

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

77

1

ÚNOR

2017

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 1

STUDIA

ÚNOR 2017
ROČNÍK 77

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
As. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 16 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

V. Koblížek, M. Svoboda, K. Hejduk: Chronická obstrukční plicní nemoc – co nového v roce 2017	3
R. Tkáčová: CHOCHP v svetle 2017 GOLD Report	6
J. Zatloukal: Komentář k nové strategii GOLD 2017	10
K. Neumannová: Vliv rehabilitační léčby na úroveň pohybových aktivit u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí	14
J. Zatloukal: Úloha zánětlivých buněk u chronické obstrukční plicní nemoci	19
P. Pobeha, A. Hajduková, P. Joppa, I. Paraničová, I. Trojová, Z. Kuklišová, Z. Štrbová, R. Tiško, R. Tkáčová: Liečba neinvazívnou ventiláciou u pacientov s overlap CHOCHP a OSA	24
M. Švarc, V. Koblížek, M. Blažek: Eozinofílie a možnosti predikcie odpovedi na inhalační kortikosteroidy (IKS) u chronické obstrukční plicní nemoci	32
P. Šafránek: Kongresy: ERS - Londýn 2016 a ATS – San Francisco 2016	37
M. Sova: Akutní stavy a krizový management pro pneumology	39
J. Homolka: Doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. – 85letý	40
Obsah 76. ročníku	41
Rejstřík 76. ročníku	43

Contents

V. Koblížek, M. Svoboda, K. Hejduk: Chronic obstructive pulmonary disease – what's new in the year 2017	3
R. Tkáčová: COPD in the light of the 2017 GOLD Report	6
J. Zatloukal: Comments on the new GOLD 2017 strategy	10
K. Neumannová: Effects of pulmonary rehabilitation therapy on the level of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease	14
J. Zatloukal: Role of inflammatory cells in chronic obstructive pulmonary disease	19
P. Pobeha, A. Hajduková, P. Joppa, I. Paraničová, I. Trojová, Z. Kuklišová, Z. Štrbová, R. Tiško, R. Tkáčová: Noninvasive ventilation in patients with COPD and OSA (overlap syndrome)	24
M. Švarc, V. Koblížek, M. Blažek: Eosinophilia and predicting response to inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease	32
P. Šafránek: Congresses: ERS – London 2016 and ATS – San Francisco 2016	37
M. Sova: Acute conditions and crisis management for pulmonologists	39
J. Homolka: Doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. – 85 th anniversary	40
Contents of Vol. 76	41
Index of Vol. 76	43

Chronická obstrukční plicní nemoc – co nového v roce 2017

V. Koblížek¹, M. Svoboda², K. Hejduk²

¹Plicní klinika, LF UK a FN Hradec Králové,

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita v Brně

Úvodníky mohou být nudně-povinnou první částí všech vydání. To si však čtenáři časopisu, který již 77. rok vychází pro poučení tisíců česko-slovenských plicních lékařů, nezaslouží. Proto nám dovoluňte vám jasně říci: „Vážené kolegyně a kolegové, několik pracovitých autorů se snažilo během ledna a února připravit články na téma chronické obstrukční plicní nemoci. Doufáme, že je shledáte hodnými vaší pozornosti.“ Jako „předkrm“ bychom vám rádi předložili krátké menu zajímavostí z této oblasti.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje značně heterogenní nozologickou jednotku. U části pacientů je CHOPN jasně dominující. U některých však může být spojena se současnou koexistencí dalších chorob. Kromě již zavedené překryvné jednotky CHOPN s astmatem („ACOS“) a současné přítomnosti CHOPN a bronchiektází („BCOS“) se zcela vážně objevují další dva nové pojmy. Prvním je překryv CHOPN se syndromem obstrukční spánkové apnoe („OCOS“) a druhým pak překryv CHOPN s plicní fibrózou („FCOS“). Pro každý z těchto typů CHOPN existují poněkud jiné léčebné přístupy [1,2]. Jihokorejští autoři popisují škodlivý dopad obezity současně se vyskytující s CHOPN – tento overlap (zatím) nemá speciální název [3]. Z toho vyplývá, že terapeutický přístup k CHOPN bude vždy třeba přizpůsobovat s ohledem na konkrétní klinický případ, tedy na kombinaci všech chorob postihujících nemocného člověka [1,2,3].

CHOPN subjekty jsou ve zvýšeném riziku vzniku několika typů neoplazií v porovnání se stejně starou non-CHOPN populací. Nejde jen o tumory plic. CHOPN subjekty více trápí maligní postižení prsů, jater, tlustého střeva, prostaty i dutiny ústní [4].

Hlavním etiologickým faktorem je stále kouření cigaret, nicméně vliv dalších inhalačních škodlivin není zanedbatelný, zejména s ohledem na jejich „schopnosti“ vyvolat akutní exacerbace (AE). Nová studie z metropolitní oblasti Tchaj-wanu prokázala důležitou roli PM_{2,5} a ozónu (O₃) na vyvolání AE vedoucí k přijetí starších osob (65 let) na pohotovost v období horkých dnů. V případě vlhkých dnů dominuje škodlivý efekt O₃ a SO₂ [5]. Do jisté míry

podobnému tématu se věnují italská kolegyně, monitorující stupeň plicní depozice drobných (< 1 μm) částic, produkovaných zejména automobilovou dopravou, u zdravých osob a pacientů s CHOPN žijících v centru Říma. Negativní vliv těchto drobných částic na vznik a progresi CHOPN byl zřejmě velmi podhodnocován [6].

Inhalační medikace je stále základem moderní farmakoterapie CHOPN. Neexistuje však žádný optimální inhalační systém. I nejnovější typy inhalátorů jsou spojeny s výraznými chybami při rutinním používání pacienty. Věk, kognitivní stav, smyslové schopnosti, manuální dovednost, síla a rovněž schopnost koordinovat respirační svaly a svaly horních končetin mohou zásadně ovlivnit výběr optimálního inhalátoru [7]. Nihilismus předchozích dekád týkající se možností příznivě léčebně modifikovat průběh onemocnění však není namístě. Recentní německá práce prokázala při dvouletém sledování více jak 3 tisíc nemocných (DACCORD study), že se akutní exacerbace v reálné, současnými farmaky léčené populaci vyhýbají většině nemocných, a navíc progresi symptomů v čase není nevyhnutelná ani u osob s AE epizodami [8].

Nová léčba CHOPN možná bude pocházet zcela odjinud, než bychom čekali. U nemocných s akutní exacerbací CHOPN zejména v přítomnosti hypoxemie a/nebo plicní hypertenze dochází k uvolňování kmenových buněk (tzv. very small embryonic-like stem cells, neboli VSELs) z kostní dřeně do periferní krve. Tyto buňky mají reálný potenciál reparovat poškození vaskulární a plicní tkáně [9]. Předchozí práce plně koresponduje s animálními studiemi, kdy transplantace mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeně (bone marrow mesenchymal stem cells – MSCs) zastavují rozvoj experimentálně, cigaretovým kouřem, vyvolaného plicního emfyzému u pokusných zvířat [10].

Rehabilitační péče přináší zcela zásadní profit pro všechny symptomatické pacienty s CHOPN. Německo-švýcarská skupina recentně prezentovala nový test určený k rychlému posouzení tolerance zátěže ve zdravotním zařízení. Jedná se o 1-minutový sit-to-stand test (STS test). STS dobře

koreluje s 6 MWT i s klinickým osudem nemocných s CHOPN. Minimální klinicky významný rozdíl je 3 sedy-postavení. Uvidíme, zda tato rychlá alternativa pomůže zavést hodnocení funkční cvičební kapacity do ordinací terénních pneumologů v západní Evropě [11].

Na závěr úvodníku nám dovoluňte vás informovat, že pro české kolegy plánujeme nejen další články o CHOPN, ale i několik výzkumných projektů. Prvním bude pilotní výzkum pátrající po nových případech nemocných s těžkým deficitem alfa 1 anti-trypsinu mezi CHOPN nemocnými (startující již v dubnu). Rovněž v dubnu se s vámi po celé republice elektronicky spojíme prostřednictvím webového semináře a budeme se vás ptát na vaše připomínky k fenotypům a novému GOLD (2017) dokumentu. Třetím bude rozsáhlý mezinárodní prospektivní projekt sledující reálné ambulantní pacienty ve více jak 10 státech střední a východní části našeho kontinentu. Kromě toho vás všechny zveme na druhou polovinu listopadu do Hradce Králové na II. konsenzuální interaktivní konferenci o CHOPN. Mějte se hezky a „zakousněte se“ do následujících, námi citovaných článků ...

LITERATURA

1. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med* 2017. [Epub ahead of print]
2. Desai M, Oppenheimer J, Tashkin DP. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: What we know and what we need to find out. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(3):241–245.
3. Park JH, Lee JK, Heo EY et al. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:757–763.
4. Ho CH, Chen YC, Wang JJ, Liao KM. Incidence and relative risk for developing cancer among patients with COPD: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2017; 7(3):e013195.
5. Ding PH, Wang GS, Guo YL et al. Urban air pollution and meteorological factors affect emergency department visits of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Environ Pollut* 2017. [Epub ahead of print]
6. Manigrasso M, Natale C, Vitali M et al. Pedestrians in Traffic Environments: Ultrafine Particle Respiratory Doses. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(3):288.
7. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A et al. Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices. *Respir Med* 2017; 124:6–14.
8. Kardos P, Vogelmeier C, Worth H et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: The DACCORD observational study. *Respir Med* 2017; 124:57–64.
9. Guerin CL, Blandinières A, Planquette B et al. Very Small Embryonic-like Stem Cells Are Mobilized in Human Peripheral Blood during Hypoxemic COPD Exacerbations and Pulmonary Hypertension. *Stem Cell Rev* 2017. [Epub ahead of print]
10. Liu HM, Ma LI, Wu JZ et al. MSCs relieve lung injury of COPD mice through promoting proliferation of endogenous lung stem cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2015; 35(6):828–833.
11. Crook S, Büsching G, Schultz K et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 49(3):pii 1601871.

CHOCHP v svetle 2017 GOLD Report

R. Tkáčová

Klinika pneumológie a fizeológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

V decembri 2016 bola uverejnená inovácia odporúčaní GOLD s názvom „The 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report“ [1]. Táto aktualizácia základného dokumentu GOLD je v súlade s najnovšími publikovanými vedeckými poznatkami týkajúcimi sa diagnostiky a liečby chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Inovované odporúčania zahŕňujú jednak revíziu definície CHOCHP, jednak pri-nášajú základný posun k personalizovanej liečbe, vrátane eskalácie a de-eskalácie farmakologickej liečby. Navyše 2017 GOLD Report formuluje inovované odporúčania k používaniu neinvazívnej ventilácie a kyslíkovej liečby, ako aj k volum-redukujúcim operáciám pľúc.

DEFINÍCIA CHOCHP

“CHOCHP je časté, preventabilné a liečiteľné ochorenie, ktoré je charakterizované pretrvávaním respiračných príznakov a limitáciou prietoku vzduchu v dýchacích cestách v dôsledku abnormalít dýchacích ciest a/alebo alveolov. Tieto abnormality sú obvykle navodené signifikantnou expozíciou škodlivým časticami alebo plynom.”

Revízia definície CHOCHP priniesla teda zdôraznenie významu respiračných symptómov so súčasným poukázaním na rôznorodosť interakcií medzi faktormi hostiteľa a prostredia.

HODNOTENIE ZÁVAŽNOSTI CHOCHP

Hodnotenie závažnosti CHOCHP bolo upravené tak, že sa oddelilo posúdenie spirometrického nálezu od posúdenia závažnosti symptómov a rizika exacerbácií. Komplexná klasifikácia pacienta je teda výsledne označená kombináciou číslice 1–4 (spirometrické hodnotenie závažnosti obštrukčnej ventiláčnej poruchy) a písmena A–D (hodnotenie závažnosti symptómov a rizika exacerbácií) (obr. 1).

ABCD KLASIFIKÁCIA CHOCHP

ABCD skupiny sú v súčasnosti definované výlučne na základe posúdenia symptómov a výskytu

exacerbácií, pričom postup pri posudzovaní symptómov a exacerbácií sa oproti predchádzajúcej verzii GOLD nezmenil. To znamená, že v skupine A sú málo symptomatickí pacienti s nízkym rizikom exacerbácií (mMRC 0–1, CAT < 10; 0–1 exacerbácií bez potreby hospitalizácie); v skupine B sú symptomatickí pacienti s nízkym rizikom exacerbácií (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10; 0–1 exacerbácií bez potreby hospitalizácie); v skupine C sú málo symptomatickí pacienti s vysokým rizikom exacerbácií (mMRC 0–1, CAT < 10; počet exacerbácií: ≥ 2 alebo ≥ 1 s potrebou hospitalizácie); v skupine D sú symptomatickí pacienti s vysokým rizikom exacerbácií (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10; počet exacerbácií: ≥ 2 alebo ≥ 1 s potrebou hospitalizácie).

MIESTO SPIROMETRIE V ODPORÚČANIACH GOLD 2017

Spirometrické vyšetrenie je nevyhnutné:

- a) k správne postaveniu diagnózy CHOCHP ($FEV_1/FVC < 0,7$),
- b) k zhodnoteniu závažnosti obštrukčnej ventiláčnej poruchy (GOLD 1–4), pričom posúdenie závažnosti poklesu FEV_1 umožňuje odhadnúť prognózu pacienta, avšak nemá vplyv na farmakologickú liečbu,
- c) k následným postupom v liečbe:
 - farmakoterapia vo vybraných situáciách (napr. diskrepancia medzi spirometrickým nálezom a mierou symptómov): nevyhnutné zväziť iné diagnózy ako príčinu vysokej miery symptómov pri relatívne zachovaných pľúcnych funkciách;
 - nefarmakologická liečba – intervenčné procedúry.

Opakované merania FEV_1 umožňujú tiež identifikovať pacientov s rýchlym poklesom pľúcnych funkcií a nepriaznivou prognózou.

STRATÉGIA LIEČBY STABILNEJ CHOCHP

Podľa odporúčaní GOLD 2017 je hlavným cieľom liečby so stabilnou CHOCHP zníženie symptómov a rizika exacerbácií (obr. 2).

Pacientom v skupine A je odporúčaná bronchodilatačná liečba v monoterapii (krátko alebo dlhodobo pôsobiaca); pokiaľ nedôjde k zlepšeniu, je možné použiť liek z alternatívnej skupiny bronchodilatačne pôsobiacich liekov. Po dosiahnutí priaznivého účinku je potrebné v liečbe ďalej pokračovať.

Pacientom v skupine B je odporúčané:

- v úvode liečby použitie jedného dlhodobo pôsobiaceho bronchodilatátora, pričom nie sú dôkazy pre výhodnosť ktorejkoľvek dostupnej molekuly oproti iným molekulám. U každého individuálneho pacienta sa má výber riadiť vnímaním efektívnosti daného lieku na zníženie symptómov;
- pokiaľ pretrváva dýchavica pri monoterapii, je nevyhnutné podávať duálnu bronchodilatačnú liečbu;
- u pacientov s ťažkým stupňom dýchavice je možné už v úvode liečby aplikovať LABA/LAMA;
- pokiaľ nedôjde k zmierneniu dýchavice pri LABA/LAMA, odporúčania GOLD 2017 navrhujú návrat k monoterapii bronchodilatátorom a vyšetrenie komorbidít, ktoré sa môžu podieľať na dýchavici.

Pacientom v skupine C je odporúčané:

- v úvode liečby použitie jedného dlhodobo pôsobiaceho bronchodilatátora, s preferenciou LAMA;
- v prípade pretrvávanía exacerbácií je možné pridať druhé dlhodobo pôsobiace bronchodilatans alebo liečiť kombináciou LABA/ICS. Z týchto dvoch variant uprednostňujú odporúčania GOLD 2017 liečbu s LABA/LAMA, pretože prídanie ICS môže u niektorých pacientov zvýšiť riziko pneumónie.

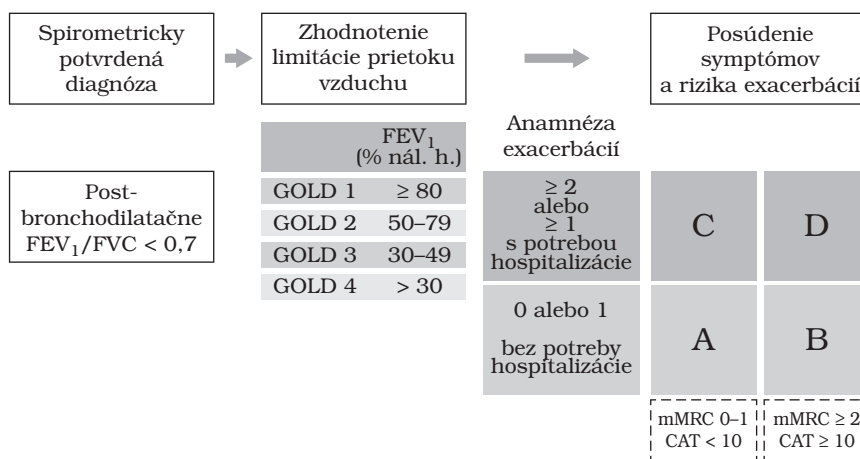
Pacientom v skupine D je odporúčané:

- v úvode liečby kombinácia LABA/LAMA. Hlavné dôvody pre toto odporúčanie sú nasledujúce:
 - a) kombinácia LABA/LAMA je superiórna oproti kombinácii LABA/ICS v prevencii exacerbácií a iných pacientmi uvádzaných výstupov v skupine D;
 - b) pacienti v skupine D majú vysoké riziko rozvoja pneumónie pri liečbe s ICS. Na druhej

strane je vhodná iníciaľna liečba s LABA/ICS u pacientov s vysokým počtom eozinofilov a u tých, ktorí majú overlap astma-CHOCHP;

- u pacientov, u ktorých pretrvávajú exacerbácie pri liečbe s LABA/LAMA, odporúča GOLD 217 dve možnosti ďalšieho postupu: 1) prídanie ICS, alebo 2) zmena liečby na LABA/ICS, hoci nie sú k dispozícii dôkazy o priaznivom účinku takejto zmeny na výskyt exacerbácií. Pokiaľ u pacientov s LABA/ICS pretrvávajú symptómy, je potrebné dať do liečby LAMA;
- u pacientov, u ktorých pretrvávajú exacerbácie pri liečbe s LABA/LAMA/ICS, odporúča GOLD 2017 nasledujúce tri možnosti: 1) pridať inhibítor PDE4 (u pacientov s $FEV_1 < 50\%$ náležitej hodnoty a chronickou bronchitídou); 2) pridať

Obrázok 1: Hodnotenie závažnosti CHOCHP

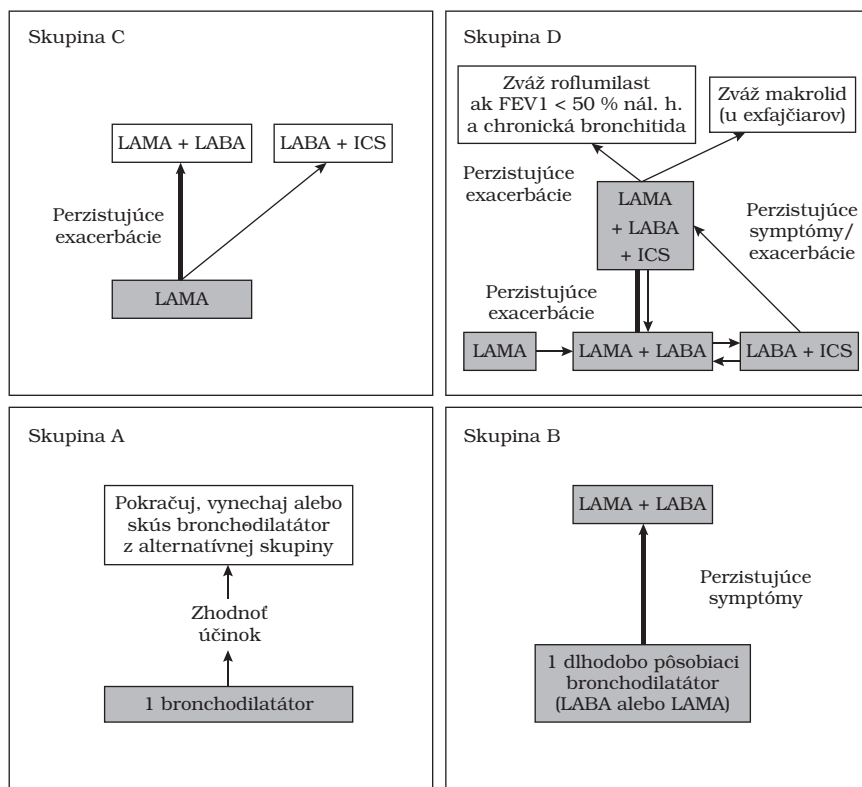


Tabuľka 1: Intervencie znižujúce výskyt exacerbácií CHOCHP

Bronchodilatačne pôsobiace farmaká	LABA LAMA LABA + LAMA
Kombinácie farmák s obsahom inhalačných kortikosteroidov	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Protizápalové nesteroidné farmaká	inhibítory PDE4 (roflumilast)
Protiinfekčné pôsobiace farmaká	vakcíny dlhodobo účinkujúce makrolidy
Mukoregulátory	N-acetylcysteín Carbocysteín
Iné	zanechanie fajčenia rehabilitácia Volum-redukujúce operácie pľúc

Skratky: LABA – dlhodobo účinkujúce beta2-agonisty (long-acting beta2 agonists), LAMA – dlhodobo účinkujúce anticholinergiká (long-acting muscarinic antagonists), ICS – inhalačné kortikosteroidy, PDE4 – fosfodiesteráza 4

Obrázok 2: Stratégia liečby stabilnej CHOCHP



Skratky: Identické ako v tab. 1.

makrolid (preferovaný je azithromycín, avšak pri výbere je nevyhnutné zväziť rezistenciu na antibiotiká); 3) vynechanie ICS. Pokiaľ liečba s ICS nepriniesla očakávaný účinok na zníženie exacerbácií, je vhodné vzhľadom na zvýšené riziko pneumónií prerušiť liečbu s ICS. V súčasnosti existujú dôkazy, že takýto postup nevedie k ohrozeniu pacienta.

