

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 4

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

SRPEN 2020
ROČNÍK 80

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
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.
MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. 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 00 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: Astma a covid	131
M. Teřl: Co by měl dnes vědět (každý) pneumolog o biologické léčbě astmatu	135
A. Tauchman: Analýza dispenzární skupiny pacientů s CHOPN v praxi ambulantního pneumologa – zásadní výstupy ze sledovaného období 10 let	151
M. Plutinský, K. Brat, M. Svoboda, J. Zatloukal, E. Voláková, P. Popelková, B. Novotná, P. Voglová, Z. Liptáková, O. Sobotík, A. Vlachová, M. Škrobáčková, V. Koblížek: Vliv snížené fyzické aktivity na dlouhodobé přežívání a mortalitu pacientů s pokročilou CHOPN	157
J. Musil: Jsou nemocní s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) diagnostikováni v časném stadiu?	166
O. Zela, S. Genzor, J. Mizera, O. Vencalek, L. Hajdová, P. Jakubec, J. Zatloukal, S. Nadjarpour, M. Sova: Studie THERESE Study (vliv srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí na 2letou úmrtnost pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí – protokol pro multicentrickou, prospektivní studii případů a kontrol	170
M. Sova, O. Zela, J. Mizera, S. Genzor: Systémová terapie glukokortikoidy u covid-19 – aktuální data k srpnu 2020	175
O. Měřička: prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc. – sedmdesátiletý	179
Výbor ČPFS v roce 2020 vyhlašuje dvě publikační soutěže	180

Contents

V. Kašák: Editorial – Asthma and covid	131
M. Teřl: What (all) pulmonologists should know about biologic treatment for asthma	135
A. Tauchman: Analysis of dispensary group of patients with COPD in practice of outpatient pneumologist – basic outcomes from the monitored period of 10 years	151
M. Plutinský, K. Brat, M. Svoboda, J. Zatloukal, E. Voláková, P. Popelková, B. Novotná, P. Voglová, Z. Liptáková, O. Sobotík, A. Vlachová, M. Škrobáčková, V. Koblížek: Effect of reduced physical activity on long-term survival and mortality of patients with advanced COPD	157
J. Musil: Are patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnosed in its early stage?	166
O. Zela, S. Genzor, J. Mizera, O. Vencalek, L. Hajdová, P. Jakubec, J. Zatloukal, S. Nadjarpour, M. Sova: THERESE Study (The influence of heart failure with preserved ejection fraction on 2-year mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease) – multicentric, prospective, case-control trial protocol	170
M. Sova, O. Zela, J. Mizera, S. Genzor: Systemic glucocorticoid therapy in covid-19 – recent data as of August 2020	175
O. Měřička: MD Jiří Homolka – 70 th anniversary	179
Committee of CPPS announces two publication competitions in 2020	180

Astma a covid

V. Kašák

Vážené kolegyně, vážení kolegové, vážení astmatologové,

v současnosti, kterou lze bez nadsázky označit jako „dobu kovidovou“, se nelze tomuto tématu vyhnout, což činí i většina odborných i laických tuzemských i mezinárodních časopisů. Recentně si problematiky přímo či nepřímo všimá i editorial Časopisu lékařů českých, časopis Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL, či časopis České lékařské komory Tempus medicorum. Témata týkající se COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) z různých úhlů pohledu zaplavila a zaplavují i nej-různější sociální média a více než půl roku si udržují první místo v hlavních zprávách i české veřejnosprávní televize. COVID-19 má největší marketing a nejrozsáhlejší „mediální masáž“ ze všech současných nemocí. COVID-19 najednou vypnul ekonomiku téměř na celém světě a zanechal za sebou nedozírné zdravotní, sociální, ekonomické, kulturní, vzdělávací, sportovní, duchovní a další škody, kterým však dosud není konec, a udělal drsnou čáru mezi *dobou předkovidovou* a *dobou pokovidovou*. Na téma COVID-19 je v odborné medicínské literatuře v současnosti publikováno velké množství vědeckých prací, jejichž četnost exponenciálně narůstá, a které budou, po jejich utřídění, kritickým zhodnocení na základě medicíny založené na důkazech (EBM) a následném zobecnění, základem objektivního vědeckého poznání s dopadem nejen na reálnou klinickou praxi a veřejné zdraví, ale snad i na budoucí politicko-ekonomickou praxi. V současnosti jsou i v České republice na poli odborném i laickém různé názorové tábory, které odlišně hodnotí a přijímají rychlost, intenzitu, trvání, rozsah, gesci i odpovědnost za „protikovidová“ opatření. Velmi si vážím racionálních a osobně statečných postojů a názorů našich předních pneumologů (MUDr. Juraje Šimoviče, prof. Martyiny Vašákové a prim. Jiřího Votruby), které byly veřejně publikovány na vrcholu české kovidové epidemie nebo při dalším pulzu jejího pokračování. Avšak epidemie, podle kritérií četnosti onemocnění na 100 000 obyvatel (vyhlášení chřipkové epidemie má práh incidence 1 600–1 800 onemocnění na 100 000 obyvatel), u nás vlastně nikdy nenastala. Symbolem kovidové epidemie i jádrem sporu je v posledních týdnech nošení roušky zakrývající nos i ústa, která by měla zamezit šíření potencionálně infikovaného kapénkového aerosolu do okolí a zároveň chránit nositele před infikovaným aerosolem

z okolí. Aby tento osobní ochranný prostředek mohl plnit svou základní funkci, tj. zastavení transmise infekce, nikoliv funkci demonstrativní (velmi si však vážím jednotlivců a organizací, které při vypuknutí kovidové epidemie šli roušky z různých materiálů a zdarma je poskytovali), musí být z kvalitního materiálu, ale se kterým, lépe řečeno přes který, se dá dýchat (např. tkaniny z nanovláken pro svou hustotu jen s velkou námahou umožní proudění vzduchu), musí být často měněn (pokud není na jedno použití a je opakovaně používán, tak musí být vyprán a vyžehlen) s ohledem na dobu použití a stav okolního prostředí (vlhkost a teplota okolního vzduchu), musí být dobře nasazen a musí s ním být dobře manipulováno, neboť se sám o sobě stává infekčním materiálem. V současném letním a poměrně vlhkém, teplém počasí se rouška stává „Petriho kultivační miskou“ a svého nositele ohrožuje kontaktními kožními i respiračními infekcemi. Při nevhodném zacházení kontaktně zamožuje i povrchy, na které je odkládána. Do mé ordinace nyní chodí pacienti, bez ohledu, zda se jedná o ženu či muže, s rouškami ve stavu, že budí na první pohled rozpaky v tom, na kterém místě těla roušku předtím nosili. Po celou dobu kovidové epidemie, resp. celosvětové pandemie, dochází na tomto poli k velmi paradoxním, až úsměvným nařízením a situacím. Z globálního pohledu se samotná WHO nemohla dlouho rozhodnout, zda je rouška přínosná, či nikoliv. U nás byla rouška z počátku tvrdě a všude vyžadována (i ve volné přírodě, v osobním automobilu, kde cestovali jen členové rodiny, v Praze zůstaly v metru a od poloviny září jsou již povinné ve všech vnitřních prostorech). Onkolog a současný senátor prof. Žaloudík ve stávajícím „rouškovém sporu“ velmi decentně rezignoval na členství ve vědecké radě ČLK, kde nechce jít proti názorově „rouškoofilní“ většině. Zcela recentně např. bylo plošné nošení roušek nedoporučeno v Nizozemsku. Faktem však je, že plošné nošení roušek na přechodu zimy a jara v ČR zabránilo šíření i ostatních respiračních infekcí, což se projevilo i ve snížené spotřebě antibiotik. Na poli laickém i odborném se dále vedou spory, a obyvatelstvo je znovu znepokojováno až strašeno příchodem druhé vlny (second wave) epidemie, což je však až *ex post* uměle vytvořený termín popisující průběh pandemie španělské chřipky, probíhající

v letech 1917–1920. Kovidová epidemie má spíše průběh pulzující infekce, u nás s lokálními ohnisky, ale s podivně prezentovanou statistikou s velmi obtížnou predikcí následných protikovidových opatření, kterou by snad měla vyřešit „čtyřstupňová semaforová škála“ závažnosti infekce. V odborných i politických kruzích se nadále vedou spory i o fungování tzv. chytré karantény, která byla přínosná v některých vyspělých regionech v Asii, avšak u nás, pokud není v rukou vycvičených armádních profesionálů, zatím funguje jen velmi vágně.

Infekční agens a původce pandemie COVID-19, resp. SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome) je 7. virem z rodiny koronavirů (*Coronaviridae*), z nichž většina (HCoV-NL-63, HCoV-229E, HCoV-OC43 a HKU1) způsobuje lehký průběh humánního onemocnění, avšak další tři SARS-CoV-1, MERS-CoV a SARS-CoV-2 mohou u lidí vyvolat těžká onemocnění se závažným (pneumonie, těžký akutní respirační syndrom – ARDS, mnohdy se septickým šokem s multiorgánovým selháním, což vyžaduje intenzivní péči, včetně oxygenoterapie a umělé plicní ventilace, následná je destrukce plicního parenchymu, jež je způsobena excesivní imunitní odpovědí – cytokinovou bouří na virovou infekci), až letálním průběhem. Jedná se o RNA viry. Klíčem ke vstupu do buňky pro koronaviry je receptor pro angiotenzin konvertující enzym2 (ACE2), na nějž se naváže strukturální, transmembránový S-glykoprotein viru, čímž dojde k průniku viru do buňky a k jeho mnohonásobné replikaci. ACE2 receptor má vysokou expresi v epitelových buňkách plicích alveolů (pneumocyty II. typu) a dále v ledvinách, střevech a cévách. Přímá schopnost replikace koronaviru v makrofázích a T-lymfocytech je klíčová v patogenezi koronavirové infekce. Přírodním rezervoárem koronavirů jsou netopýří kolonie vyskytující se v Asii, především v Číně. Odtud se stejně, jako ve středověku morové pandemie, šíří i pandemie koronavirové. Za středověku byla nejrychlejším transportérem infekce, tj. nakažených osob, na dlouhé vzdálenosti lodní doprava, dnes je to řádově rychlejší doprava letecká.

Epidemie virem SARS-CoV-1 probíhala převážně v Asii v období 2002–2003, letecky se rozšířila do Kanady, později do USA i do Evropy. Inkubační doba byla 2–11 dní, hlavním příznakem byla horečka. Celkem onemocnělo 8 100 lidí, celková letalita (letalita/smrtnost – podíl osob, které zemřou na dané onemocnění vzhledem k celkovému počtu nakažených, kdežto mortalita/úmrtnost je procentuální podíl osob, které v dané populaci zemřou na dané onemocnění) byla 9,14 %, a byla především závislá na věku a komorbiditách (diabetes). Již tenkrát se infekčním aerosolem a kontaminovanými povrchy nakazilo mnoho zdravotníků. Infekciozita (nakažlivost) vyjádřená reprodukčním číslem R_0 , znamenající, kolik nakažený jedinec nakazí dalších osob, byla < 1 . V ČR nebyla tato viróza nikdy prokázána. Epidemie sama o sobě zanikla. Transmise viru probíhala z netopýřů přes cibetky

(*Viverridae*) na lidi. S doc. Vladimírem Koblížkem jsme o této infekci psali již v našem prvním vydání *Naléhavých stavů v pneumologii* (Maxdorf 2008). Paradoxně je nejdražší kávou na světě, káva připravená z nasbíraných kávových zrn, která prošla zaživacím traktem cibetek.

Endemie koronavirem MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) probíhala v r. 2012 v Saudské Arábii. Celkem onemocnělo cca 2 500 osob, letalita ve srovnání s onemocněním SARS-CoV-1 byla vyšší, 34,4 %, infekciozita byla stejná, $R_0 < 1$. Transmitterem z netopýřů na člověka byli dromedáři – velbloudi jednohrbí (Camelidae, *Camelus dromedarius*). Inkubační doba a příznaky byly podobné jako v případě SARS-CoV-1, byly zaznamenány i gastrointestinální obtíže. V ČR nebyl objeven žádný výskyt infekce MERS-CoV.

V prosinci 2019 byly ve Wu-chanu, hlavním městě čínské provincie Chu-pej, popsány první případy nového akutního a závažně probíhajícího respiračního onemocnění, pro které bylo typické postižení dolních cest dýchacích a jež bylo vyvoláno dosud neznámým virovým agens. O výskytu nové infekce byla informována lokální pobočka WHO 31. 12. 2019. Jako původce onemocnění byl identifikován nový β -koronavirus, který byl nejprve označen 2019-nCoV (*novel coronavirus*) a později jej Mezinárodní výbor pro klasifikaci virů (ICTV), po sekvenování genomu a nalezení shody s jeho předchůdci, pojmenoval jako SARS-CoV-2. Původce COVID-19 má ve srovnání se SARS-CoV-1 a MERS-CoV větší nakažlivost ($R_0 = 1,4–1,9$). Inkubační doba je 2–11 dní, u 5–19 % nakažených se během 24–48 hodin vyvine ARDS nebo kardiomyopatie s vysokou 49% mortalitou, ale celková letalita je jen 2–4 %. Pandemie SARS-CoV-2 stále probíhá, proto uvedená statistická čísla jsou jen orientační, dočasná a zatížená možnými chybami. Jako transmitter infekce z netopýra na člověka byl označen zcela zvláštní hmyzožravý savec luskokou ostrovní (Pholidota, *Manis javanica*), prvním epicentrem se stalo wu-chanské tržiště Chua-nan. Jak známo, čínská kuchyně dovede zpracovat a upravit k jídlu jakéhokoliv živočicha a její režim dovede oficiálně zatajovat jakékoliv nepříznivé informace, tedy i epidemiologické, dokud se samy neoficiální cestou neprovalí, v případě epidemie koronaviru defacto neroznesou. Prvním epicentrem infekce v Evropě se stala počátkem roku 2020 severní Itálie, kde na černo pracuje několik tisíc čínských námezdních dělníků ve velmi problematických sociálně hygienických podmínkách, z nichž někteří se právě vrátili z návštěvy své domoviny, a kde současně probíhala zimní turistická sezóna. První případ v ČR byl hlášen 1. 3. 2020, nouzový stav na území ČR, který byl vyhlášen ke dni 12. 3. 2020, tedy den po vyhlášení koronavirové pandemie WHO, trval do 17. 5. 2020. Aktuálně bylo ke dni 2. 8. 2020 v ČR hlášeno 16 729 nakažených, 4 749 nemocných, 11 596 uzdravených a 384 osob na COVID-19 zemřelo. Za rizikové faktory těžkého průběhu

COVID-19 byly identifikovány věk, mužské pohlaví a komorbidity (obezita, hypertenze a diabetes). Nejčastějšími uváděnými příznaky COVID-19 jsou horečka, únava a suchý kašel, dalšími klinickými příznaky jsou myalgie, artralgie, ztráta čichu, která se zdá být patognomická, a gastrointestinální příznaky (ztráta chuti, nevolnost, zvracení, průjem). Plošná detekce kovidové infekce v komunitním prostoru spočívá v měření teploty lidského těla, kdekoliv, a kdykoliv a navíc kýmkoliv, což je velmi hrubá a nespolehlivá metoda, bohužel jediná metoda, která může jediný nespécifický příznak kvantifikovat. Detekce kovidové infekce stojí na průkazu PCR, „rychlou testy“ protilátka jsou dosud nespolehlivé, plošná detekce, zkoumající tzv. pro-mořenost populace, přinesla jen obtížně interpretovatelné výsledky. Ve srovnání s chřipkou, která má po všech stránkách horší epidemiologické ukazatele a má rychlý, několikahodinový nástup projevů, které trvají 3–7 dní, má COVID-19 pozvolný, většinou dvoufázový 14denní průběh. Proti chřipce však existuje účinná očkovací látka i jsou dostupná účinná antivirotika. Proti COVID-19 se vakcína i účinné léky hledají či vyvíjejí, závažné komplikace chřipky a COVID-19 se v podstatě léčí stejně. Paradoxní je, že vakcíny ve veterinární medicíně proti původci onemocnění, v tomto případě aplikované zvířecímu mezipřenosci (nutno zdůraznit, že koronavirové infekce jsou zoonózy), se vyvíjejí a schvalují mnohem rychleji než v medicíně lidské. Rozdílná je však realizace aplikace vakcíny domestikovaným dromedárům, a domnělému transmittérovi infekce COVID-19 ve volné přírodě.

Globální iniciativa pro astma (GINA) vydala aktualizované vydání svého základního dokumentu 3. 4. 2020, a tudíž stihla „prozatímně“ reflektovat kovidovou infekci ve vztahu k astmatu. Stanovisko GINA bylo prof. Pohunkem, ředitelem ČIPA (Česká iniciativa pro astma) obratem reflektováno na webových stránkách ČIPA. Astma, pokud je pod plnou kontrolou a pokud se nejedná o problematické, těžké astma (PTA), nezhoršuje riziko akvizování ani průběh COVID-19. Základní protizánětlivá léčba inhalačními kortikosteroidy (IKS) v monoterapii, či ve fixní kombinaci má být v celém rozsahu zachována, nemá být vysazována, a systémové kortikosteroidy (SKS) mají být i nadále podávány při léčbě těžkých exacerbací či při léčbě kortikodependentních forem astmatu. V biologické léčbě astmatu má být pokračováno. V dokumentu GINA bylo zdůrazněno, že pacient má mít správnou inhalační techniku v užívání kontrolujících i úlevových antiastmatik. S ohledem na snížení rizika infekce zdravotnického personálu však nebyla doporučena spirometrická vyšetření, nebulizační aplikace antiastmatik ani oxygenoterapie. V čes-

kých médiích se však objevilo stanovisko renomované české, teoreticky zaměřené imunoložky, že astma zvyšuje riziko vážného průběhu COVID-19, což podnítilo odbornou diskuzi aktivních členů lektorského sboru ČIPA a chybné stanovisko bylo v diskuzním pořadu České televize následně demontováno. Stejný osud potkal i později publikované, prizmatem EBM opět nijak nepodložené vyjádření dvou českých infekcionista, že astma zvyšuje riziko těžšího průběhu koronavirové infekce. Na českém astmatologickém poli byla diskutována i otázka diferenciální diagnostiky COVIDU-19, alergické rýmy a astmatu, neboť koronavirová epidemie probíhala současně s průběhem pylové sezóny. Onemocnění astmatem se též stalo problémem školáků 1. stupně při návratu do lavic, neboť některé školské instituce chybně klasifikovaly děti s astmatem jako rizikovou skupinu a bránily jim v návratu do školy, někdy i s ohledem na možnost nakažení koronavirem seniora v rodině. V mé klinické praxi část rodičů u dětí s astmatem o návrat do školní docházky usilovala, část naopak vyžadovala zákaz návratu dítěte do školy, tyto důvody však většinou s infekcí koronavirem nesouvisely.

Dosud publikované vědecké práce týkající se průběhu COVID-19 u pacientů s astmatem z oblasti Číny a nověji i z Evropy prokazují, že astma není rizikovým faktorem závažného průběhu infekce virem SARS-CoV-2, včetně těžšího průběhu s koronavirovou infekcí asociované pneumonie. Příčinou lehčího průběhu infekce je snížená exprese receptoru pro ACE2 u astmatiků, zvláště u astmatiků alergického fenotypu.

Pro reálnou klinickou praxi vyplývá, že u astmatiků je v prevenci závažného průběhu COVID-19 rozhodující mít a udržet astma pod plnou kontrolou. Jedním ze základních nástrojů k dosažení tohoto stavu je racionální a účinná farmakoterapie, spočívající v podávání inhalačních kortikosteroidů v monoterapii, nebo, což preferují, ve fixní kombinaci s beta₂-agonisty.

Osobní vyznání: Mám středně těžké alergické astma a polinózu, jsem senior s hypertenzí a lehkou nadváhou. COVID-19 jsem prodělal se 14denním průběhem, s kulminací na Velikonoční neděli. Dominantním příznakem byla obrovská únava, dále kašel, myalgie, artralgie a gastrointestinální příznaky. Neměl jsem febrilie. Nakazil jsem se od pacientů ve své pneumologické ordinaci. Má žena Eva, která je zároveň mou vrchní sestrou, prodělala COVID-19 s lehčím průběhem ve stejnou dobu také. Nikoho dalšího jsme nenakazili. Návrat fyzických sil do stavu před onemocněním trval zhruba 3 týdny.

COVIDU ZMAR!

Co by měl dnes vědět (každý) pneumolog o biologické léčbě astmatu

M. Teřl

Klinika pneumologie, FN a LF UK v Plzni, pracoviště Národního centra pro těžké astma

SUMMARY

What (all) pulmonologists should know about biologic treatment for asthma

The article aims to provide pulmonologists with a pragmatic overview of issues related to biological treatment of asthma. Until recently, biologic treatment was only used in a small group of patients with the most severe cases of its allergic forms.

In the last five years, however, it has been indicated and applied in a much wider spectrum of cases.

This therapy may be offered to increasing numbers of patients and the application options and role of outpatient pulmonologists are wider. Thus, the “first line” is considerably more important. Their crucial role in early and rational indications is contributed to by the fact that significant part of biologic administration has moved to the outpatient setting outside specialized centers.

The article builds upon practical experiences from a Pilsen centre caring for more than a hundred patients, pointing to often unexpected problems linked to indication and administration of biologic treatment encountered in common clinical practice.

Keywords: asthma, biologic treatment, targeted therapy, pulmonology, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, home use

SOUHRN

Cílem článku je podat pneumologům pragmatický přehled problematiky biologické léčby astmatu. Biologická léčba astmatu se donedávna týkala jen úzké skupiny nemocných s nejtěžšími případy jeho alergických forem.

V posledních pěti letech se však její indikační spektrum a aplikační možnosti významně rozšiřují.

Přibývá astmatických pacientů, kterým může být tato léčba nabídnuta, rozšiřují se její aplikační možnosti a role ambulantních pneumologů „1. linie“ tak významně narůstá.

K jejich zásadní úloze při včasné a racionální indikaci přistupuje skutečnost, že stále významnější část podávání biologické léčby se přesouvá do ambulantní sféry mimo specializovaná centra.

Článek vychází z praktických zkušeností plzeňského centra s více než stovkou nemocných a poukazuje na mnohdy nečekané problémy při indikaci a aplikaci biologické léčby, vynořující se v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: astma, biologická léčba, cílená léčba, pneumologie, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, home-use

ÚVOD

Začátek nového tisíciletí je v medicíně symbolicky spojen s nástupem nového fenoménu takzvané biologické léčby. Ta dravě proniká do klinické praxe a zasahuje stále širší spektrum nemocí většiny odborností, se schopností zásadně ovlivnit dosud nepříznivý, až fatální osud mnoha nemocných.

To se týká i pneumologie, v níž biologická léčba dnes dosahuje největšího rozmachu u bronchogenního karcinomu a těžkých forem astmatu.

Překotný nárůst možností a překvapivé efekty biologické léčby kontrastují s často nedostatečným zá-

kladním povědomím o této problematice mezi ambulantními pneumology. Tento na první pohled zdánlivý paradox je vysvětlitelný dvěma základními okolnostmi: první je zcela nová strategie a relativní složitost principů biologické léčby, druhou pak její soustředění do specializovaných center.

Odborní lékaři mimo centra tak mohou nabývat dojmu, že se jich problematika biologické léčby přímo netýká... Opak je pravdou.

Role ambulantních pneumologů „1. linie“ v kontextu biologické léčby je důležitá a její význam bude stále narůstat. K jejich zásadní roli při včasné a racionální indikaci přistupuje v případě astmatu

skutečnost, že stále významnější část podávání biologické léčby se přesouvá do ambulantní sféry mimo specializovaná centra.

Cílem následujícího textu je proto podat čtenářům – především ambulantním pneumologům – základní orientaci v problematice biologické léčby astmatu.

Začíná pojednáním o tom, co „to“ – rozuměj biologická léčba – vlastně je. Pokračuje vymezením indikací, kterých astmatiků se týká, a uvádí doporučení „co, jak a kdy“ je třeba u potenciálních adeptů v praxi vyšetřovat. Navazuje přehled aktuálního portfolia astmatologických biologik a informace o jejich účinnosti a bezpečnosti. Závěr je věnován vlastní realizaci biologické léčby astmatu v klinické praxi, s poukázáním na event. úskalí a rizika.

Základní text je pojat pragmaticky, se snahou nezabíhat do detailů a teorií. Pokud jsou v zájmu didaktičnosti a exaktnosti uvedeny, pak petitem nebo v legendách ilustrativních schémat a obrázků.

CO JE BIOLOGICKÁ LÉČBA, ČÍM SE LIŠÍ OD FARMAKOTERAPIE?

V úvodu je třeba přiznat, že termín „biologická léčba“ není přesně vymezen a neexistuje všeobecně přijatá definice [1]. V dnešní medicíně je často spojován s „cílenou léčbou“, přičemž obsah obou se různě překrývá a jejich hranice jsou neostře.

Společné pro moderní biologickou, resp. cílenou léčbu je jejich zaměření na významné cíle imunitně-zánětlivých patogenetických mechanismů, které jsou podkladem vzniku a rozvoje řady chronických nemocí, často orgánově odlišných.

Biologická/cílená léčba není tedy zaměřena na konkrétní nemoc, ale na konkrétní imunopatogenetické mechanismy, které mohou být v rámci jedné diagnózy odlišné. V praxi to znamená, že určitý biologický lék je v rámci stejné diagnózy účinný pouze u části nemocných, zároveň ale může být účinný u některých pacientů s jinými nemocemi, které mohou mít, byť orgánově odlišně lokalizovanou, podobnou patogenetickou podstatu.

