

# Chronická obstrukční plicní nemoc – diagnóza a léčba stabilní fáze onemocnění; personalizovaný přístup k léčbě s využitím fenotypických rysů nemoci

## Souhrn pozičního dokumentu České pneumologické a ftizeologické společnosti 2020–2021

**Kristián Brat<sup>1,2</sup>, Jaromír Zatloukal<sup>3,4</sup>, Kateřina Neumannová<sup>5</sup>, Eva Voláková<sup>3,4</sup>, Ondřej Kudela<sup>6,7</sup>,  
Michal Kopecký<sup>6,7</sup>, Marek Plutinský<sup>1,2</sup>, Vladimír Koblížek<sup>6,7</sup>**

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>3</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>4</sup>Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

<sup>5</sup>Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc

<sup>6</sup>Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>7</sup>Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je nejčastější chronická plicní nemoc, která postihuje stovky milionů lidí ve světě a je asociovaná se signifikantní morbiditou a mortalitou. V této přehledné práci autoři představují internistům aktuální koncept péče o pacienty s CHOPN, souhrn nejdůležitějších poznatků a doporučení formulované expertní skupinou České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP. Detailnější verze pozičního dokumentu byla publikována v roce 2020 v anglickém jazyce. Cílem autorů této práce bylo přetavit nejnovější vědecké poznatky do kontextu reálné medicínské praxe v České republice. Koncept péče o pacienty s CHOPN je založen na komplexnosti přístupu k pacientovi s respektováním individuálních rysů jeho nemoci a snahou o maximální možnou míru individualizace léčby.

**Klíčová slova:** CHOPN, poziční dokument, fenotypy, léčitelné rysy, individualizovaná léčba, personalizovaná medicína.

### **Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and treatment of stable phase of disease; personalized treatment approach using phenotype features of the disease**

#### **Summary of the 2020–2021 Czech Pneumological and Phthiseological Society position paper**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogenous condition affecting hundreds of millions of people worldwide. COPD is a major health problem associated with significant morbidity and mortality. In this review, the authors present the current concept of care for patients with COPD in the Czech Republic, along with a summary of treatment recommendations formulated by the expert group of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. A more detailed version of the position paper was published in 2020. The aim of this work was to transform the most recent scientific knowledge into the context of daily practice in the Czech Republic. Our concept of care for patients with COPD uses a complex approach with special emphasis on individual phenotypic features of the disease. Maximal effort has been put into individualization of treatment according to the presence of certain clinical phenotypes/treatable traits with respect to current scientific knowledge.

**Key words:** COPD, position paper, clinical phenotypes, treatable traits, individualized treatment, personalized medicine.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Kristián Brat, Ph.D., kristian.brat@seznam.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity  
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(4): 230–239

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2021

Článek přijat po recenzích: 4. 5. 2021

INZERCE

## Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažná nemoc postihující stovky milionů lidí ve světě (1). CHOPN je asociována se signifikantní mortalitou, morbiditou a ekonomickou zátěží. V předchozích letech byla publikována celá řada národních i mezinárodních doporučení k léčbě CHOPN (1–3).

Českou pneumologickou a ftizeologickou společností (ČPFS) byl pověřen expertní tým ze Sekce chorob s bronchiální obstrukcí k aktualizaci dokumentu věnovaného diagnostice a léčbě stabilní CHOPN, jehož první verze byla publikována v roce 2013 (4). V roce 2019 proběhlo několik setkání pracovní skupiny a rozdělení práce (systematické hledání literatury, posuzování relevance důkazů). Příspěním všech členů týmu byla postupně prodiskutována a vytvořena revizovaná verze, jenž byla publikována na konci roku 2020 ve formě systematické práce (5).

Úmyslem autorů dokumentu bylo vytvořit soubor doporučení, který by byl založen nejen na vědeckých důkazech z velkých randomizovaných studií, ale i prací z reálné klinické praxe, a to v kontextu možností zdravotnického systému České republiky (ČR). V ČR je kolem 90 % pacientů s CHOPN léčeno v praxích pneumologů, lze tak zajistit velmi podrobnou diagnostiku a rozsah poskytované léčby. V rámci tohoto pozičního dokumentu je kladen důraz na komplexní léčbu CHOPN a jejich přidružených komorbidit, s maximální možnou mírou individualizace přístupu a léčby (5).

## Definice a patofyziologie

**CHOPN je preventabilní a léčitelná nemoc charakterizovaná persistujícími respiračními symptomy, bronchiální obstrukcí a abnormitami dolních cest dýchacích a plicních alveolů, obvykle v důsledku expozice inhalačním noxám. Uplatňují se i další faktory, například genetika či alterovaný prenatální vývoj. Nejčastějšími symptomy jsou dušnost, kašel a expektorace sputa (1, 6).**

CHOPN je heterogenní nemoc s množstvím plicních i mimoplicních charakteristik a souběžných chorobných stavů. Plicní složka je charakterizována alespoň zčásti ireverzibilní bronchiální obstrukcí. CHOPN vzniká v důsledku dlouhodobých zánětlivých dějů v důsledku expozice inhalačním noxám (1). Uplatňují se procesy oxidativního stresu, nerovnováhy proteáz a antiproteáz a zvýšené aktivity prozánětlivých buněk, zejména neutrofilů a T-lymfocytů (7), u části pacientů se uplatňuje i eozinofilní typ zánětu (8, 9). Chronický zánět vede k progresivnímu odbourávání elastických vláken, peribronchiální fibróze, destrukci stěn alveolů, mikrovaskulatury a malých bronchů, remodelaci dýchacích cest a chronické hypersekreci hlenů (7, 10). Funkčními důsledky jsou obstrukce dýchacích cest, air trapping, hyperinflace, poruchy výměny plynů a snížená výkonnost i funkční kapacita (11, 12). Ze systémových efektů jsou pozorovány vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních nemocí, osteoporózy, sarkopenie, deprese, kachexie, diabetu mellitu nebo syndromu spánkové apnoe, ale také karcinomu plic (13–18).

