

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

76

4

SRPEN

2016

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 4

STUDIA

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA

SRPEN 2016
ROČNÍK 76

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. Kašák: Quo vadis, česká astmatologie?	119
Š. Laššán, M. Laššánová, M. Hájková, P. Krištůfek: Súčasn� postavenie inhalačných kortikoidov v manažmente CHOCHP a návrh algoritmu pre eskaláciu/deescaláciu farmakoterapie inhalačnými kortikoidmi na základe klinickej kontroly ochorenia	124
R. Fillerová, T. D�škov�, M. Źurkov�, V. Kolek, E. Kriegov�: Chemokinov� receptory a perspektivy jejich terapeutick�ho využití u idiopatickej plicní fibr�zy na z�klad� v�sledk� studií na zv�re�ch modelech	135
M. Marel, O. Sobot�k, L. Fila: V�skyt, v�znam a moŹnosti prevence akutních exacerbací CHOPN	143
V. Frisová, M. Marel, Fr. Pet��k, A. Grandcourtov�, A. Vlachov�, L. Fila, L. Valentov�: Lipoidní pneumonie	155

Contents

V. Kaš�k: Editorial – Quo vadis, Czech asthma care?	119
Š. Laššán, M. Laššánová, M. Hájková, P. Krišt�fek: Current position of inhaled corticosteroids in the management of COPD and a proposed algorithm for escalation/de-escalation of pharmacotherapy with inhaled corticosteroids based on clinical control of the disease	124
R. Fillerová, T. D�škov�, M. Źurkov�, V. Kolek, E. Kriegov�: Chemokine receptors and the prospects for their use in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, based on results of animal model studies	135
M. Marel, O. Sobot�k, L. Fila: Incidence and significance of and options for preventing acute exacerbations of COPD	143
V. Frisová, M. Marel, Fr. Pet��k, A. Grandcourtov�, A. Vlachov�, L. Fila, L. Valentov�: Lipoid pneumonia	155

Quo vadis, česká astmatologie?

V. Kašák

LERYMED, spol. s r. o., Oddělení respiračních nemocí, Praha

Letošní Světový den astmatu byl v Česku ve znamení 20letého výročí založení České iniciativy pro astma (ČIPA). V r. 1996 byla založena nejenom ČIPA, ale i vyhlášena Strategie diagnostiky, prevence a léčby průduškového astmatu v České republice, což byl základní dokument [1], který teoreticky sjednotil pohled tří odborných společností na péči o astma. Dokumentu se dostalo mj. proklamační záštity tehdejšího Ministerstva zdravotnictví ČR, kdy v předmluvě náměstek ministra PharmDr. Suchopár mj. ocenil část dokumentu, zabývající se odbornou terminologií antiastmatik, která zacelila trhlinu dosud zející v české odborné literatuře. Přelomovým „light motive“ byla definice astmatu, jako chronického zánětlivého onemocnění, a od ní se odvíjela diagnóza, prevence i vedení léčby. Lékem první volby ve farmakoterapii perzistujícího astmatu se staly inhalační kortikosteroidy (IKS) bez ohledu na tíži a věk pacientů. Založením ČIPA se de facto zrodila moderní česká astmatologie. Zkusme si nyní odpovédět na několik základních otázek, jaký byl a jaký bude vývoj české astmatologie?

Jak se změnil život astmatiků v Česku za posledních 20 let?

Život pacientů s astmatem se změnil výrazně k lepšímu, neboť astma se stalo převážně ambulantní nemocí, pokud se nejedná o těžké, na léčbu refrakterní astma (TRA), tak astma již neinvalidizuje, na astma se neumírá (v Česku na astma ročně zemře kolem 100 osob), což je ve srovnání s ostatními státy Evropské unie (EU) v přepočtu na počet obyvatel jeden z nejlepších statistických ukazatelů. Máme k dispozici široké portfolio antiastmatik v různých inhalačních systémech, je tedy možné „ušít pacientům farmakoterapii na míru“, tj. léčbu personalizovat. Pro pacienty s problematickým těžkým astmatem (PTA), kam se řadí obtížně léčitelné astma (OLA) a TRA, je zřízeno 12 specializovaných center. Hlavním důvodem tohoto příznivého vývoje je, že péče o astma v Česku je řízena specialisty, pneumology a alergology, kteří mají k dispozici celou škálu diagnostických, terapeutických a monitorovacích nástrojů a modalit. Dostupnost specializované „astmatologické“ péče dosud byla, avšak aktuálně je české zdravotnictví postiženo personální krizí, zajištěna dostatečnou

sítí terénních ambulancí. Tím se lišíme od ostatních států EU, podobná situace jako u nás, je pouze na Slovensku, kde je péče o astma v primární linii v rukou praktických lékařů. Samozřejmě i u nás je nutná spolupráce astmatologů s praktickými lékaři i s ostatními specialisty. Je prokázáno, že specialisty řízená péče je i z farmakoeconomického hlediska pro zdravotně – sociální systém výhodnější, pokud tato péče není hodnocena jen úzkým pohledem přímých nákladů, což v Česku znamená amblyoptické prizma zdravotních pojišťoven na výdaje ze zdravotního pojištění, resp. zdravotní daně, kde mj. nelze spárovat náklady a přínosy na ambulantní a nemocniční péči, nehodnotí se kvalita péče, ale stále dominuje hledisko nákladů na unicitní rodné číslo.

Jaké je srovnání s ostatními státy EU?

Před 10 lety byl v časopisu Thorax uveřejněn článek finských autorů [2] o dramatickém zlepšení péče o astma ve Finsku po 10letém působení (1993–2003) komplexního programu, který se týkal včasné diagnostiky, farmakologické a nefarmakologické intervence, včetně rozsáhlých preventivních opatření u pacientů s astmatem a s alergickými onemocněními. Z medicínského hlediska byla zásadní implementace poznání, že astma je chronickou zánětlivou nemocí, což logicky vyžaduje včasné zahájení dlouhodobé farmakoterapie s protizánětlivým účinkem. Finské 10leté sledování mělo i svou farmakoeconomickou část, která mj. prokázala, že investice do astmatu, kontrolující (protizánětlivé) léčby se zdravotnímu systému vyplatí a v konečném důsledku generuje obrovské finanční úspory, kdy např. došlo k ročnímu poklesu celkových nákladů na 1 pacienta z 1 611 € na 1 031 €. Na tomto „finském zázraku“ participovali specialisté, praktičtí lékaři, farmaceuti, několik ministerstev, jednalo se o komplexní vládní program. Bez nadsázky lze tvrdit, že u nás došlo k „českému zázraku“, který se konal a stále trvá bez reálné podpory, jak české exekutivy, tak i bez podpory plátců zdravotního pojištění, lze říci i navzdory snahám některých zdravotních pojišťoven. I v základním dokumentu Globální iniciativy pro astma (GINA), který vyšel v r. 2016, jsou české úspěchy akceptovány a reflektovány [3].

Jaký je vývoj farmakoterapie astmatu?

Farmakoterapie astmatu, která patří k základním pilířům v léčbě astmatu, prodělala za posledních 45 let dva kvalitativní třesky. Prvním třeskem bylo zavedení IKS do léčby astmatu v r. 1972 a druhým třeskem bylo zavedení klasických fixních kombinací (inhalační beta2-agonista s dlouhodobým, resp. ultra-dlouhodobým účinkem, tj. LABA, resp. U-LABA plus IKS v jednom inhalačním systému) do léčby astmatu na přelomu tisíciletí. Podávání IKS ve fixní kombinaci a i pokrok v technologii inhalačních systémů (IS), např. změna z CFC na HFA (hydrofluoroalkany) vedly ke snižování ekvipotentních dávek IKS, a tím i ke snížení rizika výskytu lokálních i celkových nežádoucích účinků IKS, které jsou závislé na dávce. Kortikofobie, která je potencionálně mj. komunikací pacientů a jejich rodinných příslušníků na sociálních sítích, je však perzistujícím problémem. Na podporu léčby IKS uvádím výstižnou komunikaci prof. Pohunka na tiskové konferenci konané v r. 2011. Dotaz novinářky: „*Jaké je největší nebezpečí spojené s užíváním IKS?*“. Odpověď: „*Jejich neužívání!*“. Při podávání fixních kombinací s formoterolem (LABA s rychlým nástupem účinku) mně osobně velmi konvenuje režim SMART (Single Maintenance And Reliever Therapy), kdy je podávána základní plus úlevová léčba v jednom inhalačním systému. Z dalších farmakologických skupin, která se řadí mezi kontrolující antiastmatika, je nutno zmínit antileukotrieny, na českém trhu zbyl pouze montelukast a v současné době jsme zažili expanzi generik této léčivé substance. Antileukotrieny lépe fungují u dětské populace než u dospělých pacientů. Poslední molekulou, která vstoupila do léčby astmatu, je tiotropium bromid (inhalační anticholinergikum s ultra-dlouhodobým účinkem – U-LAMA) v inhalačním systému Respimat. Biologická léčba, jejímž zatím jediným představitelem je od roku 2005 u nás dostupný omalizumab, je a bude vyhrazena pro svou finanční nákladnost a náročnost komplexu vyšetřovacích metod před zahájením léčby jen pro malý počet pacientů s OLA a bude i v budoucnosti podávána v centrech pro těžké astma.

Jak syndrom ACOS zkomplikoval diferenciální diagnostiku a léčbu astmatu?

Nezkomplikoval připraveným, zde jsou ve srovnání s alergologií ve velké výhodě pneumologové. Přesah astmatu a CHOPN (Asthma and COPD Overlap Syndrome) zde existoval vždycky [3,4,5]. Holandská hypotéza, která byla formulována již v roce 1961, zahrnovala obě nemoci pod zastřešující termín chronická nespecifická plicní nemoc, která měla reflexi v české terminologii v podobě chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci (CHOBPN) s astmatem nebo také CHOBPN intermitentní. Později byla formulována anglická hypotéza, která považovala CHOPN a astma za dvě od-

lišné nemoci s některými společnými příznaky, ale stále byl akceptován přesah astmatu a CHOPN, jehož prevalence byla dlouhodobě odhadována na 10 % astmatické populace. Základní diferenciální diagnóza CBO je snadno použitelná pro reálnou klinickou praxi. Farmakoterapie syndromu ACOS, tj. jednoho z fenotypů CHOPN, mj. umožňuje již v dnešní době používat trojkombinaci IKS + inhalační beta2-agonista (LABA či U-LABA) + inhalační anticholinergikum (LAMA či U-LAMA). Důležitá je příznivá klinická odezva pacientů na tuto farmakoterapii, která generuje snížení četnosti a intenzity příznaků, zlepšení funkce plic, snížení hyperinflace, což koresponduje se zlepšením tolerance fyzické zátěže, snížení počtu exacerbací, zlepšení celkové kondice a v neposlední řadě i zlepšení kvality života. Existence ACOS má i své zaryté popíračky a odpůrce, ale tak již to i v medicíně chodí.

Jaké hlavní odlišnosti ve srovnání se základním dokumentem GINA přinesl český doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu vydaný v r. 2015?

Český doporučený postup týkající se diagnostiky a léčby astmatu pacientů starší 12 roků věku, vydaný v r. 2015 (DP 2015) [4], jenž je společným dílem ČPFSS a ČSAKI, který vznikl pod vedením pneumologa – alergologa Milana Teřla, vychází z inovovaného dokumentu GINA vydaného v r. 2014, ale reflektuje a respektuje specifický a velmi úspěšný vývoj české astmatologie v posledních 25 letech. Prvotním rozdílem je, že DP 2015 je určen pro specialisty, tj. alergology-imunology a pneumology. Astma je definováno jako heterogenní syndrom, charakterizovaný chronickým zánětem a remodelací průdušek, spojený s jejich hyperreaktivitou (BHR) a variabilní, často reverzibilní obstrukcí. Projevuje se stavy hvězdařev dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi. Diagnóza astmatu je postavena na základě příznaků kompatibilních s astmatem, průběhu a výsledků funkčního vyšetření plic. Průkaz bronchiální obstrukce, její reverzibility a variability (spirometrie metodou křivky průtok-objem, bronchodilatační test, bronchokonstrikční test) svědčí pro astma. Klasifikace astmatu podle úrovně klinické kontroly na astma pod plnou, částečnou a nedostatečnou kontrolou, je v současné době preferována. Plná kontrola nad astmatem a její udržení je hlavním cílem léčby. Do zhodnocení úrovně kontroly nad astmatem jsou zakorporovány dvě komponenty, aktuální klinická kontrola (četnost příznaků, četnost užívání úlevové léčby, funkce plic) a budoucí riziko (četnost exacerbací, akcelerace roční deklinace funkce plic, nežádoucí účinky farmakoterapie). Podle DP 2015 je pro reálnou klinickou praxi stále výhodné astma klasifikovat podle tíže, což GINA již zcela opustila, do 5 stupňů, které odpovídají 5stupňové terapii. Klasifikace podle tíže se provádí na základě nejnižšího stupně intenzity léčby, který je nutný k udr-

žení nejlepší úrovně kontroly, resp. kompromisní kontroly v případě PTA. Klasifikace astmatu podle fenotypu je důležitým vodítkem pro individualizaci léčby astmatu. Aby byla fenotypická klasifikace dobře použitelná pro běžnou klinickou praxi, je doporučen pohled na astma posuzující přítomnost eozinofilie a alergie na astma alergické s různým stupněm eozinofilie, astma eozinofilní bez klinicky významné alergie a na astma nealergické (non-eozinofilní).

Je tedy dnes možné astma vyléčit?

To bohužel nelze. Správně diagnostikované a správně klasifikované astma je dnes považováno za dobře léčitelné onemocnění. Komplexní léčebnou strategii, spojenou s dobrou kompliancí a adherencí k léčbě, se správnou inhalační technikou a se zvládnutím komorbidit, lze dnes dosáhnout u většiny pacientů plné nebo částečné kontroly nad nemocí. Cílem léčby je odstranění příznaků, minimalizace zánětu, minimalizace bronchiální hyperreaktivity, zabránění vzniku exacerbací a ireverzibilních remodelačních změn. Současně je dnes akcentovaná snaha o minimalizaci nutné farmakoterapie, včetně podávání IKS, a tím předcházení možným nežádoucím účinkům farmakoterapie. Komplexní léčebná strategie, vycházející ze sledování úrovně kontroly nad astmatem, která probíhá ve vzájemně se prolínajících cyklech, by u každého astmatika měla zahrnovat nefarmakologická preventivní opatření, monitorování, trvalou edukaci a farmakologickou léčbu, zohledňující individualitu nemocných a zvláštní situace (těhotenství, sportovní aktivity, stáří, komorbidity).

Jakou roli hraje výběr inhalačního systému pro daného pacienta?

Velkou. Pro každého pacienta je nutno léčbu individualizovat, tj. vybrat vhodný lék, vhodnou dávku i vhodný léčebný režim, ale vybrat i vhodný inhalační systém a pacienta naučit i správnou inhalační techniku a tuto inhalační techniku pravidelně kontrolovat a korigovat. Na nácviku správné inhalační techniky se musí podílet i celý tým, který o pacienta pečuje [6]. Zde je zcela nezastupitelná role zdravotních sester v ambulancích pneumologů a alergologů. Chybná inhalační technika je často příčinou neschopnosti dosáhnout a udržet plnou kontrolu nad astmatem. Proto je pro mne nepochopitelné, že naše největší zdravotní pojišťovna již druhý rok setrvává ve své torpidní rigiditě a odmítá astmatologickým ambulancím nasmlouvat sesterský edukační kód 06132 – edukace pacienta v inhalační léčbě, včetně nácviku a kontroly správné inhalační techniky. Již 5leté martyrium, které o začlenění tohoto kódu do seznamu výkonů podstoupila předsedkyně pneumologické sekce ČAS Eva Kašáková, nutno přiznat za podpory obou odborných společností, signalizovalo, že pro

zdravotní pojišťovny znamená prosazování podobných sesterských výkonů velký problém. V současné době máme na trhu v Česku 16 inhalačních systémů, 5 ze skupiny aerosolových dávkovačů a 11 ze skupiny IS pro práškovou formu léku, což je dalším faktorem umožňujícím personalizovanou léčbu.

Jakou roli hrály zdravotní pojišťovny na „českém zázraku“?

Lakonicky odpovím bonmotem: „Čím méně se v Česku dusí astmatiků, tím více zdravotní pojišťovny dusí astmatology“. Dále dodávám, že v současné době, kdy přibývá alergiků a astmatiků i v české populaci a na druhé straně s prodlužujícím se lidským věkem přibývá seniorů s astmatem, komplikovaným komorbiditami, a je zcela evidentní personální krize českého zdravotnictví, kdy nejsou lékaři ani zdravotní sestry, a tím bude klesat i reálná dostupnost zdravotní péče, která má první reflexi v prodloužení objednacích dob, či nepřijímání nových pacientů, je pro rok 2016 platná úhradová vyhláška, kterou charakterizuje slogan: „Kdo bude více pracovat, ten bude po zásluze finančně potrestán“. A zdravotní pojišťovny, musí, ne mohou, za jakékoliv překročení předem daného objemu zdravotní péče, poskytovatele, tj. lékaře penalizovat!? A to nejsme v ekonomické recesi, ale v ekonomické konjunktuře. Dále je nutno vzít v potaz, že ceny léků, ceny zdravotnického materiálu a ceny přístrojů jsou světové, úroveň našeho zdravotnictví je evropská (podle Euro Health Consumer Index – EHCI v r. 2015 bylo Česko na 13. místě, kdy dosáhlo 760 bodů z 1 000 možných, tj. před takovými giganty, jako je Velká Británie, Španělsko, Itálie, ale i Slovinsko a Slovensko), ale úroveň finančního ohodnocení zdravotníků je stále východoevropská. Autoři EHCI se již několik let podivují nad tím, jako za tak malý objem financí plynoucích do zdravotnictví, jsme schopni generovat jeho tak vysokou úroveň. Současná proklamační vládnoucí garnitura, že zdravotníci dostanou o 10 % přidáno, se teoreticky týká jen státem řízených nemocnic, neboť mi není znám mechanismus, jak zvýšit cenu lidské práce soukromým zdravotnickým zařízením. V případě zvýšení hodnoty bodu nás pojišťovny budou penalizovat za překročení finančního limitu, čemuž se lze vyhnout tím, že ošetříme méně pacientů, které si budeme přehazovat mezi ambulancemi.

ZÁVĚR

Na péči o astmatiky v Česku se nadále budou dominantně podílet ve vzájemné a otevřené spolupráci, která zde byla před 20 roky nastolena, pneumologové a alergologové – imunologové. Aby se udržela současná úroveň astmatologické péče,

nebude záležet jenom na poskytovatelích zdravotní péče, ale na celém zdravotně-sociálním systému, který je v dané chvíli poměrně nestabilní. Je nutno, aby proklamativní politické snahy našly svou realizaci i v reálné klinické praxi, z čehož budou mít profit i naši pacienti s astmatem [7].

LITERATURA

1. Špičák V, Kašák V, Pohunek P, Vondra V. Strategie diagnostiky, prevence a léčby průduškového astmatu v České republice. ČIPA, Jalta 1996; s 80.
2. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A et al. A 10 years asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006; 61:663–670.
3. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2016. GINA 2016. Dostupné na www.ginasthma.org
4. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. ČPFS, ČSAKI, GEUM 2015; s 64.
5. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2016. GOLD 2016; dostupné na www.goldcopd.com
6. Kašáková E, Kašák V. Inhalační systémy na českém trhu pro léčbu pacientů s chronickou obstrukcí průdušek. *Praktické lékařství* 2015; 11:16–18.
7. Kašák V. Jak se změnil život astmatiků. *Alergie* 2016; 18:81–87.

Súčasnú postavenie inhalačných kortikoidov v manažmente CHOCHP a návrh algoritmu pre eskaláciu/deeskaláciu farmakoterapie inhalačnými kortikoidmi na základe klinickej kontroly ochorenia

Š. Laššán¹, M. Laššánová², M. Hájková¹, P. Krištúfek¹

¹Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice, Bratislava;

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského

SUMMARY

Current position of inhaled corticosteroids in the management of COPD and a proposed algorithm for escalation/de-escalation of pharmacotherapy with inhaled corticosteroids based on clinical control of the disease

In terms of pharmacological therapy, current recommendations for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease start to move toward a personalized approach. This approach is mainly applied to antiinflammatory drugs of which the most widely used group are inhaled corticosteroids (ICS). Treatment with ICS may be beneficial for patients; at the same time, however, it may lead to serious adverse effects. In common practice, overtreatment or inadequately indicated ICS are often encountered. Thus, there has been a need for de-escalation, in particular of this group of drugs. The success is primarily dependent on a period of long-term disease stability preceding termination of treatment with ICS. An unmet clinical need has led us to propose an algorithm for a safe course of de-escalation, a gradual discontinuation of ICS therapy, upon meeting the conditions for long-term clinical control of COPD. Another option for control-guided treatment of COPD may be intermittent administration of ICS in periods of increased risk after overcoming moderate/severe exacerbations.

Keywords: inhaled corticosteroids, escalation and de-escalation of pharmacotherapy for COPD, clinical control of COPD, clinical control-guided therapy

SÚHRN

Aktuálne odporúčania pre liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) sa v otázke farmakologickej liečby začínajú orientovať cestou personalizovaného prístupu. Tento prístup sa týka predovšetkým protizápalových liekov, v rámci ktorých sú najrozšírenejšou skupinou inhalačné kortikoidy (ICS). Liečba ICS síce môže byť pre pacienta prínosom, ale súčasne môže viesť aj k vážnym nežiaducim účinkom. V bežnej praxi sa často stretávame s problémom nadliečenia, či neprimeranej indikácie ICS. Preto vznikla potreba pristúpiť k deeskalácii, zameranej práve na túto liekovú skupinu. Predpokladom úspechu je v prvom rade obdobie dlhodobej stability ochorenia, ktoré predchádza ukončeniu liečby ICS. Nenaplnená klinická potreba nás viedla k návrhu algoritmu pre bezpečný priebeh deeskalácie – postupného ukončenia liečby ICS pri splnení podmienok dlhodobej klinickej kontroly CHOCHP. Ďalšou možnosťou v oblasti kontrolou riadenej liečby CHOCHP môže byť intermitentné podávanie ICS v obdobiach zvýšeného rizika v nadväznosti na prekonanie stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií.

