Cílené vyhledávání nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí: stručný přehled

Vladimír Koblížek¹, Karel Hejduk^{2,3}

¹Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

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

³Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Souhrn

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) patří mezi nejdůležitější příčiny mortality a morbidit ve světě. Epidemiologická data se navíc stále zhoršují. Poddiagnostikovanost a podléčenost CHOPN je patrná ve většině zemí Evropy. Osoby se symptomy bez náležité diagnózy a léčby mají prokazatelně vyšší riziko exacerbací, pneumonií a smrti. Časná diagnostika naopak umožňuje cílenou snahu o brzkou eliminaci rizikové inhalace, což v případě kouření vede k signifikantní redukci morbidit a mortality. Tyto skutečnosti podporují obecné doporučení k časně spirometrické detekci nových případů CHOPN v rizikové populaci. Jako rizikové lze označit osoby starší 40 let s dlouhodobou rizikovou inhalační expozicí a s přítomností respiračních symptomů.

Klíčová slova: CHOPN – morbidita – mortalita – poddiagnostikovanost – screening – spirometrie

A targeted search for patients with chronic obstructive pulmonary disease: brief summary

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause mortality and morbidity globally, with permanently growing prevalence. Expressive underdiagnosis and undertreatment is a general features across all European countries. Individuals with undiagnosed, symptomatic COPD had significantly increased risk of exacerbations, pneumonia, and death. Early smoking cessation is able to reduce the mortality and morbidity burden of newly diagnosed COPD individuals. These findings suggest that better initiatives for early diagnosis and early treatment of COPD are needed. A clear diagnosis of COPD requires post-bronchodilator spirometry in symptomatic mid-elderly (more than 40) aged subjects with long-lasting inhalation exposure to known risk factors.

Key words: COPD – morbidity – mortality – screening – spirometry – underdiagnosis

Definice CHOPN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje epidemiologicky závažnou, klinicky heterogenní chorobnou jednotku charakterizovanou trvalou poruchou průchodnosti dolních dýchacích cest, projevující se limitací průtoku v oblasti bronchů a bronchiolů, tzv. bronchiální obstrukcí [1]. Základním patofyziologickým podkladem CHOPN je abnormální chronická odpověď dolních cest dýchacích a plic na dlouhodobou inhalační expozici škodlivinám [2,3]. Zásadní součástí této odpovědi je postupná destrukce distální části dýchacích cest a plicního parenchymu, zánět hraje v rozvoji CHOPN výrazně menší roli (v porovnání s průduškovým astmatem) [2,3]. Průběh CHOPN bývá obvykle progresivní, nicméně rychlost progresu a typ postižení mohou být individuálně variabilní. Recentní definice vytvořená globální iniciativou GOLD

popisuje CHOPN jako: „...běžně se vyskytující, preventabilní a léčitelné onemocnění charakterizované přítomností perzistujících respiračních symptomů a omezením proudění vzduchu v dýchacích cestách, ... je způsobena abnormalitami dýchacích cest a plicních sklípků vznikajícími v důsledku expozice škodlivým částicím nebo plynům“ [3].

Dušnost – nejčastější klinický projev CHOPN

Pacienty s CHOPN lze poznat podle toho, že se jim hůře dýchá. Různě vyjádřené, vždy nepříjemné pocity nedostatku vzduchu se objevují nejprve při velké zátěži, jakou v běžném životě často představuje chůze do schodů, do kopce či nošení břemen, případně po několika rychlejších krocích po rovině (např. dobíhání na autobus). Poté se přidává i dechové omezení při zcela běžných den-