Výše uvedené mechanismy jsou u pacientů exprimovány s různou mírou variability a vedou tak k rozdílné manifestaci nemoci u individuálních pacientů. Mluvíme tak o klinických fenotypech a léčitelných rysech nemoci (3–5, 19, 20).

## Rizikové faktory

Kouření tabáku (aktivní i pasivní) a další domácí i pracovní expozice jsou považovány za hlavní vyvolávající příčiny vzniku CHOPN (1). Uplatňují se i: dětské astma, nízká porodní váha, časté respirační infekty v dětském věku a prodělaná tuberkulóza plic či HIV infekce (21–25), z genetických faktorů deficit alfa-1-antitrypsinu (A1AT) a polymorfismy genů pro glutathion S-transferázu, matrix metaloproteinázu a superoxiddismutázu (26–30).

## Epidemiologie

Epidemie kouření ve světě, stárnutí populace a zvýšená environmentální zátěž vedou ke zvýšené prevalenci nemoci (31, 32), aktuálně odhadovanou na 11,7 % světové populace (32). V ČR je prevalence odhadována na cca 6,7 % populace, tedy cca 710 tisíc pacientů, v pravidelném sledování je přitom pouze cca 230 tisíc nemocných (33).

## Zhodnocení rizika

CHOPN je v ČR příčinou úmrtí cca 3 200–3 500 pacientů ročně (33, 34). Stanovení prognózy pacienta s CHOPN by tak mělo být jedním ze základních úkolů ošetřujícího lékaře. V dnešní době jsou k tomuto účelu používány kompozitní prognostické nástroje – indexy ADO a BODE (35, 36). Naše výzkumná skupina zkonstruovala prognostický nástroj CADOT, který předchází některým nevýhodám indexů BODE a ADO a doporučujeme ho k používání v denní praxi (37).

## Diagnóza a úvodní klasifikace nemoci

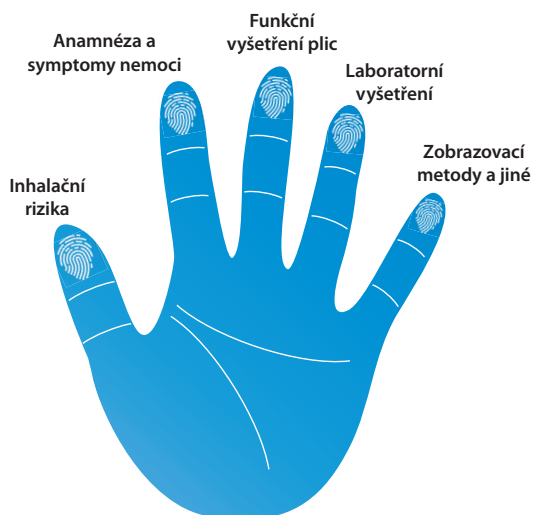
Základem diagnózy CHOPN je spirometrické vyšetření s průkazem post-bronchodilatační obstrukce dýchacích cest. Indikací ke spirometrickému vyšetření je chronická dušnost, kašel a expektorace sputa (38). Pro stanovení definitivní diagnózy je nutné vyloučit alternativní diagnózy, zejména bronchiální astma, bronchiolitidu, bronchiektázie, cystickou fibrózu, primární ciliární dyskinezi, gastroezofageální refluxní nemoc, tracheobronchomalácií, stenózu trachey, sarkoidózu, embolizaci do plicnice a srdeční selhání (1). Z dalších funkčních vyšetření je potřebné provedení bodyplethysmografie a vyšetření difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý, které přinesou informaci o případném podezření na emfyzém, plicní hypertenzi či srdeční selhání (1, 39).

Základní evaluace stavu pacienta s CHOPN by měla zahrnovat: zhodnocení inhalačních rizik, míru/úroveň symptomů, funkční vyšetření plic, laboratorní vyšetření a zobrazovací vyšetření (Obr. 1).

Základní klasifikace nemoci v našem konceptu zahrnuje klasifikaci do stadií I–IV dle Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), zároveň do skupin A až D dle GOLD a popis fenotypů nemoci (1). Provádíme zhodnocení míry symptomů pomocí dotazníků CAT (COPD Assessment Test) a škály mMRC (modified Medical Research Council) a počtu exacerbací za posledních 12 měsíců. Skupina A reprezentuje asymptomatické pacienty v časném stadiu nemoci, skupina B je zatížena komorbiditami a vyšším rizikem mortality (40), skupina C jsou oligosymptomatictí pacienti, skupina D jsou pacienti s nejtěžším stavem a s vysokým rizikem mortality.

## Fenotypy CHOPN

CHOPN není unifikovaná nemoc, ale reprezentuje kontinuum různých subtypů nemoci, které sdílejí stejné biologické mechanismy

**Obr. 1.** Pět základních kamenů (piliřů) diagnózy CHOPN potřebných k optimálnímu managementu nemoci**1. Inhalační rizika**

Kouření, profesní expozice, smog/environmentální inhalační expozice

**2. Anamnéza a symptomy nemoci**

CAT skóre a mMRC škála dušnosti

**3. Funkční vyšetření plic**

Spirometrie (včetně postbronchodilatační), bodypletygmografie, difuze CO, 6minutový test chůzí (alternativa: spiroergometrie, minutový test sed–stoj)

**4. Laboratorní vyšetření**

Biochemické vyšetření (včetně alfa1-antitrypsinu), krevní obraz, bakteriologie sputa

**5. Zobrazovací metody a jiné**

Skiagram hrudníku ve 2 projekcích, CT plic, EKG, echokardiografie, polysomnografie

a projevují se podobnými klinickými, funkčními, radiologickými či biologickými znaky, které mohou vyžadovat specifická léčebná opatření (4, 5, 19, 41). Mluvíme tak o léčitelných rysech nemoci. Ve španělském konceptu je jednomu pacientovi přiřazen jeden dominantní fenotyp, v českém konceptu je popsáno 6 základních fenotypů a jeden pacient může být nositelem jednoho či více fenotypů zároveň (Obr. 2) (3–5, 41). Fenotypy se mohou měnit v čase (např. vznikat nové apod.).

