnom systéme alebo v črevách majú úlohu nielen faktory prostredia, potravinové alergény, ale aj individuálne faktory, medzi ktoré patrí stres alebo psychovegetatívne a psychosomatické poruchy. Na priebehu atopického ekzému sa môžu podieľať alergie na inhalačné alergény (vzdušné alergény, roztoče, sršť zvierat, perie, peľ), ale aj mikrobiálne faktory, najmä exotoxíny *Staphylococcus aureus* stimulujú aktiváciu T-lymfocytov a makrofágov. Ďalej sú to autoalergény (v sére pacientov s atopickou dermatitídou je zvýšená produkcia IgE protilátok). U týchto pacientov sa môže vyskytnúť častejšie ako všeobecne v populácii aj nežiaduca reakcia na potraviny, predovšetkým potravinová alergia a potravinová intolerancia. Potravinová alergia je reakcia sprostredkovaná imunitným mechanizmom. Potravinová intolerancia je vyvolaná neimunitným mechanizmom. Ide o nežiaduce reakcie na potraviny, ktoré majú príčiny enzýmové a

farmakologické. Patria sem aj deficity črevných enzýmov. Prevalencia potravinovej intolerancie je takmer totožná s prevalenciou potravinovej alergie (okolo 3 - 4 %). Vzťah atopickej dermatitídy a potravinovej alergie je zložitý. Uplatňujú sa tu všetky typy imunopatologických reakcií - od včasnej až po neskorú, s latenciou po expozícii alergénom často presahujúcou 24 hodín. U dospelých pacientov sa na exacerbácii ochorenia podieľajú skôr inhalačné alergény než potravinové. Rozvoj v molekulárnej biológii a genetike priniesol prekvapivé objavy, ktoré otriasli doterajšími etiopatogenetickými koncepciami o obraze atopickej dermatitídy. Z hlavných objavov to sú zmenený profil spektra ceramidov, abnormálne vysoká koncentrácia kožných proteáz a mutácia génu pre filagrin. Ide o poruchu kožnej bariéry a s tým spojenú poruchu signalizácie, teda nealergické javy. Záujem sa sústreďuje na gén filagrinu. Tento gén kóduje proteín profilagrín, ktorý je jednou z hlavných súčastí keratohyalínových granúl v horných vrstvách epidermis. V procese terminálnej diferenciácie je profilagrín proteolyticky spracovávaný do 10 - 12 filagrínových peptidov, ktoré svojím usporiadaním vytvárajú keratínový cytoskelet a prispievajú k vzniku šupín. Filagrín je teda esenciálny komponent v procese vedúcom k formovaniu funkčnej kožnej bariéry. Ako prví asociáciu týchto alel s atopickým ekzémom opísali Smith a spol. (2006). Filagrín hrá kľúčovú úlohu pri udržiavaní ochranej funkcie pokožky. Mutácie tohto génu vedú k atopickej dermatitíde a prenikaniu environmentálnych patogénov. Koža atopikov má navyše výrazne znížené defenzíny (prirodzené antimikrobiálne peptidy), v kombinácii s poruchou kožnej bariéry sa vysvetľuje vyššia náchylnosť k bakteriálnej kolonizácii a vírusovým infekciám. Porušená bariéra je tiež bránou k senzibilizácii a umožňuje tzv. atopický pochod.