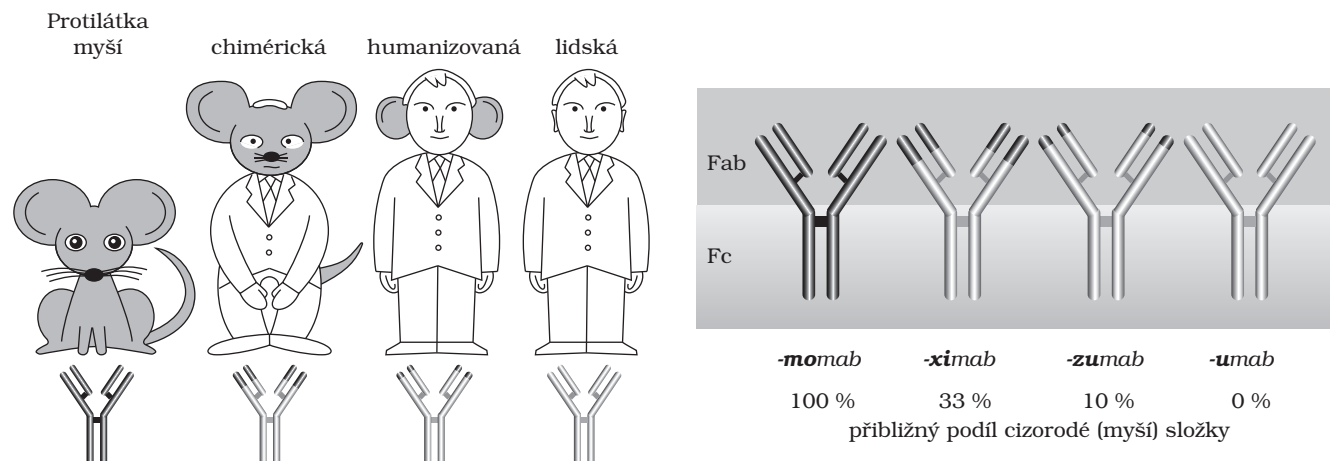
Ač se oba tyto léčebné přístupy tváří, resp. jsou prezentovány jako nové, ve skutečnosti zcela nové nejsou; nový je především jejich masivní nárůst z kvalitativního i kvantitativního hlediska.

Biologická léčba je cílená léčba realizovaná biologiky, tj. léky biologického původu. Z tohoto širšího pohledu lze mezi biologika zařadit např. i hormony, adrenalin, vakcíny, gamaglobuliny, v širším slova smyslu pak i např. morfium či teofyliny, odvozené z biologických zdrojů, atp.

Z moderního, užšího pohledu se však jedná především o léčiva vyráběná složitými biotechnologickými postupy, jejichž výchozím zdrojem bývají většinou zvířecí (nejčastěji myši či křeččí) buněčné linie a výsledkem bývají tzv. rekombinantní proteiny, většinou **monoklonální protilátky (MP)** [2,3].

Pojem rekombinantní proteiny, kam řadíme MP nebo jim podobné tzv. fúzní proteiny, se užívá proto, že větší část původně zvířecích molekul je nahrazena lidskou, humánní částí – v zájmu minimalizace ev. nežádoucích reakcí (viz obr. 1). Podstatné je, že zachovaná zvířecí část biologik si uchovává tzv. antigenní specifitu, tj. jako klíč k zámku zapadá, resp. je schopna vázat se na konkrétní, specifická místa strukturálních a/nebo funkčních molekul v těle člověka (nejčastěji opět bílkovin), zavzatých do imunitně-zánětlivých dějů. Příkladem jsou vazby MP na povrchové receptory eozinofilů nebo na

Obrázek 1: Monoklonální protilátky: základní struktura, princip humanizace a názvosloví



Tabulka 1: Odhadované klinicky srovnatelné denní dávky IKS (v µg) pro dospělé a děti starší 12 let
(podle ERS/ATS 2014 a GINA 2020)

IKS	Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka**
BDP (DPI, CFC)*	200–500	≥ 500–1 000	> 1 000–2 000
BDP (HFA)	100–200	≥ 200–400	> 400–1 000
BUD (DPI, HFA)	200–400	≥ 400–800	> 800–1 600
CIC (HFA)	80–160	≥ 160–320	> 320
FP (DPI, HFA)	100–250	≥ 250–500	> 500–1 000
FF (DPI)	100	není určeno	200
MF (DPI, HFA)	100–200	≥ 200–400	> 400–800

Legenda:

BDP – beklometason dipropionát, BUD – budesonid, CIC – ciclesonid, FP – flutikason propionát, FF – flutikason furoát, MF – mometason furoát, CFC – chlorofluorokarbon, HFA – hydrofluoroalkan, DPI – inhalační systém pro práškovou formu léku

* Dnes již nejsou k dispozici, uvedeny pro možnost srovnání se staršími odkazy.

** Nižší hodnota dle GINA, vyšší hodnota dle ERS/ATS.

Údaje o ekvivalenci, týkající se mikronizovaného BDP nejsou k dispozici, u FF není t. č. konsenzus střední dávky.

v krvi a extracelulární tekutině cirkulující mezibuněčně „posly“ – cytokiny [2].

Cílená léčba představuje léčbu zasahující významné cíle imunopatogenetických mechanismů, přičemž se nemusí jednat o biologika. K cílené léčbě jsou používány jak výše uvedené MP, tak i malé molekuly. Z dosud uvedeného je tedy zřejmé, že pojem cílená léčba je širší než pojem léčba biologická a významově ji zahrnuje, zároveň se však opět nejedná o nic nového. Ze širšího pohledu lze mezi cílené léky vedle biologik zařadit i non-biologická farmaka (např. antiflogistika, atp.).

Z moderního, užšího pohledu se však cílenou léčbou rozumí skutečnost, že zasahuje do těch imunitně-zánětlivých patogenetických mechanismů, které jsou v rámci jedné nemoci v konkrétních „signálních dráhách“ u různých podskupin pacientů odlišné.

Rozdílná účinnost moderní cílené/biologické léčby v rámci jedné diagnózy odráží stále blíže zjišťovanou patogenetickou heterogenitu jednotlivých nemocí, včetně astmatu [4,5,6].

Jednotící patogenetickou podstatou řady nemocí je chronický zánět – jako reakce na různé (známé i neznámé) spouštěcí stimuly. Nakonec i obranné reakce vůči nádorům splňují do značné míry charakteristiky zánětu. V případě astmatu je zánět průdušek spjatý s jejich hyperreaktivitou a remodelací, spojenými s variabilní bronchiální obstrukcí, což představuje základní atributy této nozologické jednotky [4]. Avšak bližší charakteristiky zánětu, týkající se nejen jeho intenzity, ale i konkrétních cest etiopatogeneze, se mohou výrazně lišit (viz dále endo/fenotypy a obr. 2) [7–14]. K poznání této rozmanitosti

významně přispělo hledání a testování nových léčiv, především pro nemocné s těžkými formami astmatu, kteří jsou zatěžováni nežádoucími účinky vysokých dávek kortikosteroidů. Při klinickém zkoušení biologických léčiv, která zasahují do mechanismů zánětu, se totiž ukázalo, že různé cílené skupiny těchto léčiv jsou účinné pouze u části astmatických pacientů – na rozdíl od pleiotropně působících kortikosteroidů, které jsou účinné (alespoň zčásti) prakticky u všech nemocných – viz analogie s léčbou kortikosteroidy, např. u zánětlivých onemocnění střev nebo u revmatických onemocnění.

V případě astmatu tak např. biologická léčba cílená na interleukin 5 (IL-5), tj. namířená vůči eozinofilnímu zánětu, je účinná pouze u těch nemocných, kde je jeho patogenese, směřující k eozinofilii, přítomná (viz dále T2-high typ zánětu).

Konkrétní biologická, resp. cílená léčba tedy neléčí nemoc jako nozologické jednotky, ale léčí/ovlivňuje různé patogenetické mechanismy, které mohou být v rámci jedné nemoci rozdílné. Současně však konkrétní patogenetické mechanismy mohou být pro řadu nemocí společné. Např. dupilumab příznivě ovlivňuje nejen těžké eozinofilní astma a s ním často sdruženou nosní polypózu, ale i atopický ekzém. Omalizumab, primárně určený k léčbě alergického astmatu, bývá účinný i u některých nealergických pacientů a dále u těžkých forem urtikárie [5,15]. Řada léků, používaných především v léčbě revmatoidní artritidy, je efektivní i v léčbě chronických zánětlivých onemocnění jiných orgánových lokalizací (infliximab nejen u psoriázy, ale i Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy) [3].

V cílené/biologické léčbě se většinou používají dvě skupiny biotechnologicky vyráběných léků: jednak **velké molekuly**, nejčastěji výše zmíněné monoklonální protilátky (MP), které musí být vzhledem ke své velikosti podávány parenterálně –

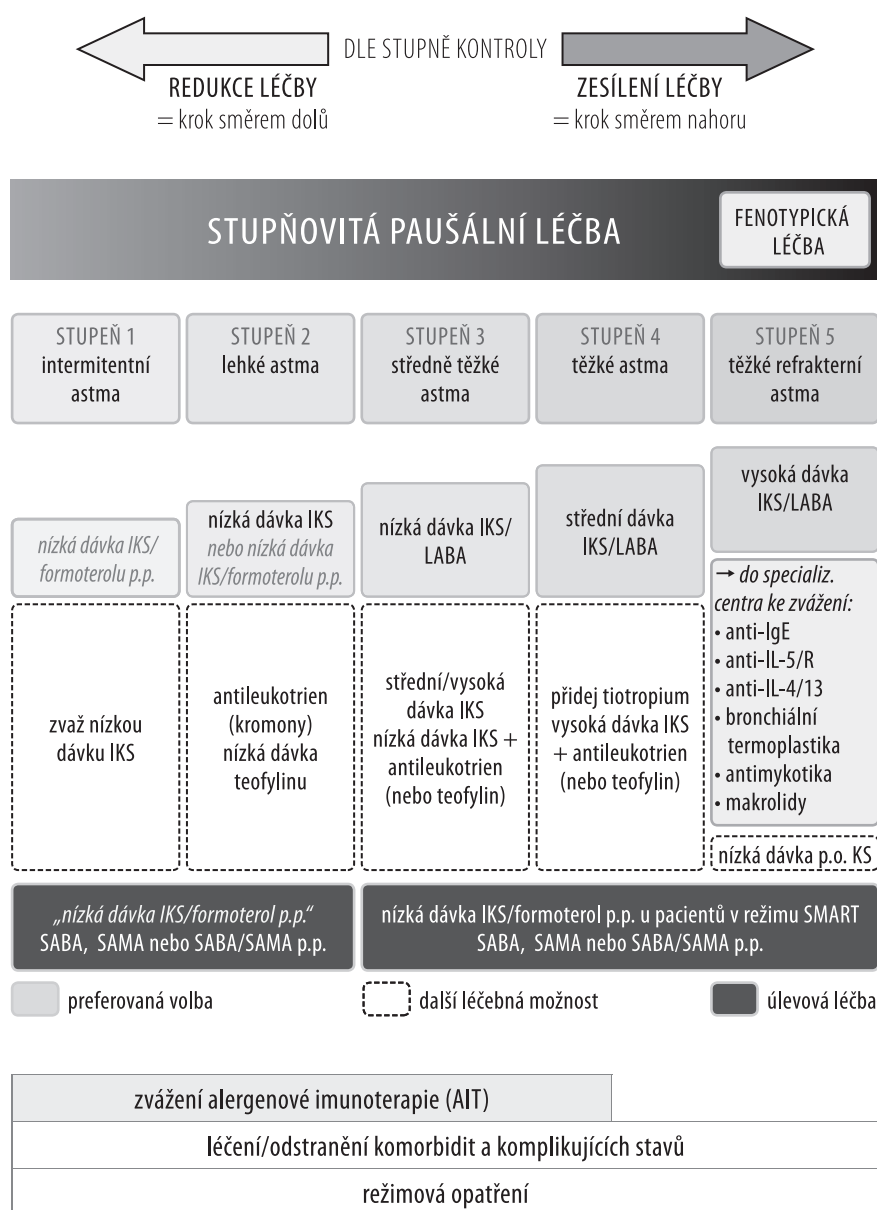
většinou s. c., jednak **nízkomolekulární látky**, většinou peptidy, z nichž řada může být podávána i perorálně [2]. V léčbě astmatu jsou t. č. používány výhradně velké molekuly MP (na rozdíl např. od léčby bronchogenního karcinomu), a tak pojem

biologická a cílená léčba v případě astmatu splývají.

Obě skupiny léčiv zasahují signální dráhy (situaci lépe vykresluje pojem „sítě“) zánětu na různých místech. Velké molekuly zasahují většinou na povrchu buněk, kde nejčastěji cílí na různé receptory a/nebo v extracelulární tekutině, kde cílí na tzv. cytokiny, resp. interleukiny (tj. molekuly, které fungují jako solubilní „hybatelé“/ poslové mezi buňkami = cytokiny, resp. leukocyty = interleukiny). Malé molekuly naopak většinou pronikají a působí uvnitř buněk (inhibitory kináz, atp.) [2].

Schéma 1: Schéma stupňovité léčby astmatu

Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem



SABA – inhalační beta₂-agonisté s rychlým nástupem účinku, IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační beta₂-agonisté s dlouhodobým účinkem, SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem

Léčebné možnosti uvedené v kulatých závorkách () jsou většinou opouštěny a mají dnes jen výjimečné indikace, varianty uvedené kurzívou se pravděpodobně brzy dostanou do klinické praxe, t.č. jsou však ještě „off label“

Pro ilustraci lze (zjednodušeně) demonstrovat rozdíl mezi klasickou farmakoterapií a biologickou/cílenou léčbou astmatu na následujících příkladech:

Klasické farmakum – např. beta₂-agonista salbutamol – navodí bronchodilataci prakticky u všech astmatiků. Podobně kortikosteroidy vykazují protizánětlivý účinek téměř u všech astmatických pacientů (byť v obou případech v různé míře). Uvedená všeobecná účinnost klasické farmakoterapie vychází ze skutečnosti, že tendence k bronchokonstrikci, spojené s chronickým zánětem, jsou jako základní atributy nemoci přítomny u všech astmatiků.

Oproti tomu biologická, cílená léčba namířená vůči eozinofilnímu zánětu je účinná pouze u těch nemocných, kde je eozinofilní složka zánětu přítomna, resp. je významná, až zásadní [14,16].

KTEŘÍ ASTMATICI JSOU INDIKOVÁNI K BIOLOGICKÉ LÉČBĚ?

Všeobecná indikace ke zvážení biologické léčby astmatu

Biologická léčba astmatu je dnes určena pro nemocné, jejichž astma je pod nedostatečnou kontrolou při léčbě vysokými dávkami IKS v kombinaci s LABA, ev. jinou přídatnou léčbou. Významné v této souvislosti je dále vyloučení jiných diagnóz a řádné ovlivnění všech případných komorbidit, které se na nedostatečné kontrole mohou

podílet, a u pacienta je ověřena dobrá inhalační technika a adherence k léčbě, tj. jedná se skutečně o tzv. TRA (na „běžnou“ terapii rezistentní/refrakterní astma) [4,5,17,18].

Tabulka 1 uvádí vysoké dávky IKS, schéma 1 prezentuje současnou podobu možností „paušální“ stupňovité léčby, tabulka 2 prezentuje dílčí charakteristiky různé úrovně kontroly astmatu [4,17,19].

Uvedené „arbitrární“ údaje, týkající se především úrovně kontroly, inhalační techniky a adherence k léčbě, mnohdy ostře kontrastují s klinickou realitou, zatíženou důsledky ekonomických tlaků a uspěchané doby. Zkušenosti center pro těžké astma ukazují, že jen cca 1/10 nemocných, odesílaných do center pro těžké astma, má skutečně TRA. Zdaleka ne každý nemocný, jehož astma je v důsledku předepisované intenzivní léčby považováno za TRA, má opravdu těžké astma. Velkou část nemocných lze uvést pod kontrolu pouhou změnou inhalačního systému a edukací, spojenou nejen s důsledným nácvikem inhalační techniky (neocenitelná pomoc www.stranek.mujinhalator.cz!), ale i ovlivněním adherence – již jen vysvětlením podstaty nemoci a odstraněním strachu z kortikofobie [17,20,21,22]. Např. u nemocné odeslané s nálepkou „kortikodependentní“ astma do hradeckého centra k zavedení biologické léčby kolegové zjistili, že si nikdy nevyzvedla dlouhodobě předepisovaný prednison a inhalační léky, obsahující IKS, si aplikovala ve velmi omezené míře... Významných efektů lze dále dosáhnout úpravou sekundárních imunodeficitů, ovlivněním komorbidit atd., atp. Překvapivé může být i stanovení alternativní diagnózy (syndrom ciliární dysfunkce, mitigovaná forma cystické fibrózy, aj.), ev. specifických diagnóz, svázaných s určitými fenotypy (alergická bronchopulmonální aspergilóza, syndrom Churg-Straussové, těžký emfyzém) [17,23].

Patogenetická podstata heterogenity astmatu

Astma je heterogenní onemocnění nejen ve své tíži a projevech, ale (a to především) ve své imunozánětlivé podstatě, na niž míří právě cílená biologická léčba, jak bylo výše uvedeno.

Ta se dnes soustředí především na přítomnost a ovlivnění klinicky významné eozinofilie a alergie [4,5,12–16,24].

Zánětlivé endotypy astmatu jsou dnes z hlediska imunologických mechanismů děleny na „type 2 – low“ a „type 2 – high“.

„**Type 2 – low**“ endotyp je méně častý [25] a je charakterizován nízkým zastoupením eozinofilů. Jeho etiopatogeneze je z velké části nejasná, téměř jistě zde bude řada subtypů; u části nemocných mohlo původně jít o jeden z dále uvedených eozinofilních endotypů, které se časem změnilly vlivem komorbidit, kouření či farmakoterapie (kortikosteroidy). S etiopatogenetickou pestrostí souvisejí i dosavadní nejednotné a neuspokojivé výsledky týkající se hledání biologických léčiv pro tuto skupinu pacientů.

„**Type 2 – high**“ endotyp je charakterizován vysokým zastoupením eozinofilů a mohou k němu vést dvě základní cesty – alergická a nealergická (viz obr. 2).

Alergická cesta je cesta získané, tj. specifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná T helper-2 (Th2) lymfocyty. Na jejím počátku stojí expozice alergenům a jejich zpracování, tzv. fragmentace, především dendritickými buňkami. Dendritické buňky následně předkládají (prezentují) fragmenty alergenů (tj. antigeny) naivním (tj. do té doby nedotčeným) T-lymfocytům. Kontaktem s alergen specifickými antigeny jsou odpovídající T-lymfocyty diferencovány a aktivovány, tj. přestávají být naivní a produkují signální molekuly ovlivňující další typy buněk, především leukocyty – odtud název cytokiny, resp. interleukiny. Spektrum těchto interleukinů (IL) zahrnuje v případě alergické (tj. Th2) cesty především IL-4, dále pak IL-5 a IL-13.

Interleukin 4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny, zajišťující tzv. přesmyk („switch“) B-lymfocytů směrem k tvorbě imunoglobulinu E (IgE), a IL-5 (za pomoci IL-13) jsou klíčové cytokiny směřující k eozinofilii. Výsledkem je eozinofilní alergický zánět průduškové stěny.

Je vhodné vést v patrnosti, že u velké části pacientů s alergickým astmatem, zvláště lehčích forem, bývá eozinofilie přítomna pouze lokálně, tj. v dýchacích cestách, a po zahájení protizánětlivé léčby i zde rychle ustupuje.

Nealergická cesta vedoucí k eozinofilnímu zánětu je cesta vrozené, tj. nespecifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná přirozenými lymfoidními buňkami („innate lymphoid cells“, ILC) vrozené imunity. Na jejím počátku stojí (místo antigen prezentujících dendritických buněk) buňky epitelu dýchacích cest, drážděné/aktivované celou řadou nespecificky působících podnětů, tj. nealergizujícími noxami – polutanty zevního prostředí, mikroby (viry, „superantigeny“ stafylokoků) aj. Nespecificky aktivované epitelové buňky produkují signální molekuly (zde označované jako alarminy), které dále aktivují nikoli antigen specifické T-lymfocyty, ale právě lymfoidní buňky nespecifické, vrozené imunity – přirozené lymfoidní buňky (ILC). Výsledkem je tvorba interleukinů, analogických jako v případě alergické cesty, avšak s tím významným rozdílem, že převažuje tvorba IL-5 (vedoucí k eozinofilii) a IL-13, zatímco tvorba IL-4 (vedoucí k tvorbě IgE) je malá.

Systémová eozinofilie bývá u nealergického typu eozinofilního astmatu přítomna častěji než v případě alergického astmatu a bývá často provázena přítomností nosních polypů, ev. nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové a jiných nesteroidních antirevmatik (NSA); při přítomnosti celé triády astma-nesnášenlivost NSA – nosní polypóza hovoříme o Samterově triádě (Fernand-Widalově syndromu).

Není snad neskromné na tomto místě připomenout, že ještě před klinickým zavedením anti-eozinofilní léčby byly v ČR již v r. 2009 – jako v první zemi na světě – navrženy tři základní klinické fenotypy (viz tab. 3), zohledňující přítomnost alergie a eozinofilie [6]. Tyto fenotypy velmi dobře korespondují se třemi výše uvedenými a aktuálně nejvíce uznávanými základními zánětlivými endotypy [12,13]. Proto se v r. 2015 uvedená fenotypizace stala podstatnou a dosud unikátní součástí národního doporučeného postupu [17].

Soulad moderního pohledu na etiopatogenezi astmatu a národní fenotypizace se zároveň ukázal být pragmatickým klíčem k racionální indikaci stávajících možností biologické léčby těžkých forem astmatu – viz dále a rovněž obr. 2.

Z obrázku je patrné a z praktického hlediska je potřeba zdůraznit, že ústřední mediátory tzv. „Type 2-high“

Tabulka 2: Klasifikace astmatu podle úrovně kontroly (dle GINA a národního DP)**A. Posouzení aktuální klinické kontroly (za čtyři poslední týdny)**

Úroveň kontroly	Anamnestická data*				Funkce plic spirometrie – FEV ₁ ***
	denní příznaky	omezení aktivity	noční příznaky, event. buzení	potřeba úlevových léků	
astma pod plnou kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2× týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2× týdně)	normální
astma pod částečnou kontrolou	nesplnění 1–2 znaků plné kontroly				< 80 % náležité hodnoty nebo osobní nejlepší hodnoty
astma pod nedostatečnou kontrolou	nesplnění více než 2 znaků plné kontroly				

B. Posouzení budoucích rizik nepříznivého vývoje:**exacerbace, remodelace s ireverzibilní obstrukcí, nežádoucí účinky léčby**

<p>Přímý průkaz reziduální aktivity nemoci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • detekce bronchiální hyperreaktivit (test s metacholinem); t.č. lze doporučit pouze pro specializovaná centra (NCTA) • detekce (eozinofilního) zánětu průduškové stěny (především eozinofilie sputa****) • detekce remodelace průduškové stěny 	<p>Rizika nepříznivého vývoje signalizují**:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nedostatečná kontrola nad astmatem včetně častých exacerbací v posledních 12 měsících** • více než 1 těžká exacerbace v posledních 12 měsících, vyžadující podání SKT • abúzus SABA (více než 1× 200dávkový kanistr/měsíc) • neadekvátní léčba IKS (žádná léčba IKS, nesprávná inhalační technika, nedostatečná adherence) • ošetření na JIP či ARO pro astma kdykoliv v minulosti; • nízké FEV₁ (zvláště pod 60 % NH či ONH) • expozice škodlivinám (zvláště cigaretovému kouři a v pracovním prostředí a alergenům u senzibilizovaných osob) • vysoké dávky kortikosteroidů – dlouhodobá (nad 6 měsíců) anebo častá (více než 2× ročně) systémová kortikoterapie, vysoké dávky IKS • dlouhodobé užívání inhibitorů cytochromu P450** • výskyt komorbidit: obezita, rinosinusitida (zvl. polypózní), potravinová alergie • výrazná eozinofilie v dýchacích cestách****, event. systémová eozinofilie • významné psychosociální problémy
--	---

* Možnost využití četných dotazníků, v ČR je dobře zavedený TKA (test kontroly astmatu).

** Každá exacerbace vyžaduje revizi udržovací léčby k posouzení, zda je adekvátní a řádně užívána.

*** Bez podání bronchodilatancia(!).

**** Na rozdíl od vyšetřování eozinofilie sputa event. vyšetřování FENO není k monitorování kontroly (efektu léčby) doporučováno; je však dobrým ukazatelem adherence k léčbě IKS, event. trvajícím expozicím alergenům.

+ V mnohém překryv se znaky tzv. "Obtížně léčitelného astmatu".

++ Např. inhibitory protonové pumpy.

endotypů (IL-5, IL-4 a IL-13) se ve svých efektech v různé míře prolínají [4, 17, 19].

Konečná indikace biologické léčby astmatu

Konečná indikace k biologické léčbě a rozhodnutí o jejím typu probíhá na specializovaných pracovištích sítě Národního centra pro těžké astma (NCTA, viz „<http://www.tezke-astma.cz>“) [18].

Většinou se jedná o několikaměsíční proces. Základní při něm je – po vyloučení výše uvedených příčin špatné kontroly – bližší stanovení fenotypu, resp. zánětlivého endotypu každého astmatika, dle kterého se odvíjí výběr konkrétního biologika, ev. při nedostatečném efektu jeho změna (switch léčby).

Jak již bylo uvedeno, do specializovaného centra by měli být odesláni ke zvážení biologické léčby

všichni nemocní, u nichž se ošetřujícímu lékaři při nejlepší snaze nedaří uvést jejich astma pod kontrolu vysokými dávkami IKS + LABA [17, 18].