Kľúčové slová: inhalačné kortikoidy, eskalácia a deeskalácia farmakoterapie CHOCHP, klinická kontrola CHOCHP, liečba riadená klinickou kontrolou

ÚVOD

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) v súčasnosti predstavuje jednu z najčastejších príčin úmrtnosti svetovej aj európskej populácie. Podľa štatistických údajov Európskej únie pripadalo

spomedzi 670 tisíc prípadov úmrtí na respiračné ochorenia v roku 2012 až 24 % na CHOCHP a príbuzné chorobné jednotky [1]. CHOCHP dnes vnímame ako komplexné a heterogénne ochorenie [2], preto sa v klinickej praxi snažíme identifikovať skupiny pacientov s podobnými charakteristika-

mi, prognózou a možnosťami liečby. Táto stratégia zameraná na klinické fenotypy postupne preniká do odporúčaní zaoberajúcich sa manažmentom CHOCHP. Prvým krokom týmto smerom je dokument iniciatívy GOLD, podliehajúci periodickej revízii [3]. Ešte ďalej postúpili fenotypovo orientované národné odporúčania v Španielsku [4], alebo v Česku [5]. Trend personalizácie sleduje aj výskum na poli farmakoterapie. Napriek sľubnému vývoju inovatívnych molekúl zostane v dohľadnej budúcnosti ťažisko na overených liekových skupinách inhalačných bronchodilatancií a inhalačných kortikoidov. Aj v ich prípade však prebieha vývoj názorov zameraných na terapeutickú hodnotu a mení sa stratégia pri liečbe, zohľadňujúca čoraz častejšie okrem klinických charakteristík aj biomarkery. Pokiaľ sa inhalačné bronchodilatanciá zameriavajú na hlavný terapeutický cieľ pri CHOCHP, na zlepšenie pľúcnych funkcií, ICS sa čoraz viac posúvajú do pozície špecifického protizápalového lieku, určeného pre zreteľne definovaný fenotyp s predpokladaným priaznivým pomerom prospech/riziko pri liečbe. V našom príspevku sa venujeme aktuálnym, klinicky relevantným otázkam, reflektujúcim najnovšie trendy a nenaplnené klinické potreby v oblasti bronchodilatačnej a protizápalovej liečby CHOCHP.

KOMBINAČNÁ LIEČBA PRI CHOCHP

Kombinačná liečba dlhodobo pôsobiacimi inhalačnými β_2 -sympatomimetikami (LABA) s inhalačnými kortikoidmi (ICS), najlepšie vo fixnej kombinácii (LABA/ICS), je súčasťou farmakologického manažmentu CHOCHP už dve desaťročia. Vzájomná interakcia medzi LABA a ICS je dodnes jedným z najmarkantnejších príkladov farmakologickej synergie dvoch molekúl s rôznym farmakodynamickým účinkom [6]. Početné, dobre pripravené klinické štúdie potvrdili, že fixná kombinácia LABA/ICS je účinnejšia, než jej monokomponenty. Prospech sa prejavuje v zlepšení pľúcnych funkcií, v redukcii výskytu exacerbácií a v zlepšení kvality života [7]. Pri dlhodobej liečbe rizikovej populácie pacientov s CHOCHP, LABA/ICS dokonca preukázali potenciál k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia, na základe spomalenia poklesu pľúcnych funkcií [8]. Pôvodne veľké očakávania v oblasti redukcii mortality kombinačná liečba zatiaľ nenaplnila. Kľúčové štúdie v tejto oblasti, trojročná štúdia TORCH (pacienti s CHOCHP s $FEV_1 < 60\%$ náležitej hodnoty/n. h. a s ≥ 1 stredne ťažkou až ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku) a ani štúdia SUMMIT (pacienti s $FEV_1 50\text{--}70\%$ n. h. a s rizikom kardiovaskulárnej komoridity) svoj primárny cieľ nespĺnili [8,9]. Dôležitým zistením v štúdiu TORCH bol štatisticky nesignifikantný, no zreteľný trend ku zníženiu mortality o 17,5 % v porovnaní s placebom [10]. Jedná sa

prítom o porovnateľný výsledok, aký sa podarilo docieľiť u pacientov s CHOCHP, ktorí prestali fajčiť (redukcia o 15 %) [11]. Najsilnejšou stránkou kombináčnej liečby nepopierateľne zostáva redukcia rizika exacerbácií CHOCHP v celom spektre ich závažnosti [8]. Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča kombinačnú liečbu LABA/ICS u pacientov s ťažkým stupňom obštrukčnej ventilačnej poruchy (postbronchodilatačný $FEV_1 < 50\%$ n. h.) a so zvýšeným rizikom exacerbácií (≥ 2 akékoľvek exacerbácie v uplynulom roku, alebo ≥ 1 exacerbácia vedúca ku hospitalizácii) [3]. To znamená, že okrem pacientov s ACOS (Overlap syndróm astmy s CHOCHP) je liečba LABA/ICS určená pre pacientov vo skupinách C a D podľa aktuálnej multidimenzionálnej klasifikácie GOLD, ktorí boli do nich zaradení kvôli riziku exacerbácií (tzv. skupiny C2-3 a D2-3).

DUÁLNA VERZUS KOMBINAČNÁ LIEČBA PRI CHOCHP

Hoci sa podiel častých exacerbátorov v rozsiahlych kohortách (COPD gene, Copenhagen, ECLIPSE) pohybuje len okolo 30 % [12], v bežnej každodennej praxi sa stretávame s liečbou ICS respektíve LABA/ICS oveľa častejšie. Napríklad, na základe údajov z epidemiologického prieskumu SEVERCA, v Slovenskej republike síce máme najvyšší podiel pacientov liečených ICS v tzv. rizikových skupinách D (60 %) a C (36,45 %), ale ICS sa často objavujú aj u pacientov v skupinách GOLD B (24,7 %), a dokonca A (4,7 %) [13]. S podobným problémom potenciálne neprimeranej preskripcie ICS u pacientov s nízkym rizikom exacerbácie CHOCHP sa stretávame aj v iných krajinách [14].

Ako vzniká kombinačná farmakoterapia LABA/ICS pri porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA + LAMA (dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká) v rôznych segmentoch pacientov s CHOCHP? Klinické programy väčšiny fixných kombinácií LAMA + LABA opakovane preukázali, že u symptomatických pacientov bez zvýšeného rizika exacerbácie (väčšinou zo skupiny GOLD B) predstavuje duálna bronchodilatačná liečba lepšiu alternatívu než kombinačná liečba LABA/ICS predovšetkým v oblasti ovplyvnenia pľúcnych funkcií, symptómov a spotreby záchranej liečby [15,16,17,18]. V menšej, 6-mesačnej klinickej štúdií dokonca dosiahla duálna liečba LAMA + LABA relatívnu redukciu exacerbácií o 31 % v porovnaní s LABA/ICS [19].

V odlišnej situácii sa nachádzajú pacienti z rizikových skupín vo vzťahu k exacerbáciám (C a D), kde môžeme indikovať v rámci odporúčanej prvej, alebo alternatívnej voľby, liečbu LAMA, kombinačnú liečbu LABA + ICS, duálnu liečbu LAMA + LABA i trojitú liečbu LAMA + LABA + ICS (v skupine D) [3]. Pri rozhodovaní musíme zohľadniť viace-

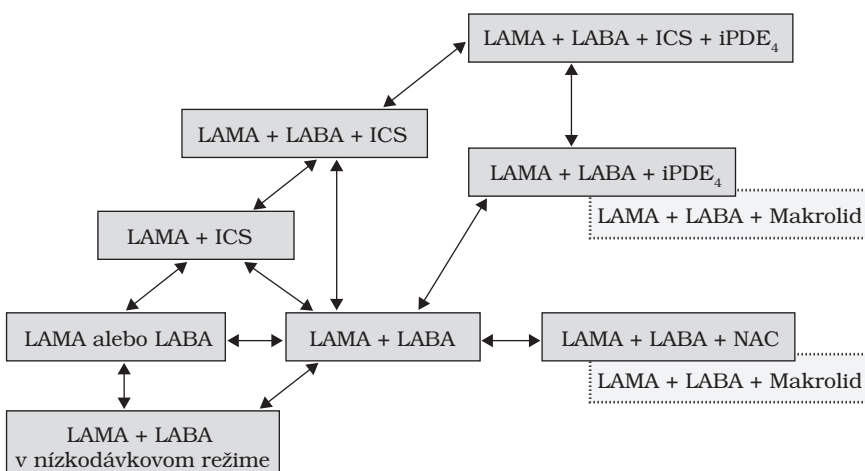
ré okolnosti. V prípade, že sa jedná o pacienta s ACOS, je indikácia farmakoterapeutického režimu s využitím ICS jasná [20]. Ako sa však rozhodnúť u ostatných pacientov? Najspoľahlivejšou pomôckou sa v súčasnosti javí zohľadnenie etiológie exacerbácií, miery eozinofilovej komponenty zápalu v krvi a anamnéza nežiadúcich účinkov (predovšetkým pneumónií) pri liečbe ICS.

Viac ako 70 % akútnych exacerbácií CHOCHP je zapríčinených respiračným infektom, asi 10 % znečistením ovzdušia a zvyšok často pripadá na neidentifikované príčiny [21]. Exacerbácie CHOCHP sú heterogénne nielen z pohľadu etiológie, ale aj prevládajúceho charakteru zápalu. Môžeme identifikovať minimálne 4 zreteľné biologické klastre: baktériovo-, vírusovo- a eozinofilovo predominantný, ktoré dopĺňa paucinflatórny [22]. Nakoľko eozinofilovo-predominantný fenotyp najlepšie odpovedá na liečbu kortikoidmi (vrátane inhalačných) [23], títo pacienti sú kandidátmi na liečebný režim s ICS. Už v štúdií INSPIRE sa prejavil diferenciálny účinok LAMA a LABA/ICS v oblasti redukcie exacerbácií podľa biologickej povahy zápalu. Pokiaľ v skupine liečenej LAMA boli zaznamenané častejšie exacerbácie, vyžadujúce systémové kortikoidy, exacerbácie u pacientov liečených LABA/ICS vyžadovali skôr antibiotiká. To znamená, že LABA/ICS potlačili eozinofilovo-predominantné exacerbácie [24]. V tejto súvislosti Silva a kol. zistili, že preventívna intervencia cielená na eozinofilový zápal v dýchacích cestách vedie k významnému zníženiu výskytu ťažkých exacerbácií [25]. Najjednoduchšie stanoviteľným

a dobre výpovedným biomarkerom vo vzťahu k eozinofilovému zápalu pri CHOCHP je počet eozinofilov v periférnej krvi. V rámci štúdie ECLIPSE bol relatívny podiel eozinofilov v periférnej krvi $> 2 \%$ pravidelným nálezom až u 37,4 % pacientov s CHOCHP [26]. V takomto prípade (respektíve pri absolútnom počte eozinofilov $\geq 300/\mu\text{l}$) môžeme očakávať, že LABA/ICS účinnejšie znížia riziko exacerbácie než monoterapia bronchodilatanciom, alebo duálna bronchodilatácia LAMA + LABA [27]. S narastajúcim počtom eozinofilov sa prospech z liečby LABA/ICS dokonca progresívne zvyšuje [28,29,30]. Je zaujímavé, že prahová hodnota na úrovni absolútného počtu eozinofilov ≥ 200 až $300/\mu\text{l}$ predpovedá účinnosť nielen ICS, ale aj cielennej biologickej liečby, čo vyplynulo zo skúseností s monoklonálnou protilátkou proti receptorom α pre interleukín 5, benralizumabom [31]. Do akej miery eozinofília v krvi reflektuje patofyziologickú podstatu klinických dôsledkov CHOCHP, nie je úplne jasné. Nejedná sa o klasický prípad alergického, s/bez IgE mediovaného zápalu. Eozinofily menej podliehajú eferocytóze makrofágmi, majú spomalenú apoptózu, rozpadajú sa priamo v tkanive pľúc s uvoľnením toxických mediátorov, čím prispievajú ku perpetuácii a agravácii zápalu [32]. Eozinofily pravdepodobne hrajú kľúčovú úlohu aj v dlhodobom poklese pľúcnych funkcií kvôli účasti na remodelačných procesoch [33].

Napriek potvrdenej účinnosti nemusí byť začlenenie ICS do režimov preventívnej inhalačnej liečby u pacientov s vysokou frekvenciou a závažnosťou exacerbácií celkom jednoznačné. Liečba ICS je totiž u niektorých pacientov s CHOCHP spojená s rizikom vzniku nefatálnej pneumónie (pri flutikazónpropionáte nárast až o 78 %) [34]. Riziko pneumónie je dôležité posudzovať v kontexte prospechu pre pacienta, ktorý prináša samotná liečba LABA/ICS. Pri správnej indikácii vo väčšine prípadov redukcia rizika exacerbácií významne prevažuje riziko vzniku pneumónie počas liečby. Napríklad liečba fixnou kombináciou vilanterol/flutikazónfuroát dokázala zabrániť 10-násobne väčšiemu počtu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií, než prispela k prepuknutiu pneumónie (Number needed to treat – NNT pre stredne ťažkú/ťažkú exacerbáciu 3,3 verzus Number needed to harm – NNH pre pneumóniu 23) [35]. Pre potreby bežnej klinickej praxe preto musíme ICS (respektíve LABA/ICS) indikovať správne a počas liečby postupovať opatrne u pacientov najviac

Obrázok 1: Potenciálne možnosti pri eskalačnej („step-up“) a deeskalačnej („step-down“) farmakologickej liečbe CHOCHP (upravené podľa [45])



LAMA – dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE₄ – inhibitory fosfodiesterázy 4, NAC – N-acetylcysteín

Tabuľka 1: Navrhované kritériá dlhodobej klinickej kontroly CHOCHP pred deeskaláciou a kritériá pre zhoršenie kontroly v období po deeskalácii farmakologickej liečby

Kritériá dlhodobej klinickej kontroly CHOCHP pred deeskaláciou farmakologickej liečby („step-down“)*		Kritériá pre zhoršenie klinickej kontroly CHOCHP v období po deeskalácii farmakologickej liečby („step-down“)**	
Interval hodnotenia	Hodnotený parameter	Interval hodnotenia	Hodnotený parameter
ostatných 12 mesiacov	<ul style="list-style-type: none"> • 0–1 ľahká/stredne ťažká exacerbácia • 0 ťažkých exacerbácií • pokles FEV₁ < 100 ml 	každé 3 mesiace	<ul style="list-style-type: none"> • akákoľvek exacerbácia • pokles FEV₁ ≥ 100 ml
ostatné 3 mesiace	<ul style="list-style-type: none"> • mMRC bez zmeny alebo pokles • nárast CCQ < 0,4 alebo nárast CAT < 2 • množstvo/farba spúta bez zmeny 	každé 3 mesiace	<ul style="list-style-type: none"> • akýkoľvek nárast mMRC • nárast CCQ ≥ 0,4 alebo nárast CAT < 2 • zvýšenie množstva spúta a jeho purulentný charakter

* musia byť splnené všetky kritériá; ** stačí splnenie ktoréhokoľvek kritéria

mMRC – Modified British Medical Research Council Questionnaire, CAT – COPD Assessment test, CCQ – COPD Control Questionnaire, FEV₁ – objem úsilného výdychu za 1. sekundu

ohrozených vznikom pneumónie. Ako rizikové faktory sa najčastejšie uvádzajú vek ≥ 55 rokov, obštrukčná ventilačná porucha s FEV₁ < 50 %, výživový stav s BMI < 19 kg/m², prekonaná pneumónia v minulosti, ≥ 1 exacerbácia CHOCHP v uplynulom roku a viaceré kardiovaskulárne/metabolické komorbidity. Pokiaľ nebudú k dispozícii definitívne výsledky štúdie FLAME [36] (duálna liečba LAMA + LABA verzus kombinácia liečba LABA/ICS), zameranej na rizikovú skupinu pacientov (FEV₁ < 60 % a s prekonanou ≥ 1 stredne ťažkou, alebo ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku), zostanú ICS v rámci kombináčnej, alebo trojitej liečby liekmi voľby pri prevencii exacerbácií u pacienta s CHOCHP v skupinách C a D.

ČO MOŽNO OČAKÁVAŤ PO VYSADENÍ INHALAČNÉHO KORTIKOIDU Z TROJITEJ LIEČBY?

Pridanie LAMA ku kombináčnej liečbe LABA + ICS (trojitá liečba LAMA + LABA + ICS) môže napomôcť ku zlepšeniu pľúcnych funkcií, kvality života a súčasne aj ku zníženiu rizika exacerbácií CHOCHP [3]. V bežných klinických podmienkach je využitie trojitej liečby LAMA + LABA + ICS častým javom. Napríklad podľa databázy údajov o liekovej preskripcii v Spojenom kráľovstve užíva trojitú liečbu 19 %, 28 %, 37 % a 46 % pacientov v skupinách A, B, C a D podľa klasifikácie GOLD [37]. Na Slovensku liečime trojitou liečbou predovšetkým pacientov v skupinách C a D (20,5 %, respektíve 45 %) [13]. V kontexte zastúpenia feno-

typu častého exacerbátora v bežnej populácii pacientov s CHOCHP, ako aj prediktívnych faktorov vo vzťahu k predpokladanému benefitu/riziku pri liečbe ICS, predpokladáme, že minimálne u časti pacientov je na zváženie deeskalačná liečba – „step-down“ s vynechaním ICS.

Ako postupovať pri vysadení ICS z kombináčnej alebo z trojitej liečby? V prvom rade sa musíme zamyslieť nad tým, či je klinická stabilita s dlhodobou absenciou exacerbácií dôsledkom úspešnej liečby ICS, alebo či sa jedná o pacienta, ktorý prirodzene prekonáva exacerbácie zriedkavo. Vzhľadom na to, že väčšina pacientov s CHOCHP užíva ICS dlhodobo (často aj viac ako 10 rokov), je údaj o dôvode prvotnej indikácie ICS často nedostupný. Skúsenosti z rôznych krajín poukazujú na to, že stimulom na pridanie ICS ku bronchodilatanciám býva častejšie vysoká intenzita symptómov než riziko exacerbácií, čo je v rozpore s platnými odporúčaniami [37,38]. To znamená, že ak sa nejedná o fenotyp frekventného exacerbátora, respektíve pacient za uplynulé obdobie minimálne 1 roka neprekonával žiadnu stredne ťažkú alebo ťažkú exacerbáciu, môžeme uvažovať o ukončení liečby ICS.

Na tomto mieste treba pripomenúť, že niektorí respondéri napriek dlhodobejšej klinickej stabilite reagujú citlivo na ukončenie liečby ICS. Jedná sa najmä o zvýšenie rizika prepuknutia exacerbácie CHOCHP, zhoršenia pľúcnych funkcií a symptómov ochorenia [39]. Väčšina skúseností v rôznorodých populáciách pacientov s CHOCHP má skôr opačný charakter. Rozsiahla meta-analýza klinických štúdií z databáz MEDLINE, EMBASE a CINAHL obavy z rizika deteriorácie CHOCHP po prerušení

Tabuľka 2: Navrhované parametre pre hodnotenie klinickej kontroly CHOCHP pri intermitentnej liečbe inhalačnými kortikoidmi (v období po stredne ťažkej/ťažkej exacerbácii)

Parametre pre hodnotenie klinickej kontroly po exacerbácii CHOCHP	Zlepšenie klinickej kontroly*	Zhoršenie klinickej kontroly**
<ul style="list-style-type: none"> • pľúcne funkcie (FEV₁) • dýchavica (mMRC) • dopad na život pacienta (CCQ, CAT) • spútum (množstvo, charakter) 	<ul style="list-style-type: none"> • Návrat FEV₁, mMRC, CCQ/CAT, množstva a farby spúta na úroveň pred exacerbáciou CHOCHP alebo • Zmena oproti hodnotám pri ukončení exacerbácie: <ul style="list-style-type: none"> • nárast FEV₁ ≥ 100 ml • bez nárastu mMRC • pokles CCQ ≥ 4 alebo CAT ≥ 2 • zmenšenie množstva a zmiernenie purulentného charakteru spúta 	<ul style="list-style-type: none"> • pokles FEV₁ > 100 ml • akýkoľvek nárast mMRC • nárast CCQ ≥ 4 alebo CAT ≥ 2 • zvýšenie množstva spúta a jeho purulentný charakter

* musia byť splnené všetky kritériá; ** stačí splnenie ktoréhokoľvek kritéria

mMRC – Modified British Medical Research Council Questionnaire, CAT – COPD Assessment test, CCQ – COPD Control Questionnaire, FEV₁ – objem úsilného výdychu za 1. sekundu, ICS – inhalačné kortikoidy

revízia dokumentu GOLD v kapitole venovanej liečbe ICS [3]. V niektorých prípadoch je možné pristúpiť k náhrade ICS alternatívnymi protizápalovými liekmi, akými sú roflumilast, N-acetylcysteín alebo makrolidy (obrázok 1). K takémuto kroku je potrebné pristupovať s opatrnosťou, keďže chýbajú jednoznačné usmernenia, pre ktoré skupiny pacientov zvolí, ktorý konkrétny liek, respektíve v akej dávke a na ako dlho.

KEDY JE BEZPEČNÉ PRISTÚPIŤ K DEESKALÁCII LIEČBY CHOCHP?

Pokiaľ má byť deeskalačná stratégia v liečbe CHOCHP úspešná, musí splniť definované kritériá bez ohľadu na to, či sú jej cieľom bronchodilatancia alebo protizápalové lieky.

V prvom rade je dôležité dôkladne poznať kritériá na nasadenie, alebo nenasadenie príslušného lieku. Ak liek pridáme do liečby neodôvodnene, môžu byť prípadné dôsledky ukončenia liečby v budúcnosti nepredvídateľné a potenciálne nebezpečné [45]. Hoci kritériá na nenasadenie lieku väčšinou poznáme, kritériá na ukončenie liečby pri CHOCHP nie sú presne definované s výnimkou výskytu nežiaducich účinkov.

Ďalej, pred akýmkoľvek „step-down“ v liečbe musí pacient spĺňať podmienku stabilného a kontrolovaného ochorenia. Dodnes neexistujú presne definované kritériá kontroly CHOCHP na rozdiel napríklad od astmy bronchiale. V tejto oblasti sa našťastie môžeme oprieť o dva sľubné koncepty. Španielski autori nedávno publikovali fascinujúci

koncept „Kontroly CHOCHP v klinickej praxi“ [46]. Podľa nich je kontrola CHOCHP dynamický proces, ktorý vyžaduje stanovenie aktuálneho dopadu ochorenia (Transverzálne určenie dopadu) a analýzu jeho zmien v čase (Longitudinálne určenie stability). Kontrolované je ochorenie vtedy, ak má v príslušnom časovom bode nízky dopad na pacienta (korigovaný na stupeň východiskovej závažnosti ochorenia) a je stabilné (absencia signifikantného klinického zhoršenia a absencia exacerbácií v období ostatných 3 mesiacov). Druhým konceptom je využitie kompozitného ukazovateľa klinicky významnej deteriorácie CHOCHP – CID („Clinically important deterioration“). Ukazovateľ CID pozostáva z troch klinicky dôležitých udalostí: poklesu pľúcnych funkcií (trough FEV₁ ≥ 100 ml oproti východiskovej hodnote) a/alebo zhoršenia kvality života (nárast celkového skóre dotazníka SGRQ ≥ 4 jednotky) a/alebo prepuknutia stredne ťažkej až ťažkej exacerbácie. Ak dôjde k akejkoľvek z uvedených troch udalostí, hovoríme o klinicky významnej deteriorácii [47].

