

Chronická obstrukční plicní nemoc pohledem nových doporučení – souhrn aktuálního fenotypově zaměřeného standardu České pneumologické a ftizeologické společnosti pro internisty

V. Koblížek¹, J. Chlumský², V. Zindr³, K. Neumannová^{4,5}, J. Zatloukal⁴, V. Sedlák¹, J. Kocianová⁶, J. Zatloukal⁷, B. Novotná¹

¹ Plicní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. František Salajka, CSc.

² Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty UK a Thomayerovy nemocnice Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.

³ Plicní ordinace Karlovy Vary

⁴ Katedra fyzioterapie Fakulty tělesné kultury UP v Olomouci, vedoucí katedry prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.

⁵ Katedra přírodních věd v kinantropologii Fakulty tělesné kultury UP v Olomouci, vedoucí katedry prof. RNDr. Miroslav Janura, Dr.

⁶ Plicní ordinace Ostrava

⁷ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Souhrn: Úvod: CHOPN představuje celosvětový zdravotně-sociální problém. Morbidita a mortalita roste i v České republice. V současnosti existuje několik mezinárodních návodů a strategií. *Metodika:* Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) na konci roku 2011 pověřila Sekci bronchiálních obstrukcí vypracováním návrhu národních doporučení týkajících se stabilní fáze CHOPN. Následně vznikl dokument diskutovaný během Národní konsenzuální konference (CHOPN fórum) v listopadu roku 2012 a prezentovaný na sérii lokálních seminářů a celostátních konferencí. Poté bylo doporučení podrobeno recenznímu řízení a nakonec vyvěšeno na webové stránky k dalšímu kolu připomínek. *Diagnóza:* Základem moderního přístupu k CHOPN je pohled na pacienta přes plicní funkce, symptomy, výskyt exacerbací a přítomnost fenotypů. ČPFS konsenzuálně identifikovala 6 klinicky relevantních fenotypů: frekventní exacerbátor, CHOPN + AB overlap, CHOPN + bronchiektázie overlap, emfyzematický a bronchitický fenotyp a fenotyp plicní kachexie. *Léčba:* Léčebná doporučení byla rozdělena do 4 základních kroků. Prvním krokem je eliminace všech inhalačních rizik. Standardní terapie, zahrnující zejména inhalační bronchodilatancia, pulmonální rehabilitaci a léčbu závažných komorbidit, je krokem číslo dva. Třetí krok představuje cílená fenotypická léčba zaměřená na specifické typy postižení. Jako poslední, čtvrtý krok byla určena terapie respirační nedostatečnosti a péče o terminální CHOPN. *Závěr:* Optimální terapie CHOPN vyžaduje snahu o personalizovaný přístup k nemocným.

Klíčová slova: fenotypy CHOPN – personalizovaná medicína – národní doporučení

Chronic obstructive pulmonary disease in the light of new guidelines – brief summary of phenotypically oriented guidelines for non-pulmonary physicians

Summary: *Introduction:* COPD is a global health and social problem. Morbidity and mortality increases in the Czech Republic. There are currently several global statements and strategies. *Methods:* The Czech Pneumological and Phthisiological Society (CPFS) at the end of 2011 mandated the Section of bronchial obstruction in drafting national guidelines concerning the stable COPD. Subsequently, this document was discussed during the National Consensus Conference (COPD forum) in November 2012 and presented at series of local workshops and national conferences. National guidelines has been subject to a review and eventually posted on the website for another round of comments. *Diagnosis:* A modern approach to COPD is a view of the patient through the pulmonary function, symptoms, exacerbation rates and the presence of specific phenotypes. CPFS identified six clinically relevant phenotypes: frequent exacerbators, COPD and asthma overlap, COPD and bronchiectasis overlap, emphysematic phenotype, bronchitic phenotype and phenotype of pulmonary cachexia. *Treatment:* Treatment recommendations can be divided into four elementary steps: the first step is the Elimination of all risks factors. The second one is the Standard therapy including in particular inhaled bronchodilators, pulmonary rehabilitation, and treatment of severe comorbidities. The third step is the Targeted therapy centered on clinical phenotypes of COPD. The final fourth step is the treatment of respiratory insufficiency and palliative care of the terminal COPD. *Conclusion:* The optimal treatment of COPD requires a personalized approach to the patient.

Key words: COPD phenotypes – personalized medicine – national guidelines

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) postihuje nejméně 5 % populace Evropské unie [1–3]. České odhady prevalence z konce minulého století (1996) hovoří o přibližně 7 % nemocných [4]. Přesnější data ze současnosti ukazují 16 000 v ČR hospitalizovaných osob a přibližně 2 500 zemřelých z důvodu CHOPN [5,6]. Z výše uvedeného je zřejmé, že i v České republice představuje CHOPN reálný a závažný problém. Aktuálně existuje několik zahraničních léčebných návodů a doporučení. Tyto dokumenty však zcela neodpovídají požadavkům a reálným možnostem českého zdravotního systému [7–11]. Díky aktivitě Sekce bronchiálních obstrukcí České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) vznikl v roce 2012 koncept národního standardu péče o nemocné se stabilní fází CHOPN. V listopadu roku 2012 byl předložen odborné pneumologické veřejnosti na Konsenzuální konferenci a na desítkách regionálních seminářů. Na základě poznatků z těchto akcí byl koncept dotvořen a na počátku roku 2013 vyvěšen na webové stránky ČPFS k dalšímu kolu připomínek členů odborné společnosti. Nakonec byl celý národní dokument prezentován kolegům ze zahraničí a finálně upraven. Po zpracování všech připomínek byla v květnu roku 2013 vytvořena definitivní verze tohoto dokumentu, jehož hlavním rysem je důraz na cílenou individualizovanou péči adekvátní symptomům a fenotypu každého nemocného, přihlížející k závažným komorbiditám a k současně podávané medikaci [12].

