

Sekce bronchiálních obstrukcí ČPFS

Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN

Rozšířená verze

Autoři: Vladimír Koblížek, Jan Chlumský, Vladimír Zindr, Kateřina Neumannová, Jakub Zatloukal, Jana Kociánová, Jaromír Zatloukal, Vratislav Sedlák

Hlavní recenzenti: Stanislav Kos, Jaromír Musil, Viktor Kašák

Recenzenti: Stanislav Holub, Jiří Homolka, Anna Hrazdírová, Miloslav Marel, František Salajka, Jana Skříčková, Tomáš Snížek, Ivan Tudík, Martina Vašáková

Při tvorbě využity výstupy Konsensuální konference pořádané 28.11.2012 v Hradci Králové a názory členů ČPFS získané během série lokálních seminářů a celostátních prezentací.

Úvod: Chronická obstrukční plicní nemoc je fenomén postihující milióny nemocných a zaměstnávající tisíce zdravotníků. V současné době ve světě paralelně existuje několik, bohužel ne zcela kompatibilních, léčebných návodů a iniciativ. Základem pro aktualizaci českého národního doporučení je předchozí verze tohoto standardu, mezinárodně akceptované dokumenty Evropské respirační společnosti a další podklady. Ambicí autorů je dát do souvislosti naše současné znalosti o této nosologické jednotce s úrovní zdravotního systému a reálnou klinickou praxí v České republice. Hlavní důraz klademe na cílenou individualizovanou (neboli personalizovanou) péči adekvátní symptomům a fenotypu každého nemocného přihlížející k závažným komorbiditám a k podávané medikaci. Náplní předkládaného dokumentu je stabilní CHOPN. Exacerbace CHOPN bude řešena samostatným doporučením ČPFS.

Definice a popis CHOPN: Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje léčitelný a preventabilní klinicky heterogenní syndrom s dominujícími plicními projevy a s různě vyjádřenými asociovanými komorbiditami. Plicní komponenta je asociována s obligátní přítomností ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukce (BO), u které vyloučíme jinou příčinu. I když hovoříme o BO, ve skutečnosti se jedná převážně o obstrukci na bronchiolární úrovni.

BO u CHOPN vzniká postupně, řadu let, a to v důsledku chronického, primárně neinfekčního, zánětu dýchacích cest a plicního parenchymu. Na perzistujícím zánětu se podílí přirozená i získaná imunita. Pro nemocné s CHOPN je typická interindividuálně značně variabilní, tendence k progresivnímu zhoršování plicních funkcí. Patofyziologicky se jedná se o vystupňovanou a prolongovanou zánětlivou reakci geneticky predisponovaného organismu na dlouhodobou inhalační expozici škodlivým částicím a plynům. Mimoplicní postižení nacházíme v horních dýchacích cestách, kardiovaskulárním a muskuloskeletálním systému. Dosud není jasné, co je extrapulmonálním důsledkem CHOPN a co je „pouze“ s CHOPN asociovanou komorbiditou spojenou s touto nemocí podobnými genetickými předpoklady či rizikovými faktory. Víme o souvislosti CHOPN s metabolismem a krvetvorbou. CHOPN je rovněž spojena s multifaktoriálně, zejména synergickým působením inhalovaných škodlivin, podmíněným poškozením DNA. Nepřekvapí proto, že CHOPN lze považovat za prokázanou prekancerózu. Za zmínku stojí, že riziko malignity nekoreluje s tíží BO.

Epidemiologie: CHOPN představuje častou příčinu mortality, morbidity a snížené kvality života. Zejména z důvodu stárnutí světové populace a stoupající inhalační zátěže v posledních dekádách roste globální incidence a prevalence tohoto onemocnění. V Evropské unii trpí tímto syndromem 4-6 % populace, americká data hovoří o postižení >5 % dospělých. V ČR činí dle posledních odhadů prevalence v dospělé populaci 8 %. Celosvětově bývá přítomnost tohoto onemocnění popisována u 10 % osob starších 40 let. Rizikovou skupinou jsou zejména kuřáci – ve věku 65-70 let trpí CHOPN až 50 % z nich. Nejvyšší incidenci nalézáme u seniorů. Dle předpovědních modelů se CHOPN (do 2030) stane čtvrtou resp. třetí nejčastější příčinou smrti. Pro CHOPN je v ČR každoročně hospitalizováno přibližně 16.000 osob a z toho počtu umírá asi 2500 osob/rok.

Farmakoekonomika: Respirační choroby jsou v EU zodpovědné za zhruba 6 % všech přímých nákladů na zdravotní péči, polovina z toho souvisí s CHOPN. Obecně nejnákladnější složku léčby CHOPN tvoří terapie exacerbací, zvláště exacerbací vyžadujících hospitalizaci na JIP či ARO.

Patofyziologie CHOPN: Důsledkem CHOPN je celé spektrum morfologických změn dýchacích cest a plicního parenchymu, které vedou ke zpomalení výdechového proudu

vzduchu. Nejdůležitější se zdá poškození alveolů a úbytek elastických vláken, zvyšující poddajnost plicní tkáně a snižující její elastický retrakční tlak. Zvýšení poddajnosti totiž omezuje oporu, kterou okolní plicní tkáň poskytuje kolapsibilním dýchacím cestám. V případě usilovného výdechu dochází v určitém okamžiku k vyrovnání tlaku v dýchacích cestách (určeného alveolárním tlakem – tedy mírou výdechového úsilí) s tlakem vně dýchacích cest (určeného elastickým retrakčním tlakem plic). Tento bod tlakového vyrovnání (EPP – equal pressure point) se v průběhu výdechu posouvá od centrálních dýchacích cest směrem k periferním a dosáhne-li úrovně kolapsibilních bronchiolů, dojde k jejich zúžení a zvýšení odporů v dýchacích cestách. Za takových podmínek je zvyšování expiračního úsilí neúčinné. Dochází-li k tomuto jevu i při klidném dýchání, bývá označován jako omezení průtoku vzduchu (flow limitation).

Elastické vlastnosti plic a hrudní stěny, odpor a případný kolaps periferních dýchacích cest určují nejen rychlost proudění vydechovaného vzduchu, ale i velikost důležitých plicních objemů. Funkční reziduální kapacita (FRC) představuje objem vzduchu v plicích na konci pasivního výdechu, kdy dochází k vyrovnání elastického tlaku plic s elastickým tlakem hrudní stěny. Totální plicní kapacita (TLC) je definována jako objem vzduchu v plicích při jejich maximální inflaci (během maximálního nádechu). TLC je proto ovlivněna zvláště elastickým tlakem plic a proto jakákoliv změna elasticity plicní tkáně vede ke změně TLC a FRC. Reziduální objem (RV) je na rozdíl od TLC a FRC ovlivněn hlavně elasticitou hrudní stěny a/nebo uzávěrem periferních dýchacích cest, kdy v průběhu výdechu dochází při poklesu plicních objemů ke snížení zevního tlaku elastické tkáně udržující průsvit periferních dýchacích cest, které pak přechodně kolabují.

Když se následkem poškození alveolů a elastické tkáně plíce stává více poddajnou, zvýší se jejich compliance, která udává snadnost roztažení plic [$\Delta V_L / \Delta(P_A - P_{pl})$] a vede k posunu FRC směrem do inspira. Plíce se pak při maximálním nádechu více rozeplnou a zvětší se TLC. V případě, že je přítomno omezení proudění vzduchu při výdechu (výše popsaným mechanismem), nemusí být pacient schopen plně vydechnout před zahájením následujícího inspira. Dochází-li k nedostatečnému výdechu opakovaně, posouvá se dále poloha konce výdechu směrem k TLC a zvyšuje se RV jako následek nadměrného uvěznění vzduchu v plicích („air trapping“). Vzhledem k tomu, že je tento jev pozorován dynamicky zvláště při fyzické zátěži, je aktuální poloha výdechu označována jako objem vzduchu na konci výdechu (EELV – end expiratory lung volume). Air trapping se zvýšením RV a poměru RV/TLC může následně

vést k dalším změnám plicní poddajnosti a druhotně ovlivňovat sklon křivky závislosti transpulmonálního tlaku na plicním objemu a následně i polohu FRC.

Fyzická zátěž představuje typickou situaci vyžadující zvýšenou dodávku kyslíku tkáním na níž se podílí zvýšená minutová ventilace. U zdravého jedince je zvýšená minutová ventilace představovaná především zvýšením dechového objemu a teprve následně mírným zvýšením dechové frekvence. Pacienti s CHOPN rovněž zvyšují na počátku zátěže dechový objem, ale rychlost vydechovaného proudu vzduchu je následkem snížení elastického tlaku plic snížena při předčasném kolapsu periferních dýchacích cest. Doba jejich výdechu je neúměrně prodloužena a objem plic není schopen dosáhnout rovnovážného bodu, tj. relaxačního objemu respiračního systému (FRC). Objem vzduchu na konci výdechu (EELV), měřený pomocí změny inspirační kapacity (IC), je od počátku zátěže určován dynamickými změnami, kdy je EPP dosahováno čím dál časněji po začátku výdechu, a postupně se posouvá směrem k TLC. EELV je proto vysoce variabilním parametrem, který se může v průběhu fyzické zátěže výrazně měnit, v některých případech až o více než 1 litr. V důsledku progresivního zvyšování EELV se snižuje inspirační rezervní objem (IRV) a inspirium je tak mechanicky limitováno výší TLC. Ačkoliv nemusí k posunu EELV dojít v každém případě, přibližně 80 % pacientů s CHOPN vykazuje v průběhu fyzických aktivit významnou změnu EELV. Ve srovnání se zdravými jedinci stoupá u pacientů s CHOPN mnohem výrazněji také dynamický objem plic na konci nádechu (EILV – end-inspiratory lung volume). Dechový objem (V_T) zůstává u pacientů s CHOPN významně nižší a poměr V_T/IC významně vyšší. V_T je tudíž na jedné straně omezen velikostí TLC a na druhé straně stoupající hodnotou EELV. Dochází tak k mechanické limitaci V_T a minutové ventilace (V_E). Změna EELV bývá s ohledem na patofyziologický mechanismus označována u pacientů s CHOPN jako dynamická hyperinflace (DH).

Zevní rizikové faktory: Nejdůležitějším rizikovým faktorem je kouření cigaret – kuřáci s CHOPN navíc mívají těžší symptomy, výraznější mortalitu a rychlejší pokles plicních funkcí v porovnání s CHOPN trpícími nekuřáky. Ženy kuřačky mají, při stejné cigaretové zátěži, více symptomů než muži kuřáci. Kromě aktivního kouření - jenž zodpovídá za zhruba 70-80 % onemocnění, jsou obecně považovány za rizikové také další vlivy: pasivní kouření (zejména v dětství), kouření marihuany, doutníků, klasické či vodní dýmky, dlouhodobá inhalace průmyslových exhalací, dlouhodobé vdechování zplodin z dopravy a ze spalování fosilních paliv a biomasy, nízká porodní váha, časté infekce v dětství, špatná socioekonomická situace, práce v zemědělství. Proto nepřekvapí, že CHOPN nekuřáků byla nalezena u 3-11 % středoevropské (Rakousko, Polsko) populace. Výrazným akcelerátorem vzniku a rozvoje

CHOPN jsou i dvě závažné (v ČR nyní málo frekventované) infekce vyskytující se v dospělém věku – HIV a TB. Britská doporučení (NICE COPD) navíc upozorňují na riziko vzniku CHOPN v domácnostech s výskytem vlhkosti a plísní.

Vnitřní rizikové faktory: Ne každý jedinec vystavený působení rizikových faktorů onemocní CHOPN. Jako u většiny dalších respiračních chorob také v tomto případě je rozhodující individuální interakce mezi genetickými + epigenetickými faktory a vlivy prostředí. Za prokázaný fakt se považuje nakupení případů CHOPN v rodinách. Existuje mnoho kandidátních genů majících souvislost se vznikem a vývojem CHOPN. Nacházíme je zejména na 1., 2. a 12. chromozomu. Další geny asociované s přítomností CHOPN jsou lokalizovány na chromozomech 2, 6, 8, 17, 18, 19 a 21. Některé z nich více predisponují k určitým fenotypům onemocnění. Nesmíme zapomínat ani na lokus kódující α_1 -antitrypsin (14q31-32.3). Nyní známe více jak 90 možných variant tohoto genu. Mutace Pi*ZZ je zodpovědná za <1 % případů CHOPN. Podrobnější popis problematiky deficitu této serinové antiproteázy je obsažen v aktuální (2013) verzi příslušného standardu ČPFS.

Klinický průběh: Nejčastějším klinickým projevem CHOPN je nepochybně pocit dušnosti. Dušnost nejprve vzniká při větší fyzické námaze (běh, chůze do kopce či schodů), následně během běžných denních aktivit (nakupování, úklid) a poté i v klidu tj. zcela bez zátěže (*tabulka 1*). Pacienti s CHOPN často trpí kašlem a únavou (*schéma 1*). Nejméně 2/3 z nich produktivním – hovoříme o bronchitickém fenotypu CHOPN, naopak nemocné s dušností avšak s nepřítomností chronické expektorace označujeme jako emfyzematiky - jedná se téměř výhradně o osoby s predominancí plicního emfyzému. Někteří pacienti s CHOPN současně mají bronchiektázie projevující se jako každodenní vykašlávání hnisavého sputa s občasou přítomností krve, případně s opakovanými infekcemi dolních dýchacích cest a plic. Vzhledem k relativně častému výskytu bronchiektázií u nemocných s CHOPN a při vědomí významných léčebných implikací hovoříme o fenotypu CHOPN s bronchiektáziemi. Kompletní přehled symptomů přítomných u CHOPN doplňují: expirační pískoty a vrzoty (často přítomné pouze během infekce nebo při námaze), pocity stažení na hrudníku, blíže nespecifikovaná únava a snížená tolerance námahy. CHOPN se vyznačuje, individuálně různě vyjádřenou, tendencí k postupnému klinickému zhoršování. Kromě toho bývá, relativně stabilní průběh CHOPN, u části nemocných (20-30 %) intermitentně přerušován atakami akutního zhoršování překračujícími obvyklou mezidenní symptomovou variabilitu. Pokud tato zhoršení trvají $\geq$

3dny a vedou k nutnosti léčby antibiotiky a/nebo systémovými kortikoidy – mluvíme o tzv. exacerbacích (celosvětově se používá zkratka pojmu acute exacerbation – AE). Nejčastější příčinou AE jsou respirační infekce (virové, méně často bakteriální či smíšené) případně znečištění ovzduší (1,35-40). Pacienty s výskytem ≥ 2 epizod AE/ posledních 12 měsíců obvykle nazýváme frekventními (neboli častými) exacerbátory. Někteří nemocní s CHOPN mají v průběhu onemocnění značnou tendenci k poklesu tělesné hmotnosti ($BMI < 21$), zejména netukové tj. svalové tkáně (pokles fat free mass indexu- FFMI $< 16 \text{ kg/m}^2$ u mužů, 15 kg/m^2 u žen). U těchto subjektů (při vyloučení jiných příčin poklesu svalové hmoty) hovoříme o přítomnosti fenotypu tzv. plicní kachexie. Terminologicky za kachexii považujeme současné snížení BMI a FFMI. Nemocní s poklesem FFMI avšak ještě normální hodnotou BMI jsou označováni sarkopenickými. Posledním důležitým fenotypem je pak překryvný fenotyp CHOPN s bronchiálním astmatem charakterizovaný přítomností 2 hlavních či 1 hlavního a nejméně dvou vedlejších kritérií ukazujících na víceméně trvalou kombinaci rysů typických pro obě diagnózy - viz *schéma 2*.

Závažné formy CHOPN směřují, většinou po mnoha letech, k rozvoji chronické respirační nedostatečnosti spojené se vznikem plicní hypertenze vedoucí k přetížení a posléze selhání pravého srdce. S CHOPN se často vyskytují další choroby – komorbidita: plicní karcinom, embolizace do plicní cirkulace, pneumonie, ischemická choroba srdeční, kardiální selhávání, afektivní poruchy, osteoporóza a vředová choroba. Pro osoby s konečnou fází choroby užíváme pojem - terminální CHOPN.

Nemocní s CHOPN často trpí malnutricí (viz výše) – jedná se multifaktoriálně podmíněnou situaci, která je způsobena tkáňovou hypoxií, fyzickou inaktivitou, zvýšeným bazálním metabolismem, perzistujícím chronickým systémovým zánětem. Svůj vliv může mít i stárnutí organismu. Ztráta chuti k jídlu je způsobena cytokiny neutrofilního zánětu (TNF-alfa) a dalšími působky zánětlivých buněk. Zvýšený energetický výdej u pacientů s CHOPN je dán náročnější prací dýchacích svalů zejména při plicní hyperinflaci a svalovým úbytkem při malnutrici. Dysfunkci dýchacích svalů zhoršuje i případná systémová kortikoterapie.

Někteří lidé s průkazem méně výrazné bronchiální obstrukce (viz níže) nemají téměř žádné obtíže. Dle aktuálních mezinárodních doporučení jsou k léčbě indikováni, téměř výhradně, jedinci s bronchiální obstrukcí a současně s přítomností respiračních symptomů. Pokud lékaři budou symptomy CHOPN aktivně hledat – budou je většinou nalézat. Jejich následná redukce bude důležitým parametrem pro posouzení efektivity léčby, A toho se drží i český doporučený

postup zahrnující přítomnost symptomů přímo do definice CHOPN (*schéma.1*). Základem moderního přístupu k CHOPN je tedy pohled na pacienta přes plicní funkce (FEV₁ a TLCO), symptomy, výskyt exacerbací a fenotyp onemocnění. Přehled všech šesti klinicky relevantních fenotypů CHOPN přináší *schéma 2*.