Rozlišujeme najmenej dve formy atopickej dermatitídy: tzv. extrinsická (alergická), spojená s IgE sprostredkovanou senzibilizáciou (70 - 80 % pacientov) a intristická (nealergická), bez IgE sprostredkovanej senzibilizácie (20 - 30 % pacientov). Obe formy sú spojené s eozinofiliou. Pri alergickej forme sa produkujú pamäťové T-lymfocyty, ktoré exprimujú receptor pre usídlenie v koži - CLA. Zvýšené sú hladiny Th2 cytokínov (IL-4, IL-13 a IL-5), CLA + T-lymfocyty produkujú abnormálne nízke hladiny IFN-gama. Nealergická forma je spojená s nižšou produkciou IL-4 a IL-13 ako býva pri alergickej forme. Akútna zápalová reakcia je spojená so zvýšeným počtom Th2 lymfocytov, ktoré cirkulujú v periférnej krvi a sú príčinou zvýšenej hladiny IgE a zvýšeného počtu eozinofilov v sére. Poškodenie kože alergénmi okolitého prostredia, škrabaním, alebo mikrobiálnymi toxínmi aktivuje keratinocyty k uvoľneniu prozápalových cytokínov a chemokínov, ktoré indukujú expresiu adhézných molekúl na endoteli ciev a uľahčujú extravazáciu zápalových buniek do kože. Chronické lézie sú infiltrované zápalovými dendritickými epidermálnymi bunkami, makrofágmi a eozinofilmi. Tieto bunky produkujú IL-12, ktorý vedie k prešmyknutiu imunitnej reakcie do prostredia s obsahom cytokínov produkovaných Th-1 lymfocytmi so zvýšenou expresiou IFN-gama. V patogenéze atopickej dermatitídy sa prejavuje aj neurogénny zápal. K neurohumorálnym odchýlkam patrí predovšetkým nižší prah pre pruritus a paradoxná výbledová reakcia. Príčinou atopického ekzému je zložitá súhra početných rodinných, imunologických, biochemických, vaskulárnych, psychických a klimatických mechanizmov.

Histopatológia

Principiálne možno atopický ekzém zaradiť do skupiny spongiotických (spongioformných) dermatitíd. Akútne prejavy majú vzhľad kontaktného alergického ekzému so spongiózou a intraepidermálnymi pľuzgiermi. V chronickom štádiu prevažuje nepravidelná akantóza s hyper- a parakeratózou.

Klinický obraz a diagnostika

Neexistuje známy biologický marker, laboratórny test ani histopatologický obraz špecifický pre atopický ekzém, ktorý by slúžil ako diagnostický štandard. Diagnózu možno stanoviť len na základe príznakov. Takýto prístup pripomína skôr diagnostiku syndrómu než samostatnej choroby. Pri typickej forme ochorenia to nie je problémom, avšak môžu sa stať prekážkou správnej diagnózy hraničné formy ochorenia, atypický priebehu, necharakteristické prejavy a príznaky či rôzne modifikujúce faktory a komorbidity. V roku 1980 Hanifin a Rajka vytvorili sústavu na stanovenie diagnózy atopickej dermatitídy, s potrebnou prítomnosťou aspoň 3 zo 4 hlavných kritérií a 3 z 24 vedľajších kritérií. Medzi hlavné kritériá patria: pruritus; typická morfa v typickej lokalizácii; chronický, alebo chronicky recidivujúci zápal kože; atopická osobná alebo rodinná anamnéza. Za typickú morfu a lokalizáciu sa považuje lichenifikovaná, zhrubnutá koža flexorov u dospelých a postihnutie tváre a kože extenzorov u detí. Akútne zápalové prejavy sú erytém, vezikulácia/papulácie a následné olupovanie. Chronický priebeh sa definuje ako lekárom diagnostikovaná dermatitída trvajúca aspoň 6 týždňov alebo rekurentná dermatitída v trvaní aspoň 3 mesiace počas uplynulých 6 mesiacov. Pre chronicitu svedčí aj používanie lokálnych kortikosteroidov aspoň jeden deň v týždni. Výskyt astmy, alergickej nádchy, rinokonjunktivitídy alebo atopického ekzému svedčí o pozitívnej rodinnej alebo osobnej anamnéze. Medzi minor kritériá patria: včasný začiatok ochorenia; pozitívne kožné testy (typ I); zvýšené IgE v sére; biely dermatografizmus; xeróza; ichtyosis vulgaris; hyperlinearita palmarum; pityriasis alba; perifolikulárna akcentácia;

folikulárne keratózy; cheilitis; erytém; kožné záhyby na prednej strane krku;