V praxi se jedná nejčastěji o ty astmatiky, kteří navzdory uvedené léčbě mají časté (více než 2) těžké **exacerbace** za poslední rok, vyžadující podání systémových kortikosteroidů **nebo** je u nich zvažována (či dokonce již probíhá) dlouhodobá (≥ 6 měsíců) systémová kortikoterapie (SKT).

Vedle uvedených exacerbací, anebo dlouhodobé SKT je k vlastní indikaci biologické léčby nutno dále dokumentovat významnou eozinofilii a/nebo alergii [5, 15].

V tomto kontextu je vhodné uvést astmatologický „bonmot“: každé alergické astma je ze své patogenetické podstaty zároveň eozinofilní, ale ne každé eozinofilní astma je alergické (viz opět obr. 2).

V klinické astmatologii jsou dnes základními znaky (tzv. biomarkery) přítomnosti eozinofilního zánětu zvýšené hodnoty NO ve vydechaném vzduchu (FeNO) a eozinofilů v periferní krvi, alergického zánětu pak přítomnost specifických IgE protilátek, prokazovaných pomocí kožní prick testace a/nebo laboratorními metodami z periferní krve [17, 26, 27].

Snaha o racionální vyšetřování eozinofilie a alergie, vedoucí k základní fenotypizaci, by měla být dnes provedena u každého astmatika, nejen (až) u těžkých případů nemoci. V rámci iniciační diagnózy je třeba vyzdvihnout především neocenitelnou roli vyšetření FeNO před nasazením protizánětlivé léčby a dále provedení komplexního

alergologického vyšetření – ne pouze stanovení celkového IgE. Ošetřující pneumolog tak např. při zjištění izolované alergie na pyly břízy a příbuzné jarně kvetoucí stromy získá cennou informaci, vysvětlující pravidelnou ztrátu kontroly v jarním období atd.

Konkrétní indikační kritéria jednotlivých skupin biologik se v základních parametrech liší. V případě anti-IgE léčby je to průkaz **klinicky relevantní celoroční alergie**, v případě anti-IL-5 či anti-IL-5R je to průkaz **eozinofilie v periferní krvi**, v případě anti-IL4/13 lze očekávat kombinaci obou uvedených parametrů (tj. alergie i eozinofilie) [28].

Úskalí indikačních kritérií v klinické praxi

Zdrojem největších potíží je pro centrové lékaře dokladování některých podmínek tzv. úhradových kritérií, stanovených SÚKL (Státním ústavem pro kontrolu léčiv) [28]. Uvedená úhradová kritéria SÚKL jsou totiž pravidelně „tvrdší“ než indikační kritéria uvedená v SPC (= souhrnu údajů o přípravku).

Jedná se především o průkazné dokladování *exacerbací a *eozinofilie periferní krve ve zdravotnické dokumentaci pacienta a dále dokumentování ní ev. *dlouhodobé systémové kortikoterapie.

Exacerbace musí být dokumentovány ošetřením ve zdravotnickém zařízení, musí být „těžké“ (tj. s nutností minimálně 3denního podávání systémové kortikoterapie) a musí být minimálně 3 v posledních 12 měsících.

Tabulka 3: Klinické charakteristiky tří základních fenotypů astmatu (dle národního DP)

I. Eozinofilní, alergické	<p>Dominujícím znakem je přítomnost klinicky významné alergie.</p> <p>Eozinofilie* v průduškách rychle ustupuje po zavedení preventivní léčby.</p> <p>Začíná často již v dětství, bývají přítomna a často jej předcházejí jiná alergická onemocnění (tzv. atopický pochod).</p> <p>Nejzávažnější bývá senzibilizace na plísňe (viz SAFS, ABPA)**.</p>
II. Eozinofilní, nealergické	<p>Dominujícím znakem je přítomnost výrazné eozinofilie.</p> <p>Začíná ve středním věku, alergologické vyšetření je obvykle negativní; pokud je event. alergie zjištěna, nemá větší klinický význam.</p> <p>Nejzávažnější formy bývají při intoleranci NSAID a výskytu autoimunit***.</p>
III. Non-eozinofilní, nealergické	<p>Chybí přítomnost jak eozinofilie, tak klinicky významné alergie, jsou však přítomny BHR a typické příznaky astmatu.</p> <p>Začíná spíše v dospělosti, event. alergie nemá větší klinický význam.</p> <p>Závažnost bývá spojena s nadváhou, jinými komorbiditami a ženským pohlavím.</p>

Pro oba eozinofilní fenotypy astmatu (alergický i nealergický) je charakteristický type 2-high zánětlivý endotyp, pro non-eozinofilní astma pak type 2-low endotyp – viz obr. 2.

* Eozinofilie (v průduškové stěně) je rovněž přítomna, ale v řadě případů bývá obtížněji detekovatelná, zvláště po zavedení léčby IKS (→ při jasné diagnóze astmatu a klinicky relevantní alergii není průkaz eozinofilie pro určení tohoto fenotypu potřebný).

** SAFS (severe asthma with fungal sensitization), ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis)

*** Syndrom Churg-Straussové

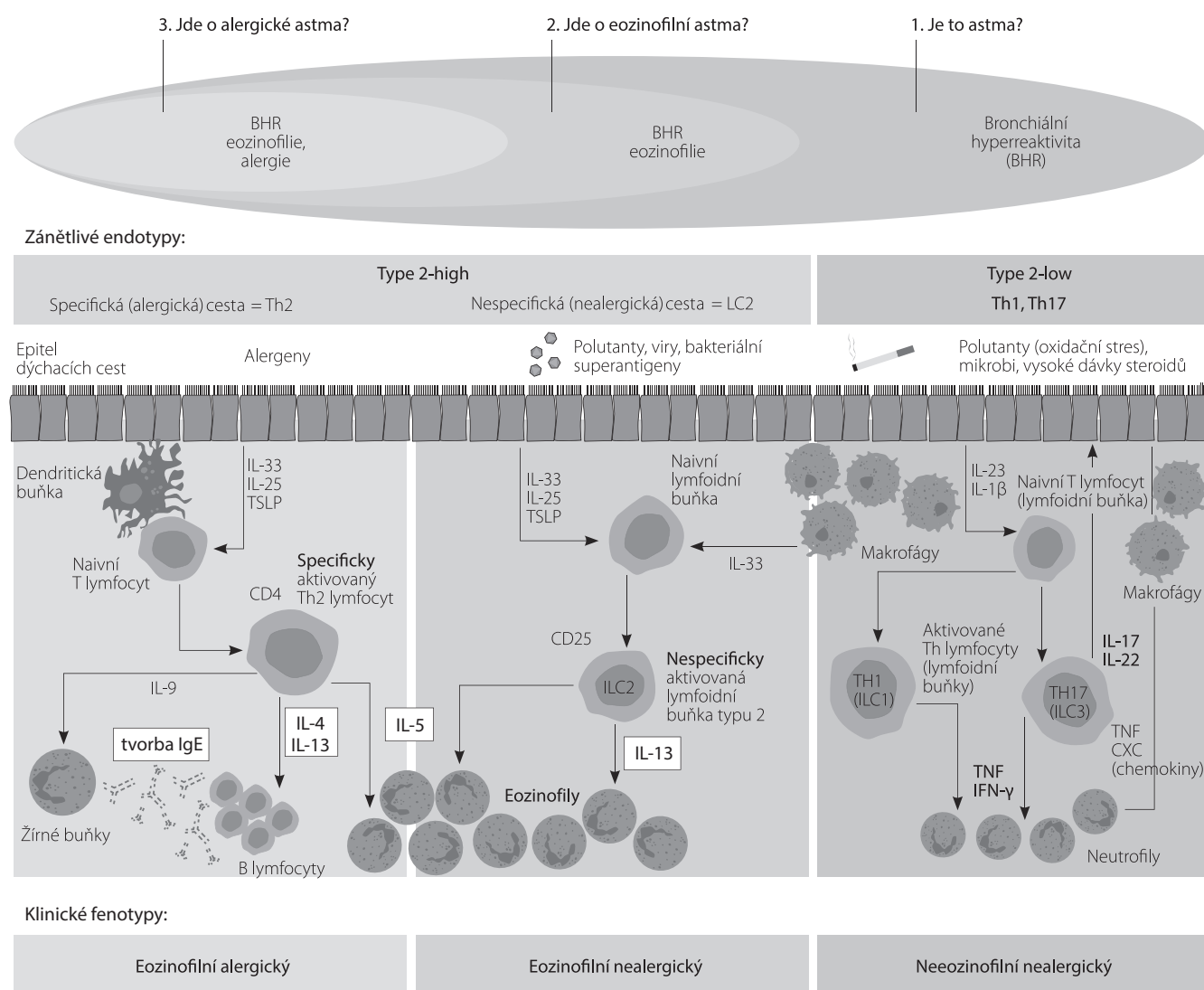
Nepostačuje pouhý údaj o „užití SKT“ v rámci např. doporučeného akčního plánu léčby nebo jednorázové podání infuze. Pacient musí být ošetřen v průběhu exacerbace, což si příslušné ZP mohou ověřit nejen dle vykázaných výkonů, ale i cílenou kontrolou zdravotnické dokumentace.

Eozinofilie v minimální výši absolutního počtu eozinofilů $\geq 300 \mu\text{L}$ krve musí být prokázána ales-

poň 1× v posledních 12 měsících, ev. u pacientů na dlouhodobé SKT v období 12 měsíců před jejím zavedením.

Zde je zdrojem problémů především skutečnost, že hodnoty eozinofilů v krvi jsou (podstatně více než hodnoty specifických IgE) velmi variabilní a bývají významně redukovány nejen systémovou, ale v případě vyšších dávek i inhalační kortikoterapií [29]. Proto je doporučováno vyšetřovat diferenciální

Obrázek 2: Soulad moderní etiopatogeneze s národní fenotypizací astmatu, základní cíle a možnosti biologické léčby



IgE je „klasickým“ cytokinem alergické reakce I. typu. Omalizumab (Xolair, Novartis, 2010).

IL-5 je rozhodujícím cytokinem aktivace, mobilizace, proliferace a přežívání eozinofilů. K eozinofilii vede jak alergická, tak (přímočařejší a silnější) nealergická cesta. Anti-IL-5 léky: mepolizumab (Nucala, GSK, 2015), reslizumab (Cinqaero, TEVA, 2016), benralizumab (Fasenra, AZ, 2017).

IL-4/IL13 navozuje jednak přesmyk B lymfocytů k tvorbě IgE, jednak potenciaci eo zánětu. Anti-IL-4/13 léky: dupilumab (Dupixent, Sanofi-Aventis, 2019 – u nás k léčbě AD).

Tabulka 4: Přehled biologik registrovaných v ČR k léčbě těžkého astmatu v polovině r. 2020

Léčivá látka	omalizumab	mepolizumab	reslizumab	benralizumab	dupilumab
léčivý přípravek	XOLAIR	NUCALA	CINQAERO	FASENRA	DUPIXENT
cíl	IgE	IL-5	IL-5	receptor IL-5	IL4 a IL13
indikace dle SPC*	těžké alergické astma	těžké eozinofilní astma	těžké eozinofilní astma	těžké eozinofilní astma	dle SPC zatím není, dle EMA alergické i eozinofilní
frekvence a způsob podávání	1x za 2–4 týdny s. c. možnost home-use	1x za 4 týdny s. c. možnost home-use	1x za 4 týdny i. v. infuze	první 3 dávky 1x za 4 týdny, dále již jen 1x za 8 týdnů s. c. možnost home-use	1x za 2 týdny s. c. možnost home-use

Legenda: * **Cave!** – viz blíže v textu a obr. 2 – každé alergické astma je ze své podstaty zároveň (v různé intenzitě) eozinofilní!!

rozpočet leukocytů opakovaně, nejlépe při exacerbacích, a to vždy dříve, než je eskalována léčba, především systémovými kortikosteroidy.

Dlouhodobou systémovou kortikoterapií je míněno užívání (!) systémových kortikosteroidů z indikace astmatu v souhrnu nejméně 6 měsíců v posledních 12 měsících. Vykřičník za slovem užívání je mementem – revizní lékaři dnes mají možnost sledování nejen vlastní preskripce, ale i vydání, resp. vyzvednutí léku v lékárně.

Největší problém představují pro centrové lékaře dlouhodobě (někdy až desetiletí!) kortikodependentní astmatici, u nichž nikdy nebyl nebo není k dohledání diferenciální rozpočet krevního obrazu. Současně je však třeba mít v patrnosti, že nejen systémová kortikoterapie, ale i dlouhodoběji podávané vysoké dávky IKS mohou původně významnou eozinofilii snižovat do normálních hodnot a „z eozinofilního astmatika se tak při povrchním posouzení stane astmatik non-eozinofilní“.

Je v zájmu pacientů, aby vyšetření diff. KO bylo u nich provedeno i v případech, že k exacerbaci dojde v situacích, kdy z různých důvodů nemůže být odběr krve proveden u ošetřujícího specialisty (vzdálenost, odpolední hodiny, víkendové dny, dovolená/cestování, akutní ošetření v nemocnicích, atp.). Pro tyto situace používáme v našem centru v lékařské zprávě následující formulaci, určenou nejen pro registrující praktické lékaře: **„Prosíme, aby jmenované(mu) byl v případě zhoršení astmatu proveden odběr krve na diferenciální rozpočet krevního obrazu, zvláště před ev. podáním či navýšením systémové kortikoterapie. Uvedené vyšetření je nezbytné k možnosti zavedení biologické léčby“.**

Oproti dokladování eozinofilie je dokladování alergie méně problematické. Systémová kortikoterapie je sice kontraindikací validního provedení kožních testů, nebrání však provedení laboratorního vyšetření specifických IgE, nebo tzv. molekulárních komponent [30].

SOUČASNÝ STAV A PRAXE BIOLOGICKÉ LÉČBY ASTMATU V ČR

Přehled aktuálního portofolia, indikace a názvosloví

V prvé polovině r. 2020 jsou v ČR k biologické léčbě astmatu registrovány (a mají stanoveny podmínky úhrady) následující monoklonální protilátky: anti IgE protilátka **omalizumab**, určená k léčbě alergických forem těžkého astmatu (a dále těžkých forem urtikárie) a dále MPp, cílené na IL-5, určené pro léčbu eozinofilních forem těžkého astmatu (alergické i nealergické geneze): **mepolizumab**, **reslizumab** a **benralizumab** – viz tabulka 4.

Aktuálně (polovina r. 2020) je v ČR léčeno výše uvedenými biologiky více než 500 těžkých astmaticů.

Registrován k léčbě astmatu je u nás dále **dupilumab**, indikovaný nejdříve k léčbě těžké atopické dermatitidy (a později rovněž těžkých forem chronické polypózní rinosinuitidy). Je cílen na IL-4 a IL-13, má proto potenci zasahovat jak alergické, tak nealergické signální dráhy, a proto je dle SPC, podobně jako MP cílené na IL-5, indikován pro oba eozinofilní fenotypy. U nás dosud nemá pro léčbu astmatu stanoveny podmínky úhrady; lze očekávat, že by mohly zahrnovat (jako alternativu k eozinofilii v periferní krvi) i zvýšené hodnoty FeNO (viz opět obr. 2), ev. i průkaz klinicky významné celoroční alergie.

Zajímavý a současně klinicky potenciálně významný je bližší pohled na strukturu a dále na genezi názvosloví monoklonálních protilátek [2,31].

MP užívané k biologické léčbě astmatu jsou si v obecných charakteristikách, vycházejících ze základní struktury molekul, podobné a jediné, co je z klinického pohledu zásadně odlišuje, je jejich specifická variabilní část,

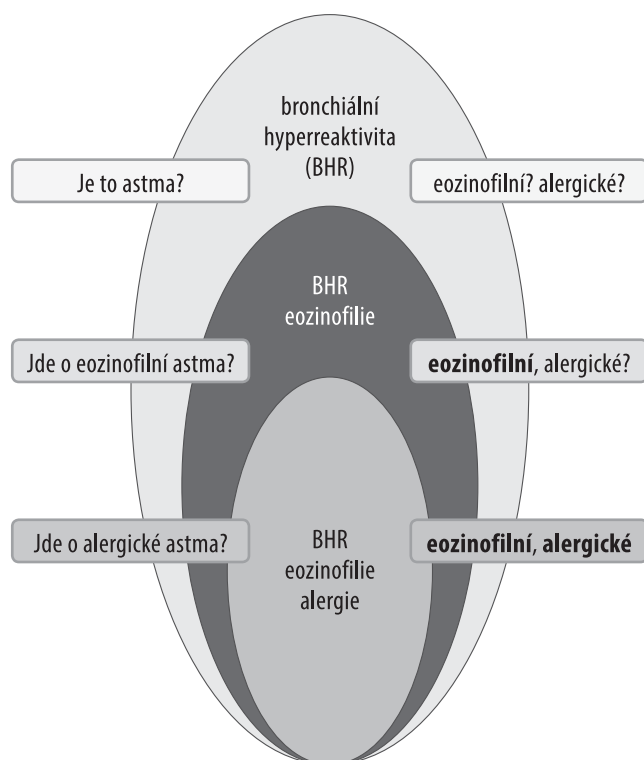
kerou cíleně zasahují do konkrétních imunopatologických dějů, a díky tomu mají rozdílné indikační zaměření (viz opět obr. 2).

V zásadě podobná základní struktura všech MP ovlivňuje jejich podobnou farmakokinetiku – tj. jejich osud v organismu – distribuci, metabolizaci a eliminaci, resp. biologický poločas atp. [31].

Nicméně v některých detailnějších charakteristikách obecné struktury nacházíme u jednotlivých MP odlišnosti, které mohou za určitých podmínek mít (byť k dnešku spíše jen teoreticky) klinicky významný potenciál, ovlivňující jejich efektivitu, dávkování a/nebo výskyt nežádoucích účinků. Tak např. většina aktuálních MP patří do IgG1 podtřídy, která je schopna aktivovat komplement – na rozdíl od IgG4 podtřídy (reslizumab). Vazba MP přímo na povrchový receptor pro IL-5 eozinofilů a mastocytů (benralizumab) je schopna navodit podstatně výraznější eozinopenii než vazba jiných MP (mepolizumab, reslizumab) na samotný IL-5. Glykosylace molekul MP může prodloužit většinou 3týdenní biologický poločas MP na dvojnásobek atd.

Jak již bylo uvedeno, MP jsou většinou získávány ze zvířecích, nejčastěji původem myších buněčných linií. Cizorodá zvířecí složka však významně zvyšovala výskyt imunitních (až anafylaktických) reakcí díky tvorbě tzv. HAMA (human anti-mouse antibodies). V současnosti jsou proto MP metodami genetického inženýrství tzv. humanizovány – tj. jsou z nich v různé míře odstraňovány původní části těžkých a ev. i lehkých řetězců, ne však ty, které tvoří specifické vazebné místo. Generický název každé MP končí na -mab (= monoclonal antibody)

Schéma 2: Schéma tříkrokové diagnózy astmatu



a skladba písmen před před touto koncovkou deklaruje míru „humanizace“. Největší část původní myši protilátky mají MP „chimérické“, v jejichž názvu se objevuje „-xi-“ (např. infliximab, vyvinutý k léčbě revmatoidní artritidy). K biologické léčbě astmatu se však chimérické MP nepoužívají. Většina MP určených k léčbě astmatu je vysoce humanizovaná a v názvu se objevuje „-zu-“, viz omalizumab, mepolizumab, reslizumab a benralizumab. V případě dupilumabu, kde je pouhé „-u-“, se jedná o čistě humánní MP (viz obr. 1) [2].

Díky výraznému stupni humanizace jsou imunitní reakce (nejčastěji tvorba tzv. ADA – antidrug antibody) u astmatologických biologik málo časté a zřejmě i (na rozdíl např. od ADA v revmatologii) málo klinicky významné [24,31–33].

Účinnost, efektivita a bezpečnost

Obrazně lze říci, že biologická léčba vrací na terapii rezistentní astma zpět do dobře léčitelné formy.

V klinické praxi vede především k výraznému snížení počtu a tíže exacerbací a náloze systémové kortikoterapie. Obojí je redukováno pravidelně, většinou o více než 50 % [5,15,34].

V déletrvajícím horizontu umožní často redukovat i dosavadní preventivní léčbu. Méně jednoznačný bývá příznivý vliv na funkce plic (hodnoty FEV₁), nicméně v řadě případů je přítomen [5,15]. Někdy je dominantní efekt pozorován v oblasti malých dýchacích cest, což vede ke zlepšení námahové důstnosti, spojené s dynamickou hyperinflací (typickou pro CHOPN).

S výše uvedenými efekty souvisí zlepšení kvality života, ke kterému někdy přispívá i příznivé ovlivnění komorbidit (nosní polypózy, atopického ekzému, projevu senné rýmy aj.) [36].

V detailech existují mezi jednotlivými astmatologickými biologiky (cílenými na IL-5) stran účinnosti rozdíly (např. již zmíněná významnější tkáňová eozinopenie a rychlejší nástup účinku u benralizumabu, možnost ad-justace dle váhy u reslizumabu) [5,24,37]. Dosud se však nejvíe klinicky zásadní. Jejich ev. zohlednění se děje na pracovištích NCTA při konkrétních indikacích, anebo při ev. změně léčby.

Pravidlem bývá, že čím větší je iniciální eozinofilie a/nebo množství SKT, tím větší efekt léčby lze očekávat. Za výše uvedenými strohými a neosobními údaji účinnosti léčby se skrývají někdy obdivuhodné konkrétní osudy. Např. jedna z našich sportovně založených pacientek, u které se ve středním věku provalilo rychle progredující astma v rámci Samterovy trias, nebyla schopna dojet 200 m dlouhou vzdálenost ze svého domova ke své praktické lékařce. Do půl roku po zavedení biologické léčby začala na lyžích a na kole opět stačit svému manželovi – bývalému trenérovi...

Cena biologické léčby astmatu se pohybuje většinou v rozmezí 2–5 desetitisíců u jednoho pacienta/měsíc a je plně hrazena ze zdravotního pojištění.

Nežádoucí efekty astmatologických biologik jsou – na rozdíl od biologik užívaných např. v revmatologii [38] – málo časté a blíží se svojí frekvencí i charakterem podávání placebo [5,15,28]. Je to dáno tím, že biologická léčba astmatu je zacílena poměrně „oligotropně“, tj. na relativně úzké spektrum patogenetických dějů. S ohledem na aktuální pandemii koronavirové infekce je vhodné rovněž zmínit, že dosavadní zjištění svědčí pro skutečnost, že biologická léčba astmatu nijak nezvyšuje riziko infekcí, resp. jejich závažného průběhu [39,40].

Teoretické obavy vyplývaly ze skutečnosti, že eozinofily hrají důležitou roli v četných fyziologických mechanismech, včetně obrany vůči nádorům a infekcím – nejen tradičně opakovaným parazitárním helmintózám, ale i vůči infekcím virovým. V uvedených souvislostech se však hromadí důkazy o tom, že existují různé subpopulace eozinofilů; zjednodušeně řečeno „dobrých“, tzv. homeostatických/regulačních (r-eos) a „patologických“, tzv. inflamatorních (i-eos). A právě inflamatorní eozinofily jsou – na úkor eozinofilů homeostatických – ve zvýšené míře přítomny u astmatiků. Normalizací subpopulací eozinofilů tak biologická léčba astmatu zřejmě přispívá i k restauraci antiinfekční imunity [39].

Praktické aspekty, rizika a úskalí biologické léčby astmatu

Vzhledem k tomu, že k biologické léčbě astmatu jsou užívány výhradně velké molekuly proteinů s pomalou eliminací (v průměru cca 21 dní), jsou všechny podávány parenterálně, nejčastěji s. c., v intervalu 4 týdnů (viz tab. 4).

Existují však výjimky. V případě dupilumabu a v některých situacích u omalizumabu (velká celková dávka) je frekvence podávání 2 týdny, naopak u benralizumabu po úvodních dávkách se zvyšuje na 8 týdnů.

Dávkování jednotlivých MP je odlišné, u některých je dávka fixní (mepo, benra, dupi), u jiných se odvíjí od hmotnosti pacienta (resli), ev. je spojeno s dalším kritériem (koncentrace celkového IgE u oma). Obecně se jednotlivé dávky pohybují v rozmezí desítek až stovek miligramů (nejmenší u benralizumabu – 30 mg, nejvyšší u omalizumabu, reslizumabu a dupilumabu – až 600 mg).

Trendem posledních let je **domácí podávání biologik, tzv. home use**, ve formě předplněných injekčních stříkaček nebo autoinjektorů/per [32,41].

Na rozdíl od starších forem MP, kdy se lyofilizovaný prášek rozpouštěl ve vodě pro injekce těsně před aplikací, obsahují předplněné formy již rozpuštěné léčivo. Tato skutečnost zvyšuje nároky na uchovávání a transport. Home-use biologika by se měla uchovávat v teplotním rozmezí 2–8 °C; nicméně po vyjmutí z chladu je lze v neporušeném balení ponechat při teplotách do 25–30 °C po dobu 7–14 dnů (mepo, dupi) a do té doby je použit [28]. U některých MP (oma) je v zájmu usnadnění transportu pacientem tolerováno ponechat léčivo mimo chladničku po dobu 4 hodin a poté je vrátit do chladu,

aniž by tím byla ovlivněna celková doba expirace. Tento úkon je však dle SPC povolen jen jednou. Většina výrobců dodává k transportu léčiv pro pacienty praktické chladicí tašky. V nich pak nemocní rovněž přivázejí použité stříkačky, čímž je zajištěna jak kontrola užívání, tak i likvidace zdravotnického odpadu. V případě aplikace biologik druhou osobou je preferováno podávání do oblasti ramene, v případě podání samotným pacientem pak do oblasti břicha nebo stehna.