Diagnostika: CHOPN je z praktického hlediska charakterizována přítomností rizikových faktorů a anamnézou klinických symptomů. Důležité je i fyzikální vyšetření - opakovaná přítomnost expiračních pískotů a klinických známek plicní hyperinflace u osoby v rizikové inhalaci výrazně podporuje diagnózu. Naopak nekuřáctví spolu s naprostou nepřítomností pískotů v osobní anamnéze a s negativním fyzikálním nálezem činí diagnózu CHOPN málo pravděpodobnou.

Správnost klinické diagnózy je pochopitelně vždy třeba ověřit pomocí funkčního vyšetření plic, kdy k průkazu přítomnosti bronchiální obstrukce je nezbytné provést spirometrické vyšetření před a po podání inhalačních bronchodilatancií: používáme salbutamol a/nebo ipratropium. Spirometrické vyšetření je doporučováno provádět u všech symptomatických jedinců (zvláště u osob v dlouhodobém inhalačním riziku, případně subjektů s pozitivní rodinnou anamnézou), avšak nikoliv jako součást paušálního skriningu u zcela asymptomatické populace. Základním funkčním kritériem CHOPN je přítomnost limitace výdechového proudění vzduchu (zjednodušeně nazývaná bronchiální obstrukce - viz výše). Tato expirační limitace je definována doporučeními Evropské respirační společnosti jako $FEV_1/VC_{max} < \text{dolní limit normálních hodnot}$ (neboli LLN) – viz *schéma 1*. V praxi se sice spíše setkáváme se simplifikovaným starším kritériem expirační limitace – bronchiální obstrukce ($FEV_1/FVC < 0,7$), jehož používání je méně přesné a reálně vede k falešným diagnózám CHOPN u části symptomatických starších osob - jejich symptomy nesouvisejí s neexistující diagnózou CHOPN, nýbrž s kardiální nedostatečností a/nebo s dekondukcí. Výše uvedené zjednodušené kritérium ($FEV_1/FVC < 0,7$) lze akceptovat pouze s výše zmíněnými výhradami a tento doporučený postup ho nedoporučuje – *schéma 1*. Dříve užívané dogma, že CHOPN je VŽDY spojeno s IRREVERZIBILNÍ obstrukční ventilační poruchou přítomnou po krátkodobém pulsu systémovými kortikosteroidy, je v současnosti zpochybňováno. Reverzibilita bronchiální obstrukce u nemocných s CHOPN dosahuje jistě výrazně menších hodnot než u astmatu, s parciální reversibilitou BO se však můžeme setkat u nemalé části nemocných v případě použití kombinace SABA a SAMA. Míra a příčiny parciální reverzibility BO u subjektů s CHOPN jsou

však stále předmětem diskuzí, zdá se ale, že jejím hlavním důvodem je zvýšení vitální kapacity plic (jako odraz zmírnění hyperinflace) a tudíž zvýšení výdechového proudu na začátku usilovného výdechu.

Další diagnostické možnosti zahrnují metody funkčního vyšetření plic (zejména analýzu krevních plynů, transfer faktoru a koeficientu – TLCO, KCO a plicní hyperinflace - RV/TLC a IC/TLC), zátěžové vyšetřování: šestiminutový test chůzí (6MWT), kyvadlové testy (ISWT a ESWT) a zejména bicyklová či běhátková spiroergometrie (CPET). Velký přínos (pro posouzení závažnosti a fenotypu CHOPN) mají rovněž zobrazovací metody. Skiagram hrudníku je důležitý v rámci diferenciální diagnostiky. CT hrudníku pátrá po typu, rozsahu a distribuci plicního emfyzému, analýze postižení rozsahu dýchacích cest, případně s měřením objemu plic, detekcí interlobárních fisur, analýzou současně přítomných bronchiektázií, hledáním s CHOPN asociovaných plicních malignit, identifikací současného výskytu fibrotických změn při tzv. syndromu kombinované fibrózy s emfyzémem (CPFE) či dalších onemocnění respiračního systému. Plicní scintigrafie pomáhá v diferenciální diagnostice a navíc dokáže pomoci v rozlišení typu plicního emfyzému. Diferenciální diagnostika využívá i řady dalších metod: EKG, sonografii srdce, analýzu vydechovaného vzduchu (FENO a nazální NO), vyšetření indukovaného sputa, potní a sacharinový test, alergologické vyšetření, laboratorní vyšetření autoimunity, mikrobiologické vyšetření, genetické testy. U některých nemocných musíme při pátrání po základní příčině bronchiální obstrukce využívat i možnosti histologického vyšetření bioptických vzorků (bronchoalveolární laváže, endobronchiální biopsie sliznice velkých dýchacích cest či transbronchiální plicní biopsie, nativní a elektronové vyšetření ciliárního epitelu). Tyto vyšetřovací modalitty umožňují podrobný pohled na fenotyp a současně umožňují moderní a přesnou diferenciální diagnostiku.

Sledování a prognóza: CHOPN se u každého pacienta v čase vyvíjí. Pro sledování tohoto vývoje je klíčové pravidelně provádět funkční vyšetření plic. ČPFS má vytvořen systém doporučené frekvence těchto vyšetření. S velkou mírnou simplifikací ho můžeme shrnout: spirometrie s bronchodilatačním testem – 4x ročně, bodypletysmografie – 2x ročně, vyšetření transfer faktoru – 1x ročně, šestiminutový test chůzí – 1x ročně. Samozřejmě, že před provedením volumredukujících výkonů, před zahájením plicní rehabilitace, při indikaci DDOT či před zvážením plicní resekce se metody funkčního vyšetřování (včetně CPET) provádějí mimo výše doporučené schéma. Z funkčních vyšetření má prognosticky největší význam určení míry plicní hyperinflace (nejčastěji podle poměru IC/RV), a míra tolerance fyzické zátěže, kterou je možné vyjádřit pomocí VO_2 peak nebo vzdálenosti ušlé při testu chůzí (6MWT, ISWT

nebo ESWT). Stran dalšího vývoje funkčních parametrů existují tři skupiny nemocných. Pacienti s rychlou deklinací plicních funkcí, nemocní s pomalou deklinací plicních funkcí a nemocní se stabilními plicními funkcemi. Početně největší je prostřední skupina. Pro rychlost progresu onemocnění je citlivější metodou také sledování změny denzity plicní tkáně měřené z CT skenů, menší citlivost má transferkoeficient plic pro oxid uhelnatý (K_{CO}) a tolerance fyzické zátěže a nejméně citlivým parametrem, zejména v pokročilejších stádiích nemoci, je pak FEV_1 .

V současnosti máme i možnost odhadnout prognózu nemocných – například dle kalkulace prognostického BODE indexu. BODE index je ve světě používán nejméně ve dvou verzích (BODE 2004 a BODE 2009). Náš standard doporučuje používání klasické (starší) z nich, její praktické použití je patrné zejména v oblasti indikace plicní transplantace a péči o terminální stadia onemocnění – viz dále a *tabulka 2*.

Důležitou komponentou sledování nemocných s CHOPN jsou zařízení monitorující jejich běžnou denní aktivitu například krokoměry (cílená žádoucí aktivita je různá – vychází z vstupních hodnot před zahájením léčby) nebo akcelerometry. Levnou alternativu představuje systematické sledování doby strávené během průměrného dne aerobní fyzickou aktivitou – pro nemocné s CHOPN tuto dobu hodnotíme jako: nízkou aktivitu < 30 minut/den, střední aktivitu 30-120 minut denně, vysokou aktivitu > 120 minut/den.

Diferenciální diagnostika: Největším problémem je bronchiální astma. Pokud se jedná o variantu vznikající v dospělosti a to u osob s pozitivní kuřáckou anamnézou, je někdy téměř nemožné obě nemoci rozpoznat. Tyto nemocné pak zařazujeme do překryvného (neboli overlap) fenotypu CHOPN + AB (*schéma 2*). Pokud však dojde po inhalační farmakoterapii (IKS + LABA nebo IKS + LABA + LAMA) k úplné normalizaci ventilačních parametrů je jasné, že jde o diagnózu bronchiálního astmatu. Mezi další onemocnění, která mohou více či méně napodobovat klinické, funkční a zobrazovací známky CHOPN patří: srdeční selhávání, bronchiolitidy (po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeně, u autoimunitních chorob, v rámci difuzní panbronchiolitidy), chronická eosinofilní bronchitida, cystická fibróza diagnostikovaná v dospělosti, non-CF bronchiektázie, tuberkulóza, plicní histiocytóza z Langerhansových buněk či lymphangioleiomyomatóza.

Klasifikace: Vzhledem ke komplexní povaze CHOPN není přesné klasifikovat tuto nosologickou jednotku pouze pomocí jednoho funkčního parametru - hodnoty post-BDT FEV₁. Proto, kromě měření spirometrických parametrů, je v současnosti doporučováno systematické sledování symptomů (celkových projevů CHOPN pomocí škály CAT a/nebo dušnosti dle modifikovaného MRC (mMRC) skóre – první způsob je obecně považován za přesnější) a pátrání po počtu akutních exacerbací (AE) přítomných v posledním roce. Pomocí těchto parametrů (post-BDT FEV₁, CAT a/nebo mMRC dušnosti, počtu AE/posledních 12 měsíců) lze rychle a snadno každého nemocného zařadit do jednoho ze čtyř diagnosticko-léčebných kategorií označovaných A,B,C a D (*obrázek 1a*). Stručně řečeno: kategorie A a B jsou kategoriemi pro nemocné s lehkou (1. stupeň post-BDT FEV₁ ≥ 80 % náležitých hodnot) či střední (2. stupeň dle post-BDT FEV₁ 50-80 % náležitých hodnot) bronchiální obstrukcí a bez častých AE. A je kategorií minimálních subjektivních symptomů, na druhou stranu kategorie B je spojena s výraznějšími klinickými projevy. Osoby zařazené do kategorie C respektive D trpí těžkou (3. stupeň dle post-BDT FEV₁ 30-50 % náležitých hodnot) respektive velmi těžkou (4. stupeň dle post-BDT FEV₁ < 30 % náležitých hodnot) bronchiální obstrukcí a/nebo mají četné AE. Kategorie C je spojena s minimálními a kategorie D naopak s výraznějšími symptomy. Tato klasifikace byla poprvé publikována světovou iniciativou GOLD v roce 2011 a v roce 2013 je potvrzena i v jeho aktualizované verzi – navíc je poměrně jednoznačně akceptována autoritami Evropské respirační společnosti a Americké hrudní společnosti. Její hlavní přínos pro nemocné je ve stratifikace nemocných stran symptomů a rizik což v praxi znamená, že nemocné s kategorií A lze v podstatě bez rizik sledovat v praxi praktického lékaře a jejichž hlavní léčebnou komponentou je eliminace rizikových faktorů (viz dále). Osoby kategorie C představují zajímavou skupinu oligosymptomatických jedinců s výraznějším poškozením plicních funkcí a/nebo s opakovanými exacerbacemi – jejich farmakoterapie nemusí nutně obsahovat všechny nákladné inhalační léky, sledování je však vhodné v ordinaci pneumologa (*obrázek 1b*). Naopak velkou pozornost je třeba věnovat kategorii B – osoby s méně výrazným poklesem plicních funkcí, avšak s výrazným mortalitním rizikem (hlavně díky kardiovaskulárním a maligním příčinám) a zejména kategorii D. Subjekty z poslední jmenované kategorie CHOPN jsou extrémně ohroženi respirační a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, jejich terapie musí být po všech stránkách maximální. A právě morbiditě a mortalitě závažné kategorie B a D by měli lékaři vést k hledání specifického fenotypu (*obrázek 1c*).

Popis onemocnění: CHOPN je pestrý syndrom s různými klinickými formami (fenotypy). Každá z forem zahrnuje poněkud odlišné léčebné možnosti a je spojena s jinou prognózou. Co možná nejpřesnější popis onemocnění umožňuje lépe zacílit terapeutická opatření. Proto doporučujeme popsat každý konkrétní případ CHOPN v podobě poměru stupně bronchiální obstrukce (1.-4. stupeň dle post-BDT FEV₁) ke kategorii onemocnění (A-D dle GOLD 2011). *Tedy například 2/D u pacienta s lehkou bronchiální obstrukcí, výraznými symptomy a frekventními exacerbacemi. Do jednotlivých kategorií by měli být nemocní zařazováni pouze ve stabilní fázi onemocnění a v dalším průběhu CHOPN se může iniciální kategorizace do určité míry měnit* - díky efektivní léčbě či naopak progresi onemocnění.

Kromě výše zmíněné klasifikace se jako užitečné jeví co možná nejpřesnější popis fenotypu pacienta (viz výše) spolu s poznámkou o (ne)přítomnosti respirační insuficience, s výčtem zjištěných rizikových faktorů a s uvedením všech relevantních komorbidit (*schémata 3a, 3b, 3c*).

Popis terminální fáze onemocnění: Pacienti s pokročilou fází CHOPN s progresivním a vysoce symptomatickým průběhem, kteří z nějakého důvodu (věk, závažná polymorbidita, plicní či jiná malignita, non-compliance) nejsou indikováni k plicní transplantaci (dále), stojí poněkud stranou zájmu paliativní péče v porovnání například se stejně symptomatickým a závažným průběhem plicního karcinomu. Proto je praktické do popisu osob s nejtěžšími formami CHOPN zahrnout i terminologii týkající se plánu další péče o velmi pokročilá stadia CHOPN. Za terminálního lze považovat pacienta CHOPN ve chvíli, kdy do konce předpokládané délky jeho života zbývá < 6 měsíců a to za splnění dalších předpokladů: klidová dušnost špatně odpovídající na farmakoterapii vedoucí k dennímu režimu postel + křeslo, postupná klinická progrese onemocnění a přítomnost hypoxémie. Musíme však poznamenat, že odhad mortality nemocných s CHOPN je obtížný, obtížnější než například u nemocných s plicní malignitou a lze se setkat i s osobami, kteří v režimu postel+křeslo žijí několik let. Anglický pojem end-of-life (konec života - často bez překladu používaných i u nás), zahrnuje poslední hodiny-týdny života. Tyto pojmy sice nejsou v naší zemi zcela rutinně používány, ale mezinárodní doporučení a návody týkající se terminální fáze respiračních chorob s nimi běžně pracují. Během péče o osoby v terminální fázi CHOPN je nezbytná opakovaná edukace a oboustranná komunikace s nemocným a jeho rodinou.

Cíle léčby: Hlavní obecné cíle léčby CHOPN jsou redukce symptomů onemocnění, zpomalení přirozené progrese nemoci, zlepšení kvality života, zvýšení tolerance fyzické zátěže a zlepšení participace na běžných denních aktivitách, prevence akutních exacerbací a zmírnění jejich dopadu, zabránění vzniku komplikací a následků onemocnění, v neposlední řadě prodloužení života. Nutno podotknout, že většina těchto cílů lze částečně dosáhnout, nicméně ne všechny dosažené cíle překračují hranice klinické významnosti: 15 % pokles relativního rizika mortality, 20 % pokles relativního rizika exacerpace, 20 % pokles relativního rizika hospitalizace, pokles o 4 jednotky SGRQ, 1 jednotka zlepšení TDI a 100 ml zlepšení parametru FEV₁.

Strategie léčby: Základem terapie a podmínkou jejího úspěchu je eliminace vyvolávajících inhalačních rizik. Komplexní léčebná intervence u nemocných s CHOPN pak využívá celé řady farmakologických a nefarmakologických postupů vycházejících z aktuálních mezinárodních doporučení. V některých zemích (například v Kanadě, Austrálii, Španělsku, Rakousku či Velké Británii) navíc existují rovněž specifické národní standardy péče. Léčebná doporučení lze rozdělit na čtyři postupné kroky. Prvním krokem je redukce škodlivé inhalační expozice. Druhým paušální medikace indikovaná pro všechny nemocné s CHOPN zahrnující i léčebné intervence zaměřené proti všem přítomným komorbiditám (nejčastěji ischemické choroby srdeční, kardiálnímu selhávání, osteoporóze, vředové chorobě gastroduodena, depresi a syndromu spánkové apnoe). Třetím pak soubor specifických léčebných opatření zaměřených proti specifické variantě CHOPN konkrétního pacienta - proti tzv. konkrétnímu fenotypu (*schémata 3b, 3c*) a posledním čtvrtým pak případná terapie respiračního selhávání a specifická péče o terminální fázi tohoto onemocnění (*obrázek 2c a schéma 4*). Léčba nemocných s CHOPN se tedy obecně řídí **kategorií** (A-D) a zejména **fenotypem** (fenotypy) onemocnění s přihlédnutím k (ne)přítomnosti **respirační nedostatečnosti**. U některých pacientů, kteří ještě nejsou zcela fenotypově vyhraněni, terapii tvoří pouze první a druhý krok. Naopak všichni nemocní se zřejmým fenotypem a s přítomností respiračního selhávání by pak měli projít čtyřmi léčebnými „kroky“ (*obrázek 3*). Jeden-každý pacient tedy vyžaduje individuální (personalizovaný) přístup – podobně jako při moderní léčbě plicního karcinomu či jiných respiračních chorob.