Dennie-Morganiho ryha; halonované oči; recidivujúca konjunktivitída; keratokonus; predná subkapsulárna katarakta;

zosilnenie pruritu pri potení; neznášanlivosť vlnených odevov a tukových rozpúšťadiel; neznášanlivosť potravín; exogénne faktory; ekzém mamily; náchylnosť ku kožným infekciám. Výber a zatriedenie kritérií má čisto empirický charakter. Celý systém dosiaľ nebol validizovaný.

Začiatkom 90. rokov boli vypracované tzv. Williamsove kritériá, ktorých ambíciou bolo vytvoriť minimálny zoznam spoľahlivých diskriminátorov atopickej dermatitídy. Stanovenie diagnózy atopickej dermatitídy vyžadovalo, aby dieťa malo svrbiace kožné ochorenie počas 12 mesiacov a aspoň 3 pozitívne znaky z nasledujúcich: začiatok pred druhým rokom života; údaj o postihnutí flexúr; údaj o celkovo suchej koži; pozitívna osobná atopická anamnéza; viditeľný zápal kože vo flexúrach. Williamsove kritériá nepripúšťajú diagnózu atopickej dermatitídy bez pruritu. Dôležitý diagnostický význam má aj suchá koža ako prejav poruchy bariérovej funkcie, ktorú možno vnímať ako primárny chorobný defekt. Erytémy bývajú symetrické, veľkoplošné, s výrazným sklonom ku konfluencii a centrifugálnemu rozširovaniu. Začínajúci ekzém nemá ostré hranice, ale s predlžujúcim sa trvaním choroby sa hranice zvýraznia. Na červených makulách sa tvoria papuly, ktoré bývajú skôr plochšie, neostro ohraničené a plynulo prechádzajú do ložiskovej infiltrácie.

Atopická dermatitída sa vyskytuje v troch rozdielnych formách, ktoré sa líšia lokalizáciou, vekom a z hľadiskom kožných prejavov. Jednotlivé vývojové obdobia môžu na seba buď plynulo nadväzovať alebo niektoré z nich môžu chýbať. Priebeh ochorenia môže byť u každého jednotlivca iný. U niekoho sa môže prejavovať až v dospelosti.

Dojčenecká forma je najčastejšia, začína medzi 2. a 6. mesiacom po narodení. Fluktuácia prejavov je pravidlom. Vzplanutia sú náhle a rozvíjajú sa rýchlejšie ako u starších pacientov. V infantilnej fáze sa pozorovala mierna prevaha chlapcov. Druh, lokalizácia a intenzita vývoja eflorescencií má svoju dynamiku. Prvé prejavy sa objavujú na lícach a čele, s postupným šírením na celú hlavu, telo, ruky a nohy. Koža je najskôr červená, na povrchu s výsevom drobných papúl a vezikul. Dochádza k mokvaniu a povrch sa pokrýva šupinkami. Tento obraz sa nazýva crusta lactanea. Erytém na tvári býva nápadný a môže tvoriť dojem kukly. Len zriedkavo sa vyskytnú prejavy v plienkovej oblasti. Výsevy sú sprevádzané úporným svrbením. Deti sa musia škrabať, sú nepokojné a zle spia. Koža začne viac svrbieť popoludní a večer, keď sa dieťa unaví a oslabia sa rozptyľujúce podnety z okolia. Najmenšie deti nemajú vyvinutú manuálnu koordináciu a nedokážu sa poškrabať, skôr sa pozoruje šuchanie telička o podložku. Od 3. mesiaca veku sa objavuje škrabanie ručičkami. Výsledkom škrabania sú nové prejavy dermatitídy, exkoriácie a inokulácia infekcie. Vyskytuje sa vysoká tendencia k sekundárnym bakteriálnym infekciám, nezriedka majú deti aj lymfadenopatiu. V tejto forme môžu prejavy trvať aj niekoľko mesiacov až 2 roky. Ekzém sa asi u 50 % pacientov môže počas 2. roku úplne vyhojiť alebo môže prejsť do ďalšej vývojovej fázy.