Popis pojmu CHOPN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je léčitelným, preventabilním a klinicky heterogenním syndromem s dominujícími plicními projevy a s různě vyjádřeným mimoplicním postižením. Plicní komponenta je spojena s ne zcela reverzibilní limitací průtoku vzduchu při výdechu. Limitace průtoku vzduchu je vyvolána zúžením průsvitu průdušek a průdušinek, vznikajícím postupně

v důsledku chronického, primárně nefekčního zánětu dýchacích cest a plicního parenchymu. Jedná se o vystupňovanou a prolongovanou zánětlivou reakci geneticky predisponovaného organismu na dlouhodobou inhalační expozici škodlivým částicím a plynům. Mimoplicní postižení nacházíme zejména v kardiovaskulárním a muskuloskeletálním systému. CHOPN lze navíc považovat za prekancerózu [8].

Patofyziologie

Důsledkem CHOPN je celé spektrum morfologických změn dýchacích cest, plicního parenchymu a plicních cév. Nejdůležitější se zdá poškození alveolů a úbytek elastických vláken, zvyšující poddajnost plicní tkáně a snižující její elastický retrakční tlak. Elastické vlastnosti plic a hrudní stěny, odpor a případný kolaps periferních dýchacích cest určují nejen rychlost proudění vydechaného vzduchu, ale i velikost důležitých plicních objemů. Pro nemocné s CHOPN je typická interindividuálně variabilní tendence k progresivnímu zhoršování především dynamických ventilačních parametrů a zvyšování plicní hyperinflace.

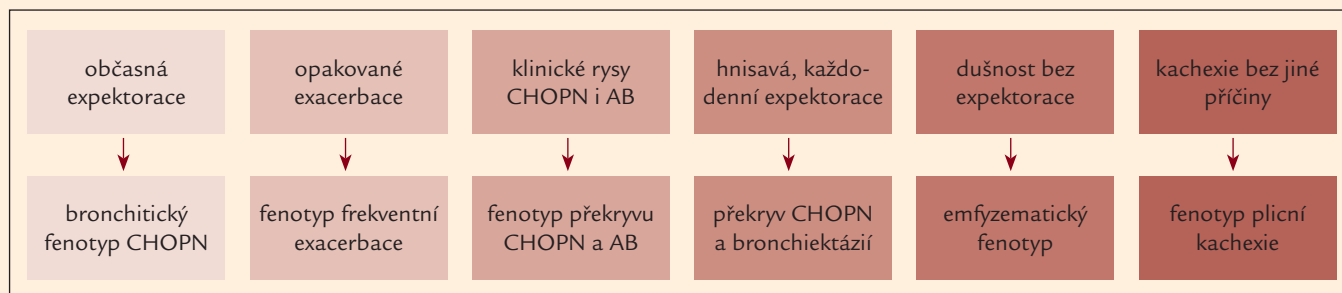
Rizikové faktory

Nejdůležitějším rizikovým faktorem (70–80 % onemocnění) zůstává kouření cigaret – kuřáci s CHOPN navíc mívají těžší symptomy, výraznější mortalitu a rychlejší pokles plicních funkcí v porovnání s CHOPN trpícími nekuřáky. Kromě aktivního kouření jsou rizikové: pasivní kouření, kouření marihuany, doutníků, dýmky, inhalace škodlivých exhalací a zplodin z dopravy či ze spalování fosilních paliv a biomasy, nízká porodní hmotnost, recidivující respirační infekce v dětském věku. Rozhodující je individuální interakce mezi genetickými + epigenetickými faktory a vlivy prostředí [13–15].

Klinický průběh a relevantní fenotyp

Nejčastějším klinickým projevem CHOPN je dušnost. Nejprve vzniká při

velkém fyzickém zatížení, poté během běžných denních aktivit a nakonec v klidu [16,17]. Druhým projevem je únava a třetím kašel [18]. Kašel má u většiny nemocných produktivní charakter – hovoříme o tzv. **bronchitickém fenotypu** CHOPN [19]. Naopak nemocné s celoživotní nepřítomností chronické expektorace označujeme jako **emfyzematiky** – jedná se téměř výhradně o osoby s predominancí plicního emfyzému [20,21]. Někteří nemocní s CHOPN současně trpí bronchiektáziemi, hovoříme o fenotypu **CHOPN s bronchiektáziemi** [22,23]. Relativně stabilní průběh CHOPN bývá u menší části nemocných intermitentně přerušován atakami akutního zhoršování překračujícími obvyklou mezidenní symptomovou variabilitu, trvajícími 3 dny a vedoucími k nutnosti léčby antibiotiky a/nebo systémovými kortikoidy – tzv. akutními exacerbacemi (AE). Pacienty s výskytem 2 epizod AE/posledních 12 měsíců obvykle nazýváme **frekventními exacerbátory** [24–26]. Někteří nemocní s CHOPN mají v průběhu onemocnění značnou tendenci k poklesu tělesné hmotnosti (BMI < 21), zejména netukové tkáně (pokles fat free mass indexu – FFMI < 16 kg/m² u mužů, < 15 kg/m² u žen). U těchto subjektů (po vyloučení jiných příčin) hovoříme o přítomnosti fenotypu tzv. **plicní kachexie** [20,27]. Důležitým fenotypem je překryvný fenotyp **CHOPN s bronchiálním astmatem** charakterizovaný přítomností 2 hlavních či 1 hlavního a nejméně 2 vedlejších kritérií ukazujících na víceméně trvalou kombinaci rysů typických pro obě diagnózy [21,28,29]. Přehled všech 6 základních fenotypů CHOPN přináší obr. 1. 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 neboli komorbidity: plicní karcinom, embolizace do plicní cirkulace, pneumonie,



Obr. 1. Přehled základních klinických projevů šesti fenotypů chronické obstrukční plicní nemoci (podrobněji viz text a obr. 4).

ischemická choroba srdeční, kardiální selhávání, afektivní poruchy, osteoporóza, anémie a vředová choroba – obr. 2 [8,30–32]. Pro osoby s konečnou fází choroby užíváme pojem **terminální CHOPN** [33,34].