INÁ FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

- pacienti s ťažkým hereditárnym deficitom alfa-1 antitrypsínu a emfyzémom sú kandidátmi na substitučnú liečbu s alfa-1 antitrypsínom;
- teofylín nie je odporúčaný; je ho však možno dlhodobo používať v prípadoch nedostupnosti inej bronchodilatačnej liečby;
- antitusíva nie sú odporúčané;
- farmaká určené na liečbu primárnej pľúcnej hypertenzie nie sú odporúčané u pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri CHOCHP;
- pacientom s veľmi ťažkou CHOCHP a závažnou dýchavicou možno podávať nízke dávky dlhodobo pôsobiacich opioidov buď v orálnej, alebo parenterálnej forme.

Nefarmakologická liečba zahŕňa odvykanie od fajčenia, fyzickú aktivitu, pľúcnu rehabilitáciu, vzdelávanie v self-manažmente pacientov, nutričnú

podporu, liečbu kyslíkom, ako aj intervenčné bronchoskopické a chirurgické postupy.

STRATÉGIA LIEČBY EXACERBÁCIÍ CHOCHP

- iníciaľna liečba: krátkodobo pôsobiace beta2 agonisty s/bez súčasného podávania krátkodobo pôsobiacich anticholinergík;
- systémové kortikosteroidy s dĺžkou podávania nie viac ako 5–7 dní; môžu zvýšiť FEV₁ a urýchliť zotavenie;
- antibiotiká, pokiaľ sú indikované, s dĺžkou podávania nie viac ako 5–7 dní; môžu urýchliť zotavenie, znížiť riziko relapsu a zlyhania liečby;
- metylxantíny nie sú odporúčané (zvýšené riziko nežiaducich účinkov);
- statíny k prevencii exacerbácií nie sú odporúčané.

2017 GOLD Report ďalej špecifikuje kritériá pre prepustenie pacientov z hospitalizácie po prekonanej exacerbácii CHOCHP a uvádza odporúčaný postup

pre ďalšie sledovanie týchto chorých, ako aj pre prevenciu exacerbácií (tab. 1).

Záverom možno konštatovať, že inovovaná ABCD klasifikácia sa približuje fenotypovému prístupu k manažmentu pacientov s CHOCHP, pretože pokladá za kľúčový parameter prítomnosť/nepítomnosť exacerbácií, a teda klasifikuje pacientov na neexacerbátorov (resp. pacientov s nízkym rizikom exacerbácií – skupiny A a B) a exacerbátorov (skupiny C a D). Autori 2017 GOLD Report zdôrazňujú, že táto inovovaná klasifikácia ABSC skupín umožňuje oproti predchádzajúcim revíziám GOLD [2] precíznejšiu špecifikáciu liečby každého individuálneho pacienta v danom čase. Verme, že tento inovovaný prístup prispeje k optimalizácii manažmentu pacientov s CHOCHP v reálnej praxi.

LITERATÚRA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org> Date last accessed: January 8, 2017.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. <http://goldcopd.org/>. Date last updated: 1st Feb 2016. Date last accessed: 26th May, 2016.

Komentář k nové strategii GOLD 2017

J. Zatloukal

Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF Univerzity Palackého, Olomouc

SUMMARY

Comments on the new GOLD 2017 strategy

The latest GOLD 2017 strategy published in mid-November 2016 has brought many fundamental changes. The article comments on the most important differences between the new GOLD 2017 strategy and the previous document.

Keywords: COPD, GOLD, recommendations, classification

SOUHRN

Poslední strategie GOLD 2017 byla publikována v polovině listopadu 2016 a přináší řadu zásadních změn. V tomto článku jsou komentovány ty nejdůležitější změny, kterými se nová strategie GOLD 2017 liší od předchozího dokumentu.

Klíčová slova: CHOPN, GOLD, doporučení, klasifikace

V České republice platí národní Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), který byl přijat na konci roku 2012 a který je založen na fenotypovém konceptu hodnocení a léčby CHOPN a prosazuje individualizovaný přístup k pacientovi s CHOPN [1]. Podle tohoto národního doporučení se řídí diagnostika a léčba CHOPN v České republice. Kromě toho ovšem pneumologové v České republice průběžně sledují dokumenty GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), a to z několika důvodů. Prvním důvodem je skutečnost, že strategie GOLD je globální strategií. Mnohé země Evropy a světa, včetně těch nejvyspělejších, se touto strategií přímo řídí a v řadě dalších zemí jsou vytvořena národní doporučení, která jsou adaptacemi strategie GOLD. Dalším důvodem je fakt, že na tvorbě dokumentů GOLD se podílí poradní sbor světově uznávaných odborníků, kteří se snaží do nově vznikajících dokumentů implementovat nejnovější poznatky, byť jejich výběr může být do určité míry subjektivní. Díky tomu vývoj strategií GOLD, jak jej můžeme pozorovat od roku 2001 do současnosti, do značné míry odráží vývoj pohledu na samotnou chronickou obstrukční plicní nemoc, třebaže s určitým zpožděním a poněkud konzervativně. V každém případě však může být inspirací pro národní strategie, včetně té české, a může být s těmito národními strategiemi konfrontován.

Poslední strategie GOLD 2017 byla publikována v polovině listopadu 2016 a přináší řadu zásadních změn. V tomto článku jsou komentovány ty nejdůležitější změny, kterými se nová strategie GOLD 2017 liší od předchozího dokumentu GOLD z roku 2011 [2,3].

DEFINICE CHOPN

V definici CHOPN podle GOLD 2017 došlo ke třem změnám.

První změna se týká podstaty chápání CHOPN. Podle definice GOLD 2017 je CHOPN charakterizována přetrvávající přítomností respiračních symptomů a limitací průtoku vzduchu, zatímco v předchozí definici GOLD 2011 respirační symptomy vůbec nebyly zmíněny. Zdůraznění významu respiračních symptomů přímo v definici CHOPN je nejspíše krok správným směrem. Především proto, že v klinické praxi je právě míra symptomů tím faktorem, který obvykle pacienta vede k vyhledání lékařské péče, a naopak snaha lékaře je obvykle zásadní měrou zaměřena právě na zmírnění symptomů. Zařazení symptomů do definice CHOPN také odráží klinický význam symptomatických pacientů s CHOPN v souvislosti s prognózou, léčbou a dalším ukazateli.

Na druhé straně však podle mého názoru může tato část definice CHOPN vést k dalším diskuzím,

neboť při striktním chápání spojky „a“ ve smyslu „a současně“ by mohl mít CHOPN pouze pacient se současnou přítomností perzistujících respiračních symptomů a limitací průtoku vzduchu. Při takové interpretaci by definici CHOPN nesplnili asymptomatictí pacienti s těžkou obstrukcí nebo symptomatictí pacienti s emfyzémem, pokud by neměli omezení průtoku vzduchu v dýchacích cestách. Je tedy možné, že kombinace míry symptomů a míry bronchiální obstrukce bude muset být u jednotlivých pacientů hodnocena individuálně, a nikoliv striktně podle aktuální definice.

Další změnou v definici je pohled na patologicko-anatomickou podstatu nemoci. Zatímco podle definice GOLD 2011 byla CHOPN spojena s chronickou zánětlivou odpovědí v dýchacích cestách, podle definice GOLD 2017 je CHOPN způsobena abnormalitami dýchacích cest a/nebo alveolů. Tato věta v definici lépe odpovídá skutečnosti, neboť v sobě zahrnuje jak zánět dýchacích cest, tedy bronchitidu a obstrukční bronchiolitidu, tak také různé strukturální změny plicního parenchymu, vyskytující se u CHOPN, jejichž příkladem může být plicní emfyzém. U něho obvykle více převládá destrukce plicní tkáně než zánět. A konečně, obecný pojem „abnormality dýchacích cest“ v sobě zahrnuje také další změny, jakými jsou remodelace nebo mukocilární dysfunkce.

Z definice vypadla zmínka o tom, že exacerbace a komorbidita se podílejí na tíži onemocnění u jednotlivých nemocných. Tato věta byla poprvé explicitně uvedena v definici podle GOLD 2011. Z obsahu celého dokumentu GOLD 2017 je však dobře patrné, že jak exacerbacím, tak také komorbiditám je věnována značná pozornost.

RIZIKOVÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VZNIK A PROGRESI CHOPN

Přestože je kouření nejlépe prostudovaným rizikovým faktorem pro vznik CHOPN, není jediným rizikovým faktorem, a kromě toho je známo, že CHOPN se může rozvinout také u nekuřáků. Vedle již dříve uváděné dědičné deficiencie alfa1-antitrypsinu jsou v dokumentu GOLD 2017 nově výslovně zmíněny některé další genetické faktory, které mohou být asociovány s CHOPN, například geny kódující matrix metalloproteinázu 12 nebo hedgehog interacting protein.

Fletcher a Peto v roce 1977 publikovali sdělení [4], dnes již klasické, podle něhož plicní funkce v průběhu života postupně klesají různou rychlostí u zdravých

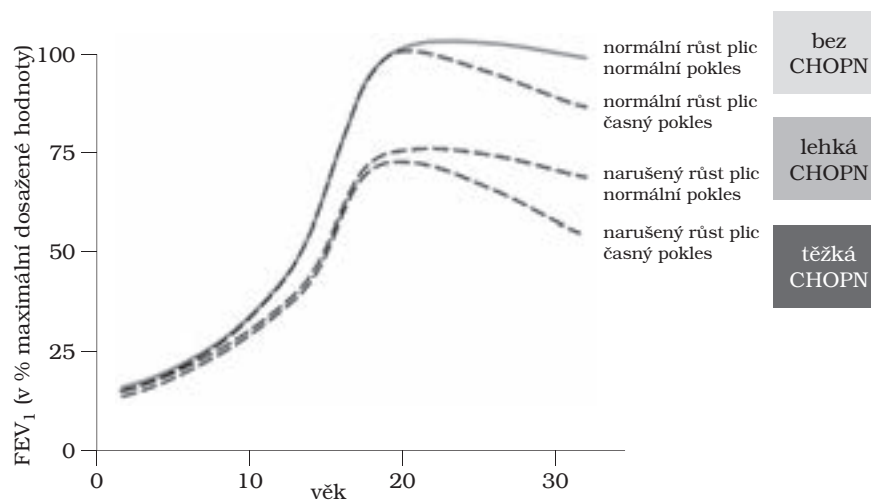
osob a u kuřáků počínaje věkem 25 let. Později byl tento pohled převzat k pochopení poklesu plicních funkcí u pacientů s CHOPN. Tato myšlenka je v různých modifikacích přijímána dosud, nikdo se však příliš nezabýval výchozí úrovní plicních funkcí na začátku tohoto procesu, tedy na začátku dospělosti. Dokument GOLD 2017 uvádí přehled prací, které poukazují na vliv růstu plic na výchozí stav plicních funkcí na počátku dospělosti. Tak může dojít k různým kombinacím, kdy se buď normální, nebo zpomalený růst plic kombinuje buď s normálním, nebo zrychleným poklesem plicních funkcí, a v důsledku toho pak dochází k různé úrovni postižení plicních funkcí a různé tíži CHOPN (obrázek 1).

KLASIFIKACE CHOPN

Nejnápadnější změnou ve strategii GOLD 2017 je změna klasifikace CHOPN. Strategie GOLD 2017 doporučuje kombinované hodnocení CHOPN, při němž hodnotí stádium a skupinu, tedy například CHOPN stádium 2, skupina B (či zkráceně CHOPN 2B). Podobné kombinované hodnocení používá od roku 2012 také české národní doporučení léčby CHOPN.

Zatímco hodnocení tíže CHOPN a zařazení do stadií 1 až 4 se nemění proti dřívějšímu dokumentu GOLD 2011, zcela zásadně se mění rozdělení do skupin A, B, C, D. Podle GOLD 2017 jsou totiž skupiny A–D definovány výlučně podle symptomů a četnosti exacerbací, přitom vůbec není brána v potaz míra bronchiální obstrukce určená hodnotou FEV₁, jak tomu bylo při doporučení GOLD z roku 2011. Tak tedy jsou málo symptomatictí pacienti zařazeni do skupin A, C a více symptomatictí pacienti do skupin B, D. Pacienti s četnými exa-

Obrázek 1: Zjednodušený diagram vývoje plicních funkcí v průběhu času (adaptováno podle [2,5,6])



cerbacemi jsou zařazeni do skupin C, D, zatímco pacienti bez četných exacerbací patří do skupin A, B.

Změna způsobu definice jednotlivých skupin je o to významnější, že léčba podle doporučení GOLD 2017 je určena právě a pouze skupinou A, B, C, D, do níž je pacient s CHOPN zařazen. Léčba je tedy doporučována pouze na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti symptomů a přítomnosti nebo nepřítomnosti častých exacerbací. Hodnota plicních funkcí, a tedy míra bronchiální obstrukce při managementu léčby podle doporučení GOLD 2017 nehraje žádnou roli.

Nový způsob klasifikace CHOPN, který doporučuje GOLD 2017, podle mého názoru povede k řadě diskuzí, protože otevírá několik kontroverzních otázek.

Iniciativa GOLD v roce 2011 uskutečnila zatím největší revoluci v hodnocení CHOPN. Zavedením skupin A–D vytvořila koncept, který zohledňoval nejen míru bronchiální obstrukce, jako tomu bylo v předchozích doporučeních GOLD, ale také pacientovu subjektivní pohodu prostřednictvím hodnocení symptomů a budoucí rizika jeho nemoci odhadovaná podle anamnézy exacerbací. Tato strategie GOLD 2011 však již ve své době musela čelit kritice za to, že skupiny A–D nebyly dobrým prediktorem mortality, na rozdíl od stadií 1–4. Je však pravda, že iniciativa GOLD nikdy netvrdila, že by zavedením skupin A–D chtěla vytvořit koncept založený na mortalitě.

Nyní však došlo k největší změně, která výrazně ovlivňuje revoluci z roku 2011. Skupiny A–D jsou totiž zcela předefinovány. V důsledku toho se může stát, že stejný pacient bude hodnocen a klasifikován zcela odlišným způsobem podle toho, zda bude k hodnocení použita verze z roku 2011 nebo z roku 2017, což může vést k zásadním záměnám a nepřesnostem. Dosud se pravděpodobně nikdy nestalo, že by se pacient mohl pouhou změnou platnosti dokumentu GOLD dostat do úplně jiné skupiny či kategorie, což navíc může vést k doporučení zcela odlišné léčby. Je proto možné, že bude muset být uváděno, podle které verze dokumentu GOLD je pacient klasifikován a zařazen do příslušné skupiny.

Na druhé straně je pozoruhodné, že iniciativa GOLD použitím nové klasifikace CHOPN do značné míry přebírá fenotypový koncept léčby stabilní CHOPN, třebaže to nikde v celém dokumentu explicitně nezmiňuje. Stanoví totiž, že kromě přítomnosti symptomů je základem klasifikace a léčby CHOPN podle GOLD 2017 pouze a právě přítomnost nebo nepřítomnost četných exacerbací. Klasifikace a léčba podle GOLD 2017 je tedy založena na vlastnosti, která je v českých podmínkách i ve světové literatuře označována jako fenotyp častých exacerbací nebo exacerbační fenotyp.

Důležitou novinkou ve strategii léčby CHOPN podle GOLD 2017 je možnost stupňování a snižování léčby (v originále dokumentu escalation/de-escalation).

VEDENÍ (MANAGEMENT) TERAPIE CHOPN

Algoritmus farmakologické léčby CHOPN podle GOLD 2017 působí poměrně nepřehledným dojmem, přestože je poměrně uniformní. Dá se totiž shrnout do tří bodů: Ve všech stadiích, kromě stadia A, je doporučována a preferována kombinace LABA + LAMA, u pacientů s častými exacerbacemi lze uvažovat o přidání inhalačního kortikosteroidu a pouze u pacientů s častými exacerbacemi a současnou přítomností chronické bronchitidy a $FEV_1 < 50\%$ lze uvažovat o přidání roflumilastu. Dokument GOLD 2017 doporučuje hodnocení a pravidelné sledování inhalační techniky.

K té části doporučení GOLD 2017, která se věnuje vedení terapie stabilní CHOPN, lze uvést několik poznámek a komentářů:

Tím, že GOLD 2017 u všech pacientů s CHOPN doporučuje dlouhodobě účinná bronchodilatancia, se podobá českému doporučení léčby CHOPN, které rovněž doporučuje dlouhodobě účinná bronchodilatancia jako standardní základ léčby paušálně podávané všem pacientům. Možnost podání inhalačních kortikosteroidů pacientům s častými exacerbacemi a možnost podání roflumilastu u pacientů s těžkou CHOPN s častými exacerbacemi a chronickou bronchitidou lze celkem přesně považovat za náznak fenotypového konceptu léčby, přestože to v dokumentu GOLD 2017 není nikde explicitně uvedeno.

Díky téměř paušální preferenci kombinace LABA + LAMA jistě bude nové doporučení GOLD 2017 dobrou zprávou pro farmaceutický průmysl. Podání ostatních léků, částečně s výjimkou inhalačních kortikosteroidů, není do algoritmu léčby podle GOLD 2017 zakomponováno, na rozdíl od českého doporučení, které má propracovanou a přesně definovanou léčbu pro každý fenotyp CHOPN.

CO PŘINÁŠÍ GOLD 2017?

Nový dokument GOLD 2017 přináší několik zásadních změn. Aktualizuje definici CHOPN, v níž zdůrazňuje význam symptomů a zpřesňuje patologicko-anatomickou podstatu nemoci. Poukazuje na některé nové mechanismy, které se podílejí na patogenezi a rozvoji CHOPN. Zásadně mění klasifikaci, a to hned v několika rovinách. Zavádí kombinované hodnocení stadia a skupiny; toto hodnocení je podobné tomu, jaké je navrhováno v českém doporučení diagnostiky a léčby CHOPN. Třebaže to výslovně neříká, GOLD 2017 zavádí do klasifikace exacerbační fenotyp doplněný o četnost symptomů, a tím se přibližuje fenotypovému konceptu. Problematická je skutečnost, že jednotlivé skupiny CHOPN, které jsou základem klasifikace nemoci, aktuální dokument GOLD 2017 nově definuje zcela odlišným způsobem, než tomu bylo v předchozím dokumentu. V důsledku toho hrozí,

že stejný pacient bude hodnocen a klasifikován odlišným způsobem podle toho, jaká verze strategie GOLD bude k hodnocení použita, což může vést k záměnám a nepřesnostem. Co se týká terapie, dokument GOLD 2017 doporučuje, aby léčba CHOPN byla založena na hodnocení symptomů a anamnézy exacerbací. Přestože to opět výslovně neuvádí, do určité míry používá fenotypově založený koncept léčby, když doporučuje inhalační kortikosteroidy u pacientů s exacerbačním fenotypem a roflumilast u kombinace exacerbačního a bronchitického fenotypu. Nápadným rysem nejnovějšího doporučení GOLD 2017 je téměř paušální preference kombinace LABA + LAMA.