**FREKVENTNÍ EXACERBÁTOR**

Ataky nemoci, během kterých dochází ke zhoršení symptomů vybočujících z běžné denní variability, v délce trvání  $\geq 2$  dnů a vyžadujících změnu medikace, nazýváme akutní exacerbace (AE) CHOPN (1). Výskyt AE má významný vliv na plicní funkce, kvalitu života, průběh nemoci i mortalitu (42). Frekventní exacerbátoři mají vyšší riziko výskytu exacerbací i v budoucnu (43). Fenotyp frekventního exacerbátora definujeme jako pacienta s výskytem  $\geq 2$  AE/rok vyžadujících antibiotickou léčbu a/nebo systémové kortikoidy (středně těžké AE) nebo hospitalizaci (těžké AE). Snížení výskytu AE může mít pozitivní vliv na stav pacienta i jeho prognózu (1).

**BRONCHITICKÝ FENOTYP**

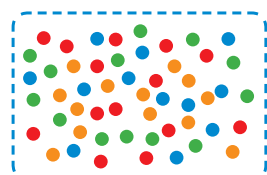
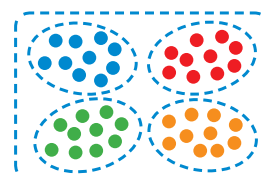
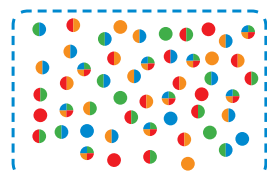
Je charakterizován chronickým kašlem, ve většině případů produktivním (4, 5, 44). Pacienti s bronchitickým fenotypem mají horší respirační symptomy a vyšší riziko exacerbací (45).

**EMFYZEMATICKÝ FENOTYP**

Pacienti s emfyzémem mají obvykle vyšší míru dušnosti, obvykle s absencí produkce sputa (vyjma případů se souběhem bronchitického fenotypu či BCO). Podezření na přítomnost emfyzému by mělo být vysloveno u pacientů se soudkovitým tvarem hrudníku a se známkami emfyzému na skiagramu hrudníku nebo hyperinflací plic v rámci výsledku funkčního vyšetření plic. Ve většině případů je nutné provedení HRCT plic k potvrzení a ke zhodnocení charakteru, rozsahu a distribuce emfyzému (4, 5, 46).

**PŘEKRYV ASTMA S CHOPN (ACO)**

ACO je charakterizováno perzistentní bronchiální obstrukcí a přítomností souběžných klinických rysů CHOPN i astmatu (4, 5). Pacienti

**Obr. 2.** Tři přístupy ke klasifikaci CHOPN: A – všichni pacienti jsou léčeni stejným způsobem bez ohledu na specifika nemoci (ve světě dominantně používaný systém); B – kategorizace pacientů do podskupin dle dominantního fenotypu nemoci (španělský přístup); C – jeden pacient může mít několik fenotypických „nálepek“ a léčeny jsou všechny rysy nemoci současně (český přístup)**A – CHOPN jako heterogenní nemoc****B – dominantní fenotypy (španělské)****C – překryvy fenotypů (českých)**

s ACO mají typicky výraznější symptomy, horší kvalitu života, častější AE a větší spotřebu zdravotní péče (47). ACO zahrnuje dva subtypy, a to: a) astma kuřáků s remodelací dýchacích cest a neúplnou reverzibilitou bronchiální obstrukce a b) eozinofilní typ CHOPN (48).

ČPFS definuje ACO za pomoci přítomnosti dvou velkých nebo jednoho velkého a dvou malých kritérií (Tab. 1).

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria pro ACO. Pro diagnózu svědčí přítomnost dvou velkých nebo jednoho velkého a dvou malých kritérií

Velká kritéria	Malá kritéria
Silně pozitivní bronchodilatační test ( $FEV_1 \geq 15\%$ a $\geq 400$ ml)	Lehká pozitivita bronchodilatačního testu ( $FEV_1 \geq 12\%$ a $\geq 200$ ml)
Anamnéza astmatu před 40. rokem života	Atopie v anamnéze
Periferní eozinofilie (300 eozinofilů / $\mu$ l)	
Eozinofily ve sputu $\geq 3\%$	
Pozitivní bronchokonstrikční test s metacholinem	
Zvýšené FeNO ( $> 45$ – $50$ ppb)	

## PŘEKRYV CHOPN S BRONCHIEKTÁZIEMI (BCO)

BCO se vyskytuje s vyšší mírou pravděpodobnosti v pokročilejších stadiích CHOPN (zejména stadia III a IV dle GOLD). BCO je asociováno s výraznějším zánětem v dolních dýchacích cestách a horšími plicními funkcemi (49, 50). Na přítomnost bronchiektázií by mělo být pomýšleno u pacientů s mírou symptomů neadekvátní tíži onemocnění, častými exacerbacemi, opakovanými respiračními infekcemi a kolonizací dolních dýchacích cest (zejména *Pseudomonas aeruginosa*). Pro diagnózu je nezbytné provedení HRCT s nálezem zjevných bronchiektázií v nejméně dvou segmentech (4, 5, 51, 52).