Home-use zvyšuje komfort obou stran – pacientů i zdravotníků. Pacientům šetří čas i náklady na dopravu, zdravotníkům čas a energii [32]. Mimořádně aktuální v současné době je pak další pozitivum home-use, jímž je snížení rizika nozokomiálních infekcí.

V každém případě lze důrazně doporučit, aby před vlastním zavedením home-use strategie byla léčba v prvních třech měsících uskutečňována v indikujících centrech a aby zde pacienti byli v intervalu minimálně 6 měsíců pravidelně nadále kontrolováni.

Uvedené požadavky vycházejí z více okolností, z nichž některé jsou dle zkušeností našeho centra zásadní. Prvou je řádná edukace a kontrola správné techniky aplikace (včetně hygienických aspektů) před předáním léčby do domácí péče. Druhou je teoretická možnost vzniku protilátek vůči biologikům, s rizikem anafylaktických reakcí, přestože jejich výskyt je vzácný. Dostavují se s incidencí v rozmezí 1/10 000 až 1/1 000 a většinou se objeví (s ohledem na období tzv. senzibilizace) během prvních dvou měsíců (SPC mepolizumabu). Proto je doporučováno podání prvních tří dávek, resp. první tři měsíce ve zdravotnickém zařízení (SPC omalizumabu).

Home-use může být vnímán nejen jako „autopodávání“ samotným pacientem nebo příslušníky domácnosti. V širším slova smyslu se jedná i o podávání ve zdravotnickém zařízení blízkém bydlišti pacienta. V tomto ohledu lze očekávat předávání části této péče do rukou praktických lékařů nebo ambulantních „respiračních“ specialistů – pneumologů a alergologů, což lze v podmínkách ČR preferovat.

Pravidelné kontroly v pracovištích NCTA jsou nutné z hlediska nutnosti pravidelného vyhodnocování a dokladování efektu této finančně nákladné léčby. V této souvislosti je žádoucí dobrá kooperace/komunikace s výše uvedenými spouštějícími lékaři. Jedná se především o dokladování ev. exacerbací a dohled nad adherencí k ostatní antiastmatické preventivní léčbě. Někteří pacienti mají totiž tendenci k „samoredukci“ až vysazení protizánětlivé léčby, což pak v řadě souvislostí může komplikovat posouzení účinnosti zavedené biologické léčby.

Ne všichni nemocní jsou k home-use formám podávání vhodní; v tomto smyslu je namísto provést – obrazně řečeno – „osobnostně-sociologickou fenotypizaci“.

K home-use nejsou vhodní „cestovatelé“, pacienti se zhoršenou úrovní hygieny a apraktické osoby bez zájmu, dále pak nemocní s anxiózními či depresivními rysy. Diskutabilní je home-use u gravidních žen. Zásadní

kontraindikací home-use je výskyt anafylaxe jakékoliv geneze v anamnéze.

ZÁVĚR

„Těžké astma přestává být těžké“.

Potenciál standardní farmakoterapie je schopen uvést více než 95 % všech pacientů s astmatem pod plnou kontrolu. Pro zbývajících necelých 5 % astmatiků se od počátku nového tisíciletí každým rokem rozšiřují možnosti fenotypicky individualizované biologické léčby, cílené především na přítomnost eozinofilie a/nebo alergie.

Efektivní cestou k fenotypizaci a současně k predikci účinnosti biologické léčby je racionální vyšetřování biomarkerů, přičemž vyšetřování těch základních je v zásadě jednoduché, přesto v praxi opomíjené:

- přítomnost senzibilizace na možné inhalační aeroalergeny (kožní testace a/nebo vyšetření specifických IgE),
- eozinofilie periferní krve, doplněná o vyšetření FeNO, eventuálně ECP.

Vyšetření prvních ze jmenovaných biomarkerů by mělo být provedeno vždy v rámci úvodní diagnózy a dále všude tam, kde se astma z nejasných příčin zhoršuje. Vyšetření periferní eozinofilie by mělo být provedeno rovněž vždy v rámci úvodní diagnózy astmatu a dále opakovaně, zvláště u jeho těžkých forem, především při exacerbacích.

Nemocní, kteří ke své léčbě vyžadují dlouhodobé podávání vysokých dávek IKS, a zvláště pak ti, u nichž je zvažována nebo již probíhá dlouhodobá systémová kortikoterapie a/nebo prodělali více než 2 těžké exacerbace za poslední rok, by měli být odesláni do některého ze sítě specializovaných pracovišť (viz „<http://www.tezke-astma.cz>“).

Mnohým z těchto pacientů může přinést zásadní obrát v dosavadním nepříznivém průběhu jejich nemoci zavedení biologické léčby.

Indikační spektrum biologické léčby astmatu se neustále rozšiřuje a přibývají možnosti home-use aplikací.

LITERATURA

1. Tesař V. Dlouhodobým cílem je personalizovaná medicína. *Acta Med* 2020; 9(3):8–9.
2. Hořejší V, Bartůňková J, Brdička T, Špišek R. *Základy imunologie*. Triton, 6. aktualizované vydání, 2017; s. 297.
3. Vilček J, Láška a veda. Marenčin PT, spol. s r. o., Bratislava 2016; s. 270.
4. GINA (Global Initiative for Asthma). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020. (<http://www.ginasthma.org>) [cit. 2020]
5. Agache I, Akdis C, Akdis M, et al. *EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma*. *Allergy* 2020; doi: 10.1111/all.14425.
6. Teřl M. Diagnostický přístup k astmatu prizmatem eozinofilie a alergie. *Stud pneumol Phthiseol* 2009; 69(4):130–139.
7. Barnes J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(3):183–192.
8. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(1):44–50.
9. Akdis M. The pathogenesis of asthma. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI; 2013. p. 28–30.
10. Goum S et al. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(12):1664–1683.
11. Wenzel SE. Phenotypes and endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI 2013; pp 34–35.
12. Brusseele G, Bracke K. Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(Supplement 5): S322–S328.
13. Katial et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:S1–S14.
14. Teřl M et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017; 72:1279–1287.
15. Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55(1): 1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019.
16. Menzella F, Bertolini F, Biava M, Galeone C, Scelfo C, Caminati M. Severe refractory asthma: current treatment options and ongoing research. *Drugs Context* 2018; 7: 212561. doi: 10.7573/dic.212561. eCollection 2018.
17. Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu 2019 in: *Doporučené postupy v pneumologii*, 3. vydání, Maxdorf 2019, s. 58–120 a dále www.pneumologie.cz.
18. Sedlák V, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu, 2011. (<http://www.pneumologie.cz/guidelines/>)
19. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(2):343–373. Erratum in: *Eur Respir J* 2014; 43(4):1216.
20. Kašák V, Feketeová E. Vliv nesprávné inhalační techniky na úroveň kontroly nad astmatem. *Alergie* 2010; 12(4): 244–257.
21. Kašák V, Kašáková E. Inhalační systémy v léčbě nemoci s bronchiální obstrukcí. *Maxdorf Jessenius* 2017; s. 148.
22. Teřl M. Kdo je skutečně obtížně léčitelný astmatik. *Medical Tribune* 2009; 5(28):C4.
23. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11(5):403–413.
24. Krčmová I, Novosad J, Sedlák V. Biologická léčba u těžkého astmatu. *Postgraduální medicína* 2019; 21(4):354–364.
25. Teřl M, Pohunek P, Kuhn M, Bystron J. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma* 2020; 57(8):898–910. doi: 10.1080/02770903.2019.1619082.
26. Novosad J, Krčmová I. Biomarkery v léčbě bronchiálního astmatu. *Postgraduální medicína* 2019; 21(4): 344–353.
27. Novosad J, et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatol Alergol* 2020; 37(2):240–249. doi: 10.5114/ada.2020.9484.
28. SÚKL [www. stránky: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php) (SPC a úhradová kritéria jednotlivých biologik, VI/2020).
29. Lommatzsch M, et al. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74:417–418.
30. Panzner P, et al. Cross-sectional study on sensitization to mite and cockroach allergen components in allergy patients in the Central European region. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:19. doi: 10.1186/s13601-018-0207-x.

31. Hartinger J, Vaněček V, Teřl M. Klinicko-farmakologické aspekty biologické a cílené léčby. *Farmakoterapeutická revue* 2019; 4(6):745–751.
32. Shaker M, Briggs A, Dbouk A, Dutille E, Oppenheimer J, Greenhawt MJ. Estimation of Health and Economic Benefits of Clinic Versus Home Administration of Omalizumab and Mepolizumab. *Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2):565–572. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.037.
33. Ortega H, et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice March 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.042>.
34. Kirchnerová O, Valena T, Novosad J, Teřl M. Real-world effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled severe allergic asthma from the Czech Republic. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 36(1):34–43. doi: 10.5114/ada.2018.76606.
35. Farah CS, et al. Mepolizumab improves small airway function in severe eosinophilic asthma. *Respiratory Medicine* 2019; 148:49–53.
36. Hutyrova B, Bystron J, Chlumsky J, et al. Effect of omalizumab treatment on allergic comorbidities in patients with severe allergic asthma – real life experience from Czech Anti-IgE Registry. *Eur Respir J* 2017; 50. (suppl 61) PA3541. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3541.
37. Mukherje M. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1):38–46.
38. Vašáková M. Odvrácená tvář biologik z pohledu pneumologa. *Farmakoterapeutická revue* 2019; 8(6):752–755.
39. Mesnil C, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016; 126(9):3279–3295. doi: 10.1172/JCI85664. Epub 2016 Aug 22;
40. Jesenak M, Schwartz J. Lung eosinophils-A novel „virus sink“ that is defective in asthma? *Allergy* 2019; 74: 1832–1834.
41. Bel EH, et al. Usability of mepolizumab single-use prefilled syringe for patient self-administration *J Asthma* 2019; 57(7):755–764. Apr 24:1–10. doi: 10.1080/02770903.2019.1604745.

Došlo: 14. 8. 2020

Adresa:

Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph. D.
Klinika Pneumologie, FN a LF UK v Plzni
pracoviště Národního centra pro těžké astma
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
Česká republika
e-mail: terl@fnplzen.cz

Analýza dispenzární skupiny pacientů s CHOPN v praxi ambulantního pneumologa – zásadní výstupy ze sledovaného období 10 let

A. Tauchman

Plicní ambulance, Český Krumlov

SUMMARY

Analysis of dispensary group of patients with COPD in practice of outpatient pneumologist – basic outcomes from the monitored period of 10 years

The aim of this work was a retrospective analysis and detailed evaluation of a dispensary group of patients with COPD, in the 10-year period 2008–2018. Among others, it comments on the age at the time of detection/diagnosis of the disease, a change in the inhalation therapy composition and the ventilation functions development (using the FEV₁ value) in relation to continued smoking. The late detection of the disease and the adverse effect of continued smoking on the development of lung functions have been demonstrated, despite the fact that modern and complex treatment methods are used.

Keywords: COPD, age of the disease detection, smoking, lung function development

SOUHRN

Cílem této práce byla retrospektivní analýza a detailní zhodnocení dispenzární skupiny pacientů s CHOPN, a to v 10letém období 2008–2018. Práce mimo jiné komentuje věk v době záchytu této nemoci, vývoj složení inhalační léčby a vývoj ventilačních funkcí (při použití hodnoty FEV₁) ve vztahu k pokračujícímu kuřáctví. Byl prokázán pozdní záchyt nemoci a nepříznivý vliv pokračujícího kuřáctví na vývoj plicních funkcí, bez ohledu na skutečnost, že jsou používány moderní a komplexní léčebné metody.

Klíčová slova: CHOPN, věk záchytu nemoci, kouření, vývoj plicních funkcí

ÚVOD

Motivací k sepsání této práce bylo zpětné ohlednutí se za 10letou činnost Plicní ambulance v Českém Krumlově v letech 2008–2018 a snaha detailněji analyzovat a zhodnotit druhou nejčastěji se vyskytující dispenzární skupinu (po bronchiálním astmatu). Autor si klade několik otázek a podrobnou analýzou souboru se snaží nalézat na ně odpovědi.

Mezi nejzásadnější otázky patří:

- Daří se nám zachytávat pacienty s CHOPN včas?
- Je třeba něco změnit na spolupráci s odesílajícími lékaři?
- Jak dalece (ne)jsme úspěšní v protikuřácké intervenci?

- Má na dlouhodobý průběh nemoci větší dopad složení a intenzita léčby, nebo důsledné dodržování režimových/preventivních opatření?

Autor studie ponechává na každém čtenáři, zdali jej předkládaná práce přiměje podívat se blíže i na svůj vlastní soubor.

MATERIÁL A METODIKA

Jedná se o retrospektivní, neinterventní průřezovou studii. Zpracováno bylo celkem 420 karet/záznamů pacientů. Byla vyvinuta maximální snaha o zařazení pacientů s „čistou“ CHOPN (bližší vysvětlení v komentáři grafu 1). Naopak do hodnocení nebyli zahrnuti pacienti s překryvným syndro-

mem (ACOS – těchto pacientů je v naší ambulanci 10,5 %) a ti, kteří neměli alespoň 8 let validních a jednoznačných dat (spirometrie, přehled léčby, apod.). Výsledný počet je 325 hodnocených pacientů, což představuje již dostatečně reprezentativní vzorek.

VÝSLEDKY A DISKUZE

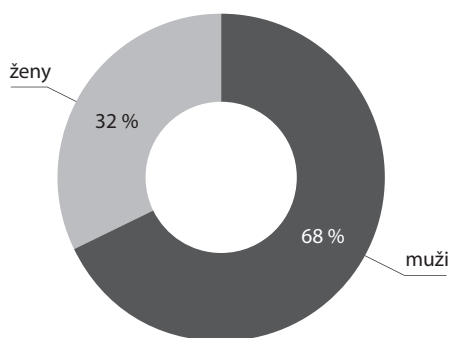
a) Zastoupení mužů a žen v hodnoceném souboru

Pacienti s ACOS nebyli zahrnuti do souboru, zejména z důvodu možného zkreslení věku při zachytu nemoci a zastoupení inhalačních kortikosteroidů (IKS) v léčbě. Převaha mužů v našem souboru (68 %) je výraznější oproti celostátním (57 %) i jihočeským údajům (58 %) z r. 2017 [1]. Jedním z faktorů, který vysvětluje větší podíl mužů s dg. CHOPN než žen, je v posledních 8 letech se nemění převaha mužů-kuřáků nad ženami-kuřačkami v ČR (z r. 2018 muži 34,7 %, ženy 22,7 %) [2] – graf 1.

b) Věk v době diagnózy CHOPN

Průměrný věk pacienta při zachytu, resp. stanovení diagnózy CHOPN i hodnota mediánu se prakticky neliší a představuje 63 let. Uvážíme-li, že anamnéza udávaných potíží (každodenní produktivní kašel a progresivní námahová dušnost) se u pacientů v našem souboru obvykle pohybuje v rozpětí 6–12 let, dá se zobecnit, že pacienti v českokrumlovském okrese přicházejí k pneumolo-

Graf 1: Zastoupení mužů a žen v hodnoceném souboru, N = 325



Tabulka 1: Věk v době diagnózy CHOPN (muži + ženy dohromady)

Průměr	62,8 roku
Medián	63 let
Rozptyl	42–86 let

govi o cca 8–10 let později, než by bylo žádoucí! Nemnohá literární data, hodnotící dobu trvání příznaků před stanovením diagnózy CHOPN, udávají 1–24 měsíců, tj. výrazně méně oproti našemu souboru [3] (tabulka 1).

c) Kategorie nemoci při prvozáchytu CHOPN

Převaha pacientů zachycených v kategorii 2/B není překvapením [4], ale představuje pouze necelou polovinu všech hodnocených subjektů. Naopak značně alarmující je skutečnost, že více jak třetina mužů i žen se dostává k diagnóze CHOPN až ve stadiu těžké ventilační poruchy (kategorie 3/B, 3/D), a to i přes dobrou a přímou dostupnost specialisty-pneumologa v systému zdravotní péče v ČR. Stejně tak pozoruhodný je zcela sporadický zachyt nemoci ve stadiu velmi lehké ventilační poruchy (s nízkou či žádnou symptomatologií), ačkoliv dle literárních dat by těchto pacientů mělo být podobné množství jako ve stadiu 2/B [4]. V celkovém počtu jich je méně než pacientů s prvozáchytom diagnózy v kategorii 4/D. Z uvedeného lze nepřímo vyvodit, že až nepřiměřeně často nejsou pacienti z nemocnice či od svých praktických lékařů odesíláni ke spirometrickému vyšetření, a to ani po opakovaných exacerbacích, včetně těch, které vyžadující hospitalizaci pro dušnost. Literární data naznačují, že až 24 % praktických lékařů nemá dostatečné povědomí o doporučených postupech diagnostiky a léčby CHOPN [7]. Nápravu by bylo možné najít ve zlepšení edukace praktických lékařů o problematice CHOPN, stejně jako v jejich aktivním zapojení do screeningových programů lokální či celostátní úrovně. Recentní studie, hodnotící vývoj plicních funkcí u kuřáků, ukazují, že k jejich nejrychlejšímu poklesu dochází právě v časných stádiích nemoci a postupem závažnosti nemoci se každoroční pokles zpomaluje [14]. Byl tak vrácen dřívější názor, že pokles plicních funkcí je v čase progresivní [11] (graf 2).

d) Zastoupení pacientů věku < 55 let při stanovení diagnózy CHOPN

I s přihlédnutím k výše uvedenému je smutným faktem, že jen necelá pětina mužů a pouhá čtvrtina žen v našem souboru je diagnostikována ve věku pod 55 let, tedy ještě v době jejich aktivního profesního a společenského uplatnění, kdy lze s patřičnou razancí do prognózy jejich stonání ještě zasáhnout. Dle názoru autora by tato skupina pacientů měla být v optimálním případě zastoupena v 30–40 % (graf 3).

e) Kategorie tíže nemoci při zachytu CHOPN (ve skupině < 55 let věku)

Obecně by se dalo očekávat, že u mladších pacientů bude vyšší zastoupení časnějších stadií choroby. Bohužel tomu tak není – vidíme, že i v kategorii pacientů pod 55 let je nemoc při prvozáchytu vysoce symptomatická a pokročilá (viz např. kategorie 3/D u žen) – graf 4.

f) Kuřácký návyk při záchytu diagnózy CHOPN

Zhruba třetina mužů zanechala svého kouření ještě předtím, než byla dg. CHOPN stanovena. U žen je to pouhá pětina. Zároveň již dříve bylo uvedeno, že funkční stadium nemoci se mezi muži a ženami v době dg. příliš neliší, naopak např. vysoce symptomatické těžké postižení v kategorii 3/D je u žen častější. Vysvětlení je možné najít v tom, že oproti mužům bývají ženy více pohlceny jinými problémy a své příznaky tak mohou snadněji bagatelizovat. Současně pro ženy i muže platí, že často přisuzují své klinické potíže jiným důvodům (např. „mám už svůj věk“, „kašel i zadýchávání se je u kuřáků přece normální“, u žen narůstající obezita po menopauze apod.) – graf 5.

g) Zanechání kouření po stanovení diagnózy CHOPN + naši intervenci

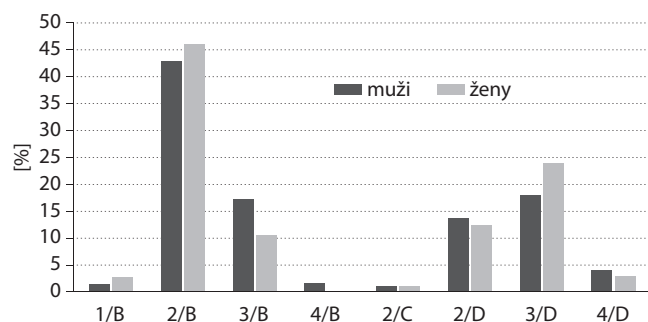
Po stanovení diagnózy CHOPN je pacient/ka obeznámen/a s její hlavní příčinou a celkovou prognózou. Následně je provedena opakovaná protikuřácká intervence. Dle vlastního vyjádření udává 15 % mužů a 25 % žen zanechání kouření. Bohužel jen u zlomku pacientů máme toto tvrzení verifikováno

vyšetřením kotininu v moči, neboť toto provádíme prakticky jen před odesláním k O₂-testu při zvažování indikace dlouhodobé domácí oxygenoterapie. Při mnohaletých zkušenostech s upřímností pacientů v anamnestických údajích týkajících se abúzu návykových látek lze odhadovat, že reálné číslo bude jistě pod polovinou těchto hodnot, tj. reálně kolem 7 % mužů a 12 % žen. I tak pokládám naši intervenční snahu za poměrně úspěšnou (graf 6).

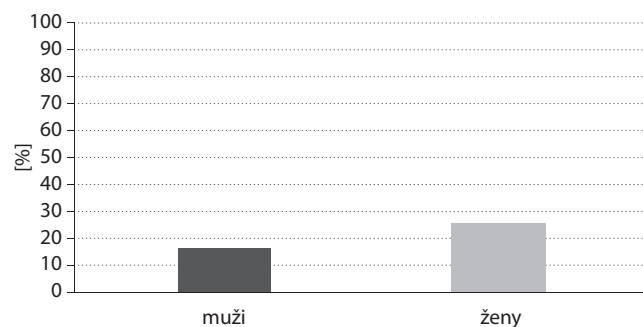
h) Složení inhalační léčby

V léčbě CHOPN došlo v posledních 5 letech k výrazné modernizaci a rozšíření léčebných možností. V tomto grafu stojí za pozornost významný nárůst léčby LABA/LAMA (zejména ve fixních kombinacích), dále pak dramatický pokles zastoupení IKS v léčbě CHOPN v posledních 5 letech, ať již ve 2-kombinaci LABA/IKS, tak v 3-kombinaci LABA/LAMA/IKS. Dříve platilo, že pacienti s nejpokročilejší nemocí byli téměř paušálně léčeni kombinací LABA/IKS + LAMA [16], v dnešní době můžeme i nejtěžší pacienty úspěšně léčit 2-kombinací LABA/LAMA, vč. některých „častých exacerbátorů“ (viz graf 8) [8,9] – graf 7.

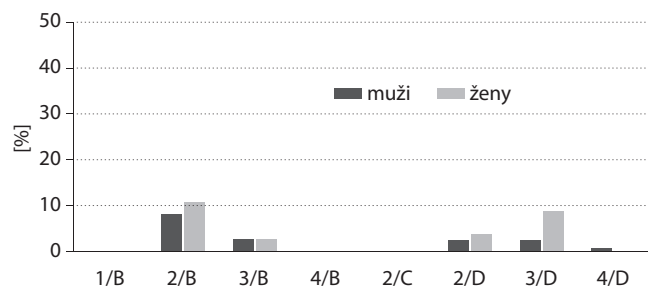
Graf 2: Kategorie pokročilosti nemoci při záchytu CHOPN



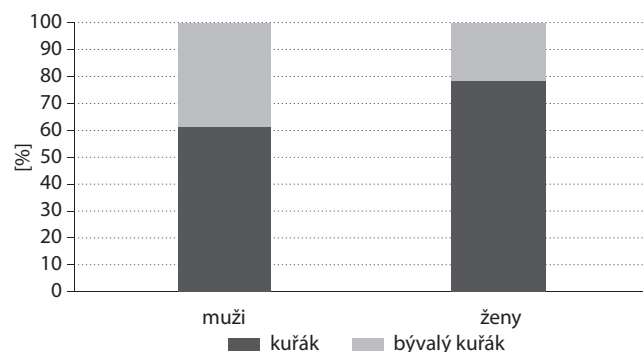
Graf 3: Zastoupení pacientů věku < 55 let při stanovení diagnózy CHOPN



Graf 4: Kategorie tíže nemoci při záchytu CHOPN (ve skupině věk < 55 let)



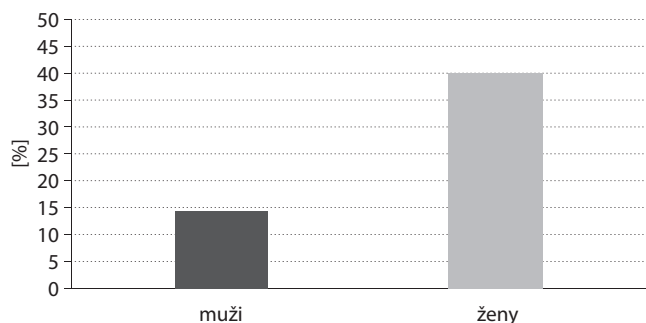
Graf 5: Kuřácký návyk při záchytu diagnózy CHOPN



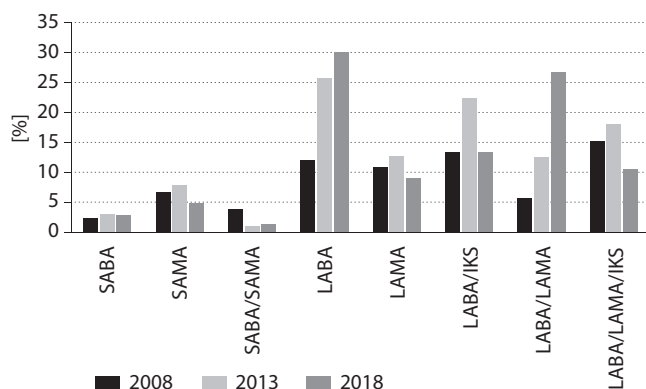
ch) Léčba obsahující IKS u „exacerbátorů“

V našem souboru se vyskytuje 26,7 % „častých exacerbátorů“ (jde o průměrnou hodnotu spočítanou ve sledovaných letech 2008, 2013 a 2018). Zároveň v letech 2008 i 2013 platilo, že téměř každý

Graf 6: Zanechání kouření po stanovení diagnózy CHOPN + naší intervenci

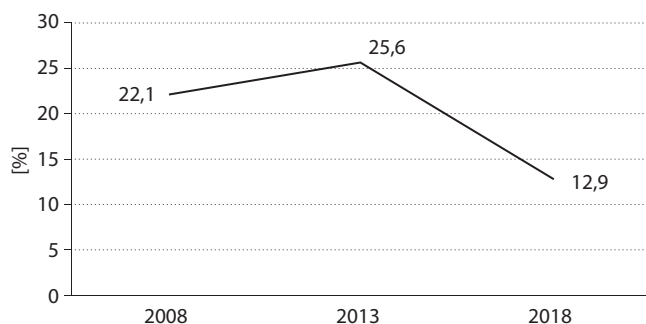


Graf 7: Složení inhalační léčby



SABA = krátkodobě působící beta2-mimetikum
 SAMA = krátkodobě působící anticholinergikum
 LABA = dlouhodobě působící beta2-mimetikum
 LAMA = dlouhodobě působící anticholinergikum
 IKS = inhalační kortikosteroid

Graf 8: Léčba obsahující IKS u „exacerbátorů“



„exacerbátor“ měl léčbu obsahující IKS, v r. 2018 se procento takto léčených pacientů snížilo na polovinu, tj. 12,9 %. Jde pravděpodobně o důsledek vícero vlivů, mj. cílenější fenotypizace, dostupnosti širšího medikamentózního portfolia a narůstající snahy o „personalizaci“ léčby každého jednotlivého pacienta, v souladu s doporučenými postupy diagnostiky a léčby CHOPN [8,9]. Platí také, že ne pro každého „exacerbátora“ je podání IKS nejvhodnější léčebnou metodou [6] a např. cílené řešení plicní neutrofilie u pacientů s plicní infekcí, kouřením či vysokým oxidativním stresem může být ještě efektivnější [5] (graf 8).

i) Aerosolová versus prášková forma inhalační léčby

V léčbě pacientů s CHOPN jde také o dosažení maximální možné depozice léčiva v distálních dýchacích cestách, ve snaze o minimalizaci efektu „air trappingu“ se všemi jeho důsledky (vč. dynamické plicní hyperinflace). V průběhu 10letého sledovaného období pozorujeme v naší ambulanci nárůst podílu aerosolové léčby oproti práškovým formám, v r. 2018 již aerosoly mírně převažují nad DPI (graf 9).