Již doporučení GOLD z roku 2011 obsahovalo vpravdě revoluční změny ve srovnání s dřívějšími dokumenty GOLD. Nejnovější dokument GOLD z roku 2017 tyto změny rozvíjí, zpřesňuje a upravuje. Je zajímavé, že přitom do určité míry inklinuje k fenotypovému konceptu. Nový dokument přesto vyvolává řadu otázek a pravděpodobně se nevyhne určitým diskuzím, jejichž výsledek nejspíše ukáže blízká budoucnost.

LITERATURA

1. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní chronické obstrukční plicní nemoci. Available from: <http://pneumologie.cz>
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org> Date last accessed: January 8, 2017.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://goldcopd.org>
4. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645–1648.
5. Lange P et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:111–122.
6. McGeachie MJ et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–1852.

Došlo: 30.1. 2017

Adresa:

MUDr. Jaromír Zatloukal, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a TBC,
FN a LF Univerzity Palackého,
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: jaromir.zatloukal@fnol.cz

Vliv rehabilitační léčby na úroveň pohybových aktivit u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí

K. Neumannová

Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc

SUMMARY

Effects of pulmonary rehabilitation therapy on the level of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, progressive disease. Although it primarily affects the respiratory system, it also has extrapulmonary manifestations, such as skeletal muscle dysfunction, weight loss, and decreased mobility. All these changes may lead to a lower level of physical activity and reduced exercise tolerance. A decreased number of steps per day may increase the risk of exacerbations, morbidity and mortality of COPD patients. Therefore, in addition to disease control and elimination of exacerbations, the main goal of comprehensive treatment should be maintaining sufficient exercise tolerance and an optimal level of physical activity.

Keywords: pedometer, pulmonary rehabilitation, exercise training, exercise tolerance

SOUHRN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje chronické progresivní onemocnění. Primárně postihuje dýchací systém, ale má i mimoplicní projevy, mezi které patří dysfunkce příčně pruhovaných svalů, ztráta hmotnosti a snížení mobility. Všechny tyto změny mohou vést ke snížení úrovně pohybových aktivit a ke snížení tolerance zátěže. Snížený počet kroků za den může zvyšovat riziko exacerbace, morbidity a mortality takto nemocných. Proto by cílem komplexní léčby měla být nejen kontrola nemoci a eliminace exacerbací, ale také udržení dostatečné tolerance zátěže a udržení optimální úrovně pohybových aktivit.

Klíčová slova: pedometr, plicní rehabilitace, pohybový trénink, tolerance zátěže

ÚVOD

Důvodů, které mohou způsobovat snížení úrovně pohybových aktivit, je u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) více. Vykonávání pohybových aktivit o vyšší intenzitě a po delší dobu je limitováno u nemocných s CHOPN především v důsledku výskytu dušnosti, bolesti a pocitu tíhy na hrudníku, bolesti dolních končetin a sníženou tolerancí zátěže. Výskyt dechových obtíží, které znesnadňují vykonávání pohybových aktivit, je spojený se změněnou mechanikou dýchání, plicní hyperinflací, se změnami typu svalových vláken, se svalovou atrofií, se sníženou svalovou kapilaritou, sníženým počtem mitochondrií a s redukovanou kapacitou oxidativních enzymů [1,2,3]. Dalším symptomem, který má vliv na úroveň pohybových aktivit u nemocných s CHOPN, je únava. Únava je nejčastěji spojená se změnami

v muskuloskeletálním systému a také s dekondíci [4,5]. Na úroveň pohybových aktivit má vliv i exacerbace onemocnění, neboť během exacerbace onemocnění dochází k jejímu poklesu [6]. Nízká úroveň pohybových aktivit včetně nedostatečného počtu kroků za den je významným prediktorem mortality a morbidity nemocných s CHOPN [7]. Proto by měla být komplexní léčba nemocných s CHOPN cílena nejen na zlepšení tolerance zátěže, ale také na podporu udržení dostatečné úrovně pohybových aktivit, nebo na její zvýšení u těchto nemocných, u kterých je úroveň pohybových aktivit nedostatečná.

CÍL

Cílem této studie bylo sledovat úroveň pohybových aktivit u nemocných s CHOPN v průběhu

dvou týdnů a zhodnotit, jak ji ovlivní následný šestitýdenní program plicní rehabilitace.

METODIKA

Do studie byli zařazeni pacienti se stabilní CHOPN. U nemocných nebyla v posledních dvou měsících exacerbace onemocnění a nedošlo ke změně farmakoterapie. U nemocných s CHOPN se nevyskytovaly kardiiovaskulární komorbidity a jiná onemocnění (poruchy muskuloskeletálního systému, neurologická onemocnění, ortopedická onemocnění), která by mohla ovlivňovat vykonávání pohybových aktivit. U nemocných s CHOPN byla úroveň pohybové aktivity hodnocena pomocí pedometru (Digiwalker CW 600, Yamax, Japonsko). Pacienti byli instruováni, aby pedometr nosili připevněný na kalhotách v oblasti spina iliaca anterior superior na pravé straně. Pedometr si vždy připevnili ráno po probuzení a nosili ho celý den do doby, než šli spát. Každý den byl zaznamenán počet kroků. Před zahájením výzkumu byly u nemocných vyšetřeny ventilační parametry (Zan 100 Handy USB, Inspirehealth, Germany) a zhodnocena tíže dušnosti pomocí modifikované škály dušnosti Medical Research Council (mMRC). Prvních 14 dní byla u nemocných s CHOPN monitorována jejich běžná pohybová aktivita (období bez rehabilitační léčby). Po 14 dnech byla zahájena šestitýdenní rehabilitační léčba, na jejímž začátku byla vyšetřena tolerance zátěže pomocí přírůstkového (ISWT) a vytrvalostního (ESWT) kyvadlového testu chůze. Před zahájením testů, po jejich ukončení a během těchto testů byla monitorována saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO₂) pomocí pulzního prstového oxymetru (WristOx₂ Model 3150, Nonin, USA).

Na začátku rehabilitační léčby byla zhodnocena úroveň pohybové aktivity z předešlého monitorování. Ze sledovaného období 14 dnů byla vypočtena průměrná hodnota počtu kroků za jeden den. Pacienti byli během rehabilitační léčby motivováni ke zvýšení jejich úrovně pohybových aktivit každý týden o 10 % oproti předchozímu týdnu. Rehabilitační léčba obsahovala vstupní kinetologické vyšetření, individuální léčebnou tělesnou výchovu (8x), měkké a mobilizační techniky (8x), individuální léčebnou tělesnou výchovu na přístrojích pod dohledem (8x). Léčebná tělesná výchova zahrnovala techniky respirační fyzioterapie pro podporu dechového vzoru, usnadnění expektorace, trénink síly dýchacích svalů a posilování svalů horních a dolních končetin. Měkké a mobilizační techniky byly zaměřeny na ošetření svalů a fascií hrudní a krční oblasti. Individuální léčebná tělesná výchova na přístrojích pod dohledem byla zaměřena na vytrvalostní trénink na rotopedu v délce trvání 15 minut. Každý týden byla vyhodnocena úroveň pohybových aktivit a pacient byl instruován pro vykonávání každodenního domácího rehabilitačního programu včetně vytrvalostního tréninku chůze. Délka vytrvalostního tréninku chůze byla stanovena na podkladě výsledků z vytrvalostního kyvadlového testu chůze a pacienti se snažili prodloužit celkový čas chůze každý den o 15 sekund. Po ukončení rehabilitační léčby byla opět zhodnocena tolerance zátěže pomocí ISWT a ESWT a posouzena tíže dušnosti pomocí mMRC. Pro sledované proměnné byly vypočítány základní statistické charakteristiky. K porovnání proměnných byl použit párový t-test. Statisticky významné rozdíly u jednotlivých sledovaných proměnných byly hodnoceny na hladině statistické významnosti $\alpha < 0,05$.

VÝSLEDKY

Studie se zúčastnilo 10 pacientů s CHOPN (5 mužů, 5 žen). U pěti pacientů se vyskytovalo stadium 2, u dvou pacientů stadium 3 a u tří pacientů stadium 4. Pět pacientů mělo kategorii B, dva pacienti měli kategorii C a tři pacienti měli kategorii D. U čtyř pacientů byl přítomný bronchitický fenotyp, u 3 pacientů emfyzematický fenotyp a u 3 pacientů byly přítomny oba fenotypy. U všech nemocných byly vyšetřeny ventilační parametry (tabulka 1).

TOLERANCE ZÁTĚŽE

U všech nemocných s CHOPN byla snížená tolerance zátěže hodnocená pomocí ISWT. Při vstupním vyšetření ISWT dosahovali nemocní pouze 64,9 % náležité hodnoty normy (n. h.). U osmi pacientů byla dosažená vzdálenost v ISWT testu méně než 80 % n. h. Po ukončení rehabilitační léčby došlo k významnému zlepšení tolerance zátěže. Dosažená vzdálenost v ISWT testu se u sledované skupiny v průměru zvýšila o 32 metrů. U pěti pacientů zvýšení dosáhlo minimální klinicky významné změny (nárůst byl alespoň 50 metrů). U čtyř pacientů byla tolerance zátěže po ukončení rehabilitační léčby vyšší než 80 % n. h.

Celkový čas dosažený v ESWT se prodloužil o 158,8 s. Tento nárůst byl statisticky významný. Během ISWT a ESWT testu docházelo u všech nemocných k poklesu saturace hemoglobinu kyslíkem (obrázek 1). Celkové skóre Borgovy škály dušnosti a Borgovy škály zátěže bylo během výstupního ISWT a ESWT nižší (tabulka 2).

ÚROVEŇ POHYBOVÝCH AKTIVIT

U nemocných s CHOPN byla potvrzena nízká úroveň pohybových aktivit. Pouze jeden pacient měl více než 5 000 kroků za den. U ostatních pacientů převažoval sedavý způsob života. Po rehabilitační léčbě došlo u všech nemocných s CHOPN k navýšení jejich úrovně pohybových aktivit. Počet

Tabulka 1: Charakteristika souboru (průměr ± směrodatná odchylka)

Proměnná	CHOPN (n = 10)
věk (roky)	65,0 ± 7,4
VC (% n.h.)	85,6 ± 22,4
FEV ₁ (% n.h.)	67,8 ± 13,2
PEF (% n.h.)	51,3 ± 19,9

Vysvětlivky: VC – vitální kapacita, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 s, PEF – vrcholový výdechový průtok, n.h. – náležitá hodnota normy

kroků se zvýšil v průměru o 3 823 za den (tabulka 2). U osmi pacientů byla každý týden navýšena úroveň pohybových aktivit alespoň o 10 % dle stanoveného doporučení.

DUŠNOST

U všech nemocných s CHOPN byla přítomna dušnost. U tří pacientů dušnost komplikovala běžnou chůzi a pacienti museli chodit pomaleji než lidé stejného věku. Čtyři pacienti se museli zastavit pro dechové obtíže často po několika minutách chůze po rovině. U tří pacientů se dechové obtíže objevovaly a komplikovaly vykonávání běžných denních činností a osobní hygieny. Po rehabilitační léčbě došlo k významnému snížení výskytu dušnosti, hodnoceného pomocí mMRC (tabulka 2). U šesti pacientů se tíže dušnosti snížila, u čtyř pacientů zůstala beze změny.

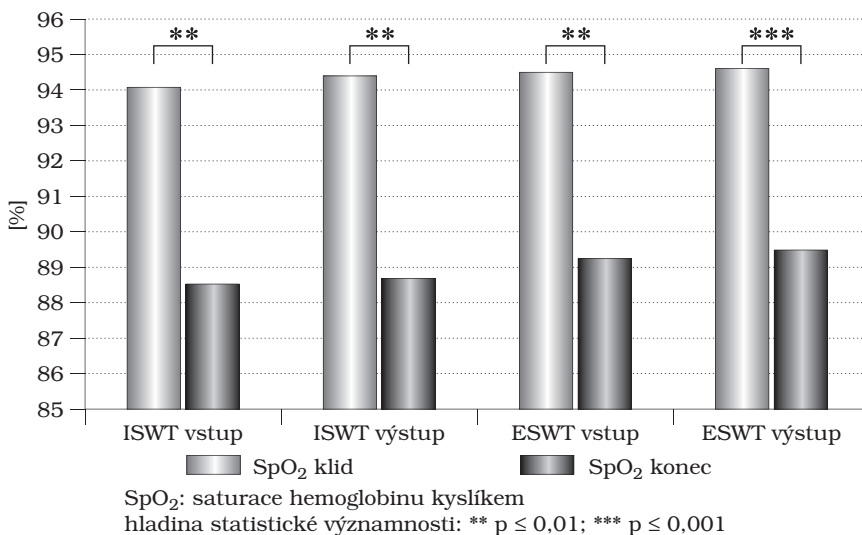
DISKUZE

Úroveň pohybových aktivit je u nemocných s CHOPN důležitým ukazatelem funkčního stavu pacienta. Nedostatečná úroveň pohybových aktivit vede u takto nemocných ke snížení tělesné zdatnosti, ke snížení svalové síly, k obezitě, k predispozici a ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění nebo depresi [8,9,10,11]. To vše může mít vliv na vyšší výskyt symptomů onemocnění (např. dušnost, únava) a další zdravotní komplikace, které pak negativně ovlivní kvalitu života takto nemocných. U skupiny pacientů v této studii byla úroveň pohybových aktivit nízká. Během vstupního moni-

torování pouze jeden pacient měl za den více jak 5 000 kroků. U 7 pacientů byl počet kroků za den více jak 3 000 kroků, u dvou pacientů byl počet kroků méně než 3 000 denně. U většiny pacientů tak převažoval sedavý způsob života. Byla u nich také snížena tolerance zátěže. Tyto výsledky jsou obdobné jako výsledky v dřívějších studiích [12, 13,14,15], které potvrdily, že úroveň pohybových aktivit je spojená s funkční kapacitou nemocných s CHOPN. Je důležité si uvědomit, že pacienti s nízkou úrovní pohybových aktivit mají nejhorší prognózu svého onemocnění [7,16]. I přesto, že nízká pohybová aktivita má negativní dopad na prognózu progresu onemocnění a má vliv na mortalitu [17], není u nemocných s CHOPN v České republice úroveň pohybových aktivit běžně monitorována. V současné době jsou pravidelně monitorováni nemocní s CHOPN, kteří jsou zařazeni v České multicentrické výzkumné databázi CHOPN a s tímto monitoringem souhlasí [18]. Na některých pracovištích je úroveň pohybových aktivit monitorována v rámci ambulantní rehabilitační léčby nebo během lázeňské léčby, ale vždy záleží na iniciativě lékaře nebo fyzioterapeuta, zda toto cílené monitorování zahrne.

Z důvodu nízké úrovně pohybových aktivit byla u všech nemocných indikována rehabilitační léčba zahrnující pohybový trénink pro cílené zvýšení úrovně pohybových aktivit a zlepšení tolerance zátěže. Pokud je včas v rámci plicní rehabilitace pohybová léčba zahájena, dochází ke zvýšení zdatnosti nemocných, zlepšení kvality života, snížení počtu exacerbací onemocnění i snížení počtu a délky hospitalizací nemocných [19,20]. Efekt rehabilitační léčby na zvýšení tolerance zátěže a zvýšení úrovně pohybových aktivit byl potvrzen i v provedené studii na našem pracovišti. U nemocných došlo po rehabilitační léčbě k významnému navýšení dosažené vzdálenosti v ISWT a významnému prodloužení celkové doby dosažené v ESWT. Celková vzdálenost v ISWT se prodloužila o 32 metrů. Dosažený čas v ESWT se zvýšil o 158,8 s, což představuje nárůst o 42 %. Je důležité si uvědomit, že je nezbytné motivovat nemocné k pohybové aktivitě ihned od stanovení diagnózy CHOPN, aby se předcházelo snížení pohybové aktivity na nízkou úroveň, která představuje zvýšené riziko negativního dopadu onemocnění. Pokles pohybových aktivit o 10 % a více je rizikový pro další zdravotní komplikace i exacerbaci onemocnění [21]. Proto cílené monitorování úrovně pohybových aktivit a odborníky vedená pohybová léčba mo-

Obrázek 1: Změna saturace hemoglobinu kyslíkem během ISWT a ESWT



Tabulka 2: Změny sledovaných parametrů po rehabilitační léčbě (průměr ± směrodatná odchylka)

	Vstupní vyšetření	Výstupní vyšetření	P
ISWT (m)	453,0 ± 126,1	485,0 ± 126,1	0,00054
ISWT (% n.h.)	64,9 ± 17,8	69,4 ± 17,3	0,00036
Borg dušnost_ISWT	5,4 ± 1,9	4,2 ± 1,1	0,00863
Borg zátěž_ISWT	13,6 ± 1,3	12,7 ± 1,6	0,05427
ESWT (s)	378,5 ± 213,2	537,3 ± 213,4	0,000005
Borg dušnost_ESWT	4,9 ± 1,4	4,3 ± 1,1	0,02386
Borg zátěž_ESWT	13,3 ± 1,2	13,0 ± 1,1	0,27887
Počet kroků	3 956 ± 915	7 778 ± 2445	0,00015
mMRC	3,0 ± 0,9	2,4 ± 0,5	0,00954

Vysvětlivky: ISWT – přírůstkový kyvadlový test chůzí, ESWT – vytrvalostní kyvadlový test chůzí, n.h. – náležitá hodnota normy

hou nemocným s CHOPN pomocí úrovně pohybových aktivit zvýšit. U pacientů s CHOPN se dařilo během šestitýdenní rehabilitační léčby postupně úroveň pohybových aktivit zvyšovat. Počet kroků na konci rehabilitační léčby byl vyšší o 96,2 %, což představuje téměř dvojnásobně vyšší úroveň pohybové aktivity než při vstupním monitorování. Vliv programů plicní rehabilitace na zvýšení úrovně pohybových aktivit byl obdobně potvrzen ve studii autorů Bertici et al. [21], Pitta et al. [16] a Walker et al. [22]. Důraz na udržení dostatečné úrovně pohybových aktivit a její zvýšení v co nejčasnějších stádiích CHOPN bude mít vliv na prevenci sedavého způsobu života. To je důležité pro snížení výskytu nepříznivých dopadů nízké úrovně pohybových aktivit, pro snížení nákladů na léčbu a pro vyšší přežití [23]. Klíčovým typem terapie pro ovlivnění úrovně pohybových aktivit je plicní rehabilitace [24]. Na podkladě výsledků předchozích studií i výsledků této studie je možné konstatovat, že by plicní rehabilitace měla být indikována všem nemocným, u kterých není úroveň pohybových aktivit dostatečná. Plicní rehabilitace tak může přispívat k prevenci možných zdravotních komplikací primárního onemocnění na podkladě behaviorální změny života jedince [19,20]. Úroveň pohybových aktivit lze velmi jednoduše hodnotit a opakovaně monitorovat. Lze využít pedometry, díky zabudovaným akcelerometrům i chytré telefony, fitness náramky, speciální hodinky a akcelerometry [25]. Pravidelné vyhodnocování tak napomůže indikovat včas rehabilitační léčbu při nedostatečné úrovni pohybových aktivit nebo při zjištění jejího poklesu.

ZÁVĚR

Z výsledků zahraničních studií i z této studie vyplývá nezbytnost monitorování úrovně pohybo-

vých aktivit u nemocných s CHOPN, neboť úroveň pohybových aktivit je u takto nemocných snižena. Výsledky studie potvrzují zvýšení úrovně pohybových aktivit při cíleném monitorování během ambulantní rehabilitační léčby, jejíž součástí byl i pohybový trénink pod vedením fyzioterapeuta a domácí rehabilitační program. Proto je nutné u takto nemocných rozšířit možnosti léčby a usnadnit dostupnost plicní rehabilitace. Důležité je extendovat množství odborně vedených pohybových programů v rámci nemocniční, ambulantní i lázeňské péče. Velmi významnou roli by zde měly plnit odborné léčebné ústavy, ve kterých by plicní rehabilitace měla představovat jednu ze základních složek léčebné péče.

Tato práce byla podpořena projektem „Podpora vytváření excelentních výzkumných týmů a intersektorální mobility na Univerzitě Palackého v Olomouci“ reg. č. CZ.1.07/2.3.00/30.0004.