## PLICNÍ KACHEXIE

Přibližně 5–10 % pacientů s CHOPN vykazuje tendenci k pomalému a postupnému poklesu tělesné váhy a změnám kompozice těla, bez jakékoli příčinné souvislosti s jiným (např. nádorovým) onemocněním. Plicní kachexie je asociována s vyšším rizikem mortality pacientů s CHOPN (53). Kritériem pro tento fenotyp je body mass index (BMI) < 21 a fat-free mass index (FFMI) < 16 kg/m<sup>2</sup> u mužů a < 15 kg/m<sup>2</sup> u žen (5, 54–56). Prevalence kachexie stoupá s vyššími stadii CHOPN a bývá asociována s přítomností emfyzému.

## KOINCIDENCE VÍCE FENOTYPŮ

Koincidenci chronické bronchitidy a frekventních exacerbací nebo BCO a frekventních exacerbací je asociována s horší kvalitou života a průběhem nemoci (43). Souběh přítomnosti emfyzému, kachexie a častých exacerbací je asociován s výrazně horší prognózou (57).

CHOPN je často asociována s přítomností jiných nemocí/komorbidit: karcinomem plic, ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháním, pneumokoniózou či jinými fibrotizujícími nemocemi plic, anxiózně-depresivní poruchou, osteoporózou, anémií, vředovou chorobou gastroduodena nebo jícnovou refluxní nemocí a syndromem obstrukční spánkové apnoe (1, 58, 59). Někteří autoři mluví o komorbidním fenotypu.

## SCREENING CHOPN V ČESKÉ REPUBLICCE

Cílené programy časného zachytu CHOPN ve vysoce rizikové (zejména kuřáci a bývalí kuřáci) a symptomatické (s minimálně jedním respiračním příznakem) populaci jsou extrémně efektivní (60, 61).

V České republice probíhá projekt „Časný zachyt CHOPN v rizikové populaci“, který je financován Ministerstvem zdravotnictví a Evropským sociálním fondem a spravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR. Cílovou populací jsou osoby ve věku 40–69 let s anamnézou kouření tabáku (> 10 krabičekoroků) a percepce dušnosti při běžných denních aktivitách (rychlejší chůze, chůze do schodů). Rizikové osoby jsou aktivně vyhledávány svými praktickými lékaři nebo mohou vstoupit do programu i na základě vlastní žádosti. U rizikových osob splňujících kritéria programu je provedeno pneumologické vyšetření cíleně zaměřené na detekci CHOPN.

## TERAPIE CHOPN

### 9.1. STRATEGIE LÉČBY

Léčba CHOPN by měla reflektovat komplexnost a heterogenitu nemoci u každého jednotlivce (19). Základním cílem je redukce

**Obr. 3.** Pět základních pilířů adekvátní léčby CHOPN



symptomů, počtu a závažnosti exacerbací a zlepšení kvality života. Na mortalitu mají vliv jen některé specifické typy léčby, a to pouze u konkrétních minoritních podskupin pacientů. Rozlišujeme farmakologické a nefarmakologické typy léčby. Spektrum terapeutických možností je rozděleno do pěti sfér/okruhů: (1) eliminace rizik, (2) základní léčba, (3) fenotypově vázaná léčba, (4) léčba respiračního selhání a podpůrná léčba a (5) léčba komorbidit. Základní léčebné schéma prezentuje obrázek 3.

### ELIMINACE RIZIK

**Odvykání kouření.** Mělo by být základní terapeutickou intervencí. U pacientů v nejlehčím stadiu CHOPN signifikantně zpomaluje deklivaci plicních funkcí v čase a prodlužuje přežití. Obecně u všech stadií CHOPN zlepšuje kvalitu života, zvyšuje účinnost bronchodilatačních léků a inhalačních kortikosteroidů (IKS) a snižuje výskyt AE. Pomoc zdravotníka při odvykání kouření spočívá v poradenství a zajištění psychologické podpory a farmakoterapie založené na substituci nikotinu, terapii bupropionem nebo vareniklinem (62).

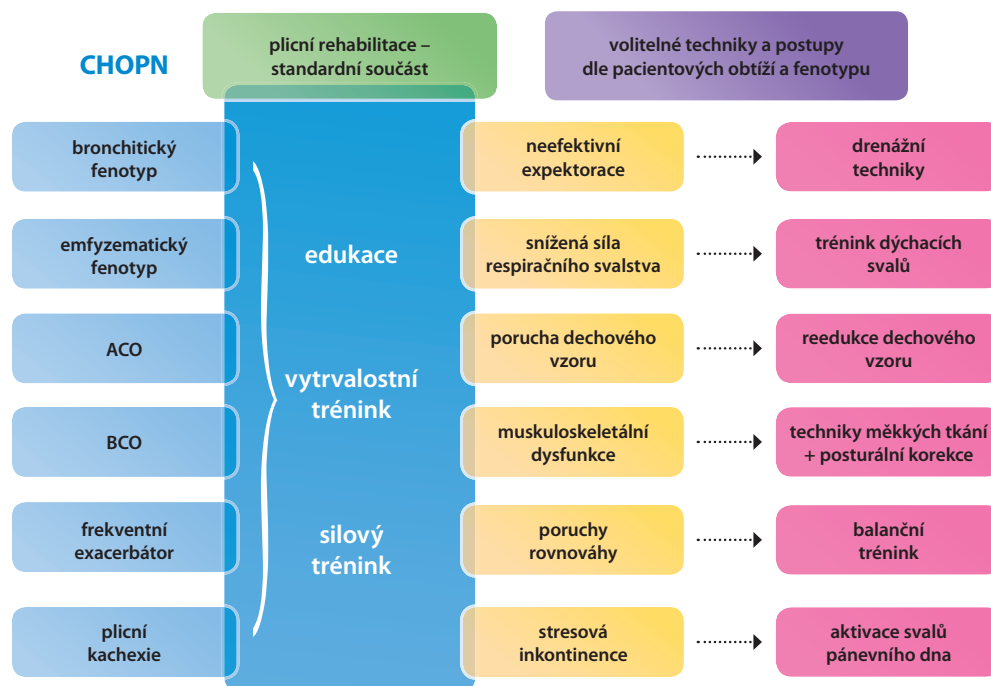
**Znečištěné ovzduší, profesní expozice.** Smog nejenže přispívá ke vzniku CHOPN, ale je také spouštěčem AE, zejména v zimním období (1). Obdobně jako u odvykání kouření, eliminace či alespoň minimalizace profesní, domácí či environmentální zátěže by mělo být základním opatřením při zahájení léčby CHOPN.