Eliminace rizik (krok 1): Ukončení rizikové expozice (například kouření cigaret) přináší NEJVĚTŠÍ ŠANCI na příznivé ovlivnění přirozeně nepříznivého vývoje CHOPN. Na druhou stranu je jasně prokázáno, že pokračování v rizikové expozici významně urychluje vývoj

nemoci a to nezávisle na její vstupní tíži. Víme, že protikuřácké intervence mají svůj význam i u nemocných s těžkými formami CHOPN. Bez aktivní pomoci lékaře dosahuje kuřák pouze 1 % úspěšnost, naopak sofistikované postupy jsou značně efektivní a přinášejí u 25-30 % osob dlouhodobou (1 rok a více) abstinenci. Z tohoto důvodu by měly být nabídnuty všem kuřákům s CHOPN. Validní data týkající se ukončení jiných inhalačních rizik zatím nejsou k dispozici, jejich benefit lze však do jisté míry předpokládat aproximací dat týkajících se nikotinismu.

Léčba nikotinové závislosti je možná pomocí cílené a opakované edukace (čím delší a/nebo častější edukace – tím efektivnější), nikotinové substituce (náplasti, pastilky, žvýkačky, nikotinové ústní inhalátory a nosní spreje, podjazykové tablety) a specifické farmakoterapie zaměřené na CNS (bupropion, vareniklin). Nejefektivnější je kombinace výše uvedených metod. Absolutní kontraindikace nikotinové substituce představují: nestabilní ischemická choroba srdeční, mozkový infarkt a neléčený peptický vřed. Relativní kontraindikace použití antidepressiv a léků působících na CNS jsou: křeče (bupropion) a závratě, parasomnie, práce náročná na pozornost (vareniklin).

V České republice zatím bohužel stále neplatí pravidla uplatňovaná ve většině vyspělých evropských států stran státem organizované restrikce a zákazů kouření (nejlepším příkladem je trvalá přítomnost kouření v restauracích). Tento krok v zahraničí prokazatelně pomohl redukovat expozici pasivnímu kouření i snížit morbiditu a mortalitu exponovaných osob.

Paušální léčba (krok 2): Paušální léčba je léčba indikovaná VŠEM SYMPTOMATICKÝM nemocným bez rozdílu fenotypu. Zahrnuje farmakologické (převážně inhalační medikace + očkování) i nefarmakologické (pohybová aktivita, pulmonální rehabilitace, edukace a trénink inhalačních technik) postupy (*schéma 4*). Zcela asymptomatictí jedinci s lehkou bronchiální obstrukcí nemají prokázán reálný benefit terapie, a proto u nich není žádná léčba doporučována – s výjimkou intervence směřující proti inhalačním rizikům. Nedílnou součástí paušální léčby jsou farmakologické intervence zaměřené na klinicky důležité KOMORBIDITY (*obrázek 4*). Při léčbě komorbidit je užitečná mezioborová spolupráce.

Paušální farmakologická léčba: Základem farmakologické paušální léčby stabilní CHOPN jsou *inhalační bronchodilatancia* (*obrázek 5*). Jejich cílem je symptomatická úleva zaměřená proti pocitu dušnosti, omezené toleranci zátěže a zhoršené kvalitě života. Většina z nich má prokázán i příznivý vliv na redukci akutních exacerbací. Příznivé ovlivnění deklinace funkce

plic, zástava progresu onemocnění a prodloužení života zatím nebylo u těchto léků nepochybně prokázáno, i když je pravděpodobné. Téměř všechna bronchodilatační farmaka jsou aplikována v inhalační formě. Inhalace léků je proto nepostradatelným pilířem léčby CHOPN. Přitom bylo opakovaně prokázáno, že závažné chyby při inhalaci léčivých látek dělá většina (!) pacientů. Příčinami nízké adherence mohou být: nedostatečná edukace či neposkytnutí informací, jejich nepochopení, zapomenutí či postupná modifikace a chybění kontroly pacientovi inhalace zdravotníky. Před výměnou jednoho léku za druhý z důvodu jeho domnělé nedostatečné účinnosti je striktně doporučováno překontrolovat správnost inhalační techniky. Všechny inhalační systémy jsou totiž podobně účinné, pokud se používají správně, a každý z nich má své uplatnění. Ne všechny inhalační systémy však jsou vhodné pro každého pacienta: při obtížích s hlubokým výdechem a silným nádechem nejsou vhodné práškové formy (Turbuhaler, Diskus, Handihaler, Aerolizer, Breezhaler), při špatné koordinaci pohybu ruky a nádechu nejsou optimální aerosolové inhalátory (pMDI), u nemocných s narušenou jemnou motorikou nejsou doporučovány kapslové inhalátory (Aerolizer, Breezhaler, Handihaler). U málo celkově spolupracujících pacientů jsou vhodné pouze spacery či nebulizace. V současnosti se můžete setkat i se dvěma novými typy inhalátorů – práškovým Genuairem a mlžinu tvořícím Respimatem.

Vzhledem k tomu, že na českém trhu jsou dostupné inhalační léky mnoha různých lékových forem a každá z těchto lékových forem má více či méně odlišný způsob inhalace, je třeba se snažit o co možná největší unifikaci (optimálně jeden, maximálně dva inhalační systémy pro konkrétního nemocného). U všech pacientů je pak třeba pečlivá a trpělivá edukace a opakovaná kontrola správnosti inhalační techniky (či technik), neboť u více jak 50 % z nich je způsob podávání inhalace spojen s výraznými chybami.

Dlouhodobě působící inhalační bronchodilatancia: Dlouhodobě působící parasympatikolytika inhibující zejména M₃ receptory (tzv. inhalační anticholinergika s dlouhodobým či ultradlouhodobým účinkem) neboli LAMA (aklidiinium) a U-LAMA (tiotropium, umeklidinium a glykopyrronium), dlouhodobě respektive ultradlouhodobě působící sympatikomimetika stimulující β₂ receptory (inhalační beta2-agonisté) neboli LABA (formoterol, salmeterol) a U-LABA (indakaterol, olodaterol, vilanterol) přinášejí nemocným výraznější benefit a jsou spojeny s větším komfortem a léčebnou adherencí v porovnání s krátkodobě působícími preparáty. Kombinace obou typů bronchodilatancií (ve formě

dlouhodobě či krátkodobě působících preparátů) přináší výraznější benefit než prosté zvyšování dávek jednoho typu léku. Krátkodobě působící inhalační medikace (beta2-agonisté s krátkodobým účinkem neboli SABA – salbutamol, terbutalin, fenoterol a inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem neboli SAMA - ipratropium) je určena pouze jako úlevová (nikoliv dlouhodobá udržovací) léčba, případně hlavní medikace oligosymptomatických osob. Jen zcela okrajově, převážně u osob s nižší compliance s inhalační medikací, můžeme alternativně využívat perorálně podávaných teofylinů s dlouhodobým účinkem respektive pomalým uvolňováním. Mezinárodní léčebné návody zmiňují používání inhalačních dlouhodobě působících farmak (LAMA a/nebo LABA, respektive U-LAMA a/nebo U-LABA) u symptomatických osob s post-BDT FEV_1 60-80 % n.h., striktně jsou pak tyto léky doporučovány u symptomatických nemocných s post-BDT FEV_1 <60 % n.h. Zástupci obou skupin inhalačních bronchodilatancií jsou považovány za téměř rovnocenné, i když nejvíce dat prokazujících efektivitu a bezpečnost dlouhodobého podávání inhalační medikace dosud přinesly studie s tiotropiem, které navíc „poráží“ své LABA soupeře i v redukci akutních exacerbací. Volba jednotlivého preparátu závisí na volbě lékaře a preferenci nemocného s event. úpravou podle individuální tolerance. Při nedostatečném efektu jednoho preparátu je doporučeno přidat druhý do kombinace (LAMA + LABA respektive U-LAMA + U-LABA). V blízké budoucnosti budeme disponovat dokonce i fixními kombinacemi U-LAMA + U-LABA **obrázek 5**. Nežádoucí účinky farmak ze skupiny inhalačních bronchodilatancií jsou: suchost v ústech a zhoršení akutního glaukomu po inhalaci LAMA, případně kašel, tremor či tachykardii u LABA. Bezpečnost perorálně podávaných teofylinů s dlouhodobým účinkem je významně menší v porovnání s výše uvedenými inhalačními bronchodilatancií s dlouhodobým účinkem, hlavní komplikace jejich podávání jsou: úzké terapeutické okno s nutností monitorace hladin, závislost na ostatních podávaných farmacích a věku a četný výskyt nežádoucích efektů v závislosti na podané dávce – poruchy srdečního rytmu, epileptické paroxysmy, zažívací obtíže, poruchy vidění, bolesti hlavy a nespavost. I přesto mají své místo v paušální léčbě stabilní CHOPN a dají navíc se kombinovat s inhalačními krátkodobými i dlouhodobými bronchodilatancií. Zjednodušený přehled inhalačních bronchodilatancií přináší **obrázek 5**.

Perorální kortikosteroidy do paušální léčby stabilní CHOPN rozhodně nepatří, stejně jako tam nepatří: dlouhodobé podávání mukoaktivní medikace, monoterapie IKS, terapie protizánětlivými léky (kromony či antileukotrieny), dlouhodobé podávání antibiotik, imunomodulační léčba, antitusika ani alternativní herbální medikace.

Paušální nefarmakologická léčba: Základním kamenem paušální nefarmakologické terapie je plicní rehabilitace, jejíž součástí je edukace, léčebná rehabilitace, ergoterapie (zejména nácvik běžných aktivit denního života - ADL), nutriční a psychosociální pomoc. Léčebná rehabilitace zahrnuje PRAVIDELNOU SUBMAXIMÁLNÍ AEROBNÍ POHYBOVOU AKTIVITU (PA) a techniky RESPIRAČNÍ FYZIOTERAPIE. Submaximální (tedy prováděná na 60-70% osobního maxima) aerobní PA je nejčastěji uskutečňována pomocí jízdy na rotopedu, běhu na běhátku nebo venkovní chůze. Submaximální charakter při jízdě na rotopedu lze sledovat dle monitorace dosaženého výkonu ve Wattech (lze porovnávat s před-rehabilitačním maximem zjištěným pomocí spiroergometrie) a dle monitoringu srdeční frekvence (méně přesné). Submaximální chůze by měla způsobovat střední míru dušnosti (v rozsahu Borgovy škály v rozsahu 4-6), případně nastavení rychlosti na běhátku lze provádět pomocí předchozích zátěžových testů (například 6MWT). Pravidelné (3-5 x týdně, po dobu 20 – 60 minut, v minimálním trvání 6-8 týdnů) vykonávání aerobní zátěže je určeno pro všechny symptomatické jedince s CHOPN nezávisle od hodnoty plicních funkcí. Při poklesu $FEV_1 < 50\%$ n.h. je plicní rehabilitace považována za nezbytnou součást terapie. Nejméně 2x týdně by tento aerobní trénink měl být provozován pod dozorem fyzioterapeuta, ostatní opakování (1-3x/týdně) mohou být v domácím (či komunitním) prostředí (sledování samotným nemocným). Techniky respirační fyzioterapie jsou zaměřené na reedukaci dechového stereotypu, zvýšení rozvíjení hrudníku, usnadnění expektorace, zahrnují cílené cvičení respiračních svalů a posilovací trénink horních i dolních končetin. U pacientů s akutní exacerbací po stabilizaci jejich zdravotního stavu je důležité jejich polohování a postupná vertikalizace s následným postupným zapojením do výše uvedeného rehabilitačního schématu. Léčebná rehabilitace může být doplněna i o ostatní fyzioterapeutické metody a postupy.

Nemocné s CHOPN je vhodné edukovat v principech zdravé výživy s dostatkem zeleniny zejména kvůli obsahu vitamínů (například D) a antioxidantů (brokolice, wasabi, červené víno) a s redukcí některých potravin - například uzenin. Současně je doporučována nutriční podpora (vždy spolu s rehabilitací) pro všechny osoby s nízkým FFM – viz výše fenotyp plicní kachexie a naopak cílená redukce váhy o osob s BMI >30. Komplexní plicní rehabilitace bude řešena samostatným národním doporučeným postupem vycházejícím z poslední verze ATS/ERS standardu (2013). Hlavní „novinkou“ těchto doporučení bude výrazná individualizace rehabilitační péče a zdůraznění nutnosti změnit chování nemocných směrem ke zvýšení dlouhodobé a pravidelné aerobní pohybové aktivity i po ukončení rehabilitačního programu - zde prokazuje svůj benefit například Nordická chůze.

Vakcinace: Další složkou paušální léčby je vakcinace (v ČR dosud málo využívaná). Jako nepostradatelné se jeví očkování všech nemocných s CHOPN proti chřipce - každý rok od září do prosince před pravidelným nástupem evropské epidemie. Pro ostatní vakcinační postupy nemáme tolik důkazů jako pro chřipku. Pro úplnost je uvádíme: 1. očkování proti pneumokoku pro osoby s $FEV_1 < 40 \% \text{ n.h.}$ a/nebo pro nemocné > 65 let a u všech mladších s přítomností kardiálních komorbidit – a to konjugovanou vakcínou (nejméně 1x za život a v případě první dávky před 65 rokem věku je doporučena po 5 letech ještě druhá dávka), 2. do českého vakcinačního kalendáře dospělých bylo zařazeno i očkování proti černému kašli (obsažené v trivalentní nebo tetravalentní kombinaci) aplikované zejména nejméně 1x za život, pokud jsou dospělé osoby ve styku s dětmi do 1 roku věku.

Léčba komorbidit: Kromě terapie samotné CHOPN musíme u VŠECH pacientů myslet na efektivní léčebnou intervenci komorbidit (*obrázek 4*). Ischemická choroba srdeční, síňová fibrilace, srdeční selhávání a arteriální hypertenze se mohou léčit betablokátory (s výhodou β_1 selektivními). Léčba betablokátory je pro navíc benefiční (redukující mortalitu) nejen pro osoby s ischemickou chorobou srdeční či s kardiálním selháváním, ale i pro ostatní nemocné s CHOPN. Terapie osteoporózy, kachexie, deprese a diabetu se neliší od jiných pacientů. Osteoporóza, kachexie a deprese navíc velmi příznivě reagují na současně probíhající pulmonální rehabilitaci. Léčba plicního karcinomu také nemá žádná omezení, snad s výjimkou ohledů na plicní funkce před plánovanou operační intervencí či zevní radioterapií. Důležité informace o léčbě nemocných s CHOPN a plicním karcinomem přináší příslušný ERS standard.

CHOPN jako komorbidita: Pacienti indikovaní k jakékoliv operační léčbě (v celkové anestézii) současně trpící CHOPN jsou obecně považováni za rizikové. CHOPN spolu s chronickým kardiálním selháváním, anesteziologickým skóre $ASA \geq 3$ a hypoalbuminemií $< 35 \text{ g/l}$ je považována za důvod zvýšeného rizika s operací asociovaných komplikací. Pacienti s CHOPN by v předoperačním období nejméně 8 týdnů neměli kouřit, měli by být zajištěni inhalačními bronchodilatancií. V případě právě probíhající exacerbace CHOPN by výkon měl být odložen a nemocní by měli být léčeni antibiotiky (v případě hnisavé expektorace) a případně systémovými kortikosteroidy (spolu s výše uvedenou inhalační medikací). Všichni tyto nemocní mohou profitovat z předoperačního tréninku inspiračních svalů.

Fenotypicky cílená léčba (krok 3): U pacientů s již vyhraněným fenotypem CHOPN bychom měli kromě paušální medikace systematicky zvážit reálné možnosti fenotypicky zaměřené

terapie. Tento individualizovaný přístup k léčení nemocných se nyní uplatňuje v řadě dalších oborů interní medicíny i řady plicních chorob a logicky by měl být efektivní i na poli CHOPN. Na úvod je nutné zdůraznit, že níže uvedené fenotypy se u jednoho pacienta mohou různě kombinovat (například kachexie s emfyzematickým fenotypem nebo chronická bronchitida a frekventní exacerbace), případně vyvíjet v čase (podrobnější údaje o časové změně fenotypů v literatuře zatím chybí). Fenotypický popis konkrétního nemocného by měl zahrnovat všechny u něj nalezené fenotypy (*viz schéma 3c*). A všechny tyto fenotypy je poté potřeba cíleně léčebně ovlivňovat (viz dále). Na druhou stranu se, zejména v počátečních fázích CHOPN, setkáváme s nemocnými bez jasně vyhraněného fenotypu – u těchto osob naše léčebné působení bude obsahovat jen dva kroky (1.eliminaci rizik + 2.paušální léčbu včetně terapie komorbidit).

I když terapie inhalačními steroidy nepatří do paušální léčby CHOPN existují dva fenotypy, kde je tomu jinak. Pro nemocné s častým výskytem akutních exacerbací (bezpodmínečně při post-BDT $FEV_1 < 60$ % n.h., pravděpodobně efektivní i u méně výrazné obstrukce) je vhodné do léčby zahrnout **kombinační léčbu LABA s inhalačním kortikosteroidem (LABA + IKS)** - u nás fixní kombinace salmeterol/flutikazon, formoterol/budesonid nebo formoterol/beclometazon a další možnosti vzniklé kombinací v ČR dostupných preparátů IKS a LABA (U-LABA) tzv. volných kombinací. Přínos kombinace LABA + IKS byl opakovaně prokázán nejen z hlediska poklesu počtu akutních exacerbací a snížení výskytu symptomů, ale i zlepšení plicních funkcí a kvality života a to i přesto, že role samotných inhalačních steroidů v léčbě CHOPN je značně sporná. Tuto nejistou pozici IKS možná v budoucnosti poněkud změní nízké dávky teofylinů či další vyvíjené preparáty restituující citlivost buněčného jádra na protizánětlivé kortikoidní působení. Druhým fenotypem s prokazatelným přínosem kombinační léčby (LABA+IKS) je překryv CHOPN s bronchiálním astmatem – kombinace LABA + IKS je zde léčbou 1. volby. Léčebné doporučení pro tento klinický fenotyp pak jako další léčbu následně doporučuje „trojkombinaci“ IKS + LABA + LAMA. Následně může být farmakoterapie overlapu CHOPN + bronchiální astma doplněna i o teofyliny s dlouhodobým účinkem, případně i antileukotrieny. Nežádoucí účinky farmak ze skupiny IKS jsou většinou méně významné. Sumárně nutno zmínit: negativní vliv IKS na zvýšené riziko vzniku pneumonií (zejména u flutikazonu), orální kandidózy, atrofii, sufuze a snadnou zranitelnost kůže hlavně starších pacientů, chrapotu a určitý vliv na riziko osteoporózy. Inhalační steroidy jsou tedy (vždy ve spojení s LABA) fenotypickým lékem pro dvě významné skupiny nemocných.