S ohľadom na bežnú klinickú prax sme navrhli kritériá klinickej kontroly, pri ktorých možno pristúpiť ku bezpečnej deeskálácii („step-down“) vo farmakoterapii CHOCHP. Tieto kritériá sú založené na anamnéze prekonaných exacerbácií a vývoja pľúcnych funkcií v ostatných 12 mesiacoch, ako aj na zhodnotení stupňa dýchavice a dopadu CHOCHP na život pacienta v ostatných 3 mesiacoch za pomoci štandardizovaných dotazníkov. Pri výbere **kritérií klinickej kontroly ochorenia pred deeskálaciou**, ako aj **kritérií svedčiacich o zhoršení kontroly v období po deeskálácii (ta-**

- CHOCHP typicky sprevádzajú nielen symptómy (dýchavica, kašeľ atď.), ale život pacienta narúša aj celý komplex ďalších následkov. Najlepšie túto komplexitu a variabilitu dopadu CHOCHP vystihujú štandardizované dotazníky COPD-Assessment Test (CAT) a COPD Clinical Questionnaire (CCQ). Obidva dotazníky dobre odrážajú aj priebeh klinických zmien v čase [56], a preto sú vhodným nástrojom na posúdenie dlhodobej kontroly ochorenia. Klinicky významnú deterioráciu predstavuje nárast ≥ 2 body pri dotazníku CAT [57] a $\geq 0,4$ bodu pri dotazníku CCQ [58].

V prípade splnenia **kritérií dlhodobej klinickej kontroly CHOCHP (tabuľka 1)** môžeme bez nepriemeraného rizika pristúpiť k vysadeniu ICS z liečby za podmienky vyťaženej dlhodobej medikácie založenej na inhalačných bronchodilatanciách. Prípadnému fenoménu vynechania sa dá predísť postupným znižovaním dávky ICS v priebehu 3 mesiacov [43]. Ak dôjde v nadväznosti na „step-down“ ku deteriorácii ochorenia (podľa kritérií uvedených v tabuľke 1), je potrebné tento krok kriticky prehodnotiť. Odporúčame 3-mesačný interval na sledovanie zmeny klinickej kontroly ochorenia s ďalším postupom, ktorý by sa mal opierať o algoritmus na obrázku 2.

V prípade suboptimálnej reakcie na vysadenie ICS (tj. zhoršenie klinickej kontroly po vysadení ICS, ale jej rýchla reštitúcia po opätovnom nasadení) je na zváženie dlhodobá liečba strednými dávkami ICS. Ukazuje sa, že výskyt nežiaducich účinkov (predovšetkým pneumónie) pri liečbe ICS u pacientov s CHOCHP narastá s dávkou a ako porovnateľne účinné sa v sledovaných ukazovateľoch prejavili stredné aj vysoké dávky ICS vo fixnej kombinácii s LABA [35,59,60]. V nadväznosti na zdokumentované zhoršenie klinickej kontroly CHOCHP po vysadení ICS by mal takýto postup viesť ku minimalizácii nežiaducich účinkov pri súčasnom zachovaní prospechu z protizápalového účinku ICS. Alternatívne možno v rámci deeskalácie nahradiť ICS iným protizápalovým liekom, a to buď ihneď, alebo až potom, ako dôjde ku zhoršeniu klinickej kontroly (obrázok 1).

INTERMITENTNÁ LIEČBA INHALAČNÝMI KORTIKOIDMI AKO PRVÝ KROK KU LIEČBE RIADENEJ KONTROLOU CHOCHP

Ďalšou možnosťou deeskalácie farmakoterapie CHOCHP je režim intermitentného podávania ICS. Tento koncept vychádza z oscilácie intenzity zápalu v dlhodobom priebehu ochorenia. Výnimočné sú v tomto smere predovšetkým exacerbácie. Akútna exacerbácia CHOCHP je charakterizovaná vzplanutím a vyvrcholením zápalu na systémovej úrov-

ni i v dýchacích cestách [61,62,63]. V období po exacerbácii intenzita zápalu postupne klesá, pričom rýchlosť poklesu sa u rôznych skupín pacientov s CHOCHP líši. U fenotypu častého exacerbátora je pokles pomalší než u zriedkavých exacerbátorov [63]. Vo všeobecnosti však minimálne 1 mesiac po prekonanej exacerbácii predstavuje vulnérabilnú periódu s rizikom relapsu exacerbácie alebo kardiovaskulárnej príhody [64,65]. ICS v rámci fixnej kombinácie s LABA preukázali rýchly nástup klinického účinku (symptómy, pľúcne funkcie) s potlačením zápalu v dýchacích cestách pri nasadení priamo v období prebiehajúcej akútnej exacerbácie CHOCHP. Ako ukázala 14-dňová klinická štúdia u pacientov so stredne ťažkou exacerbáciou, efekt bol dokonca porovnateľný so systémovým kortikoidom (prednizón 30 mg/deň) [23]. Preto sa prirodzene núka využitie ICS v útočnej dávke s cieľom zmierniť zápal, a tým aj riziká v nadväznosti na prebiehajúcu či odoznievajúcu exacerbáciu. Popri plne vyťaženej liečbe inhalačnými bronchodilatanciami by mala liečba ICS v plnej dávke (podľa SPC) pokračovať minimálne dovtedy, kým nedôjde k návratu na stupeň kontroly ochorenia, ktorý mal pacient pred exacerbáciou, alebo ku signifikantnému zlepšeniu klinickej kontroly (tabuľka 2). Skúsenosti z manažmentu bronchiálnej astmy predpokladajú možnosť deeskalácie až po 3-mesačnom nepretržitom období kontroly [66]. Nakoľko minimálne trvanie väčšiny relevantných klinických štúdií sledujúcich účinnosť fixných kombinácií LABA/ICS v prevencii stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií CHOCHP predstavovala tiež 3 mesiace [59], rozhodli sme sa v návrhu nášho algoritmu práve pre takúto minimálnu dĺžku liečby. Ako náhle sa priaznivý efekt liečby ICS v postexacerbačnom období dostaví – nedôjde ku relapsu a klinická kontrola CHOCHP sa signifikantne zlepší (respektíve vráti na úroveň pred exacerbáciou), možno po ≥ 3 mesiacoch od nasadenia ICS zväziť postupné znižovanie dávky počas obdobia nasledujúcich 3 mesiacov. Samozrejme, aj naďalej je nevyhnutné v intervale 3 mesiacov sledovať zmeny klinickej kontroly CHOCHP. Ak nedôjde ku zhoršeniu, je možné pokračovať bez ICS pri plne vyťaženej bronchodilatačnej liečbe, respektíve s využitím alternatívneho protizápalového lieku (obrázok 1). V prípade suboptimálnej reakcie na vysadenie ICS prichádza do úvahy liečba strednými dávkami, tak ako je to uvedené v prípade deeskaláčného prístupu pri dlhodobou kontrolovanou CHOCHP. Navrhovaný algoritmus pre intermitentnú liečbu inhalačnými kortikoidmi v období po stredne ťažkej/ťažkej exacerbácii CHOCHP riadený hodnotením a sledovaním zmeny klinickej kontroly ochorenia uvádzame na obrázku 3.

Kritériá na hodnotenie klinickej kontroly, uvedené v tabuľkách 1 a 2, sú neodmysliteľnou súčasťou nového eskalačno-deeskaláčného prístupu vo farmakoterapii CHOCHP. Hodnotenie kontroly umožní identifikovať obdobie, kedy je možné lieč-

bu deeskalovať (zredukovať dávku, prípadne až podávanie príslušného lieku ukončiť), a naopak obdobie, kedy je potrebné v liečbe pokračovať, alebo pristúpiť k eskalácii (pridať príslušný liek do liečby, alebo zvýšiť dávku). Vďaka dynamickej úprave liečby bude možné eliminovať obdobia podliečenia, alebo nadliečenia s príslušnými klinickými dôsledkami (exacerbácie verzus nežiaduce účinky). To znamená krok smerom ku dlhodobému cieľu farmakoterapie CHOCHP, ktorým je dosiahnutie maximálneho terapeutického účinku pri minimálnej medikácii, čo má aj farmakoekonomický rozmer s potenciálom na zníženie nákladov.

ZÁVER

Aktuálne odporúčania pre liečbu CHOCHP sa v otázke farmakologickej liečby začínajú orientovať cestou personalizovaného prístupu. Z hľadiska stratégie sú dobre overené postupy smerom k intenzifikácii liečby v prípade nedostatočnej kontroly ochorenia („step-up“). CHOCHP je však vo väčšine prípadov dynamické ochorenie, v ktorom sa striedajú obdobia relatívnej stability s obdobiami deteriorácie, či dokonca s prepuknutím závažných udalostí – akútnych exacerbácií. Takáto oscilácia intenzity, respektíve dopadu ochorenia vytvára priestor na neprimerané kvantitatívne a/alebo kvalitatívne zloženie farmakologickej liečby s príslušnými následkami (deteriorácia pri podliečení verzus riziko nežiaducich účinkov a nadmerných nákladov pri nadliečení). Inými slovami, chýbajú jednoznačné odporúčania týkajúce sa nielen eskalácie („step-up“), ale aj deeskalácie („step-down“) v kontexte aktuálnej klinickej kontroly a budúcich rizík. Preto sa trendom vo farmakoterapii CHOCHP stáva optimalizácia namiesto doterajšej zaužívaných stratégií vedúcej k maximalizácii.

Návrh farmakoterapie CHOCHP založený na hodnotení klinickej kontroly ochorenia je kvalitatívne novým prístupom a reakciou na nenaplnené klinické potreby. Nosnou ideou konceptu je potreba dynamicky viesť liečbu CHOCHP v súlade s aktuálnou klinickou situáciou. Nakoľko sa fenotypová diverzita ochorenia týka predovšetkým odpovede na lieky s primárne protizápalovým účinkom (na rozdiel od bronchodilatancií), sú prvým kandidátom na eskalačno-deeskalačný prístup v klinickej praxi najrozšírenejšie ICS. Náš návrh, týkajúci sa ukončenia liečby ICS v podmienkach dlhodobého klinicky kontrolovaného ochorenia, alebo intermitentnej liečby ICS v nadväznosti na prekonanie stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií, ponúkame na širšiu diskusiu v odbornej verejnosti. Prínosom by bolo overenie v randomizovanej klinickej štúdií, alebo v „real-life“ prospektívnom sledovaní s neselektovanou populáciou, blízkou bežnej klinickej praxi.

LITERATÚRA

1. Bourgreais V, Weber A. Causes of death in the EU in 2012. More than 670 000 persons died in the EU from respiratory diseases. Eurostat Newsrelease 153/2015. Dostupné na: eurostat-mediasupport@ec.europa.eu.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:347–365.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(Suppl 1):1–16.
5. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. 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. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157:XX.
6. Cazzola M, Dahl R. Inhaled Combination Therapy with Long-Acting β_2 -Agonists and Corticosteroids in Stable COPD. *Chest* 2004 126:220–237.
7. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database syst Rev* 2004; CD003794.
8. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and Fluticasone propionate and survival in COPD. *N Engl J Med* 2007 356(8):775–789.
9. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD et al. Study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT). *Eur Respir J* 2015 46(Suppl.59): OA3476 (Abstract).
10. Johnson M, Agustí AGN, Barnes NC. Reflections on TORCH: Potential mechanisms for the survival benefit of salmeterol/fluticasone propionate in COPD patients. *J COPD* 2008; 5:369–375.
11. Anthonisen NR. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomised clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233–239.
12. Agustí A, Hurd S, Jones P et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013; 42: 1391–1401.
13. Solovič I, Laššán Š, Smolková K. SEVERCA – nové zhodnotenie závažnosti CHOCHP. *Respiro* 2014; 2:70–79.
14. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014; 108:729–736.
15. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70052-8).
16. Beeh KM, Derom E, Echave-Susaeta J et al. T: ENERGIT: Efficacy and safety of once-daily combined tiotropium + olodaterol versus twice-daily combined fluticasone propionate + salmeterol. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl.59): PA4366 (Abstract).
17. Vogelmeier CF, Paggairo PL, Dorca J et al. Efficacy of aclidinium/formoterol fixed-dose combination versus salmeterol/fluticasone in COPD. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl.59): PA2960 (Abstract).
18. Singh D, Worsley S, Zhu ChQ et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015; 15:91–103.
19. Zhong N, Wang Ch, Zhou X et al. Lantern: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD* 2015; 10:1015–1026.

20. Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap syndrome (ACOS). Based on the Global Strategy for Asthma management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, management and Prevention of COPD. 2015. Dostupné na: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_ACOS_2015.pdf.
21. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61:250–258.
22. 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.
23. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS et al. Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations. *J COPD* 2008; 5:282–290.
24. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA et al. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26.
25. 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.
26. Kolsum U, Brightling CE, Agustí A et al. The Prevalence And Clinical Characteristics Associated With Eosinophilic Inflammation In COPD Patients From The ECLIPSE (Evaluation Of COPD Longitudinally To Identify Predictive Surrogate Endpoints) Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: Meeting abstracts, 2014 ATS International Conference, A2745 (Abstract).
27. 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.
28. 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.
29. Wedzicha JA, Price D, Mezzi K et al. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: A pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE. *Eur Respir J* 2015; 46 (Suppl.59): PA1005 (Abstract).
30. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4):523–525.
31. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri Jr RA et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:891–901.
32. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014; 14:112–121.
33. Brightling CE. Is the Eosinophil a Leading Villain in Lung Function Decline? *Chest* 2015; 148(4):844–846.
34. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
35. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicated double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1:210–223.
36. Wedzicha JA, Decramer M, Vestbo J et al. A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study. *ERS Annual Congress 2013* P696. Abstract 2208.
37. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J COPD* 2015; 10:2207–2217.
38. Miyazaki M, Nakamura H, Takahashi S et al. The reasons for triple therapy in stable COPD patients in Japanese clinical practice. *Int J COPD* 2015; 10:1053–1059.
39. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2007; 8:93.
40. Nadeem NJ, Taylor SJC, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12:107–117.
41. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548–1556.
42. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15:77.
43. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14):1285–1294.
44. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(13):1184–1192.
45. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75:1575–1585.
46. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of clinical control of COPD in clinical practice. *Int J COPD* 2014; 9:1397–1405.
47. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A et al. Clinically important deterioration in patients with COPD using umecidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: Pooled data. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): PA1001. (Abstract).
48. Kesten S, Celli B, Decramer M et al. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV₁ – evidence from the UPLIFT trial. *Respir Res* 2011; 12:129–138.
49. Agustí A, Edwards LD, Celli B et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42:636–646.
50. Donohue JF. Minimally clinically important differences in COPD lung function. *J COPD* 2005; 2(1):111–124.
51. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ et al. Observational study to characterize 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15:122–135.
52. Jones PW. Clinical potential of acclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015; 10:677–687.
53. Soler-Cataluña JJ, Alcazar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimizing therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(4):1072–1075.
54. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105:1118–1128.
55. Miravittles M, Kruesemann F, Haverstock D et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39:1354–1360.
56. Miravittles M, Garcia-Sidro P, Fernández-Nistal A et al. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11:147.
57. Kon SS, Canvan JL, Jones SE et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3):195–203.
58. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM et al. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006; 7:62.

59. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J COPD* 2014; 14(9):469–479.
60. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102:1099–1108.
61. Barnes PJ. Mechanisms of COPD compared with asthma. *Breathe* 2008; 5(2):134–144.
62. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infection and airway inflammation in COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1114–1121.
63. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29:527–534.
64. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(9):1091–1099.
65. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137(5):1091–1097.
66. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. Dostupné na: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.

Došlo: 7. 3. 2016

Adresa:

MUDr. Štefan Laššán, PhD
Klinika pneumológie, ftizeológie
a funkčnej diagnostiky
LF SZU, Univerzitná nemocnica
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: lassanstefan@outlook.sk

Chemokinové receptory a perspektivy jejich terapeutického využití u idiopatické plicní fibrózy na základě výsledků studií na zvířecích modelech

R. Fillerová¹, T. Dýšková¹, M. Žurková², V. Kolek², E. Kriegová¹

¹Ústav imunologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc;

²Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

Chemokine receptors and the prospects for their use in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, based on results of animal model studies

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is one of the most difficult to treat and prognostically most severe lung disease. Current research suggests that chemokine receptors and their ligands called chemokines (chemotactic cytokines) play a key role in the pathogenesis of this disease, contributing to the inflammatory and profibrotic processes as well as to the regulation of lung tissue repair, regeneration and remodeling. Results of studies in animal models focused on chemokine receptors and their role in pulmonary fibrosis suggest that the chemokine receptors may become attractive therapeutic targets not only in IPF, but also in the treatment of other lung diseases. The aims of this review were to summarize current knowledge on the role of chemokine receptors and their ligands in pulmonary fibrosis, currently investigated mainly in animal models of pulmonary fibrosis, and to delineate the prospects for their use in the treatment of IPF.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), chemokine receptors, therapeutic targets

SOUHRN

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní onemocnění. Současný výzkum naznačuje, že klíčovou roli v patogenezi tohoto onemocnění hrají mimo jiné chemokinové receptory a jejich ligandy, nazývané chemokiny (chemotaktické cytokiny), které se významně podílejí na závažnějších a fibrotizujících procesech, ale také se účastní reparace, regenerace a remodelace plicní tkáně. Výsledky studií zvířecích modelů zacílených na chemokinové receptory a jejich působení u IPF naznačují, že by se chemokinové receptory mohly stát atraktivními terapeutickými cíli nejen u tohoto onemocnění, ale také v léčbě řady dalších plicních nemocí. Cílem tohoto sdělení bylo shrnout současné poznatky o úloze chemokinových receptorů a jejich ligandů, získané převážně na studiích u zvířecích modelů plicní fibrózy, a popsat perspektivy jejich terapeutického využití u IPF.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza (IPF), chemokinové receptory, chemotaktické cytokiny, terapeutické cíle

ÚVOD

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní onemocnění s histopatologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Jedná se o formu intersticiálního plicního onemocnění dospělých, která je typická patologickým hojením alveolárních lézí s nadprodukcí vazivové tkáně [1]. Pokud je onemocnění včas diagnostikováno a je zahájena antifibrotická léčba, lze onemocnění pozitivně léčebně ovlivnit, a tím výrazně zlepšit prognózu nemocných [1].

Předpokládá se, že IPF vzniká jako odpověď na neznámý stimulus, jenž způsobuje opakované poškození výstelky plicních sklípků, vyúsťující v nekontrolované a progredující jizvení. Na začátku patologického procesu u IPF pravděpodobně dochází k obnažení bazální membrány, aktivaci řady cytokinů, chemokinů a enzymů a alternativní aktivaci alveolárních makrofágů, které se pak podílejí na dalším rozvoji a udržování procesu fibroprodukce a jizvení plicní tkáně [1,2]. V další fázi pak dochází k přitahování fibroblastů a myofibroblastů do plic s další depozicí extracelulární matrix a progresí k nevratné fibróze alveolu [1,2]. Pro IPF je charak-

teristické selhání alveolární reepitelizace, perzistence fibroblastů v plicní tkáni, nadměrná tvorba extracelulární matrix a z toho plynoucí změna plicní architektury, která končívá respiračním selháním. Nedávné studie prokázaly, že ke vzniku IPF může přispívat také autoimunitní reakce [3,4].

Chemokinové receptory a jejich ligandy (chemotaktické cytokiny) hrají klíčovou roli při regulaci zánětlivých a fibrotizujících procesů a také v regulaci reparace plicní tkáně, regeneraci a remodelaci, které probíhají u IPF [5–7], ale také v řadě dalších chronických plicních onemocnění, např.

Tabulka 1: Uspořádání chemokinových receptorů a jejich ligandů (Převzato z [20,52,53])

Chemokinový receptor	Ligandy (Systematický název/Obecný název)
CC rodina chemokinových receptorů a jejich ligandů	
CCR1	CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL6, CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL9/MIP-1 γ , CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL16/HCC-4, CCL23/MPIF-1
CCR2	CCL2/MCP-1, CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL13/MCP-4, CCL16/HCC-4
CCR3	CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL15/HCC-2, CCL16/HCC-4, CCL24/Eotaxin-2, CCL26/Eotaxin-3, CCL28/MEC
CCR4	CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES, CCL17/TARC, CCL22/MDC
CCR5	CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL14/HCC-1, CCL16/HCC-4, CCL3L1, CCL3L3
CCR6	CCL20/MIP-3 α
CCR7	CCL19/ELC, CCL21/SLC
CCR8	CCL1/I-309, CCL4/MIP-1 β , CCL16/HCC-4, CCL17/TARC
CCR9	CCL25/TECK
CCR10	CCL2/MCP-1, CCL7/MCP-3, CCL19/ELC, CCL21/SLC, CCL25/TECK, CCL27/CTACK, CCL28/MEC
CXC rodina chemokinových receptorů a jejich ligandů	
CXCR1	CXCL1/GRO α , CXCL2/GRO β , CXCL3/GRO γ , CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8
CXCR2	CXCL1/GRO α , CXCL2/GRO β , CXCL3/GRO γ , CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8
CXCR3	CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA-1
CXCR4	CXCL12/SDF-1 α
CXCR5	CXCL13/BCA-1
CXCR6	CXCL16/SR-PSOX
CX₃C, XC rodina chemokinových receptorů a jejich ligandů	
CX₃CR1	CX ₃ CL1/Fractalkine
XCR1	XCL1/Lymphotactin, XCL2/SCM-1 β
Atypické chemokinové receptory a jejich ligandy	
ACKR1 (DARC/Duffy)	CXCL1/GRO α , CXCL2/GRO β , CXCL3/GRO γ , CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL14/HCC-1, CCL17/TARC
ACKR2 (CCBP2/D6)	CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL11/Eotaxin, CCL12/, CCL13/MCP-4, CCL14/HCC-1, CCL17/TARC, CCL22/MDC, CCL23/MPIF-1, CCL24/Eotaxin-2
ACKR3 (CXCR7)	CXCL11/I-TAC, CXCL12/SDF-1 α
ACKR4 (CCRL1/CCX-CKR)	CCL19/ELC, CCL21/SLC, CCL25/TECK, CXCL13/BCA-1
ACKR5 (CCRL2/HCR, CRAM)	CCL19/ELC, chemerin
ACKR6 (PITPNM3)	CCL18

u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) [8–10] a bronchiálního astmatu [11–13]. Většina prací zabývajících se rolí chemokinových receptorů a jejich ligandů u IPF byla provedena na zvířecích modelech plicní fibrózy, ale publikovány byly i první studie u pacientů s IPF. V těchto studiích bylo prokázáno, že funkce chemokinových receptorů a jejich ligandů nejsou omezeny pouze na migraci a proliferaci buněk, ale jsou u IPF také spojovány s jinými buněčnými funkcemi, jako je například sekrece mucinu a syntéza kolagenu.

Tento přehled je zaměřen na shrnutí současného stavu znalostí, týkajících se role chemokinových receptorů a jejich ligandů u IPF. Jak naznačují výsledky studií zvířecích modelů plicní fibrózy, chemokinové receptory by se mohly brzy stát terapeutickými cíli v léčbě IPF.