ních činnostech využívajících aktivitu dolních/horních končetin (vysávání, věšení prádla, nošení nákupů) a nakonec vadí i lehké domácí práce (úklid, mytí nádobí). V další fázi nemocné obtěžuje pomalá chůze po rovině, nakonec se bez dušnosti ani neoblečou a nezvládají ranní hygienu ani jiné aktivity v rámci sebeobsluhy. Vůbec nejtěžší formy nemoci jsou spojeny s dušností v klidu, pacienti nemohou spát na lůžku v horizontální poloze [2]. Dušnost pacientů s CHOPN lze rychle semikvantitativně ohodnotit pomocí britské standardizované škály dušnosti celosvětově pojmenované anglickou zkratkou mMRC (modified Medical Research Council), uvedené v tab. 1 [4]. Dušnost je obecně výraznější u nemocných žen než u nemocných mužů. Muži s těžším postižením plicních funkcí mají dokonce menší dušnost než ženy s lepšími plicními funkcemi [5]. Výraznější dopad stejné úrovně dušnosti na kvalitu života pocítují pacienti středního věku v porovnání se seniory [6]. Vnímání závažnosti a popis symptomů (zejména dušnosti) konkrétními pacienty a jejich lékaři, a to jak specialisty, tak praktickými lékaři, není ve shodě. Většina pacientů vidí svoje těžkosti větší, než je vidí jejich lékaři [7]. Navíc respirační pacienti, napříč evropskými zeměmi, svému lékaři často o symptomech neříkají pravdu, a jejich lékaři jim přesto věří [7].

Další symptomy CHOPN

Kromě výše uvedeného pocitu nedostatku vzduchu trpí asi dvě třetiny pacientů dlouhodobým kašlem s obtěžujícím převážně ranním vykašláváním šedožlutých hlenů [8]. Množství a tuhost hlenů se zhoršuje v době výše uvedených exacerbačních epizod (nejvíce od konce podzimu do počátku jara). Většina nemocných musí změnit životní tempo, modifikovat svůj každodenní rozvrh, méně chodit, nepracovat, více sedět a často ležet (doba denního ležení je citlivým ukazatelem limitace denních aktivit) [9]. Každý druhý pacient má pocit celkové únavy a svalové slabosti [10]. Asi třetina nemocných udává jedno či více období zhoršování dechových obtíží, neboli období akutních exacerbací [11–13]. Nejméně u 20–25 % pacientů dochází k těžkému poškození (dilataci) stěny průdušek, ve kterých dlouhodobě stagnuje hnis – vznikají bronchiektazie [14,15]. Každý 10. pacient nezadržitelně hubne a „ztrácí“ se mu příčně pruhované svaly končetin; dobře je to patrné na stehnech a na obvodu paží [16]. Plicní kachexii charakterizuje postupná redukce netukové

(svalové) hmoty a současné snižování celkové tělesné hmotnosti nemocných bez jiné zjevné příčiny [17]. Univerzálním nástrojem pro celkové semikvantitativní ohodnocení symptomů pacienty s CHOPN (nejen dušnosti, ale i únavy, kašle, vykašlávání a limitace fyzických aktivit) je britská škála nazvaná jednoduše CAT (COPD Assessment Test) dosahující hodnot od 0 (žádné projevy CHOPN) do 40 (maximální možné projevy CHOPN) [18].

Diagnostika CHOPN

Základní diagnostika CHOPN je rychlá a neinvazivní, stačí provedení vyšetření plicních funkcí, které prokáže málo reverzibilní zúžení průdušek a známky poškození funkce plicních sklípků [1,3]. Základním testem je nepochybně spirometrie analyzující křivku průtok-objem po předchozí inhalaci krátkodobě působícího bronchodilatancia – salbutamolu [3]. U zcela nových pacientů, u kterých není jasné, zda se díváme na CHOPN nebo na průduškové astma, lze provést krátkodobý test s podáním systémových glukokortikoidů (tzv. kortikoidní test, po kterém vymizí obstrukce u astmatiků a zůstane, jedná-li o CHOPN). Přídavnými funkčními testy zaměřenými na alveoly a malé dýchací cesty jsou vyšetření plicní difuze (nyní spíše nazývané vyšetření transfer faktoru), celotělová pletyzmografie a impulzní oscilometrie. Zjednodušeně řečeno, první výše jmenovaná metoda slouží k posouzení známek alveolární destrukce (redukce transfer faktoru a zejména transfer koeficientu), druhá pak kvantifikuje míru plicní hyperinflace posouzením vzestupu plicních objemů (funkční reziduální kapacity, reziduálního objemu, totální plicní kapacity) a třetí nepřímo (měřením vzestupu rezistence) ukazuje malé dýchací cesty postižené dříve, než dojde ke spirometrickým známkám obstrukce [19–23]. Patofyziologické důsledky CHOPN z komplexního pohledu nejlépe ohodnotí kardiopulmonální zátěžové testy, zejména bicyklová spiroergometrie (alternativou jsou různé typy testů chůzí či jiným typem aerobního pohybu) [2,24–26].