U pacientů se současnou přítomností bronchitického fenotypu spolu s fenotypem frekventních exacerbací se v případě poklesu $FEV_1 \leq 50 \% \text{ n.h.}$ ukazuje jako vhodná perorální (1/den) léčba **roflumilastem** - selektivním inhibitorem fosfodiesterázy 4. Roflumilast redukuje výskyt středních a těžkých exacerbací a současně (výhradně pomocí svého protizánětlivého působení) zlepšuje funkční parametry - zejména FEV_1 . Bohužel zatím stále nejsou data srovnávající protizánětlivou efektivitu roflumilastu s inhalačními kortikosteroidy. K této účinné léčbě je třeba poznamenat mírné riziko deprese, spánkových poruch a gastroenterologické intolerance (průjemy a klinicky nevýznamná redukce tělesné hmotnosti) u menší části léčebných. V případě přetrvávání gastroenterologických problémů (déle než týden) je doporučováno na 1-2 týdny léčbu vysadit a poté se k ní (v redukované dávce – například 1x obden) postupně vrátit, obtíže často definitivně vymizí.

Mladší (obvykle < 50 let) nemocní trpící emfyzémovým fenotypem s FEV_1 mezi 30-60 % náležitých hodnot a prokazatelně bez aktivního nikotinismu (anamnesticky či dle monitorace eCO či kotininu v moči) s těžkou formou (sérová koncentrace < 0,5g/l) deficitu proteinázového inhibitoru α_1 antitrypsinu podmíněnou homozygotní mutací Pi^*ZZ , případně $Pi^*\text{null}$ (odhadem 1 % evropských nemocných s CHOPN) by měli být léčeni pravidelnou (intravenózně 1x týden - 2 týdny) aplikací substituční léčby (u nás preparát Trypsone). Podrobné aspekty substituční léčby řeší příslušný standard ČPFS. Substituční léčba probíhá v rámci ČR na jednom pracovišti a to na Pneumologické klinice 1. LF v Thomayerově nemocnici v Praze.

Pacienti s CHOPN trpí častěji podvýživou než ostatní populace zejména v pokročilejších stádiích nemoci. U pacientů s CHOPN a FEV_1 pod 50 % n.h. je klinicky významný váhový úbytek přítomen ve 25-40 % případů. Podvýživa vede k nízké svalové síle dýchacích svalů, zhoršené schopnosti expektorace a zhoršení stavu imunity. Za klinicky významný váhový úbytek považujeme pokles hmotnosti o 5 % za poslední 3 měsíce nebo pokles hmotnosti o 10 % za 6 měsíců. Pomocí DEXA (zlatý standard), specifickým antropometrickým měřením kožních řas či elektrické bioimpedance můžeme přesně určit obsahu tuku ve tkáni a objem netukové tělesné hmoty (tzv. FFMI – fat free mass index). Hodnota FFMI pod 16 kg/m^2 u mužů a pod 15 kg/m^2 u žen prokazuje výraznou podvýživu. U nemocných s CHOPN hovoříme o fenotypu tzv. plicní kachexie. Snížení FFMI pod normální hodnoty má 25 % pacientů s FEV_1 nad 50 % n.h. a asi 35 % pacientů s CHOPN a FEV_1 pod 50 % n.h. Při hodnocení stavu výživy můžeme použít i odběr celkové bílkoviny (norma > 64g/l), albuminu (norma > 34 g/l) případně prealbuminu (norma > 0,20 g/l).

Pokles hmotnosti a snížení zejména netukové tělesné hmoty (FFM) je ukazatelem špatné prognózy nemocných s CHOPN. Střední přežití pacientů s plicní kachexií a FEV_1 pod 50 % n.h. je 2-4 roky. Pneumolog by měl rozpoznat příznaky malnutrice a v případě prokázání podvýživy konzultovat nutričního specialistu. Typ a složení nutriční podpory je spočítáno na základě zhodnocení energetických potřeb pacienta, reziduálního perorálního příjmu a možnosti perorálního nebo enterálního podání výživy, která má vždy přednost před parenterální. Parenterální výživa je vyhrazena pro pacienty s intolerancí naso-gastrické nebo naso-jejunální sondy a nemožností přijímat sipping. Velmi vhodné je kombinovat podání nutriční podpory současně s plicní rehabilitací. Existují práce podporující efekt podání anabolických hormonů s vysokoproteinovou suplementací nemocných s CHOPN – v případě snížené sérové koncentrace testosteronu. V případě podávání parenterální výživy je třeba brát na vědomí riziko zhoršení hyperkapnie při podávání roztoků s vysokým obsahem sacharidů. Je vhodnější soustředit energetické zdroje do lipidů, které by měly tvořit mezi 35-60 % obsahu, výhodnější je podání směsi obsahující vyrovnaný poměr triglyceridů s dlouhým a krátkým řetězcem.

Terapie emfyzematických nemocných s přítomností velkých bul (zejména pokud souhrnný rozsah bulózního postižení dosahuje 1/3 objemu postiženého hemitoraxu a případně se chová expanzivně a vede ke zhoršování symptomů) je možná pomocí provedení resekce těchto bul - tzv. **bulektomie**. Zkušenosti s těmito výkony má většina pracovišť hrudní chirurgie.

Pacienti s heterogenním typem plicního emfyzému postihujícího apikální partie plic jsou indikováni k provedení plicní volum-redukující operace neboli **LVRS** (prováděné v torakospicky či torakotomicky a to jednostranně či oboustranně) a to zejména v přítomnosti plicní hyperinflace $RV > 200$ % n.h.. Další indikační kritéria pro LVRS: věk ≤ 75 let, symptomy dušnosti mMRC 3-4, absence aktivního nikotinu, emfyzémový fenotyp CHOPN s horní predominancí (jednostranně či oboustranně), nízká tolerance zátěže avšak nikoliv úplná inaktivita (předoperační 6MWD ≥ 140 m), FEV_1 20-45 % n.h., $TL_{CO} \geq 20$ % n.h., $PaCO_2 \leq 8$ kPa a $PaO_2 \geq 6$ kPa, BMI 16-31 kg/m². LVRS je efektivní metodou zlepšující funkční parametry, příznivě ovlivňující kvalitu života, zvyšující toleranci zátěže a (u pacientů s nízkou tolerancí zátěže) dokonce prodlužující život.

Pacientům s fenotypem plicního emfyzému, kteří nejsou schopni a/nebo ochotni podstoupit výše zmíněné chirurgické metody léčby (bulektomii či LVRS) můžeme (zatím ve třech nemocnicích v ČR) indikovat bronchoskopické volum-redukující výkony - tzv. **BVR**. Mezi BVR intervence patří zejména intrabronchiální implantace drobných chlopní (Zephyr či IBV) indikovaná u

pacientů s heterogenním typem emfyzému a to v podobném indikačním rámci jako LVRS s následujícími odlišnostmi: chlopňová varianta BVR nemá věkové omezení, není omezena na horní laloky, neprovádí se v jedné době oboustranně, pro její úspěch je vhodná analýza mezilalokových fissur a posouzení přítomnosti kolaterální ventilace. I přes slibné výsledky z poslední doby je vhodné poznamenat, že výkony bronchoskopické volumredukce mají méně důkazů než LVRS, kterou je stále nutno považovat ze volum redukující metodu první volby.

Ani paušální dlouhodobé podávání ATB u nemocných s CHOPN zatím nemá podporu velkých randomizovaných studií a stále vyvolává obavy mikrobiologů z nárůstu rezistence. Terapie **antibiotiky** (ATB) však může přinášet pozitivní efekt u tří fenotypů: u nemocných s nadměrnou produkcí hlenu - *bronchitický fenotyp*, u osob s *častými exacerbacemi* a také u fenotypu *CHOPN s bronchiektáziemi*. Pozitivní data máme zejména z použití makrolidů - zejména azitromycinu, méně klaritromycinu. Existují i ojedinělé práce s respiračním chinolinem – moxifloxacinem.

Podobná nejistota panuje v podávání **mukoaktivní** medikace (erdostein, N-acetylcystein, carbocystein). Stran mukoaktivní medikace je všemi velmi očekávána právě probíhající studie RESTORE. Zatím lze dlouhodobou aplikaci mukoaktivní medikace zvážit pro symptomatické osoby se stejnými fenotypy uvedenými v předchozím odstavci: *bronchitický fenotyp, frekventní exacerpace, CHOPN + bronchiektázie*.

Zejména pro *fenotyp CHOPN s bronchiektáziemi* je nutná pravidelná **domácí fyzioterapie s PEP pomůckami** (například flutterem). Nácvik techniky lze získat během cyklu ambulantní (či ústavní) komplexní plicní rehabilitace. Pacienti s bronchiektáziemi také často trpí hemoptýzou, v případě významnějšího krvácení je metodou první volby provádění angiografické léčby pomocí embolizace bronchiálních tepen v postižené lokalitě.

Sumarizující doporučení týkající se fenotypicky specifické léčby CHOPN uvádí *schéma 5*.

Léčba respirační nedostatečnosti a péče o terminální CHOPN (krok 4): V rámci moderní personalizované medicíny disponujeme řadou efektivních léčebných intervencí cílených na pacienty s chronickou hypoxémií, případně hypoxémií + hyperkapnií (kyslíková léčba, domácí neinvazivní ventilační podpora, plicní transplantace). Specifické terapeutické návody existují i pro případ další progresse onemocnění do terminální (konečné) fáze CHOPN (metody paliativní péče).

Kyslíková terapie osob s CHOPN se řídí tíží onemocnění a má zhruba tři hlavní indikace:

A) vůbec nejčastěji podáváme kyslík nemocným jako **domácí dlouhodobou** (trvale a to nejméně 16 hodin/den) **kyslíkovou léčbu** (neboli **DDOT**) a to u osob s chronickou respirační nedostatečností poté co splní příslušná indikační kritéria. DDOT je jedním z postupů prodlužujících život těmto nemocným, což kromě DDOT můžeme prokázat pouze v případě ukončení rizikové expozice, pravidelné vakcinace proti chřipce, LVRS a plicní transplantace. Mezi hlavní indikační kritéria DDOT (kromě absence aktivního nikotinu, dobré spolupráce a maximální konzervativní léčby úměrné rozsahu a typu onemocnění) patří výsledky krevních plynů z arteriální krve: jasná indikace je při $\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$ při absenci progresivní hyperkapnie, další indikace pak případně při $\text{PaO}_2 7,3\text{--}8,0 \text{ kPa}$ a to v přítomnosti jasných klinických, EKG nebo sonografických známek plicní hypertenze, polyglobulie, výrazných nočních desaturací souvisejících s CHOPN či těžké přínamahové desaturace a opět při absenci kyslíkovou substitucí vyvolané progresivní hyperkapnie. Téma DDOT bylo zpracováno ve formě národního doporučení – aktualizovaného na konci roku 2012.

B) **kyslíková léčba během tréninku fyzické kondice při plicní rehabilitaci** bez ohledu na to, je-li doprovázen hypoxémií. Zde je indikace jistě méně jasná v porovnání s DDOT (není zde patrný přímý efekt prodloužení délky života) avšak je prokázán benefit na redukci dynamické plicní hyperinflace, minutové ventilace (a tudíž dechové práce) a dochází tak ke zlepšení výkonu během cvičení, což se odráží ve větším přínosu aerobního tréninku a následně nepřímo i v lepším přežití.

C) **kyslíková substituční léčba osob cestujících v letadle** je poslední indikací léčebného použití kyslíku u osob se stabilní fází CHOPN. O kyslíkové léčbě uvažujeme u všech osob s klidovou tenzí $\text{PaO}_2 < 9,3 \text{ kPa}$ respektive s klidovou $\text{SpO}_2 < 95 \%$. Nejčastější průtok kyslíku aplikovaný leteckými společnostmi je 3L/minutu pomocí nosních brýlí případně masky. Ve světě existuje několik rozhodovacích algoritmů pro substituci kyslíku – ten norský, z roku 2012, pak přináší naše *schéma 6*.

Použití dlouhodobé domácí **neinvazivní ventilační podpory** (NIV) je metodou volby u pacientů se stabilní CHOPN s chronickým hyperkapnickým respiračním selháváním, tedy nejčastěji u pacientů kategorie 4/D. Použití nízkých tlaků NIV podpory neprokázalo pozitivní efekt na zlepšení alveolární ventilace u pacientů s CHOPN. Teprve použití vysokých inspiračních tlaků tzv. high-intensity NIV (HI-NIV) prokázalo klinický benefit. HI-NIV je nastavena pacientům během několikadenního pobytu v nemocnici ve stabilní fázi CHOPN. Cílem léčby HI-NIV je dosáhnout adekvátní alveolární ventilace použitím vysokých inspiračních tlaků (vrcholový inspirační tlak 25–30 cm H₂O) a mandatorní dechovou frekvenci

rovnající se spontánní dechové frekvenci pacienta (u nemocných s CHOPN okolo 20-25 dechů/minutu). HI-NIV prokazatelně u pacientů s CHOPN zlepšuje parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi, snižuje pokles plicních funkcí, zlepšuje schopnost cvičební kapacity a kvalitu života a snižuje četnost hospitalizací pro exacerbaci hyperkapického respiračního selhávání. Dosud nebyl potvrzen pozitivní vliv domácí NIV na snížení mortality u subjektů s CHOPN – nyní dostupné meta-analýzy však obsahují jen málo studií s HI-NIV. Nejvíce z NIV profitují pacienti se současným syndromem obstrukční spánkové apnoe, kde tato léčba prokazatelně snižuje mortalitu.

Transplantace plic je indikována pro pacienty s vysokým BODE skóre (nejčastěji se používá Celliho BODE z roku 2004 – viz tabulka č.2). Nemocné s BODE > 5 začínáme sledovat a k transplantačnímu výkonu indikujeme pacienty s BODE 7-10 pokud současně splňují jeden a více z následujících bodů: FEV₁ < 20 % n.h. a/nebo TLCO < 20 % n.h., homogenní typ emfyzému, anamnézu závažné akutní exacerbace s hyperkapnií (s PaCO₂ > 6,6 kPa) a plicní hypertenzi s cor pulmonale.

Léčba terminální fáze CHOPN: CHOPN je velmi závažné onemocnění s výrazným mortalitním potenciálem. Jeho pre-terminální/terminální fáze bývá spojena s opakovanými atakami akutního zhoršení chronické respirační nedostatečnosti, se selháváním pravého srdce, s plicní infekcí a s dekompenzací řady závažných interních komorbidit. Nemocné s terminálním CHOPN lze identifikovat podobně jako nemocné odeslané k transplantaci (BODE 7-10). Stanovení individuálních limitů další péče se provádí po konsenzuální domluvě všech zdravotníků pečujících o daného nemocného s následným souhlasem rodiny. Limity péče označujeme jako: A) DNR/DNI – neboli neresuscitovat a/nebo neintubovat, B) NIPV max – neinvazivní ventilace stanovena jako maximální strop ventilační podpory, C) nerozšiřování a zastavení současně podávané péče (anglicky - withholding) – jde o nerozšiřování medikace a dalších stávajících léčebných postupů (například nepodání další transfúze, nepodávání další katecholaminové podpory, nezajištění eliminačních metod, absence další nutriční podpory, neprovádění chirurgických intervencí) a D) deeskalace neboli odnětí současně podávané péče (anglicky – withdrawal) – pokles FiO₂ na 21 %, zastavení katecholaminové podpory, odstranění nutriční podpory, vypnutí ventilátoru. Důležitou součástí péče o terminální stadia CHOPN je v dokumentaci jasně zdůvodněné (s rodinou pacienta, případně s pacientem samotným prodiskutované) podávání opiátů v orální, transdermální či parenterální formě. Inhalační léčba opiátů efektivní není. Hlavní indikací opiátů u nemocných

s CHOPN je sedace, útlum anxiety, bolesti (například z kompresivních fraktur páteře) a jinak nezvladatelných pocitů dušnosti. Účinné je (v této fázi onemocnění) rovněž monitorované podávání benzodiazepinové sedace. Léčba nezvladatelné dušnosti může být podpořena inhalační léčbou furosemidem a několika dalšími nefarmakologickými postupy – například ochlazováním obličeje. U některých nemocných v konečné fázi CHOPN lze připustit podávání kyslíku z „čistě psychologické“ indikace (nemusí být striktně splněná obecná indikační kritéria DDOT), ke zvýšení komfortu při dýchání využíváme i možnosti NIV.