Diagnostika CHOPN

Základem moderního přístupu k CHOPN je pohled na pacienta pomocí sledování plicních funkcí, symptomů, výskytu akutních exacerbací a klinického fenotypu. Správnost diagnózy je třeba ověřit pomocí funkčního vyšetření plic, kdy je k průkazu přítomnosti bronchiální obstrukce nezbytné provést spirometrické vyšetření po podání inhalačních bronchodilatancií (salbutamol nebo ipratropium). Spirometrické vyšetření je doporučováno u všech symptomatických jedinců, zvláště u osob v dlouhodobém inhalačním riziku, případně subjektů s pozitivní rodinnou anamnézou [7]. Základním funkčním kritériem CHOPN je přítomnost limitace výdechového proudění vzduchu. Tato expirační limitace je definována doporučeními Evropské respirační společnosti jako FEV_1/VC_{max} pod dolní limit normálních hodnot (LLN) [14,35].

Klasifikace

Vzhledem ke komplexní povaze CHOPN je kromě zjištění hodnoty post-BDT FEV_1 doporučováno systematické sledování symptomů (pomocí škály CAT nebo dušnosti dle modifikovaného MRC skóre – tab. 1) a výskytu akutních exacerbací (AE) [36]. Pomocí těchto parametrů lze snadno každého nemocného zařadit do 1 ze

CHOPN		
ICHS kardiální selhávání fibrilace síní	anémie vředová choroba diabetes mellitus plicní karcinom	deprese kachexie osteoporóza spánkové poruchy dýchání
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, ICHS – ischemická choroba srdeční		

Obr. 2. Časté a klinicky významné komorbidity nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí.

Tab. 1. Popis dušnosti dle mMRC (volně dle Fletchera 1952 a [11]).

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

mMRC – modifikovaná škála dušnosti dle Medical Research Council

4 kategorií označených písmeny A, B, C a D – obr. 3. **Kategorie A** se vyskytuje zejména v počátečních fázích onemocnění a může být dobře sledována praktickými lékaři. Obzvláště 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 ohroženy vysokou respirační a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, jejich sledování

a terapie musí být po všech stránkách maximální. Pacienty v **kategorii C** můžeme zachytit zejména v běžné neselektované populaci, naopak mezi symptomatickými pacienty ve specializované péči pneumologa se s touto kategorií téměř nesetkáváme [37–39].

Popis onemocnění

Iniciálně je doporučeno popsat každý konkrétní případ CHOPN jako stupeň bronchiální obstrukce (1.–4. stupeň dle post-BDT FEV_1) a kategorii (A–D) onemocnění (obr. 3). Do jednotlivých kategorií by měli být ne-

tíže bronchiální obstrukce (post-BDT FEV ₁)	1	C	D	≥ 2	riziko (akutní exacerbace/rok)
	2				
	3	A	B	0–1	
	4				
symptomy CHOPN					
CAT < 10 (mMRC 0*)			CAT ≥ 10 (mMRC ≥ 1*)		

Obr. 3. Klasifikace CHOPN dle Doporučení ČPFS [8].

Kategorie CHOPN převzaty s korekcí* z aktuální verze GOLD (2013) [8] – při nesouladu kritérií na stejné ose (např. na ose y – při těžké obstrukci a nulových exacerbacích) vždy rozhoduje horší kritérium (tzn. v našem případě těžká bronchiální obstrukce). Specialista bude klasifikace CHOPN používat v následujícím tvaru: **tíže obstrukce dle post-BDT FEV₁ (1–4)/celková kategorie onemocnění (A–D)**. V praxi např. 2/D, resp. 4/D.

post-BDT FEV₁ – hodnota usilovně vydechnutého objemu za 1. s po inhalaci bronchodilatačního léku (salbutamolu nebo ipratropia), CAT – test ohodnocení CHOPN, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence CHOPN, mMRC – modifikovaná škála dušnosti dle Medical Research Council

mocní zařazování pouze ve stabilní fázi onemocnění. Syndrom CHOPN zahrnuje různé klinické formy neboli fenotypy [36]. Každý z fenotypů nabízí

specifické léčebné možnosti. Kromě základní klasifikace CHOPN je proto vhodné, zejména pro osoby s kategoriemi B a D, pátrat po fenotypu kon-

krétního pacienta a po přítomnosti respirační insuficience, zjistit rizikové faktory a všechny relevantní komorbidity – obr. 2 a 4 [30]. Za terminálního lze považovat pacienta trpícího 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 progresse onemocnění a přítomnost hypoxemie. Závěrečnou fázi terminálního CHOPN pak nazýváme end-of-life neboli poslední týdny, dny, hodiny života – obr. 5 [33,34].