Poddiagnostikovanost CHOPN – reálný problém

V reálném životě mnoho nemocných s CHOPN (různých stadií a stupňů závažnosti) uniká řádné (ačasné) diagnóze. Llordés et al realizovali populační studii v oblasti primární péče u lidí starších 45 let s pozitivní historií kouření cigaret (kuřáci nebo bývalí kuřáci). Celkové

Tab. 1. Škála dušnosti mMRC. Upraveno podle [4]

Celosvětově nejčastěji používanou škálou dušnosti u nemocných s CHOPN je právě tato modifikovaná Medical Research Council (mMRC) škála [4]. Britská mMRC škála je pro pneumology obdobou americké NYHA klasifikace dušnosti, využívané zejména kardiology a internisty.

stupeň dušnosti dle mMRC škály	popis konkrétního stupně dušnosti
0. stupeň (asymptomatický)	bez dušnosti při běžné fyzické aktivitě, dušnost jen při velké námaze (například chůze do kopce)
1. stupeň	dušnost při rychlé chůzi po rovině nebo při chůzi do nepatrného kopce
2. stupeň	z důvodu dušnosti je třeba chodit pomaleji, než je běžné u osob stejného věku
3. stupeň	zastavování pro dušnost po ≤ 100 m, případně po několika minutách pomalé chůze po rovině
4. stupeň	dušnost při minimální námaze (oblékání, svlékání, ranní hygieně) či v klidu

bylo do výzkumu zahrnuto 1 738 osob (84,4 % mužů) průměrného věku 59,9 let. Prevalence CHOPN dosáhla 24,3 % s výraznou mírou poddiagnostikovaných případů: 56,7 % nemocných o své nemoci nevědělo. Pacienti s CHOPN byli starší, většinou muži, měli nižší hodnotu BMI, delší anamnézu nikotinizmu, nižší úroveň vzdělání, přídatnou rizikovou inhalační expozici v rámci pracovního prostředí a více kardiovaskulárních komorbidit. Na druhé straně 15,6 % pacientů s „historickou“ diagnózou vůbec nemělo známky bronchiální obstrukce při spirometrii, ti tedy byli naddiagnostikováni [27].

Podobné výsledky přináší metaanalýza Lumprechtovy skupiny analyzující několik velkých klinických studií. Mezi 30 874 subjekty (průměrného věku 56 let, s mírnou převahou žen 55,8 %, 22,9 % subjektů v souboru bylo aktivními kuřáky) bylo nalezeno pestré spektrum prevalence CHOPN (od 3,6 % v Kolumbii po 19 % v Jihoafrické republice). Globálně vzato, 81,4 % případů CHOPN bylo do doby studie nediagnostikováno. V oblasti poddiagnostikovanosti existovaly výrazné rozdíly mezi jednotlivými částmi světa. Přibližně 50 % nediagnostikovaných bylo zaznamenáno v USA vs 98,3 % nediagnostikovaných v Nigérii. Vyšší šance na to být poddiagnostikován byla potvrzena u osob mužského pohlaví, u mladších jedinců, u nekuřáků a současných kuřáků, u osob s nižším vzděláním, u osob s lehčím stupněm bronchiální obstrukce a u lidí bez předchozího provedení spirometrie [28].

Obecně platné skutečnosti, že snadný přístup k novým dosud nediagnostikovaným pacientům mají lékárnici, využili výzkumníci ve Španělsku v rámci analýzy 1 456 osob ve značném riziku onemocnění. Do této skupiny byli v Barceloně zařazeni jedinci s 3 či více ANO v odpovědi na následující otázky:

- starší 40 let
- kuřáci/bývalí kuřáci
- více dušnosti než osoby stejného věku
- chronický kašel
- chronická expektorace hlenů

Patologický nález při spirometrii (přítomnost bronchiální obstrukce) byl nalezen u 282 (19,8 %) z nich [29].