Závěr: Optimální léčba nemocných s CHOPN vyžaduje individualizovaný a multidisciplinární přístup zaměřený na pacientovy symptomy, potřeby a přání. Musí zohledňovat osobní, sociální a kulturní faktory každého nemocného (tzv. personalizovaná medicína). Měla by pokrývat všechny aspekty tohoto multiorgánového syndromu a současně i systémové dopady a asociované komorbidity. K jejímu naplnění je třeba do integrovaného systému péče zahrnout nejen ošetřujícího pneumologa či zdravotnická zařízení, ale i rodinu nemocného, jeho praktického lékaře, fyzioterapeuta, psychologa, nutricionistu a zejména samotného pacienta. Hlavními složkami terapie jsou eliminace rizikových faktorů, paušální terapie zaměřená na redukci symptomů a dopadů onemocnění spolu s intervencí klinicky relevantních komorbidit a cílená fenotypická léčba s případnou terapií respiračního selhávání. Nezbytným předpokladem je partnerský vztah pacienta a lékaře a nikdy nekončící edukace a trénink. Pokud onemocnění dospěje do terminální fáze je na místě ještě více prohloubit partnerský vztah a včas rozhodnout o limitech další péče.

Každý dokument je poplatný době svého vzniku. Ani tento není výjimkou. S ohledem na rychlost výzkumu na poli CHOPN se k této aktualizaci bude muset přistupovat nejméně každých 4-5 let.

Závěrečná poznámka: Tento dokument má některá omezení a limitace. Stran metodiky došlo k analýze a využívání všech dostupných literárních dat (převážně z impaktovaných zdrojů) avšak bez sofistikované kontroly jejich relevance. Hlavním kritériem výběru bylo posouzení odborníky (členy autorského týmu a recenzenty). Celý dokument byl přizpůsoben podmínkám a možnostem zdravotního systému České republiky. Do fenotypové palety nebylo autory (po konsensuální domluvě) zahrnuto několik dalších, do jisté míry, specifických forem CHOPN (forma rychlé deklinace, forma emfyzému asociovaného s plicní fibrózou a forma překryvu CHOPN se syndromem spánkové apnoe). Hlavním důvodem pro nezahrnutí těchto typů do

rutinního doporučení byl nedostatek dat podporující tento krok či obtížnost jejich poznávání (například typ rychlé deklinace je patrný až po mnoha letech pečlivého funkčního vyšetřování). Nakonec je nutno poznamenat, že většina doporučení není podpořena robustními daty z velkých studií. Důležitým nástrojem validace se tak stane systematické sledování našich nemocných (například v rámci letos vznikající Národní databáze těžkého CHOPN). I přes tyto skutečnosti se však autoři domnívají, že základní kontury tohoto individualizovaného přístupu k nemocným s CHOPN nejsou a nebudou těmito limitacemi zásadně ohroženy..

Přílohy:

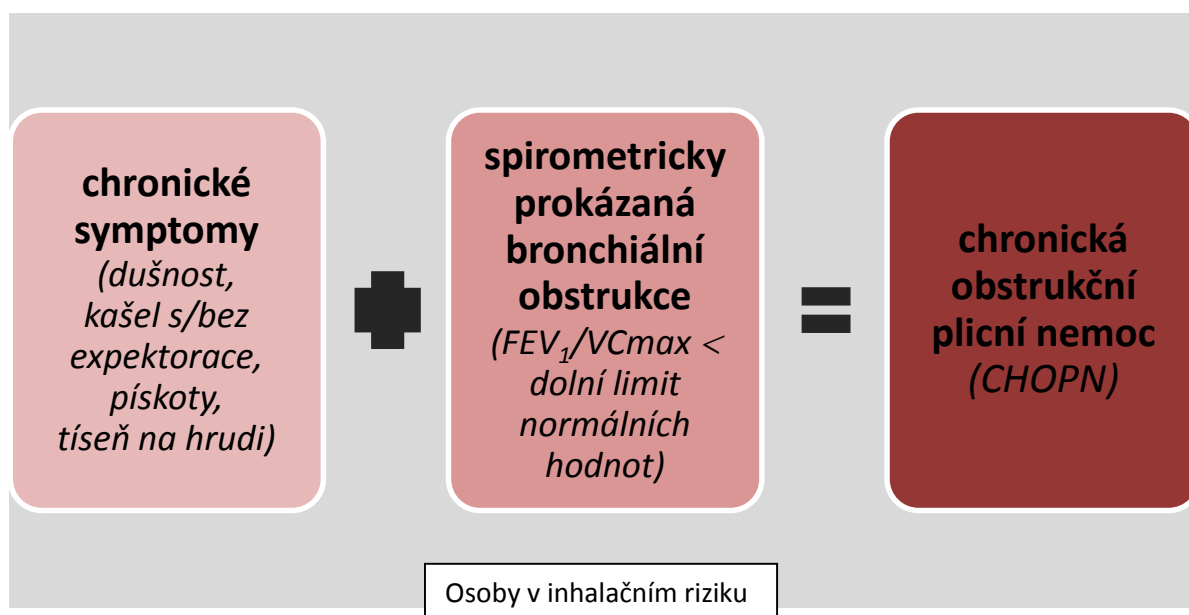


Schéma 1 Diagnóza CHOPN je jistá v případě přítomnosti chronických symptomů (zejména dušnosti, kašle, únavy) a spirometricky prokázané bronchiální obstrukce ($FEV_1/VC_{max} < \text{dolní limit normálních hodnot}$ - neboli LLN) u osoby v inhalačním riziku (inhalační zátěž představuje celá řada civilizačních vlivů, z tohoto důvodu je téměř každý obyvatel naší země v určitém stupni rizika).

Fenotyp bronchitický

- přítomnost produktivního kašle (>3 měsíce/rok, v posledních nejméně 2 letech)

Fenotyp emfyzematický

- celoživotní nepřítomnost produktivního kašle (suchý kašel může být přítomen), současně (dle HRCT a TLCO) známky plicního emfyzému

Fenotyp CHOPN a bronchiektázií

- akcentovaná každodenní, expektorace, mladší věk, nekuřáci, prolongované infekce plic a DDC, hemoptýzy, HRCT známky bronchiektázií

Fenotyp overlapu CHOPN s bronchiálním astmatem (2 hlavní a 1 hlavní + 2 vedlejší kritéria)

- hlavní kritéria: (a) výrazně pozitivní BDT (vzestup $FEV_1 > 15\%$ a > 400 ml) (b) pozitivní BKT, (c) $\uparrow$ FENO (≥ 45 -50 ppb) a/nebo $\uparrow$ eo ve sputu ($\geq 3\%$) (d) AB v anamnéze
- vedlejší kritéria: (a) pozitivní BDT (vzestup $FEV_1 > 12\%$ a > 200 ml) (b) $\uparrow$ celkové IgE (c) atopická anamnéza

Fenotyp frekventní exacerbace

- přítomnost častých akutních exacerbací (≥ 2 /rok) léčených ATB a/nebo systémovými kortikosteroidy

Fenotyp plicní kachexie

- $FFMI < 16 \text{ kg/m}^2$ (muži), $FFMI < 15 \text{ kg/m}^2$ (ženy), případně $BMI < 21 \text{ kg/m}^2$ (nezávisle na pohlaví) - bez jiné zjevné příčiny

Schéma 2 Přehled klinicky relevantních fenotypů

Pozn: U některých nemocných můžeme najít i více než jeden z uvedených fenotypů (například kombinaci plicní kachexie + emfyzematického fenotypu, nebo chronické bronchitidy a bronchiektázií).

Tabulka 1 Popis dušnosti dle modifikované škály Medical Research Council - mMRC dyspnea scale (volně dle Fletchera 1952 a Celliho 2008) – mMRC škála dušnosti představuje jednoduchý nástroj pro semikvantitativní posouzení symptomů dušnosti pro osoby s CHOPN, ve světě široce využívána, u zatím nás méně

Dušnost dle mMRC	Popis stupně dušnosti
0.stupeň	bez dušnosti při běžné fyzické aktivitě, dušnost jen při velké námaze (chůze do kopce)
1.stupeň	obtíže s dýcháním při rychlé chůzi po rovině či při chůzi do nepatrného kopce
2.stupeň	pro dušnost je třeba chodit pomaleji než lidé stejného věku
3.stupeň	zastavení pro dušnost po 100 m či po několika minutách chůze po rovině
4.stupeň	dušnost při minimální námaze (oblékání, svlékání, ranní hygiena) či v klidu

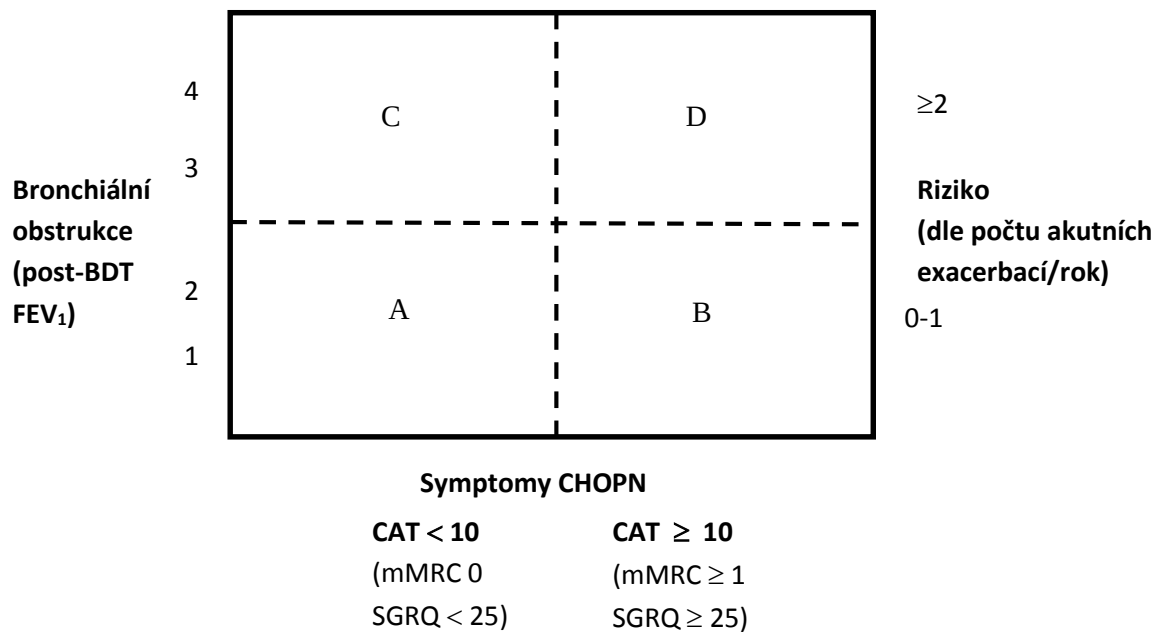
Tabulka 2 Klasický BODE index (Celli 2004)

Parametr	0 bodů	1 bod	2 body	3 body
BMI [kg/m ²]	> 21	≤ 21		
FEV ₁ post bronchodilatační [% náležitých hodnot]	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
MRC škála dušnosti [0-4]	0-1	2	3	4
6 MWT [m]	≥ 350	≥ 250-349	≥ 150-249	< 150

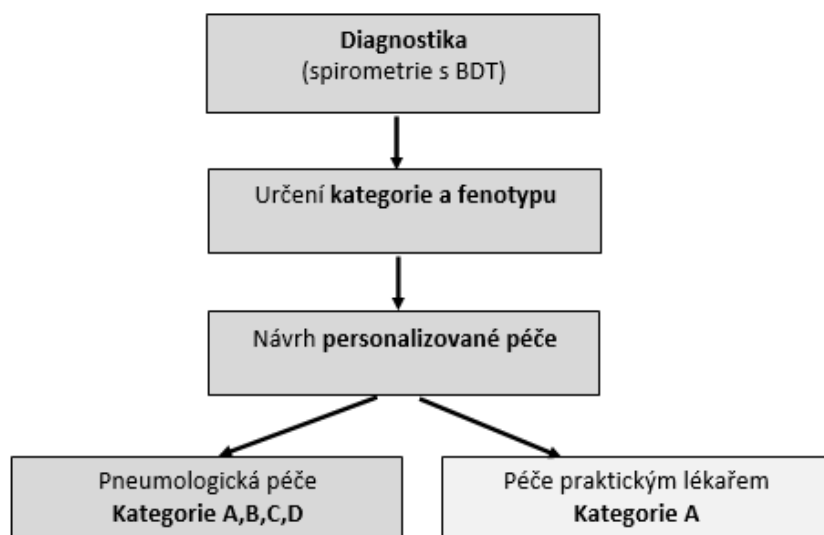
Legenda:

Zkratky: BODE – index tělesné hmotnosti, bronchiální obstrukce, dušnost, cvičební kapacity, FEV₁ - usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, MRC škála dušnost - škála dušnosti dle Medical Research Council, 6 MWT – šestiminutový test chůze

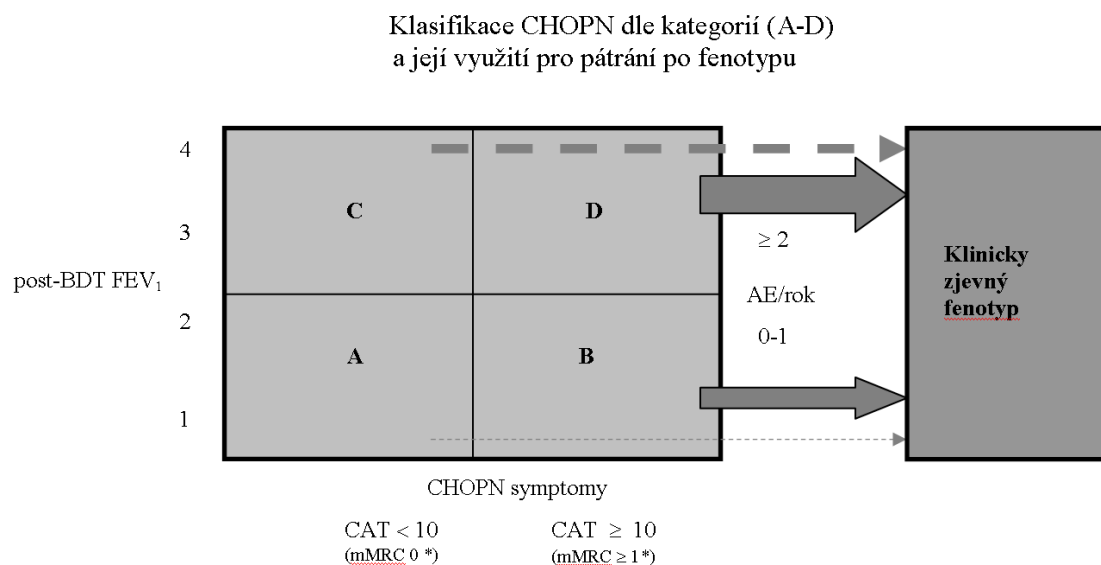
Poznámka: Existuje ještě novější verze BODE indexu (dle Puhana 2009) s větším důrazem na výsledky 6 MWT. Většina pracovišť však více používá primární variantu tohoto prognostického nástroje.



Obrázek 1a Kategorie CHOPN převzaty dle poslední verze GOLD (2011) – při nesouladu kritérií na stejné ose (například na ose y – při těžké obstrukci a nulových exacerbacích) vždy rozhoduje horší kritérium (tzn. v našem případě těžká bronchiální obstrukce). Dle této klasifikace může například nemocný s mírnou obstrukcí avšak opakovanými exacerbacemi (dle GOLD 2006 CHOPN I. stupně) náležet do kategorie C stejně jako pacient ve III. stadiu (dle GOLD 2006) pokud nebude pociťovat dušnost ani nebude mít další zjevné symptomy. Pro upřesnění navhujeme klasifikaci CHOPN používat v následujícím tvaru: **tíže obstrukce** dle post BDT FEV_1 (1-4)/**celková kategorie onemocnění** (A-D). V praxi tedy například 1/C respektive 3/C.



Obrázek 1b Praktické využití kategorií A-D pro určení optimální péče nemocných s CHOPN



Obrázek 1c Vztah kategorií a fenotypu CHOPN - pátrání po přítomnosti fenotypů má význam zejména u nemocných kategorií B a D (méně v případě nemocných označený C a téměř vůbec není třeba se touto fenotypickou problematikou zabývat u asymptomatických či oligosymptomatických nemocných kategorie A)

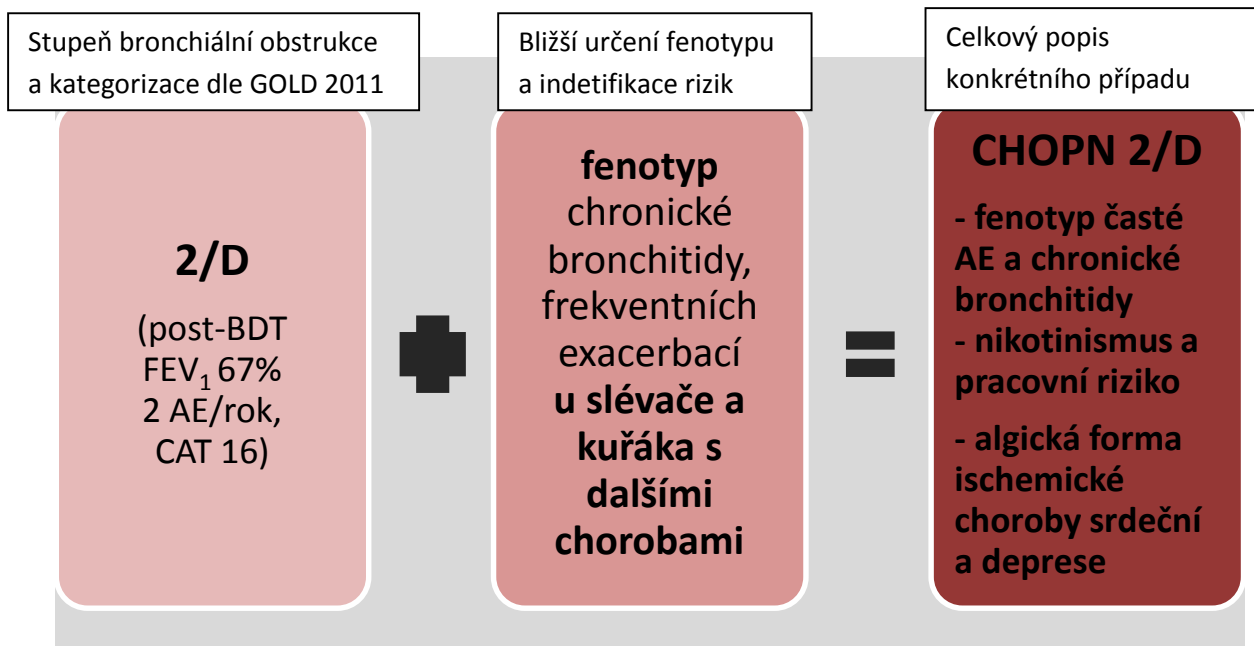


Schéma 3a Popis onemocnění: Názorný příklad klasifikace pacienta s CHOPN (s výčtem fenotypů, komorbidit a inhalačních rizik). Tento přístup poskytuje návod pro individuálně zaměřenou léčbu (vč. cílené eliminace rizik a fenotypové terapie).

