A 3D anatomical illustration of a human torso, rendered in a semi-transparent blue color. The lungs are highlighted in a vibrant red, and the trachea is shown as a glowing red tube extending from the neck down to the lungs. The background is a dark blue with faint, glowing patterns.

# **Chronická obštrukčná choroba pľúc**

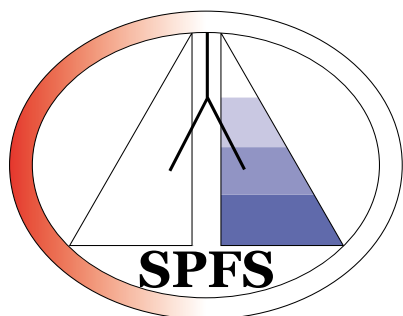
Národné smernice  
pre prevenciu  
a terapiu



# **Chronická obštrukčná choroba pľúc**

Národné smernice  
pre prevenciu a terapiu

MUDr. Mária Drugdová  
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.  
doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.  
prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.  
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.



**Autori:**

MUDr. Mária Drugdová  
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.  
doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.  
prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.  
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.

**Recenzia:**

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

**Vydal:**

Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť v roku 2011.

**ISBN:** 978-80-88866-98-5

**Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.**  
**NÚTPCHaHCH Vyšné Hágý**

Posudok recenzenta:

**Chronická obštrukčná choroba pľúc**  
**Národné smernice pre prevenciu a terapiu**

ktorú predložil autorský kolektív v zložení: *MUDr. Mária Drugdová, prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc., doc. MUDr. Ivan Majer, CSc., prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc., prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.*

Chronická obštrukčná choroba predstavuje v súčasnosti závažný celosvetový problém pre svoju vysokú prevalenciu, mortalitu a morbiditu, ako aj negatívny dopad na kvalitu života pacienta. Má výrazný vzostupný trend výskytu. CHOCHP je pokladaná za multikomponentné ochorenie, ktoré je asociované s viacerými extrapulmonálnymi prejavmi.

Preložené Národné smernice majú 66 strán, z toho 47 strán textu, prehľad použitej literatúry, zoznam skratiek. Práca je rozdelená do 10 samostatných kapitol.

V predslove zostavovateľka prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc. – hlavná odborníčka MZ SR pre pneumológiu a ftizeológiu oboznamuje čitateľa s dôvodmi, prečo vznikajú tieto Národné smernice. Na základe najnovších vedeckých poznatkov sa autorský kolektív snažil pripraviť nové aktuálne smernice pre prevenciu a komplexnú liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Základom liečby naďalej zostáva prevencia, ale podstatne sa rozšíril počet a účinnosť liekov, ktoré kontrolujú príznaky, redukujú frekvenciu a závažnosť exacerbácií, zlepšujú toleranciu námahy a zlepšujú kvalitu života pacienta.

V prvej kapitole sa autori venujú definícii CHOCHP, jej epidemiologickým ukazovateľom.

V druhej kapitole analyzujú rizikové faktory CHOCHP – tak exogénne ako aj endogénne a ostatné aspekty.

V tretej kapitole sa venujú vývoju ochorenia.

V štvrtej kapitole autori podávajú súhrnný pohľad na algoritmus diagnostiky CHOCHP.

V piatej kapitole je rozobratá diferenciálna diagnostika ochorenia.

V šiestej kapitole sa venujú komplexnej farmakologickej liečbe stabilizovanej CHOCHP – je detailne rozpracovaná systematickosť krokov v liečbe.

Siedma kapitola sa venuje manažmentu exacerbácie CHOCHP, posúdeniu jej závažnosti a optimalizácii liečby. Problematike nefarmakologickej liečby CHOCHP – tak fyzickej aktivite ako aj pľúcnej rehabilitácii, fyzioterapii, liečbe kyslíkom, nutričnej podpore ale aj modalitami chirurgickej

intervencie sa venuje ôsma kapitola. Deviata kapitola pojednáva o komorbiditách a systémových prejavoch u pacientov s CHOCHP. Desiata kapitola sa venuje prevencii a rizikovým faktorom pri CHOCHP, rozoberá tak primárnu ako aj sekundárnu prevenciu – liečbu nikotínovej závislosti. Je veľkým prínosom, že sa venuje aj terciárnej prevencii a síce vakcinácii. Pre klinickú prax je vhodné aj zaradenie spôsobilosti pre leteckú dopravu v prípade našich pacientov s CHOCHP.

Zoznam literatúry obsahuje 82 najnovších citácií, čo svedčí o tom, že autori veľmi podrobne študovali uvedenú problematiku.

**Záver:**

Autori spracovali Národné smernice pre prevenciu a terapiu chronickej obštrukčnej choroby pľúc na vysokej odbornej úrovni, uvádzajú čitateľa práce obsažným spôsobom do uvedenej problematiky. Smernice sú prehľadné, systematicky zostavené a spracované. Odporúčam k vydaniu.