LITERATURA

1. Yentes JM, Sayles H, Meza J, Mannino DM, Rennard SI, Stergiou N. Walking abnormalities are associated with COPD: An investigation of the NHANES III dataset. *Respiratory Medicine* 2011;105(1):80–87.
2. Chlumský J. Plicní funkce pro klinickou praxi. Praha: Maxdorf Jessenius, 2014.
3. Koblížek V. Plicní hyperinflace a tolerance zátěže u pacientů s CHOPN. Význam a možnosti jejího ovlivnění. *Medicina po promoci* 2005; 6(5):81–86.
4. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168(1):10–48.
5. McConnell A. Respiratory muscle training. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013.
6. Alahmari AD, Patel ARC, Kowlessar BS, Mackay AJ, Singh R, Wedzicha JA, Donaldson GC. Daily activity during stability and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14(1):98.

7. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. *Chest* 2011;140(2):331–342.
8. Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, Groenen M, Wouters EFM. Physical activity monitoring in COPD: Compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respiratory Medicine* 2012; 106(4):522–530.
9. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchery ZA, Hopkinson NS. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2012; 40(5):1115–1122.
10. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*, 2003; 58(2):100–105.
11. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9): 772–778.
12. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation between COPD severity and global cardiovascular risk in US adults. *Chest*, 2012; 142(5):1118–1125.
13. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Grp BC. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 186(2):155–161.
14. Altenburg WA, Bossenbroek L, De Greef MHG, Kerstjens HAM, Ten Hacken NHT, Wempe JB. Functional and psychological variables both affect daily physical activity in COPD: A structural equations model. *Respiratory Medicine* 2013; 107(11):1740–1747.
15. Troosters T, Sciruba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, Decramer M. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respiratory Medicine* 2010; 104(7):1005–1011.
16. Pitta F, Takaki MY, de Oliveira NH, Sant'Anna TJP, Fontana AD, Kovelis D, Brunetto AF. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102(8): 1203–1207.
17. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, Garcia-Aymerich J. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. *Thorax* 2014; 69(8):731–739.
18. Novotna B, Koblížek V, Zatloukal J, Plutinsky M, Hejduk K, Zbozinkova Z, Safranek P. Czech multicenter research database of severe COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; 9:1265–1274.
19. Mendes FAR., Goncalves RC, Nunes MPT, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, Carvalho CRF. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: A randomized clinical trial. *Chest* 2010; 138(2):331–337.
20. Pacheco DRR, Silva MJB, Alexandrino AMS, Torres RMT. Exercise-related quality of life in subjects with asthma: A systematic review. *Journal of Asthma* 2012; 49(5): 487–495.
21. Bertici N, Fira-Mlădinescu O, Oancea C, Tudorache V. The usefulness of pedometer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8(1).
22. Walker PP, Burnett A, Flavahan PW, Calverley PMA. Lower limb activity and its determinants in COPD. *Thorax* 2008; 63(8):683–689.
23. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MTJ, Schnohr P, Spruit MA. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *European Respiratory Journal* 2014; 44(5):1199–1209.
24. Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Doporučený postup plicní rehabilitace. (2014). Dostupné online na: www.pneumologie.cz/upload/1406799894.pdf
25. Neumannová K, Janura M, Kováčiková Z, Svoboda Z, Jakubec L. Analýza chůze u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí. Olomouc: Univerzita Palackého, 2015.

Došlo: 19.1. 2017

Adresa:

Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D.

Katedra fyzioterapie,

Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého

Třída Míru 117

771 11 Olomouc

Česká republika

e-mail: kacaneumannova@gmail.com

Úloha zánětlivých buněk u chronické obstrukční plicní nemoci

J. Zatloukal

Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF Univerzity Palackého, Olomouc

SUMMARY

Role of inflammatory cells in chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a condition characterized by incompletely reversible and usually progressive bronchial obstruction. It is contributed to by several pathogenetic mechanisms, with airway inflammation being among the most important ones. Inflammation in COPD is mediated by numerous inflammatory cells, mediators, proteases and radicals causing oxidative stress. Knowing the properties of inflammation in COPD will allow better understanding the nature of the disease and its phenotypes and the use of targeted anti-inflammatory therapy.

Keywords: COPD, inflammation

SOUHRN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocnění charakterizované neúplně reverzibilní a obvykle progredující bronchiální obstrukcí. Na jejím vzniku se podílí několik patogenetických mechanismů, zánět v dýchacích cestách patří k jednomu z nejdůležitějších. Zánět u CHOPN je mediován celou řadou zánětlivých buněk, mediátorů, proteáz a radikálů, způsobujících oxidační stres. Poznání vlastností zánětu u CHOPN umožňuje lépe pochopit podstatu nemoci a jejich fenotypů a umožní použití cílené protizánětlivé terapie.

Klíčová slova: CHOPN, zánět

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocnění charakterizované perzistující bronchiální obstrukcí, která není úplně reverzibilní a obvykle progreduje. Průběh onemocnění je přitom provázen exacerbacemi a nemoc má významné systémové konsekvence. Na vzniku a rozvoji CHOPN se podílí několik patogenetických mechanismů, přitom zánět v dýchacích cestách patří k jednomu z nejdůležitějších. Zánět u CHOPN vzniká jako abnormální imunitní odpověď na inhalaci škodlivých látek a plynů – v praxi především cigaretového kouře a škodlivin z okolního vzduchu [1]. V posledních letech je mimořádná pozornost věnována právě zánětu u CHOPN, neboť jeho pochopení umožňuje poznat podstatu onemocnění, definovat biomarkery, umožňující určit průběh a prognózu onemocnění a především nalézt cíle léčby, která by se přiblížila kauzální terapii. V současné době jsou naše poznatky o zánětu u CHOPN stále nedostačující, a proto jsou předmětem intenzivního výzkumu.

Po inhalaci škodlivin, například cigaretového kouře, dochází v dolních dýchacích cestách k aktivaci řady zánětlivých buněk, které vedou k uvolnění celé řady mediátorů, kyslíkových a dusíkových radikálů a proteáz. V důsledku toho pak dochází k hypersekreci hlenu, vzniku skvamózní metaplasie a fibrózy malých dýchacích cest a následně pak k remodelaci bronchů a plicních cév. Na konci celého procesu je destrukce plicního parenchymu a vznik emfyzému. Koncentrace zánětlivých mediátorů se zvyšují také v systémové cirkulaci, a tím dochází k rozvoji systémového zánětu, který vede ke vzniku systémových projevů CHOPN a komorbidit.

Zánět u CHOPN je v typickém případě charakterizován přítomností neutrofilních granulocytů, makrofágů a CD8+ T-lymfocytů, avšak určitou roli u tohoto zánětu hraje řada dalších zánětlivých buněk. Nejdůležitější zánětlivé buňky v dolních dýchacích cestách, které jsou na počátku složitých patogenetických cest vedoucích ke vzniku zánětu u CHOPN, jsou zmíněny v následujícím přehledu.

NEUTROFILNÍ GRANULOCYTY

Neutrofilní granulocyty se vyskytují ve zvýšeném počtu v dolních dýchacích cestách pacientů s CHOPN a nacházíme je v bronchoalveolární tekutině i ve sputu. Neutrofilny produkují několik druhů proteáz, mezi něž patří jednak serinové proteázy včetně neutrofilní elastázy, cathepsinu G a proteázy-3, a dále také matrix-metaloproteinázy MMP-8 a MMP-9. Díky těmto proteázám neutrofilny způsobují hypersekreci hlenu a vedou k alveolární destrukci. Migrace neutrofilů do respiračního traktu je řízena chemotaktickými faktory, kterými jsou interleukin IL-8 a leukotrien LTB₄. Doba, po kterou neutrofilny přežívají v respiračním traktu a způsobují neutrofilní zánět, je ovlivňována různými faktory a prodlužuje se působením některých cytokinů, jako je GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) a G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) [1,2].

Neutrofilny ve své cytoplasmě obsahují čtyři typy granul, které vznikají postupně v průběhu diferenciaci v kostní dřeni: primární granula (azurofilní), sekundární (specifická), terciární, obsahující gelatinázu a sekreční vezikuly. Degranulace nastává v opačném pořadí. Nejsilnější podnět k degranulaci tedy potřebují azurofilní granula, která obsahují neutrofilní elastázu, kathepsin, proteinázu-3 a většinu histotoxických proteáz. U neutrofilů, ovlivněných expozicí cytokinů nebo oxidačním stresem, dochází k degranulaci snáze.

Neutrofilní elastáza (NE) hraje důležitou roli při ničení bakterií a plísní, ale dokáže také způsobit značné poškození extracelulární matrix, neboť je schopná degradovat většinu jejích proteinů včetně kolagenu, fibronektinu, proteoglykanů a fibrinu. Neutrofilní elastáza vázaná na povrch neutrofilů je navíc rezistentní proti inhibitorům proteáz. Neutrofilní elastáza působí v respiračním traktu na různých úrovních. V bronchiální sliznici způsobuje přímé poškození epitelu, hyperplazii mukózních žláz, mukózní sekreci a redukci ciliární aktivity. Tyto změny následně mohou usnadnit bakteriální invazi a kolonizaci dolních dýchacích cest u CHOPN, a tím zánět dále zhoršovat. V plicních sklípcích působí neutrofilní elastáza destrukci alveolární tkáně a vede ke vzniku emfyzému. Hlavním inhibitorem serinových proteáz, tedy neutrofilní elastázy a proteinázy-3, je α_1 -antitrypsin, jehož účinek se projevuje zejména na alveolární úrovni. Pokusy o léčebné ovlivnění neutrofilní elastázy zůstávají otázkou budoucnosti. Podávání inhibitoru neutrofilní elastázy AZD9668 sice přineslo slibné výsledky při použití na zvířecích modelech s CHOPN, avšak u pacientů s CHOPN bohužel nezlepšilo klinické projevy ani neovlivnilo biomarkery zánětu. [3].

Myeloperoxidáza (MPO) je společně s neutrofilní elastázou obsažena v azurofilních granulech neutrofilů. Je schopna indukovat oxidační stres, obzvláště v přítomnosti cigaretového kouře. Stejně

jako neutrofilní elastáza také myeloperoxidáza může přímo zvyšovat zánětlivou odpověď, vede k uvolnění interleukinů IL-6, IL-8 a kyslíkových radikálů z epiteliálních buněk, vede k uvolnění TNF- α z makrofágů a vede k degranulaci neutrofilů. Inhibice MPO u morčete zastavuje progresi emfyzému a remodelaci dýchacích cest a částečně chrání před rozvojem plicní hypertenze [4].

Matrix metaloproteináza 9 (MMP-9), označovaná též jako gelatináza B či neutrofilní kolagenáza, je přítomna v terciárních gelatinázových granulech neutrofilů. Její schopnost degradace hlavních komponent extracelulární matrix (kolagen, laminin, gelatin) usnadňuje extravazaci a migraci neutrofilů, pokud probíhá kontrolovaně, avšak při nekontrolovaném průběhu vede k poškození intersticiální plicní tkáně. Působení MMP-9 vede k destrukci plicního parenchymu, poklesu plicních funkcí a vzniku emfyzému, a to jak subklinickému, tak rozvinutému [5]. Protože neutrofilny nesyntetizují inhibitor TIMP-1, který inhibuje působení MMP-9, může dojít k neomezenému uvolnění MMP-9 z neutrofilních granulocytů. Byl popsán dramatický vzestup koncentrace MMP-9 v bronchoalveolární tekutině pacientů s těžšími stadii CHOPN, když u CHOPN 4. stadia byla její aktivita 21krát vyšší než u CHOPN 2. stadia [6]. Podobně se s tíží CHOPN zvyšuje také koncentrace neutrofilní elastázy, a protože neutrofilní elastáza degraduje TIMP-1, vede zároveň k dalšímu zvyšování aktivity MMP-9. Je důležité, že uvolňování neutrofilní elastázy a MMP-9 není inhibováno glukokortikoidy, ale může být inhibováno cestou phosphoinositide 3-kinázy (PI3-kináza). Neutrofilní poškození při CHOPN tedy může být ovlivněno působením na patogenetickou dráhu PI3-kinázy. Cennou za toto protizánětlivé působení je však zvýšená náchylnost k infekcím, která vzniká v důsledku kompromitování funkcí neutrofilů jakožto buněk zapojených do imunitního systému [7].

Silným chemoatraktantem pro neutrofilní granulocyty je interleukin-8 (IL-8). Koncentrace IL-8 v indukovaném sputu jsou u pacientů s CHOPN výrazně zvýšeny a korelují s počtem neutrofilů. Koncentrace IL-8 je ještě více zvýšena u emfyzému způsobeného deficitem α_1 -antitrypsinu. Koncentrace IL-8 se dále zvyšuje při akutních exacerbacích CHOPN, což patrně odpovídá elevaci počtu neutrofilů a zvýšené purulenci sputa. Existuje korelace mezi koncentrací IL-8 a počtem bakteriálních kolonií ve sputu a tato skutečnost dokazuje, že bakteriální infekce indukuje neutrofilní zánět mimo jiné i cestou uvolnění IL-8 do dýchacích cest. Koncentrace IL-8 je signifikantně vyšší u kuřáků s emfyzémem než u kuřáků bez ventilační poruchy. Koncentrace IL-8 je dále zvýšena u pacientů s CHOPN vyžadujících hospitalizaci a koreluje se svalovou únavou dýchacích svalů u pacientů s těžkou CHOPN, a má proto prediktivní prognostický význam. IL-8 se tvoří především v epiteliálních buňkách, makrofázích a neutrofi-

lech. Epiteliální buňky respiračního traktu tvoří IL-8 jako odpověď na některé stimuly, mezi něž patří například TNF- α , IL-1 β , lipopolysacharidy, bakteriální produkty, některé viry, oxidativní stres a tabákový kouř. Produkce interleukinu-8 je vyšší u pacientů s CHOPN ve srovnání s kuřáky bez CHOPN a aktivita IL-8 se mimoto dramaticky zvyšuje působením matrix metaloproteinázy MMP-9 [8].

MAKROFÁGY

Makrofágy hrají klíčovou roli v patogenezi CHOPN a jsou zodpovědné za většinu rysů nemoci. Vznikají transformací krevních monocytů, z nichž se diferencují v plicním parenchymu. Počet makrofágů je u pacientů s CHOPN přibližně 5–10krát zvýšen v dýchacích cestách, v plicním parenchymu, v bronchoalveolární tekutině a ve sputu. Počet makrofágů v plicním parenchymu dramaticky narůstá u pacientů s emfyzémem, u nichž je až 25 \times vyšší ve srovnání s normálními kuřáky [9]. Makrofágy jsou aktivovány cigaretovým kouřem. Produkcí elastolytické enzymy, především matrix metaloproteinázu MMP-9 a dále pak MMP-2, MMP-12, cathepsin K, L a S a neutrofilní elastázu. Alveolární makrofágy pacientů s CHOPN mají vyšší elastolytickou aktivitu než makrofágy u zdravých kuřáků. Makrofágy jsou fagocyty, avšak jejich fagocytární schopnosti mohou být u pacientů s CHOPN sníženy. To může být způsobeno zvýšenou bakteriální náloží v dýchacích cestách pacientů s CHOPN. Defektní fagocytóza dále může souviset s účinkem neutrofilní elastázy, která štěpí fosfatidylserinový receptor makrofágů, jímž makrofágy rozeznávají apoptotické neutrofile. V důsledku toho se pak zvyšuje počet apoptotických neutrofilů v dýchacích cestách.

Vedle proteáz produkují alveolární makrofágy také řadu chemokinů a cytokinů. Příkladem může být Growth-Related Oncogene- α (GRO- α), chemokin vylučovaný alveolárními makrofágy a epiteliálními buňkami po stimulaci TNF- α a IL-17. GRO- α aktivuje neutrofile, monocyty, bazofily a T-lymfocyty pomocí receptoru CXCR2. Koncentrace GRO- α v bronchoalveolární tekutině a v indukovaném sputu je zřetelně zvýšena u pacientů s CHOPN ve srovnání se zdravými kuřáky i nekuřáky, přitom u kuřáků je hodnota v bronchoalveolární tekutině vyšší než u nekuřáků. Je možné, že chemotaktická odpověď monocytů na GRO- α je jedním z mechanismů vedoucích ke zvýšení počtu makrofágů u pacientů s CHOPN a může být jedním z molekulárních mechanismů citlivosti na cigaretový kouř [10].

Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) je jedním z cytokinů, který produkují alveolární makrofágy, ale také řada dalších zánětlivých buněk. GM-CSF je přítomen ve zvýšené koncentraci v bronchoalveolární tekutině u sta-

bilní CHOPN, ale během exacerbací se jeho koncentrace dále výrazně zvyšuje. Je důležitý pro délku přežívání a zrání neutrofilů a hraje zásadní roli v neutrofilním zánětu. Zatímco sekrece GM-CSF z alveolárních makrofágů se u pacientů s CHOPN a zdravých kuřáků významně neliší, makrofágy pacientů s CHOPN vylučují výrazně více TNF- α , IL-8 a MMP-9 než makrofágy zdravých kuřáků. Sekrece GM-CSF je suprimována kortikosteroidy, na rozdíl od jiných cytokinů u CHOPN [11].

Interleukin 10 (IL-10) je naopak silný protizánětlivý cytokin, uvolňovaný alveolárními makrofágy a také monocyty v odpovědi na zánětlivé stimuly. Sekrece IL-10 v makrofázích i jeho koncentrace ve sputu je výrazně snížena u pacientů s astmatem. Produkce IL-10 je naopak zvýšena v makrofázích zdravých kuřáků. Makrofágy u CHOPN, podobně jako u astmatu, vykazují sníženou produkci IL-10, čímž napomáhají amplifikaci zánětu. Protizánětlivý účinek IL-10, způsobený inhibicí NF- κ B a také supresí uvolňování MMP-9 z monocytů, by mohl být potenciálně využitelný v terapii CHOPN.

T-LYMFOCYTY

U pacientů s CHOPN je zvýšen celkový počet T-lymfocytů v plicním parenchymu, v periferních i centrálních dýchacích cestách. Dochází přitom ke zvýšení počtu CD8+ lymfocytů i CD4+ lymfocytů, avšak CD8+ lymfocytů je více než CD4+ lymfocytů, takže imunoregulační index CD4+/CD8+ je u CHOPN snížený. Je přítomna korelace mezi počtem T-lymfocytů a tíží bronchiální obstrukce i stupněm alveolární destrukce. Většina cytotoxických CD8+ lymfocytů u pacientů s CHOPN patří k subtypu Tc1, který produkuje interferon- γ a interleukin IL-2, menší část je tvořena subtypem Tc2, který produkuje IL-4 [12]. Naproti tomu CD4+ lymfocyty jsou zastoupeny subtypy Th1, Th2 a Th17. Lymfocyty subtypu Th1 produkují interferon- γ a interleukin IL-2 podobně jako Tc1 lymfocyty. Subtyp Th2 lymfocytů je spojen s produkcí IL-13 [13].

Subtyp Th17 lymfocytů hraje obecně důležitou roli u zánětlivých a autoimunních onemocnění. O jeho úloze u CHOPN je známo zatím jen málo, ale koncentrace interleukinu IL-17A, který je hlavním produktem Th17 lymfocytů, je zvýšena ve sputu pacientů s CHOPN a samotné Th17-lymfocyty byly prokázány v bronchiálních biopsiích pacientů s CHOPN. Tento subtyp CD4+ lymfocytů přitom souvisí také s neutrofilním zánětem v dýchacích cestách, protože interleukiny IL-17A a příbuzný IL-17F způsobují uvolnění neutrofilních chemoatraktantů GRO- α a IL-8 z epiteliálních buněk a buněk bronchiálních hladkých svalů, které vede k migraci neutrofilů a rozvoji neutrofilního zánětu. Interleukin IL-17 dále zvyšuje expresi genů kódujících mucin (MUC5AC a MUC5B) v lid-

ských epiteliálních buňkách a vede k hypersekreci hlenu [14]. Subtyp Th17 dále produkuje interleukin IL-21, který stimuluje diferenciaci Th17 lymfocytů, a je tedy autoregulačním faktorem, avšak zároveň inhibuje transkripční faktor FOXP3, a tím následně inhibuje vývoj regulačních T-lymfocytů. Interleukin IL-21 také hraje zásadní roli v regulaci B-lymfocytů, jejichž počet je zvýšen u těžké CHOPN a které mohou hrát roli v autoimunitě. Subtyp Th17 dále produkuje IL-22, který následně stimuluje produkci IL-10 a proteinů akutní fáze.