### ZÁKLADNÍ LÉČBA

Je indikována bez ohledu na fenotyp nemoci a měla by být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy. Zahrnuje bronchodilatacia, plicní rehabilitaci, nácvik inhalační techniky, očkování proti respiračním patogenům, nutriční péči a psychosociální podporu.

#### Dlouhodobě působící bronchodilatacia

**Souhrn poznatků a doporučení:** Dlouhodobě působící bronchodilatacia zahrnují beta<sub>2</sub>-sympatomimetika = LABA (salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol and indakaterol) a parasymptoly-

**Obr. 4.** Základní a fenotypově-specifické techniky fyzioterapie používané v léčbě CHOPN

**Legenda:** CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ACO – (fenotyp) překryv astma s CHOPN; BCO – (fenotyp) překryv bronchiektázií s CHOPN

tika = LAMA (tiotropium, aklidinium, glykopyrronium, umeklidinium) s délkou účinku 12–24 hodin. LAMA a LABA umožňují lepší kontrolu symptomů, zlepšují kvalitu života a snižují počet AE a hospitalizací (63–65). LAMA i LABA jsou účinné od časných stadií CHOPN (63, 64, 66), přičemž LAMA mají výraznější efekt na redukci AE (1) a zlepšují i efekt respirační fyzioterapie (67). LABA preferujeme u pacientů s ACO, a to vždy v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy (IKS). Monoterapii LAMA nebo LABA používáme u pacientů s mírnějším stupněm bronchiální obstrukce, duální terapie pak má u těžších pacientů výraznější efekt na plicní funkce a kvalitu života, i na výskyt AE (66, 68, 69). Výběr typu inhalátoru by měl reflektovat charakter CHOPN u daného pacienta i jeho individuální potřeby a schopnosti.

#### Krátkodobě působící bronchodilatancia

**Souhrn poznatků a doporučení:** Krátkodobě působící bronchodilatancia opět zahrnují beta<sub>2</sub>-sympatomimetika = SABA (salbutamol, fenoterol a terbutalin) a parasymphatolytika = SAMA (ipratropium). Obě lékové skupiny zlepšují plicní funkce, symptomy a toleranci zátěže, kombinační léčba SAMA/SABA je oproti monoterapii účinnější. Tyto léky používáme jako úlevové, případně je lze podávat jako exkluzivní léčbu pacientům s FEV<sub>1</sub> ≥ 80 % a minimálními symptomy.

#### Plicní rehabilitace

**Souhrn poznatků a doporučení:** Plicní rehabilitace je komplexní péče zahrnující edukaci, respirační fyzioterapii, pohybový trénink, podporu aktivit denního života (ergoterapii), nutriční a psychosociální podporu (70, 71). Pohybový trénink se sestává z vytrvalostního a silového cvičení. Plicní rehabilitace by měla být v délce trvání 6–8 týdnů. U symptomatických pacientů s CHOPN by měl být pohybový trénink

prováděn 3–5× týdně á 20–60 min (38, 72). Základní přehled fyzioterapeutických technik představujeme na obrázku 4.

#### Nácvik inhalační techniky

**Souhrn poznatků a doporučení:** Inhalační preparáty jsou základem léčby CHOPN. Existuje mnoho typů inhalátorů/aplikátorů: tradiční aerosolové aplikátory (pMDIs), Respimat (SMI), práškové inhalátory (DPI) či nebulizátory (73). Používání aplikátorů je zatíženo vysokým stupněm chybovosti a doporučujeme pravidelnou evaluaci (1× ročně) aplikační/inhalační techniky lékařem, fyzioterapeutem nebo specializovanou sestrou. K ověření správnosti kroků aplikační techniky doporučujeme použít systém tzv. Five Steps Assessment (73).

#### Vakcinace

**Souhrn poznatků a doporučení:** Očkování proti viru chřipky a *Streptococcus pneumoniae* snižuje riziko AE a rozvoje pneumonie. Doporučujeme očkování proti pneumokokovi, každoročně proti chřipce a nově proti covid-19 u všech pacientů s CHOPN, zejména však u komorbidních, s horšími plicními funkcemi a starších věkem (1, 5).

#### Nutriční podpora

**Souhrn poznatků a doporučení:** Malnutrice může být jak důsledkem, tak příčinou závažného průběhu CHOPN (74). Základní antropometrická evaluace zahrnuje měření Body Mass Indexu (BMI), Fat-Free Mass Indexu (FFMI) a Skeletal Muscle Indexu (SMI). FFMI může být vypočten na základě měření kaliperem, denzitometricky nebo pomocí bioelektrické impedance, SMI pomocí dat z antropometrie nebo denzitometrie (75, 76). Pacienti s CHOPN mohou mít různé druhy nutričních fenotypů, které jsou asociované s odlišnou prognózou. Pacienti s obezitou (BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup>) mají vyšší kardiovaskulární riziko,



pacienti s morbidní (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) nebo se sarkopenickou obezitou (BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup> a SMI < 2) mají nižší fyzickou výkonnost.

U malnutričních pacientů by dieta měla obsahovat dostatek kalorií, být bohatá na proteiny a kvalitní lipidy a podpořena suplementací vitamínů (zejména A, C, D a E) a stopových prvků (77). Souběžně by měl probíhat program plicní rehabilitace (78). U obézních jedinců by váha měla být redukována pod kontrolou odborníka, zejména v případech, kdy má významnou klinickou relevanci (např. vliv na ventilaci a respiraci).