Zhangova skupina v rámci retrospektivní analýzy Fudanské univerzity prokázala, že přítomnost skrytých, dosud neléčených případů je běžná v populaci nemocných s plicním karcinomem. V období let 2006–2010 byla v této pneumoonkologické kohortě potvrzena přítomnost CHOPN u 21,6 % hospitalizovaných nemocných (705 ze 3 263 vyšetřených). Pouze 50 osob (7,1 %) o své CHOPN již vědělo, naopak 655 subjektů (92,9 %) o přítomnosti CHOPN nemělo tušení [30]. Kromě nedostatečné diagnostiky CHOPN pacientů ve stabilním stavu bývá přehlíženo, a proto neléčeno, i velké množství akutních exacerbačních příhod [31,32].

Význam cíleného vyhledávání osob s dosud nediagnostikovanou CHOPN

Většina případů CHOPN tedy zůstává nediagnostikována, případně je diagnostikována se značnou latencí,

často v době život ohrožující exacerpace [2,33] Obecná povědomost (v Evropě i dalších rozvinutých zemích) o CHOPN v odborné (nonpneumologické) i laické veřejnosti je menší, než by odpovídalo reálnému významu onemocnění. Na tomto obrazu se podílejí nemalou měrou ne zcela objektivní zprávy médií nadměrně zdůrazňující význam průduškového astmatu v porovnání se socioekonomicky a mortalitně daleko významnějším CHOPN. Zcela poddimenzované informace se týkají zejména symptomů a dostupné diagnostiky CHOPN [34]. Pacienti tedy přicházejí k lékaři pozdě, nežádka ve stadiu funkčně pokročilého onemocnění, a o nemoci CHOPN jako takové v podstatě nic nevědí [33,34]. Při tom časná diagnóza a následná důsledná eliminace inhalačních rizik má reálný potenciál na zpomalení vývoje a zastavení progresu destrukčních změn postihujících periferní dýchací cesty a plicní parenchym [3,35]. Nová britská práce prokazuje signifikantní redukci 3leté morbidity (HR 0,78) a mortality (HR 0,82 pro hospitalizace, HR 0,78 pro akutní návštěvy pohotovosti) u osob, u kterých se podaří eliminovat inhalační expozici cigaretovému kouři [36].

Letos publikovaná analýza rozsáhlé dánské prospektivní studie (Copenhagen General Population Study) se snaží odpovědět na jednoduchou otázku, zda se liší prognóza symptomatických a asymptomatických osob trpících dosud nediagnostikovanou CHOPN. To je zcela zásadní, protože to může pomoci rozhodnout zda a případně u jaké populace má smysl cílené vyhledávání CHOPN. Dánové analyzovali robustní data prospektivně získaná v letech 2003–2013 od více než 95 000 osob (z běžné populace, věkové rozmezí 20–100 let). Bez-mála 33 000 z nich (34 %) bylo v oblasti zvýšeného rizika CHOPN (věk $\geq$ 40 let, cigaretová zátěž $\geq$ 10 krabičko-roků, bez předchozí diagnózy průduškového astmatu). U více než desetiny (3 699) osob z rizikové populace (přesněji u 11 %) byla pomocí spirometrie skutečně potvrzena přítomnost CHOPN. Většina (2 903, tedy 78 %) nemocných dosud o své nemoci nevěděla. I přesto, že většina CHOPN pacientů byla bez diagnózy, 2 052 (71 %) z nich mělo zjevné symptomy. Během 6 let následného prospektivního sledování bylo i u zcela asymptomatických jedinců trpících dosud nediagnostikovanou CHOPN prokázáno (po zohlednění rozdílů věku) jasné zvýšené riziko vzniku exacerbací (HR 5,0) a mírně zvýšené riziko úmrtí z respiračních příčin (HR 1,3) v porovnání s osobami bez CHOPN. V případě symptomatických osob trpících dosud nediagnostikovanou CHOPN byl rozdíl oproti populaci bez CHOPN několikanásobně výraznější: riziko exacerbací (HR 15,5), obecné riziko úmrtí (HR 2,0), riziko úmrtí z respiračních příčin (HR 4,3) a riziko vzniku pneumonie (HR 2,8). Interpretace této rozsáhlé průkopnické práce na poli zdůvodnění významu cílené detekce CHOPN je jednoduchá – symptomatictí jedinci s dosud nediagnostikovanou CHOPN jsou ve zvýšeném riziku exacerbací, pneumonií a smrti [37].