Zatím není zcela jasný mechanismus, díky němuž se T-lymfocyty akumulují v dýchacích cestách pacientů s CHOPN. Může souviset se zvýšenou přítomností chemokinů aktivujících receptor CXCR3, jehož zvýšenou expresi vykazují T-lymfocyty v dýchacích cestách pacientů s CHOPN. U pacientů s CHOPN dochází také ke zvýšení počtu T-lymfocytů cirkulujících v krevním oběhu, a to jak CD8+ lymfocytů, tak – zejména u těžších stadií CHOPN – i CD4+ lymfocytů.

EOZINOFILNÍ GRANULOCYTY

Role eozinofilů u CHOPN je komplikovaná. Eozinofilní granulocyty se totiž typicky vyskytují v dolních dýchacích cestách u bronchiálního astmatu, ale v některých případech je nacházíme také u pacientů s CHOPN. Eozinofily se vyskytují ve zvýšeném počtu v bronchoalveolární tekutině a v bronchiálních biopsiích během exacerbace CHOPN. U některých pacientů mohou být eozinofily přítomny také ve stabilní fázi CHOPN, v takových případech pak eozinofilie v dolních dýchacích cestách predikuje lepší odpověď na terapii kortikosteroidy.

Této skutečnosti lze dobře využít v terapii a prevenci vzniku exacerbací. Příkladem může být studie, v níž byl monitorován eozinofilní zánět v dolních dýchacích cestách a podle jeho intenzity pak byla řízena léčba. V této studii byly sledovány dvě skupiny pacientů s CHOPN, z nichž jedna skupina byla léčena podle běžně používaných standardů léčby CHOPN včetně standardně podávaných inhalačních kortikosteroidů. Ve druhé skupině pacientů s CHOPN byl navíc monitorován eozinofilní zánět pomocí vyšetření indukovaného sputa anebo vyšetření vydechovaného oxidu dusnatého a léčba inhalačními kortikosteroidy byla upravována tak, aby došlo k minimalizaci projevů eozinofilního zánětu. V takto monitorované skupině bylo dosaženo snížení četnosti exacerbací vyžadujících hospitalizaci na 38 % ve srovnání se skupinou léčenou obvyklou terapií [15].

DENDRITICKÉ BUŇKY

Dendritické buňky hrají ústřední roli v iniciaci imunitní odpovědi. Tvoří bohatou síť v plicích a ve stěně dýchacích cest v blízkosti jejich lumen a mo-

hou reagovat na inhalované škodlivé látky, například antigeny anebo cigaretový kouř. Po akutní expozici cigaretového kouře dochází k jejich masivní akumulaci v dolních dýchacích cestách a mění se z nezralé formy na zralé dendritické buňky, které dokážou aktivovat řadu dalších zánětlivých buněk včetně makrofágů, neutrofilů a zejména T a B lymfocytů.

EPITELIÁLNÍ BUŇKY

Epiteliální buňky hrají významnou roli v patogenezi CHOPN. Respirační epitel, který je výstelkou sliznice dolních dýchacích cest, se dostává jako první do kontaktu s inhalovanými škodlivinami. Epiteliální buňky aktivované cigaretovým kouřem nebo jinými škodlivinami produkuje zánětlivé mediátory včetně chemokinů, cytokinů a růstových faktorů, například TNF- α , IL-1 β , GM-CSF a IL-8. Podobně reagují na přítomnost virových a bakteriálních patogenů a na oxidační stres. Následně dochází k hypersekreci hlenu, aktivaci a akumulaci dalších zánětlivých buněk. S tím je pak spojeno zvýšení aktivity proteáz, a v konečné fázi pak dochází k remodelaci dýchacích cest. [16]. Epiteliální buňky v malých dýchacích cestách mohou být důležitým zdrojem TGF- β , který indukuje lokální fibrózu.

PERSPEKTIVY DO BUDOUCNA

Chronická obstrukční plicní nemoc je heterogenní onemocnění, které se může projevovat ve formě několika různých klinických fenotypů. Ty mohou mít odlišný průběh, prognózu a léčbu [17]. Přitom je pravděpodobné, že různé klinické fenotypy CHOPN mají také odlišné charakteristiky zánětu v dýchacích cestách. Poznání vlastností zánětu u jednotlivých fenotypů CHOPN proto umožní lépe pochopit podstatu jednotlivých fenotypů, a především umožní podání cílené protizánětlivé terapie. Cílenou protizánětlivou léčbu CHOPN do určité míry používáme již nyní. Pacienti s klinickými fenotypy CHOPN, které jsou spojeny s neutrofilním zánětem v dýchacích cestách, jsou indikováni k terapii inhibitory fosfodiesterázy-4. Naopak terapie inhalačními kortikosteroidy je vyhrazena přesně specifikované skupině pacientů s těmi klinickými fenotypy CHOPN, u nichž můžeme očekávat přítomnost eozinofilního zánětu v dýchacích cestách. Efektivita léčby inhalačními kortikosteroidy se přitom výrazně zvyšuje v případech, kdy můžeme eozinofilní zánět v dolních dýchacích cestách monitorovat [15]. Mimoto v posledních letech probíhá intenzivní výzkum, zaměřený na inhibici celé řady zánětlivých mediátorů účastnících se na zánětu při CHOPN, který by mohl vést k vývoji nových protizánětlivých léků a značnému rozšíření možností léčby CHOPN.

LITERATURA

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532–555.
2. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56:515–548.
3. Kuna P, Jenkins M, O'Brien CD, Fahy WA. AZD9668, a neutrophil elastase inhibitor, plus ongoing budesonide/formoterol in patients with COPD. *Respir Med* 2012; 106:531–539.
4. Churg A et al. Late intervention with a myeloperoxidase inhibitor stops progression of experimental chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:34–43.
5. Zatloukal J, Navrátilová Z, Kolek V, Kriegová E, Petřek M. Vyšetření matrix-metaloproteináz a jejich inhibitorů v bronchoalveolární tekutině u pacientů s CHOPN a bronchiálním astmatem. *Stud Pneumol Phthiseol* 2011; 4:156–162.
6. Vlahos R, Wark PAB, Anderson GP, Bozinovski S. Glucocorticosteroids Differentially Regulate MMP-9 and Neutrophil Elastase in COPD. *PLoS One* 2012; 7.
7. Sapely E et al. Behavioral and structural differences in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1176–1186.
8. Schulz C, Wolf K, Harth M, Kratzel K, Kunz-Schughart L, Pfeifer M. Expression and release of interleukin-8 by human bronchial epithelial cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease, smokers and never-smokers. *Respiration* 2003; 70:254–261.
9. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Scirba FC, Rogers RM, Hayashi S, Hogg JC. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:469–473.
10. Traves SL, Culpitt SV, Russell REK, Barnes PJ, Donnelly LE. Elevated levels of the chemokines GRO- α and MCP-1 in sputum samples from COPD patients. *Thorax* 2002; 57: 590–595.
11. Culpitt SV, Rogers DF, Shah P, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Barnes PJ. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:24–31.
12. Barczyk A, Pierzchala W, Kon OM, Cosio B, Adcock IM, Barnes PJ. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1484–1492.
13. Boutten A, Bonay M, Laribe S, Leseche G, Castier Y, Lecou-Malas V, Fournier M, Durand G, Aubier M, Dehoux M et al. Decreased expression of interleukin 13 in human lung emphysema. *Thorax* 2004; 59:850–854.
14. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:247–254.
15. Siva R, Green RH, Brightling CE et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29:906–913.
16. Ye L, Wang X, Jin M. Role of Airway Epithelial Cells in Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Epithelial Biology and Pharmacology*, 2009; 2:44–50.
17. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, Neumannová K, Zatloukal Jakub, Žák J, Sedlák V, Kociánová J, Zatloukal J, Hejduk K, Prachařová S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky* 2013; 157:189–201.

Došlo: 30.1. 2017

Adresa:

MUDr. Jaromír Zatloukal, Ph.D.
 Klinika plicních nemocí a TBC,
 FN a LF Univerzity Palackého,
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: jaromir.zatloukal@fnol.cz

Liečba neinvazívnou ventiláciou u pacientov s overlap CHOCHP a OSA

P. Pobeha, A. Hajduková, P. Joppa, I. Paraničová, I. Trojová,
Z. Kuklišová, Z. Štrbová, R. Tiško, R. Tkáčová

Klinika pneumológie a ftizeológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika
a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

SUMMARY

Noninvasive ventilation in patients with COPD and OSA (overlap syndrome)

Therapy with noninvasive ventilation (NIV) may improve survival in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bilevel positive airway pressure (BiPAP) ventilation is a treatment modality in patients with intolerance or primary failure of continuous positive airway pressure (CPAP) or those with respiratory insufficiency. The aim was to evaluate treatment with NIV in 67 patients with the overlap syndrome. Patients were divided into two groups based on whether they required CPAP or BiPAP therapy. Compared to patients effectively treated with CPAP, those requiring BiPAP therapy had more severe obstructive ventilatory impairment (FEV_1 46.4 ± 9.4 vs 62.7 ± 15.2 %; $p < 0.001$), more profound hypoxemia (PaO_2 6.5 ± 1.3 vs 8.3 ± 1.7 kPa; $p = 0.002$) and hypercapnia ($PaCO_2$ 7.4 ± 0.7 vs 5.9 ± 1.4 kPa; $p < 0.001$). During a night study, they had a higher oxygen desaturation index (69.8 ± 32.2 vs 41.4 ± 31.7 per hour; $p = 0.005$) and a longer time of desaturation below 90 % (356.0 ± 158.7 vs 160.1 ± 154.2 min; $p < 0.001$). Treatment with NIV effectively abolished OSA in both groups by reducing the apnea-hypopnea index below 10 events per hour. In patients with respiratory failure treated with BiPAP for a period of 5–7 days, PaO_2 increased (from 6.5 ± 1.3 kPa to 7.5 ± 1.4 kPa; $p = 0.012$), and $PaCO_2$ was reduced (from 7.4 ± 0.7 kPa to 6.5 ± 1.0 kPa; $p = 0.009$).

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, noninvasive ventilation

SÚHRN

Liečba neinvazívnou ventiláciou (NIV) môže viesť k zníženiu mortality pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) a súčasne prítomnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). NIV s použitím dvojúrovňového pretlaku (BiPAP) je alternatívnu metódou v prípade intolerancie respektíve zlyhania liečby s kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP) a tiež pri respiračnej insuficiencii. Cieľom tejto štúdie bolo charakterizovať 67 pacientov s overlap syndrómom vyžadujúcich liečbu CPAP respektíve BiPAP. V porovnaní s pacientmi liečenými efektívne s CPAP mali pacienti vyžadujúci použitie BiPAP závažnejšiu obštrukčnú ventilačnú poruchu (FEV_1 $46,4 \pm 9,4$ oproti $62,7 \pm 15,2$ %; $p < 0,001$), závažnejšiu hypoxémiu (PaO_2 $6,5 \pm 1,3$ oproti $8,3 \pm 1,7$ kPa; $p = 0,002$) a hyperkapniu ($PaCO_2$ $7,4 \pm 0,7$ oproti $5,9 \pm 1,4$ kPa; $p < 0,001$). Pacienti liečení s BiPAP mali počas diagnostického polysomnografického vyšetrenia vyšší desaturačný index ($69,8 \pm 32,2$ oproti $41,4 \pm 31,7$ /hod.; $p = 0,005$) ako aj dlhší čas desaturácie pod 90 % (356 ± 158 min oproti 160 ± 154 min; $p < 0,001$) ako pacienti liečení s CPAP.

Liečba s CPAP a BiPAP efektívne znížila index apnoe-hypopnoe (AHI) pod 10/hodinu u všetkých pacientov. U pacientov s respiračnou insuficienciou liečených s BiPAP viedla táto liečba tiež k efektívnemu zvýšeniu PaO_2 (z $6,5 \pm 1,3$ na $7,5 \pm 1,4$ kPa; $p = 0,012$) a k súčasnému zníženiu $PaCO_2$ (z $7,4 \pm 0,7$ na $6,5 \pm 1,0$ kPa; $p = 0,009$).

Kľúčové slová: Chronická obštrukčná choroba pľúc, obštrukčné spánkové apnoe, neinvazívna ventilácia

ÚVOD

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) a chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) patria v súčasnosti medzi najčastejšie respiračné ochorenia, a nie je preto zriedkavým javom, že niektorí

pacienti majú obidve choroby súčasne. Súčasný výskyt týchto nozologických jednotiek bol popísaný už v 80. rokoch minulého storočia termínom overlap syndróm [1]. Najnovšie epidemiologické údaje uvádzajú výskyt CHOCHP až do 10 % svetovej populácie a podobne je to aj v prípade OSA

[2,3]. Overlap syndrómom CHOCHP a OSA trpí podľa odhadov okolo 1 % všeobecnej populácie [4]. Koexistencia obidvoch ochorení vedie u pacientov ku kombinácii kontinuálnej hypoxie (v dôsledku CHOCHP) a intermitentnej hypoxie (počas spánku pri apnických epizódach v dôsledku OSA). Patofyziologické mechanizmy charakteristické pre overlap syndróm prinášajú pacientom viaceré negatívne dôsledky v podobe rozvoja a zhoršenia respiračnej insuficiencie, kardiovaskulárnych (rozvoj pľúcnej hypertenzie, zlyhania pravej komory srdca) a iných komorbidít a v neposlednom rade zvýšenej mortality [5].

Liečebné modality zahrňujú zníženie hmotnosti, maximalizáciu inhalačnej a ostatnej medikamentózne liečby CHOCHP, liečbu kontinuálnym pretlakom (continuous positive airway pressure, CPAP), respektíve dvojúrovňovým pretlakom (Bilevel positive airway pressure, BiPAP) a v indikovaných prípadoch dlhodobú domácu oxygenoterapiu [6].

Samotná diagnóza a termín overlap syndróm dostatočne nešpecifikujú rozsah a typ potrebnej liečby. Je faktom, že CHOCHP aj OSA sa u jednotlivých pacientov manifestujú v rôznom štádiu a nie je jasné, na akej úrovni závažnosti dochádza u ochorení k aditívnym, respektíve synergickým klinickým účinkom. Tiež nie je známe, či pacienti so závažnou CHOCHP a ľahkým OSA majú byť hodnotení a liečení podobne ako tí s ľahkou CHOCHP a ťažkým OSA [6]. V literárnych zdrojoch nie sú jednoznačne popísané fenotypy pacientov vyžadujúcich liečbu s CPAP respektíve s BiPAP. Cieľom našej práce bolo preto charakterizovať pacientov s overlap syndrómom CHOCHP a OSA vyžadujúcich liečbu s CPAP a BiPAP a zhodnotiť efekt tejto liečby.

PACIENTI A METÓDY

Pacienti

V tejto retrospektívnej štúdií sme hodnotili súbor 67 pacientov s overlap syndrómom vyšetrených na Klinike pneumológie a ftižeológie UN L. Pasteura v Košiciach v priebehu rokov 2011–2015. Pacienti boli poukázaní na polysomnografické vyšetrenie pri podozrení na spánkové apnoe, alebo v rámci diferenciálnej diagnostiky respiračnej insuficiencie. Exklúzne kritériá tvorili respiračné ochorenia iné ako OSA a CHOCHP, exacerbácia CHOCHP v období kratšom ako 8 týždňov pred diagnostickým polysomnografickým vyšetrením alebo titráciou NIV, srdcové alebo obličkové zlyhávanie, neurologické a neuromuskulárne ochorenia, pravidelné užívanie sedatív, hypnotík alebo opiátov a tiež akékoľvek ochorenie, ktoré by interferovalo so schopnosťou pacienta používať CPAP alebo BiPAP. Všetci pacienti podpísali informovaný súhlas s ambulatným vyšetrením, respektíve hospitalizáciou. Po komplexnom diagnostickom postupe boli pacienti na základe metodických odporúčaní liečení formou kontinuálneho pretlaku v dýchacích cestách – CPAP, alebo bola indikovaná neinvazívna ventilácia (NIV) (bilevel positive airway pressure – BiPAP).

Biochemické analýzy, vyšetrenie krvných plynov a acidobázickej rovnováhy

U všetkých pacientov bol realizovaný odber venóznej krvi nalačno medzi 7:00 a 8:00 hodinou ráno, po desaťhodinovom hladovaní. A z odberu boli rutinne stanovené základné biochemické a hematologické parametre zápalu. Z artériovej krvi z artéria radialis bolo realizované vyšetrenie parciálnych tlakov krvných plynov oxidu uhličitého (PaCO₂) a kyslíka (PaO₂) a parametre acidobázickej rovnováhy.

Funkčné vyšetrenie pľúc

Pľúcne funkcie boli vyšetřované pomocou bodypletyzografie (Ganshorn, Nemecko) v súlade so štandardmi Európskej Respirologickej Spoločnosti [7].

Tabuľka 1: Charakteristika pacientov s overlap CHOCHP a OSA

Parameter	Celý súbor (n = 67)	Skupina		P
		CPAP (n = 51)	BiPAP (n = 16)	
Vek (roky)	59,8 ± 9,0	61,1 ± 9,1	57,6 ± 7,7	0,099
Mužské pohlavie n (%)	62 (92,5)	48 (94,1)	14 (87,5)	0,586
Krabičkoroky (n)	23,4 ± 19,1	22,8 ± 19,3	25,8 ± 19,5	0,734
BMI (kg/m ²)	36,6 ± 7,6	35,6 ± 6,3	40,8 ± 10,8	0,100
ESS skóre	9,1 ± 4,6	9,3 ± 4,7	8,1 ± 3,9	0,559
CRP (mg/l)	11,0 ± 9,6	8,6 ± 5,4	15,7 ± 13,8	0,160
Leukocyty (· 10 ⁹ /l)	7,55 ± 2,32	7,3 ± 1,9	8,2 ± 3,2	0,632
TK syst. (mmHg)	137,2 ± 18,9	137,7 ± 20,1	135,6 ± 15,4	0,997
TK diast. (mmHg)	85,4 ± 11,6	85,9 ± 12,0	83,4 ± 10,3	0,452

Hodnoty sú uvádzané ako priemer ± SD

Vysvetlenie: BMI – body mass index; ESS – Epworthská škála dennej ospalosti; CRP – C-reaktívny proteín; TK – tlak krvi

Po fyzikálnom vyšetrení a zmeraní aktuálnej výšky a hmotnosti boli pacienti vyšetrení v sediacej polohe, tým istým lekárom pre zaistenie zhodnosti a spoľahlivosti meraní. U každého pacienta sme realizovali bronchodilatačný test, prevedené boli tri technicky kvalitné merania a najvyššie postbronchodilatačné hodnoty sme zaradili do analýz. Diagnóza CHOCHP bola potvrdená na základe medzinárodných odporúčaní GOLD [8].

Polysomnografické vyšetrenie

Pacienti absolvovali kompletne diagnostické polysomnografické vyšetrenie (Alice 5, Respiromics Inc., Murrsville, USA), ktoré pozostávalo z kontinuálneho monitorovania elektroencefalografie (EEG), elektrookulografie, elektromyografie, dýchacích pohybov hrudníka a brucha (pletyzograficky), polohy tela, prietoku vzduchu dýchacími cestami pomocou termistora, elektrokardiografie, saturácie krvi kyslíkom pulzným oxymetrom a chrápania mikrofónom. Celonočné monitorovanie štandardne trvalo od 22:00 do 06:00. Alkohol, sedatíva a kofeínové nápoje nebolo dovolené konzumovať 48 hodín pred vyšetrením v spánkovom laboratóriu. EEG záznamy boli hodnotené podľa štandardných kritérií [9]. Polysomnografické záznamy boli skórované manuálne podľa pravidiel Americkej asociácie spánkovej medicíny (AASM) z roku 2012 [10]. Z každého polysomnografického vyšetrenia bol archivovaný elektronický záznam a protokol.

Liečba s CPAP

Nastavenie na liečbu CPAP, tj. titrácia efektívneho terapeutického tlaku CPAP bola realizovaná prostredníctvom autotitračného prístroja CPAP (autoCPAP, C-FLEX, Respiromics) počas noci strávenej v spánkovom laboratóriu. Efektívny terapeutický tlak bol definovaný ako

najnižší tlak zabezpečujúci pokles reziduálnych hodnôt indexu apnoe-hypopnoe (AHI) pod 10 epizód/hodinu, ktorý bol zároveň dobre tolerovaný pacientom. Všetkým indikovaným pacientom bolo okrem režimových opatrení odporúčané pravidelné každodenné používanie liečby CPAP počas spánku so súčasným zapojením zvlhčovača a ohrievača vzduchu za účelom zvýšenia komfortu liečby. Overenie efektu a pravidelnosti používania liečby bolo zabezpečené vyhodnotením záznamu z pamäťového média prístroja, odčítania compliance a reziduálneho AHI.