Výhody, které osobně spatřuji v aerosolové léčbě pro pacienty s CHOPN (zejména při podání přes inhalační nástavec), jsou následující:

- Zvýšení depozice léčiva v oblasti distálních dýchacích cest.
- Možnost zachování stejného inhalačního systému i v případě exacerbace.
- Redukce nežádoucích vedlejších účinků (faryngitida, suchost v ústech, soor).
- Adekvátní léčba i při poklesu inspirační síly u starších pacientů.

j) Věkové rozložení pacientů v roce 2018

Z grafu 10 vyplývá, že maximum pacientů s CHOPN máme ve věkové kategorii 66–75 let, což je pro mnoho pacientů již příliš pozdě na to, aby měli motivaci přestat kouřit. Opět se vracíme k již zmíněnému faktu, že při prvozáchytu CHOPN ztrácíme cca 8–10 let, vrchol grafu by bylo potřeba posunout alespoň na skupinu 61–65 let. Významnou skupinu (více jak 20 % všech) tvoří pacienti nad 76 let, u kterých rychle klesají kognitivní funkce, inspirační síla i jemná motorika rukou. Vidíme tak další důvod, proč je u mnohých pacientů potřeba přecházet (ev. primárně volit) na aerosolovou léčbu, často nuceně přes inhalační nástavec.

k) Použití inhalačního nástavce při pravidelné léčbě

Graf 11 ukazuje souvislost s výše uvedeným, tj. např. ve skupině nejstarších pacientů je technicky správně provedená inhalační léčba umožněná právě díky nástavci. Aktuálně používá inhalační nástavec při své pravidelné léčbě pětina všech pacientů s CHOPN. Velkou výhodou léčby přes inhalační nástavec spatřuji také v tom, že někteří starší a méně

aktivní pacienti rádi inhalují své léky častěji během dne – vysvětlení stále trvajícího zastoupení léčby SAMA či SABA/SAMA – viz graf 7, bez nutnosti vynakládat zvýšené dechové úsilí, či zadržovat inspirium jako při jednorázových inhalačních systémech.

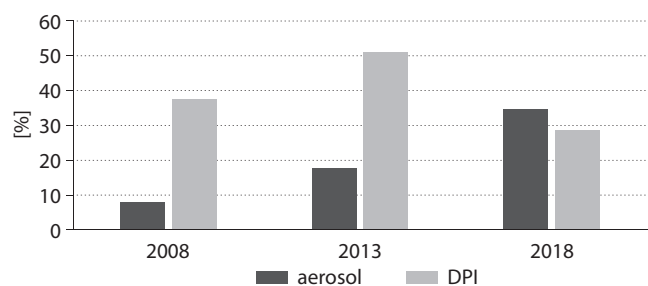
1) Vztah vývoje plicních funkcí a kouření

Graf 12 lze považovat za jeden z nejdůležitějších v celém sdělení a záměrně je jeho komentáři věnován větší prostor. Autor si je vědom, že izolovaný parametr FEV_1 zdaleka nevyjadřuje vše o kvalitě

života pacientů s CHOPN a tíže ventilační poruchy ne vždy koresponduje s tolerancí fyzické aktivity. Každodenní klinická praxe i literární údaje dokládají, že mnozí pacienti s CHOPN mají až překvapivě dobré hodnoty FEV_1 , ale díky dominujícímu postižení malých dýchacích cest („small-airway disease“) bývají vzhledem k dynamické plicní hyperinflaci značně limitováni ve svých fyzických aktivitách a mívají také častější sklon k akutním exacerbacím [15,17]. Nicméně parametr FEV_1 je stále nejpoužívanějším ukazatelem stavu a vývoje plicních funkcí u pacientů s CHOPN a může sloužit i k odhadu prognózy nemoci [10,12,13]. Všechny tři křivky zahrnují pacienty léčené všemi modalitami, od monoterapie až po 3-kombinaci, ve snaze o dodržování principu léčby „šité na míru“ každému pacientovi. Z tvaru křivek nepřímo vyplývá, jak zásadním způsobem kouření ovlivňuje prognózu nemoci. Bývalí kuřáci a ti, kteří zanechali kouření po stanovení diagnózy CHOPN, dosahují poklesu plicních funkcí za 8–10 let o „pouhých“ 16,8 %, resp. 25 %, a lze u nich vhodně zvolenou léčbou dosáhnout dlouhodobé stabilizace plicních funkcí. Naopak pokračující kuřáci jsou na tom dramaticky jinak – plicní funkce bez ohledu na složení a intenzitu inhalační léčby nezadržitelně klesají, dlouhodobého „funkčního plateau“ není dosaženo a v době 10 let od diagnózy klesne jejich FEV_1 o 39 %, což v některých případech již znamená stav neslučitelný se životem.

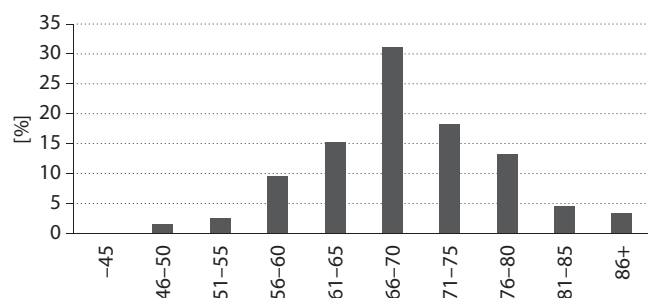
Z tohoto pohledu lze s trochou nadsázky tvrdit, že nejúčinnější „ultradlouhodobé“ bronchodilatans je právě včasné zanechání kouření!

Graf 9: Aerosolová vs. prášková forma inhalační léčby

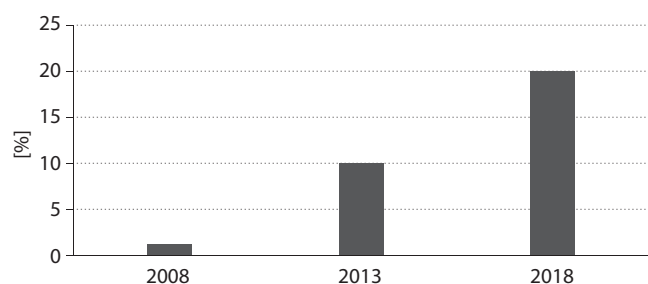


DPI = léčiva ve formě suchého prášku („dry powder inhalers“)

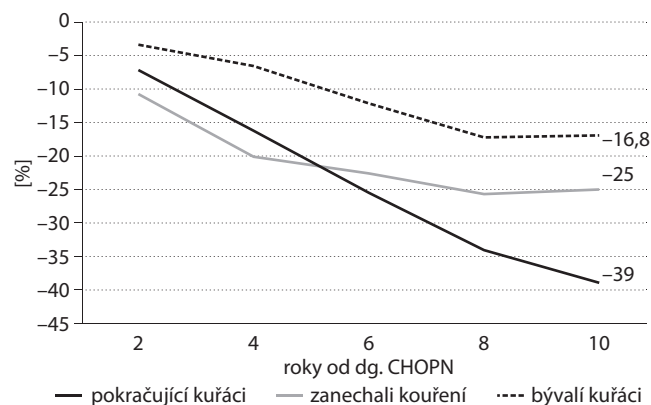
Graf 10: Věkové rozložení pacientů v r. 2018



Graf 11: Použití inhalačního nástavce (spaceru) při pravidelné léčbě



Graf 12: Vztah vývoje plicních funkcí (parametr FEV_1) a kouření



- Bývalí kuřáci = zanechali svého kouření ještě před stanovením dg. CHOPN.
- Zanechali kouření = pacienti, co přestali kouřit po obeznámení s riziky CHOPN a po naší protikuřácké intervenci (obvykle do 1–3 let od stanovení dg.).
- Pokračující kuřáci = pacienti, kteří nereflektují na opakované protikuřácké intervence.

ZÁVĚR

Zhodnocení 10letého období souboru pacientů dispenzarizovaných s diagnózou CHOPN v česko-krumlovské plicní ambulanci přineslo několik hlavních zjištění, přičemž u některých z nich lze navrhnout možnou cestu k řešení:

- Přes veškerý bouřlivý rozvoj moderní inhalační léčby v posledních několika letech, zůstává dle názoru autora kuřácký návyk nadále stěžejním faktorem ve vztahu k vývoji plicních funkcí, resp. prognózy nemoci. Z grafického znázornění vývoje plicních funkcí u pokračujících kuřáků během 10 let lze nepřímou usuzovat, že případnou eskalaci farmakologické léčby je prognóza nemoci prakticky neovlivnitelná.
- Pacienti s CHOPN se k řádnému pneumologickému vyšetření dostávají zhruba o 8–10 let později, než by bylo potřeba, což bezprostředně souvisí s úrovní spolupráce s odesílajícími lékaři, zejména praktickými. V tomto ohledu vítám a podporuji aktuálně běžící projekt „Časného zachytu CHOPN“, do kterého jsou praktičtí lékaři aktivně zapojeni.
- Závěrem si dovoluji navrhnout, aby se zástupci naší odborné společnosti zasadili o povinné provádění spirometrie v rámci preventivní prohlídky u praktického lékaře, a to u rizikové skupiny kuřáků (i dosud asymptomatických), věkové kategorie 45+, v 2letých intervalech. Pacienti s patologickým spirometrickým nálezem by pak byli komplexně pneumologicky dovyšetřeni (a případně dispenzarizováni), naopak ti s normální spirometrií by nadále zůstávali v péči svých praktických lékařů.

LITERATURA

1. Zdravotnická ročenka ČR 2018, <http://reporting.uzis.cz/cr>
2. Csémy L, Dvořáková Z, Fialová A et al. Užívání tabáku a alkoholu v ČR 2018, SZÚ 2019, s. 7.
3. Kornmann O, Beeh KM, Beier J et al. Newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Clinical features and distribution of the novel stages of the Global Initiative for Obstructive Lung Disease. *Respiration* 2003; 70(1): 67–75.
4. Criner RN, Labaki WW, Regan EA et al. For the COPD Gene Investigators. Mortality and exacerbations by Global Ini-

tiative for Chronic Obstructive Lung Disease Groups ABCD: 2011 versus 2017 in the COPD Gene® Cohort. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6(1):64–73.

5. Brusselle G, Bracke K. Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and COPD. *Annals ATS* 2014; Vol. 11, Suppl. 5:S322–8.
6. Wedzicha JA, Banerji D et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23):2222–2234.
7. Salinas GD, Williamson JC, Kalhan R, Thomashow B, Scheckermann JL, Walsh J, et al. Barriers to adherence to chronic obstructive pulmonary disease guidelines by primary care physicians. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6:171–179.
8. Koblížek V et al. CHOPN. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci. Praha: Maxdorf; 2013.
9. Mirza S et al. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>
10. Wise RA. The Value of Forced Expiratory Volume in 1 Second Decline in the Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *Am J Med* 2006; 119(10 Suppl 1):4–11.
11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645–1648.
12. Vestbo J, Lange P. Natural history of COPD: Focusing on change in FEV₁. *Respirology* 2016; 21:34–43.
13. 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.
14. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:95–99.
15. Kurashima K et al. Airway dimensions and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Respirology* 2012; 17(1):79–86.
16. Kašák V. Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci. In: Kašák V, Koblížek V. Naléhavé stavy v pneumologii. Praha: Maxdorf Jessenius 2008, 2009; s. 254.
17. Chlumský J, Štěrbová L, Smolíková L et al. Vztah ventilacních plicních parametrů, tolerance fyzické zátěže a kvality života u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí [Relation between pulmonary ventilation parameters, exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive lung disease]. *Vnitř Lek* 2002; 48(4):320–324.

Došlo: 27. 4. 2020

Adresa:

MUDr. Aleš Tauchman
Plicní ambulance Český Krumlov
T. G. Masaryka 205
381 01 Český Krumlov
Česká republika
e-mail: ales.tauchman@seznam.cz

Vliv snížené fyzické aktivity na dlouhodobé přežívání a mortalitu pacientů s pokročilou CHOPN

M. Plutinský¹, K. Brat¹, M. Svoboda², J. Zatloukal³, E. Voláková³,
P. Popelková⁴, B. Novotná⁵, P. Voglová⁶, Z. Liptáková⁷, O. Sobotík⁸,
A. Vlachová⁸, M. Škrobáčková², V. Koblížek⁹

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN, Brno;

²Institut biostatistiky a analýz, s. r. o., Brno;

³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc; ⁴Plicní oddělení, FN Ostrava;

⁵Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, FN Bulovka, Praha;

⁶Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav; ⁷Plicní oddělení, Nemocnice České Budějovice;

⁸Plicní klinika, FN Motol, Praha; ⁹Plicní klinika, FN Hradec Králové

SUMMARY

Effect of reduced physical activity on long-term survival and mortality of patients with advanced COPD

Introduction: COPD is a serious heterogeneous disease associated with morbidity and mortality increasing over the last decades. Physical activity can be considered a well-documented predictor of mortality in COPD patients. The aim of the study was to assess the impact of decreased physical activity on long-term survival and mortality in patients with severe COPD.

Methods: The Czech Multicentre Research Database of COPD (CMRD), which is a prospective, observational and multicentre study focussing on the collection and analysis of data on real mortality and morbidity in an unselected population of COPD patients with post-bronchodilator FEV₁ ≤ 60 % of predicted. Five hundred and ninety-eight patients underwent the analysis at 4-year follow-up. ROC and Kaplan-Meier curves were used to determine the ideal cut-off value of the walking distance and estimation of long-term survival and the risk of death.

Results: 6MWT was performed in 598 patients (N = 598), mean walking distance was 331.3 metres (SD 131.7). Group I, 9 % of patients with walking distance of < 150 metres (N = 57); group II, 24.1 % of patients with walking distance of 150–299 metres (N = 144); and group III, 66.4 % of patients with walking distance of > 300 metres (N = 397). Overall 4-year mortality was 25.4 % (N = 152). In the group I, mortality was 50.9 % (N = 29; 0.362; CI 0.198–0.525), in the group II 31.9 % (N = 46; 0.572; CI 0.461–0.683) and in the group III 19.4 % (N = 77; 0.726; CI 0.668–0.785), p < 0.001. Statistically significant cut-off value of the walking distance was 325 metres (AUC 0.667; p < 0.001). At the cut-off value < 325 metres, the 4-year mortality was 37.2 % (N = 93; 0.494; CI 0.407–0.581) and in the group of ≥ 325 metres 17.0 % (N = 59; 0.763; CI 0.704–0.823), p < 0.001.

Conclusion: The results of our work are in agreement with the results of other studies. The risk of death is increasing with reduced physical capacity. We conclude that 6MWT is a good predictor of mortality in patients with COPD.

Keywords: COPD, mortality, 6MWT

SOUHRN

Úvod: CHOPN je závažné heterogenní onemocnění, u kterého je v posledních dekadách pozorována rostoucí prevalence a mortalita. Jedním z možných a dobře popsanych prediktorů mortality je fyzická aktivita. Cílem naší práce bylo zjistit vliv snížené fyzické aktivity na dlouhodobé přežívání a mortalitu pacientů s pokročilou CHOPN pomocí měření šestiminutovým testem chůzí (6MWT).

Materiál a metody: Analýze byla podrobena data 598 pacientů z České multicentrické výzkumné databáze CHOPN (čtyřletá analýza). Jednalo se o neselektovanou skupinu nemocných s CHOPN, s postbronchodilatační hodnotou usilovně vydechnutého objemu za 1 sekundu (post-BDT FEV₁) ≤ 60 % normy. Fyzická aktivita byla měřena pomocí 6MWT. Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle ušlé vzdálenosti při 6MWT: skupina I. < 150 metrů, skupina II. 150–299 metrů, III. ≥ 300 metrů. K určení ideální prahové (dále cut-off) vzdálenosti a ke stanovení odhadu dlouhodobého přežití a mortality byly použity Receiver Operating Characteristic (ROC) analýzy a Kaplan-Meierovy křivky přežití.

Výsledky: 6MWT byl proveden celkem u 598 pacientů (N = 598), průměrná ušlá vzdálenost byla 331,3 metru (směrodatná odchylka – SD 131,7). Ve skupině I. bylo 57 pacientů (9,5 %), v skupině II. bylo 144 pacientů (24,1 %) a ve skupině III. 397 nemocných (66,4 %). Celková čtyřletá mortalita činila 25,4 % (N = 152). Ve skupině I. byla

mortalita 50,9 % (N = 29; 0,362; CI 0,198–0,525), ve skupině II. 31,9 % (N = 46; 0,572; CI 0,461–0,683) a ve skupině III. 19,4 % (N = 77; 0,726; CI 0,668–0,785), $p < 0,001$. Ideální cut-off hodnota, stanovená pomocí ROC analýzy, byla v našem souboru 325 metrů (AUC 0,667; $p < 0,001$). Při použití této cut-off hodnoty byla čtyřletá mortalita ve skupině pacientů se 6MWT < 325 metrů, 93 pacientů – 37,2 % a ve druhé skupině se 6MWT \geq 325 metrů byla 59 pacientů – 17,0 %. Odhad čtyřletého přežívání byl statisticky signifikantně snížený ve skupině pacientů se 6MWT < 325 metrů (0,494; CI 0,407–0,581 versus 0,763; CI 0,704–0,823), $p < 0,001$.

Závěr: Výsledky naší práce jsou v konsenzu s výsledky jiných studií. S klesající ušlou vzdáleností významně stoupá riziko mortality. 6MWT je dobrým prediktorem mortality u pacientů s CHOPN.

Klíčová slova: CHOPN, mortalita, 6MWT

ÚVOD

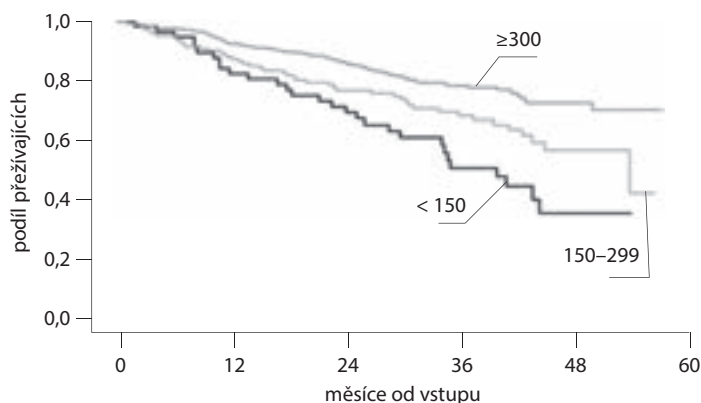
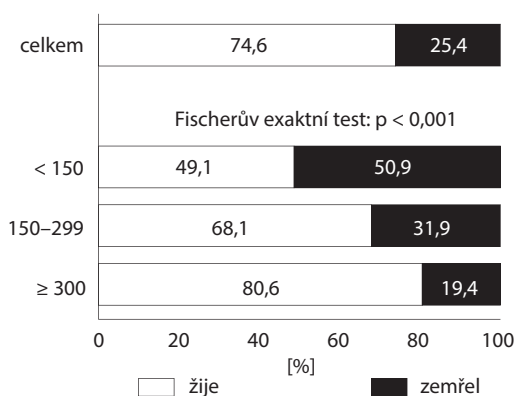
CHOPN je závažné heterogenní, preventabilní onemocnění, které je v posledních dekádách spojeno s rostoucí prevalencí a mortalitou. CHOPN je v současné době 4. nejčastější příčinou úmrtí a očekává se posun na 3. místo do roku 2020 [1,2]. Dle Global Burden of Disease Study zemřelo na CHOPN v roce 2015 3,2 milionu lidí, což představuje nárůst o 11,6 % oproti roku 1990 [3]. Jedná se o výsledek zvýšené prevalence kouření, znečištění zevního prostředí a stárnutí populace v řadě zemí.

Existuje více možností, jak předpovídat dlouhodobé přežití a riziko mortality u pacientů s CHOPN.

Spirometrie je tradiční a jednoduchou metodou ke zjištění přítomnosti CHOPN a stupně tíže onemocnění. Zvýšené riziko mortality bylo popsáno u pacientů s malnutricí [4,5] a vyšším počtem exacerbací [6,7]. Jedním z možných a dobře popsáných prediktorů mortality je také snížená fyzická aktivita [8,9].

6MWT je jednoduchý a levný test k vyšetření fyzické aktivity u pacientů s kardiorespiračními nemocemi, využívající submaximální zátěže [10]. Ve srovnání s bicyklovou spiroergometrií, 6MWT v řadě situací běžného života lépe koreluje s horší kvalitou života a poskytuje dobrý obraz běžné fyzické aktivity pacientů s CHOPN [11,12]. Je součástí plicních rehabilitačních programů [13], v lékových

Obrázek 1: Dlouhodobé přežití dle ušlé vzdálenosti při 6MWT (v metrech)



Metry	N	N úmrtí	12 měsíců	24 měsíců	36 měsíců	48 měsíců	Log Rank (P)
< 150	N = 57	29 (50,9 %)	0,825 (0,726–0,923)	0,695 (0,574–0,816)	0,513 (0,371–0,655)	0,362 (0,198–0,525)	< 0,001
150–299	N = 144	46 (31,9 %)	0,873 (0,818–0,928)	0,469 (0,697–0,841)	0,685 (0,600–0,769)	0,572 (0,461–0,683)	
\geq 300	N = 397	77 (19,4 %)	0,925 (0,899–0,952)	0,861 (0,824–0,897)	0,784 (0,737–0,831)	0,726 (0,688–0,785)	

Kaplan-Meierovy křivky byly použity ke stanovení odhadu pravděpodobnosti dlouhodobého přežití a mortality. Pravděpodobnost přežití byla v daných časových bodech (12, 24, 36 a 48 měsíců) doplněna o 95% interval spolehlivosti. Rozdíl mezi jednotlivými skupinami je testován pomocí Log-Rank testu. Rozdíly kategoriálních charakteristik mezi skupinami pacientů byly testovány použitím Fisherova exaktního testu.