Recentní italská práce posuzuje efektivitu projektu dobrovolného vyhledávání CHOPN u symptomatických

(nejméně jeden respirační projev) osob středního věku (≥ 35 let) během tradičního veletrhu v Bari (v letech 2014 a 2015). Celkem bylo vyšetřeno 1 920 osob dosud bez známé respirační diagnózy, z nich byla u 188 nalezena přítomnost nové diagnózy CHOPN. Jedná se o záchyt 9,8 %. Z nově zachycených pacientů bylo 10 % nekuřáků či slabých kuřáků (≤ 5 krabičko-roku). Většina nových pacientů měla mírný stupeň bronchiální obstrukce [38].

Anglická studie publikovaná loni se zabývala otázkou, které přístupy k cílenému vyhledávání nových klinických případů jsou efektivní a jaká je jejich nákladová efektivita. Studie provedená v letech 2012–2014 v oblasti West Midlands porovnávala běžnou péči praktických lékařů se 2 typy aktivního vyhledávání nových případů CHOPN [39]. V této rozsáhlé studii bylo 54 praktických lékařů náhodně rozděleno na 2 stejně početné skupiny. První polovina začala aktivně vyhledávat nové případy, druhá polovina se chovala jako dosud (tedy nevyužívala aktivního vyhledávání, řešila „pouze“ obtíže pacientů). Aktivní vyhledávání směřovalo cíleně na rizikovou populaci (kuřáky nebo bývalé kuřáky ve věku 40–79 let dosud bez diagnózy CHOPN) a mělo 2 podoby: první část (cca 25 % všech praktických lékařů) používala 2 nástroje (dotazník pátrající po symptomech CHOPN od praktického lékaře a navíc dotazník poslaný poštou), druhá část (dalších 25 % všech praktických lékařů) vydávala dotazník pouze ve své ordinaci. Respondenti s přítomností významných respiračních symptomů byli pozváni k provedení post-bronchodilatační spirometrie. Celkem bylo do studie randomizováno 74 818 pacientů. Ve skupině bez jakékoliv aktivního přístupu byl počet nových případů na úrovni 337 nových případů z 42 029 osob v riziku (tedy pouhých 0,8 %). Ve skupině s dotazníkem v ordinaci to bylo 370 nových případů z 15 387 osob (což bylo 2,4 % vyšetřených) a ve skupině se dvěma dotazníky bylo nově diagnostikováno 822 případů z 15 378 jedinců (což činilo 5,3 %). Možná je trochu překvapivé, že posledně jmenovaný (nejvíce aktivní) přístup byl z ekonomického pohledu (z hlediska nákladů na nalezení jednoho nového případu) dokonce efektivnější (o 11 % levnější) než méně aktivní přístup [39].

Potenciálně ještě lepší cestou (než je pátrání po jedné chorobě) může být komerční americký screeningový program zaměřený na nejdůležitější civilizační onemocnění. Nazývá se **6 for Life** a pátrá po časně diagnóze 6 důležitých interních chorob v rámci širší iniciativy **Life Line Screening**. Toto pátrání zahrnuje oslovení a cílené pátrání v rizikové populaci po časných projevech mrtvice, ischemické choroby srdeční, městnavého srdečního selhávání, diabetu, plicního karcinomu a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) [40]. V rámci tohoto programu je jako rizikové (z hlediska vzniku a rozvoje CHOPN) považována dlouhodobá expozice inhalačním rizikům (vdechováním cigaretového kouře včetně pasivní expozice, dlouhodobá inhalace škodlivých částic, plynů a prachů z pracovního prostředí), věk ≥ 40 let, dlouhodobý pobyt v lokalitách s výrazným

zevním znečištěním ovzduší, genetická predispozice (deficit α_1 -antitrypsinu). Nejběžnější symptomy, které tento screeningový program vyhledává, jsou:

- déletrvající (tzv. kuřácký) kašel
- pocit krátkého dechu či dušnosti během běžné fyzické zátěže
- excesivní produkce hlenu
- pískání na hrudníku
- pocit nemožnosti se zhluboka nadechnout, případně neschopnost normálně dýchat [40]

Doporučení na závěr

CHOPN je globálně jednoznačně poddiagnostikovanou entitou. Bylo opakovaně prokázáno, že při pátrání po nových případech CHOPN musí být funkční vyšetření směřováno na vyšetření rizikových skupin (muži, anamnéza kouření cigaret, případně výrazná pracovní inhalační rizika, střední a vyšší věk), u který se současně vyskytují chronické pocity horšího dýchání a další zjevné respirační obtíže [41]. Např. britská národní autorita na poli tvorby závazných diagnosticko-léčebných doporučení (National Institute for Health and Care Excellence neboli NICE) uvádí, že diagnostika CHOPN by měla být zvážena u všech osob starších 35 let se známými inhalačními riziky (obvykle s dlouhodobým kouřením cigaret), u kterých je přítomen nejméně jeden z následujících projevů: námahová dušnost, chronický kašel, pravidelná produkce sputa, časně zimní nachlazení, pískoty na hrudníku [35].

Takto aktivně vyhledané případy budou s větší pravděpodobností časnými formami CHOPN s reálnější nadějí na efektivní léčebně-režimovou modifikaci jinak progresivního průběhu onemocnění [22,35]. Z výše uvedených příkladů může vycházet i možná česká cesta [37–39]. Stejně jako v Anglii, také u nás by měl být první krok efektivního cíleného vyhledávání nových pacientů s CHOPN zaměřen na kolegy praktické lékaře a měl by být zacílen na jedince starší než 40–45 let v dlouhodobém inhalačním riziku a s přítomností zjevných respiračních projevů. Role respiračních specialistů je pak ve spolehlivé identifikaci skutečně nemocných a následném zajištění moderních léčebných intervencí individualizovaně zaměřených na každý nový případ [42].

Literatura

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J* 2017; 49(6): 1700214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.50214-2017>>. Erratum for Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. [*Eur Respir J*. 2017].
2. Koblížek V. Habilitační práce: Vliv fyzické zátěže na agregaci trombocytů u chronické obstrukční plicní nemoci. Univerzita Karlova-Lékařská fakulta: Hradec Králové 2017. Dostupné z WWW: <<https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/91712>>.
3. Pocket guide to copd diagnosis, management, and prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2017 REPORT. Dostupné z WWW: <<http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>>.