Liečba s BiPAP

Neinvasívna ventilácia bola iniciovaná u všetkých pacientov v sledovanej kohorte s cieľom eliminovať OSA. Navyše bolo cieľom dosiahnuť zníženie PaCO₂ v tej podskupine pacientov, ktorí mali hyperkapniu počas dňa. To znamená, že liečba s BiPAP bola indikovaná v dvoch prípadoch: pri zlyhaní liečby s CPAP, v súlade s odporúčaniami AASM [11,12], a pri dennej hyperkapnii, v súlade s platným metodickým odporúčaním hlavného odborníka pre odbor pneumológia a ftizeológia v SR pri PaCO₂ > 7,3 kPa [13]. Titrácia nastavenia liečebných tlakov počas neinvasívnej ventilácie bola uskutočnená na prístrojoch BiPAP (Respiromics, USA), použitím nosovej alebo nosovoústnej masky. Výber masky podliehal anatomickým pomeroch tváre každého pacienta. Voľba módu tlakovo kontrolovanej neinvasívnej ventilácie závisela od závažnosti respiračnej insuficiencie. Voliteľný bol spontánny mód (BiPAP S), spontánne časovaný mód (BiPAP S/T) bol použitý u 2 pacientov. Expiračný pretlak v dýchacích cestách (EPAP) bol nastavený v 2 prípadoch na základe autotitrácie CPAP a u ostatných pacientov na základe odporúčaní pre CHOCHP pacientov v rozmedzí 5–7 cm H₂O a ďalej navýšený pri analýze ventilácie a pretrvávaní

Tabuľka 2: Plúcne funkcie u pacientov s overlap CHOCHP a OSA

Parameter	Celý súbor (n = 67)	Skupina		P
		CPAP (n = 51)	BiPAP (n = 16)	
FEV ₁ (%)	57,4 ± 15,6	62,7 ± 15,2	46,4 ± 9,4	< 0,001
FVC (%)	73,3 ± 16,9	79,1 ± 16,4	61,4 ± 11,0	< 0,001
FEV ₁ /FVC	62,5 ± 7,5	62,8 ± 5,7	61,8 ± 10,6	0,507
RV (%)	147,2 ± 32,5	141,8 ± 24,7	158,5 ± 43,4	0,160
TLC (%)	95,1 ± 15,1	96,8 ± 13,2	91,7 ± 18,4	0,354
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,828
PaCO ₂ (kPa)	6,5 ± 1,4	5,9 ± 1,4	7,4 ± 0,7	< 0,001
PaO ₂ (kPa)	7,5 ± 1,7	8,3 ± 1,7	6,5 ± 1,3	0,002
HCO ₃ (mmol/l)	29,2 ± 6,4	26,2 ± 4,2	33,8 ± 6,3	< 0,001
SatO ₂ (%)	86,3 ± 9,0	89,7 ± 7,5	81,1 ± 9,8	0,001
BE	3,7 ± 5,2	1,6 ± 2,9	7,0 ± 6,1	< 0,001

Hodnoty sú uvádzané ako priemer ± SD

Vysvetlenie: FEV₁ – objem vzduchu vydychnutý za 1 sekundu úsilného výdychu; FVC – forsírovaná vitálna kapacita; RV – reziduálny objem; TLC – celková pľúcna kapacita; PaCO₂ – parciálny tlak oxidu uhličitého v artériovej krvi; PaO₂ – parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi; SatO₂ – saturácia kyslíka v artériovej krvi; BE – deficit báz

Tabuľka 3: Polysomnografické parametre u pacientov s overlap CHOCHP a OSA

Parameter	Celý súbor (n = 67)	Skupina		P
		CPAP (n = 51)	BiPAP (n = 16)	
AHI (epizód/hod.)	58,2 (44,6; 80,5)	56,6 (42,2; 75,5)	66,8 (49,0; 109,3)	0,171
ODI (epizód/hod.)	47,2 (16,3; 76,5)	37,9 (12,3; 67,6)	72,4 (50,9; 90,2)	0,005
SpO ₂ < 90 % (%)	31,6 (9,8; 76,1)	17,9 (6,6; 53,4)	77,4 (49,0; 96,2)	< 0,001
SpO ₂ pod 90 % (min)	148,5 (54,0; 389,1)	92,45 (34,8; 247,0)	395,6 (211,4; 467,5)	< 0,001
Priemerná SpO ₂ (%)	88,5 (82; 93)	91 (87; 93)	77,5 (72; 8)	< 0,001
Minimálna SpO ₂ (%)	54,7 (39; 75)	60 (39,8; 77,5)	45,4 (39,3; 58,8)	0,649

Hodnoty sú uvádzané ako medián (25–75 percentil)

Vysvetlenie: AHI – index apnoe-hypopnoe; ODI – desaturačný index; SpO₂ – saturácia kyslíka (pulzným oxymetrom)

obštrukčných epizód. Titrácia inspiračného pretlaku v dýchacích cestách (IPAP) sa uskutočnila postupným navýšovaním tlaku o 1 cm H₂O/min, respektíve podľa tolerancie pacienta v priebehu ventilácie za účelom dosiahnutia požadovaného dychového objemu a dychových exkurzií hrudníka, minimálny tlakový rozdiel medzi EPAP a IPAP bol 4 cm H₂O. U pacientov na ST režime bola nastavená aj záložná dychová frekvencia približne 2–3 dychy pod hodnotou spontánnej dychovej frekvencie a následne upravená (znížená) pri stabilizácii stavu podľa aktuálnej frekvencie a tolerancie. Ďalšie zmeny ventilačných parametrov záviseli od tolerancie pacientov a od efektivity ventilácie, ktorá bola hodnotená zmenami v arteriálnych krvných plynoch a acidobázickej rovnováhy so snahou dosiahnuť pH > 7,35, PaCO₂ < 6,5 kPa a PaO₂ < 8 kPa. Suplementácia kyslíka s prietokom 1 až 2 l/min bola realizovaná pridaním priamo do ventilačného okruhu, pokiaľ pretrvávala hypoxémia aj napriek NIV (parciálny tlak kyslíka pod 7,3 kPa, saturácia pod 90 %) [14, 15].

Štatistické analýzy

Na štatistické vyhodnocovanie údajov bol použitý štatistický program SPSS pre Windows – verzia 14.0, hodnota p < 0,05 bola považovaná za štatisticky významnú. Medziskupinové rozdiely u údajov s normálnym rozložením boli analyzované pomocou Studentovho nepárového t-testu a u údajov s nie normálnym rozložením neparametrickým Mann-Whitneyho testom. Na medziskupinové porovnanie proporcií kategoriálnych premenných bol použitý Fisherov test. Na porovnanie parametrov krvných plynov pred liečbou a po liečbe s BiPAP bol použitý párový Studentov t-test. Výsledky sú uvádzané ako priemer ± SD pre údaje s normálnym rozložením a ako medián (25.–75. percentil) pre údaje, ktorých hodnoty neboli normálne rozložené.

VÝSLEDKY

Charakteristika pacientov

Do štúdie bolo zaradených 67 pacientov s overlap syndrómom (62 mužov a 5 žien). Priemerný vek celého súboru bol 59,9 ± 9,0 roka a priemerná história fajčenia predstavovala 23,4 ± 19,1 krabičkorokov (tab. 1). Pacienti boli rozdelení do 2 skupín na základe indikovanej liečby s NIV: prvá skupina bola tvorená 51 (76 %) pacientmi indikovanými na liečbu s CPAP a druhá 16 (24 %) pacientmi indikovanými na liečbu s BiPAP. Tabuľka 1 zobrazuje vstupné demografické a antropometrické údaje, parametre vitálnych funkcií, hodnotenie dennej ospalosti a markery zápalu v oboch sledovaných skupinách. Porovnanie pľúcnych funkcií ukázalo, že pacienti vyžadujúci liečbu s BiPAP mali v porovnaní s pacientmi liečenými s CPAP signifikantne nižšie hodnoty objemu vzduchu vydychnutého v prvej sekunde úsilného výdychu (FEV₁) ako aj forsírovanej vitálnej kapacity (FVC) (tab. 2). Vyšetrenie bazálnych krvných plynov a acidobázickej rovnováhy ukázalo v skupine pacientov indikovaných na BiPAP, porovnaní s CPAP skupinou signifikantne závažnejšiu hypoxémiu a hyperkapniu (tab. 2). Prehľad polysomnografických parametrov je uvedený v tabuľke 3. Napriek tomu, že sledované skupiny sa nelíšili v počte apnoecko-hypopnoeických epizód za hodinu (apnoe-hypopnoe index, AHI), mala skupina liečená s BiPAP v porovnaní so skupinou liečenou s CPAP vyšší počet desaturácií za hodinu (oxygen desaturation index, ODI) (69,8 ± 32,2 oproti

41,4 ± 31,7/hod; p = 0,005), nižšiu priemernú kyslíkovú saturáciu počas noci (76,4 ± 8,5 oproti 89,2 ± 6,0; p < 0,001) ako aj dlhší čas strávený v desaturácii pod 90 % (356 ± 158 oproti 160 ± 154 minút; p < 0,001) (tab. 3).

U pacientov liečených s CPAP bol priemerný terapeutický tlak 10,8±2,1 cm H₂O. V skupine pacientov liečených s BiPAP bola priemerná hodnota expiračného tlaku (EPAP) 9,5±2,7 cm H₂O a hodnota inspiračného tlaku (IPAP) 14,8 ± 3,4 cm H₂O. U oboch skupín pacientov viedla liečba k efektívnemu odstráneniu apnoických a hypopnických epizód, v CPAP skupine došlo k poklesu AHI z 58,5 ± 25,5 na 4,7 ± 4,0/hodinu a u pacientov liečených s BiPAP z 71,9 ± 37,3 na 4,3 ± 2,7/hodinu.

Efektívnosť liečby BiPAP bola okrem klinického efektu a zníženia AHI dokumentovaná vyšetrením krvných plynov v artériovej krvi, kde liečba viedla k významnému nárastu parciálneho tlaku kyslíka (zo 6,5 ± 1,3 na 7,5 ± 1,4 kPa; p = 0,012), k zvýšeniu kyslíkovej saturácie (z 81,1 ± 9,8 na 87,6 ± 6,5 %; p = 0,017), k poklesu parciálneho tlaku oxidu uhličitého (z 7,4 ± 0,7 na 6,5 ± 1,0 kPa; p = 0,009), k poklesu koncentrácie bikarbonátov (z 33,8 ± 6,3 na 29,2 ± 4,3 mmol/l; p = 0,003) a base excess (z 7,0 ± 6,1 na 3,5 ± 3,4; p = 0,018) (tab. 4). Pre pretrvávanie hypoxémie napriek efektívnej liečbe bola indikovaná u 2 pacientov s CPAP a 5 pacientov s BiPAP aditívna liečba kyslíkom formou dlhodobej domácej oxygenoterapie.

DISKUSIA

Cieľom našej práce bolo charakterizovať súbor pacientov s overlap syndrómom CHOCHP a OSA, z reálnej klinickej praxe liečených štandardne na základe metodických odporúčaní, a zhodnotiť efekt tejto liečby. V našom súbore mali pacienti indikovaní na liečbu BiPAP závažnejší stupeň obštrukčnej ventilačnej poruchy, pri vyšetrení krvných plynov sme u nich zistili závažnejšiu hy-

poxémiu a hyperkapniu a polysomnografické vyšetrenie u nich preukázalo vyšší stupeň nočných desaturácií v porovnaní s pacientmi indikovanými na CPAP. To, či pacient s overlap syndrómom bude indikovaný na liečbu CPAP, respektíve BiPAP, nie je pri stanovení diagnózy vždy jasné. Je to jednak z dôvodu kombinácie dvoch ochorení, z ktorých každé má u jednotlivého pacienta rôznu závažnosť a vplyva na zdravotný stav iným mechanizmom. Charakteristickým znakom OSA sú opakované epizódy nedostatočného prietoku vzduchu dýchacími cestami, spojené s opakovanými desaturáciami kyslíkom, pričom liečba s CPAP vedie k efektívnemu odstráneniu ako apnoických páuz, tak i desaturácií. Viaceré v minulosti realizované štúdie dokumentujú, že pacienti s OSA a súčasnou CHOCHP trpia významnejšou nočnou hypoxémiou než pacienti so samotným OSA [16,17]. U pacientov s overlap syndrómom je oproti pacientom so samotnou CHOCHP vyššie riziko rozvoja pľúcnej hypertenzie, zlyhania pravej komory srdca i exacerbácií CHOCHP, ako i riziko hospitalizácie a smrti [5,18]. Cieľom liečby s NIV u týchto pacientov by teda nemalo byť len odstránenie apnoe, ale aj ovplyvnenie ďalších významných parametrov, ako sú exacerbácie CHOCHP a vysoká mortalita. Niekoľko v minulosti realizovaných štúdií naznačilo možný pozitívny efekt CPAP aj na tieto parametre. Autori z Brazílie v prospektívnej štúdii preukázali na vzorke pacientov so závažnou CHOCHP a dennou hypoxémiou, že liečba súčasného OSA viedla k zlepšeniu ich 5-ročného prežívania [19]. Podobne významná štúdia zo Španielska dokumentovala vplyv CPAP na zníženie výskytu hospitalizácií a zníženie mortality u pacientov s overlap syndrómom [18]. Avšak liečba CPAP nie je tolerovaná u signifikantnej časti pacientov a rovnako tiež u časti pacientov liečba s CPAP nevedie k efektívnemu odstráneniu nočných desaturácií a dennej hypoxémie. V štúdii autorov Schafer et al. bolo zistené, že liečba s CPAP najčastejšie zlyhala

u morbidne obeznych pacientov s OSA, a ďalej u pacientov s patologickými hodnotami krvných plynov počas dňa [20]. Autori Sova et al. nedávno referovali o zložitosti odhadu adherencie s liečbou použitím CPAP, pričom obezita môže byť jedným z faktorov horšej adherencie, vyžadujúca predovšetkým správny výber masky [21]. V našom súbore boli pacienti obezní v oboch skupinách, hodnota BMI bola nesignifikantne vyššia v skupine pacientov vyžadujúcich použitie BiPAP.

Potreba použitia BiPAP je zhrnutá v metodickom odporúčaní hlavného odborníka MZ SR.

Tabuľka 4: Krvné plyny bazálne a po titrácii BiPAP (bez suplementácie kyslíkom)

Parameter	Bazálne	Po titrácii BiPAP	P
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,03	0,266
pCO ₂ (kPa)	7,4 ± 0,7	6,5 ± 1,0	0,009
PaO ₂ (kPa)	6,5 ± 1,3	7,5 ± 1,4	0,012
HCO ₃ (mmol/l)	33,8 ± 6,3	29,2 ± 4,3	0,003
SatO ₂ (%)	81,1 ± 9,8	87,6 ± 6,5	0,017
BE	7,0 ± 6,1	3,5 ± 3,4	0,018

Hodnoty sú uvádzané ako priemer ± SD
Skratky – viď tab. 2

Podľa odporúčania je liečba s BiPAP indikovaná u pacientov s OSA v prípade nedostatočnej efektívnosti liečby s CPAP, nemožnosti adaptácie na CPAP na strane pacienta, alebo v prípade indikácie na BiPAP z iných príčin ako OSA (predovšetkým pri respiračnej insuficiencii) [13]. V našom súbore mali pacienti indikovaní na liečbu s BiPAP významnejšiu dennú hypoxémiu a hyperkapniu, pričom adekvátna liečba s BiPAP viedla k efektívnemu odstráneniu OSA a k zlepšeniu hodnôt krvných plynov.

Indikácia k liečbe s BiPAP je u pacientov s CHOCHP, ale v neprítomnosti OSA dlhé roky rozporuplnou témou vzhľadom na skutočnosť, že napriek mnohým priaznivým účinkom NIV (zlepšenie tolerancie záťaže, zmiernenie dýchavice, pľúcnej kachexie, zlepšenie kvality spánku, pokles počtu hospitalizácií a nákladov) viaceré multicentrické randomizované štúdie nepreukázali priaznivý vplyv BiPAP na prežívanie pacientov [22,23]. Napriek tomu, je BiPAP pri samotnej CHOCHP vhodnou liečebnou modalitou pri splnení indikačných kritérií. Najnovšie štúdie ukázali, že u pacientov s CHOCHP (bez súčasného OSA) je najväčší benefit BiPAP prítomný u pacientov s vyššími bazálnymi hodnotami PaCO₂, pri použití vyšších tlakov a u tých, ktorí dosahujú vysokú compliance s liečbou [22,23]. V našom súbore sa nejednalo o pacientov s izolovanou CHOCHP, ale o pacientov s overlap syndrómom CHOCHP a OSA. U týchto chorých je indikácia k liečbe ako aj efekt liečby s BiPAP nesporný. U pacientov s CHOCHP, OSA a s morbidnou obezitou, u ktorých závažnosť obštrukčnej ventilačnej poruchy nekorešponduje so závažnosťou respiračného zlyhania, je potrebné uvažovať o spolupodiele syndrómu extrémnej obezity s alveolárnou hypoventiláciou (Picwickov syndróm).

ZÁVER

Chronická obštrukčná choroba pľúc a obštrukčné spánkové apnoe patria medzi ochorenia s vysokou prevalenciou a ich súčasný výskyt je častý. Morbidita a mortalita pacientov s overlap syndrómom je vyššia než u pacientov, ktorí majú len jedno ochorenie. Prítomnosť dennej hyperkapnie a pľúcnej hypertenzie u pacientov s jedným z týchto ochorení (CHOCHP alebo OSA) by mala viesť k podozreniu na druhú diagnózu, a to hlavne v prípade, že závažnosť známej choroby nevysvetľuje ťažkosti pacienta. V našej práci sme ukázali, že liečba s NIV (CPAP a BiPAP) je efektívnou liečbou spánkovej poruchy dýchania u pacientov s overlap syndrómom OSA a CHOCHP, pričom u pacientov s dennou hyperkapniou vedie aplikácia BiPAP k zlepšeniu krvných plynov počas dňa. Pacienti s respiračným zlyhávaním a pacienti, ktorí netolerujú CPAP, sú indikovaní k liečbe s BiPAP, pričom použitie BiPAP vedie u nich k zlepšeniu

kyslíkovej saturácie a k poklesu hyperkapnie. Výskum by sa mal v budúcnosti zamerať na odhalovanie efektívnosti rôznych ventilačných módov dvojúrovňového pretlaku u pacientov s overlap syndrómom CHOCHP a OSA.

PODPORA

Podporené projektmi APVV-0134-11, VEGA 1/0208/16, VEGA 1/0220/17.

LITERATÚRA

1. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4):651-661.
2. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22:268-273.
3. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2015; 1:1-20.
4. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea – the overlap syndrome. *J Thorac Dis* 2016; 8(2):236-242.
5. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:692-700.
6. Owens R, Malhotra A. Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome. *Respir Care* 2010; 55(10):1333-1346.
7. Miller M et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Revised 2011. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org>.
9. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. 1968; Los Angeles, CA: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.
10. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force*
11. Kushida CA, Chediak A, Berry RB et al. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med* 2008; 4(2):157-171.
12. Berry RB, Chediak A, Brown LK et al. Best Clinical Practice for the Sleep Center Adjustment of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Stable Chronic Alveolar Hypoventilation Syndromes. *NPPV Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med* 2010; 6(5):491-509.
13. Mucska I, Hájková M. Indikácie neinvazívnej pozitívnej pretlakovej ventilácie NIPPV. *Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR*, 2015.
14. Windisch W et al. Chronic NIV in COPD. In: Simonds AK et al. eds. *ERS Handbook of Noninvasive Ventilation* 2015; pp 190-196.
15. Metodický pokyn hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a fúzeológia pre poskytovanie dlhodobej domácej oxygenoterapie. 2007, [cit. 04.01.2016] Dostupné na internete: http://www.ehealth.sk/files/spfs/pokyn_ddot.doc

16. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Prognostic value of lung function and Pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999; 13(5): 1091–1096.
17. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(1):7–14.
18. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3):325–331.
19. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(1):132–137.
20. Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Lüderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 1998; 92(2):208–215.
21. Sova M, Vališová Z, Hobzová M, Zapletalová J, Kolek V. Adherence k terapii obstrukční spánkové apnoe pomocí kontinuálního přetlakového dýchání – observační studie. *Stud Pneumol Phthiseol* 2016; 76(6):219–225.
22. Casanova C, Celli B, Tost L et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive-pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118:1582–1590.
23. Clini E, Sturani C, Rossi A et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in COPD patients. *Eur Respir J* 2002; 20:529–538.
24. Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007; 61(9):1516–1522.
25. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for the treatment of severe stage chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:698–705.