Schéma 3b Využití anamnestických dat aneb přehled základních klinických projevů šesti klinických fenotypů chronické obstrukční plicní nemoci (vhodné pro první kontakt s nemocným, bez dalších vyšetření)

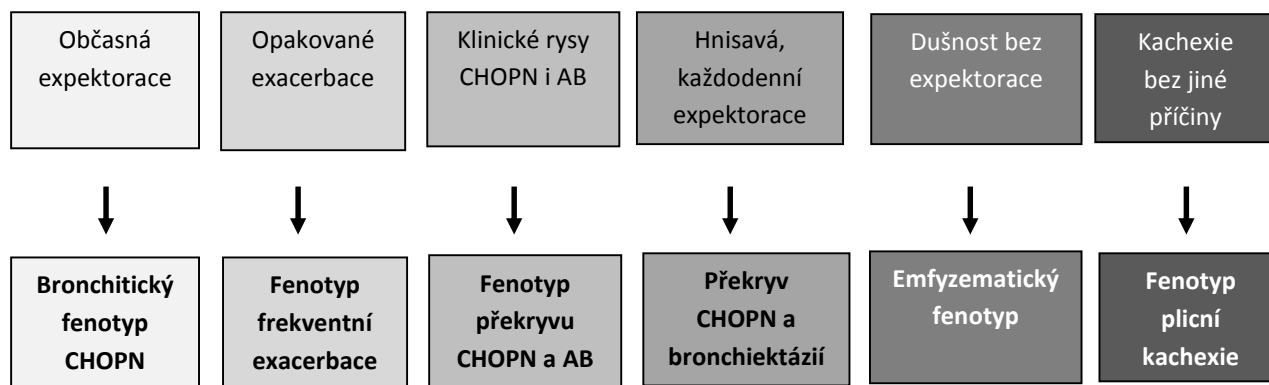
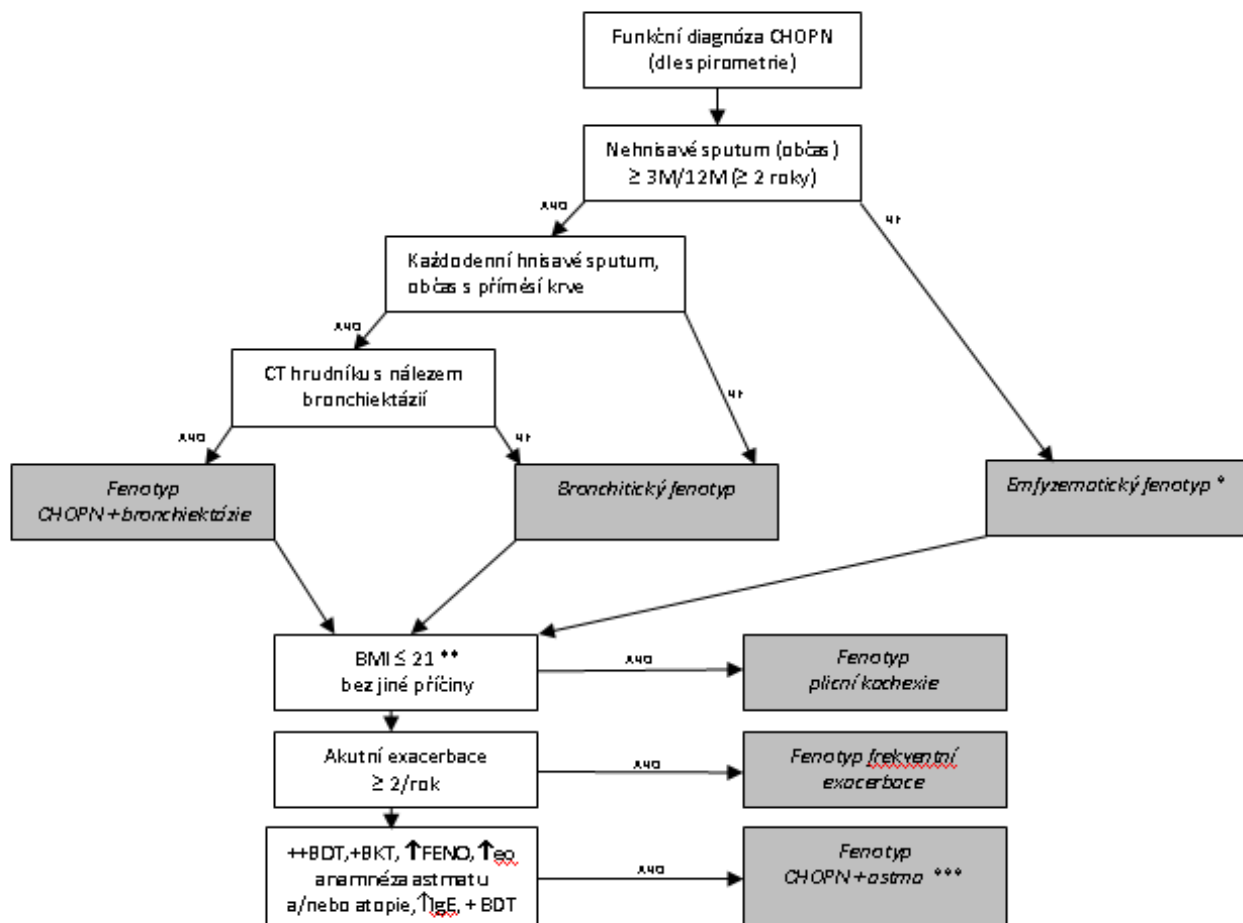


Schéma 3c Přesnější způsob analýzy fenotypů určený pro pneumology, využívající kromě základních klinických projevů také výsledky funkčního vyšetření, laboratorních metod a CT hrudníku (vhodné hlavně pro nemocné kategorie B a D)



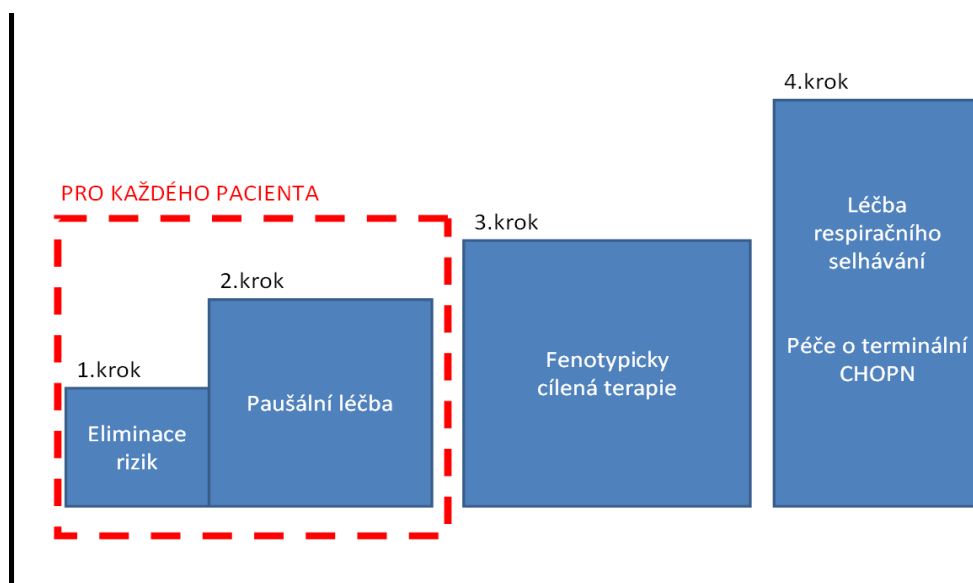
Poznámky:

* Vhodné je provedení dalšího funkčního vyšetření ($\downarrow$ TLCO, $\downarrow$ KCO, $\uparrow$ RV) a současně i vyšetření HRCT hrudníku

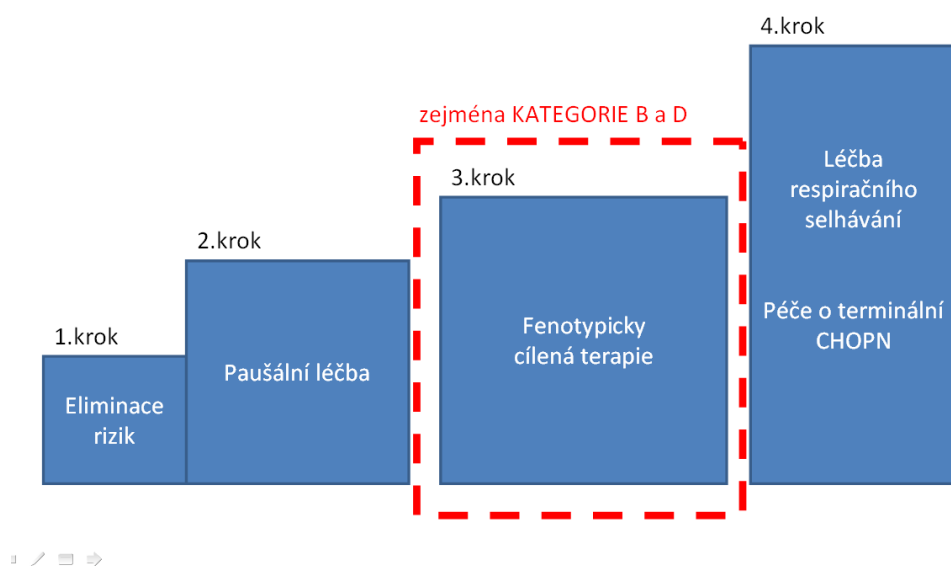
** V rutinní klinické praxi není dostupné vyšetření FFMI pomocí antropometrie, bioimpedance nebo celotělové denzitometrie, alternativu představuje analýza BMI

*** Fenotyp CHOPN s astmatem by vždy měl být potvrzen přítomností **dvou hlavních** (tučně ++ BDT, +BKT, FENO, eo, astma) a/nebo **1 hlavního** a 2 vedlejších kritérií (+BDT, atopie, IgE)

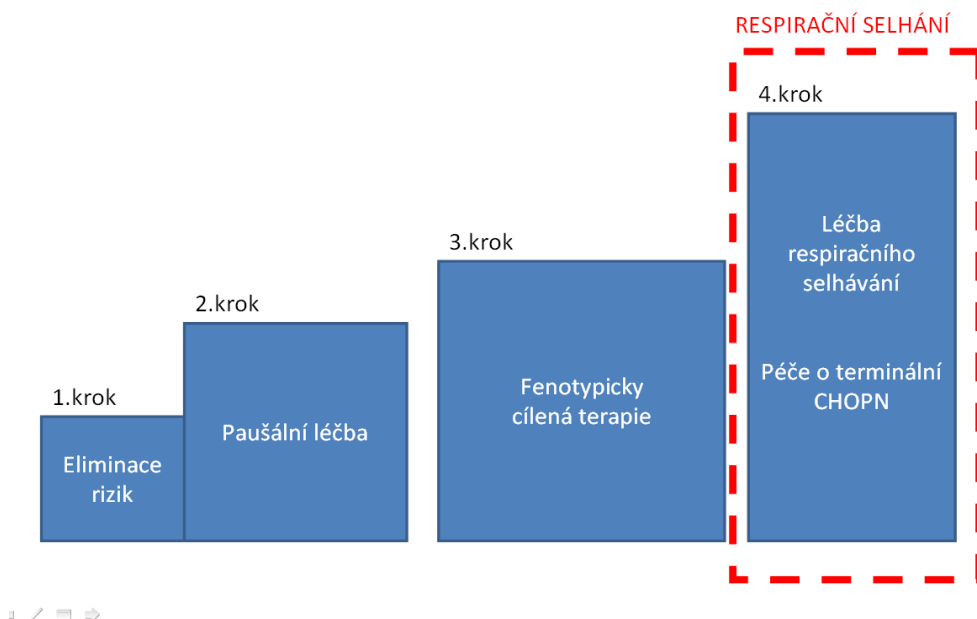
Legenda (zkratky): BKT – bronchokonstrikční test, BDT – bronchodilatační test, BMI – body mass index, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, eo – eosinofilní granulocyty, FENO – vydechovaný oxid dusnatý, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, FFMI – fat free mass index, HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením, IgE – imunoglobulin E, M – měsíc, KCO – transfer koeficient, RV – reziduální objem, TLCO – transfer faktor, $\uparrow$ vzestup, + pozitivní, ++ vysoce pozitivní.



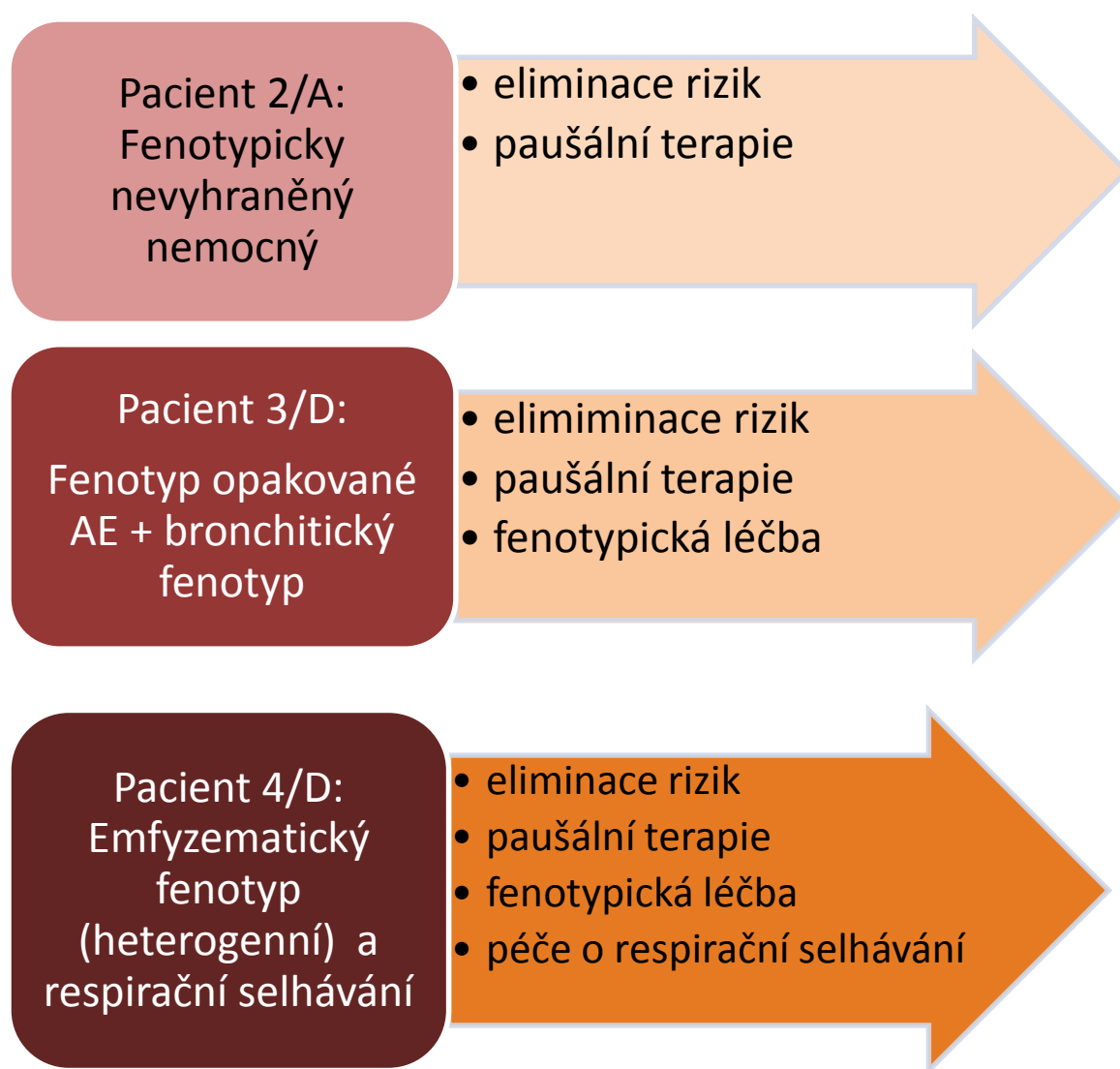
Obrázek 2a – Přístup k léčbě stabilní CHOPN – v případě nevyhraněného fenotypu a při nepřítomnosti respirační nedostatečnosti stačí první dva kroky léčebného schématu



Obrázek 2b – Přístup k léčbě stabilní CHOPN – pro pacienty s jasným klinickým fenotypem do léčby přidáváme i krok číslo tři (fenotypickou léčbu)



Obrázek 2c – Přístup k léčbě stabilní CHOPN – v případě přítomnosti hypoxémie/hyperkapnie případně progresu onemocnění do terminální fáze přidáváme i čtvrtý terapeutický krok



Obrázek č.3 - Obecné principy péče o nemocné s CHOPN: pacient 2/A je fenotypicky nevyhraněný oligosymptomatický nemocný s post BDT FEV_1 78 % n.h. zatím bez přítomnosti jasného fenotypu a bez hypoxémie, pacient 3/D je fenotypicky vyhraněný s opakovanými exacerbacemi a chronickou bronchitidou s post BDT FEV_1 45 % n.h.), pacient 4/D je osoba s predominancí plicního emfyzému a s chronickou hypoxémií při post BDT FEV_1 25 % n.h.