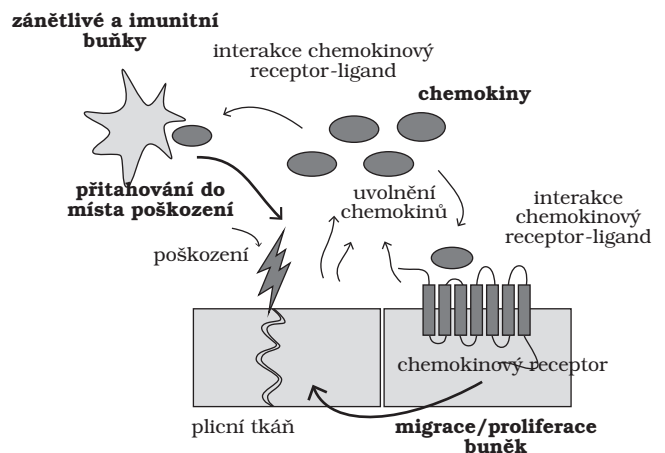
CHEMOKINOVÉ RECEPTORY A JEJICH LIGANDY

Chemokinové receptory jsou povrchové molekuly přítomné na cytoplazmatické membráně. Skládají se ze sedmi transmembránových domén a jsou označovány jako receptory spřažené s G proteinem (GPCRs, „G protein-coupled receptor“) [14]. Rodina chemokinových receptorů se skládá z 18-ti členů, rozdělených do několika tříd podle jejich ligandů, chemokinů (chemotaktických cytokinů). Chemokiny dělíme na čtyři skupiny dle prostorového uspořádání cysteinových zbytků, umístěných na jejich aminokonci: CXC (alfa chemokiny), CC (beta chemokiny), CX3C (delta chemokiny) a C (gamma chemokiny) [15]. Skupiny CXC a CC se dále dělí na další podskupiny podle strukturálních homologií a biologických aktivit [16]. Podle tohoto členění chemokinů nalézáme tyto třídy chemokinových receptorů: deset CC chemokinových receptorů (CCR1–10), šest CXC chemokinových receptorů (CXCR1–6), jeden CX3C chemokinový receptor (CX3CR1) a jeden C chemokinový receptor (XCR1) [17]. Kromě toho bylo popsáno šest atypických (bez chemotaktických vlastností) chemokinových receptorů (ACKR1–6) [18].

Chemokinové receptory uplatňují své biologické funkce prostřednictvím vazby na chemokiny. Vazba chemokinů k extracelulárním doménám chemokinových receptorů indukuje konformační změny těchto GPCRs, což usnadňuje jejich interakci s intracelulárními heterotrimerními G-proteiny a vede k fosforylaci guanosin difosfátu (GDP) na guanosin trifosfát (GTP) [19]. Tato změna umožňuje disociaci GTP-vázané G podjednotky od G $\beta\gamma$ heterodimeru, a tím je oběma podjednotkám umožněno vyvolat spuštění kaskády signálních drah, včetně JAK/STAT, FAK, MAPK a PI3K dráhy [20,21].

Interakce mezi chemokinovými receptory a jejich ligandy jsou vysoce variabilní, pokud jde o selektivitu (některé receptory vážou pouze jeden chemokin a naopak) a redundanci (některé receptory vá-

Obrázek 1: Chemokinové receptory a chemokiny jako mediátory komunikace mezi buňkami plicní tkáně a imunitního systému. Rezidentní buňky plicní tkáně při poškození uvolňují řadu chemokinů, které přitahují zánětlivé a další imunitní buňky na místo poranění. Tyto pak uvolňují další cytokiny a pro-zánětlivé mediátory, které dále stimulují migraci a proliferaci infiltrovaných zánětlivých buněk i buněk plicní tkáně, a tím přispívají k reparaci a remodelaci plicní tkáně.



žou více než jeden chemokin a stejný chemokin se může vázat na různé receptory) (tabulka 1) [22,23].

CHEMOKINOVÉ RECEPTORY U IPF

Ve snaze o pochopení úlohy chemokinových receptorů u IPF byla provedena řada studií na modelových organismech, zejména na myších. Většina těchto studií u zvířat byla založena na plicní fibróze indukované bleomycinem (BLM) [24], ale byly studovány i jiné modely používající fluorescein isothiokyanát (FITC), oxid křemičitý nebo také ozařování [25].

V těchto studiích bylo prokázáno, že se na fibrotizaci podílejí zejména dva receptory – CCR2 a CCR4 – ze skupiny CCR chemokinových receptorů. S použitím BLM a FITC modelů plicní fibrózy bylo prokázáno, že myši deficientní pro CCR2 receptor jsou chráněny před fibrotizací a mají méně fibrotických lézí [26]. Kromě toho zvýšení exprese mutantního genu pro CCL2/MCP-1, ligandu pro CCR2, který působí jako inhibitor nemutovaného typu CCL2/MCP-1, mělo za následek snížení BLM-indukovaného poškození, zejména v pozdějších stadiích fibrotizace [27]. U pacientů s IPF pak byla provedena placebem kontrolovaná studie, ve které byly sledovány účinky podávání CNTO 888 (carlumab), monoklonální protilátky proti CCL2 chemokin, ligandu CCR2 receptoru. Výsledky studie neprokázaly žádný benefit pro pacienty s IPF po podání carlumabu ve srovnání s placebem [28]. U pacientů s IPF byla také zjištěna vyšší exprese

Tabulka 2: Úloha chemokinových receptorů u IPF: fakta ze studií na myších modelech plicní fibrózy

Studovaný chemokinový receptor	Typ zvířecího modelu	Prokázaný efekt studovaného receptoru	Literatura
CCR2	CCR2-deficientní myši stimulované BLM a FITC	ochrana proti fibróze	[26]
CCR4	CCR4-deficientní makrofágy u myši stimulovaných BLM	indukce M2 fenotypu makrofágů podporujícího útlum zánětu a poškození tkáně	[30]
CXCR3	CXCR3-deficientní myši stimulované BLM	zvýšení mortality myši, progresse fibrózy	[40]

CCR4 receptoru v CD4+ T-buňkách v bronchoalveolární lavážní tekutině (BALTe) [29]. Kromě toho makrofágy CCR4-deficientních myši stimulovaných BLM vykazovaly M2 fenotyp tlumící zánětlivou reakci a následné poškození plicní tkáně [30]. Neutralizace chemokinů CCL17, který je ligandem pro CCR4, významně snížila rozvoj plicní fibrózy po indukci BLM [31]. Z těchto zjištění se blokování CCR2 a/nebo CCR4 receptorů nabízí jako slibná terapeutická intervence v léčbě IPF.

Ze skupiny CXCR receptorů se na fibrotizujících procesech podílejí svou aktivací CXCR2 a CXCR4 receptory. Při studiu myšího modelu fibrózy bylo ukázáno, že neutralizující protilátka proti chemokinu CXCL2/MIP-2 významně snížila fibrotizaci po stimulaci BLM [32]. Mimoto orální podávání látky DF2162, antagonisty receptoru CXCR2, BLM-stimulovaným myším vedlo ke zmírnění plicního poškození a snížení ukládání kolagenu v plicní tkáni [33]. U myšího modelu syndromu obliterující bronchiolity (BOS), který je charakteristický fibrotizací v malých dýchacích cestách a plicního parenchymu, projevující se jako komplikace po transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci plic [34], bylo prokázáno, že podávání anti-CXCR2 protilátky inhibuje časnou infiltraci neutrofilů a pozdější remodelaci cév, což vede k útlumu BOS [35]. U myši stimulovaných BLM podávání specifických antagonistů CXCR4 – TN14003 [36] a AMD3100 [37] významně oslabilo rozvoj fibrózy plic, pravděpodobně kvůli změně Th2/Th1-typu imunitní reakce [5]. Současně bylo po podání AMD3100 u BLM-stimulovaných myši pozorováno významné snížení ztráty tělesné hmotnosti, snížení množství kolagenu a fibrotického skóre v plicích [38]. Také podání neutralizační protilátky proti CXCL12/SDF-1 α , který je ligandem CXCR4, zmírnilo projevy plicní fibrózy u BLM-stimulovaných myši [39]. Nedávná studie také potvrdila, že farmakologická inhibice CXCR4 receptoru na lidských fibrocytech zprostředkovává jejich přísun do plic a dochází k oslabení závažných projevů IPF [40]. Velmi významným nálezem je pozorování klíčové role receptoru CXCR3 u IPF. Zdá se, že CXCR3 má na rozdíl od

CXCR2 a CXCR4 u IPF protektivní účinek před fibrotizujícími procesy: u pacientů s IPF bez léčby byla pozorována významně nižší exprese CXCR3 na CD4+ T-buňkách v BALTe, naopak léčení pacienti měli vyšší hodnoty CXCR3 [29]. Nedostatek CXCR3 u myši stimulovaných BLM mělo za následek zvýšenou mortalitu a progresivní vývoj intersticiální fibrózy [41]. Kromě toho myši s deficitem CXCL10, ligandu receptoru CXCR3, vykazovaly intenzivnější fibrotizaci plic po podání BLM, zatímco transgenní myši se zvýšenou expresí CXCL10 vykazovaly pokles výskytu fibrózy a úmrtnosti po expozici BLM [42]. Podávání CXCL11, dalšího ligandu CXCR3, vedlo také ke zmírnění fibrózy v plicích BLM-stimulovaných myši [43]. Ve shodě s výsledky zvířecích studií i u pacientů s IPF bylo potvrzeno, že receptor CXCR3 a jeho ligandy hrají roli v regulaci plicní fibrózy, zejména inhibicí angiogeneze [44].

Z těchto studií, převážně prováděných na zvířecích modelech s BLM-indukovanou fibrózou, byly receptory CCR2 a CCR4 spolu s CXCR2 a CXCR4 nominovány jako nadějně terapeutické cíle v řešení problematiky léčby IPF. Také aktivace receptoru CXCR3 a jeho ligandů nabízí možnost terapeutického využití u IPF a bude určitě předmětem dalšího výzkumu a klinických studií.

CHEMOKINOVÉ RECEPTORY: MEDIÁTORY KOMUNIKACE MEZI PLICNÍ TKÁNÍ A IMUNITNÍM SYSTÉMEM

Dosud krátce nalezené spojitosti chemokinových receptorů u IPF byly prohloubeny zjištěním, že chemokinové receptory a jejich chemikiny jsou exprimovány nejen zánětlivými a imunitními buňkami, ale také buňkami plicní tkáně (obrázek 1). Je jim tedy přisuzována daleko významnější role v regulaci homeostázy v plicích, ale také u plicních patologií. Chemokinové receptory a jejich ligandy se tak účastní koordinace procesů a regulace signálních drah, které vedou k obnově normálních plicních funkcí [45].

Dříve se předpokládalo, že chemokinové receptory jsou exprimovány pouze na zánětlivých a imunitních buňkách a jejich hlavní funkcí je přitahování zánětlivých a imunitních buněk do místa poranění nebo zánětu [46]. Současné výzkumy ale prokázaly, že chemokinové receptory/chemokiny jsou exprimovány také buňkami plicní tkáně včetně alveolárních epitelálních buněk dýchacích cest, buněk hladkého svalstva a plicních fibroblastů. Pro přehled jednotlivých chemokinových receptorů a jejich přítomnost na buňkách plicní tkáně včetně jejich funkce odkazujeme na přehlednou práci autorů Tomankova a kol [47]. Funkce chemokinových receptorů a chemokinů v buňkách plicní tkáně nejsou tedy omezeny pouze na migraci buněk a komunikaci mezi zánětlivými, imunitními a rezidentními buňkami plicní tkáně, ale jsou spojovány také s jinými funkcemi, jako je například reparace a remodelace poškozené tkáně, sekrece mucinu a syntéza kolagenu [47].

CHEMOKINOVÉ RECEPTORY JAKO POTENCIÁLNÍ CÍLE PRO LÉČBU IPF

Současné výzkumy naznačují, že by se v budoucnosti mohly chemokinové receptory a chemokiny stát atraktivními cíli pro terapeutickou intervenci u IPF a mnoha dalších plicních onemocnění [48]. Myší modely s deletovanými geny chemokinových receptorů, stejně jako studie s neutralizujícími

protilátkami a antagonisty chemokinových receptorů již ukázaly dopad na zmírnění zánětlivých a fibrotizujících procesů. Aktivace CXCR2 a CXCR4 ovlivňuje průběh IPF, ale i CHOPN nebo astmatu, proto by blokování tohoto receptoru mohlo být terapeutickým přínosem v léčbě těchto nemocí. Na druhé straně blokování CXCR2 může urychlit akutní zánětlivou reakci, a zhoršit tak průběh např. pneumonie. Zatímco receptor CXCR3 se podílí svou aktivací na patogenezi CHOPN a astmatu, zdá se být ochranným faktorem u IPF a přínosným při obraně a likvidaci *Bordetella bronchiseptica* [49]. Studium zapojení chemokinových receptorů v patogenezi plicních chorob sice v poslední době zaznamenalo určitý rozvoj, stále je však ještě mnoho receptorů, zejména atypických, které by mohly být předmětem dalších studií. I když řada protilátek a selektivních antagonistů jednotlivých chemokinových receptorů byla zkoumána v souvislosti s IPF (tabulka 3), většina těchto studií je založena na zvířecích modelech. Mimo testování na zvířecích modelech bylo provedeno i několik klinických studií; např. u pacientů s IPF byl sledován účinek monoklonální protilátky proti ligandu s CCR2, CCL2 [28].

Přehled studovaných protilátek a inhibitorů chemokinových receptorů a jejich efekt u zvířecích modelů plicní fibrózy a u pacientů s IPF je uveden v tabulce 3. Poznání úlohy chemokinových receptorů a jejich využití jako potenciálních léčiv v klinické praxi u IPF je obrovskou výzvou do

Tabulka 3: Přehled studovaných protilátek a inhibitorů chemokinových receptorů a jejich efekt u zvířecích modelů plicní fibrózy a u pacientů s IPF

Chemokinový receptor	Studovaný inhibitor/protilátka	Typ zvířecího modelu a indukce fibrózy/ klinická studie	Prokázaný efekt studovaných inhibitorů/protilátek	Literatura
CCR2	CCL2-inhibitor	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM	zlepšení prognózy	[27]
	CCL2 protilátka (CNTO 888)	klinická studie fáze II u pacientů s IPF	rozdíly neprokázány	
CXCR2	CXCL2 protilátka	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM	zlepšení prognózy	[34]
	CXCR2 antagonist (DF2162)	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM	zlepšení patologie plic, snížení ukládání kolagenu	[33]
CXCR3	CXCL11 stimulace	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM	zlepšení prognózy	[42]
CXCR4	CXCR4 antagonist (TN14003, AMD3100)	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM	útlum projevů fibrózy	[36,37]
	CXCR4 antagonist (AMD3100)	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM a fibrotického skóre v plicích	snížení ztráty tělesné hmotnosti, snížení množství kolagenu	[38]
	CXCL12 protilátka	myší model plicní fibrózy indukovaný BLM	útlum projevů fibrózy	[39]

budoucnosti. Avšak „redundance“ chemokinových receptorů, jakož i protichůdnost výsledků studií knockoutovaných myší a neutralizačních protilátek [20,50] vypovídají o složitosti kooperace plicního a imunitního systému, které jsou rozhodujícím prvkem pro dynamickou, trvalou a regulovatelnou odpověď směřující k udržení homeostázy v plicní tkáni [51].

ZÁVĚRY A PERSPEKTIVY

Chemokinové receptory a jejich ligandy jsou významně zapojeny do patogeneze IPF a dalších onemocnění plic. Chemokinové receptory/chemokiny, jejichž funkce byla tradičně asociována pouze se zánětlivými a imunitními buňkami, byly nalezeny také u buněk plicní tkáně, kde zprostředkovávají řadu dalších procesů. Tato zjištění tak připisují chemokinovým receptorům a chemokinům širší rozsah působení, než se původně očekávalo. Kromě toho nedávné studie zaměřené na novou skupinu atypických chemokinových receptorů ukázaly, že tyto receptory mohou rovněž přispět k fyziologickým a patofyziologickým procesům v plicích. Do budoucna bude potřeba provést další studie, zaměřené na roli mnoha rodin chemokinových receptorů, které povedou k lepšímu pochopení buněčných a molekulárních sítí v plicní tkáni a k vývoji účinných terapeutických strategií.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACKR	atypical chemokine receptor
BCA	B cell-attracting chemokine
BLM	Bleomycin
CCL	chemokine (C-C motif) ligand
CCR	chemokine (C-C motif) receptor
CCRL	chemokine (C-C motif) receptor-like
CCX-CKR	chemocentryx chemokine receptor
CRAM	chemokine receptor on activated macrophages
CTACK	cutaneous T cell-attracting chemokine
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand
DARC	Duffy antigen receptor for chemokines
ELC	epstein-Barr virus-induced molecule-1 ligand
ENA	epithelial-derived neutrophil-activating protein
FAK	focal adhesion kinase
FITC	fluorescein isothiocyanate
GCP	granulocyte chemotactic protein
GRO	growth-regulated oncogene
HCC	hemofiltrate CC chemokines
HCR	human chemokine receptor
I-TAC	Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant
IL	Interleukin
IP	interferon gamma-induced protein

JAK	janus kinase
MAPK	mitogen-activated protein kinases
MCP	monocyte chemoattractant protein
MDC	macrophage-derived chemokine
MEC	mucosae-associated epithelial chemokine
MIG	monokine induced by gamma interferon
MIP	macrophage inflammatory protein
MPIF	myeloid progenitor inhibitory factor
NAP	neutrophil-activating peptide
PITPNM	phosphatidylinositol transfer protein, membrane-associated
PI3K	phosphatidylinositide 3-kinase
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
SCM	single cysteine motif
SDF	stromal cell-derived factor
SLC	secondary lymphoid tissue chemokine
SR-PSOX	scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized low density lipoprotein
STAT	signal transducers and activators of transcription
TARC	thymus- and activation-regulated chemokine
TECK	thymus-expressed chemokine
XCL	chemokine (C motif) ligand

Tato práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR (IGA MZ ČR NT11117) a částečně projektem IGA UP_LF_2016_011.

LITERATURA

1. Vašáková M. Novinky v léčbě idiopatické plicní fibrózy. *Interní Med* 2014; 16(5):189–191.
2. Margaritopoulos GA, Romagnoli M, Poletti V et al. Recent advances in the pathogenesis and clinical evaluation of pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21:48–56.
3. Fahim A, Chong MC, Crooks MG, Hart SP. Idiopathic pulmonary fibrosis is associated with circulating anti-epithelial antibodies. *Lung* 2012; 190:451–458.
4. Marchal-Sommé J, Uzunhan Y, Marchand-Adam S et al. Cutting edge: nonproliferating mature immune cells form a novel type of organized lymphoid structure in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2006; 176:5735–5739.
5. Keane MP. The role of chemokines and cytokines in lung fibrosis. *Eur Respir Rev* 2008; 17:151–156.
6. Strieter RM, Belperio JA, Burdick MD, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis relevant to chronic fibroproliferation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4:23–26.
7. Strieter RM, Gomperts BN, Keane MP. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2007; 117:549–556.
8. Caramori G, Di Stefano A, Casolari P et al. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Chem* 2013; 20:4317–4349.
9. Chen H, Wang D, Wang X. Role of Airway Epithelium-Origin Chemokines and their Receptors in COPD. *J Epithelial Biol Pharmacol* 2010; 3:26–33.

10. Donnelly LE, Barnes PJ. Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27:546–553.
11. Lloyd CM, Brown Z. Chemokine receptors: therapeutic potential in asthma. *Treat Respir Med* 2006; 5:159–166.
12. Lukacs NW, Miller AL, Hogaboam CM. Chemokine receptors in asthma: searching for the correct immune targets. *J Immunol* 2003; 171:11–15.
13. Palmqvist C, Wardlaw AJ, Bradding P. Chemokines and their receptors as potential targets for the treatment of asthma. *Br J Pharmacol* 2007; 151:725–736.
14. Lodowski DT, Palczewski K. Chemokine receptors and other G protein-coupled receptors. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4:88–95.
15. Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1990; 90:909–928.
16. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344:350–362.
17. Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity* 2012; 36:705–716.
18. Bachelierie F, Graham GJ, Locati M et al. New nomenclature for atypical chemokine receptors. *Nat Immunol* 2014; 15:207–208.
19. Ritter SL, Hall RA. Fine-tuning of GPCR activity by receptor-interacting proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10:819–830.
20. Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:106–115.
21. Wong MM, Fish EN. Chemokines: attractive mediators of the immune response. *Semin Immunol* 2003; 15:5–14.
22. Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J. Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease. *Cell Mol Immunol* 2004; 1:95–104.
23. Mantovani A. Chemokines. Introduction and overview. *Chem Immunol* 1999; 72:1–6.
24. Moeller A, Ask K, Warburton D et al. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40:362–382.
25. Degryse AL, Lawson WE. Progress toward improving animal models for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci* 2011; 341:444–449.
26. Moore BB, Paine R 3rd, Christensen PJ et al. Protection from pulmonary fibrosis in the absence of CCR2 signaling. *J Immunol* 2001; 167:4368–4377.
27. Inoshima I, Kuwano K, Hamada N et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286:L1038–L1044.
28. Raghu G, Martinez FJ, Brown KK et al. CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab. *Eur Respir J* 2015; 46(6):1740–1750.
29. Pignatti P, Brunetti G, Moretto D et al. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:310–317.
30. Trujillo G, O'Connor EC, Kunkel SL, Hogaboam CM. A novel mechanism for CCR4 in the regulation of macrophage activation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172:1209–1221.
31. Belperio JA, Dy M, Murray L et al. The role of the Th2 CC chemokine ligand CCL17 in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2004; 173:4692–4698.
32. Keane MP, Belperio JA, Moore TA et al. Neutralization of the CXC chemokine, macrophage inflammatory protein-2, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1999; 162:5511–5518.
33. Russo RC, Guabiraba R, Garcia CC et al. Role of the chemokine receptor CXCR2 in bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40:410–421.
34. Cordier JF. Challenges in pulmonary fibrosis. 2: Bronchiolocentric fibrosis. *Thorax* 2007; 62:638–649.
35. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD et al. Role of CXCR2/CXCR2 ligands in vascular remodelling during bronchiolitis obliterans syndrome. *J Clin Invest* 2005; 115:1150–1162.
36. Xu J, Mora A, Shim H et al. Role of the SDF-1/CXCR4 axis in the pathogenesis of lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37:291–299.
37. Song JS, Kang CM, Kang HH et al. Inhibitory effect of CXC chemokine receptor 4 antagonist AMD3100 on bleomycin induced murine pulmonary fibrosis. *Exp Mol Med* 2010; 42:465–472.
38. Makino H, Aono Y, Azuma M et al. Antifibrotic effects of CXCR4 antagonist in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Med Invest* 2013; 60:127–137.
39. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 114:438–446.
40. Mehrad B, Burdick MD, Strieter RM. Fibrocyte CXCR4 regulation as a therapeutic target in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(8–9):1708–1718.
41. Jiang D, Liang J, Hodge J et al. Regulation of pulmonary fibrosis by chemokine receptor CXCR3. *J Clin Invest* 2004; 114:291–299.
42. Tager AM, Kradin RL, LaCamera P et al. Inhibition of pulmonary fibrosis by the chemokine IP-10/CXCL10. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31:395–404.
43. Burdick MD, Murray LA, Keane MP et al. CXCL11 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of vascular remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:261–268.
44. O'Beirne SL, Walsh SM, Fabre A et al. CXCL9 Regulates TGF-1-Induced Epithelial to Mesenchymal Transition in Human Alveolar Epithelial Cells. *J Immunol* 2015; 195(6):2788–2796.
45. Ganesan S, Sajjan US. Repair and remodelling of airway epithelium after injury in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Respir Care Rep* 2013; 2:145–154.
46. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:593–620.
47. Tomankova T, Kriegova E, Liu M. Chemokine receptors and their therapeutic opportunities in diseased lung: far beyond leukocyte trafficking. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308(7):L603–618.
48. Schwarz MK, Wells TN. New therapeutics that modulate chemokine networks. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1:347–358.
49. Widney DP, Hu Y, Foreman-Wykert AK et al. CXCR3 and its ligands participate in the host response to Bordetella bronchiseptica infection of the mouse respiratory tract but are not required for clearance of bacteria from the lung. *Infect Immun* 2005; 73(1):485–493.
50. Schall TJ, Proudfoot AE. Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:355–363.
51. Coelho AL, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:553–560.
52. Bendall L. Chemokines and their receptors in disease. *N Engl J Med* 2006; 354:610–621.
53. Blease K, Mehrad B, Standiford TJ et al. Enhanced pulmonary allergic responses to Aspergillus in CCR2-/- mice. *J Immunol* 2000; 165:2603–2611.