4. Bestall JC, Paula EA, Garroda R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581–586.
5. Kokturk N, Kilic H, Baha A et al. Sex Difference in Chronic Obstructive Lung Disease. Does it Matter? A Concise Review. *COPD* 2016; 13(6): 799–806.
6. Martinez CH, Diaz AA, Parulekar AD et al. Age-related differences in health-related quality of life in COPD: an analysis of the COPDGene and SPIROMICS cohorts. *Chest* 2016; 149(4): 927–935. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.025>>.
7. Celli B, Blasi F, Gága M et al. Perception of symptoms and quality of life – comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2189–2196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S136711>>.
8. McGarvey L, Morice AH, Smith JA et al. Effect of acclidinium bromide on cough and sputum symptoms in moderate-to-severe COPD in three phase III trials. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3(1): e000148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000148>>.
9. Nakken N, Janssen DJ, van den Bogaart EH et al. Patient versus proxy-reported problematic activities of daily life in patients with COPD. *Respirology* 2017; 22(2): 307–314. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/resp.12915>>.
10. Cannon DT, Coelho AC, Cao R et al. Skeletal muscle power and fatigue at the tolerable limit of ramp-incremental exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2016; 121(6): 1365–1373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00660.2016>>.
11. Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6): 625–626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201106-1136ED>>.
12. Koblížek V, Milenkovic B, Barczyk A et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern. *Eur Respir J* 2017; 49(5). pii: 1601446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01446-2016>>.
13. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147(4): 999–1007. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0655>>.
14. da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM et al. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 503–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S90638>>.
15. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A et al. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015; 45(2): 310–313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00170014>>.
16. Vellas B, Fielding R, Bhasin S et al. Sarcopenia Trials in Specific Diseases: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging* 2016; 5(4): 194–200.
17. Stewart Coats AJ, Shewan LG. A comparison of research into cachexia, wasting and related skeletal muscle syndromes in three chronic disease areas. *Int J Cardiol* 2017; 235: 33–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.136>>.
18. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648–654. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00102509>>.
19. Macklem PT. The therapeutic implications of the pathophysiology of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(3): 676–680. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00120609>>.
20. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 616–625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00146012>>.
21. Lange P, Celli B, Agustí A et al. Lung function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411532>>.
22. Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research – a consensus document from six scientific societies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2593–2610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S132236>>.
23. Frantz S, Nihlén U, Dencker M et al. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med* 2012; 106(8): 1116–1123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.04.010>>.
24. Ofir D, Laveneziana O, Webb KA et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(6): 622–629.
25. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease: implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(12): 1384–1394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201501-0157OC>>.
26. Crook S, Büsching G, Schultz K et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 49(3). pii: 1601871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01871-2016>>.
27. Llordés M, Jaén A, Almagro P et al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of COPD among smokers in primary care. *COPD* 2015; 12(4): 404–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.974736>>.
28. Lamprecht B, Soriano J, Studnicka M et al. [BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group; BOLD Collaborative Research Group the EPI-SCAN Team the PLATINO Team and the PREPOCOL Study Group]. Determinants of Underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148: 971–985. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2535>>.
29. Castillo D, Burgos F, Guayta R et al. FARMAEPOC group. Airflow obstruction case finding in community-pharmacies: a novel strategy to reduce COPD underdiagnosis. *Respir Med* 2015; 109: 475–482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.02.009>>.
30. Zhang J, Zhou JB, Lin XF et al. Prevalence of undiagnosed and undertreated chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer population. *Respirology* 2013; 18(2): 297–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02282.x>>.
31. Xu W, Collet J, Shapiro S et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J* 2010; 35(5): 1022–1030. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00079409>>.
32. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(4): 396–401.
33. Koblížek V, Novotná B, Zbožinková Z et al. Diagnosing COPD: advances in training and practice – a systematic review. *Adv Med Educ Pract* 2016; 7: 219–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/AMEP.S76976>>.
34. Pallari E, Lewison G, Sullivan R. How is chronic non-communicable respiratory conditions research reported in European newspapers? An impact assessment for policy. *Clin Respir J* 2017; 11(5): 657–665. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/crj.12685>>.
35. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Dostupné z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/CG101/chapter/1-Guidance#diagnosing-copd>>.
36. Josephs L, Culliford D, Johnson M et al. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. *Eur Respir J* 2007; 49(5). pii: 1602114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02114-2016>>.
37. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG et al. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5): 426–434. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30119-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30119-4)>.
38. Capozzolo A, Castellana G, Dragonieri S et al. Voluntary lung function screening to reveal new COPD cases in southern Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2035–2042. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S136357>>.

39. Jordan RE, Adab P, Sitch A et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 720–730. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30149-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30149-7)>.

40. Health Screening Services. What To Expect. Screening Packages. Health Screening Videos. What Experts Say About Cardiovascular Disease. Dostupné z WWW: <<http://www.lifelinescreening.com/What-We-Do/What-We-Screen-For/COPD>>.

41. Guillien A, Soumagne TE, Puyraveau M et al. Case-Finding for Persistent Airway Obstruction in Farmers: A Questionnaire With Optimal Diagnosis Criteria. *Am J Prev Med* 2017. pii: S0749-3797(17)30361-6. In press. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2017.06.031>>.

42. Koblizek V, Svoboda M. Current position of new fixed-dose combination of tiotropium and olodaterol – its role in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the Czech Republic. *Vnitř Lék* 2016; 62(12): 1011–1020. Article in Czech.

MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

✉ vladimir.koblizek@fnhk.cz

Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2017

Přijato po recenzi 26. 9. 2017