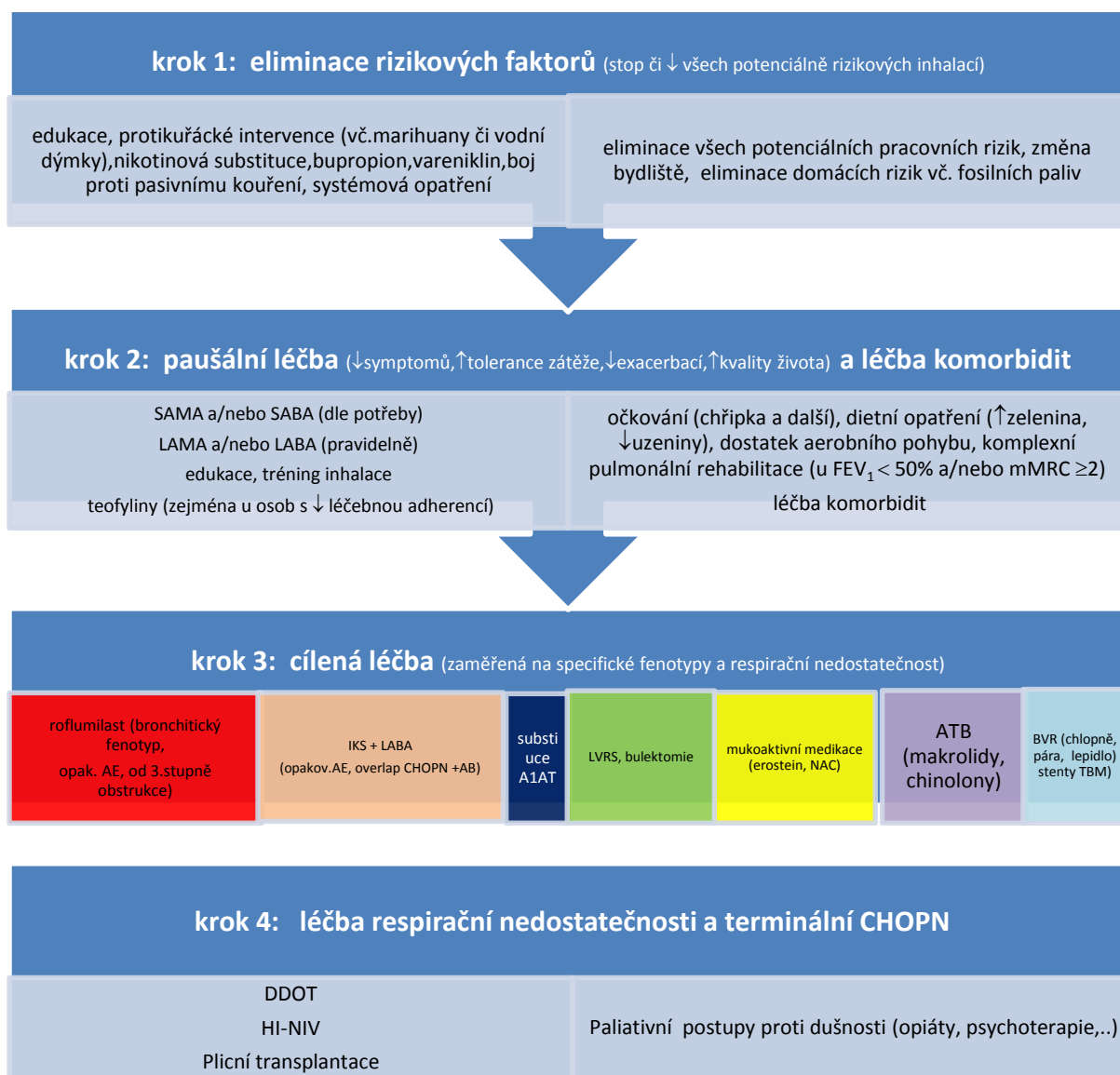


Schéma č.4 Léčebné schéma pro pacientů s CHOPN (krok 1 – eliminace rizik, krok 2 – paušální léčba vč. léčby komorbidit, krok 3 – fenotypická/kausální léčba, krok 4 – léčba respirační nedostatečnosti a symptomatické léčby terminální CHOPN). Ne každý pacient musí projít všemi čtyřmi kroky (pro jedince s lehčím postižením si nejprve vystačíme s prvními dvěma, při pozdější progresi přidáme další kroky).

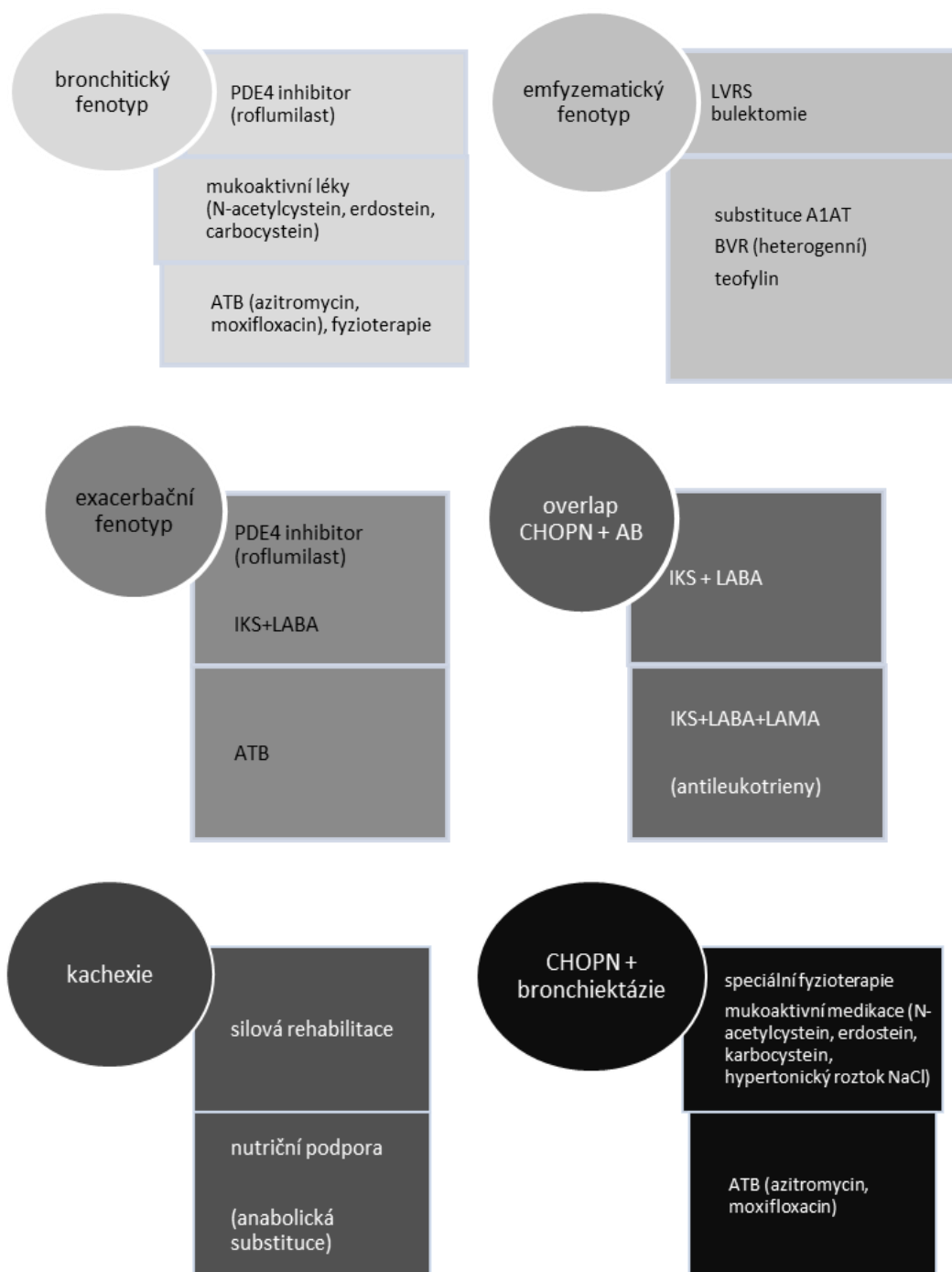


Schéma č.5: Souhrnná léčebná doporučení pro jednotlivé vyhraněné fenotypy CHOPN (A1AT – α -1 antitrypsin, ATB – antibiotika, BVR - bronchoskopická volumredukce, IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační β_2 – agonisté s dlouhodobým účinkem (zahrnují LABA a U-LABA), LAMA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem (zahrnují LAMA a U-LAMA), LVRs – plicní volum redukující operace, NAC – N-acetyl cystein, PDE4 – fosfodiesteráza 4)

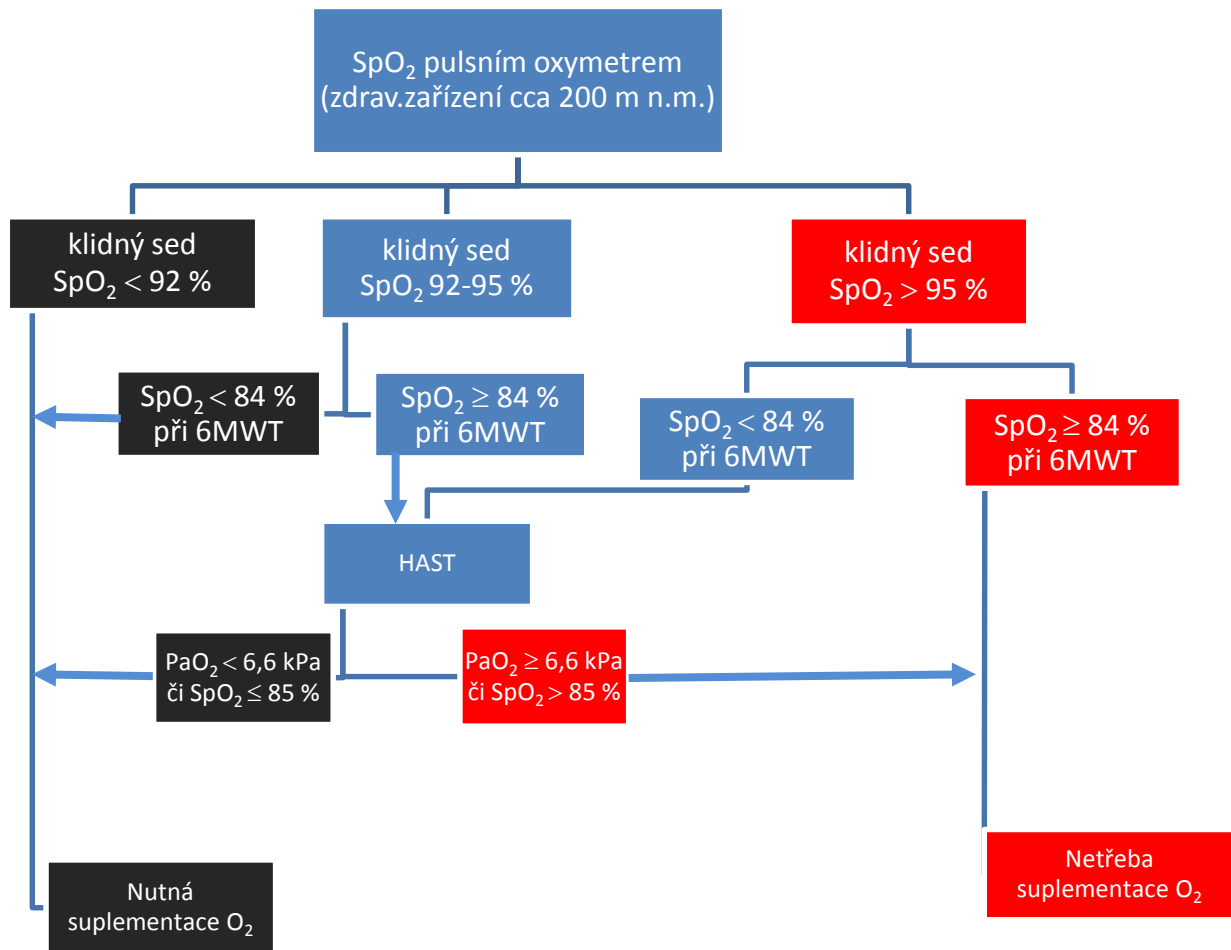
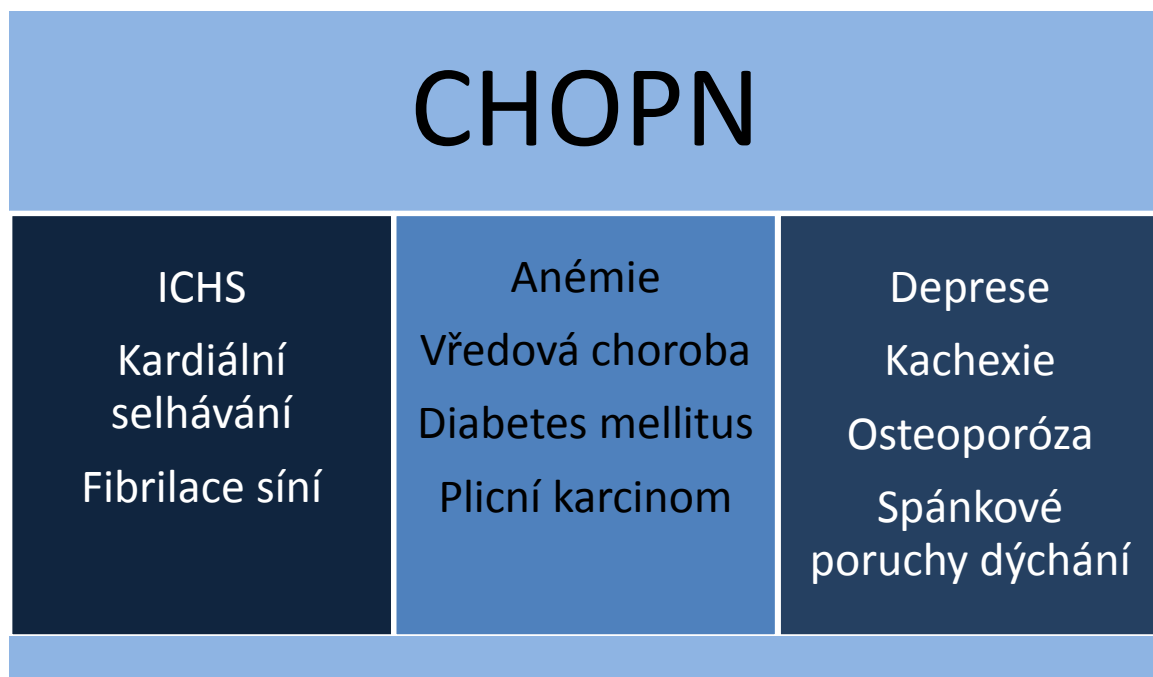


Schéma č.6 Algoritmus vyšetření nemocných trpících CHOPN před cestou letadlem (volně dle Edvardsenové 2012). Legenda: HAST – hypoxia-altitude simulation test (test simulující pohyb ve vysoké nadmořské výšce pomocí masky s nižším FiO₂), 6MWT – 6-ti minutový test chůzí, SpO₂ – saturace kyslíku měřená pulsním oxymetrem, PaO₂ – parciální krevní tlak kyslíku v arteriální krvi.