Došlo: 16. 3. 2016

Adresa:

Ing. Regina Fillerová
 Ústav imunologie, LF UP
 Hněvotínská 3
 775 15 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: regak@seznam.cz

Výskyt, význam a možnosti prevence akutních exacerbací CHOPN

M. Marel, O. Sobotík, L. Fila

Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol

SUMMARY

Incidence and significance of and options for preventing acute exacerbations of COPD

The review includes both old and novel definitions of acute exacerbations (AEs) of COPD, epidemiological data on their frequency, their etiology, diagnostic procedures, the effect of AEs on the prognosis (FEV₁ decline, mortality) and options for their treatment. There are detailed descriptions of results of clinical studies assessing the effectiveness and indications of drugs for patients with AEs; also described is possible non-pharmacological prevention of AEs. The text included selected recommendations from the GOLD, ATS/ERS, GesEPOC by Spanish authors and NICE; there are detailed descriptions of the latest recommendations from the American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society.

Keywords: acute exacerbations of COPD, etiology, treatment, prognosis

SOUHRN

V tomto souhrnném sdělení jsou uvedeny starší i nové definice akutní exacerbace (AE) CHOPN, epidemiologická data o jejich četnosti, jejich etiologie, diagnostické postupy, vliv AE na prognózu (decline FEV₁, mortalita) i možnosti jejich léčby. Podrobně jsou popsány výsledky klinických studií, posuzujících efektivitu a indikaci léků pro nemocné s AE, popsány jsou i možnosti nefarmakologické prevence AE. V článku nalezne čtenář výběr z doporučení GOLD, ATS/ERS, Guía española de la EPOC – GesEPOC španělských autorů, z doporučení NICE a zevrubně jsou popsána poslední doporučení American College of Chest Physicians a Canadian Thoracic Society.

Klíčová slova: akutní exacerbace CHOPN, etiologie, léčba, prognóza

ÚVOD

Podle současně platného doporučení pro diagnostiku a léčbu exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) v České republice, které je vyvěšeno na www.pneumologie.cz od 20. 8. 2013, je akutní exacerbace (AE) CHOPN definována jako akutní událost, charakterizovaná zhoršením obtíží nemocného, které přesahuje denní kolísání a které vede ke změně léčby. V posledních letech je téma exacerbací populární, všeobecně se dobře ví, že je to rizikový faktor progrese nemoci i úmrtí, a tudíž i významný ukazatel efektivitu léčby. V mnoha klinických studiích se proto sledují počty exacerbací i čas do jejich vzniku, dále jejich tíže, nutnost hospitalizace i indikace perorálních kortikoidů aj. O tom, kolik je AE u nemocných s CHOPN, jak se vyvíjí epidemiologické údaje o CHOPN a AE, jaký mají dopad na vývoj CHOPN, jaké jsou názory na

jejich etiologii a léčbu, bude pojednávat tento přehledový článek.

DEFINICE AKUTNÍ EXACERBACE CHOPN

Definicí AE CHOPN je mnoho, často si jsou dosti podobné, některé jsou založeny na zhodnocení symptomů (symptom based), jiné berou do úvahy změny léčebné péče (nasazení antibiotik či perorálních steroidů) či neplánované návštěvy lékaře či urgentní přijetí do nemocnice (event – based). Podle [1] existují definice CHOPN založené na konsenzu odborníků viz tabulka 1.

Ukázkou symptom-based definice je dnes již klasická **Anthonisenova definice**, která byla publikovaná v roce 1987 [2]. Podle ní za AE CHOPN lze považovat zhoršení příznaků pacienta, které je nad

rámec běžné denní variability symptomů ve stabilizovaném stavu a je akutní v počátku. Nemocný udává zhoršující se dušnost, zhoršení kašle a zvýšenou produkci sputa, spojenou se změnou jeho barvy. Změna těchto příznaků často vyžaduje změnu medikace (tabulka 2).

Podobně charakterizuje AE i **doporučení National Institute for health and Care Excellence (NICE)** z roku 2010 [3]. V tomto doporučení jsou dále uvedeny symptomy, které mají vést lékaře k odeslání nemocného v AE do nemocnice. Kromě nám dobře známých, jsou zde uvedeny i příznaky méně nápadné, které často necháváme bez povšimnutí. Příkladem mohou být neschopnost se o sebe doma postarat, nízká úroveň aktivity (upoutání na lůžko), zhoršení periferních edémů, snížená úroveň vědomí. Do úvahy nutno vzít i to, zda nemocný má, či nemá domácí oxygenoterapii, přičemž v minulosti zahájená DDOT je faktor přispívající k odeslání do nemocnice. Dalšími faktory k indikaci hospitalizace je velmi rychlý nástup zhoršení stavu, četné komorbidity (kardiopatie a diabetes mellitus na inzulinu), $\text{SaO}_2 < 90\%$, nová změna na skiagramu hrudníku, pH pod 7,35 a PaO_2 pod 7 kPa.

Podle definice AE v současně platném **doporučení pro USA a Kanadu** je AE CHOPN událost v přirozeném průběhu onemocnění, která se vyznačuje zhoršením stavu pacienta, zejména zhoršením dušnosti, kašle a/nebo změnou množství a kvality sputa, které přesahuje běžné každodenní kolísání. Má obvykle akutní nástup a může vyžadovat změnu pravidelné léčby u pacientů s CHOPN [4].

V **protokolech klinických studií je AE definovaná** obvykle jako zhoršení stavu nemocných, vyžadující změnu či zintenzivnění léčby, nebo jako nutnost urgentní návštěvy „pohotovosti“ či akutního přijetí do nemocnice. Někdy je AE definována dle změny léčby, a sice nutným nasazením antibiotik a/nebo kortikosteroidů [5].

V článku **Update on the ATS Guidelines for COPD: Acute Exacerbations** od Sidney S. Braman, MD, FACP, FCCP [6] se uvádí, že neexistuje „univerzálně“ akceptovaná definice AE CHOPN. Ve společném doporučení Evropské respirační společnosti a Americké hrudní společnosti [7] je AE definována dle klasických Anthonisenových kritérií, tedy zhoršením dušnosti, kašle a zvýšenou produkcí změněného sputa, přesahující obvyklou denní variabilitu. Tíže AE je pak hodnocena dle toho, kde se nemocný může léčit, tedy buď doma, nebo v nemocnici nebo pro respirační insuficienci na jednotce intenzivní péče. Během léčby musí být monitorovány krevní plyny, úroveň saturace kyslíkem by neměla klesnout pod SaO_2 90 %, nutné je i sledovat CO_2 a pH. V případě prohlubování acidózy, ať již pro nevhodné podání kyslíku, či pro přetrvávající bronchospasmus, svalovou slabost, dynamickou hyperinflaci, retenci sekretu či plicní infekci, je třeba včas zvažovat neinvazivní či invazivní ventilační podporu.

Podle posledního **doporučení GOLD** [8] je AE CHOPN akutní příhoda charakterizovaná zhoršením respiračních symptomů nemocného, které přesahuje obvyklou denní variabilitu a vede ke změně léčby.

VÝSKYT CHOPN, POČTY EXACERBACÍ A JEJICH DŮSLEDKY

Celosvětová prevalence CHOPN se udává od 6–15 %. V České republice bylo v roce 2013 pro CHOPN jen na pneumologických pracovištích dispenzarizováno 268 609 nemocných (nárůst oproti roku 2008 byl o 71 000, tedy o cca 15 000 ročně. Na diagnózy J 41–44 zemřelo u nás v uvedeném roce 2 111 mužů (41/100 000) a 1 338 žen (25/100 000), tedy celkem 3 449 osob. Celková mortalita je tedy v ČR 32,4/100 000 [9]. Podle studie Vondry je prevalence CHOPN v České republice odhadována na 7,7 % populace [10].

Podle kvalifikovaných odhadů celosvětově má cca 10 % osob starších 40let CHOPN stadium II nebo horší ($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0,7$, $\text{FEV}_1 < 80\%$ náležitých hodnot, n. h.) a až 25 % může mít CHOPN stadium I ($\text{FEV}_1 \geq 80\%$ n. h., $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0,7$) [11]. V posledních letech je CHOPN 3. nejčastější příčinou úmrtí v USA a 4. nejčastější v Kanadě [4]. Úmrtnost na CHOPN v USA, dle webu Centrum of Diseases Control [12], byla v roce 2010 40,8/100 000.

Jaká je frekvence akutních exacerbací u nemocných s CHOPN, se lze dozvědět např. z práce Miravilese a spol. [13] Soubor 1 001 nemocného sledovali po dobu 8 měsíců. 88 % byli muži, průměrný věk byl 68 let, 80 % souboru mělo FEV_1 horší než 60 %. Medián počtu akutních exacerbací celého souboru byl 2/rok. 31 % souboru mělo více než 3 AE/rok, na jednoho nemocného připadlo 0,24 přijetí pro AE do nemocnice/rok. Nejméně AE měli nemocní s lehčími formami CHOPN (FEV_1 nad 60 % n. h.), kteří měli průměrně 1,6 AE/rok, nemocní s FEV_1 pod 40 % měli 2,3 AE/rok.

Počty, nebo lépe řečeno frekvence exacerbací lze jen těžko odhadnout, liší se soubor od souboru, jejich výskyt se liší dle věku a závažnosti CHOPN, tedy dle dřívějších stadií CHOPN či dnešních kategorií ABCD. Na jejich výskyt mají vliv i povětrnostní podmínky, epidemický výskyt infekcí, znečištění ovzduší aj. Pro zajímavost si dovoluji připojit graf 1 dosud nepublikovaného pozorování na Pneumologické klinice FN Motol v roce 2015, ukazující, jak jsou ovlivněny počty nemocných s AE, přijatých během roku.

Podle Nathaniela Marchettiho, který publikoval v CHESTu [14] souhrnné sdělení o AE CHOPN, mají nemocní s těžkou formou CHOPN (III. stadium dle starší klasifikace) v průměru 1,34 exacerbací ročně, nemocní s velmi těžkou CHOPN (IV. stadium) mají průměrně 2 AE/rok. Tyto „prů-

měrné hodnoty“ ale neznamenají, že neexistují nemocní téměř bez exacerbací, nebo naopak jsou i nemocní s exacerbacemi opakujícími se téměř každý měsíc. Nemocní s více AE mají rychlejší „decline“ FEV₁ [15], nižší kvalitu života [16] a vyšší riziko úmrtí, které roste úměrně počtu exacerbací za rok.

První prací prokazující význam počtu a tíže AE na mortalitu byla práce Solera – Cataluňy publikovaná v roce 2005 v Thoraxu [17]. Na souboru 304 nemocných s CHOPN, sledovaných 5 let, prokázali významné souvislosti mezi AE a mortalitou. Z nemocných, kteří museli být pro AE CHOPN hospitalizováni, zemřelo do 2 let 26 % a do 5ti let 55 %, viz graf 2.

Cena péče o nemocné s CHOPN dle výsledků studie provedené v USA v roce 1996 byla 53,7 miliard USD [18], přičemž 35–84 % nákladů připadá na AE CHOPN.

V nedávno publikovaném sdělení Jadviga Wedzicha [19] podobně jako Marchetti [14] uvádí, že AE CHOPN jsou hlavním akcelerátorem klinického

zhoršení těchto nemocných, jsou nezávislým prediktorem mortality a jsou zodpovědné za 25 % ročního declinu FEV₁. AE CHOPN jsou druhou nejčastější příčinou akutního přijetí do nemocnice ve Velké Británii a přímé náklady na péči o tyto nemocné dosahují 1,3 miliardy dolarů ročně. Navíc jsou AE CHOPN často provázeny akutním infarktem myokardu a ischemickými cévními mozkovými příhodami. Z dřívějších studií (ECLIPSE) víme, že nejvýznamnějším prediktorem exacerbace příští jsou exacerbace v minulosti [20]. Z výše uvedeného vyplývá, že počty AE CHOPN u jednotlivých nemocných výrazně kolísají, lze odhadnout, že u nemocných s těžšími formami nemoci budou cca 2 AE ročně. Do úvah o tom, jak často nastane zhoršení (AE) CHOPN, musíme vzít i takzvané „unreported AE CHOPN“ (neohlášené, neléčené, lékařům neznámé), kterých je podle různých autorů více než 50 %. Podle [21] kolísají počty AE CHOPN od 0,5 do 3,5 ročně. Z výsledků studie INSPIRE [22] vyplynulo, že AE „symptom based“, tedy definované jako zhoršení symptomů, byly 3 ročně, ale

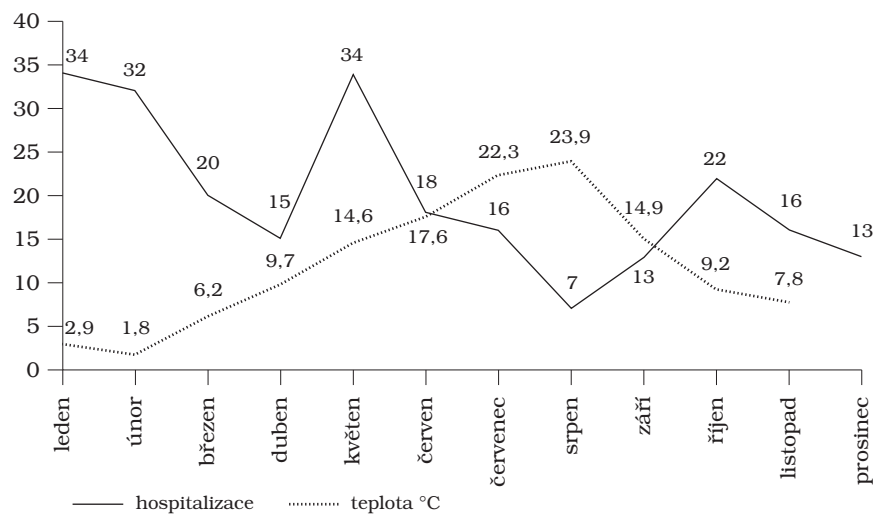
Tabulka 1: Konsenzuální definice AE CHOPN dle [1]

Zdroj, rok publikace	Definice
British Thoracic Society, 1997	Zhoršení stavu oproti normálu, nejčastější symptomy: dušnost, zvýšená purulence sputa, objem sputa, pískoty, tíže na hrudi, otoky
Aspen Lung Conference, 1999	Setrvalé zhoršení pacientova stavu (24 hodin) oproti normálu, nad míru běžné variability, které má akutní začátek a vyžaduje změnu v medikaci
GOLD 2001	Zhoršená dušnost, často přítomnost pískotů, pocitu sevřeného hrudníku, kašel, změna barvy a množství sputa, horečka. Exacerbace mohou být doprovázeny sníženou výkonností, nevolností, nespavostí, únavností, depresí, zmateností
ATS/ERS, 2004	Událost v průběhu nemoci, charakterizovaná změnou pacientovy dušnosti, kašle, produkce sputa nad rámec denní variability do takové míry, že vyžaduje změnu terapie
NICE 2004	Setrvalé zhoršení symptomů oproti normálu a nad rámec denní variability, které má akutní začátek. Nejčastější symptomy: zhoršení dušnosti, kašel, zvýšené množství a změna barvy sputa. Zhoršení symptomů často vyžaduje změnu medikace
GOLD 2015	AE je akutně vzniklá událost charakterizovaná zhoršením pacientovy respirační symptomatologie nad úroveň denní variability a vedoucí ke změně v medikaci

Tabulka 2: Klasifikace AE CHOPN dle Anthonisena [2]

Typ 1 – nejtěžší	Typ 2	Typ 3
Přítomnost všech 3 symptomů (+) množství sputa (+) purulence sputa (+) dušnost	Přítomnost 2 symptomů	Jeden ze symptomů a současně: - infekce horních cest dýchacích - přítomnost pískotů - nárůst kašle - horečka - vzestup dechové frekvence o 20 % - tachykardie

Graf 1: Počty přijatých nemocných s AE CHOPN na Pneumologickou kliniku 2. LF UK a průměrné měsíční teploty v roce 2015



pokud sledovali počty nemocných skutečně léčených (lékařům „známých“), došli k číslu 1,5 AE/rok. Uzavírají, že až 50 % AE nebylo oznámeno lékaři a tedy nebylo léčeno. V London COPD study [16] zjistili, že až 67 % AE lékaři hlášeno nebylo. Faktory, které přispívají k „neohlášení“ AE, jsou vyšší věk, těžší stupeň nemoci, menší počet příznaků, ale i začátek AE o víkendů.

V aktualizovaném španělském doporučení pro CHOPN [23] jsou uvedeny výsledky mnoha studií prokazující, že vyšší počet AE zhoršuje kvalitu života, zvyšuje náklady na léčbu, akceleruje progresi nemoci a zvyšuje riziko úmrtí. Dle výsledků studie [24] se asi 3 měsíce po ukončení hospitalizace pro těžkou AE dostává „peak“ mortality s následným poklesem rizika úmrtí. Autoři pozorovali, že riziko úmrtí prudce narůstá v případě opakovaných hospitalizací v krátké době, zejména pokud je odstup do další těžké exacerbace jen několik týdnů.

Dle studie AUDIPOC [25], ve které prošlo auditem 129 nemocnic, byla průměrná mortalita do 3 měsíců po propuštění po AE 11,6 %.

AE A DECLINE FEV₁

Mnoho autorů uvádí, že AE akcelerují snižování FEV₁. Pro ilustraci uvedu výsledek studie Donaldsona a spol., publikované v Thoraxu v roce 2002 [15]. Sledovali 109 nemocných s CHOPN (FEV₁ pod 70 %) čtyři roky. Frekventní exacerbátoři (měli více AE, než byl medián počtu AE v souboru, 2,9 AE/rok) měli větší snížení FEV₁ o 8 ml za rok než nemocní s nižším počtem AE. Absolutní hodnoty declinu byly u častých exacerbátorů vs. méně častým exacerbátorům 40,1 ml/rok (95% CI 38–42) vs. 32,1 ml/rok (95% CI 31 až 33, p < 0,05)

(graf 3). Zajímavé je, že již v této studii upozornili autoři na fakt, že pokud měli nemocní AE v prvním roce, velmi často je měli i v letech následujících (10 let před studií ECLIPSE) [20]. Vysvětlením souvislosti mezi počtem AE a snižováním FEV₁ by mohl být zhoršující se zánět v dýchacích cestách, který se prohlubuje v době AE díky častým virovým či bakteriálním insektům. V důsledku toho lze v bronších prokázat vyšší počet neutrofilů a zánětlivých markerů (IL -6,8, TNF α) a až u 33 % kuřáků a nemocných s CHOPN lze prokázat kolonizaci dýchacích cest potenciálně patogenními mikroorganismy. Na základě zjištěných rozdílů mezi častými

(frekventními) a infrekventními exacerbátory doporučovali tito autoři již v roce 2002 vytvořit dvě „kategorie“ nemocných podle výskytu AE, a podle toho modifikovat jejich prevenci a léčbu.

AE A KVALITA ŽIVOTA

AE významně ovlivňují i kvalitu života. Seemungal et al [26] sledovali 101 nemocných s těžkou CHOPN s průměrnou FEV₁ 41,9 % n. h po dobu 2,5 roku. Během této doby u nich zanedbali 504 AE. Nemocné rozdělili podle počtu AE na časté exacerbátory (počet AE 3–8) a infrekventní (0–2 AE/rok). Kvalita života hodnocená podle Respiračního dotazníku nemocnic Svátého Jiří, (SGRQ) byla u frekventních exacerbátorů významně horší, rozdíl byl 14,8; p < 0,001 (graf 4).

ETIOLOGIE AE

AE mohou vyvolat jak infekce, tak i jiné škodlivé, neinfekční vlivy. Často se u jednoho nemocného kombinují. Podle Sapey E. a spol [27] jsou AE nejčastěji důsledkem respirační infekce v 50–70 % (bakterie, viry, atypické patogeny), za 10 % zodpovídá znečištění zevního ovzduší a u 30 % zůstává příčina neznámá. Přehled nejčastějších příčin AE je uveden v tabulce 3.

FARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ POČTU AE CHOPN

Inhalační kortikosteroidy (IKS)

Studium efektivity inhalačních kortikosteroidů (IKS) bylo zdůvodněno jejich možným ovlivněním

zánětlivé podstaty CHOPN i pozitivním příkladem jejich efektivity u nemocných s asthma bronchiale. Ačkoli velké studie, jako byla ISOLDE a TORCH [28,29], neprokázaly schopnost zabránit declinu plicních funkcí, či významně snížit úmrtnost, postupně přibývaly informace o jejich schopnosti snížit počet AE CHOPN. Některé studie potvrdily, že IKS snížily počty AE CHOPN, avšak neovlivnily počet hospitalizací (ISOLDE) [28]. Výsledky jiných studií nebyly reprezentativní, neboť v nich byli zařazeni i nemocní s lehkou CHOPN ($FEV_1 \leq 90\%$), tedy nemocní s nízkým rizikem AE [30].

Ve studii TRISTAN [31] byl posuzován efekt IKS a dlouhodobě působících beta mimetik (LABA). Ač to nebyl primární cíl (tím byly rozdíly v through FEV_1 ve 12. měsíci léčby), v závěru autoři uvádějí, že došlo ke snížení AE při užívání IKS versus placebo o 19 %, ($P = 0,0033$), avšak bez ovlivnění počtu hospitalizací. V jiné studii [32] Calverley prokázal, že IKS neprodloužily čas do první AE, ani jejich celkový počet, ale pouze snížily počty AE s nutnou léčbou systémovými kortikoidy. V této studii byly porovnávány monokomponenty IKS a LABA vs. jejich fixní kombinace a vs. placebo. Ze studie v jejím průběhu vystoupilo 38 % účastníků.