Strategie léčby CHOPN

Základem terapie a podmínkou jejího úspěchu je eliminace vyvolávajících inhalačních rizik. Komplexní léčebná intervence u nemocných s CHOPN využívá celé řady farmakologických a nefarmakologických postupů. Léčba nemocných s CHOPN se obecně řídí kategorií (A–D) a fenotypem (fenotypy) onemocnění s přihlédnutím k (ne)přítomnosti respirační nedosta-

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 TL _{CO}) známky plicního emfyzému
Fenotyp CHOPN a bronchiektázií
akcentovaná každodenní expektorace, menší cigaretová zátěž, prolongovaná respirační infekce, 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) ↑ FENO (≥ 45–50 ppb) a/nebo ↑ eo ve sputu (≥ 3 %), d) AB v anamnéze
vedlejší kritéria: a) pozitivní BDT (vzestup FEV ₁ > 12 % a > 200 ml), b) ↑ celkové IgE, c) atopická anamnéza
Fenotyp frekventní exacerpace
přítomnost častých akutních exacerbací (≥ 2/rok) léčených ATB a/nebo systémovými kortikosteroidy
Fenotyp plicní kachexie
FFMI < 16 kg/m ² (muži), FFMI < 15 kg/m ² (ženy), případně BMI < 21 kg/m ² (nezávisle na pohlaví) – bez zjevné příčiny
U některých nemocných můžeme najít i více fenotypů (např. kombinaci plicní kachexie + emfyzematického fenotypu, nebo chronické bronchitidy a bronchiektázií).
AB – bronchiální astma, ATB – antibiotika, BDT – bronchodilatační test, BMI – index tělesné hmotnosti, BKT – bronchokonstrikční test, eo – eozinofilní granulocyty, IgE – imunoglobulin E, FENO – vydechovaný oxid dusnatý, FEV ₁ – usilovně vydechnutý objem za 1. s, FFMI – index netukové tělesné hmotnosti, HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením, TL _{CO} – transferfaktor (dříve difúzní plicní kapacita)

Obr. 4. Kritéria pro detailní rozlišení mezi jednotlivými fenotypy chronické obstrukční plicní nemoci.

tečnosti. Léčebná doporučení lze rozdělit do 4 kroků (obr. 6).

Eliminace rizik – krok 1

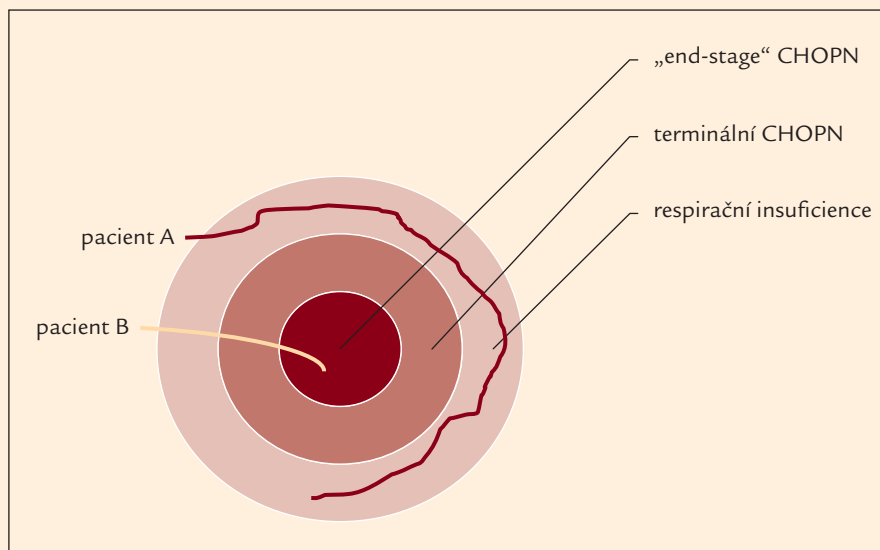
Ukončení rizikové expozice (např. kouření cigaret) přináší největší naději na příznivé ovlivnění přirozeně nepříznivého vývoje CHOPN [10,11,40,41]. Na druhou stranu bylo prokázáno, že pokračování v rizikové expozici významně urychluje vývoj nemoci, a to nezávisle na její vstupní tíži [41,42]. Víme, že protikuřácké intervence mají svůj význam i u nemocných s těžkými formami CHOPN – obr. 7 [40].

Paušální léčba – krok 2

Paušální léčba je léčba indikovaná pro všechny nemocné bez rozdílu fenotypu. Zahrnuje farmakologické (převážně inhalační medikace + očkování) i nefarmakologické (pohybová aktivita, pulmonální rehabilitace, edukace a trénink inhalačních technik) postupy (obr. 6 a 7). Nedílnou součástí paušální léčby jsou farmakologické intervence zaměřené na klinicky důležité komorbidity (obr. 2).

Paušální farmakologická léčba

Základem farmakologické paušální léčby stabilní CHOPN jsou inhalační bronchodilatancia vedoucí k symptomatice úlevě zaměřené proti pocitu dušnosti, omezené toleranci záteže a zhoršené kvalitě života. Většina těchto léků redukuje výskyt akutních exacerbací. Příznivé ovlivnění deklinace funkce plic, zástava progresu onemocnění a prodloužení života zatím nebylo u těchto léků nezpochybnitelně prokázáno, i když je velmi pravděpodobné [10,43–45]. U všech CHOPN pacientů je nezbytná opakovaná a kontrola správnosti inhalační techniky, u více než 50 % z nich je totiž inhalace chybná a málo efektivní [46]. Kombinace obou typů (β_2 -agonisté a inhalační anticholinergika) bronchodilancií (ve formě dlouhodobě či krátkodobě působících preparátů) přináší výraznější benefit než prosté zvyšování dávek jednoho typu léku [47–49].



Obr. 5. Schéma ukazující vztah respirační nedostatečnosti, terminální fáze chronické obstrukční nemoci a „end-stage“ CHOPN.

Rychlost progresu je interindividuálně rozdílná. Někteří nemocní se nikdy nedostanou do terminální (resp. „end stage“ fáze CHOPN) – pacient A. Na druhou stranu existují pacienti s rychlým rozvojem terminálního onemocnění – pacient B.



Obr. 6. Čtyřstupňové schéma terapie CHOPN – základní verze.