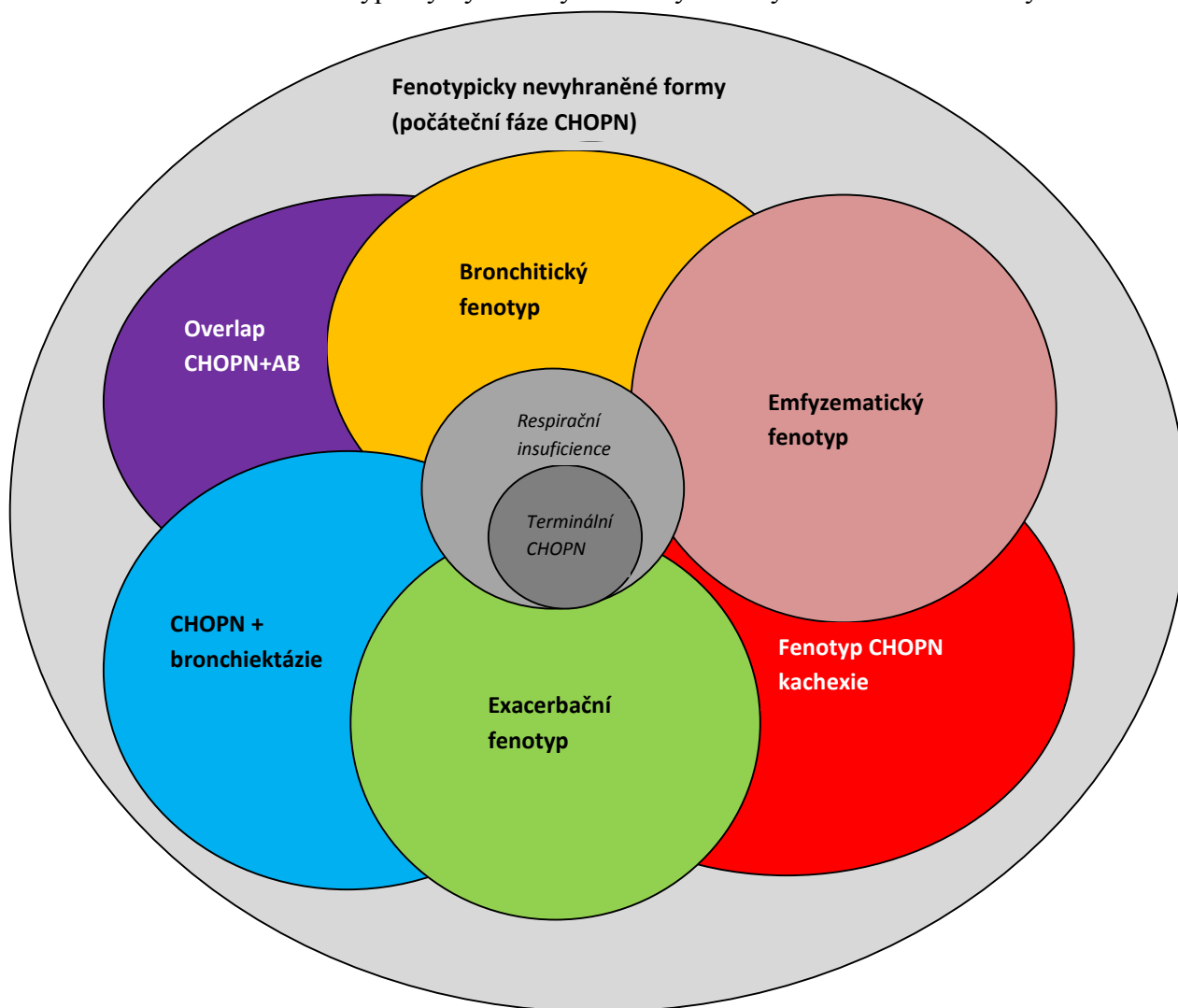
Obrázek č.4: Komorbidity CHOPN



Obrázek č. 5: Přehled dostupných inhalačních bronchodilatancií (nyní či v blízké budoucnosti)

SABA salbutamol fenoterol terbutalin 3-4 x denně	SABA + SAMA salbutamol + ipratropium fenoterol + ipratropium	SAMA ipratropium 3-4 x denně
LAMA aklidiinium 2 x denně	U-LAMA tiotropium glykopyrronium umeklidinium 1 x denně	
	U-LAMA + glykopyrronium tiotropium + umeklidinium	U-LABA + indakaterol olodaterol + vilanterol
LABA formoterol salmeterol 2 x denně	U-LABA indakaterol olodaterol vilanterol 1 x denně	

Obrázek č.6: Schéma fenotypicky vyhraněných a nevyhraněných CHOPN nemocných



Doporučená literatura:

Obecné texty o léčbě CHOPN

1. Celli BR. Update on the management of COPD. Chest 2008; 133: 1451-1462.
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotype. The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 598-604.

Mechanismus vzniku CHOPN

3. Barnes PJ. Why more research into molecular and cellular mechanisms of COPD is needed. In Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Cellular and Molecular Mechanisms. Boca Raton: Taylor and Francis Group 2005; 1.edition: 1-16.

Vývoj nemoci v čase

4. Nishimura M, Makita H, Nagai K et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 44-52.
5. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1015-1021.
6. 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.

Genetické aspekty CHOPN

7. Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. Eur Respir J 2012; 39: 558-566.
8. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. Hum Mol Genet 2012; 21: 947-957.

Mimoplicní postižení CHOPN

9. Koblizek V, Tomsova M, Cermakova E et al. Impairment of nasal mucociliary clearance in former smokers with stable chronic obstructive pulmonary disease relates to the presence of a chronic bronchitis phenotype. Rhinology 2011; 49: 397-406.
10. de Miquel Diez J, Morán Caicedo L, Rodríguez Rodríguez P et al. COPD as a cardiovascular risk factor. Aten Primaria 2012; Mar 5 (Epub).
11. Chlumsky J, Filipova P, Terl M. Non-invasive assessment of respiratory muscle function and its relationship to exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Int Med Res 2006; 34: 240-246.
12. Lainscak M, Haehling S, Doehner W et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011; 2: 81-86.
13. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE et al. Anthropometric midarm measurement can detect systemic fat-free mass depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Braz J Med Biol Res 2011; 44: 453-9.
14. Kao CC, Hsu JW, Bandi V et al. Resting energy expenditure and protein turnover are

increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 2011; 60: 1449-55.

15. Koblížek V. Terapie stabilní chronické obstrukční nemoci (CHOPN) a její případná kardiovaskulární rizika (základní přehled). *Vnitr Lek* 2011;57: 709-720.

16. Clarenbach CF, Thurnheer R, Kohler M et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and perspectives. *Expert Rev Respir Med* 2012;6: 37-43.

17. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 112-117.

18. Biljak VR, Pancirov D, Cepelak I et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets* 2011; 22: 466-470.

19. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011; 66: 769-774.

20. Guzmán-Grenfell A, Nieto-Velázquez N, Torres-Ramos Y et al. Increased platelet and erythrocyte arginase activity in chronic obstructive pulmonary disease associated with tobacco or wood smoke exposure. *J Investig Med* 2011; 59: 587-592.

21. Ceylan E, Kocyigit A, Gencer M et al. Increased DNA damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease who had once smoked or been exposed to biomass. *Respir Med* 2006; 100: 1270-6.

22. Mets OM, Buckens CFM, Zanen P et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA* 2011; 306: 1775-81.

23. Torres JP, Marín JM, Casanova C et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Incidence and predicting factors. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184: 913-9.

24. Schroedl C, Kalhan R. Incidence, treatment options and outcomes of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opin Pulm Med* 2012; Jan 18 (Epub)

Epidemiologie CHOPN

25. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 365: 613-620.

26. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; 133: 343-9.

27. Vondra V. Péče o nemocné s chronickou obstrukční plicní nemocí v České republice. Praha: Jalna 1996; 1.vydání: 160.

28. Buist SA, Vollmer WM, McBurnie et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD). *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 703-8.

29. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.

30. Lamrecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers: results from the population-based Burden of Obstructive Lung Disease study. *Chest* 2011; 136: 752-63.

31. Musil J. Léčba chronické obstrukční plicní nemoci. Praha: Grada 1999; 1.vydání: 190.

32. Pauk N. Současné možnosti léčby CHOPN. *Studia Pneumologica et Phtiseologica* 2008; 68: 182-90.

33. Bridevaux PO, Probst-Hensch NM et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland. *Eur Respir J* 2010; 36: 1259-69.

Fenotypy CHOPN

34. Bakke PS, Ronmark E, Eagan T et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261-77.
35. Stone RA, Lowe D, Potter JM et al. Managing patients with COPD exacerbation: does age matter ? *Age Ageing* 2012; Mar 27 (Epub).
36. Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 625-6.
37. George C, Zermansky W, Hurst JR. Frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2011; 342:d1434.doi:10.1136/bmj.d1434.
38. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012; 67: 238-43.

Diferenciální diagnostika CHOPN

39. Choi KJ, Cha SI, Shin KM et al. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; Feb 15 (Epub).
40. Bertoletti L, Mismetti P, Decousus H. The cloud of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *Thorax* 2012; 67: 177-8.

Mezinárodní doporučení a dokumenty

41. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update for the ACP, ACCP, ATS and ERS. *Ann Intern Med* 2011;155:179-91.
42. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
43. <http://www.goldcopd.org>
44. <http://www.nice.com>
45. Minino AM, Xu JQ, Kochanek K. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:7.
46. Palange P, Simonds A. Respiratory medicine. ERS handbook. 2010.
47. Hodgkin JE, Celli BR, Connors GL. Pulmonary rehabilitation. Guidelines to success. 2009.
48. Nava S, Sturani C, Hartl S, et al. End-of-life decision – making in respiratory intermediate care units: a European survey. ERS TASK FORCE. *Eur Respir J* 2007; 30: 156-64.
49. Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM, et al. An official American thoracic society clinical policy statement – Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 912-27.
50. http://www.lung.ca/cts-sct/guidelines-lignes_e.php
51. <http://www.copdx.org.au/the-copd-guidelines>

Česká data a doporučení

52. Vondra V. Úmrtnost na CHOPN v letech 1996-2005 se zdvojnásobila. *Stud Pneumoft.* 2007; 2.
53. <http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Standard%20pro%20A-1-AT-verze.pdf>
54. <http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Doporuceny%20pos.pdf>
55. <http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Frekvence%20PFT.pdf>
56. <http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Standard%20DDOT-%20final.pdf>

CHOPN jako komorbidita

57. Brunelli A, et al. ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
58. Schuurmans MM, Bolliger CT, Boehler A. Assessment for anaesthesia/surgery. In: In: Palange P, Simonds A. *Respiratory medicine. ERS Handbook*. 2010; 156.

Vývoj a prognóza CHOPN

59. Schimhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; 131:29-36.
60. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3:e442.
61. 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; 350:1005-12.
62. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374:704-11.
63. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Medicine* 2010; 8:84.
64. 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: 1184-92.

Eliminace rizikových faktorů

65. Anthoniesen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5 –year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
66. Strassman R, Bausch B, Spaar A et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634-40.

Léčebné strategie od paušální léčby k fenotypické terapii a paliativní péči

67. Laube BL, Janssens HM, Jongh FHC et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. ERS/ISAM TASK FORCE REPORT. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-31.
68. Nici L, ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the integrated care of the COPD patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 9-18.
69. Au DH, Udris EM, Fihn SD et al. Differences in health utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 326-331.
70. Loddenkemper R et al. *European Lung White Book*. 2012
71. Adamek L, Jones P, Nadeau G, Banik N. Combined COPD assessment of patients from the European health-related quality of life study. *ERS Vienna 2012* (no 1644)
72. Jones P, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparison of modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale cut point ≥ 1 with COPD assessment test (CAT) ≥ 10 to differentiate low and high symptom COPD patients. *ERS Vienna 2012* (no 1651).
73. Miravitles M., Calle M., Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronchoconeumol* 2012; 48: 86-98.
74. Miravitles M., Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish COPD Guidelines. Treatment of Stable COPD. *Arch Bronchoconeumol* 2012; 48: 247-257.
75. Han M, Dransfield M, Curran-Everett D et al. Characteristics of GOLD 2011 grading system in the COPDGene cohort. *ERS Vienna 2012* (No 1646).

76. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011; 66: 25-31.
77. Bonhoeffer J, Bär G, Riffelmann M et al. The role of Bordetella infections in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Infection* 2005; 33: 13-17.
78. www.nrc.cz/cinnosti/cc/ockovaci-latky
79. www.lung.org/lung-disease/copd/living-with-copd/nutrition.html
80. Rabe K. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med* 2010; 4: 543-55.
81. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081-87.
82. Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther.* 2012; 34:56-66.
83. Lange P, Marott JL, Dahl M et al. Prediction of the clinical course of COPD using the old and new GOLD classification. *ERS Vienna 2012 (No 1645)*.
84. Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-03.
85. Decramer M, Celli BR, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
86. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA et al. Effect of pharmacotherapy on the rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8.
87. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
88. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832-40.
89. O'Donnell DE, Scruiba F, Celli BR et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-56.
90. Calverley PM, Anderson JA, Celli BR et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
91. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-62.
92. Rossi A, Krisfufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-69.
93. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 121: 1058-69.
94. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonist in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149.
95. Donohue JF, Fogarty LM, Lotvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-62.
96. Kommann O, Dehl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-9.
97. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive

- pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews 2005: CD002876.
98. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D et al. Improvement in self-reported exercise participation with combination of tiotropium and and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis* 2008; 3: 127-36.
 99. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbation of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-103.
 100. Michele TM, Pinheiro S, Iyassu S. The safety of tiotropium the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363: 1097-9.
 101. Singh S, Loke YK, Enright PL et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342:d3215.
 102. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-12.
 103. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19: 1058-63.
 104. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
 105. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-19.
 106. Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol addend to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-50.
 107. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TORCH study. *Chest* 2009; 136: 1456-65.
 108. Centers for disease control and prevention. Prevention and control of seasonal influenza vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1-52.
 109. Centers for disease control and prevention. Recommended adult immunization schedule. United States 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1-4.
 110. Herth F, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41(2):302-8.
 111. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC et al. Air travel and COPD: A new algorithm for pre-flight evaluation. *ERS Vienna 2012* (No P 3447).
 112. Uronis HE, Currow DC, Abernethy APOD. Palliative management of refractory dyspnea in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 289-304.
 113. Fanta J, Votruba J, Neuwirth J. LVRS Chirurgická léčba emfyzému plic. Grada 2004.
 114. Lischke R, Vašáková M. Transplantace plic a srdce a plic. In: Kolek V, Kašák V, Vašáková M et al. *Pneumologie*. Maxdorf 2011. 545-52.
 115. Snell G, Herth FJ, Hopkins P et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39: 1326-33.
 116. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapour ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012; 83: 400-6.
 117. Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM et al. Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012; 67: 302-8.
 118. Sethi S, Jones PW, Theron MS et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.

119. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65:i1-i58.
120. Floto RA, Haworth CS. Bronchiectasis. *European Respiratory Monograph*. 2011.
121. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J* 2007; 14, suppl B.
122. Block LH, Burghuber OC, Hartl J, Zwick H. Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und tuberkulose: Konsensus zum Management der chronisch obstruktiven lungenerkrankungen (COPD). *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116/7-8: 268-278.
123. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Effect of tiotropium vs salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients. *Respir Med* 2012 Oct 26. pii: S0954-6111(12)00356-3. doi: 10.1016/j.rmed.2012.09.015.
124. Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-222.
125. Breyer MK, Breyer-Kohansal R, Funk CG, et al. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Research* 2010; 11: 112.
126. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65 (4): 303-8
127. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. *Thorax* 2008; 63(12): 1052-7.
128. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2011; 12: 112.
129. Pannu KDS. Azitromycin 250mg daily reduces exacerbation frequency and improves quality of life in selected COPD patients. *Thorax* 2012; 67: 391.
130. Han MK, Huang Y, LiPuma JJ, et al. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax* 2012; 67: 456-463.
131. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans J, et al. Influence of macrolid maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13:82. doi: 10.1186/1745-6215-13-82.
132. Peters J, Anzueto A. Azitromycin once daily for 1 year reduced acute COPD exacerbations. *Ann Intern Med* 2012; 156 (2): JC1-10.
133. Pomares X, Montón C, Espasa M, et al. Long-term azitromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 449-56.
134. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170 (10): 800-7.
135. Schols AM. Nutrition in COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:110-5.
136. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM et al. COSMIC study group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir. Med*; 200; 20, 30-7.
137. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body-mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with COPD from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (1): 79-83.
138. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, et al. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med* 2012; 15 (1): 106-14.
139. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with

COPD. Eur Respir J 2008; 31 (4): 742-50.

140. Barr DC, Diez DM, Wang Y, et al. Comprehensive smoking bans and acute myocardial infarction among Medicare enrollees in 387 US counties: 1999-2008. Am J Epidemiol 2012; 176 (7): 642-8.

141. Bonetti PO, Trachsel LD, Kuhn MU, et al. Incidence of acute myocardial infarction after implementation of a public smoking ban in Graubünden, Switzerland: two year follow-up. Swiss Med Wkly 2011; doi: 10.4414/smw.2011.13206.

142. <http://www.uzis.cz>

143. Suissa S, Dell Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax 2012; doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.

144. Gonem S, Raj V, Wardlaw J et al. Phenotyping airways disease: an A to E approach. Clinical Et Experimental Allergy 2012; doi: 10.1111/j 1365-2222.2012.04006.

145. Kašák V. CHOPN. In: Pneumologie. Praha Maxdorf 2012; 1.vydání: 122.

146. Claessens MT, Lynn J, Theng T et al. Dying with lung cancer or chronic obstructive disease: Support Study. J Am Geriatr Soc 2000; 48: S 146-53.

147. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT). Am J Respir Crit Care Med 2011; 184 (8): 881-893.

148. Carlucci A, Guerrieri A, Nava S. Palliative care in COPD patients: is it only an end-of-life issue ? Eur Respir Rev 2012; 21: 126: 347-354.

149. Kotsimbos T, Williams TJ, Anderson GP. Update on lung transplantation: programmes, patients and prospects. Eur Respir Rev 2012; 21: 126, 271-305.

A nakonec trochu patofyziologie

150. Gibson, GJ. 1996. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. Eur Respir J 9, no. 12: 2640-2649.

151. Gibson, GJ. 2001. Lung volumes and elasticity. Clin Chest Med 22, no. 4: 623-35, vii.

152. Leith, DE, and R Brown. 1999. Human lung volumes and the mechanisms that set them. Eur Respir J 13, no. 2: 468-72.

153. Mead, J., J. M. Turner, P. T. Macklem, and J. B. Little. 1967. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. J Appl Physiol 22, no. 1: 95-108.

154. O'Donnell, DE, and KA Webb. 1993. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. Am Rev Respir Dis 148, no. 5: 1351-7.

Poslední korekce textu 12.5.2013