Szafranski [33] podobně neprokázal schopnost IKS snížit celkové počty AE vs. placebo, IKS však snížily počty AE s nutnou systémovou kortikoterapií. I tuto studii opustilo předčasně hodně nemocných, 34 %. Naopak v rozsáhlé studii TORCH IKS vs. placebo snížily počty středně těžkých a těžkých exacerbací, ale neovlivnily počty nutných hospitalizací [29].

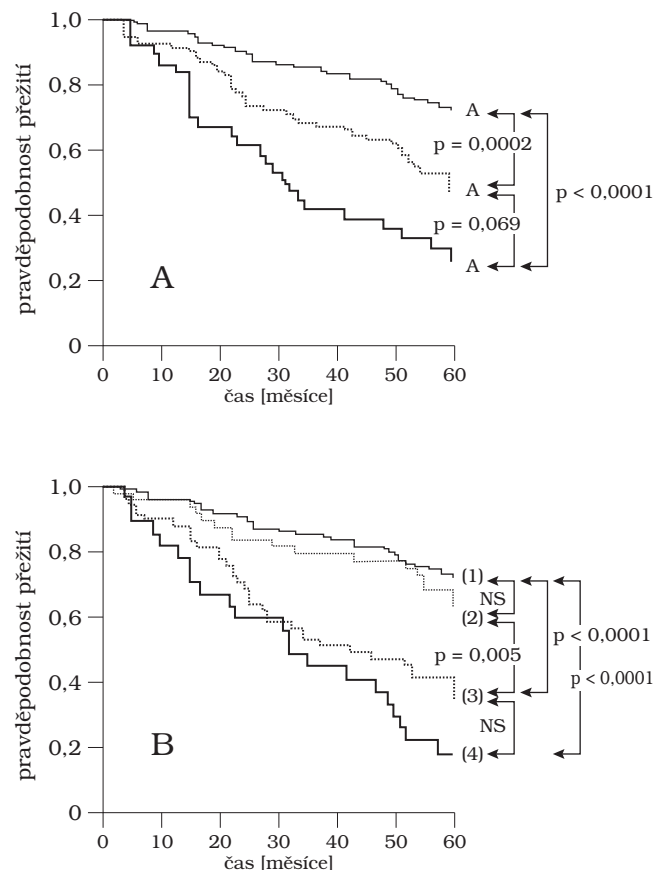
Podle Marchettiho [14] lze z dosavadních výsledků studií soudit, že IKS nesníží počty hospitalizací, mohou však snížit počty AE s nutnou systémovou kortikoterapií a jsou účinnější u osob s nižší FEV_1 . Nicméně vzhledem k mnohým kontroverzním metodikám studií trvají otázky, do jaké míry jsou skutečně AE při léčbě IKS redukovány [34].

Nedávno (2015) publikovaná metaanalýza provedená Ernestem a spol. [35] dochází k podobným závěrům, a sice, že IKS neskytají benefit v délce přežití ani v omezení poklesu FEV_1 , jejich přínos ve snížení počtu těžkých exacerbací hodnotí jako „unclear“ (nejasný). Navíc tito autoři vyzdvihují možné nežádoucí účinky, zejména pneumonie, které mohou mít fatální průběh. Uvádí, že v současnosti je prokázaným nejlepším prediktorem efektivity IKS přítomnost eozinofilního zánětu, tedy průkaz eozinofilů ve sputu, a vyzývají k provedení randomizované klinické studie zaměřené na hledání makerů, které by zhodnotily risk a benefit podání IKS nemocným s CHOPN. Závěrem uvádí, že pokud nejde o astma COPD overlap syndrom (ACOS), lze preferovat podání dlouhodobých bronchodilatátorů (LABA a/nebo LAMA) bez současného podání IKS.

Jak časté je podávání IKS nemocným s CHOPN v reálném životě? Ačkoli dle GOLD doporučení by měli dostávat IKS jen nemocní se středně těžkou

až těžkou obstrukcí (FEV_1 pod 50 %) s rizikem častých exacerbací (kategorie C a D) a fenotypem ACOS, víme, či tušíme, že na IKS je nemocných s CHOPN podstatně více. Kolik nemocných užívá IKS se lze dozvědět z mnoha publikovaných klinických studií. Ve studijní populaci ECLIPSE [20] z 2 163 nemocných s průměrnou hodnotou FEV_1 48 % užívalo IKS 72 %, LABA 68 % a LAMA 48 %. Podle Samy Suissa z Centra pro klinickou epidemiologii z Montrealu užívá v současnosti 70–85 % nemocných s CHOPN IKS [36]. Podle Andrea Rossi a spol. [37] jsou IKS podávány nemocným již v lehkých formách CHOPN. Podle databáze reálně předepisovaných léků ve světě [38] má IKS 38,8 % pacientů v kategorii GOLD A a 51,8 % nemocných v kategorii B, ačkoli je dobře známo, že tato léčba zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Kromě již zmíněné pneumonie uvádí i zvýšené riziko tuberkulózy, diabetu, katarakty a osteoporózy. Proto soudí, že by nemocní s nízkým rizikem exacerbací měli užívat jiné léky než IKS.

Graf 2: V grafu A křivky A, B a C patří nemocným s žádnou (A), s jednou či dvěma AE (B) a s více AE (C). V Grafu B patří křivky 1, 2, 3 a 4 nemocným bez AE (1), s AE léčenou ambulantně (2), s 1 hospitalizací (3) a s více hospitalizacemi (4). Podle [17]

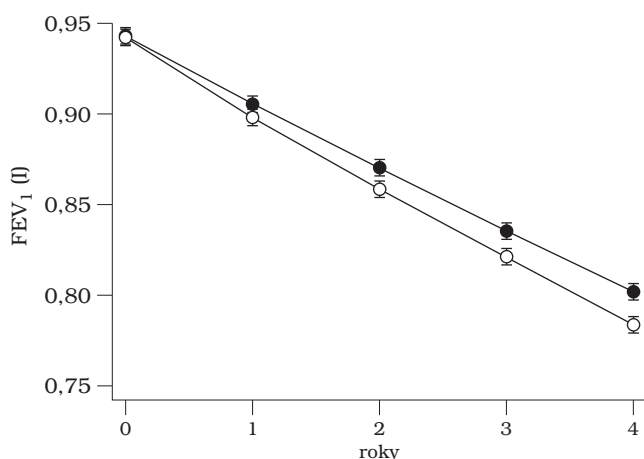


DLOUHODOBĚ ÚČINNÁ BETA MIMETIKA, LABA

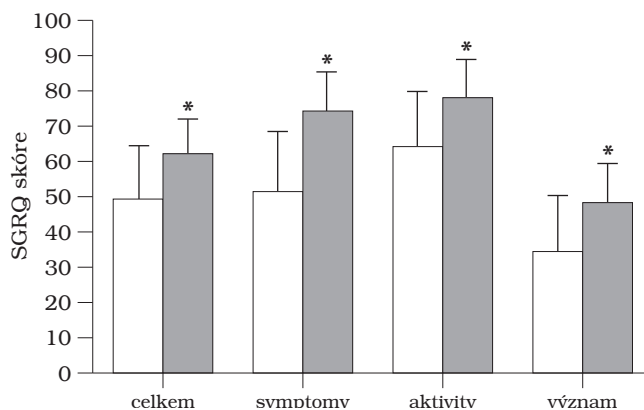
Calverley a spol. [32] i Szafranski a spol. [33] prokázali, že formoterol vs. placebo nezkracuje čas do první exacerbace ani celkový počet AE CHOPN (event. těžkých AE CHOPN) nebo počet AE léčebných systémovými kortikoidy.

Naopak ve studii TRISTAN [31] i ve studii TORCH [29] byla prokázána schopnost salmeterolu snížit počty AE CHOPN o 20 %, respektive o 15 % vs. placebo ($p = 0,003$) i snížit počty AE vyžadujících systémové kortikoidy. Studie TORCH navíc prokázala i snížení počtu nutných hospitalizací pro AE při salmeterolu vs. placebo (RR, 0,82; 95% CI, 0,69–0,96; $p = 0,02$).

Graf 3: Roční pokles u frekventních a infrekventních exacerbátorů dle Donaldsona [15]. Prázdná kolečka jsou nemocní s častými AE



Graf 4: Kvalita života podle počtu akutních exacerbací, hodnocená dle Respiračního dotazníku Nemocnice Sv. Jiří (SGRQ), podle Seemungala [26], bílé sloupce nonfrekventní exacerbátoři, šedé sloupce frekventní exacerbátoři



ULTRADLOUZE PŮSOBÍCÍ LABA VS. IKS/LABA

V prosinci 2014 byly publikovány výsledky studie INSTEAD [37]. Všichni nemocní se středně těžkou CHOPN, kteří užívali minimálně 3 měsíce kombinaci IKS/LABA a rok před zařazením do studie neměli AE CHOPN, byli po zařazení do studie randomizováni na pokračování léčby IKS/LABA (50 µg salmeterol, 500 µg fluticason propionát) nebo na léčbu ultradlouze působícím LABA (indakaterolem 150 µg). Randomizován byl 581 nemocný. Během 26 týdnů byla prokázána non-inferiorita indacaterolu v hodnotě through FEV₁ i v užívání zachranné medikace, kvalitě života a výskytu AE. Tato studie prokázala, že nemocní se středně těžkou CHOPN bez exacerbace v uplynulém roce mohou být bezpečně převedeni z fixní kombinace IKS/LABA na léčbu ultradlouze účinným beta 2 mimetikem (indakaterol), aniž by došlo ke zhoršení výše uvedených ukazatelů.

LABA V KOMBINACI S IKS

Calverley a spol. [32] prokázali, že fixní kombinace IKS (budesonide)/LABA (formoterol) prodlouží čas do první AE vs. placebo a sníží i počet AE ve srovnání jak se samostatně podanými léky (IKS, LABA), tak v porovnání s placebem. Podobně ve studii TRISTAN [31] byla prokázána schopnost kombinace IKS (fluticason)/LABA (salmeterol) snížit počty AE o 25 % vs. placebo (0,97/y vs. 1,30/y; $p < 0,0001$) a redukovat počet těžkých AE vyžadujících systémové kortikosteroidy o 39 %. Překvapivě nebyly nalezeny rozdíly v počtu nutných hospitalizací pro AE (málo studovaných subjektů?, málo AE CHOPN?). Prakticky stejné výsledky přinesla studie TORCH [29], kde kombinace výše uvedených léků (salmeterol/fluticason) dokázala snížit počty AE jak vs. placebo o 25 % (RR, 0,75; 95% CI, 0,69–0,81; $p < 0,001$), tak vs. salmeterol nebo fluticason samotný. V této 3leté studii již ale byl prokázán pozitivní efekt fixní kombinace i na počty hospitalizací pro AE, jak vs. placebo, kdy jich bylo o 17 % méně (RR, 0,83; 95% CI, 0,71–0,98; $p = 0,03$), tak vs. fluticason nebo salmeterol samotný. Z těchto dat lze vyvodit, že kombinace IKS/LABA je v ovlivnění AE (i ve snížení nutných hospitalizací) lepší než monokomponenty samotné.

DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ ANTICHOLINERGIKA, LAMA

O efektivitě tiotropia (TIO) na snížení počtu AE máme množství konzistentních dat z mnoha studií [39], nicméně průkaz jeho schopnosti snížit i počty hospitalizací pro AE není jednoznačný. Například Vinckem a spol. [40] prokázali snížení počtu AE i prodloužení času do první AE při léčbě s TIO

vs. ipratropium (léčba IKS, teofyliny a rescue salbutamol byly povoleny), ale již ne jeho efekt na snížení hospitalizací. Nemocných hospitalizovaných pro AE CHOPN bylo 7,3 % a 11,7 % mezi léčenými s TIO vs. ipratropium, ($p = 0,11$). Naopak i redukci hospitalizací nutných pro AE prokázal Casaburi [41] v roční studii (TIO vs. placebo, při povolené léčbě SABA, teofyliny, IKS, nebo p.o. prednisolon do 10 mg/den) vedle již dříve prokázaného efektu na snížení všech AE a oddálení jejich vzniku (5,5 % vs. 9,4 %; $p < 0,05$).

Niewoehner s kolegy provedl studii u 1 829 nemocných s CHOPN, jejímž primárním cílem bylo zjistit schopnost tiotropia ovlivnit AE [42]. Ve srovnání s placebem tiotropium dokázalo snížit počet nemocných s AE (27,9 % vs. 32,3 %; $p = 0,037$) a prodloužilo čas do jejího vzniku, nižší počet hospitalizací při užívání tiotropia však nedosáhl statistické významnosti (7,0 % vs. 9,4 %; $p = 0,056$). Pokud však byly počty AE a hospitalizací vyjádřeny jako množství/na pacienta/na 1 rok, byl rozdíl významný.

Největší studie prověřující efektivitu TIO versus placebo byla i u nás dobře známá studie Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT) s 5 993 nemocnými, která trvala 4 roky [43]. Výsledky potvrdily vysokou efektivitu TIO ve všech ohledech, tedy v celkovém snížení AE o 14 % ($p < 0,001$), v prodloužení času do první AE, ve snížení počtu AE/pacient/rok ($0,73 \pm 0,02$ vs. $0,85 \pm 0,02$; $P < 0,001$) a i v prodloužení času do první hospitalizace a v počtu nutných hospitalizací (HR = 0,86; 95% CI, 0,78–0,95; $p < 0,001$). Výsledky následné analýzy studie UPLIFT svědčí pro vyšší efektivitu TIO u nemocných s méně závažnými formami CHOPN [44].

TRIPLE TERAPIE S LABA + IKS + LAMA

Tento typ léčby je indikován obvykle u nejtěžších forem CHOPN. Ve studii [45] bylo 449 nemocných randomizováno na léčbu LAMA + LABA vs. TIO + fixní kombinace salmeterol/fluticason. Během jednoho roku nebyl zjištěn rozdíl v počtu nemocných s alespoň jednou AE, nemocní na „triple terapii“ ale byli významně méně často hospitalizováni ($p = 0,01$), což by mohlo svědčit pro efektivitu této léčby ve smyslu snížení závažnosti exacerbací.

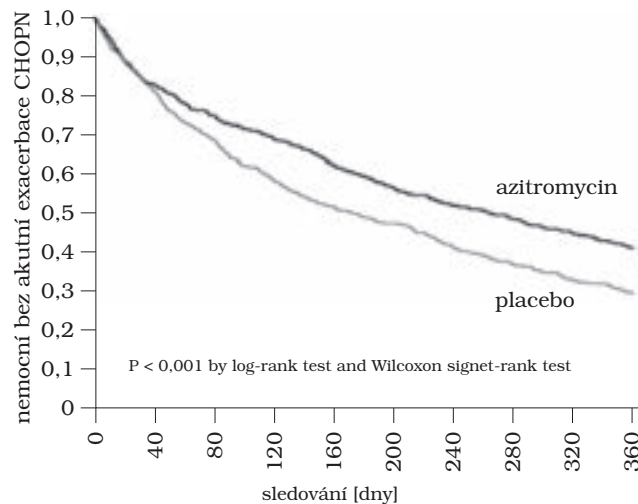
V roce 2014 byly v NEJM publikovány výsledky studie WISDOM [46]. Cílem této studie bylo posoudit, jaký benefit skýtají IKS nemocným s CHOPN, kteří měli v uplynulém roce AE a jsou léčeni kombinací LABA/LAMA. Studie trvala 12 měsíců a 2 485 nemocných bylo po 6 týdenní run-in periodě (všichni užívali trojkombinaci LABA-salmeterol 50 µg, LAMA – tiotropium 18 µg a IKS-fluticason propionate 500 µg) randomizováno na stejnou léčbu jako v run-in nebo na léčbu pouze LABA/LAMA. Hlavním výsledkem studie bylo, že vysazení IKS nevedlo k vyššímu výskytu AE. V 18. týdnu byla u nemocných bez IKS prokázána větší redukce plicních funkcí (FEV₁) o 38 ml ($p < 0,001$)

a v 52. týdnu byl rozdíl 43 ml ($p = 0,001$). Autoři uzavírají, že u nemocných s těžkou CHOPN, užívajících tiotropium a salmeterol, je riziko AE stejné, ať jim byl vysazen nebo ponechán IKS. Nicméně u nemocných s vysazeným IKS bylo během studie pozorováno větší snížení plicních funkcí než u nemocných na trojkombinaci LABA/LAMA/IKS.

FIXNÍ KOMBINACE LABA/LAMA VERSUS IKS/ /LABA

V roce 2014 byly zveřejněny výsledky studie LANTERN [47]. Jednalo se o randomizovanou studii trvající 26 týdnů, ve které bylo 744 nemocných s CHOPN (s žádnou nebo 1 AE v uplynulém roce) randomizováno na léčbu kombinací LABA/LAMA jedenkrát denně (Ultibro Brezhaler 110/50) vs. fixní kombinace IKS/LABA dvakrát denně (Seretide 50/500). Nemocní na kombinaci LABA/LAMA měli o 31 % méně středně těžkých a těžkých AE než na IKS/LABA a významně se jim zlepšily plicní funkce (FEV₁ 0,075 L ($p < 0,001$); AUC0-4h 0.122 L ($p < 0,001$)) ve srovnání s nemocnými na IKS/ /LABA po 26 týdnech léčby. Nežádoucí účinky v obou skupinách byly srovnatelné. V další studii QUANTIFY byla na podobné sestavě nemocných ($n = 934$) bez exacerbace 6 týdnů před zahájením studie porovnána duální kombinace indakaterol/glykopyrronium (Ultibro) s volně podanou kombinací tiotropia a formoterolu (TIO + FOR) [48]. Po 26 týdnech studie bylo zlepšení kvality života, hodnocené dle dotazníku Nemocnice sv. Jiří (SGRQ), stejné, významně více nemocných na Ultibru dosáhlo klinicky významného zlepšení dušnosti ($p = 0,033$). Ultibro významně zlepšilo plicní

Graf 5: Nemocní na azitromycinu měli během 1 roku studie významně méně AE než nemocní na placebo (Kaplan-Meier) dle [54]



Tabulka 3: Nejčastější příčiny akutní exacerbace CHOPN, podle [27]

Bakterie
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Viry
<i>Rhinovirus</i>
<i>Influenza</i>
<i>Parainfluenza</i>
<i>Coronavirus</i>
<i>Adenovirus</i>
<i>Respirační syncytiální virus</i>
<i>Picornavirus</i>
<i>Metapneumovirus</i>
Atypické mikroorganismy
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Neinfekční příčiny
Oxidy dusíku
Pevné částice (PM10)
Oxidy síry
Ozon

funkce hodnocené dle FEV_1 ($p < 0,001$) i FVC ($p = 0,004$) ve srovnání s nemocnými na TIO + FOR. V počtu středně těžkých či těžkých AE, ani v době do první AE nebylo mezi kombinacemi rozdílů. Duální kombinace indakaterol/glykopyrronium byla noninferitní v ovlivnění kvality života ve srovnání s volně podanou kombinací U- LAMA (tiotropium) a LABA (formoterol) a navíc významně zlepšila plicní funkce a zmenšila dušnost.

Duální kombinace LABA/LAMA prokázala lepší efekt ve zlepšení plicních funkcí než jejich monokomponenty a dokázala zlepšit i mnohé parametry (symptomy, AE) ve srovnání s aktivními komparátory (LAMA, IKS/LABA), které byly považovány po mnoho let za zlatý standard léčby CHOPN. Tato duální kombinace skýtá vhodnou alternativu k často nadužívané a nesprávně indikované léčbě IKS, IKS/LABA.

EFEKTIVITA LABA/IKS VS. MONOTERAPIE S LAMA

Ve dvouleté studii INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations) bylo randomizováno 1 323 nemocných s AE

v anamnéze a $FEV_1 < 50\%$ n.h. buď na léčbu fluticason/salmeterol, nebo na TIO [22]. Nebyl zjištěn rozdíl v počtu všech AE CHOPN ani v počtu nutných hospitalizací. ATB byly častěji podány nemocným na fixní kombinaci ($p = 0,028$), zatímco systémové steroidy dostalo více nemocných na monoterapii TIO ($p = 0,039$).

LAMA VS. LABA

V 1leté studii se 7 376 nemocnými se středně těžkou a těžkou formou CHOPN, s názvem „Prevention of Exacerbations with Tiotropium – COPD (POET-COPD) study“, byl porovnán efekt TIO vs. salmeterol [39]. TIO vs. salmeterol dokázalo prodloužit dobu do první AE o 42 dní (187 vs. 145 dní), $p < 0,001$, i snížit počet všech AE/rok (0,64/rok vs. 0,72/rok), $p = 0,002$. Rovněž tak bylo prokázáno snížení těžkých AE, vyžadujících hospitalizace u nemocných s TIO vs. salmeterol, $p < 0,001$. Limitací této studie však bylo, že méně než 50 % účastníků mělo během 1 roku AE a fakt, že cca 50 % nemocných současně užívalo IKS.

FOSFODIESTERÁZA 4 INHIBITOR – ROFLUMILAST

Tento lék s prokázaným protizánětlivým účinkem dokázal v porovnání s placebem snížit počet AE v randomizované 24 týdenní studii s 1 411 nemocnými o 34 %, ponejvíce se jednalo o lehké AE (28 % vs. 35 %; $p = 0,01$). Počet těžkých AE s nutnou hospitalizací nebo s nutným nasazením systémových steroidů nebyl tímto lékem ovlivněn [49]. K podobným výsledkům (bez rozdílů ve výskytu středně těžkých a těžkých AE) dospěli Calverley a spol., kteří randomizovali 1 514 nemocných s CHOPN na placebo vs. 500 μ g roflumilastu po dobu 1 roku. Roflumilast však dokázal snížit počet AE léčených systémovými steroidy o 18 % vs. placebo a dále dokázal snížit počty závažných AE u nemocných ve IV. stadiu CHOPN o 36 % vs. placebo ($p = 0,029$) [50].

Další studie, ve které bylo randomizováno 3 091 nemocných s CHOPN III./IV. stupně, dle starší klasifikace GOLD s bronchitickým fenotypem a častými AE v anamnéze, na léčbu roflumilastem 500 μ g nebo placebem, prokázala schopnost roflumilastu redukovat počet AE o 17 % (zejména středně těžkých) během 1 roku ($p = 0,0003$) a prodloužit čas do první či druhé AE. Nebylo rozdílů v počtu nutných hospitalizací [51]. Shrnutí výsledků $n = 2 686$ těchto dvou jednoletých studií (pooled analysis) potvrdilo schopnost roflumilastu snížit počet středně těžkých AE vs. placebo o 14,3 % (0,52 vs. 0,61; $p = 0,0026$), ale bez ovlivnění času do první AE. Největší efekt byl pozorován u nemocných s chronickou bronchitidou bez emfyzému, s předchozími AE [52].

MAKROLIDY A AE

Z dalších možností ovlivnit počty AE zmíním ještě slibné studie s makrolidy. Zkoušel se clarithromycin, erytromycin i azitromycin. Ve studii se 109 účastníků byli nemocní s CHOPN randomizováni na užívání 250 mg erytromycinu 2× denně vs. placebo po dobu jednoho roku. Ve srovnání s nemocnými na placebo měli významně nižší frekvenci AE ($p = 0,003$). Erytromycin rovněž zkrátil dobu AE (9 [6–14] dní vs. 13 [6–24] dní) i medián doby do první AE (271 dní vs. 89 dní; $p = 0,02$) [53].