Tabulka 1: Základní charakteristika pacientů (N = 598)

Pohlaví	Žena Muž	158 (26,4 %) 440 (73,6 %)		
Věk při vstupním vyšetření		N = 598; 66,2 (9,0); 66,8 (50,9–80,1)		
Váha (kg)		80,9 (20,2); 80,0 (50,0–117,0)		
BMI		27,5 (6,2); 27,0 (18,4–38,0)		
mMRC	0 1 2 3 4	28 (4,7 %) 97 (16,2 %) 244 (40,8 %) 130 (21,7 %) 99 (16,6 %)		
CAT		N = 594; 15,6 (7,6); 15,0 (4,0–29,0)		
Predikční indexy	BODE ADO CPS	N = 598; 4,2 (2,1); 4,0 (1,0–8,0) N = 590; 4,7 (1,5); 5,0 (3,0–7,0) N = 497; 6,7 (2,3); 7,0 (3,0–11,0)		
Plicní funkce	FEV ₁ (% NH) FVC (% NH) FEV ₁ /FVC FEV ₁ /VCMax TLCO (% NH) TLC (% NH) RV (% NH) RV/TLC (%) IC/TLC (%)	N = 598; 44,9 (11,7); 46,0 (25,2–60,0) N = 598; 68,0 (17,9); 67,3 (38,9–100,7) N = 598; 0,53 (0,12); 0,54 (0,33–0,73) N = 598; 0,49 (0,13); 0,49 (0,30–0,68) N = 442; 52,8 (22,3); 51,0 (22,0–97,0) N = 477; 109,9 (25,7); 109,0 (68,0–156,0) N = 480; 185,0 (60,0); 183,0 (103,0–287,5) N = 438; 66,0 (20,8); 63,7 (44,0–94,0) N = 338; 35,5 (21,5); 30,0 (16,8–77,2)		
6MWT	6MWD (m) < 150 150–299 ≥ 300	N = 598; 331,3 (131,7); 351,5 (110,0–530,0) 57 (9,5 %) 144 (24,1 %) 397 (66,4 %)		
	6MWD (% NH) < 25 25–49 50–74 ≥ 75	N = 598; 61,9 (24,4); 63,9 (22,2–98,0) 42 (7,0 %) 141 (23,6 %) 217 (36,3 %) 198 (33,1 %)		
Krokoměry		N = 147; 4 286,5 (2 892,6); 3 899,0 (649,0–9 562,0)		
GOLD	1 2 3 4	0 (0,0 %) 204 (37,0 %) 272 (49,4 %) 75 (13,6 %)		
	GOLD11	A B C D	25 (4,4 %) 112 (19,6 %) 29 (5,1 %) 404 (70,9 %)	
		GOLD17	A B C D	46 (7,7 %) 310 (51,8 %) 11 (1,8 %) 231 (38,6 %)
			České fenotypy	Bronchitický Emfyzematický BCOS ACOS Exacerbační Kachexie

Data jsou popsána pomocí validního N (N %), průměru (SD) a mediánu (5–95. percentil). Kategoriální charakteristiky jsou popsány absolutní (relativní) četností. Relativní četnosti jsou kalkulovány z vyplněných dat. Kg = kilogram; mMRC dotazník = modified Medical Research Council škála dušnosti; CAT test = the COPD Assessment Test; CPS = the COPD Prognostic Score; FEV₁ = usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; FVC = usilovná vitální kapacita; VCmax = maximální vitální kapacita; TLco = difúzní kapacita pro oxid uhelnatý; TLC = celková plicní kapacita; RV = reziduální objem; IC = inspirační kapacita; NH = náležitá hodnota; 6MWT = 6minutový test chůzí; 6MWD = vzdálenost ušlá při 6MWT; GOLD = Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc

klinických studiích je důležitým výstupním end-pointem [9,14], je důležitým prediktorem mortality [9,12,15–17]. Řada studií ukazuje, že celková ušlou vzdálenost < 350 metrů při 6MWT signifikantně zvyšuje riziko úmrtí [9,12,16,17] a doporučuje se používat jako cut-off vzdálenost při zařazování pacientů do klinických studií [9]. 6MWT je též důležitou komponentou nejčastěji používaného prognostického BODE indexu (anglický akronym pro: index tělesné hmotnosti, obstrukce, dušnost a vzdálenost ušlá během 6MWT) [18].

METODY

Design studie

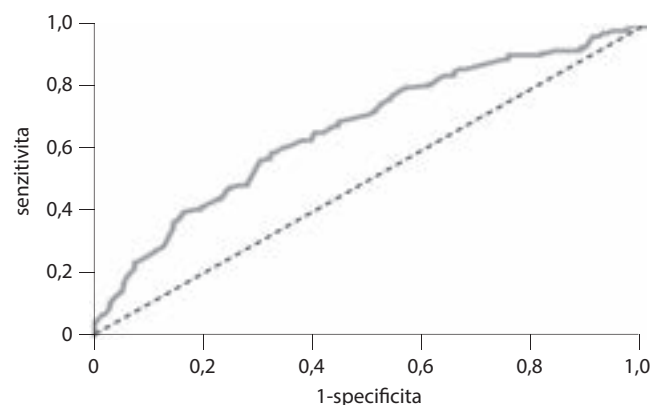
Primárním cílem naší práce bylo zjistit vliv snížené fyzické aktivity na dlouhodobé přežívání a mortalitu pacientů s pokročilou CHOPN pomocí měření 6minutového testu chůze (6MWT). Sekundárním cílem bylo vyhodnotit denní pohybovou aktivitu pacientů s CHOPN za pomoci krokoměru. Analyzována byla čtyřletá data z České multicentrické výzkumné databáze CHOPN (CMVD), což je neintervenciální observační prospektivní studie, zaměřená na sběr a analýzu dat o reálném stavu mortality a morbidit v neselektované skupině nemocných s CHOPN, s postbronchodilatační hodnotou usilovně vydechnutého objemu za 1 sekundu (post-BDT FEV₁) ≤ 60 % normy. Na studii participuje 14 center v České republice. Studie je registrována Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) pod číslem 1301100001 a na Clinicaltrials.gov pod identifikačním číslem (NCT01923051) [19]. Spirometrie byla provedena dle společných doporučení ATS (American Thoracic Society)/ERS

(European Respiratory Society). Stupeň obstrukce byl určen na základě postbronchodilatační hodnoty FEV₁, usilovné vitální kapacity (FVC) a maximální vitální kapacity (VC_{max}). Výsledky byly vyjádřeny jako procenta náležitých hodnot pro dospělé osoby [20]. Jako standard pro provedení 6MWT byly použity doporučené postupy dle ATS [10]. Pro výpočet referenčních hodnot při použití chodby o délce 20 metrů byla použita následující rovnice: 6MWT (metry) = 868 – (2,99 × věk – 74,7) pro muže, 6MWT (m) = 868 – (2,99 × věk – 74,7) pro ženy [21]. Pro výpočet referenčních hodnot při použití chodby o délce 30 metrů byla použita rovnice: 6MWT (m) = (7,57 × výška pacienta v cm – 5,02 × věk – 1,76 × váha pacienta v kg – 309) pro muže. Pokud bylo pohlaví ženské, pak 6MWT (m) = (2,11 × výška pacientky v cm – 5,78 × věk – 2,29 × váha pacientky v kg + 667) [22]. Index tělesné hmotnosti (z anglického Body Mass Index, BMI) byl kalkulován jako poměr hmotnosti v kilogramech (kg) a výšky v m². Ke sledování denní pohybové aktivity ve formě kroků byly použity krokoměry Yamax Digi-walker CW 600.

Studijní populace

Do CMVD bylo celkově zařazeno 784 pacientů. Zařazeni byli pacienti starší 18 let po podepsání informovaného souhlasu. Podmínkou byla jistá diagnóza CHOPN, klinicky stabilní, bez exacerbace alespoň 8 týdnů před zařazením a post-BDT FEV₁ ≤ 60 % normy. Preferovali jsme pacienty s adresou bydliště v blízkosti participujících výzkumných center. Vyřazujícím kritériem byl nespolupracující pacient, dále terminální fáze CHOPN nebo maligní onemocnění s předpokládanou dobou délky přežití < 3 měsíce, signifikantně snížená fyzická aktivita (aktivita „židle – postel“) nebo imobilita. Dalšími

Obrázek 2: Určení vhodné cut-off hodnoty ušlé vzdálenosti (v metrech) pro predikci úmrtí pomocí 6MWT, použitím ROC analýzy



AUC (95% CI)	0,667 (0,617–0,717)
P-hodnota	< 0,001
Cut-off *	< 325 metrů
Senzitivita	0,612
Specifivita	0,648

* Zvolená cut-off hodnota odpovídá největšímu součtu senzitivity a specifivity. AUC = Area under curve, plocha pod křivkou; CI = confidence interval, interval spolehlivosti.

kritérii vyřazení byla diagnóza astmatu, cystické fibrózy nebo bronchiektázií bez definitivní diagnózy CHOPN [19]. Analyzována byla data celkem 598 pacientů, kteří podstoupili 6MWT.

Statistická analýza

Deskriptivní statistika byla použita na popis základních charakteristik pacientů. Spojité charakteristiky jsou popsány pomocí známého N, průměru (směrodatné odchylky \pm SD) a mediánu (5–95. percentilu). Absolutní a relativní četnosti byly použity pro popis kategoriálních charakteristik. Statisticky signifikantní rozdíly kategoriálních charakteristik mezi skupinami pacientů byly testovány použitím Fisherova exaktního testu. Rozdíly mezi skupinami pacientů dle ušlé vzdálenosti při 6MWT a denní aktivitou měřenou pomocí krokoměru byly testovány pomocí Kruskalova-Wallisova a Mannova-Whitneyova testu.

Relativní četnosti byly kalkulovány vždy z vyplněných dat. ROC (Receiver Operating Characteristic) analýza a její plocha pod křivkou (Area Under Curve – AUC) byly použity ke stanovení nejvhodnější ušlé cut-off hodnoty pro predikci úmrtí pomocí 6MWT. Cut-off hodnota byla zvolena tak, aby bylo dosaženo co nejvyššího součtu specifity a senzitivity. Ke stanovení odhadu pravděpodobnosti dlouhodobého přežití a mortality byly použity Kaplan-Meierovy křivky. Pravděpodobnost přežití byla v daných časových bodech (12, 24, 36 a 48 měsíců) doplněna o 95 % interval spolehlivosti (95 %

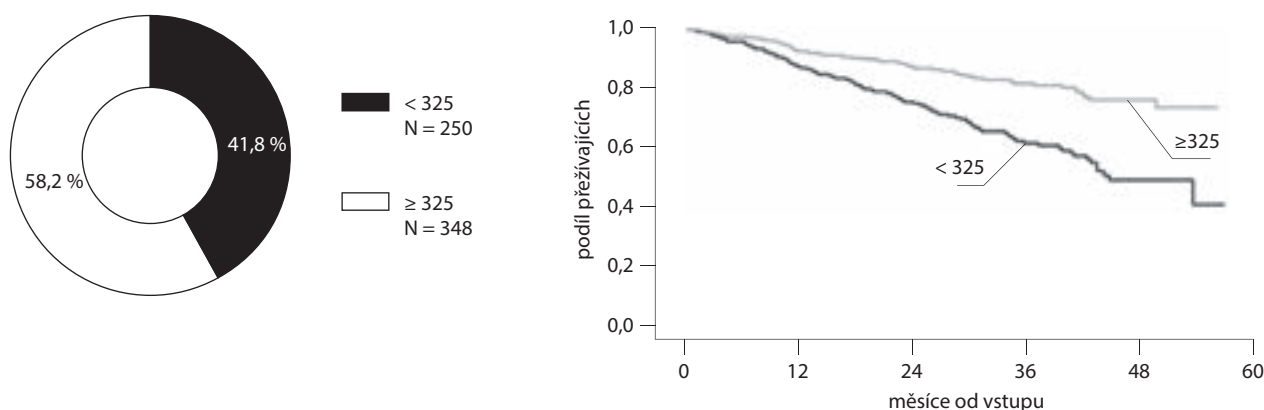
confidence interval – CI) a rozdíl mezi jednotlivými skupinami je testován pomocí Log-Rank testu.

VÝSLEDKY

Z celkového počtu 784 pacientů zařazených do CMVD bylo nakonec analyzováno celkem 598 pacientů (73,6 % mužů, 26,4 % žen) se známou hodnotou 6MWT. Data 186 pacientů (23,3 %) nebyly dále analyzovány z důvodu neznámé hodnoty 6MWT. Důvody neprovedení 6MWT nebyly sledovány, jelikož se jednalo o nepovinnou a volitelnou část CMVD dle zvážení jednotlivých center. Průměrný věk při vstupním vyšetření byl 66,2 roku a průměrný BMI 27,5. Převládali pacienti 2. a 3. klinického stadia dle GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Globální iniciativa pro CHOPN) [23] (37,0 %; resp. 49,4 % normy), kategorie B a D (19,6 %; resp. 70,9 % normy) při použití GOLD klasifikace z roku 2011 [24], o průměrné hodnotě FEV₁ 44,9 % normy (SD 11,7). Zajímavostí je významná redistribuce pacientů v jednotlivých kategoriích při použití aktuálně platné GOLD klasifikace z roku 2017 [1], a to ze skupiny D do skupiny B (38,6 %; resp. 51,8 % normy). Základní demografická data a další charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Průměrná ušlá vzdálenost při šestiminutovém testu chůzí (6MWD) činila 331,3 metru (61,9 % náležitých hodnot). Následně byli pacienti rozděleni

Obrázek 3: Dlouhodobé přežití pacientů dle 6MWT při použití cut-off vzdálenosti 325 metrů (dle ROC analýzy)



Metry	N	N úmrtí	12 měsíců	24 měsíců	36 měsíců	48 měsíců	Log Rank (P)
< 325	N = 250	93 (37,2 %)	0,871 (0,829–0,912)	0,752 (0,696–0,807)	0,618 (0,550–0,686)	0,494 (0,407–0,581)	< 0,001
≥ 325	N = 348	59 (17,0 %)	0,927 (0,899–0,954)	0,873 (0,836–0,910)	0,818 (0,771–0,866)	0,736 (0,704–0,823)	

Kaplan-Meierovy křivky byly použity ke stanovení odhadu pravděpodobnosti dlouhodobého přežití a mortality. Pravděpodobnost přežití byla v daných časových bodech (12, 24, 36 a 48 měsíců) doplněna o 95 % interval spolehlivosti. Rozdíl mezi jednotlivými skupinami je testován pomocí Log-Rank testu.

podle ušlé vzdálenosti do tří skupin. Ve skupině I. bylo 9,5 % pacientů (N = 57), kteří ušli < 150 metrů. Ve skupině II. bylo 24,1 % pacientů (N = 144), kteří ušli 150–299 metrů, a ve skupině III. bylo 66,4 % pacientů (N = 397), kteří ušli > 300 metrů. Celková 4letá mortalita v naší kohortě činila 25,4 % (N = 152). Ve skupině I. byla mortalita 50,9 % (N = 29; 0,362; CI 0,198–0,525), ve skupině II. 31,9 % (N = 46; 0,572; CI 0,461–0,683) a ve skupině III. 19,4 % (N = 77; 0,726; CI 0,668–0,785). Pravděpodobnost dlouhodobého přežití dle Kaplan-Meierových křivek s narůstajícím časem (12, 24, 36, 48 měsíců) nejvíce klesala ve skupině I. Dlouhodobé přežívání v těchto časových bodech bylo 82,5 %; 69,5 %; 51,3 % resp. 36,2 %. Pacienti této skupiny jsou tedy nejvíce ohroženi rizikem úmrtí (p < 0,001), viz obrázek 1.

Ideální cut-off hodnota vzdáleností ušlé během 6MWT, stanovená pomocí ROC analýzy, byla v naší kohortě 325 metrů (AUC 0,667; p < 0,001). Při použití této cut-off hodnoty ukazují Kaplan-Meierovy křivky přežití signifikantně vyšší riziko úmrtí ve skupině pacientů, kteří ušli < 325 metrů (p < 0,001). Čtyřletá mortalita byla v této skupině 37,2 % (N = 93) a 48 měsíční dlouhodobé přežívání signifikantně nižší (0,494; CI 0,407–0,581) než ve skupině pacientů, kteří ušli ≥ 325 metrů (p < 0,001). V této skupině byla čtyřletá mortalita 17,0 % (N = 59) a 48měsíční dlouhodobé přežívání vyšší (0,763; CI 0,704–0,823), viz obrázek 2, obrázek 3. Ve skupině pacientů, kteří ušli < 325 metrů, bylo dlouhodobé přežívání ve srovnání s druhou skupinou ve všech časových bodech (12, 24, 36, 48 měsíců) výrazně nižší (87,1 %; 75,2 %; 61,8 % a 49,4 % versus 92,5 %; 86,1 %; 78,4 % a 72,6 %).

Z celkového počtu 598 pacientů s ušlým 6MWT byla v podskupině 147 pacientů současně měřena denní aktivita pomocí krokoměru. Průměrná denní aktivita měřená pomocí krokoměru byla v této podskupině 4 286,5 kroků. Při zachování rozdělení pacientů do skupin dle 6MWD (skupina I. < 150 metrů, skupina II. 150–299 metrů, III. ≥ 300 metrů)

byla pozorována statisticky významná redukce pohybové aktivity dle denního počtu kroků. Průměrný počet kroků byl ve skupině III. 4 749,4; ve skupině II. 3 168,9 a ve skupině I. 2 766,8 (p = 0,003). I při rozdělení pacientů dle stanovené cut-off vzdálenosti 325 metrů byl pozorován významný rozdíl v pohybové aktivitě dle denního počtu kroků. Ve skupině pacientů, kteří ušli < 325 metrů, byl průměrný počet kroků 3 126,8 na rozdíl od skupiny pacientů, kteří ušli ≥ 325 metrů (4 940,4 kroky; p < 0,001), viz tabulka 2.

Tabulka 3 uvádí srovnání jednotlivých testů a prahových hodnot s nejlepší senzitivitou a specifitou pro predikci čtyřleté mortality pomocí analýzy ROC křivky a plochy pod křivkou (AUC). Prognostické skóre CPS (anglicky COPD Prognostic Score), BODE index a 6MWD vykazují u naší kohorty nejlepší prediktivní schopnosti.

DISKUZE

Fyzická aktivita je jedním z nejdůležitějších prognostických markerů. Deklinace plicních funkcí u pacientů s CHOPN je doprovázena postupně se snižující se fyzickou aktivitou. Výsledky naší prospektivní studie ukazují, že dlouhodobé přežívání u pacientů s pokročilou CHOPN významně klesá s iniciálně kratší ušlou vzdáleností při 6MWT. Rizikem jsou signifikantně ohroženi zejména pacienti, u nichž byla iniciální 6MWD < 150 metrů. Čtyřleté dlouhodobé přežívání odhadujeme v této skupině na pouhých 36 %. Statisticky významná cut-off vzdálenost, při které se významně zvyšuje riziko úmrtí, byla v naší kohortě 325 metrů. Čtyřletá mortalita ve skupině pacientů, kteří ušli méně než 325 metrů, byla 37,2 % a odhadované 48měsíční přežití signifikantně nižší (49,4 %). Ve velkých mezinárodních studiích je udávána jako kritická prahová vzdálenost 350 metrů a riziko mortality se statisticky významně zvyšuje pro pacienty se 6MWT < 350 metrů [9,12,16]. Tato hodnota se doporučuje

Tabulka 2: Srovnání počtu kroků v rámci skupin pacientů dle 6MWD (N = 147*)

6MWD (m)	Krokoměry (Validní N; průměr (SD); medián (minimum–maximum))	P-hodnota
< 150	N = 12; 2 766,8 (2 399,5); 2 420,5 (203,0–6 409,0)	0,003**
150–299	N = 28; 3 168,9 (2 393,6); 2 336,5 (1 017,0–10 338,0)	
≥ 300	N = 107; 4 749,4 (2 942,8); 4 185,0 (500,0–13 742,0)	< 0,001***
< 325	N = 53; 3 126,8 (2 355,2); 2 509,0 (203,0–10 338,0)	
≥ 325	N = 94; 4 940,4 (2 972,5); 4 428,5 (537,0–13 742,0)	

Data jsou popsána pomocí validního N (N %), průměru (SD) a mediánu (minima–maxima). 6MWD = vzdálenost v metrech ušlá při 6MWT. Rozdíly mezi skupinami pacientů dle ušlé vzdálenosti při 6MWT a denní aktivitou měřenou pomocí krokoměru byly testovány pomocí **Kruskalova-Wallisova a ***Mannova-Whitneyova testu.

*Pouze pro pacienty se současně naměřenými kroky a 6MWD.

používat jako cut-off vzdálenost při zařazování pacientů do klinických studií [9]. Nižší cut-off vzdálenost 325 metrů v naší kohortě vysvětlujeme nezařazením pacientů s lehkou CHOPN (FEV_1 61–80 % normy). Nicméně pokud bychom vzali do úvahy všechny studie realizované na populaci CHOPN pacientů, průměrná cut-off hodnota je 317 metrů

(rozmezí 200–440 metrů) [11]. Výsledky naší práce jsou tedy srovnatelné se zahraničními studii. Obecně srovnání přežívání a mortality dle jednotlivých kategorií je velmi obtížné kvůli rozdílné metodice a různým endpointům jednotlivých studií. Pro srovnání, ve studii Coteho [16] byla ve skupině pacientů se $6MWT < 350$ metrů pozorována sta-

Tabulka 3: Srovnání jednotlivých vyšetření a nejlepších cut-off hodnot pro predikci 4leté follow up mortality pomocí ROC analýzy (N = 598)

	AUC (95 % CI)	P-hodnota	Cut-off *	Senzitivita	Specificita
Věk při vstupním vyšetření	0,610 (0,561–0,659)	< 0,001	$\geq 61,9$	0,882	0,318
Váha (kg)	0,607 (0,554–0,659)	< 0,001	$\leq 75,5$	0,553	0,626
BMI	0,620 (0,567–0,673)	< 0,001	$\leq 26,0$	0,586	0,617
Dušnost dle mMRC	0,598 (0,545–0,651)	< 0,001	$\geq 2,5$	0,520	0,664
CAT	0,567 (0,515–0,618)	0,014	$\geq 10,5$	0,808	0,307
BODE	0,687 (0,639–0,735)	< 0,001	$\geq 3,5$	0,757	0,516
ADO	0,654 (0,606–0,702)	< 0,001	$\geq 4,5$	0,704	0,539
CPS	0,694 (0,643–0,745)	< 0,001	$\geq 7,5$	0,592	0,696
FEV_1 (% NH)	0,614 (0,563–0,666)	< 0,001	$\leq 40,2$	0,493	0,697
FEV_1/FVC	0,542 (0,487–0,597)	0,121	$\leq 0,51$	0,500	0,614
FEV_1/VC_{max}	0,553 (0,500–0,607)	0,049	$\leq 0,48$	0,579	0,536
6MWD (m)	0,667 (0,617–0,717)	< 0,001	$\leq 312,5$	0,592	0,675
6MWD (% NH)	0,663 (0,613–0,713)	< 0,001	$\leq 47,6$	0,487	0,774

* Zvolená cut-off hodnota odpovídá největšímu součtu senzitivity a specificity. AUC = area under curve (plocha pod křivkou); CI = confidence interval (interval spolehlivosti); kg = kilogram; BMI = body mass index; mMRC = modified Medical Research Council škála dušnosti; CAT = the COPD Assessment Test; FEV_1 = usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; 6MWD = vzdálenost ušlá při 6MWT; CPS = the COPD Prognostic Score.

tisticky signifikantně zvýšena mortalita, která dosahovala 66 %. Nižší mortalitu v naší skupině vysvětlujeme délkou trvání studie (48 měsíců naší stále probíhající studie versus 55 měsíců \pm 29 měsíců ve studii Coteho) a dominantním zastoupením mužů ve studii Coteho. Ve studii Pinto-Platu [15] dosahovala 12měsíční mortalita pacientů s CHOPN neschopných ujít 100 metrů při 6MWT až téměř 90 %. Naopak při 6MWT > 400 metrů dosahovala mortalita asi 10 % ($p < 0,0001$). Odhadované 48měsíční přežití je dle této studie asi 60 % pro kategorii se 6MWT > 300 metrů (srovnatelné s naší kohoutou) a přes 10 % pro kategorii se 6MWT < 100 metrů. Vyšší odhadované přežívání v kategorii se 6MWT < 100 metrů je v naší studii v důsledku jednak ještě probíhajícího sledování, jednak přítomnosti pacientů s lehčím stupněm CHOPN, vyšším BMI. Dosud publikované práce se shodují na tom, že dlouhodobé přežívání a mortalita se výrazně snižují s kratší vzdáleností 6MWT, a výsledky naší studie jsou v konsenzu s těmito pracemi [8,9,12,16,17].

Průměrná denní aktivita měřená pomocí krokoměru v podskupině 147 pacientů s pokročilou CHOPN byla 4 286,5 kroku. Odpovídá to velmi nízké, resp. až spíše sedavé denní aktivitě pacientů s CHOPN [25] a výsledky odpovídají dosud publikovaným pracím [26,27]. Hlavním důvodem snížené fyzické aktivity u pacientů s CHOPN je dušnost a únava periferního kosterního svalstva, zejména však dolních končetin.

Za limitaci naší studie můžeme považovat velikost naší studijní populace ($N = 598$), a zejména pak nezařazení pacientů s lehkou CHOPN (FEV_1 61–80 % normy), tudíž naše výsledky nemohou být aplikovány na populaci všech pacientů s CHOPN. Při zařazení pacientů s lehkým stadiem CHOPN bychom předpokládali nižší mortalitu, delší ušlou vzdálenost při 6MWT, a tím i delší cut-off vzdálenost. Za další limitaci studie můžeme považovat participaci 14 center v ČR. 6MWT byl proveden dle kritérií ATS [10], nicméně rozdíly v instruktáži, motivaci pacientů a samotném provedení testu nelze vyloučit. Limitací je i samotné srovnání 6MWT s denní aktivitou pomocí kroků. 6MWT se provádí v nemocničním zařízení pod dohledem zdravotnického personálu a s cílenou motivací pacienta, aby ušel co nejdelší vzdálenost. Zatímco krokoměry mají pacienti k dispozici v domácím prostředí, nejsou motivováni k žádné aktivitě zdravotnickým personálem. V neposlední řadě je limitací i stále probíhající sledování části studijních pacientů. Konečná mortalita bude zcela nepochybně výrazně vyšší.

Závěrem můžeme konstatovat, že kratší ušlá vzdálenost při 6MWT je dobrým prediktorem rizika úmrtí ze všech příčin u pacientů s těžkou CHOPN. Metodika testu je relativně jednoduchá a dá se dobře aplikovat v běžné praxi.

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR (konceptuální rozvoj CZ DRO FNBr 65269705).

LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (2017 report). Dostupné z: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. Soriano JB et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9):691–706.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436–1442.
4. Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6):1856–1861.
5. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1):53–59.
6. Soler-Cataluna JJ, Martínez García MA, Román Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925–931.
7. Schmidt SAJ, Johansen MB, Olsen M et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-based cohort study *BMJ Open* 2014; 4:e006720.
8. Waschki B, Kirsten A, Holz O et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140(2): 331–342.
9. Celli B, Tetzlaff K, Criner G et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(12):1483–1493.
10. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111–117.
11. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44:1447–1478.
12. Spruit MA, Polkey MI, Celli B et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13:291–297.
13. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:630–636.
14. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2):416–469.
15. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:28–33.
16. Cote CG, Casanova C, Marín JM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008; 31:571–578.
17. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:382–386.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index

- in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005–1012.
19. Novotna B, Koblizek V, Zatloukal J et al. Czech multi-center research database of severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9:1265–1274.
20. Miller M, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.
21. Gibbons, WJ, Fruchter N, Sloan S et al. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21:87–93.
22. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1):1384–1387.
23. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532–555.
24. Vestbo J, Hurd SS, Agusti 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; 187:347–365.
25. Tudor-Locke C, Bassett DR. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004; 34(1):1–8.
26. Zwerink M, van der Palen J, van der Valk P et al. Relationship between daily physical activity and exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2013; 107(2):242–248.
27. Mendoza L, Horta P, Espinoza J et al. Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2015; 45(2):347–354.

Došlo: 29. 6. 2020

Adresa:
MUDr. Marek Plutinský
Klinika nemocí plicní a tuberkulózy
FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: plutinsky.marek@fnbrno.cz

Jsou nemocní s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) diagnostikováni v časném stadiu?

J. Musil

Pneumologická ambulance, Nemocnice Mělník

SUMMARY

Are patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnosed in its early stage?

A study of 130 patients examined in a pulmonology center and newly diagnosed with COPD showed that no patient was diagnosed in stage I, 80 patients (61 %) were diagnosed in stage II, 41 (32 %) in stage III and 9 (7 %) in stage IV. Eighty percent of patients were referred by their general practitioners. The main reason for referrals was dyspnea (76 % of cases).

According to my experiences, COPD is diagnosed late.

Keywords: COPD, early diagnosis, own experiences

SOUHRN

Vlastním pozorováním, provedeným na souboru 130 nemocných vyšetřených v pneumologické ambulanci, u nichž byla nově diagnostikována CHOPN, bylo zjištěno, že ve stadiu I nebyl diagnostikován žádný nemocný, ve stadiu II 80 (61 %), ve stadiu III 41 (32 %), ve stadiu IV 9 (7 %) pacientů. 80 % nemocných bylo vyšetřeno na doporučení praktického lékaře (PL). Hlavním příznakem k odeslání byla v 76 % případů dušnost. Diagnóza CHOPN podle mých zkušeností je stanovována pozdě.

Klíčová slova: CHOPN, včasná diagnostika, vlastní zkušenosti

ÚVOD

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je definována jako léčitelný a preventabilní klinicky heterogenní syndrom s dominujícími plicními projevy a s různě vyjádřenými asociovanými komorbiditami.

Plicní komponenta je spojena s obligátní přítomností ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukce, u níž vyloučíme jinou příčinu. Bronchiální obstrukce u CHOPN vzniká postupně, a to v důsledku chronického, primárně neinfekčního zánětu dýchacích cest a plicního parenchymu. Patofyziologicky jde o vystupňovanou a prolongovanou zánětlivou reakci geneticky predisponovaného organismu na dlouhodobou inhalační expozici škodlivým částicím a plynům.

Mimoplicní postižení nacházíme zejména v kardiovaskulárním a muskuloskeletálním systému [1].

CHOPN je obtížně léčitelnou nemocí, zahájení léčby v časných stadiích může ovlivnit další průběh i prognózu [2].

Cílem pozorování bylo zjistit na vlastním souboru, zda jsou nemocní diagnostikováni v časném stadiu CHOPN a zda včasnost stanovení diagnózy závisí na pohlaví.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Jedná se o vlastní pozorování analyzující nemocné, u nichž byla nově zjištěna CHOPN mezi roky 2013–2020. Spádovou oblastí ambulance je převážně bývalý okres Mělník, kde žije 109 302 obyvatel. Diagnóza CHOPN byla stanovena na základě kritérií České pneumologické a ftizeologické společnosti [1]. Všichni nemocní byli kuřáky. Soubor nově stanovených byl 130 nemocných (75 mužů, 55 žen).

Statistické hodnocení bylo provedeno dvouvýběrovým T-testem při použití hladiny významnosti $p = 0,05$.

Stadium CHOPN bylo určeno na základě doporučení GOLD [3]. Vzhledem k tomu, že se jednalo o prv-

ní vyšetření, nebyly obtíže nemocných hodnoceny podle dotazníku The COPD Assessment Test (CAT).

VÝSLEDKY

Soubor tvoří 130 nemocných (75 mužů, 55 žen). U všech nemocných bylo provedeno spirometrické vyšetření (přístroj Masterscope, E. Jaeger GmbH). Průměrná hodnota FEV_1 v % náležité hodnoty (n. h.) u mužů byla $64,5 \pm 1,25$ % n. h., u žen $66,4 \pm 1,06$ % n. h. Rozdíl nebyl signifikantní ($P = 0,2792$) (obr. 1).

Všichni nemocní měli poměr $FEV_1/VC < 0,7$. Průměrný věk nemocných byl $65,3 (\pm 9,6)$ let. Všichni byli současnými nebo bývalými kuřáky. Průměrná spotřeba cigaret byla $33,2 \pm 18,8$ krabičko-roků.

CHOPN byla u mužů diagnostikována ve věku $64,5 \pm 1,2$ let, u žen $66,3 \pm 1,06$ let. Rozdíl je 2 roky, ale nebyl statisticky významný ($p = 0,2792$) (obr. 2).

Příčinou odeslání k vyšetření byla v 76 % dušnost, v 12 % kašel, v 2 % polyglobulie, v 1 % plicní hypertenze a pouze v 9 % prevence (obr. 3).

Většina nemocných (80 %) byla vyšetřena na doporučení praktického lékaře (obr. 4). Ve stadiu I nebyl diagnostikován žádný nemocný, ve stadiu II 80/61 %, ve stadiu III 41/32 %, ve stadiu IV 9/7 % pacientů (obr. 5).

DISKUZE

CHOPN je nemocí se zvyšující se morbiditou, mortalitou i závažnými ekonomickými a sociálními následky [3]. Prevalence, morbidita a mortalita je ve světě různá. Záleží také na počtu kuřáků, nicméně v některých zemích je i významným faktorem znečištění zevního, pracovního i vnitřního prostředí [4]. Prevalence a zátěž CHOPN se budou v následujících letech zvyšovat, neboť bude trvat expozice tabákovému kouři a také se bude prodlužovat dožití [5].

Výsledky epidemiologických studií závisí na použité metodice i na diagnostických kritériích [5].

Nejnižší prevalence jsou nalezeny ve studiích, ve kterých je zjišťován počet těch, jimž bylo řečeno, že mají CHOPN. V jedné takové studii byla zjištěna prevalence CHOPN méně než 6 % dospělé populace [6]. Studie BOLD zjistila prevalenci 10,1 % [7]. Podle jiné studie je prevalence ve věkové skupině 30 let a více 10,7 % [8].

Na základě velkých epidemiologických studií se odhaduje, že v roce 2010 bylo na světě 384 milionů lidí postižených CHOPN. Odhadovaná prevalence je 11,7 % [9]. Se zvyšujícím se počtem kuřáků v rozvojových zemích a stárnutím populace v rozvinutých zemích se předpokládá v následujících 30 letech zvýšení prevalence CHOPN a počet úmrtí v roce 2030 více než 4,5 milionu [10].

V Národním konsenzu o léčbě CHOPN je odhadovaná prevalence 7,7 % [11]. V České republice je léčeno 300 000 nemocných s CHOPN, odhaduje se, že 300 000 lidí o své nemoci neví [12].

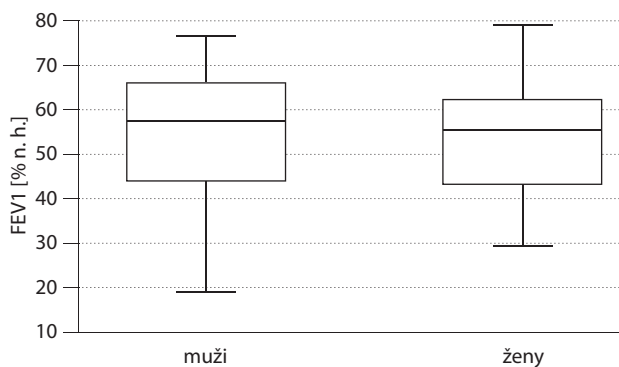
Mnoho nemocných je i v jiných zemích diagnostikováno až v pokročilých stádiích. Ve Španělsku je stanovena diagnóza CHOPN v lehkém stadiu u 56 %, ve středním u 38 % nemocných [13].

Výsledky mé studie ukazují, že v mojí praxi jsou výsledky obdobné. Nebyl zjištěn rozdíl ve včasnosti stanovení diagnózy CHOPN mezi muži a ženami.

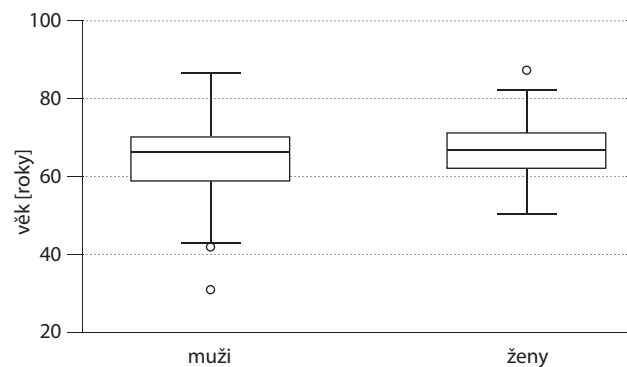
Je známo, že poškození tkání, anebo bronchiální zánět předchází vzniku bronchiální obstrukce, která se projeví až při spirometrickém vyšetření [14].

Naší snahou by mělo být stanovit diagnózu již v časném stadiu. Obtíže nemocných v tomto stadiu mohou být přehlédnuty, neboť jsou často považovány za projevy stárnutí. I nemocní ve stadiu I jsou často méně aktivní a mají již zhoršenou kvalitu života [19]. Přehlédnutí toho, že denní aktivita nemocného je snížena a že došlo ke změnám životního stylu, může vést až k sociální izolaci nemocného a vzniku deprese [15]. Je ale řada nemocných, kteří nemají žádné projevy nemoci [16]. Závažná bronchiální obstrukce může být i u ne-

Obrázek 1: Porovnání hodnoty FEV_1 mezi muži a ženami



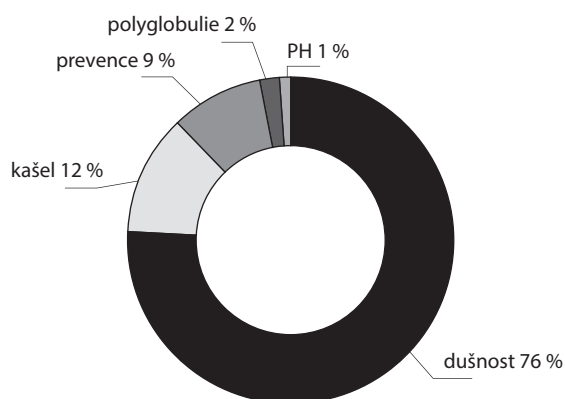
Obrázek 2: Stanovení diagnózy – muži versus ženy



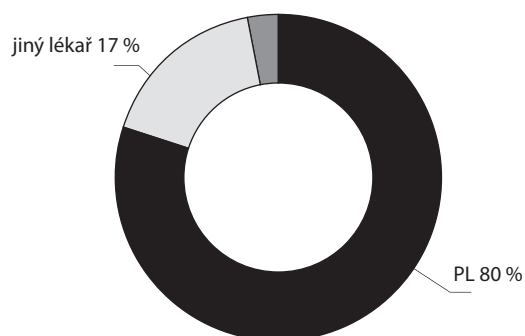
mocných bez příznaků dušnosti a/nebo kašle s vykašláváním hlenů a naopak.

Problémem u tohoto onemocnění je to, že obtíže vznikají postupně a člověk se své nemoci přizpůsobí. Podle výsledků naší studie byla dušnost hlavní příčinou vyšetření. Protože dušnost vzniká postupně, nemocný si ji ani neuvědomí.

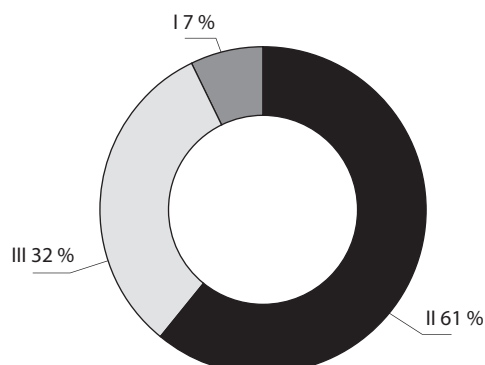
Obrázek 3: Důvody k odeslání na vyšetření



Obrázek 4: Odesílající pracoviště



Obrázek 5: Stadium stanovení diagnózy



Pozdní stanovení diagnózy vede nejen k trvání subjektivních obtíží, ale i ke zhoršení prognózy.

Proto by měli PL vzít v úvahu, že kuřák ve věku 35 let a více může touto nemocí trpět, tak jak to již bylo doporučováno, a odeslat potencionálně nemocného k vyšetření na pneumologické pracoviště [17,18].

Stanovení diagnózy je relativně snadné. Je založeno na spirometrickém vyšetření včetně bronchodilačního testu [1].

Kromě probíhajícího pilotního skriningu [12] by možná ke zlepšení včasné diagnostiky přispělo zvýšení povědomí veřejnosti nebo i PL o této nemoci provedením celorepublikového školení, tak jak to probíhalo pro PL pod záštitou Českého občanského sdružení pro CHOPN a firmy Boehringer Ingelheim v letech 2001–2002.

ZÁVĚR

Vlastní zkušenost ukazuje, že diagnóza CHOPN je stanovována pozdě. Většina nemocných je odesílána k vyšetření až na základě subjektivních obtíží (zejména dušnost a kašel). Preventivní spirometrické vyšetření u kuřáků je spíše výjimkou.

Diagnostika časných stadií by mohla zvýšit kvalitu života nemocných. K tomu je potřebné zvýšit znalost populace i PL o této nemoci, buď cestou propagační akce pro veřejnost, nebo školeními pro PL.

LITERATURA

1. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (Revize květen 2016). www.pneumologie.cz
2. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of randomised controlled trial *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. www.goldcopd.com.
4. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
5. Mathers CD, Loncar D. Projection of global mortality and burden of disease from 2002–2030. *PLoS Med* 2006; 3:e442.
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J* 2009; 28:523–532.
7. Buist S, McBurnie MA, Vollmer W et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:1–15.
8. Adelove D, Chua S, Lee CH et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; doi:10.7189/jogh.05-020415.
9. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-specific all-cause and cause spe-

- cific mortality for 240 of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117–171.
10. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death 2015 and 2013. http://www.who.int/heathinfo/global_burden_disease/projection/en/ /accessed.
 11. Vondra V et al. Péče o nemocné s chronickou obstrukční plicní nemocí v České republice. *Jalna* 1996; Praha, s. 160.
 12. Koblížek V. Pilotní screening odhaluje jednu plicní nemoc za druhou <https://nsc.uzis.cz/...=74>
 13. Miravitiles M, Soriano JB, Garcia-Rio F et al. Prevalence of COPD in Spain- impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64:863–868.
 14. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350:2645–2553.
 15. Wagena EJ, Kant I, van Amelswort LG et al. Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosom Med* 2006; 66:729–734.
 16. Lindberg A, Larson LG, Ronmark E et al. Decline in FEV₁ in relation to incident chronic obstructive pulmonary disease in cohort with respiratory symptoms. *COPD* 2007; 4:5–13.
 17. Musil J, Konštacký S, Kašák V. Chronická obstrukční choroba plicní. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro všeobecné praktické lékaře, 2005; s. 9.
 18. Musil J, Kašák V, Konštacký S. Chronická obstrukční plicní nemoc. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace Centrum doporučených postupů pro všeobecné praktické lékaře 2013; s. 13.

Došlo: 10. 8. 2020

Adresa:

Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph. D.
Nemocnice Mělník
Pražská 528
276 01 Mělník
Česká republika
e-mail: jaromir.musil@mediterraz.cz

THERESE Study (The influence of heart failure with preserved ejection fraction on 2-year mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease) – multicentric, prospective, case-control trial protocol

O. Zela^{1,2}, S. Genzor³, J. Mizera³, O. Vencalek⁴, L. Hajdová³, P. Jakubec³, J. Zatloukal³, S. Nadjarpour², M. Sova³

¹Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc;

²Department of Internal Medicine, Frydek-Mistek Hospital;

³Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc;

⁴Department of Mathematical Analysis and Applications of Mathematics, Faculty of Science of the Palacky University in Olomouc

SOUHRN

Studie THERESE Study (vliv srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí na 2letou úmrtnost pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí – protokol pro multicentrickou, prospektivní studii případů a kontrol)

Úvod: Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFPEF) se vyskytuje velmi často u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Lze předpokládat, že HFPEF může mít negativní vliv na mortalitu těchto nemocných, zatím však nejsou k dispozici robustní data.

Cíl: Cílem studie THERESE (The influence of heart failure with preserved ejection fraction on 2-year mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease) je zhodnotit potenciální vliv HFPEF na mortalitu pacientů s CHOPN ve stadiu C a D podle kritérií Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD).

Metody: THERESE je designována jako multicentrická, prospektivní case-control studie s plánovaným zařazením 150 pacientů.

Diskuse: Data ze studie THERESE nám poskytnou informace o možném vlivu HFPEF na mortalitu pacientů s CHOPN. To by mohlo mít význam v budoucím managementu léčby těchto nemocných, jelikož časná diagnostika a léčba HFPEF by mohla zlepšit jejich prognózu. Budeme mít rovněž k dispozici data o prevalenci HFPEF v jednotlivých podskupinách nemocných s CHOPN dle fenotypů, což je zároveň sekundárním cílem studie.

Registrace studie: ClinicalTrials.gov Identifikátor: NCT04277429

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, úmrtnost

SUMMARY

Introduction: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is highly prevalent among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It could possibly negatively influence mortality of COPD patients but currently, robust data are missing.

Aim: The aim of THERESE study (The influence of heart failure with preserved ejection fraction on 2-year mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease) is to assess the potential influence of HFpEF on mortality of COPD patients in stages C and D according to Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria.

Methods: This is a multicentric, prospective case-control study where we are planning to enrol 150 patients.

Discussion: The data from THERESE study will provide us with information about possible influence of HFpEF on mortality of patients with COPD. This could be important in the future management of COPD patients as the potentially immediate diagnosis of HFpEF and subsequent treatment of it could improve the patient's prognosis. We will also have available data about the prevalence of HFpEF among different COPD phenotypes as this is the secondary endpoint of this study.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277429

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, heart failure with preserved ejection fraction, mortality

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem, and is the result of a susceptible lung being exposed to sufficient environmental stimuli caused principally by tobacco smoking and household air pollution [1]. According to the Global Burden of Disease (GBD), COPD is already the third leading cause of death worldwide, something that WHO had not predicted to occur until 2030 [1,2].

According to the European Society of Cardiology Guidelines [3], heart failure is defined as a clinical syndrome characterized by typical symptoms (e.g. breathlessness, ankle swelling and fatigue) that may be accompanied by signs (e.g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral oedema); These are caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during stress.

Chronic heart failure and COPD frequently co-exist in clinical practice [4]. The prevalence of COPD among individuals with HF ranges from 20% to 32% of cases, with 10% of hospitalized HF patients also suffering from COPD [5]. On the other hand, HF is prevalent in more than 20% of patients with COPD [6].

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is defined as: the presence of symptoms with or without signs of heart failure, together with left ventricle ejection fraction > 50%; elevated levels of natriuretic peptides and presence of diastolic dysfunction [3].

The prevalence of HFpEF among COPD patients is estimated to be around 20% [7]; HFpEF could perhaps negatively influence mortality of patients, but data currently available are only from small cohorts; the influence of HFpEF on mortality of COPD patients is not well known as of yet.

The term "COPD phenotype" is defined as a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes (symptoms, exacerbations, response to treatment, speed of progression of the disease or death)"[8,9].

During the last few years some "phenotyping systems" have been developed but there are important differences among different approaches. For example, Spanish guidelines recognize three COPD phenotypes of interest (Mixed COPD- Asthma Phenotype; Exacerbator Phenotype and Emphysema- Hyperinflation Phenotype). On the other side Mirza et al. [10] defined seven different COPD phenotypes (Asthma- COPD Overlap Phenotype; The Frequent Exacerbator; Upper Lobe Predominant Emphysema; The "Rapid" Decliner; Co-morbid COPD; Physical Frailty Phenotype and Emotional Frailty Phenotype). Somewhere in between stand Czech guidelines where defined COPD phenotypes: Bronchitic Phenotype; Emphysematic Pheno-

type; Overlap COPD + asthma Phenotype; Overlap COPD + bronchiectasis Phenotype; Frequent-exacerbation Phenotype and Pulmonary cachexia Phenotype [11].

It is a well-known fact that patients with different COPD phenotypes may differ in the prevalence of different cardiovascular comorbidities, including HFpEF. One of the reasons could be the presence of lung hyperinflation in some COPD phenotypes and its subsequent influence on heart filling parameters [12,13].

There is a clinical need to assess the possible difference in prevalence of HFpEF among different COPD Phenotypes as this may have possible implications for HFpEF screening and treatment.

MATERIALS AND METHODS

THERESE is a multicentric, prospective, case-control study. The study will be carried out in University Hospital Olomouc, Czech Republic and in Frydek-Mistek Hospital, Czech Republic in accordance with the protocol of Good Clinical Practice and the legislation of the Czech Republic. The University Hospital Olomouc Ethics Committee approved the THERESE study. The trial will be conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki, and informed consent will be obtained prior to enrolment. The trial is registered in the international registry of clinical trials ClinicalTrials.gov as NCT04277429 .

Objective

Primary objective

To assess the influence of HFpEF on 2-year COPD mortality.

Secondary objective

To assess the prevalence of HFpEF among different COPD Phenotypes (3 Phenotyping systems as previously described).

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization.
- Age 40–80 years.
- Performance status 0–1 according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Long acting beta agonist (LABA)/ long acting antimuscarinic (LAMA) bronchodilator treatment.

Exclusion criteria

- Presence of major heart valve dysfunction.
- Documented noncompliance with treatment.
- Presence of active malignancy.
- Body mass index > 40.
- Interstitial lung disease.

Number of subjects

We plan to enrol 150 patients.

Centres

University Hospital Olomouc, Department of Respiratory Medicine, Czech Republic.

Hospital Frydek-Mistek, Department of Pneumology, Dept. of Internal Diseases, Czech Republic.

Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes

All patients will be assessed and divided into different phenotype groups according to the three scoring systems previously detailed:

Czech national guidelines for treatment of stable COPD – Koblizek et al.

- Bronchitic Phenotype: presence of productive cough (> 3 months in the last 2 years).
- Emphysematic Phenotype: lifetime absence of productive cough and clinical signs of pulmonary emphysema.
- Overlap Asthma/COPD:
 - Major criteria: (a) strong bronchodilator test (BDT) positivity (forced expiratory volume in the first second (FEV₁) > 15% and > 400 mL); (b) bronchoconstrictor test (BCT) positivity; (c) fractional concentration of exhaled nitric oxide test (FeNO) ≥ 45–50 ppb and/or eosinophil (sputum) ≥ 3%; (d) history of asthma.
 - Minor criteria: (a) mild BDT positivity (FEV₁ > 12% and > 200 mL), (b) total IgE, (c) history of atopy – and definite COPD diagnosis.
- Overlap COPD-Bronchiectasis: accented, almost daily purulent sputum expectoration; younger age; lower or no smoking burden; history of prolonged/recurrent respiratory infections; haemoptysis; high resolution CT (HRCT) confirmation of bronchiectasis – and definite COPD diagnosis.
- Frequent exacerbation phenotype: presence of frequent exacerbations (≥ 2/year) treated with antibiotics and/or corticosteroids.
- Pulmonary Cachexia phenotype: BMI < 21 kg/m² – no other cause fat free mass (FFM) < 16 kg/m² in males or < 15 kg/m² in females).

Spanish guidelines – Miravitles et al.

- Mixed COPD-Asthma Phenotype: airflow obstruction that is not completely reversible, accompanied by symptoms or signs of increased obstruction reversibility.
- Exacerbator Phenotype: 2 or more exacerbations per year. These exacerbations should be separated by at least 4 weeks after the end of treatment of the previous exacerbation, or 6 weeks after the onset of the exacerbation in cases that have received no treatment. This is in order to be able to differentiate between the new event and previous therapeutic failure.
- Emphysema-Hyperinflation Phenotype: the emphysema-hyperinflation phenotype defines COPD

patients who present with dyspnoea and intolerance to exercise as the predominating symptoms, which are frequently accompanied by signs of hyperinflation.

Mirza et al. Phenotypes

- Asthma – COPD Overlap Phenotype:
 - Major criteria: very positive bronchodilator test (increase in FEV₁ ≥ 15% predicted and ≥ 400 ml), eosinophilia in sputum and personal history of asthma.
 - Minor criteria: high total IgE, personal history of atopy and positive bronchodilator test (increase in FEV₁ ≥ 12% predicted and ≥ 200 ml) on two or more occasions.
- The Frequent Exacerbator: 2 or more exacerbations per year.
- Upper Lobe Predominant Emphysema.
- The “Rapid” Decliner.
- Co-morbid COPD.
- Physical Frailty Phenotype.
- Emotional Frailty Phenotype.