### Edukace

**Souhrn poznatků a doporučení:** Zahrnuje programy odvykání kouření, správné inhalační techniky, včasného rozpoznání AE a situací, které je vyvolávají, podporu adherence k léčbě, správné nutrice a další (1) a jako taková by měla být standardní součástí dlouhodobé péče o pacienta.

### Psychosociální podpora

**Souhrn poznatků a doporučení:** CHOPN je rizikovým faktorem rozvoje anxiety a deprese, nemocní jsou svou nemocí často stigmatizováni (79). Tyto jevy mohou vést k vyhýbání se fyzické aktivitě, sociálním kontaktům, snížení kondice nebo i sexuální aktivity. Pomoc pacientům může poskytnout nejen lékař či specializovaná sestra, ale také fyzioterapeut, psycholog či poradna patientského spolku, např. Český občanský spolek proti plicním nemocem (ČOPN).

## FENOTYPOVÉ SPECIFICKÁ LÉČBA

Pacienti s dobře vyjádřeným klinickým fenotypem by měli být léčeni i specifickými typy léčby. V českém pojetí může mít pacient více fenotypů zároveň a léčba by měla odpovídat přítomnosti každého z nich. Jinými slovy, je potřeba léčbu řídit dle všech fenotypických rysů zároveň.

## FREKVENTNÍ EXACERBÁTOR

Pacienti s  $\geq 2$  AE za rok i navzdory optimální bronchodilatační léčbě by měli dostat IKS, inhibitor fosfodiesterázy 4, mukoaktivní léky, antibiotika nebo kombinaci těchto léků.

### Inhalační kortikosteroidy (IKS)

**Souhrn poznatků a doporučení:** IKS/LABA nebo IKS/LABA/LAMA snižují výskyt AE (65), efekt IKS je přitom výraznější u pacientů s eozinofilii  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l a u pacientů se současnou ACO (80, 81). Chronické užívání může být asociováno s výskytem pneumonií, kandidózou nebo osteoporózou, vysazení IKS u nízké rizikových pacientů (např. s nízkou hladinou eozinofilů) přitom nevede ke zvýšení počtu AE (82, 83).

### Inhibitory fosfodiesterázy 4 (PDE4 inhibitory)

**Souhrn poznatků a doporučení:** Roflumilast je molekula s protizánětlivou aktivitou, která redukuje neutrofilní zánět v dýchacích cestách (84) i výskyt AE u pacientů se závažnou CHOPN a fenotypem chronické bronchitidy a frekventními exacerbacemi (85). Nežádoucí účinky zahrnují nechutenství a průjem, bolest hlavy, spánkové poruchy (84). Nesmí být používán spolu s metylxantiny, u pacientů s depresí nebo kachexií.

### Mukoaktivní látky obsahující tiolovou skupinu

**Souhrn poznatků a doporučení:** Erdostein a N-acetylcystein redukuje výskyt AE a mají imunomodulační a antioxidační efekt (86) při příznivém bezpečnostním profilu. Léčbu podáváme u frekventních exacerbátorů a u bronchitického fenotypu, efekt je výraznější u mírnějších stadií CHOPN.

### Dlouhodobá antibiotická léčba

**Souhrn poznatků a doporučení:** Dlouhodobá terapie azitromycinem (3x týdně 500 mg) nebo moxifloxacinem redukuje výskyt AE (87), je ale asociována s bakteriální rezistencí a prodloužením QT-intervalu (88). Je výhodná u pacientů s častými AE, bakteriální kolonizací, produkcí sputa nebo s bronchiektáziemi.

## BRONCHITICKÝ FENOTYP

### Mukoaktivní látky obsahující tiolovou skupinu

**Souhrn poznatků a doporučení:** Erdostein a N-acetylcystein pro jejich antioxidační a protizánětlivý efekt používáme i u pacientů s bronchitickým fenotypem (89). Léčba může být použita i u lehkých stadií CHOPN (90).

### Inhibitory fosfodiesterázy 4

**Souhrn poznatků a doporučení:** Roflumilast používáme u bronchitického fenotypu CHOPN, obzvláště u pacientů v těžkých stadiích, s častými exacerbacemi, neutrofilním sputem či anamnézou bakteriálních pneumonií.

### Respirační fyzioterapie

**Souhrn poznatků a doporučení:** Drenážní techniky pomáhají snadnému odstranění sekretu z dýchacích cest a zmírňují symptomy.

## EMFYZEMATICKÝ FENOTYP

### Metylxantiny

**Souhrn poznatků a doporučení:** Teofylin je jediný metylxantin dostupný k použití v ČR. Zmírňuje dušnost, má mírný bronchodilatační efekt, zejména v kombinaci s LABA, zvyšuje sílu bráničních tahů a zmírňuje gas trapping (91–93). Používáme ho proto jen u emfyzematického fenotypu. Teofylin má úzké terapeutické okno, četné nežádoucí účinky a metabolismem přes cytochrom P450 může interferovat s jinými léky.

### Nefarmakologická léčba

**Souhrn poznatků a doporučení:** Nefarmakologické léčebné intervence u pacientů s bulózním emfyzémem zahrnují respirační fyzioterapii, bronchoskopickou volumredukcí (BLVR), volumredukční chirurgii (LVRS) a léčbu alfa-1 antitrypsinem. Objevují se i nové endoskopické metody, např. endobronchiální coily (94).

BLVR pomocí jednocestných chlopní provádíme u pacientů s izolovaným emfyzémem jednoho laloku (95, 96). Cílené implantace endobronchiálních coilů používáme u pacientů s homogenním i heterogenním emfyzémem, zlepšuje se FEV<sub>1</sub> i zátěžová tolerance (94). Po výkonech se může objevit hemoptýza nebo pneumotorax (94, 97). Novější metody BLVR zahrnují např. bronchoskopickou termoablaci (94, 97).