Největší randomizovaná jednorocní studie s 1 142 účastníky podobně potvrdila schopnost azitromycinu podaného 1× denně v dávce 250 mg vs. placebo přidané k obvyklé terapii CHOPN snížit riziko vzniku AE [54] (graf 5).

Azitromycin vs. obvyklá léčba CHOPN prokázal schopnost prodloužit medián doby do 1. AE (266 [227–313] dní vs. 174 [143–215] dní; $p < 0,001$). Zajímavé je, že u nemocných užívajících azitromycin byla méně často prokázána kolonizace nazofaryngu běžnými respiračními patogeny. Nicméně pokud ke kolonizaci došlo, jednalo se u nemocných s azitromycinem častěji o rezistentní mikroby, kteří však nezpůsobili častější AE nebo pneumonie. Ve skupině s azitromycinem bylo i méně hospitalizací pro všechny příčiny (0,74 vs. 0,95 hospitalizace/pacient) i hospitalizací pro CHOPN (0,34 vs. 0,49 hospitalizace/pacient).

NEFARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE

Lung Volume Reduction Surgery (LVRS)

Studie The National Emphysema Treatment Trial (NETT) prokázala, že LVRS prodlouží přežití,lepší kvalitu života a toleranci fyzické zátěže u selektovaných nemocných s těžkou formou CHOPN [55]. Nemocní po výkonu LVRS měli rovněž méně (o 30 %) neplánovaných návštěv lékaře než nemocní léčení standardní léčbou CHOPN (0,27 vs. 0,37 pacient/rok; $p = 0,0005$). Efekt LVRS v prodloužení času do první AE se projevil až po uplynutí 150 dní od výkonu.

PLICNÍ REHABILITACE

Efekt plicní rehabilitace byl potvrzen randomizovanou studií s 200 účastníky, rozdělenými na skupinu s 6týdenní rehabilitací a se standardní léčbou. Během 1 roku sledování měli nemocní s rehabilitací méně hospitalizací pro respirační obtíže ($1,9 \pm 1,4$ vs. $1,4 \pm 1,3$; $p = 0,044$), a pokud již museli být hospitalizováni, byl jejich pobyt v nemocnici o 50 % kratší ve srovnání s kontrolní skupinou [56]. Výsledky Cochran analýzy [57] shrnují, že plicní rehabilitace zahájená ihned po skončení AE (nebo již v jejím průběhu) významně snižuje riziko rehospitalizace (OR, 0,22; 95 % CI, 0,08–0,58).

Existují však i studie, které efekt plicní rehabilitace na snížení počtu rehospitalizací neprokázaly [58].

EDUKACE NEMOCNÝCH, MONITORING A „SELF MANAGEMENT“

V mnoha studiích byl prověřován i efekt výše zmíněných způsobů zlepšení péče o nemocné. Tak např. 119 nemocných s těžkou CHOPN bylo randomizováno na skupinu nemocných, která prošla edukací a častou kontrolou léčebných opatření vs. nemocní se standardní péčí. Edukace neměla přímý vliv na frekvenci AE během 12ti měsíčního sledování, dokázala však snížit počet nutných hospitalizací pro CHOPN o 39,8 % i počet neplánovaných návštěv lékaře o 41 % ve srovnání s kontrolní skupinou [59].

V jiné studii Casas et al. [60] randomizovali 155 pacientů do tzv. „integrovaného programu péče“, nebo na standardní péči. Integrovaná péče spočívala v důkladném vyšetření nemocných, edukaci, neomezených konzultacích specializovaných zdravotníků a vypracování individuálních léčebných plánů stabilní CHOPN i AE. U nemocných s touto „integrovanou“ péčí bylo méně hospitalizací i rehospitalizací pro AE oproti nemocným se standardní péčí ($0,47 \pm 2,4$ vs. $1,84 \pm 3,95$; $p = 0,03$). Podobné výsledky (41% redukci hospitalizací) přinesla i studie provedená ve Veterans Affairs [61]. Tzv. disease management program spočíval v edukaci nemocných, vhodné preskripci steroidů i antibiotik, v poskytnutí léčebného plánu v písemné podobě a nepřetržité možnosti telefonních konzultací. Naopak studie provedená Fanem et al. neprokázala pozitivní ovlivnění hospitalizací u nemocných s podobným speciálním programem péče. Navíc během studie umíralo více nemocných zařazených do tohoto programu než nemocných na standardní péči (HR, 3,00; 95% CI, 1,46–6,17; $p = 0,003$), proto musela být tato studie předčasně ukončena [62].

MOŽNÉ PROSTŘEDKY SNÍŽENÍ AE CHOPN, KTERÉ JSOU V SOUČASNOSTI PODROBOVÁNY VÝZKUMU

Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy (Statiny)

O statinech je dobře známo, že snižují riziko kardiovaskulárních příhod snížením hladin tuků, i jejich protizánětlivé působení, a proto byly prověřovány i ve schopnosti ovlivnit AE CHOPN. 4 retrospektivní studie naznačily jejich schopnost snížit AE, hospitalizace pro CHOPN i mortalitu [63]. Tyto vlastnosti jsou v současnosti prověřovány prospektivní randomizovanou studií na 1 200 nemocných s CHOPN, organizovanou „The COPD Clinical Research Network“ s názvem STATCOPE (STATins in COPD Exacerbations).

INHIBITORY TUMOR NECROSIS FACTOR- α

Prověřuje se i možnost ovlivnění AE pomocí TNF- α antagonistů, neboť bylo prokázáno, že tento faktor hraje významnou roli i v patogenezi zánětu u pacientů s CHOPN. Výsledky randomizované studie s infliximabem neprokázaly snížení AE u osob, které jej užívaly. Výsledky je však nutno brát s rezervou, neboť tato studie nesplnila předpoklady k průkazu snížení AE (underpowered), a proto je třeba vyčkat výsledků dalších studií [64].

DOPORUČENÍ AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP) A CANADIAN THORACIC SOCIETY (CTS) PRO PREVENCI AE CHOPN

V roce 2014 byla publikována společná doporučení [4] panelu expertů (USA, Kanada). Jejich významnost („váhu“, „nezpochybnitelnost“) ohodnotili podle dříve vypracovaného schématu, který užívá ACCP [65], od nejsilněji doporučovaných zásad, obvykle podložených randomizovanými studiemi 1A, 1B, 1C, ke slaběji podloženým doporučením 2A, 2B a nejslabším 2C.

1. Vakcinaci 23 polyvalentní pneumokokovou vakcínou považují za součást managementu CHOPN, přičemž není dostatek důkazů, že sama o sobě může zabránit AE (2C).
2. Vakcinaci proti chřipce doporučují 1× ročně a považují ji za dobrou prevenci AE (1B).
3. Léčba závislosti na tabáku je součástí péče o nemocné s CHOPN, která může omezit vznik AE (2C).
4. Nemocným s těžkými formami CHOPN, kteří prodělali AE před méně než 4mi týdny, doporučují rehabilitaci k omezení její recidivy (1C), naopak u nemocných s AE před delší dobou, nepovažují plicní rehabilitaci za účinný nástroj prevence AE (2B).
5. Samotná edukace nemocných s CHOPN neprokázala preventivní schopnost na AE (2B).
6. Nemocným s častými AE v minulosti doporučují edukaci, písemný plán léčby a vyšší frekvenci kontrol u specialisty (1× měsíčně) jako účinné opatření k prevenci AE, vedoucí ke snížení hospitalizací (1C).
7. Nebyl prokázán vliv telemonitoringu na snížení počtu AE (2C).
8. U nemocných se středně těžkou a těžkou CHOPN užívání LABA vs. placebo prokázalo schopnost zabránit středně těžkým a těžkým AE (1B). Podobně tuto schopnost prokázaly i LAMA, jejichž doporučení však má větší „váhu“ (1A).
9. U nemocných se středně těžkou a těžkou CHOPN k prevenci AE preferují podání LAMA před podáním LABA, s výjimkou ultradlouze působících (1C).
10. U nemocných se středně těžkou a těžkou CHOPN k prevenci lehkých až středně těžkých

AE preferují krátkodobě působící anticholinergika (SAMA) před krátkodobě působícími beta 2 mimetiky (SABA) (2C).

11. Kombinace SAMA + SABA je v prevenci AE lepší než SAMA (2B), podobně jsou LABA lepší než SAMA (2C), LAMA než SAMA (1A) a SAMA + LABA jsou v prevenci AE lepší než LABA samotná (2C).
12. U nemocných se stabilní, středně těžkou až velmi těžkou CHOPN dokázala fixní kombinace IKS/LABA vs. placebo snížit počet AE (1B), stejně jako IKS/LABA vs. monoterapie LABA (1C) a IKS/LABA vs. IKS samotné (1B).
13. K prevenci AE u nemocných se stabilní CHOPN doporučují jak kombinaci LABA/LAMA, tak LAMA v monoterapii pro jejich srovnatelný účinek (1C), obdobně má srovnatelný efekt v prevenci AE i IKS/LABA.
14. U nemocných se stabilizovanou CHOPN lze použít se stejným efektem na prevenci AE trojkombinaci LAMA/IKS/LABA i monoterapii LAMA (2C).
15. U nemocných se středně těžkou a těžkou CHOPN s jednou či více AE v uplynulém roce (přestože měli optimální udržovací léčbu) doporučují dlouhodobé podávání makrolidů jako prevenci AE (2A). Indikující lékař musí vzít do úvahy možné kardiální komplikace (prolongaci QT intervalu), poruchy sluchu i vznik bakteriální rezistence. Autoři tohoto doporučení dále uvádějí, že není známa ani optimální dávka, ani délka této léčby.
16. Nemocným s AE CHOPN léčeným ambulantně, nebo při hospitalizaci doporučují podat kortikoidy (p.o. nebo i.v.) jako účinnou prevenci hospitalizace pro následující AE, vzniklou do 30 dnů po inciální AE (2B).
17. Nemocným se středně těžkou až těžkou CHOPN s chronickou bronchitidou a alespoň jednou AE v uplynulém roce doporučují k prevenci AE podat roflumilast (2A).
18. Pro nemocné se stabilní CHOPN lze k prevenci AE doporučit i 2× denně podání pomalu se uvolňujícího teofylinu (2B).
19. Pro nemocné se středně těžkou až těžkou CHOPN s dvěma a více AE v uplynulém roce doporučují přidat k udržovací bronchodilatační léčbě v kombinaci s IKS N-acetylcystein (2B) jako prevenci dalších AE. Podobně u nemocných na maximální terapii lze doporučit carbocystein, naopak jako prevenci AE nedoporučují podat statiny (1B).

ZÁVĚR

Výše uvedený soubor doporučení má za cíl poskytnout zdravotníkům starajícím se o nemocné s CHOPN ověřené informace (evidence based medicine) o závažnosti, prevenci a léčbě AE CHOPN. Podkladem byly farmakologické i nefarmakologické

ké klinické studie. Článek nemá za cíl určit jednoznačně, kdy jaký lék či jiné opatření použít, ale je na čtenáři samotném, aby si z množství dat vytvořil vlastní názor. Je zřejmé, že mnoho otázek není zodpovězeno s konečnou platností, a je na nás, abychom naše dosavadní zkušenosti a znalosti porovnávali s novinkami, jak je přinese čas.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

LITERATURA

- Wedzicha JA, Martinez FJ. Biology in Health and Disease Volume 228. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196–204.
- Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care NICE Clinical Guidelines, No. 101, National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2010, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG101>
- Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL et al. Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2014; doi:10.1378/chest.14-1676.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398S–401S.
- Braman SS. Update on the ATS Guidelines for COPD: Acute Exacerbations. *Medscape Pulmonary Medicine* 2005; 9(1). © 2005 Medscape.
- ERS/ATS Standards for the diagnosis and management of patients with COPD, <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347–365.
- Tuberkulóza a respirační nemoci 2013, UZIS 2013.
- Vondra V, Malý M. Prevalence chronické obstrukční plicní nemoci. *Stud Pneumol Phthiseol* 2004; 64:172–178.
- <http://www.goldcopd.org/>
- <http://www.cdc.gov/copd/data.htm>
- Miratvilles M, Mayordomo C, Artés M et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93:173–179.
- Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing Acute Exacerbations and Hospital Admissions in COPD. *Chest* 2013; 143(5):1444–1454.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847–852.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 pt 1):1418–1422.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11):925–931.
- Druss BG, Marcus SC, Olfson M, Pincus HA. The most expensive medical conditions in America. *Health Aff (Millwood)* 2002; 21(4):105–111.
- Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD Exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; 35:157–163.
- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365:1184–1192.
- Seemungal TAR, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4:203–223.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1):19–26.
- Spanish Guideline for COPD (Guía española de la EPOC – GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronchopneumol* 2014; 50(Suppl. 1):1–16.
- Suissa S, Dellaniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67:957–963.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J et al. AUDIPOC Study Group. Clinical Audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One* 2012; 7:e42156.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608–1613.
- Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Etiology. *Thorax* 2006; 61(3):250–258.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245):1297–1303.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8):775–789.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. International COPD Study Group. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351(9105):773–780.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356):449–456.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(6):912–919.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(1):74–81.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21(1):68–73.
- Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015; 45(2):525–537.
- Suissa S, Rossi A. Weaning from inhaled corticosteroids in COPD: the evidence. *Eur Respir J* 2015; 46:1232–1235.
- Rossi A, van der Molen T, del Olmo R et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmete-

- rol/fluticasone in moderate COPD. *European Respiratory Journal* Dec 2014; 44(6):1548–1556.
38. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014; 108:729–736.
 39. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12):1093–1103.
 40. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19(2):209–216.
 41. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19(2):217–224.
 42. Niewoehner DE, Rice K, Cote C et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(5):317–326.
 43. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. UPLIFT Study Investigators UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1543–1554.
 44. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696):1171–1178.
 45. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et al. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(8):545–555.
 46. Helgo Magnussen, Bernd Disse, Roberto Rodriguez-Roisin et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371:1285–1294.
 47. Zhong N et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. *ERS abstract 700090; Session 281; 2014.*
 48. Roland Buhl, Christian Gessner, Wolfgang Schuermann et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015; 70:311–319.
 49. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröcker D, Bethke TD. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9485):563–571.
 50. Calverley PM, Sanchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2):154–161.
 51. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685–694.
 52. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröcker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
 53. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11):1139–1147.
 54. Albert RK, Connert J, Bailey WC et al. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8):689–698.
 55. Fishman A, Martinez F, Naunheim K et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21):2059–2073.
 56. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9201):362–368.
 57. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database System Rev* 2011; (10):CD005305.
 58. Ko FW, Dai DL, Ngai J et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2011; 16(4):617–624.
 59. Bourbeau J, Julien M, Maltais F et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003; 163(5):585–591.
 60. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J et al. Integrated care prevents hospitalizations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 28(1):123–130.
 61. Rice KL, Dewan N, Bloomfield HE et al. Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7):890–896.
 62. Fan VS, Gaziano JM, Lew R et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(10):673–683.
 63. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, Rashid AO, Sheikh M, Khan MA. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract* 2008; 62(9):1373–1378.
 64. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S et al. COPD Investigators. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(9):926–934.
 65. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129:174–181.

Došlo: 12. 3. 2016

Adresa:

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.
Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84
154 00 Praha
Česká republika
e-mail: miloslav.marel@fnmotol.cz

Lipoidní pneumonie

V. Frisová, M. Marel, Fr. Petřík, A. Grandcourtová,
A. Vlachová, L. Fila, L. Valentová

Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol

SUMMARY

Lipoid pneumonia

This case report describes the progression of a 62-year-old man's medical condition after accidentally ingesting gasoline. It is important to note that the patient had nearly forgotten about this critical incident. Due to the team's little experience with this kind of issue, some interesting complications arose due to differential diagnostic uncertainties. We would like to emphasize the importance of a history which, albeit occasionally neglected, remains the primary guidance for making the correct diagnosis.

Keywords: lipoid pneumonia, petroleum derivatives, pulmonary infiltrates, heart failure, corticosteroids, autoimmune neuropathy

SOUHRN

Kazuistika popisuje případ 62letého muže a vývoj jeho zdravotního stavu po náhodném vypití benzínu. Nutno upozornit, že sám pacient na tento důležitý údaj téměř zapomněl. Zajímavé jsou komplikace, které vzhledem k malé zkušenosti s obdobnou problematikou způsobily diferencially diagnostické rozpaky. Chtěli bychom připomenout důležitost anamnézy, která bývá někdy opomíjená, avšak i v dnešní době zůstává základním vodítkem ke stanovení správné diagnózy.

Klíčová slova: lipoidní pneumonie, deriváty ropy, plicní infiltráty, srdeční selhání, kortikosteroidy, autoimunitní neuropatie

ÚVOD

Lipoidní pneumonie je zvláštní, zřídka a poddiagnostikovaná formou exogenního poškození plic. Dle literatury vzniká po aspiraci látek, obsahujících lipidy do dýchacích cest. Vdechnuty mohou být, často náhodně, nejrozličnější materiály od léčiv (nosní kapky, parafinový olej) až po zápalné tekutiny – deriváty ropy (plíce polykačů ohně, nasávání benzínu z nádrže) [1].

Deriváty ropy jsou látky, jejichž prchavost a toxicita jsou nepřímo úměrné teplotě bodu varu. Motorový benzín s bodem varu pod 100 °C prchá již za pokojové teploty a těžké otravy způsobí po požití nižších dávek než motorová nafta, která při pokojové teplotě není prchavá a vše při teplotě nad 140 °C. Tyto látky mají nízkou viskozitu a po požití rychle difundují.

U této formy pneumonie je popisovaná častá diskrepance mezi chudým klinickým nálezem a rozsáhlými radiologickými změnami na skiagramu či CT hrudníku. Rizikem je vznik plicní fibrózy. Při BAL lze někdy pozorovat „matný vzhled“ BALTe, v makrofázích jsou tukové inkluze. Pro diagnózu je

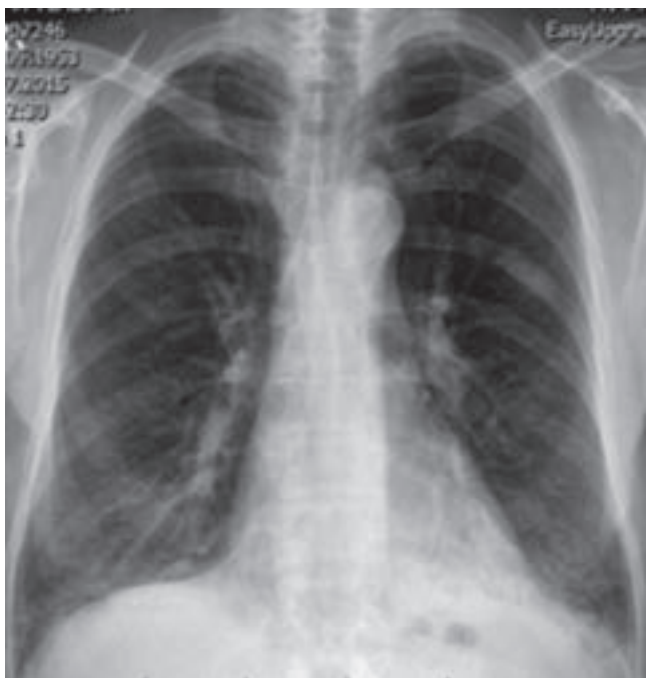
rozhodující histopatologický obraz infiltrace pění-tými makrofágy, v jejichž cytoplazmě jsou kapénky tuku a přítomnost intra-alveolárních lipidů [1].

KAZUISTIKA

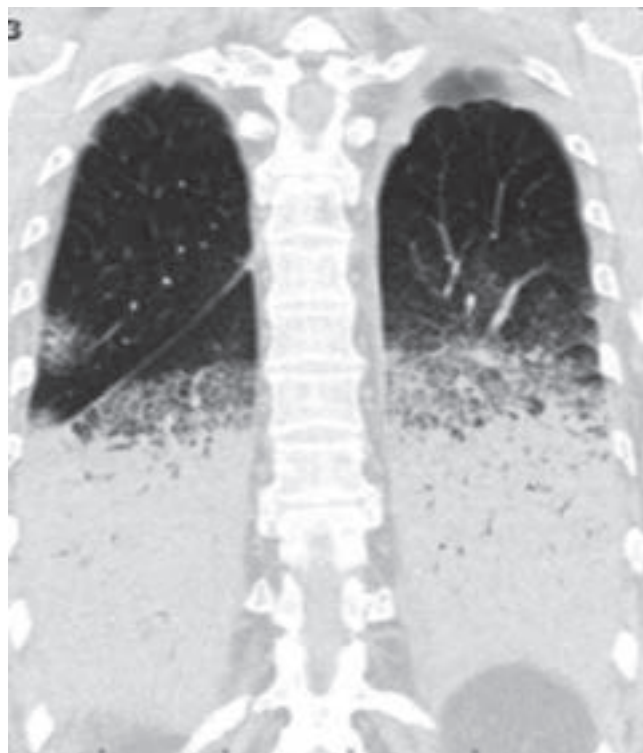
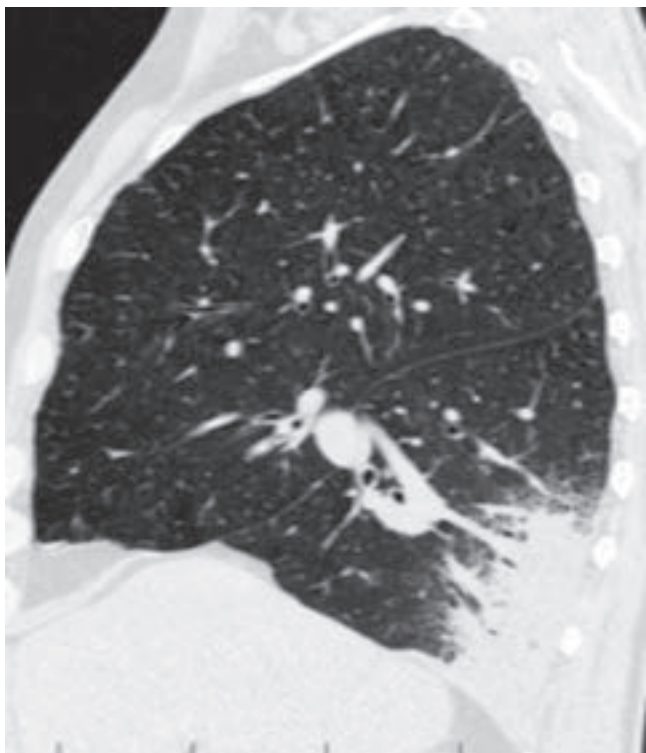
62letý muž, nekuřák, s kompenzovaným astma bronchiale, je v částečném invalidním důchodu pro multifokální motorickou neuropatii s kondukčním blokem a pozitivitou antigangliosidových protilátek anti GM1 IgM.