Heart failure with preserved ejection fraction definition

The presence of symptoms with or without signs of heart failure, together with left ventricle ejection fraction > 50%; elevated levels of natriuretic peptides (35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/ml) and presence of diastolic dysfunction.

Diastolic dysfunction will be assessed according to American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging guidelines [14].

Treatment of heart failure with reduced ejection fraction

All patients with HF_rEF will be treated according to current guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) [3].

Course of study**Screening**

Echocardiography together with clinical evaluation of signs and symptoms of HF_pEF will be performed in patients treated with COPD exacerbation requiring inpatient treatment. Eligible patients will be introduced to the nature of this trial and will sign the informed consent form.

During initial evaluation echocardiography (part of screening) and chest computed tomography (CT) scan will be performed, patient will also fill out Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale (mMRC) and COPD Assessment Test (CAT) questionnaires.

Patients will be divided into three groups:

1. Patients without heart failure.
2. Patients with heart failure with reduced ejection fraction.

3. Patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Pulmonary functions tests

Each enrolled patient will have whole body plethysmography performed upon discharge from hospital and at each follow-up appointment. The functional test will be performed and interpreted according to the European Society Guidelines. The acquired functional data could potentially be used for further research, for example, to assess predictive markers of risk of exacerbation or mortality within the different subgroups of COPD patients.

The following pulmonary function parameters will be assessed:

- FEV₁ – forced expiratory volume in the first second – as the most objective and reproducible variable in pulmonary function testing.
- SVC – slow vital capacity.
- FVC – forced vital capacity.
- TLC – total lung capacity measured by body plethysmography.
- RV – residual volume, measured by body plethysmography.
- TLCO – transfer factor for carbon monoxide.
- KCO – transfer coefficient for carbon monoxide.

Follow-ups

The patient will be followed-up regularly, after 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months. During each check-up, mMRC and CAT will be assessed along with pulmonary functions test. The stage of the disease will be re-evaluated by GOLD 2019 guidelines and any changes in overall health condition will be noted. In the case of acute coronary syndrome, echocardiography will be performed to assess possible difference in heart function (mainly left ventricle ejection fraction). Echocardiography may be repeated if clinically indicated.

Endpoints

Primary endpoint:

- All-cause mortality.

Secondary endpoint:

- Number of moderate to severe COPD exacerbations.
- Diagnosis of Acute coronary syndrome.
- Prevalence of HFpEF among different COPD phenotypes.

Statistical analysis

Primary analysis:

The influence of HFpEF on mortality in patients suffering from COPD will be evaluated by the Cox proportional-hazards model [15] in which overall

survival of the three groups of patient (1. patients without heart failure, 2. patients with heart failure with reduced ejection fraction and 3. patients with HFpEF) will be compared. The model enables the adjustment of the difference from possible confounders such as age, smoking etc. Model appropriateness will be evaluated both visually by comparing its fit to Kaplan-Meier curves as well as by the formal test of proportional hazards assumption.

Secondary analysis:

The prevalence of HFpEF in groups of patients determined by COPD phenotypes (3 Phenotyping systems as previously described) will be estimated and the uncertainty of the estimates will be expressed via construction of confidence intervals. Possible differences in prevalence among different COPD phenotypes will be tested using submodel tests in logistic regression framework [16].

Other analyses:

Various available characteristics of patients' health will be repeatedly measured or evaluated (records from mMRC and CAT questionnaires, records from pulmonary functions tests). Possible differences in these characteristics among the three compared groups can be investigated using regression models and regression models for longitudinal data [17].

DISCUSSION

The primary endpoint of this study is to evaluate possible effect of HFpEF on mortality of patients with COPD. This study is designed as a case control study consisting of three groups (1. patients without heart failure, 2. patients with heart failure with reduced ejection fraction and 3. patients with HFpEF). All patients hospitalized because of COPD exacerbation will be screened and eligible patients will be enrolled based on their status into three groups. COPD exacerbation requiring hospitalization as an initial criterion is used to obtain more homogenic sample (GOLD C and D).

In this study, all patients will be treated with the LABA/LAMA combination.

With this approach we could eliminate the possible effect of different treatment regimens on cardiovascular outcomes.

In the first phase we plan to assess the influence of HFpEF on 2-year mortality (possibly with future 5-year mortality assessment as well).

The secondary outcome is to assess the prevalence of HFpEF across different COPD phenotypes.

Potential differences in prevalence of HFpEF across COPD phenotypes could open up space for further studies regarding the influence of HFpEF in the individual subgroups, or more precise definition of COPD phenotypes.

Limitations:

This study is designed as a pilot study for future power calculations. This is the reason why we plan to enrol only 150 subjects. This is also the main limitation. The second limitation is the sole inclusion of patients from groups C and D according to GOLD criteria, as it excludes patients from groups A and B, however it provides us with a more homogenous sample for the study.

REFERENCES

1. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018; 3:e4-e.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095–2128.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27):2129–2200.
4. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(2):171–180.
5. Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1231–1236.
6. Lainscak M, Hodosecek LM, Dungen HD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(9–10):309–313.
7. Marcun R, Stankovic I, Vidakovic R, et al. Prognostic implications of heart failure with preserved ejection fraction in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* 2016; 11(4):519–527.
8. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5):598–604.
9. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(3):86–98.
10. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(7):1104–1112.
11. Koblizek V, Chlumsky 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(2):189–201.
12. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6):591–597.
13. Tzani P, Aiello M, Elia D, et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res* 2011; 12:150.
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(4):277–314.
15. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1972; 34(2):187–220.
16. Hosmer W, Lemeshow W. Applied Logistic Regression, 3rd Edition: John Wiley & Sons; 2013.
17. Pinheiro J, Bates D. Mixed-Effects Models in S and S-PLUS: Springer-Verlag New York; 2000; p 528.

Došlo: 16. 3. 2020

Adresa:

MUDr. Milan Sova, Ph. D.
 Klinika plicních nemocí a tuberkulózy,
 LF UP Olomouc a FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: milan.sova@email.cz

Systemová terapie glukokortikoidy u covid-19 – aktuální data k srpnu 2020

M. Sova¹, O. Zela², J. Mizera¹, S. Genzor¹

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc;

²Interní oddělení nemocnice ve Frýdku-Místku

SUMMARY

Systemic glucocorticoid therapy in covid-19 – recent data as of August 2020

Introduction: Together with the current epidemic of covid-19, various types of the treatment are being discussed in the scientific journals. The systemic use of glucocorticoids in severe covid-19 infection is one of the burning questions. The aim of this review is to bring the up-to-date data about the potential risks and benefits of systemic glucocorticoid therapy in covid-19.

Material and methods: The results from searches in databases PubMed and Google Scholar had been analyzed (last access date August 4th 2020). The entered lines were: „coronavirus“, „covid-19“, „SARS-CoV-2“, „corticosteroid“ or „glucocorticoid“ or „dexamethasone“ or „methylprednisolon“ or „hydrocortison“ or „prednisolon“. The full texts of relevant studies had been analysed.

Results: The use of systemic glucocorticoid therapy in viral pneumonia treatment was linked with higher risk of mortality and nosocomial infections. Only small number of recent studies are addressing the therapy of severe stages of covid-19. The RECOVERY study showed mortality reduction in dexamethasone group (22.9 % vs. 25.7 %; $p < 0.001$). Similarly, Keller et al. found mortality reduction in patients with elevation of C-reactive protein > 200 mg/l (odds ratio 0.23). The results of randomized-controlled studies are still not available.

Conclusion: The regular use of glucocorticoid in covid-19 patients is not recommended. According to the recent guidelines, in more severe stages it may bring possible benefit in mortality reduction. Anyhow, to formulate the evidence-based guidelines we will have to wait for the result of randomized-controlled trials, which are currently in progress.

Keywords: glucocorticoid, covid-19, dexamethason

SOUHRN

Úvod: S probíhající epidemií onemocnění covid-19 se ve světové literatuře postupně objevuje celá řada způsobů léčby těchto pacientů. Jedná se jak o terapii kauzální, tak i podpůrnou. Jedním z hojně diskutovaných témat je systémové podání glukokortikoidů. Cílem tohoto přehledového článku je přinést aktuální poznatky potenciálních rizik a přínosů systémové terapie glukokortikoidy u pacientů s onemocněním covid-19.

Materiál a metody: Byly analyzovány výsledky vyhledávání v databázi PubMed a Google Scholar (ke dni 4. 8. 2020). Zadané výrazy obsahovaly hesla: „coronavirus“, „covid-19“, „SARS-CoV-2“, „corticosteroid“ nebo „glucocorticoid“, „dexamethasone“, „methylprednisolon“, „hydrocortison“ nebo „prednisolon“. Fulltexty relevantních studií byly následně zhodnoceny.

Výsledky: Použití systémové terapie glukokortikoidy bylo v minulosti v léčbě virových pneumonií spojeno s vyšším rizikem mortality a rozvoje nozokomiální infekce. V terapii těžších stadií covid-19 je k dispozici pouze několik studií. Dle studie RECOVERY bylo prokázáno snížení mortality (22,9 % vs. 25,7 %; $p < 0,001$). Obdobně Keller et al. pozorovali snížení mortality u pacientů se sérovou hladinou C-reaktivního proteinu > 200 mg/l (odds ratio 0,23). Výsledky randomizovaných, zaslepených studií však nejsou k dispozici.

Závěr: Dle doporučení není paušální podávání glukokortikoidů pacientům s covid-19 indikováno. Z aktuálních dat se zdá, že tato terapie by mohla představovat benefit u těžších stadií onemocnění, kde by potenciálně mohlo docházet k redukci mortality. Nicméně pro doporučení této léčby je nutné vyčkat výsledků randomizovaných studií, které nyní probíhají.

Klíčová slova: glukokortikoidy, covid-19, dexamethason

ÚVOD

S tím, jak od konce roku 2019 probíhá epidemie SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), který způsobuje nemoc covid-19 (Coronavirus Disease 2019), se ve světové literatuře postupně objevuje celá řada způsobů léčby těchto pacientů. Jedná se jak o terapii kauzální, tak i podpůrnou. Jedním z hojně diskutovaných témat je systémové podání glukokortikoidů. Cílem tohoto přehledového článku je přinést aktuální poznatky potenciálních rizik a přínosů systémové terapie glukokortikoidy u pacientů s onemocněním covid-19.

MATERIÁL A METODY

Byly analyzovány výsledky vyhledávání v databázi PubMed a Google Scholar (ke dni 4. 8. 2020). Zadané výrazy obsahovaly hesla: „coronavirus“, „covid-19“, „SARS-CoV-2“, „corticosteroid“ nebo „glucocorticoid“, „dexamethasone“, „methylprednisolon“, „hydrocortison“ nebo „prednisolon“. Fulltexty relevantních studií byly následně zhodnoceny.

Průběh covid-19 a cytokinová bouře

Přesné patofyziologické děje tohoto onemocnění, stejně jako jeho průběh, nejsou zcela známy. Byl však navržen model 4 stadií tohoto onemocnění, které jej charakterizují [1–3]. Stadium I (časná infekce) probíhá od okamžiku inokulace viru. U pacientů se projevují pouze mírné, nespecifické příznaky, jako je horečka, slabost a kašel. Stadium II je charakteristické nadměrnou reakcí imunitního systému. U pacientů se rozvíjí virová pneumonie a eventuálně hypoxémie. Taktéž bývá přítomno zvýšení sérové hladiny markerů zánětu. Stadium III je charakterizováno hyperkoagulačním stavem. Stadium IV je charakteristické multiorgánovým selháním.

U pacientů v pokročilých stádiích covid-19 (stadium III–IV) je charakteristickým rysem takzvaná cytokinová bouře (cytokine release storm) [4,5]. Největší zastoupení mají prozánětlivé cytokiny a biomarkery, jako je interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6 a IL-7, tumor necrosis factor (TNF)-alfa, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) a C-reaktivní protein (CRP) [4,6].

Cytokinová bouře je nepochybně významným patofyziologickým dějem, který má stejnou váhu jako samotný virus nebo buněčná imunitní odpověď. Proto terapie imunomodulačními preparáty může potenciálně zabránit přechodu onemocnění do vyšších stadií a úmrtí. V současné době je u pacientů s covid-19 hodnocena celá řada preparátů, které mají imunomodulační účinek (např. antagonisté receptoru pro IL-1, IL-6, protilátky proti TNF a další) [1]. Ze všech způsobů imunopresivní/imunomodulační terapie je systémová terapie glukokortikoidy nejdostupnější a ve světě nejpoužívanější.

Bohužel role systémové terapie glukokortikoidy u pacientů s covid-19 není jasně definována a cílem tohoto přehledového článku je prezentovat aktuální poznatky, které jsou nutné k tomu, aby lékař zvážil poměr rizika/přínosů systémové terapie glukokortikoidy u pacientů s covid-19.

Systémová terapie glukokortikoidy u virových pneumonií

V minulosti byla publikována celá řada studií, zabývajících se potenciálními přínosy podání glukokortikoidů pacientům s virovými pneumoniemi (zejména se jednalo o pacienty s pneumonií chřipkovou). Tyto studie však většinou prokazovaly zvýšení mortality, rizika nozokomiálních infekcí a delší dobu vylučování viru [7–10]. Na stejné téma také bylo publikováno několik metaanalýz [11]. Zde bylo taktéž prokázáno, že systémové podání glukokortikoidů u pacientů s chřipkovou pneumonií bylo signifikantně spojeno s vyšší mortalitou a rizikem nozokomiálních infekcí [12–14].

Systémová terapie glukokortikoidy u ostatních koronavirových infekcí

Dostupná data se týkají onemocnění SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) a MERS (Middle East Respiratory Syndrome).

Systematické review systémového podání glukokortikoidů pacientům se SARS neprokázalo zlepšení přežití, naopak byla přítomna vyšší míra nežádoucích účinků, jako byla avaskulární nekróza, diabetes mellitus a psychózy [15]. Nutno podotknout, že výsledky studií, obsažené v tomto review, nejsou zcela konzistentní. Byly zaznamenány jak pozitivní výsledky ve smyslu zkrácení hospitalizace a zlepšení přežití [16], tak i výsledky negativní (vyšší riziko potřeby intenzivní péče a úmrtí) [17].

U MERS jsou dostupná data značně v neprospěch systémové terapie glukokortikoidy. Dle studie Arabi et al. bylo prokázáno, že pacienti léčení glukokortikoidy měli vyšší riziko potřeby invazivní ventilace [18].

Lze tedy poznamenat, že dostupná data jsou spíše v neprospěch systémové terapie glukokortikoidy u pacientů se SARS a MERS.

Systémová terapie glukokortikoidy u pacientů s covid-19

Již od počátku výskytu onemocnění covid-19 v Číně jsou glukokortikoidy používány. Dle literárních údajů bylo léčeno cca 45 % čínských pacientů [19]. Dle čínských dat také tato léčba snižovala úmrtnost pacientů s ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) (46 % vs. 62 %) [20]. Wang et al. prokázal zkrácení délky hospitalizace a pobytu na jednotce intenzivní péče [21]. Na druhou stranu v rámci systematického review Song et al. byla prokázána celkově vyšší mortalita v rámci terapie glukokortikoidy [22]. Výše uvedené studie však byly studie unicentrické, observační a nezaslepené. Proto je nutné tyto výsledky brát s rezervou.

Nejvíce preferovaný glukokortikoid v případě těžkých infekcí covid-19 je dexamethason. Ve srovnání s jinými glukokortikoidy (zejména hydrokortisonem, ale i prednisonem či methylprednisolonem) nezpůsobuje téměř žádnou retenci tekutin a solí. Pro dlouhý biologický poločas (36–54 hodin) je možné jeho podávání v jedné denní dávce [23].

Aktuálně byla publikována předběžná data ze studie RECOVERY [24]. Do této nezaslepené studie byli v poměru 1 : 2 randomizováni pacienti léčení dexamethasonem 6 mg/den (podaný v jedné dávce v ranních hodinách). Terapie dexamethasonem snižovala 28denní mortalitu (22,9 % vs. 25,7 %; $p < 0,001$). Podobně v observační studii Keller et al. (publikováno jako krátké sdělení 22. 7. 2020) bylo pozorováno snížení mortality (odds ratio 0,23) u pacientů léčených dexamethasonem [25]. Tento efekt byl však pozorován pouze u pacientů s elevací sérové hladiny CRP (> 200 mg/l). Naopak u osob se sérovou hladinou CRP < 10 mg/dl byla pozorována mortalita vyšší (odds ratio 2,64). Z kortikoterapie profitovali pouze pacienti s nutností oxygenoterapie. U pacientů bez respiračního selhání v době zahájení terapie nebylo možné dle výsledků výše uvedených studií vyloučit i eventuální zhoršení prognózy. Limitací je unicentrický design studie, observační charakter a rozdílné charakteristicky léčené a neléčené skupiny. Ve skupině užívající dexamethason bylo například významně vyšší zastoupení pacientů s revmatoidní artritidou nebo lupus erythematosus (1,5 % vs. 11,4 %). Vzhledem k inkonzistenci dat byla iniciována studie DEXA-covid19 (NCT04325061), která je dle údajů z databáze clinicaltrials.gov navržena jako multicentrická, nezaslepená studie fáze IV. Plánováno je zařazení 200 pacientů a primárním cílem je případný rozdíl v 60denní mortalitě. Dokončení studie je předpokládáno na říjen 2020. Studie nebude placebem kontrolována, ani zaslepená, což jistě bude představovat potenciální bias. Dle dostupných údajů randomizované, placebem kontrolované studie s dostatečnou silou neprobíhají.

Vzhledem k výše uvedeným výsledkům, které nejsou zcela přesvědčivé pro podporu systémové terapie glukokortikoidy u pacientů s covid-19 a také s ohledem na data týkající se ostatních virových pneumonií, není dle aktuálních doporučení Světové zdravotnické organizace rutinní podání systémové terapie glukokortikoidy doporučeno, pokud pro tuto terapii neexistuje jiná indikace, jako je asthma bronchiale, exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci nebo refrakterní septický šok [26].

ZÁVĚR

Dle dostupných údajů není paušální podávání glukokortikoidů pacientům s covid-19 doporučeno. Dle aktuálních dat se zdá, že tato terapie by

mohla mít místo u těžších stadií onemocnění, kde by potenciálně mohlo docházet k redukci mortality. Nicméně pro plošná doporučení této léčby je nutné vyčkat výsledků randomizovaných studií, které nyní probíhají.

LITERATURA

- Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacological Immunomodulatory Therapy in covid-19. *Drugs* 2020; 80:1–26.
- Rodriguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of covid-19. *J Autoimmun* 2020; 102506.
- Siddiqi HK, Mehra MR. covid-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(5):405–407.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395(10223):497–506.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(4):420–422.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7):1–11.
- Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9):1200–1206.
- Kim SH, Hong SB, Yun SC, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9):1207–1214.
- Lee N, Leo YS, Cao B, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J* 2015; 45(6):1642–1652.
- Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Medicine* 2011; 37(2):272–283.
- Yang JW, Yang L, Luo RG, et al. Corticosteroid administration for viral pneumonia: covid-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(9):1171–1177.
- Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Effect of Corticosteroid Therapy on Influenza-Related Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2014; 212(2):183–194.
- Yang JW, Fan LC, Miao XY, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21(10):956–963.
- Zhang Y, Zheng Y, Zou H, et al. One-step synthesis of ternary MnO₂-Fe₂O₃-CeO₂-Ce₂O₃/CNT catalysts for use in low-temperature NO reduction with NH₃. *Catalysis Communications* 2015; 71:46–50.
- Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2016; 42(1):15–31.
- Chen R-c, Tang X-p, Tan S-y, et al. Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome With Glucocorticoids: The Guangzhou Experience. *Chest* 2006; 129(6):1441–1452.
- Auyeung TW, Lee JSW, Lai WK, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *Journal of Infection* 2005; 51(2):98–102.
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6):757–767.

19. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069.
20. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 2020; 180(7):934–943.
21. Wang Y, Zhang Y, Xie W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibits the activation of NLRP3 inflammasome in mice after myocardial infarction by releasing circASXL1. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2020; 140:57.
22. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. covid-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 106080.
23. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog* 2013; 60(1):25–32.
24. Dexamethasone in Hospitalized Patients with covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* 2020; NEJMoa2021436.
25. Keller M, Kitsis E, Arora S, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With covid-19. *J Hosp Med* 2020; 15(8):489–493.
26. World Health Organization. Clinical management of covid-19 2020 [Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)].

Došlo: 4. 8. 2020

Adresa:

MUDr. Milan Sova, Ph. D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy,
LF UP Olomouc a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: milan.sova@email.cz

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc. – sedmdesátiletý

S podrobným výčtem všech funkcí a aktivit prof. MUDr. Jiřího Homolky, DrSc. jsme se již ve „Studiích“ setkali před deseti lety, v souvislosti s oslavou jubilantových šedesátin.

Již od roku 1998 působí jako přednosta I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, a od roku 2008 byl současně přednostou Pneumologické kliniky 1. LF UK a FTN v Praze. Svou prací a pílí dosáhl výše uvedených prestižních titulů ve svém oboru.

Nejvyššího titulu v pedagogické oblasti – titulu profesor pro obor vnitřní lékařství dosáhl v květnu 2002. Jako vysokoškolský pedagog předává své bohaté zkušenosti nové generaci lékařů. Při státních zkouškách z vnitřního lékařství na 1. LF UK se jako předseda zkušební komise přesvědčuje o úrovni vědomostí studentů medicíny – našich pokračovatelů v tomto nelehkém oboru.

Další z dosažených prestižních titulů – vědecký titul DrSc. – obhájil v roce 2000 svou dizertační prací na téma „Intersticiální plicní procesy“.



Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc. je také členem řady mezinárodních odborných společností: od roku 1990 – člen European Respiratory Society (ERS); od roku 1994 – člen International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD); od roku 1995 – člen American College of Chest Physicians (ACCP); od roku 2002 do roku 2011 – vědecký sekretář české lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Jubilant se ve svém volném čase aktivně věnuje sportu – zejména plavání, tenisu, golfu, v zimě lyžování.

Jubilant se ve svém volném čase aktivně věnuje sportu – zejména plavání, tenisu, golfu, v zimě lyžování.

Dovoluji si blahopřát kolegovi Homolkovi při jeho vstupu do skupiny nás „seniorů“ a popřát mu všechno nejlepší, hodně zdraví a síly, jak jménem

svým, tak i jménem všech spolupracovníků.

doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc.
I. klinika TRN, 1. LF UK a VFN v Praze

Výbor ČPFS si v roce 2020 dovoluje vyhlásit dvě publikační soutěže

I. Soutěž o nejlepší publikace členů ČPFS za rok 2019

Vyhlášené kategorie:

- Kategorie A: cena o nejlepší publikaci s **impakt faktorem pro mladé autory do 35 let.**
- Kategorie B: cena o nejlepší publikaci s **impakt faktorem autorů nad 35 let.**
- Kategorie C: cena o nejlepší **publikované monografii v roce 2019.**

Autory z řad členů ČPFS prosíme poslat kopie (všechny strany) článků (u kategorie A-B), event. scan první dvoustrany monografie (kategorie C) ucházejících se o ocenění na Plicní kliniku FN Hradec Králové do 1. 11. 2020. Výběr bude proveden během listopadové schůze Výboru ČPFS ČLS JEP. Vyhlášení vítězů a předání ocenění proběhne během prosincových Kazuistik v Praze v Lékařském domě.

Soutěž organizuje: doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph. D., vědecký sekretář ČPFS ČLS JEP
(IF články a monografie – kategorie A, B,C)

Impaktované publikace k přihlášení musí mít u obou kategorií (pod 35 let i nad 35 let) **prvního, korespondujícího či seniorního autora člena ČPFS ČLS JEP.**

U přihlášených monografií musí být **člen ČPFS ČLS JEP** autorem uvedeným v titulu přihlášené monografie.

Kontakt pro odeslání článků: pí. Věra Fabiánová, asistentka Plicní kliniky, vera.fabianova@fnhk.cz

II. Soutěž o nejlepší původní (originální) článek a o nejlepší přehledový (či "jiný") článek v časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica

Soutěž organizuje prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc., šéfredaktor časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica.

Kontakt: miloslav.marel@fnmtol.cz

Postup výběru: 1. krok – šéfredaktor SPP sestaví seznam všech uvedených typů sdělení (originálních a „jiných“) ze všech loňských (2019) čísel SPP. 2. krok – v průběhu listopadu 2020 čeští členové redakční rady vyberou z každé skupiny nejlepší články, které budou oceněny. Zařazeny budou články publikované česky, slovensky i anglicky.

Za „českého autora“ budeme považovat i cizince pracujícího v českých zdravotnických zařízeních. Ocenění nemusí být členy ČPFS.

Poznámka šéfredaktora: Časopis Studia pneumologica et phthiseologica (SPP) má více jak 80letou tradici, začal vycházet v roce 1939 pod názvem Rozhledy v tuberkulóze, za války se na chvíli odmlčel, ale v roce 1945 začal znovu vycházet. Pod tímto názvem časopis fungoval až do roku 1973. V roce 1974 byl přejmenován na Studia pneumologica et phthiseologica Cechoslovaca. Od 53. ročníku – tj. od roku 1993 již vychází pod svým současným názvem SPP. Časopis střídavě vycházel na Slovensku a v Čechách, koncem roku 2001 přešel časopis do České republiky, kde ho od roku 2002 vydává nakladatelství Trios. SPP nyní vychází šestkrát ročně. Dlouholetým šéfredaktorem časopisu SPP je profesor Miloslav Marel (2. LF, UK Praha). V redakční radě jsou čeští a slovenští pneumologové. Časopis přijímá články v češtině, slovenštině i angličtině.