INZERCE



LVRs by měla být zvážena u pacientů s emfyzémem horních laloků (97, 98).

Plazmatické hladiny alfa-1 antitrypsinu by měly být vyšetřeny u všech pacientů s CHOPN; substituce enzymu je indikována u pacientů s jeho velmi těžkým deficitem (30).

## PŘEKRYV ASTMA S CHOPN (ACO)

### *Inhalační kortikosteroidy (IKS) v kombinaci s LABA*

**Souhrn poznatků a doporučení:** IKS/LABA jsou základem léčby ACO, zejména u pacientů s periferní eozinofilii  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l a frekventními exacerbacemi (80, 81). Měla by být užívána dávka IKS minimální k dosažení kontroly nemoci. Triple terapie IKS/LABA/LAMA je indikována, pokud IKS/LABA nebo LABA/LAMA nedostačuje k dosažení kontroly ACO.

## PŘEKRYV CHOPN S BRONCHIEKTÁZIEMI (BCO)

### *Mukoaktivní látky obsahující tiolovou skupinu*

**Souhrn poznatků a doporučení:** U pacientů s BCO má erdosteín kromě mukolytického účinku také mírný antibakteriální efekt a zvyšuje koncentraci antibiotik v bronchiálním sekretu (99).

### *Inhibitory fosfodiesterázy 4*

**Souhrn poznatků a doporučení:** Roflumilast inhibuje neutrofilní zánět a snižuje výskyt exacerbací u bronchitického fenotypu. Tyto buňky jsou prominentní i u BCO, proto je možné roflumilast používat i u pacientů s BCO, častými exacerbacemi a výraznou mukoprodukcí (5).

### *Antibiotika*

**Souhrn poznatků a doporučení:** Léky první volby u pacientů s BCO a s výskytem AE či kolonizací *Pseudomonas aeruginosa* jsou inhalační kolistin nebo gentamicin, druhou volbou je chronická terapie azitromycinem (5, 100).

### *Další léčebné možnosti*

**Souhrn poznatků a doporučení:** Drenážní techniky pomáhají snadnému odstranění sekretů z dýchacích cest a redukcí zánět v dýchacích cestách a zmírňují symptomy, měly by být proto rutinní součástí léčby. Další možností jsou imunostimulační léky (např. Broncho-Vaxom) (101).

## PLICNÍ KACHEXIE

**Souhrn poznatků a doporučení:** Pacienti s plicní kachexií by měli dostat komplexní nutriční podporu, plicní rehabilitaci a psychosociální podporu. Kachexie se obvykle rozvíjí v pokročilých stádiích CHOPN,

proto u značné části pacientů bývá potřeba i léčby současného respiračního selhání, bronchiektázií či bakteriálních AE. Léčba inhibitory fosfodiesterázy 4 je kontraindikována.

## LÉČBA RESPIRAČNÍHO SELHÁNÍ A PALIATIVNÍ LÉČBA

### *Dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT)*

**Souhrn poznatků a doporučení:** DDOT u pacientů zmírňuje symptomy, kognitivní funkce, zlepšuje toleranci zátěže a kvalitu života. Efekt DDOT na mortalitu byl prokázán pouze u pacientů s velmi těžkou hypoxemií (102, 103). Kritéria pro DDOT v ČR jsou: klidový  $P_{aO_2} < 7,3$  kPa nebo klidový  $P_{aO_2}$  7,3–8,0 kPa a jedno z těchto kritérií: plicní hypertenze nebo polyglobulie nebo desaturace  $< 90\%$  během alespoň 30 % doby spánku nebo zátěží indukovaná desaturace. Nutná je 6měsíční abstinence od kouření. Používáme kyslíkový koncentrátor nebo přenosný kapalný kyslík, užívá se minimálně 16 hodin denně.

### *Domácí neinvazivní ventilace (dNIV)*

**Souhrn poznatků a doporučení:** dNIV indikujeme u stabilních pacientů s CHOPN a s chronickým hyperkapnickým respiračním selháním (5); v případě současné hypoxemie je indikována i souběžná DDOT. Nejlepších výsledků dosahuje NIV s vysokou intenzitou (104, 105). Léčba vede ke zlepšení plicních funkcí, hodnot krevních plynů a kvality života (104, 106).

### *Paliativní léčba*

**Souhrn poznatků a doporučení:** Paliativní terapie je indikována v případech terminálního stadia CHOPN. Zahrnuje širokou paletu terapeutických modalit, z farmakologických postupů je to maximální bronchodilatační léčba, opiáty, sedativa a/nebo anxiolytika, analgetika, z nefarmakologických modalit má význam respirační fyzioterapie, DDOT, dNIV, léčba deprese a anxiety. Lze využít i hospicové péče. Hlavními cíli léčby jsou přiměřená kvalita života a minimalizace utrpení (107).

## LÉČBA KOMORBIDIT

**Souhrn poznatků a doporučení:** Po nejčastějších komorbiditách (viz kap. 7.7) je nutno aktivně pátrat a léčit je v souladu s patřičnými specializovanými doporučeními. Neléčené komorbiditativy zhoršují průběh CHOPN. Kardiovaskulární nemoci (KVD), zejména ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, plicní hypertenze a arteriální hypertenze jsou velmi časté a jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí pacientů s CHOPN (14, 108). Přítomnost refluxní choroby gastroduodena (GERD) je asociována s AE CHOPN (109). Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) u pacientů s CHOPN prohlubuje tkáňovou hypoxii a systémový zánět a akceleruje rozvoj KVD. Tito pacienti tak mají horší prognózu (110). Karcinom plic je s CHOPN často asociován a je jednou z nejčastějších příčin úmrtí pacientů (14).