Týden trvající lehce snížená svalová síla akrálně na pravé horní končetině ho přivádí koncem července 2015 na Neurologickou kliniku FN Motol, kde je v dispenzarizaci pro již zmíněné autoimunitní neurologické onemocnění a léčen humánním imunoglobulinem Kiovigem s imunomodulačním účinkem (poslední dávka podána v dubnu 2015). Laboratorně jsou elevovány zánětlivé parametry (CRP 120 mg/l) a i přes chybějící symptomatologii jsou na skiagramu hrudníku v dolních plicních polích bazálně infiltráty charakteru retikulací. Pro tento nález je nemocný tentýž den odeslán do naší

Obrázek 1: V odstupu 2 týdnů je na skiagramu hrudníku patrná progresie infiltrátů v dolních plicních polích bilaterálně



Obrázek 2: Při srovnání vstupního CT a kontrolního CT po 10 dnech ATB i. v. terapie jsou kromě konsolidací v dolních lalocích patrné nově vzniklé infiltráty ve zbylém plicním parenchymu



ambulance. Vyslovujeme suspekci na atypickou bilaterální pneumonii, indikujeme terapii antibiotiky (Klacid) a vzhledem k celkově dobrému stavu volíme ambulantní postup.

Po týdnu je pacient přijat na naše lůžko schvácený, s horečkou, produktivním kašlem a hraniční saturací arteriální krve kyslíkem (SpO_2 93 %). V laboratoři nacházíme elevaci zánětlivých parametrů

(CRP 200 mg/l, leukocytózu $13,0 \times 10^9$, neutrofilii 10,4), rentgenologicky dochází k progresi nehomogenních infiltrátů v dolních plicních polích (obr. 1). Zahajujeme antibiotickou i. v. terapii v dvoukombinaci Tazocin, Ofloxin. Zpočátku se snažíme odhalit zejména mikrobiologické agens, avšak s negativním výsledkem (bakteriologie, virologie, mykologie, vyšetření na BK, hemokultury opakovaně).

Za hospitalizace celkový stav nemocného pozvolna progreduje, febrilie přetrvávají, pro prohlubující se neurologický deficit se zhoršuje mobilita. Postupně je nutná trvalá oxygenoterapie pro rozvoj respirační insuficience. V laboratoři se zánětlivé parametry dramaticky nemění, s maximální hodnotou CRP 193 mg/l, leukocytózy $16,7 \times 10^9$ a nekrofilie 13,1. Rentgenologický obraz se zhoršuje, na kontrolním CT hrudníku po 10 dnech ATB i. v. terapie jsou kromě konsolidací obou dolních laloků již patrné i zánětlivé infiltráty ve všech zbylých lalocích (obr. 2).

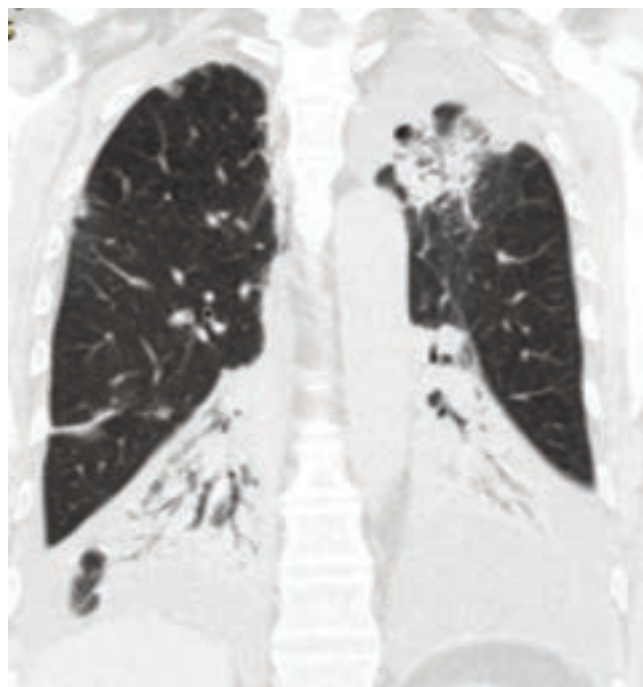
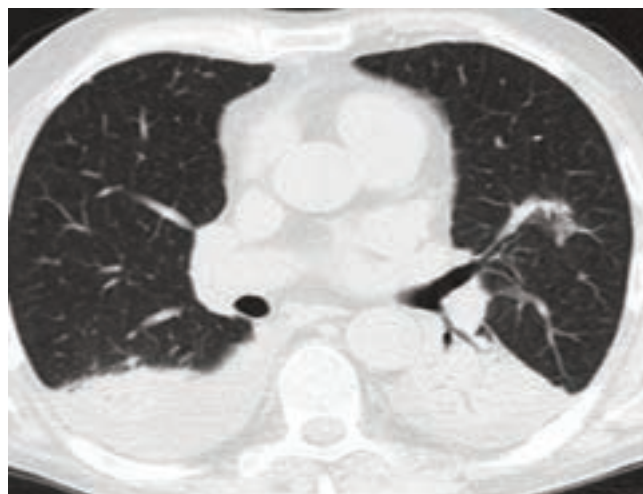
Pacient je postupně přeléčen řadou antibiotik a antimykotikem (Ofloxin, Tazocin, Dalacin, Cefotaxime, Metronidazol, Mycomax). Průběžně pomýšlíme i na jinou etiologii obtíží, panel autoprotilátek, onkoscreening včetně onkomarkerů a imunologické vyšetření jsou s negativním nálezem.

Naději vkládáme do endobronchiálního vyšetření s bronchoalveolární laváží a doufáme, že tímto dojde k posunu v rámci diferenciální diagnostiky. Bohužel významné prohloubení hyposaturace při zahájení laváže znemožňuje ve vyšetření pokračovat, BAL tekutinu nezískáváme. Pro celkově špatný stav nemocného rovněž nelze provést biopsii z plic chirurgickou cestou (cestou torakotomie, či cestou VATS), ani endobronchiální vyšetření s odebráním vzorku pod endosonografickou kontrolou (EBUS v celkové anestezii).

Pro celkové chátrání organismu s progredující slabostí končetin taktéž opakovaně konzultujeme neurology a začínáme uvažovat o terapeutickém testu kortikoidy. Naše úvahy se i přes negativitu imunologického vyšetření ubírají směrem k autoimunitě a přemýšlíme, zda neuropatie, kterou nemocný trpí, nebývá spojena s některou ze systémových nemocí, které mohou postihovat plicní parenchym, nebo zda by se nemohlo jednat o pozdní nežádoucí účinek Kiovigu. Neurologové však tyto možnosti vylučují, navíc bez jasné etiologické souvislosti s autoimunitním postižením plic nás od kortikoterapie odrazují pro možný nepříznivý efekt na vývoj autoimunitní motorické neuropatie.

Pacient vnímá, že jeho zdravotní stav se, přes veškerou naši snahu léčit ho a dopátrat se příčiny, postupně horší. Jedná se o přirozeně inteligentního člověka, který si přehrává předchorobí a neustále si klade otázku, co se stalo. A potom, přibližně po 3 týdnech hospitalizace si uvědomuje, že asi 10 dnů před začátkem klinických obtíží při práci na zahradě vypil omylem doušek benzínu. Naštěstí tuto zásadní informaci podává u vizity ošetřujícímu lékaři. Dovolují si tvrdit, že u příjmu

Obrázek 3: Progrese infiltrátů ve všech plicních lalocích a rozvoj bilaterálního fluidotoraxu na počátku zavedené kortikoterapie

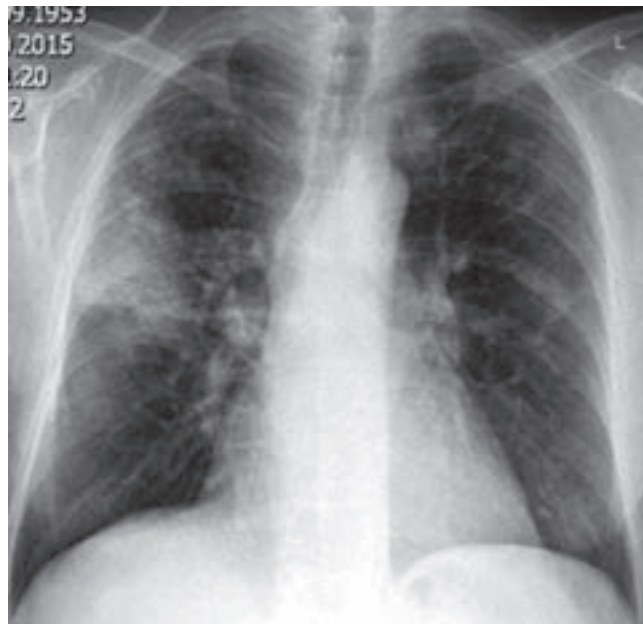
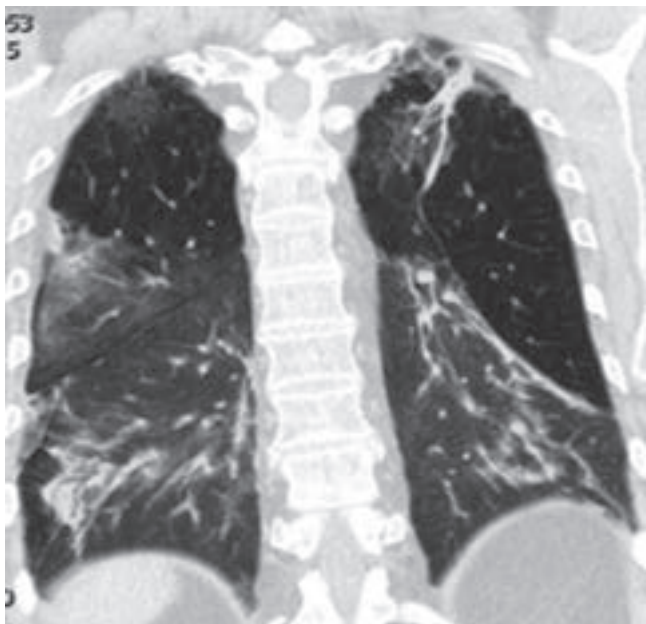


se ani ten nejzkušenější lékař bez nějakého předchozího pojitka sám od sebe na vypití či aspiraci pohonných hmot neptá.

V celém případě nastává zlom a my na velmi suspektní lipidní pneumonii nasazujeme parenterální kortikosteroidy (Hydrokortison 100 mg i. v. à 8 hodin v úvodní dávce). Naše terapie má promptní laboratorní efekt, po týdnu kortikoterapie klesá CRP ze 177 mg/l zcela do normy. Na této léčbě se pacient cítí den ode dne lépe, slabost, dušnost i febrilie ustupují, motorický deficit naštěstí neprogreduje.

Proto je pro nás překvapením, že na kontrolním skiagramu hrudníku je 8. den kortikoterapie nově

Obrázek 4: Po 40 dnech kortikoterapie je patrná regrese všech infiltrátů i bilaterálního fluidotoraxu (vlevo). Na udržovací dávce Medrolu 4 mg/D dochází k exacerbaci lipidní pneumonie (vpravo)



levostranný pleurální výpotek s dilatací stínu srdečního a 11. den je na kontrolním CT hrudníku další progresie infiltrátů ve všech plicních lalocích a bilaterální fluidotorax (obr. 3). Tyto komplikace vůbec nečekáme. Provádíme diagnostickou levostrannou pleurální punkci, biochemicky se jedná o transsudát, v cytobloku jsou vakuolizované makrofágy, mezotelie, lymfocyty. Z dalších ukazatelů je pro-BNP elevováno na 1 700, ejekční frakce levé komory je lehce snižena na 45 % s hypokinezi spodní stěny. EKG – Holter vyšetření je bez známek arytmií či ischemie, elektivně doplněná koronarografie nenachází významnou patologii. Do medikace zavádíme diuretika s dobrým efektem.

Dobrý klinický stav pacienta s postupným vymizením respirační insuficience nám umožňuje pomalu snižovat denní dávku kortikosteroidů. Po měsíci terapie fluidotorax na kontrolním skiagramu hrudníku nenalzáme. Po čtyřiceti dnech od začátku naší léčby jsou všechny infiltráty včetně konsolidací dolních laloků v téměř úplné regresi (obr. 4).

Pacient je dimitován ve velmi dobrém klinickém stavu na dávce Medrolu 8 mg/den, diuretika zcela vysazujeme. Ambulantní cestou se dostáváme až na dávku 4 mg/den, při které však po třech týdnech dochází k exacerbaci toxické pneumonie s febriliemi, progresí námaňové dušnosti a svalové slabosti, v laboratoři jsou opět elevovány zánětlivé parametry (CRP 202 mg/l, leukocytóza $12,5 \times 10^9$), na skiagramu hrudníku nacházíme vznik nových plicních infiltrátů bilaterálně (obr. 4). Dávka Medrolu je navýšena na 8 mg denně, nemocného kryjeme antibiotiky (Dalacin + Doxybene). Již po týd-

nu dochází k významnému klinickému zlepšení stavu nemocného s výrazným rentgenologickým i laboratorním efektem. Aspirát z dýchacích cest je kompletně vyšetřen, infekční příčina pneumonie je spíše málo pravděpodobná. Plicní infiltráty na zvýšené dávce kortikoidů opět zcela mizí.

DISKUZE

Náš článek popisuje vznik lipidní pneumonie po aspiraci benzínu. K aspiraci obvykle dochází buď přímo inhalací derivátů ropy, nebo po náhodném požití, ke kterému většinou dochází záměnou – jejich vypitím [2], tak jako v našem případě.

Vysvětlením pro vznik nových plicních infiltrátů u lipidní pneumonie je fakt, že lipidové částičky, které jsou uloženy v makrofázích a přebývají v nich různě dlouhou dobu, jsou jejich prasknutím uvolněny do alveolů. Tím vyvolávají zánětlivou reakci, která vede k poškozování tkáně až fibróze. Na základě našeho případu se domníváme, že k tomu může docházet i přes vysoké dávky kortikoidů, zřejmě pokud je zánětlivá reakce velmi pokročilá – pravdou zůstává, že cílená léčba kortikoidy byla námi nasazena relativně pozdě, asi měsíc po vypití benzínu.

Tuto teorii podporuje i článek indických kolegů, kde je prezentován nemocný, který byl po dobu 18ti měsíců opakovaně léčen antibiotiky pro recidivující febrilie a kašel s expektorací. Diagnóza lipidní pneumonie byla následně provedena na základě CT, BAL a TBB. Anamnesticky poté vyšlo najevo, že pacient v minulosti prodělal opakovaně

aspirace pohonných hmot, když pracoval jako automechanik. Zaměstnání zanechal 2 roky před diagnózou [3].

V našem případě dochází k rozvoji srdečního selhání po požití benzínu. Domníváme se, že vzniká následkem toxického působení benzínu na srdeční sval. Obdobnou zkušenost, avšak s fatálním koncem, mají další kolegové z Indie. Ve svém článku popisují rozvoj lipoidní pneumonie po aspiraci benzínu u 50letého muže, která byla léčena antibiotiky (amoxycilin) a kortikoidy (Prednison 20 mg/den). I přes klinické zlepšení stavu dochází 2 týdny po aspiraci k rozvoji fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, se selháním levé komory s následnou zástavou a smrtí [4].

ZÁVĚR

Pacient je na systémové kortikoterapii od 23. 8. 2015, na udržovací dávce Medrolem 8 mg/den od 30. 10. 2015. Daří se mu dobře. Otázkou zůstává, co by se stalo při našem dalším pokusu o deeskalaci kortikoterapie a kdy, a zda vůbec budou kortikoidy zcela vysazeny. Nemocný zůstává v naší dispenzarizaci, dále je sledován kardiologem a neurologem.

LITERATURA

1. Kolek V, Kašák V, Vašáková M a kol. Pneumologie. 2. vydání, Maxdorf, s. r. o., Praha 2014; s. 290.
2. Ajithkumar CS. Hydrocarbon Pneumonitis Due To Accidental Consumption of Diesel, A Rare Case Report. Indian Journal of Medical Case Reports 2 – 2013; 1:26–29.
3. Venkatnarayan K, Madan K, Walia R, Kumar J, Jain D, Guleria R. "Diesel siphoner" slung": Exogenous Lipoid Pneumonia Following Hydrocarbon Aspiration. Lung India 2014; 31(1):63–66.
4. Khanna P, Devgan SC, Arora VK, Shah A. Hydrocarbon Pneumonitis Following Diesel Siphonage. The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences 2004; 46: 129–132.
5. Betancourt S, Martinez-Jimenez S, Rossi S, Truong M, Carrillo J, Erasmus J. Lipoid Pneumonia: Spectrum of Clinical and Radiologic Manifestations. American Journal of Roentgenology 2010; 194(1):103–109.

Došlo: 1. 5. 2016

Adresa:
MUDr. Veronika Frisová
Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84
154 00 Praha 5
Česká republika
e-mail: friso.v@gmail.com

Pokyny autorům

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině nebo v angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopisu *Studia Pneumologica et Phthiseologica* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část přesahující rozsah abstraktu lze jen se souhlasem vydavatele. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbořem a závěry. Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosti pracoviště autora (autorů). Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu, rodné číslo, a pokud je možné i e-mailovou adresu.

Nebude-li článek přijat, budou všechny zasláné materiály vráceny na adresu hlavního autora. Bude-li přijat, zůstanou všechny materiály v redakci, vráceny budou jen na vyzvání autorů.

Jestliže je zasláný text dílem více autorů, bude redakce komunikovat jen s jedním z nich (zpravidla prvním uvedeným). Tento autor pošle redakci čestné prohlášení, že zastupuje celý autorský kolektiv a má plnou moc jednat jeho jménem. Autorské výstisky se posílají hlavněmu autorovi.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována jedním či dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí textu. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze (v případě zkrácení rukopisu bude vyzván autorův souhlas). U přehledných článků, původních prací a krátkých sdělení zašle redakce již vyřazený text autorovi k poslední korektuře. Neodpoví-li autor do stanovené lhůty (obvykle do 7 dnů), bude text považován za schválený.

Z důvodů právní ochrany nelze příspěvky, zejména titulní stranu s prohlášením autorů, zasílat redakci pouze elektronickou poštou ani jinými elektronickými prostředky pro přenos dat. Při jakémkoli právním řízení se lze odvolávat jen na originály na papíru.

Formální náležitosti příspěvků:

Rukopis zasílejte na adresu redakce spolu s CD nebo je možné text zaslat redakci elektronicky. Přílohy (diapozitivy, fotografie, obrázky) stačí poslat v jediném provedení, které musí být reprodukovatelné. Texty je nutné zasílat pouze ve formátu MS Word. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Pro míry, váhy a další fyzikální a chemické veličiny je nutné užívat SI normu. Pouze hodnoty pulzové a dechové frekvence, krevního tlaku a teploty je možné uvádět v jednotkách obvyklých v praxi.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratky více, je alternativní možností připojit seznam použitých zkratek jako zvláštní přílohu.

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců a černobílých obrázků, případně černobílých diapozitivů nebo fotografií. Barevné fotografie budou v časopise uveřejněny v černobílém provedení. Případná publikace barevných obrázků nebo fotografií bude možná jen výjimečně, po individuální domluvě s redakcí.

Přílohy připojte volně na konec rukopisu, každou zvlášť, v pořadí podle odkazů v textu (znovu upozorňujeme: tabulky, schémata a grafy nekládejte do textu!). Všechny přílohy je třeba na zadní straně označit pořadovým číslem, jménem prvního autora a názvem práce (stačí zkráceným).

Titulní strana všech typů příspěvků s výjimkou dopisů redakci obsahuje název práce, jména autorů a jejich imprimatur. Název práce musí být stručný a výstižný, bez použití zkratek. Jména autorů budou uvedena včetně titulů a vědeckých hodností i doplněna názvy jejich pracovišť.

Literatura může být uvedena buď podle pořadí, v němž je poprvé citována v textu, nebo v abecedním pořadí podle jmen prvních autorů. Jednotlivé položky budou očíslovány, odkazy budou v textu vyznačeny pomocí příslušných čísel uvedených v hranatých závorkách.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech.

Obecně se uvádějí příjmení a zkratky jmen prvních čtyř autorů; je-li autorů pět a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce, event. podnázev práce v jazyce originálu, název časopisu uznanou zkratkou, popř. v plném znění, ročník, rok vydání, číslo svazku a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok vydání, ročník a stránky se píše čárka, středník a dělá mezeru.

Příklady:

1. Gelb AF, Zamel N. Lung recoil and density dependence of maximum expiratory flow in emphysema. *Bull Eur Physiopathol respir* 1981; 17: 793–798.
2. Hyatt RE, Mead J, Rodarte JR, Wilson TA. Changes in lung mechanics. Flow-volume relationships. In: Macklem PT, Permutt S, Eds. *The lung in transition between health and disease*. New York, Dekker, 1979; pp 73–112.

Redakce přijímá texty podle následujících kategorií:

- **Původní sdělení** (Original articles): Obvykle jde o výsledky retrospektivních či prospektivních klinických studií nebo studií laboratorních. Patří sem i metodické práce. Při hodnocení těchto textů klade redakce důraz na vhodnost použitých metod, správnost interpretace získaných výsledků (včetně statistického zpracování) a srozumitelnost. Počet tabulek, grafů a schémat musí být přiměřený rozsahu a významu sdělení (obvykle nepřestoupí deset). Rozsah: 7–10 stran, maximálně 20 literárních citací.
- **Přehledné články** (Reviews): Podávají souborný výklad určité problematiky. Při hodnocení se posuzuje zejména vyváženost a srozumitelnost textu, objektivita a aktuálnost zpracování. Optimální počet citací je 25–35, minimálně třetina by měla pocházet z doby posledních 5 let. Maximálně 15 stran textu.
- **Krátká sdělení** (Short communications): Jsou to zprávy z praxe, klinické i laboratorní. Může se jednat o kazuistické sdělení, informace o zajímavých pozorováních nebo i anotace výzkumných úkolů. Sdělení tohoto typu mají omezený rozsah (do 6 stran normovaného textu včetně souhrnu a literatury) a procházejí jen omezenou recenzí.
- **Dopisy redakci** (Letters to the editor): Znamenají polemiku na stránkách časopisu. Obvykle se jedná o reakce na dříve otištěné články, podle okolností se k nim připojuje odpověď autora původního sdělení nebo komentář redakce.
- **Zprávy** (Reports): U recenzí knih a společenských zpráv předpokládáme délku 1 normostrany. Zprávy ze sjezdů a konferencí se svým charakterem a redakčním zpracováním podobají krátkým sdělením. Žádáme uceleně prezentované informace, zabývající se pokud možno jednou problematikou. Výchozími akcemi mohou být monotematicky zaměřené sjezdy, ale i zajímavá sympozia nebo workshopy.

Etické aspekty:

Sdělení (psaný text, tabulky ani obrazová část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte text v textu jména ani inicialy nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod. Pokud se jedná o výsledky klinické studie, je nutno redakci zaslat ještě čestné prohlášení, že studie proběhla podle zásad správné klinické praxe; toto prohlášení musí být opatřeno datem a podpisem hlavního autora. Analogické čestné prohlášení je třeba připojit i v případě pokusů na zvířatech. Text rukopisu nesmí obsahovat skrytou reklamu.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu
Studia Pneumologica et Phthiseologica
 TRIOS, s. r. o.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563