Detská forma spadá do predškolského a školského obdobia veku dieťaťa. Prejavy sa z tváre presúvajú do kubitálnych a popliteálnych jám, na krk, zápästia a dorzá rúk. Ku koncu 2. roka života prejavy na lícach ustupujú, ale zvýraznia sa na krku a šiji. Dramatické sú aj zmeny prevažujúceho typu eflorescencií. S pokračujúcim trvaním choroby, perzistenciou zápalu sprevádzaného svrbením, neprestajným škrabaním a šuchaním dochádza k remodelácii tkaniva, koža zhrubne a zvýrazní sa kožný reliéf. Koža už nemokvá, je hrubá, lichenifikovaná, s exkoriáciami, pretože silný pruritus trvá i v tomto období. Koža tváre býva v porovnaní s kožou ostatného tela bledá. Nechty na rukách sú následkom škrabania vyhladené a lesklé. Rozhodujúci obrat môže nastať v 2. až 7. roku života alebo v puberte. Atopická dermatitída môže prejsť do trvalej remisie u školákov pred pubertou. Ak sa tak dovedy nestane, remisia je málo pravdepodobná.

Dospelá forma sa môže vyskytovať ako prvý prejav ochorenia. Pri prvých prejavoch atopickej dermatitídy v dospelom veku možno predpokladať, že v ranom detstve prebehla frustrná forma. Ľahká forma dermatitídy sa u malých detí neprejaví, pretože vlhká, teplá klíma kompenzuje bariérovú insuficienciu kože. Ochorenie sa klinicky prejavuje až účinkom iritačných faktorov alebo suchej klímy pracovného prostredia. Zvyčajne však predchádza tomuto obdobiu dojčenecká, detská forma alebo astma. Postihnuté sú rovnaké miesta ako pri forme detskej, koža viac svrbí, je veľmi hrubá. Pri výraznom postihnutí kože hlavy môže nastať difúzne vypadávanie vlasov. Na tvári vzniká niekedy veľmi rýchlo zápalový erytém s následnou infiltráciou, bez lichenifikácie. Pozoruhodný je sivožltkastý kolorit kože, ktorý dodáva pacientom starší a aj melancholický výraz. Vlasy sú suché, bez lesku, u mužov vrastajú viac do čela. U jedincov oboch pohlaví sú vlasy niekedy na oboch stranách čela preriedené a nadobúdajú charakter alopecia temporalis triangularis. Na trupe sa vyskytuje spravidla niekoľko plošných zápalovo infiltrovaných ložísk. V oblasti kĺbov a šije sa nachádza zápalová lichenifikácia. Tieto zmeny neostro prechádzajú do normálnej kože. Typické sú aj erózie a exkoriácie s hemoragickými krustami. K zhoršovaniu vedú najčastejšie psychické stresy. Atopická dermatitída môže po puberte významne oslabiť svoju intenzitu pri postupnom „sťahovaní“ prejavov do lokotypických miest, ktorými sa okrem flexúr stávajú ruky a tvár. Prejavy vo flexúrach sa pozorovali u 90 % dospelých pacientov a sú dobrým diagnostickým znakom. Eczema manuum sa pozoruje len u 10 - 20 % detí s atopickou dermatitídou, pričom extenzorová plocha býva postihnutá oveľa častejšie ako palmárna plocha alebo prsty. Sú správy o tom že až 60 % dospelých pacientov má prejavy na rukách.

Pruritus je veľmi dominantný príznak. Pacientom prekáža viac než samotná dermatitída. Udáva sa, že je horší ako chronická bolesť. Čím viac sa pacienti škrabú, tým výraznejší pruritus pociťujú. Ide o tzv. bludný kruh. Maximum býva obvykle navečer a v noci. U pacientov vedie k emocionálnej labilitě, depresiám, úzkosti a nespavosti.