Došlo: 2. 2. 2017

Adresa:

prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Klinika pneumológie a ftizeológie,
UPJŠ LF a UN LP
Rastislavova 43
041 90 Košice
Slovenská republika
e-mail: ruzena.tkacova@upjs.sk

Eozinofilie a možnosti predikce odpovědi na inhalační kortikosteroidy (IKS) u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)

M. Švarc, V. Koblížek, M. Blažek

Plicní klinika, FN Hradec Králové

SUMMARY

Eosinophilia and predicting response to inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute exacerbations of COPD (AE-COPD) are a growing healthcare problem worldwide. Various biomarkers have been studied to optimize therapy in preventing AE-COPD. In a meta-analysis of the INSPIRE, TRISTAN and SCO30002 studies, administration of inhaled corticosteroids (ICSs) in combination with long-acting beta agonists reduced AE-COPD in patients with blood eosinophilia as compared to placebo or tiotropium. However, these results were not confirmed by either a re-analysis of the ISOLDE study or the FLAME trial. The SPIROMICS study results favoured sputum eosinophilia for predicting AE COPD. Sputum eosinophilia is also a good predictor of treatment response to ICSs. Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) is good for predicting ICS responsiveness, but its relationship with prediction of AE-COPD is unclear. High inter- and intra-individual variability of FeNO measurements seems to be another problem. The relationship of periostin, known to predict good ICS responsiveness, to AE-COPD predictions is also unclear.

Key words: COPD, acute exacerbation, eosinophilia, FeNO, periostin

SOUHRN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), a zejména akutní exacerpace CHOPN jsou celosvětově narůstajícím problémem. Jsou zkoumány různé biomarkery s cílem optimalizace terapie v prevenci exacerbací CHOPN. V metanalýze studií INSPIRE, TRISTAN a SCO30002 vedlo podávání inhalačních kortikoidů (IKS) s dlouhodobě působícími beta agonisty (LABA) ke snížení exacerbací ve srovnání s placebem a tiotropiem. Tyto výsledky nebyly potvrzeny re-analýzou studie ISOLDE a ani ve studii FLAME. Studie SPIROMICS při predikci exacerbací spíše favorizuje sledování eozinofilie ve sputu, která je zároveň dobrým prediktorem terapeutické odpovědi na IKS. Frakce vydechaného oxidu dusného (FeNO) má nejasný vztah k predikci exacerbací, ale dobře predikuje terapeutickou odpověď na IKS. Problémem je vysoká inter- i intraindividuální variabilita hodnot FeNO. Vztah periostinu (který rovněž predikuje dobrý efekt IKS) k exacerbacím CHOPN je rovněž nejasný.

Klíčová slova: CHOPN, eozinofilie, exacerpace, FeNO, periostin

O tom, že chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocnění s celosvětově narůstající incidencí a celkovou mortalitou, jistě není sporu. Jedním z klíčových jevů provázejících tuto nehomogenní jednotku jsou akutní exacerpace CHOPN. Jejich dopad na zdravotní stav pacienta, prognózu nemoci a v neposlední řadě i spotřebu lékařské péče s nezanedbatelným ekonomickým dopadem je velmi negativní. Proto není divu, že se v poslední době výzkum v oblasti CHOPN zaměřuje na pokud možno co nejlepší identifikaci rizikových nemocných a potažmo na odpovídající fenotypově cílenou terapii k prevenci vzniku exacerbací CHOPN.

Jedním z recentně zkoumaných biomarkerů je eozinofilie u nemocných s CHOPN. Vrstávající zájem o tuto problematiku podnítily i nové poznatky o lepším efektu duální bronchodilatační léčby kombinací dlouhodobých muskarinových antagonistů (LAMA) s dlouhodobě působícími beta2agonisty (LABA) ve srovnání s kombinací inhalačních kortikosteroidů (IKS) + LABA u obecné populace CHOPN nemocných [1]. Ačkoliv právě kombinace IKS+LABA byla a stále je na základě četných předchozích studií uznávanou léčebnou modalitou v prevenci exacerbací [2,3], je zároveň známa řada nežádoucích účinků IKS a jejich ne zcela konzis-

tenční efekt napříč spektrem nemocných s CHOPN. Řada autorů uvádí právě eozinofilii jako jeden z možných prediktorů dobré terapeutické odpovědi na systémové, a zejména inhalační kortikoidy [4,5, 6,7,8]. Různí se ovšem jejich závěry ohledně sledování eozinofilie v séru či ve sputu, neznáme hodnotu cut-off, relevantní pro klinické využití tohoto potenciálního biomarkeru.

Tvorba a zrání eozinofilů probíhá v kostní dřeni za účasti cytokinů zejména interleukinů 3 a 5 – (IL3, IL5), které jsou zodpovědné i za prodloužené přežívání eozinofilů v případě patologie. Stejný proces ovlivňuje i granulocytární-makrofágový, kolonie stimulující faktor (GM-CSF). V periferní krvi přežívají eozinofily přibližně 10–20 hodin a rychle migrují do tkání, zejména do orgánů s epitelialním povrchem, kde přicházejí nejčastěji do styku s exogenními antigeny (respirační, gastrointestinální a distální urogenitální trakt). Doba přežívání eozinofilů ve tkáních se předpokládá přibližně 100× delší než v periferní krvi. Množství eozinofilů v krvi podléhá cirkadiánním změnám s maximem ve večerních a nočních hodinách a minimem ráno, nepřímo úměrně sérové hladině kortizolu. Rovněž během exacerbace CHOPN narůstá signifikantně množství eozinofilů jak v periferní krvi, tak v dýchacích cestách [9].

Laboratorní stanovení sérové hladiny eozinofilů je poměrně jednoduché a v rozvinutých zemích široce dostupné. Ve studii ECLIPSE mělo nad 2 % eozinofilů v periferní krvi trvale 37 % pacientů s CHOPN, přechodně byla patrná eozinofilie v krvi u 49 % pacientů a u ostatních nemocných s CHOPN zachycena nebyla [10]. Skupina pacientů s trvalou eozinofií v krvi zahrnovala starší nemocné, s mírnějším stadiem nemoci a s méně symptomy, muži zde dominovali ještě více než v celkovém souboru CHOPN nemocných zařazených do této studie. Mezi skupinami nemocných nebyl rozdíl v deklinaci plicních funkcí, pouze u non-eozinofilních pacientů byla patrná výraznější progresse emfyzému. Ze studií víme, že eozinofily v periferní krvi jsou prediktorem dobré odpovědi na kortikoidy při akutní exacerbaci a že použití IKS u těchto pacientů podporuje zlepšení kvality života [11,12]. Profesor Barnes ve své recentní reanalýze studie ISOLDE poukazuje, že eozinofilie v periferní krvi $\geq 2\%$ byla spojena s nižší deklinací plicních funkcí při terapii IKS. Redukce exacerbací byla při IKS paradoxně výraznější u pacientů s nižším procentem eozinofilů ($< 2\%$ v periferní krvi) [11,14]. Naproti tomu post-hoc analýza studie WISDOM [13] ukázala častější exacerbace po vyzazení IKS u pacientů s krevní eozinofií $\geq 4\%$, respektive ≥ 300 buněk/ μl . Profesorka Wedzicha a její kolektiv provedli metaanalýzu 3 studií (INSPIRE, TRISTAN a SCO30002) [15]. U pacientů s krevní eozinofií $\geq 2\%$, resp. ≥ 200 buněk/ μl bylo méně exacerbací při medikaci IKS/LABA ve srovnání s tiotropiem ve studii INSPIRE a rovněž méně exacerbací bylo při kombinaci IKS/LABA ve

srovnání s placebem ve studii TRISTAN [12]. Ve studii SCO30002 nebyl výsledek proti placebo potvrzen nezávisle od hladiny eozinofilů. Ve všech citovaných studiích se jednalo o hladinu eozinofilů před randomizací. Pouze ve studii TRISTAN byla hladina eozinofilů stanovena opakovaně, ale většina pacientů byla ve 24. a 52. týdnu zařazena ve stejné skupině jako před randomizací [16]. Tato data ovšem nepotvrdila recentní studie FLAME, kde byla redukce exacerbací výraznější ve větvi s duální bronchodilatační terapií nezávisle na hladině eozinofilů v periferní krvi ($> 2\%$) [15]. Nutno dodat, že do této studie nebyli zařazeni pacienti s výraznější eozinofií $> 6\%$. Analýza ze studie SPIROMICS, prezentovaná formou posteru na světových kongresech (ERS, ATS), neprokázala korelaci mezi exacerbacemi a eozinofií v periferní krvi. Naopak je zde patrná dobrá korelace mezi eozinofií v dýchacích cestách a počtem exacerbací již při výskytu 1,25 % eozinofilů ve sputu [17].

U pacientů s CHOPN je dominantní neutrofilní typ zánětu dýchacích cest. Přesto u 10 až 40 % pacientů se stabilní CHOPN je eozinofilie přítomná ve sputu, tedy v dolních dýchacích cestách [1]. V minulosti bylo prokázáno, že cytologická analýza sputa nepříliš koreluje s výsledky mnohem invazivnějších a dražších metod stanovení typu zánětu v dýchacích cestách, jako jsou bronchoalveolární laváž (BAL), bronchiální výplach či bronchoskopická biopsie sliznic [18]. Korelace mezi sérovou eozinofií a eozinofií v dýchacích cestách je maximálně střední [19]. Ještě horší je tato korelace u obézních pacientů. Ve srovnání se zdravými jedinci je však eozinofilie ve sputu pacientů s CHOPN vyšší, což neplatí pro krevní eozinofilii, jejíž prevalence je mezi zdravými a nemocnými s CHOPN srovnatelná [20]. Každopádně je eozinofilie ve sputu dobrým prediktorem odpovědi na IKS [4]. Při terapii cílené k redukci eozinofilie ve sputu bylo v minulosti dosaženo signifikantního snížení exacerbací CHOPN [21]. Problémem zůstává relativní nedostupnost této metody mimo univerzitní centra.

U dospělých pacientů s astmatem víme, že eozinofilní zánět dýchacích cest dobře koreluje s frakcí exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO) [16]. Tuto korelaci máme potvrzenou i mezi eozinofií ve sputu a FeNO u pacientů s akutní exacerbací CHOPN [22]. Pacienti, jejichž hodnoty FeNO jsou > 47 ppb, reagují na IKS zlepšením plicních funkcí bez ohledu na původ obstrukce [23]. I u nemocných s CHOPN, kteří mají zvýšené hodnoty FeNO, reagují pacienti na IKS zlepšením plicních funkcí [24]. Nicméně tyto pacienti mají často překryvný syndrom s astmatem (ACOS) [25]. Dosud není jasná korelace hodnot FeNO u stabilních pacientů a jejich odpovědi na léčbu IKS ve smyslu redukce exacerbací. Z observačních studií víme, že variabilita hodnot FeNO u pacientů s CHOPN je značná inter- i intraindividuálně [26]. Nižší hodnoty naměříme u mladších pacientů, u kuřáků [25,27] nebo u pacientů s hy-

Eozinofilie a možnosti predikce odpovědi na inhalační kortikosteroidy (IKS) u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)

Studie	Sledovaný marker	Sledovaná hodnota	Počet pacientů	Trvání	Stupeň obstrukce	Historie exacerbací	Zpracování	IKS	Komparátor	Plicní funkce	Exacerbace
ISOLDE	eozinofilie v krvi	≥ 2%	751	3 roky	1 až 3	NA	reanalýza	fluticason + salmeterol	placebo	zmírnění deklinace ≥ 2 %, p = 0,003	mírnější < 2 % eozinofilii
WISDOM	eozinofilie v krvi	≥ 4%, 300 buněk/μl	2 296	1 rok	3 a 4	> 1 v loňském roce	post hoc analýza	vysazení	placebo	v původní studii zhoršení po vysazení IKS	zvýšení po vysazení IKS
INSPIRE	eozinofilie v krvi	≥ 2%, 200 buněk/μl	1 323	2 roky	3 až 4	≥ 1 v loňském roce	post hoc analýza	fluticason + salmeterol	tiotropium	v původní studii NS	nižší u IKS (p = 0,006) a pouze trend při započtení předchozích exacerbací
TRISTAN	eozinofilie v krvi	≥ 2%, 200 buněk/μl	1 465	1 rok	2 až 4	≥ 1 v loňském roce	post hoc analýza	fluticason + salmeterol	monokomponenty a placebo	v původní studii signifikantní zlepšení, post hoc zlepšení při aktivní léčbě	snížení u IKS, LABA i IKS/LABA proti placebo, proti mono-komponentám nikoliv
SCO30002	eozinofilie v krvi	≥ 2%, 200 buněk/μl	387	1 rok	2 až 4	NA	post hoc analýza	fluticason + salmeterol	placebo	NS	NS
FLAME	eozinofilie v krvi	≥ 2%	3 362	1 rok	3 až 4	≥ 1 v loňském roce	analýza	fluticason + salmeterol	indacaterol/glycopyrronium	signifikantně lepší indacaterol/glycopyrronium	signifikantně lepší indacaterol/glycopyrronium
SPIRO-MICS	eozinofilie v krvi i sputu	200 buněk/μl, resp. 1,25 %	2 499 (krev) a 827 (sputum)	běží	všechny	NA	analýza	NA	NA	horší u eozinofilie ve sputu, signifikantní vazba	horší u eozinofilie ve sputu, signifikantní vazba
Smith et al.	FeNO	> 47 ppb	52	4 týdnů	NA	NA	analýza	fluticason	NA	signifikantní zlepšení po IKS na 47 ppb FeNO	NA
Kunisaki et al	FeNO	> 46,5 ppb	60	8 týdnů	3	NA	analýza	fluticason	NA	FEV ₁ zlepšení > 200 ml po 4 týdnech IKS	NA
Park et al	periostin, eozinofilie v krvi	> 23 ng/ml, resp > 260 buněk/μl	130	3 měsíce	průměr 3	17 % pacientů mělo AE	analýza	fluticason + salmeterol nebo budesonid + formoterol	NA	signifikantní zlepšení FEV ₁ po IKS u vyšších hladin periostinu a vyšší eozinofilie	NA

poxií. Naopak vyšší hodnoty jsou v zimních měsících, nebo při exacerbacích, a zejména jsou-li provázány nachlazením, např. rhinovirovou infekcí [28]. Přesto poměrně dobrá dostupnost vyšetření FeNO a dobrý efekt na vedení terapie astmatu naznačují, že by tento biomarker mohl přispět k predikci odpovědi pacientů na terapii IKS i v CHOPN.

Ve zkratce ještě zmíníme potenciální přínos stanovení periostinu. Periostin je protein účastnící se v etiopatogenezi zánětu, ale i reparačních mechanismů v lidském těle [29]. Mimo jiné stimuluje chemotaxi eozinofilů do tkání a je úzce spjat s Th2 imunitní odpovědí u astmatu [30]. Jeho úloha u CHOPN dosud není důkladně prozkoumána. Má dobrou korelaci s hodnotami FeNO [31] a jeho exprese u CHOPN, nižší zejména u kuřáků, predikuje dobrou odpověď na IKS ve smyslu zlepšení plicních funkcí jak u astmatu, tak u CHOPN [22]. Během exacerbací CHOPN jeho hladina stoupá, nicméně klinické využití zatím zůstává nejasné.

Závěrem lze říct, že situace ohledně biomarkerů předpovídajících dobrou odpověď na léčbu IKS u pacientů s CHOPN není zatím zcela přehledná. Eozinofilie v periferní krvi má dosud rozporuplná data, vycházející zejména z metaanalýz. Schází robustní studie a není zde zcela jasná klinicky relevantní hodnota cut-off nemocných s CHOPN, případně jednotlivými variantami CHOPN syndromu. U eozinofilie ve sputu jsou data poněkud slibnější, nicméně tato metoda není dosud široce dostupná a v běžné klinické praxi obtížněji použitelná. Možnými metodami blízké budoucnosti jsou analýza vydechaného vzduchu (FeNO), případně měření sérové hladiny periostinu. Jejich vliv na posouzení efektu IKS bude předmětem mnoha studií. Jistě se v této oblasti máme na co těšit.

LITERATURA

1. Leena G, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(1):34–51.
2. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:662–671.
3. Calverley P et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775–789.
4. Brightling CE et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:193–198.
5. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006; 27:964–971.
6. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:435–442.
7. Brightling CE et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000; 356(9240):1480–1485.
8. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* See comment in PubMed Commons below 2016; 71(2):118–125.
9. Saha S. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *International Journal of COPD* 2006; 1(1):39–47.
10. Silkoff PE et al. Exhaled Nitric Oxide Correlated With Induced Sputum Findings in COPD. *Chest* 2001; 119(4):1049–1055.
11. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Resp J* 2016; 47(5):1374–1382.
12. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71:118–125.
13. Watz H et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory Medicine*; 4(5):390–398.
14. Soter S et al. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation* 2013; 36(5):1178–1185.
15. Wedzicha JA et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374:2222–2234.
16. Bjermer Leif et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory medicine* 2014; 108(6):830–841.
17. Hastie A et al. Exacerbations in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS, NHLBI) are associated with sputum eosinophilia but not blood eosinophilia. *Eur Resp J* 2016; 48(suppl 60):PA909.
18. Rutgers SR et al. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Resp J* 2000; 15(1):109–115.
19. Mizrahi J, Fireman E. The Role of Noninvasive Measurement of Airway Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *US Respiratory & Pulmonary Diseases* 2016; 1(1):30–34.
20. Singh D et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Resp J* 2014; 44:1697–1700.
21. Siva R et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Resp J* 2007; 29:906–913.
22. Park HY et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV₁ response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11(1):23–30.
23. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C et al. Exhaled Nitric Oxide a Predictor of Steroid Response. *ARJCCM* 2005; 172(4):453–459.
24. Zietkowski Z et al. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 2005; 99(7):816–824.
25. Donohue JF et al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9:745–751.
26. Nassim Bazegh et al. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD. *Resp Med* 2011; 105(9):1338–1344.
27. Kharitonov SA et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(2):609–612.
28. Bhowmik A et al. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Resp J* 2005; 26:1009–1015.

29. Allan Yi Liu et al. Periostin, a multifunctional matricellular protein in inflammatory and tumor microenvironments. *Matrix Biology* 2014; 37:150–156.
30. Jia G et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3):647–654.
31. Fingleton J et al. Serum periostin in obstructive airways disease: Range, relationships and response to corticosteroid. *Eur Resp J* 2014; 44:P3873.
32. Gelb AF. Review of exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *J Breath Res* 2012; 6(4):047101.
33. Kunisaki KM et al. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary

disease: a prospective study. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2(2):55–64.

Došlo: 6. 2. 2017

Adresa:
MUDr. Michal Švarc
Plicní klinika
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Česká republika
e-mail: michal.svarc@fnhk.cz

Kongresy: ERS – Londýn 2016 a ATS – San Francisco 2016

P. Šafránek

Klinika PNE, FN Plzeň

V loňském roce se konal mezinárodní kongres Americké hrudní společnosti (ATS) 13.–18. 5. 2016 v San Franciscu za účasti cca 14 tis. účastníků, následně 3.–7. 9. 2016 byl pořádán mezinárodní kongres Evropské respirační společnosti (ERS) v Londýně, kde bylo přítomno cca 23 tis. delegátů.

Oba kongresy byly zaměřeny na témata napříč celou pneumologií. Cílem této zprávy je pak seznámení s diskutovanými novinkami a zajímavostmi týkajícími se CHOPN, počínaje epidemiologií, přes patofyziologii, klasifikaci CHOPN, léčbu a exacerbace, nevyjímaje rehabilitaci a komorbiditu.

Epidemiologie: Předpokládá se nárůst prevalence onemocnění z 8,5 % v r. 2005 na 9,6 % v roce 2015 s nárůstem hlavně na straně žen. Mezi etiologickými faktory se častěji zmiňuje dopad ekologických zátěží, jako je například globální oteplování, znečišťování ovzduší spalováním biomasy či rostoucím počtem dopravních prostředků, a tím spotřeby paliva. Zvyšující se hladiny CO₂, ozonu a pevných částic vedou k poklesu plicních funkcí, exacerbacím a zvýšené mortalitě. Mezi hlavní rizikové faktory nepochybně patří nikotinismus. Předpokládá se, že v roce 2030 bude celosvětově každé 5. úmrtí mít souvislost s kouřením. Alarmující je, že téměř 1/5 populace začíná kouřit před 15. rokem života. Důraz by tedy měl být kladen na prevenci již od školního věku. Diskutabilní je pak užívání e-cigaret v rámci odvykání kouření vzhledem k jeho potencialem škodlivým účinkům.