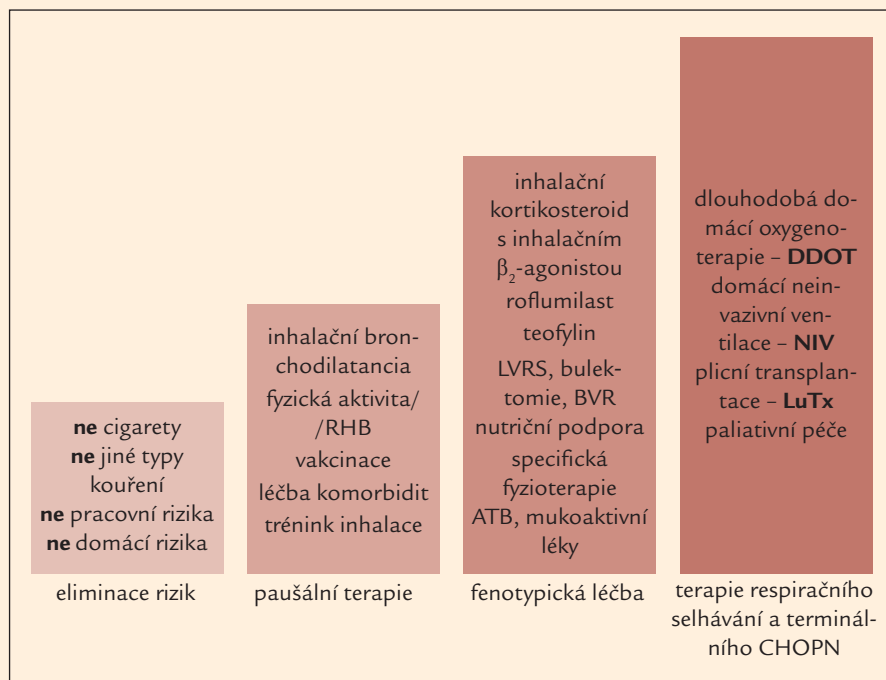
Poznámka: 1. krok a 2. krok je určen všem nemocným se symptomy, může je indikovat i praktický lékař. Naopak 3. a 4. krok jsou vázány na detailní znalosti laboratorních, funkčních a zobrazovacích vyšetření plic a měly by být v rukou specialistů (pneumologů).

Krátkodobě působící inhalační medikace je určena jako úlevová léčba, případně hlavní medikace u oligosymptomatických (kategorie A) osob bez rizika exacerbací. K udržovací léčbě je nutné používání inhalačních dlouhodobě působících farmak, jako např. tiotropia, glykopyrronia, aklidinia, indakaterolu, salmeterolu či formoterolu [43,44,50–59]. Další komponentou paušální léčby je vakcinace. Jako nepostradatelné se jeví očkování všech nemocných s CHOPN proti chřipce – každý rok od září do prosince před pravidelným nástupem celoevropské epi-

demie. Existují i doporučení (méně ověřená) pro očkování pneumokokovou vakcínou (1krát za 5–10 let) a proti černému kašli (u osob v kontaktu s dětmi) [60,61].

Paušální nefarmakologická léčba

Základním kamenem paušální nefarmakologické terapie je pulmonální rehabilitace, jejíž součástí je edukace, léčebná rehabilitace, ergoterapie (zejména nácvik běžných aktivit denního života), nutriční a psychosociální pomoc [10,11,62]. Léčebná rehabilitace zahrnuje pravidelnou pohybovou



Obr. 7. Čtyřstupeňové schéma terapie CHOPN – rozšířená verze.

ATB – antibiotika, BVR – bronchoskopická volum-redukce, DDOT – dlouhodobá domácí oxigenoterapie, LuTx – plicní transplantace, LVRS – chirurgická volum-redukce, NIV – neinvazivní ventilační podpora, RHB – plicní rehabilitace

aktivitu a techniky respirační fyzioterapie. Pro méně závažné případy představuje alternativu sofistikovaného rehabilitačního programu pravidelná fyzická aktivita (obecně 45–60 min aerobní zátěž/obden). 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. Komplexní pulmonální rehabilitace bude řešena samostatným národním doporučeným postupem ČPFS.

Kromě terapie samotné CHOPN musíme u všech pacientů myslet na efektivní léčebnou intervenci relevantních komorbidit, která se v podstatě neliší (včetně využívání β -blokátorů) od léčby těchto chorob u osob bez přítomnosti CHOPN (obr. 2) [8].

Fenotypicky cílená léčba – krok 3

U pacientů s již vyhraněným fenotypem CHOPN bychom měli kromě paušální medikace systematicky zvážit reálné možnosti fenotypicky zaměřené terapie. Jedná se většinou o nemocné v kategoriích B a D. Fenotypy se u jednoho

pacienta mohou různě kombinovat (např. kachexie a plicní emfyzém, resp. chronická bronchitida a časté exacerbace), případně vyvíjet v čase. Na druhou stranu se, zejména v počátečních fázích CHOPN, setkáváme s nemocnými bez jasně vyhraněného fenotypu (zejména v kategorii A) – u těchto osob naše léčebné působení bude obsahovat jen eliminaci rizik a paušální léčbu.

Pro nemocné s frekvenčním výskytem **akutních exacerbací** (bezpodmínečně při post-BDT FEV_1 60 % n.h., pravděpodobně efektivní i u méně výrazné obstrukce) je vhodné do léčby zahrnout inhalační kombinaci léčbu dlouhodobým β_2 -agonistou s inhalačním kortikosteroidem (LABA + IKS) [9,26,44,45,63].

Druhým fenotypem s prokazatelným přínosem kombinací 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 inhalační „trojkombinaci“ IKS + LABA + LAMA (LAMA – dlouhodobě působící inhalační anticholi-

nergikum). Následně může být farmakoterapie tohoto fenotypu doplněna i o perorálně podávané antileukotrieny (např. montelukast) [9,64–66].