Komplikácie

Komplikácie predstavujú sekundárne infekcie (bakteriálne, vírusové či mykotické), pravdepodobne preto, že pri atopickej dermatitíde keratinocyty netvorí dostatok antimikrobiálnych peptidov, tzv. defenzínov. Pri infekciách má význam porucha leukocytov a lymfocytov, ale aj skutočnosť, že kožné prejavy sa u pacientov po liečbe glukokortikoidnými externami trvajúcej mesiace či roky stávajú na infekcie citlivejšími. Bakteriálne sekundárne infekcie sa prejavujú spravidla impetiginizáciou ložísk podmienenou *Staphylococcus aureus*. Typickým nálezom sú žlté krusty charakteru impetiga s nepríjemným zápachom, ktoré spolu s bolestivým opuchom lymfatických uzlín podporujú diagnózu. Vírusové sekundárne infekcie podporuje porušená bariérová funkcia kože. U atopických pacientov je citlivá na vírusy, predovšetkým herpes simplex (eczema herpeticatum). Asi 97 % pacientov s diseminovanou infekciou kože vírusom herpes simplex HSV 1 a HSV 2 má atopickú dermatitídu. Ochorenie sa vyvíja akútne s horúčkou a celkovými prejavmi. Na koži sa nachádza náhle masívny a hustý výsev drobných monomorfných kopulovitých papulovezikúl, spočiatku charakteristicky zoskupených do herpetiformne usporiadaných skupín. Okolo spodiny býva červený dvorec zápalu a vpáčenie vezikúl na vrchole. Ochorenie je nadmieru bolestivé. Predilekčnou lokalizáciou je tvár, krk, ramená, ale primárne ohnisko sa môže nachádzať kdekoľvek na tele. Impetiginizácia je pomerne častá a klinicky závažná. Takmer vždy bývajú prítomné aj extrakutánne prejavy vo forme bolestivej lymfadenitídy, konjunktivitídy a horúčky. Medzi komplikácie ochorenia patrí aseptická meningoencefalitída a herpetická keratitída. Eczema herpeticatum treba považovať za vážne ochorenie s potenciálom ohroziť život pacienta.

Diferenciálna diagnóza

V dojčenskom veku treba myslieť na seboroickú dermatitídu vyskytujúcu sa prevažne v intertriginóznej oblasti, alergické kontaktné dermatitídy, scabies, pyodermie. Pri lokalizovaných formách u dospelých treba odlišiť lichen simplex chronicus, numulárny mikrobiálny ekzém, chronický lichenifikovaný kontaktný ekzém, ale aj nealergické ochorenia, napr. ichtyosis vulgaris, ktoré sú zväčša prejavom atopie. V poslednom čase je známy celý rad ochorení látkovej výmeny a imunopatií s kožnými prejavmi, ktoré pripomínajú atopický ekzém - gluténsenzitívna enteropatia, kongenitálna ektodermálna dysplázia anhidrotického typu, celiakia alebo WiskottowAldrichov syndróm.

Prognóza a prevencia

Pri dodržiavaní základných zásad prevencie je prognóza dobrá. S pribúdajúcim vekom výskyt atopickej dermatitídy v populácii klesá. Pre jednotlivca je však individuálna. Udáva sa, že až 30 % prípadov atopickej dermatitídy perzistuje do dospelosti, z toho ťažká forma v okolo 6 %. Prevalencia u dospeljej populácie je 3 - 5 %. Medzi nepriaznivé faktory radíme pozitívnu rodinnú anamnézu, včasný vznik v dojčenskom veku, ťažší priebeh atopickej dermatitídy v detstve a prítomnosť respiračnej atopie, z laboratórnych hodnôt vysoké IgE v pupečníkovej krvi a nulovú alelu génu pre filagrin. Cieľom prevencie je predísť vzniku choroby. Musíme predísť poruche epidermálnej bariéry, teda dôležitá je starostlivosť o suchú kožu, tzv. korneoterapia.