Patofyziologie: CHOPN není zdaleka jen zánětlivé onemocnění. Nezánětlivé mechanismy vedou ke strukturálním změnám, kde jednu z hlavních rolí hraje elastin. V oblasti patofyziologie je dále diskutován vliv nutrice, nedostatek vitamínů, a to zejména vit. D a vit. K. Dále vliv střevní a plicní mikroflóry, jejich vývoj, kolonizace bakteriemi či vystavení kouři. Jsou pozorovány změny imunitního systému, např. defektní fagocytóza alveolárních makrofágů.

Klasifikace CHOPN: V oblasti diagnostiky se vede debata o dostatečnosti spirometrického vyšetření jako jediného diagnostického kritéria, kdy je

známo, že v raných fázích onemocnění nemusí být toto vyšetření dostatečně citlivé. Je řada kuřáků, kteří mají charakteristické symptomy, klinické rysy, změny na CT, ale nemají obstrukční ventilační poruchu. Jako pomocná diagnostická kritéria se otevírají další možnosti, jako jsou změny v CT obraze (emfyzém, onemocnění malých dýchacích cest...), dotazníky vypovídající o symptomech (CAT), hledají se specifické biomarkery. Z tohoto důvodu se opět zvažuje možnost znovuzavedení stadia GOLD 0, v roce 2016 byly provedeny další důležité změny v dokumentech GOLD. Široká diskuze je pak vedena nad jednotlivými fenotypy, a to zejména ACOS. Mezi jedno z nejžhavějších témat současnosti, týkající se CHOPN, patří bezesporu přítomnost a hladina eozinofilů. A to jak v rámci diferenciální diagnostiky nebo určování fenotypu, tak jako možný prediktor exacerbací, či marker léčebné odpovědi na kortikoidy.

Léčba a exacerbace: Adherence ze strany lékařů k doporučením GOLD je nelichotivá. Asi není překvapením, že nejpoužívanějšími léky jsou LABA. Je však zarazující, že 45 % nemocných je na kombinaci LABA/LAMA/IKS nebo 20 % nemocných s ACOS nemá IKS, a naopak 52 % nemocných bez anamnézy exacerbací IKS užívá.

Velkou kapitolu by pak zabrala diskuze nad fixní bronchodilatační léčbou LABA/LAMA, podpořenou řadou studií (např. TONADO, OTEMTO, PINNACLE, FLIGHT) o účinnosti a bezpečnosti bez závislosti na fenotypu či předchozí léčbě. Její výhoda je ověřena jak proti monoterapii, tak i proti duální kombinaci již od 2. stadia CHOPN, kdy dochází k největšímu poklesu FEV₁. Na druhou velkou kapitolu by pak bylo představení studií (WISDOM, FLAME) dokazujících výhodnost a efektivitu léčby fixní kombinací LABA/LAMA vs. IKS/LABA jak ve zlepšení plicních funkcí, redukci úlevové medikace nebo redukci exacerbací se zlepšením kvality života, tak v neposlední řadě ve vyvarování se systémové zátěže IKS. Podobné výsledky pak naznačují studie srovnávající trojkombinaci LABA/LAMA/IKS vs. IKS/LABA nebo volnou kombinaci IKS/LABA + tiotropium (studie TRILOGY, TRINITY, FULFIL).

Zajímavé výsledky přinesla post hoc analýza studie WISDOM, ukazující nástup exacerbace na základě poklesu FEV₁ již 14 dní před samotnou exacerbací. Řada studií pak posuzuje stabilitu CHOPN, neboli klinicky významné zhoršení na základě tzv. kompozitních bodů, zahrnující pokles FEV₁ o 100 ml, pokles SGQR o 4 body, těžkou exacerbací a smrt – toto využití je však předmětem dalšího zkoumání.

Role IKS v léčbě CHOPN u frekventních exacerbátorů je stále předmětem široké diskuze, nicméně postupné vysazení IKS či preferování kombinace LABA/LAMA je závislé na hladině eozinofilů, kdy se zdá, že cut off hranice leží pravděpodobně kolem ≥ 300 bb/ul ev. ≥ 3 %

Mezi léky na CHOPN může v budoucnosti patřit nová molekula s vlastnostmi anticholinergika i –mimetika (MABA), mepolizumab, nebulizovaný heparin či duální inhibitor PDE3/4.

Riziko exacerbací je spojeno s předchozí léčbou IKS, historií exacerbací, zvýšenou hladinou eozinofilů nebo nízkým BMI. Je dobré současně připomenout prokázaný protektivní efekt kardioselektivních β -blokátorů.

Rehabilitace: Pacienti s CHOPN ve všech stádiích profitují z rehabilitace, komplexní rehabili-

tační programy, včetně farmakoterapie snižují morbiditu a mortalitu, zlepšují dekonkci. Důležitou roli však může hrát načasování po proběhlé exacerbaci, kdy zahájení rehabilitace v raném stadiu může mít i negativní dopad.

Komorbidity: Není překvapující, že nemocní s CHOPN mají celou řadu komorbidit, které představují značnou zátěž pro pacienty a znamenají horší prognózu. Mezi nejvýznamnější patří kardiovaskulární komorbidity. Menší povědomí je pak např. o renální dysfunkci (kdy pouze 16 % nemocných má normální glomerulární filtraci) nebo o systémovém účinku IKS na glykémii a horší kontrolu diabetu či o přítomnosti obstrukční ventilační poruchy až u ¼ nemocných s ICHS.

CHOPN je 3. nejčastější příčinou smrti, přestože každým rokem dokážeme léčbou zlepšovat plicní funkce o cca 23 ml/rok a snižovat tempo růstu úmrtnosti o 0,47 %. Jedině zanechání kouření má chorobu modifikující léčebný efekt, je tedy nutné klást velký důraz na odvykání a prevenci kouření. Musíme se snažit tuto nemoc lépe rozpoznat, identifikovat, správně ji léčit a zvládat příznaky včetně exacerbací.

Akutní stavy a krizový management pro pneumology

M. Sova

Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF Univerzity Palackého, Olomouc

V polovině ledna se v prostorách centra simulátorové medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci CENTESIMO konal kurz Akutní stavy a krizový management pro pneumology. Kurz pořádala Klinika plicních nemocí a tuberkulózy ve spolupráci se sekci PNEUMO35. Během teoretické části byly probrány akutní stavy, se kterými se každý z pneumologů může během své praxe setkat. Například se jednalo o tachyarytmie, základy resuscitace a další témata. Následně probíhala praktická výuka na simulátoru Simman, kde byl hlavním lektorem Doc. MUDr. Dan Marek, Ph.D. Díky jeho entuziasmu byly simulace opravdu reálné a poučené. Během nich se účastníci učí-



li zvládat akutní situace, a to nejen ze stránky medicínské, ale i po stránce komunikační, protože jednotlivé týmy byly vždy sestavovány náhodně. Na základě pozitivních evaluací jsme se rozhodli, že budeme kurz opakovat v pravidelných intervalech. O dalším termínu vás budeme včas informovat na stránkách ČPFS. Na závěr mi dovolte poděkovat všem, kteří se na úspěšném průběhu kurzu



podíleli, a to hlavně Lékařské fakultě, centru CENTESIMO, všem technikům, bez nichž bychom figurínu k životu (a někdy i k úmrtí) nepřivedli, a v neposlední řadě i všem účastníkům, kteří si ve svých plných programech našli na naši akci čas.

Těším se na shledání při dalších termínech.

Doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. – 85letý

Dne 5. března 2017 se dožívá 85 let význačný představitel oboru pneumoftizeologie pan doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. Jubilant se narodil v Zárybech v okrese Praha-východ. Po skončení 2. světové války se s rodiči a s mladším bratrem přestěhoval do Prahy. Zde v roce 1951 absolvoval gymnázium na Strossmayerově náměstí. V témže roce zahájil studium na Fakultě všeobecného lékařství 1. LF UK.

V roce 1952 byl skiaskopicky vyšetřen na Poliklinice pro vysokoškoláky ve Spálené ulici doc. Petříkovou a pro zjištěný plicní nález byl 2 měsíce během prázdnin hospitalizován na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK v Kateřinské ulici. Poznal tak své budoucí pracoviště jako pacient. V roce 1957 odpromoval a po promoci nastoupil jako sekundární lékař v Krajské nemocnici v Ústí nad Labem na Oddělení tuberkulózy-Bukov. Na tomto oddělení pracoval do roku 1959. Poté byl přijat v rámci konkurzního řízení na I. kliniku tuberkulózy FVL

UK jako sekundární lékař na oddělení, které tehdy vedla doc. Petříková. Krátce zažil i prof. Jaroslava Jedličku jako přednostu této kliniky. Od roku 1967 pracoval jako odborný asistent 1. LF UK. V roce 1960 úspěšně vykonal atestaci z oboru tuberkulóza a respirační nemoci, po devíti letech složil atestaci z vnitřního lékařství I. stupně. V roce 1985 obhájil kandidátskou dizertační práci. O dva roky později se stal vedoucím lékařem poliklinického oddělení TRN FN II s FP na Karlově náměstí. V roce 1989 se habilitoval v oboru vnitřní nemoci.



Od roku 1989 do roku 1997 byl přednostou I. kliniky TRN 1. LF UK v Praze, v letech 1991–1997 vedl současně katedru TRN IPVZ. Od roku 1998 do roku 2007 pracoval na I. klinice TRN na částečný úvazek.

Na I. klinice TRN se věnoval především bronchologické problematice a granulomatózním plicním procesům – sarkoidóze. Jeho učiteli byli doc. Levinský, as. Altmann, bronchoskopie jej naučil as. Bohut, který byl sám žákem prim. MUDr. Antonína Tománka. V letech 1990–1994 byl doc. Votava členem výboru České pneumologické a ftizeologické společnosti. Podílel se na vzniku řady monografií, napsal monografii „Pneumologie v praxi“ a první českou monografii týkající se intersticiálních plicních procesů.

Mezi koníčky oslavence patří hra na housle, návštěvy divadel a četba beletrie. Byl i velmi aktivní sportovec, hrál tenis za SK Břevnov, pěstoval cykloturistiku a rekreační běh. S manželkou Věrou, lékařkou, se seznámil během studií, svatbu měli ve 4. ročníku medicíny.

Doc. Votavy si vážíme jako erudovaného odborníka, který respektoval zásady Jedličkovy školy. Byl vždy ochotný řešit problémy nemocných a pomoci mladším kolegům. Přejeme mu pevné zdraví do dalších let, radost z nových zážitků a potěšení ze setkání se členy rodiny i bývalými spolupracovníky.

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
a spolupracovníci

Obsah 76. ročníku

P. Krištůfek: Chronická obštrukčná choroba pľúc je nekonečnou výzvou	3
M. Vichová, L. Fila, L. Valentová Bartáková, M. Marel: Prognóza nemocných s akutní exacerbací chronické obštrukční plicní nemoci, léčených invazivní mechanickou ventilací: platí „pravidlo 40 %“?	6
Z. Lennerová, J. Skříčková: Epidemiologie CHOPN v číslech a světových měnách	11
L. Kendrová, W. Mikuláková, P. Homzová, A. Eliašová, G. Kuriplachová: Pilotná štúdia hodnotenia výskytu depresie a úzkosti pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v rámci kúpeľnej liečby	16
Š. Laššán: Predčasné narodenie a respiračné komplikácie v dospelosti	21
J. Votruba, P. Zemanová, H. Bartáková, J. Šimovič: Tunelizovaný pleurální katetr – nová možnost paliace pleurálních výpotků	26
N. Pauk, I. Jurikovič: Funkcia dýchania v klinickej praxi (Krištůfek P., Matula B. a kolektiv)	30
J. Homolka: Doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc. 80letý	32
Z. Hlobil, J. Skříčková: Doc. MUDr. Vladimír Sklenář, CSc. (16. 5. 1925–24. 12. 2015)	33
N. Pauk: Vzpomínka na doc. MUDr. Luďka Trnku, DrSc.	34
Obsah 75. ročníku	36
Rejstřík 75. ročníku	38
Ediční plán SPP 2016	40
L. Fila: Novinky u pneumonií: viry, kortikosteroidy a další	43
E. Rošková, I. Solovič, L. Špak: Zaujímavý nález na natívnej snímke hrudníka – kazuistika	46
M. Svatoň, M. Pešek: Koincidence tumorletů a metastatického postižení plic u pacientky s anamnézou maligního melanomu	52
V. Koucký, P. Pohunek: Využití metody vícedechového vyplavování inertního plynu z plic ve funkční plicní diagnostice u dětí	56
M. Kubín, M. Malý, Z. Jágrová: Podíl bezdomovců na incidenci tuberkulózy v Praze	67
L. Trnka†: Které léky schvaluje a doporučuje Světová zdravotnická organizace k léčbě tuberkulózy (TB) nebo latentní tuberkulózní infekce (LTBI)	73
L. Trnka†: Diagnostika a léčba latentní tuberkulózní infekce (LTBI) se stávají základními metodami v kontrole tuberkulózy (TB) v zemích s nízkou TB incidencí	74
M. Pešek: Plicní karcinomy – současný stav a perspektivy	79
J. Haber, M. Vašáková, N. Mallátová, V. Kolek, J. Skříčková, R. Lischke, M. Lengerová, M. Otáhal: Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností	82
M. Marel, L. Fila, A. Hajná, L. Koubková: Screening plicního karcinomu	107
M. Kubín: Latentní tuberkulóza	115
V. Kašák: Quo vadis, česká astmatologie?	119
Š. Laššán, M. Laššánová, M. Hájková, P. Krištůfek: Súčasná postavenie inhalačných kortikoidov v manažmente CHOCHP a návrh algoritmu pre eskaláciu/deeskaláciu farmakoterapie inhalačnými kortikoidmi na základe klinickej kontroly ochorenia	124
R. Fillerová, T. Dýšková, M. Žurková, V. Kolek, E. Kriegová: Chemokinové receptory a perspektivy jejich terapeutického využití u idiopatické plicní fibrózy na základě výsledků studií na zvířecích modelech	135
M. Marel, O. Sobotík, L. Fila: Výskyt, význam a možnosti prevence akutních exacerbací CHOPN	142
V. Frisová, M. Marel, Fr. Petřík, A. Grandcourtová, A. Vlachová, L. Fila, L. Valentová: Lipoidní pneumonie	155
M. Vašáková: Co je nového v oblasti intersticiálních plicních procesů?	163
R. Vyšehradský, I. Paálová, I. Kocan, D. Slováková: Faktory ovplyvňujúce senzitivnosť pomeru CD4+/CD8+ lymfocytov v bronchoalveolárnej lavážovej tekutine pacientov so sarkoidózou	168

H. Novosadová, I. Majer, P. Hlavčák, K. Baluchová: Mutačné analýzy EGFR z bronchiálnych steroidov u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc	175
V. Kolek: Význam Y stentů u procesů v centrálních dýchacích cestách – dlouhodobé sledování	181
J. Wallenfels: Epidemiologická situace TBC v České republice v roce 2015	187
E. Voláková: Zpráva o novinkách na ERS kongresu v Londýně	189
L. Fila, L. Valentová Bartáková: Transplantace plic očima pneumologa: update 2016	195
L. Fila, M. Víchová, L. Valentová Bartáková, A. Grandcourtová, O. Sobotík, M. Marel: Prediktory desaturace při šestiminutovém testu chůzí u dospělých s cystickou fibrózou	198
K. Brat, I. Čundrle: Proč ten pneumotorax nemizí? (Kazuistika)	203
J. Chlumský: CHOPN na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu v České republice	209
A. Hajná, M. Marel, F. Petřík, L. Čapková, M. Podrazil: Nekrotizující sarkoidní granulomatóza imitující karcinom plic u pacientky s ulcerózní kolitidou v anamnéze	213
M. Sova, Z. Vališová, M. Hobzová, J. Zapletalová, V. Kolek: Adherence k terapii obstrukční spánkové apnoe pomocí kontinuálního přetlakového dýchání – observační studie	219
M. Michalov, P. Michalka, Z. Flassiková, A. Dobišová: Bronchospasmus při úvodu do celkové anestézie – kazuistika	226
Ediční plán SPP 2017	230

Rejstřík 76. ročníku

- adenokarcinom 5/175
akutní exacerbace CHOPN 1/6, 4/143
alergická bronchopulmonální aspergilóza 3/82
alfa-1 antitrypsin 5/189, 6/209
aneuryzma 2/46
anticholinergika 6/226
astmatologie 4/119
augmentační léčba 6/209
autoimunitní neuropatie 4/155
bezdomovci 2/67
 β -mimetika 6/226
bronchiální astma 6/226
bronchiální hyperreaktivita 1/21
bronchoalveolární lavážová tekutina 5/168
bronchogenní karcinom 5/181
bronchopulmonální dysplázie 1/21
bronchospasmus 6/226
cystická fibróza 6/198
časné změny v dýchacích cestách 2/56
deficit alfa-1 antitrypsinu 6/209
deprese u CHOPN 1/16
diagnostika astmatu 4/119
diagnostika tuberkulózní infekce 2/74
disekce 2/46
dopad předčasného narození na respirační systém 1/21
doporučené postupy plicní aspergilózy 3/82
end-of-life pneumonií 2/43
epidemiologická situace TBC v ČR 5/187
epidemiologie CHOPN 1/11
farmakoterapie CHOPN 4/124
funkce dýchání 1/30
funkční vyšetření plic 1/30
hrudníková aorta 2/46
chemokinové receptory 4/124
chemotaktické cytokiny 4/124
CHOPN 1/3, 1/6, 1/11, 1/16, 6/209
chronická plicní aspergilóza 3/82
chronická plicní nemoc v raném dětském věku 1/21
idiopatická plicní fibróza (IPF) 4/135, 5/163
incidence tuberkulózy 2/67, 2/74
inhalační kortikoidy 4/124
intersticiální plicní procesy 5/163
intersticiální pneumonie s autoimunitními rysy 5/163
invazivní mechanická ventilace 1/6
invazivní plicní aspergilóza 3/82
karcinom jícnu 5/181
karcinom plic 6/213
klinická kontrola CHOPN 4/124
komorbidity CHOPN 1/11
kontinuální přetlakové dýchání 6/213
kontrola tuberkulóza 2/74
kortikosteroidy 2/43, 4/155
latentní tuberkulózní infekce 2/73, 3/115
lázeňská léčba u CHOPN 1/16
léčba astmatu 4/119
léčba CHOPN 4/124, 4/143
léčba IPF 4/124
léčba komunitních pneumonií 2/43
léčba plicní aspergilózy 3/82
léčba tuberkulózy 2/73
lipoidní pneumonie 4/155
low dose computerová tomografie 3/107
lymfocyty v bronchoalveolární lavážové tekutině 5/168
maligní melanom 2/52
maligní pleurální výpotek 1/26
metastatické postižení plic 2/52
mortalita u CHOPN 1/11
nehomogenní ventilae 2/56
nekrotizující sarkoidní granulomatóza 6/213
nemalobuněčný karcinom plic 5/175
neuroendokrinní plicní léze 2/52
obliterující bronchiolitida 6/203
obstrukční spánková apnoe 6/219
očišťovací index plic 2/56
paliace pleurálních výpotků 1/26
pleurodéza 1/26
plicní aspergilóza 3/82
plicní emfyzém 6/203
plicní funkce 1/21
plicní infiltráty 4/155
plicní karcinomy 3/79
plicní metastázy 2/52
plicní rakovina 3/107
plicní rehabilitace 4/143
pneumonie 2/43
pneumotorax 6/203
prevalence CHOPN 1/11
prevence akutních exacerbací CHOPN 4/143
prognóza CHOPN 1/6, 4/143
přežití u karcinomu plic 5/181
receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) 5/175
Registr tuberkulózy 5/187
sarkoidóza 5/168, A101
screening plicního karcinomu 3/107
srdeční selhání 4/155
Swyer-James-MacLeodův syndrom 6/203
syndrom ACOS 4/119
syndrom obstrukční spánkové apnoe 6/219
šestiminutový test chůzí 6/198

test vícedechového vyplavování dusíku z plic 2/56
test vícedechového vyplavování hexafluoridu
síry z plic 2/56
test vícedechového vyplavování inertního
plynu z plic 2/56
thymom 6/213
tracheobronchiální stenóza 5/181
transplantace plic 6/195

tuberkulóza 2/67, 5/187
tunelizovaný pleurální katetr 1/26
turmolety 2/52
ulcerózní kolitida 6/213
úzkost u CHOPN 1/16
vyšetření funkce plic 2/56
Y stent 5/181