U pacientů se současnou přítomností bronchitického fenotypu spolu s **fenotypem frekventních exacerbací** se v případě poklesu FEV_1 pod 50 % n.h. ukazuje jako jasně benefitní perorální léčba roflumilastem – selektivním inhibitem fosfodiesterázy 4. Roflumilast redukuje výskyt středních a těžkých exacerbací a současně (výhradně pomocí svého protizánětlivého působení) zlepšuje funkční parametry – zejména FEV_1 [67,68].

Mladší (obvykle ≤ 50 let) nemocní trpící **emfyzémovým** fenotypem s FEV_1 mezi 30 a 60 % náležitých hodnot a prokazatelně bez aktivního nikotinizmu s těžkou formou (sérová koncentrace 0,5 g/l) deficitu proteinázového inhibitoru α_1 antitrypsinu podmíněnou homozygotní mutací $Pi^{*}ZZ$, případně $Pi^{*}null$ (odhadem 1 % evropských nemocných s CHOPN), by měli být léčeni pravidelnou (intravenózně) substituční léčbou α_1 antitrypsinem [69,70].

Terapie **emfyzematických** nemocných s přítomností velkých bul (zejména pokud souhrnný rozsah bulózního poškození 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 [71,72].

Pacienti s heterogenním typem plicního **emfyzému** postihujícího apikální partie plic a s preferenčně nízkou tolerancí zátěže mohou být indikováni k provedení tzv. plicní volum-redukující operace (LVRS), a to zejména v přítomnosti plicní hyperinflace RV 150–200 % n.h., těžkých symptomů dušnosti (mMRC 3–4) a nízké tolerance zátěže [72–74]. Pacientům s dominující heterogenní formou plicního emfyzému, kteří nejsou schopni a/nebo ochotni podstoupit výše zmíněné chirurgické (LVRS) metody léčby existuje alternativa v podobě bronchoskopické volum-redukce – tzv. BVR [75,76].

U nemocných s **fenotypem plicní kachexie** je indikována nutriční podpora v kombinaci s rehabilitační péčí (zejména silový trénink). Typ a složení nutriční podpory je nutričním specialistou spočítáno na základě zhodnocení energetických potřeb pacienta, reziduálního perorálního příjmu a možnosti perorálního nebo enterálního podání výživy. Parenterální výživa je vyhrazena pro pacienty s intolerancí nazogastrické nebo nazojejunální sondy a nemožností přijímat sipping [77,78].

Terapie antibiotiky (ATB) může přinášet pozitivní efekt u 3 fenotypů: u nemocných s nadměrnou produkcí hlenu – **bronchitický** fenotyp, u osob s **častými exacerbacemi** a také u fenotypu **CHOPN s bronchiektáziemi**. Doporučovány jsou makrolidy – azitromycin či klaritromycin – a respirační chinolony – moxifloxacin [79–87].

Dlouhodobou aplikaci mukoaktivní medikace lze zvážit zejména pro symptomatické osoby s **bronchitickým** fenotypem a fenotypem **překryvu CHOPN a bronchiektázií**. Sumarizující doporučení týkající se fenotypicky cílené léčby CHOPN uvádí obr. 8 [88,89].

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 hypoxemií, případně hypoxemií + hyperkapnií (kyslíková léčba, domácí neinvazivní ventilační podpora, plicní transplantace). Specifické terapeutické návody existují i pro případ další progresie onemocnění do terminální fáze CHOPN – metody paliativní péče (obr. 7).

Kyslíková terapie osob s CHOPN se řídí tíží onemocnění a má zhruba 3 hlavní indikace:

A) Vůbec nejčastěji podáváme kyslík nemocným jako domácí dlouhodobou (≥ 16 hod/den) kyslíkovou léčbu (neboli DDOT), a to u osob s chronickou respirační nedostatečností. Mezi hlavní indikační kritéria DDOT

bronchitický fenotyp PDE4 inhibitor (roflumilast) mukoaktivní léky (N-acetylcystein, erdoestein, karbocystein) ATB (azitromycin, moxifloxacin), fyzioterapie	emfyzematický fenotyp LVRS bulektomie substituce A1AT BVR (heterogenní) teofylin
exacerbační fenotyp PDE4 inhibitor (roflumilast) IKS + LABA ATB	overlap CHOPN + AB IKS + LABA IKS + LABA + LAMA (antileukotrieny)
kachexie silová rehabilitace nutriční podpora (anabolická substituce)	CHOPN + bronchiektázie speciální fyzioterapie mukoaktivní medikace (N-acetylcystein, erdoestein, karbocystein, hypertonický roztok NaCl) ATB (azitromycin, moxifloxacin)

Obr. 8. Souhrnná léčebná doporučení pro jednotlivé vyhraněné fenotypy CHOPN.

A1AT – α -1 antitrypsin, AB – bronchiální astma, ATB – antibiotika, BVR – bronchoskopická volumredukce, IKS – inhalační kortikosteroidy, LABA – inhalační β_2 -agonisté s dlouhodobým účinkem, LAMA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem, LVRS – plicní volum redukující operace, NAC – N-acetylcystein, PDE4 – fosfodiesteráza 4, NaCl – natrium chloratum

(kromě absence aktivního nikotinizmu, dobré spolupráce a maximální konzervativní léčby úměrné rozsahu a typu onemocnění) patří výsledky arteriálních krevních plynů: jasná indikace je při PaO_2 pod 7,3 kPa při absenci progresivní hyperkapnie, další indikace pak případně při PaO_2 7,3–8,0 kPa, a to v přítomnosti jasných klinických, EKG nebo sonografických známek plicní hypertenze, polyglobulie, výrazných nočních desaturací souvisejících s CHOPN či těžké přínámažové desaturace a opět při absenci, kyslíkovou substitucí vyvolané, progresivní hyperkapnie. Téma DDOT je v ČR zpracováno ve formě samostatného národního doporučení [90].