Možnosti liečby

Terapia závisí od klinického stavu a veku pacienta. Je dôležitá najmä každodenná starostlivosť o kožu, premasťovanie indiferentnými základmi a olejovými kúpeľmi. Pri hygiene kože sa vyhýbať používaniu alkalických mydiel, namiesto nich použiť nealkalické prostriedky. Dôležité je následné premasťovanie očistenej kože. Lieky, ktoré to umožňujú, nazývame emolenciá. Pojem z latinského e-molle znamená robiť mäkkším. Ideálne emolencium priaznivo ovplyvňuje celý diferenciačný proces keratinocytov. Prirodzený zvlhčujúci faktor je uložený vo vnútri korneocytov, pôsobí ako fyziologicky účinné humantans. Súčasťou faktora sú aminokyseliny, pyrrolidónkarboxylát, laktát, urea a zmes monovalentných a divalentných katiónov. Masťový základ nie je ideálnym externom pre ošetrovanie atopika. Masti obsahujú vysoký podiel nevstrebateľných triglyceridov, ktoré vytvárajú na povrchu kože inertnú okluzívnu membránu. Okluzívny efekt sa vytvorí pri aplikácii vazelíny, vosku, lanolínu a olejov. Galenickým štandardom na liečbu atopickej dermatitídy sú dvojfázové krémové základy. V akútnej zápalovej fáze sa krátkodobo osvedčili i halogenované kortikosteroidné externá. Ak sa kortikoidné externá používajú na väčšie plochy kože a dlhší čas, treba počítať s lokálnymi vedľajšími účinkami. Pri silnejších exsudatívnych prejavoch sa využíva vlhká obkladová terapia. Pokrokom sú externá obsahujúce inhibítory kalcineurínu, pimekrolimus a takrolimus. Ovplyvňujú kľúčové imunopatogenetické mechanizmy atopie, inhibujú aktiváciu T-lymfocytov a produkciu zápalových buniek. Klinické skúšania poskytli významné dôkazy o účinnosti a bezpečnosti krátkodobej aj dlhodobej liečby. Takrolimus sa používa na krátkodobú symptomatickú a dlhodobú intermitentnú liečbu akútnej exacerbácie. Napriek veľmi sa rozširujúcim poznatkom o etiopatogenéze ochorenia v oblasti celkovej terapie nedochádza k výrazným zmenám. Antihistaminiká vo všeobecnosti nemajú taký efekt, ako by sme očakávali. Ak ich podávame, tak skôr klasické, so sedatívnym účinkom, teda skôr na noc. Dojčatám a deťom sa aplikuje antihistamínový sirup. Pri rozsiahlych prejavoch sa podávajú aj systémovo kortikosteroidy. Na základe odporúčania európskych aj amerických dermatologických spoločností zostáva v rámci imunosupresívnej terapie na poprednom mieste cyklosporín A. V literatúre sa objavujú aj štúdie s využitím biologickej liečby, ale sú prevažne nekontrolované. V liečbe chronickej atopickej dermatitídy sa môže využiť aj fototerapia. V prípadoch generalizovanej atopickej dermatitídy sa využíva ožarovanie celého tela UVA, kombinácia UVA a UVB alebo UVB (311 nm). Význam nadobúdajú aj probiotiká meniace črevnú mikroflóru a stimulujúce imunitný systém. V neposlednom rade zohráva úlohu aj psychoterapia. Atopická dermatitída je multifaktoriálne, chronické zápalové ochorenie. Ide o poruchu kožnej bariéry sprevádzanú výrazným pruritom, čo spolu s ostatnými prejavmi výrazne zasahuje a ovplyvňuje psychosociálnu kvalitu života pacienta.