## LITERATURA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. [Naposledy navštíveno: 7.4.2021]. Dostupné z: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
2. Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. Eur Respir J. 2016; 47(2): 625–637.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol. 2017; 53(6): 324–335.

4. Koblezek V, Chlumsky J, Zindr V et al. Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157(2): 189–201.
5. Zatloukal J, Brat K, Neumannova K et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020; 164(4): 325–356.

6. Martin RJ, Bel EH, Pavord ID et al. Defining severe obstructive lung disease in the biologic era: an endotype-based approach. *Eur Respir J*. 2019; 54: 1900108.
7. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(1): 16–27.
8. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 335–349.
9. Singh D, Kolsum U, Brightling CE et al. ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014; 44(6): 1697–700.
10. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(8): 1010–1021.
11. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(17): 1567–1575.
12. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA et al. Canadian Respiratory Research Network. 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.
13. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB et al. EPI-SCAN Steering Committee. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010; 11: 63.
14. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*. 2015; 4(1): 68.
15. Kim HC, Mofarrah M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3(4): 637–658.
16. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO et al. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019; 156(6): 1092–1110.
17. Lu Y, Feng L, Feng L et al. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. *Respir Res*. 2013; 14: 53.
18. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA et al.; COPDGene and ECLIPSE Investigators. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 164.
19. Agustí A, Bel E, Thomas M et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016; 47(2): 410–419.
20. Franssen FM, Alter P, Bar N et al. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 1465–1484.
21. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(2): e193–e202.
22. Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ et al. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(1): 39–46.
23. Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M et al. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(1): 79–85.
24. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 138–146.
25. Hayden LP, Hobbs BD, Cohen RT et al.; COPDGene Investigators. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study. *Respir Res*. 2015; 16: 115.
26. Greulich T, Nell C, Hohmann D et al. The prevalence of diagnosed  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J*. 2017; 49(1): 1600154.
27. Guo F, Kuang JL. Superoxide dismutase gene polymorphisms and functional activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2011; 34(6): 424–428.
28. Houghton AM. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 167–174.
29. Ding Z, Wang K, Li J et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2019; 95(1): 53–62.
30. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017; 50(5): 1700610.
31. Burgel PR, Laurendeau C, Raherson C et al. An attempt at modeling COPD epidemiological trends in France. *Respir Res*. 2018; 19(1): 130.
32. Adeloye D, Chua S, Lee C et al.; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5(2): 020415.
33. Koblízek V, Jarkovsky J, Dusek L, Benesova K, Svoboda M, Brat K. The Czechia COPD mortality rate declining, but total deaths increasing. *Eur Respir J* 2020; 56(suppl 64): 434.
34. Vondra V, Malý M. Výrazný vzestup úmrtnosti na chronickou obstrukční plicní nemoc v České republice v letech 2013–2017. *Studia Pneumol Phthiseol*. 2019; 79(2): 43–50.
35. 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(10): 1005–1012.
36. Puhan MA, García-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(9691): 704–711.
37. Brat K, Svoboda M, Hejduk K et al. Introducing a new prognostic instrument for long-term mortality prediction in COPD patients: the CADOT index. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020; in press. doi: 10.5507/bp.2020.035.
38. 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(3): 179–191.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 948–968.
40. Brat K, Plutinsky M, Hejduk K et al. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD 2017 B. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1037–1052.
41. Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014; 69(9): 857–864.
42. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB et al. Defining the „Frequent Exacerbator“ Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest*. 2018; 153(5): 1106–1115.
43. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A et al. Characterization of the „Frequent Exacerbator Phenotype“ in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11): 1410–1420.
44. Koblízek V, Milenkovic B, Barczyk A et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017; 49(5): 1601446.
45. Kim V, Han MK, Vance GB et al.; COPDGene Investigators. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011; 140(3): 626–633.
46. Cheng Y, Tu X, Pan L et al. Clinical characteristics of chronic bronchitic, emphysematous and ACOS phenotypes in COPD patients with frequent exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2069–2074.
47. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016; 21(3): 410–418.
48. Takiguchi H, Asano K. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *Nihon Rinsho*. 2016; 74(5): 778–782.
49. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 1401–1411.
50. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018; 52(3): 1800328.
51. Yu Q, Peng H, Li B et al. Characteristics and related factors of bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(47): e17893.
52. Sánchez-Muñoz G, Lopez-de-Andrés A, Hernández-Barrera V et al. Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence of mortality, hospital stay, and hospital costs (2006–2014) according to gender. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0211222.
53. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res*. 2019; 20(1): 100.
54. Kwan HY, Maddocks M, Nolan CM et al. The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease – related cachexia: a prospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(6): 1330–1338.
55. Mokari-Yamchi A, Jabbari M, Sharifi A et al. Low FEV1 Is Associated With Increased Risk Of Cachexia In COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 2433–2440.
56. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE et al. Anthropometric midarm measurements can detect systemic fat-free mass depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44(5): 453–459.
57. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, Plutinsky M, Volakova E, Popelkova P, Novotna B, Dvorak T, Koblízek V. The relation between clinical phenotypes, GOLD groups/stages and mortality in COPD patients – a prospective multicenter study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; in press.
58. Ajmera M, Sambamoorthi U, Metzger A et al. Multimorbidity and COPD Medication Receipt Among Medicaid Beneficiaries With Newly Diagnosed COPD. *Respir Care*. 2015; 60(11): 1592–1602.
59. Jantunen J, Haahela T, Salimäki J et al. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 179(4): 273–280.
60. Spyrtos D, Haidich AB, Chloros D et al. COPD screening program: What is appropriate target group population? *Respiration*. 2017; 94(1): 74.
61. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R et al., TOP study group. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6: 123–127.
62. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J*. 2015; 46(1): 61–79.

Další literatura u autora

a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)