B) Kyslíková léčba během pulmonální rehabilitace. Zde byl prokázán be-

nefit na redukci dynamické plicní hyperinflace vedoucí ke zlepšení výkonu během rehabilitace, což se odráží ve větším přínosu aerobního tréninku na symptomy a kvalitu života [91].

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 $\text{SpO}_2 < 92\%$ nebo s $\text{SpO}_2 < 84\%$ při 6minutovém testu chůzí [92].

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.

Tab. 2. Klasický BODE index [16].

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

BODE – index tělesné hmotnosti, bronchiální obstrukce, dušnosti, cvičební kapacity, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1. s, MRC škála dušnosti – škála dušnosti dle Medical Research Council, 6 MWD – vzdálenost, kterou nemocný ujde během 6minutového testu chůzí

Použití vysokých inspiračních tlaků, tzv. high-intensity NIV (HI-NIV), prokázalo klinický benefit. HI-NIV je nastavena pacientům během několika-denního 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 frekvencí rovnající se spontánní dechové frekvenci pacienta (u nemocných s CHOPN okolo 20–25 dechů/min). 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 [93–95].

Transplantace plic je indikována pro pacienty s vysokým BODE skóre (tab. 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 TL_{CO} 20 % n.h., homogenní typ emfyzému, anamnézu závažné akutní exacerbace s hyperkapnií (s PaCO₂ ≥ 6,6 kPa) a plicní hypertenzi s plicním srdcem [71,72].

Léčba terminální fáze CHOPN

Preterminální/terminální fáze CHOPN bývá spojena s opakovanými atakami akutního zhoršování 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). Jedná se tedy o podobné pacienty – hlavní rozdíl spočívá v přítomnosti kontraindikací plicní transplantace ve skupině osob indikovaných „jen“ k paliativní terapii. Tyto situace často vedou k okamžiku, kdy je nutné stanovit individuální limity další péče. Stanovení limitů se provádí po konsenzuální domluvě všech zdravotníků pečujících o daného nemocného s následným souhlasem rodiny a případně (je-li toho objektivně schopen) i se souhlasem pacienta. Limity péče jsou celosvětově označovány jako:

- A) DNR/DNI – neboli neresuscitovat a/nebo neintubovat,
- B) NIV_{max} – neinvazivní ventilace stanovena jako maximální strop ventilační podpory,
- C) nerozšiřování a zastavení současně podávané péče – jde o nerozšiřování medikace a dalších stávajících léčebných postupů (např. nepodání další transfuze, nepodávání další katecholaminové podpory, nezajištění eliminačních metod, absence další nutriční podpory, neprovádění chirurgických intervencí) a
- D) deeskalace neboli odnětí současně podávané péče – pokles FiO₂ na 21 %, zastavení katecholaminové podpory, odstranění nutriční podpory, vypnutí ventilátoru.

Důležitou součástí péče o terminální stadia CHOPN je v dokumentaci jasné zdůvodnění podávání opiátů v orální, transdermální či parenterální formě. Hlavní indikace opiátů u nemocných s CHOPN představuje: sedace, útlum bolesti (např. z kompresivních fraktur páteře) a inhibice pocitu těžké dušnosti. V této fázi onemocnění je doporučováno rovněž podávání benzodiazepinů. Léčba nezvladatelné dušnosti může být podpořena inhalační léčbou furosemidem a dalšími nefarmakologickými postupy – např. ochlazováním obličeje.

Závěr

Optimální léčba nemocných s CHOPN vyžaduje individualizovaný a multidisciplinární přístup zaměřený na symptomy, potřeby a přání pacienta. Musí zohledňovat osobní, sociální a kulturní faktory (tzv. personalizovaná medicína). Měla by pokrývat všechny aspekty a systémové dopady tohoto multiorgánového syndromu. K jejímu naplnění je třeba do integrovaného systému péče zahrnout kromě pacienta nejen ošetřujícího pneumologa či zdravotnická zařízení, ale i rodinu nemocného, jeho praktického lékaře, fyzioterapeuta, psychologa a nutricionistu. 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.

Literatura

1. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. BMC Med 2011; 9: 7.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364: 613–620.
3. Lamprecht B, Mahringer A, Soriano JB et al. Is spirometry properly used to diagnose COPD?

Results from the BOLD study in Salzburg, Austria: a population-based analytical study. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 195–200.

4. Malý M, Zvolský M, Rozborilová E et al. Respiratory Mortality in Czech and Slovak Republics in the year 2011. *Stud Pneumol Phtiseol* 2013; 79. In press.

5. Vondra V. Úmrtnost na CHOPN v letech 1996–2005 se zdvojnásobila. *Stud Pneumol Phtiseol* 2007; 73: 75.

6. Institute of Medical Information Services. Tuberculosis and respiratory diseases 2011. 2012 Nov [cited 2013 Mar 2]. Available from: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/tuberkuloza-respiracni-nemoci>.

7. 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: 179–191.

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. 2013 Feb [cited 2013 Mar 2]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.

9. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 247–257.

10. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease (updated) Clinical guidelines CG101. 2013 Mar [cited 2013 Apr 2]. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG101>.

11. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451–1462.

12. Česká pneumologická a fteologická společnost. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu CHOPN. 2013 Feb [cited 2013 May 4]. Available from: <http://www.pneumologie.cz/aktualne/doc/Standard%20verze%2021.1.pdf>.

13. Hooper R, Burney P, Vollmer WM et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J* 2012; 39: 1343–1353.

14. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763.

15. 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.

16. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.

17. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840.

18. Stridsman C, Lindberg A, Skär L. Fatigue in chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study of people's experiences. *Scand J Caring Sci* 2013. In press.

19. Koblízek 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.

20. Bakke PS, Ronmark E, Eagan T et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261–1277.

21. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86–98.

22. Floto RA, Haworth CS. Bronchiectasis. European Respiratory Monograph. Sheffield: European Respiratory Society 2011.

23. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 1): i1–i59.

24. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012; 67: 238–243.

25. George C, Zermansky W, Hurst JR. Frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2011; 342: d1434.

26. Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 625–626.

27. 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: 453–459.

28. Schleich FN, Seidel L, Sele J et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010; 65: 1039–1044.

29. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2013; 107: 724–731.

30. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–735.

31. 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.

32. Sode B, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J* 2011; 32: 2365–2375.

33. 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: 156–164.

34. 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: 912–927.

35. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968.

36. Gonem S, Raj V, Wardlaw J et al. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin Exper Allergy* 2012; 42: 1664–1683.

37. Jones P, Adamek L, Nadeau G et al. Comparisons of health status scores with MRC grades in

a primary care COPD population: implications for the new GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2012. In press.

38. Han M, Dransfield M, Curran-Everett D et al. Characteristics of GOLD 2011 grading system in the COPDGene cohort. In: European Respiratory Society Annual Congress Vienna 2012 1–5 Sep. *Eur Respir J* 2012; 40 (Suppl 56): 1646.

39. Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 975–981.

40. 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: 233–239.

41. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Med* 2010; 8: 84.

42. 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.

43. 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: 1171–1178.

44. 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: 332–338.

45. 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.

46. Laube BL, Janssens HM, Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1331.

47. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012; 67: 781–788.

48. 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.

49. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet* 2013. In press.

50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbation of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–1103.

51. 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: 775–789.

52. Donohue JF, Fogarty LM, Lotvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic ob-

- structive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155–162.
53. Kornmann O, Dahl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273–279.
54. 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: 741–750.
55. 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.
56. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363: 1097–1099.
57. 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: 127–136.
58. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505–512.
59. 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: 1456–1465.
60. 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.
61. Centers for disease control and prevention. Recommended adult immunization schedule. United States 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1–4.
62. Hodgkin JE, Celli BR, Connors GL. Pulmonary rehabilitation. Guidelines to success. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier 2009.
63. Stone RA, Lowe D, Potter JM et al. Managing patients with COPD exacerbation: does age matter? *Age Ageing* 2012; 41: 461–468.
64. Kerstjens H, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–1207.
65. Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA et al. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. *Eur Respir J* 2012; 39: 558–566.
66. Rossi A, Kristufek 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: 1058–1069.
67. 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: 1081–1087.
68. Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med* 2010; 4: 543–555.
69. Wood A, Stockley R. Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment. *Respiration* 2007; 74: 481–492.
70. Wood A, Tan S, Stockley R. Chronic obstructive pulmonary disease: towards pharmacogenetics. *Genome Med* 2009; 1: 112.
71. Benditt JO. Surgical options for patients with COPD: sorting out the choices. *Respir Care* 2006; 51: 173–182.
72. Martinez FJ, Chang AC, Chan KM. Surgical Therapy for COPD. In: Rennard SI, Rodríguez-Roisin S, Huchon G et al (eds). *Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York: Informa, Healthcare 2008: 435–474.
73. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL et al. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 763–770.
74. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL et al. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 881–893.
75. Herth F, Noppen M, Valipour A et al. Efficacy predictors of lung volumereduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334–1342.
76. Herth F, Eberhardt R, Gompelmann D et al. Radiological and clinical outcomes of using ChartistTM to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41: 302–308.
77. Anker S, John M, Pedersen P et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 2006; 25: 311–318.
78. Anker S, Laviano A, Filippatos G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28: 455–460.
79. Elborn S, Tunney MM. Macrolide and bronchiectasis. Clinical benefit with a resistance price. *JAMA* 2013; 309: 1295–1296.
80. Pannu KD. Azithromycin 250mg daily reduces exacerbation frequency and improves quality of life in selected COPD patients. *Thorax* 2012; 67: 391.
81. Peters J, Anzueto A. Azithromycin once daily for 1 year reduced acute COPD exacerbations. *Ann Intern Med* 2012; 156: JC1–JC10.
82. Pomares X, Montón C, Espasa M et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis* 2011; 6: 449–456.
83. Albert RK, Connett J, Bailey WC. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
84. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans J et al. Influence of macrolide maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13: 82.
85. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y et al. Effect of azitromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. The BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251–1259.
86. 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.
87. Hobbs K, Brown D. Consider adding this drug to fight COPD that's severe. *J Fam Pract* 2012; 61: 414–416.
88. Decramer M, Janssens W. Mucoactive therapy in COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 134–140.
89. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30: 143–152.
90. Czech Pneumological and Phthisiological Society. Guidelines for indication of home long term oxygen therapy 2013. 2013 Apr [cited 2013 Apr 17]. Available from: <http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Standard%20DDOT-%20final.pdf>.
91. Somfay A, Porszasz J, Lee SM et al. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; 18: 77–84.
92. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC et al. Air travel and COPD: A new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; 67: 964–969.
93. Dreher M, Storre JH, Schmoor C et al. High intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65: 303–308.
94. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G et al. Nocturnal non-invasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. *Thorax* 2008; 63: 1052–1057.
95. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G et al. Two-year home-based nocturnal non-invasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2011; 12: 112.
96. Au DH, Curtis JR. Providing Palliative and End-of-Life Care for Patients with COPD. In: Rennard SI, Rodríguez-Roisin S, Huchon G et al (eds). *Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York: Informa, Healthcare 2008: 515–529.
97. 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: 106–114.
98. Uronis HE, Currow DC, Abernethy AP. Palliative management of refractory dyspnea in COPD. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis* 2006; 1: 289–304.

MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
www.fnhk.cz
e-mail: vladimir.koblizek@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 7. 5. 2013