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Vyšné Hágy 28. 2. 2011

## OBSAH

Predslov .....	11
Definícia .....	13
<b>1. Epidemiológia CHOCHP .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Rizikové faktory CHOCHP .....</b>	<b>16</b>
2. 1. Exogénne faktory .....	16
2. 2. Endogénne faktory .....	16
2. 3. Ostatné aspekty .....	17
<b>3. Vývoj ochorenia CHOCHP .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Algoritmus diagnostiky CHOCHP .....</b>	<b>19</b>
4. 1. Anamnéza .....	19
4. 2. Spirometria .....	20
4. 3. Posúdenie závažnosti ochorenia .....	21
<b>5. Diferenciálna diagnostika ochorenia .....</b>	<b>23</b>
<b>6. Farmakologická liečba stabilizovanej CHOCHP .....</b>	<b>25</b>
6. 1. Bronchodilatanciá v liečbe CHOCHP .....	25
6. 1. 1. Inhalačné $\beta_2$ -sympatikomimetiká s krátkodobým účinkom .....	26
6. 1. 2. Krátkodobo pôsobiace anticholinérgiká .....	26
6. 1. 3. Kombinácie krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií .....	26
6. 1. 4. Dlhodobo pôsobiace anticholinérgiká .....	27
6. 1. 5. Dlhodobo pôsobiace $\beta_2$ -sympatikomimetiká .....	27
6. 1. 6. Inhalačné $\beta_2$ -sympatikomimetiká s ultradlhodobým účinkom .....	27
6. 2. Inhibitory fosfodiesterázy-4 (PDE4) .....	28
6. 3. Metylxantíny .....	28
6. 4. Indikácie pre systémovú liečbu glukokortikoidmi .....	28
6. 5. Inhalačné glukokortikoidy .....	29
6. 6. Fixné kombinácie inhalačných glukokortikoidov a LABA .....	29
6. 7. Mukolytiká a ostatná liečba .....	30
6. 8. Inhalačné systémy v súčasnosti .....	30
6. 9. Všeobecné princípy farmakoterapie CHOCHP .....	31
<b>7. Manažment exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc .....</b>	<b>36</b>
7. 1. Exacerbácie CHOCHP a posúdenie jej závažnosti .....	37
7. 2. Optimalizácia liečby .....	37
7. 3. Inhalačné bronchodilatanciá na liečbu exacerbácií .....	38
7. 4. Systémové glukokortikoidy v liečbe akútnych exacerbácií .....	39
7. 5. Antibiotiká v liečbe exacerbácií CHOCHP .....	39
7. 6. Ostatná podporná liečba CHOCHP .....	40
7. 6. 1. Oxygenoterapia .....	40

7. 6. 2. Neinvazívna ventilácia pozitívnym pretlakom .....	40
7. 6. 3. Invazívna ventilácia .....	41
7. 6. 4. Podpora expektorácie .....	41
7. 6. 5. Plánovanie prepustenia pacienta a ďalšie sledovanie .....	41
7. 6. 6. Klinické kontroly a sledovanie .....	42
7. 6. 7. Pľúcna rehabilitácia .....	42
<b>8. Nefarmakologická liečba CHOCHP .....</b>	<b>45</b>
8. 1. Fyzická aktivita .....	45
8. 2. Pľúcna rehabilitácia a cvičenie .....	45
8. 3. Fyzioterapia .....	46
8. 4. Liečba kyslíkom .....	46
8. 5. Výživa (nutričná podpora) .....	48
8. 6. Chirurgická liečba .....	48
8. 6. 1. Bulektómia .....	49
8. 6. 2. Objem redukujúca operácia .....	49
8. 6. 3. Transplantácia pľúc .....	49
8. 7. Paliatívna starostlivosť .....	50
<b>9. Komorbidity a systémové prejavy u pacientov s CHOCHP .....</b>	<b>51</b>
9. 1. Kardiovaskulárne ochorenia .....	52
9. 2. Pľúcna hypertenzia .....	52
9. 3. ICHS a ateroskleróza .....	52
9. 4. Osteoporóza .....	52
9. 5. Dysfunkcia kostrového svalstva a malnutícia .....	53
9. 6. Spánkového poruchy dýchania .....	53
9. 7. Rakovina pľúc .....	54
9. 8. Normocytová anémia .....	54
9. 9. Diabetes mellitus .....	54
9. 10. Depresie .....	54
<b>10. Prevencia, vakcinácia a rizikové faktory pri CHOCHP .....</b>	<b>55</b>
10. 1. Primárna prevencia .....	55
10. 2. Sekundárna prevencia .....	55
10. 2. 1. Eliminácia tabakového dymu .....	55
10. 2. 2. Liečba nikotínovej závislosti .....	56
10. 2. 2. 1. Liečba náhradami nikotínu .....	56
10. 2. 2. 2. Liečba nenikotínovými farmakami .....	57
10. 2. 2. 3. Prevencia relapsu fajčenia .....	58
10. 2. 2. 4. Hlavné zásady manažmentu tabakovej závislosti .....	58
10. 2. 3. Profesionálna expozícia .....	58
10. 2. 4. Znečistenie vzduchu vo vonkajšom prostredí a v miestnostiach .....	59
10. 2. 5. Infekcie a socioekonomické vplyvy .....	59
10. 3. Terciárna prevencia .....	59
10. 3. 1. Očkovanie proti chrípke .....	59



10. 3. 2. Očkovanie proti pneumokokom .....	60
10. 3. 3. Spôsobilosť pre leteckú dopravu .....	60

## **11. Literatúra ..... 61**

### **Zoznam tabuliek:**

Tabuľka č. 1: Prevalencia CHOCHP podľa hlásení z ambulancií PaF v r. 2008 .....	15
Tabuľka č. 2: Klasifikácia dýchavice podľa MMRC .....	20
Tabuľka č. 3: Spirometrická klasifikácia CHOCHP .....	21
Tabuľka č. 4: Index BODE – multifaktoriálny (viacrozmerný) prediktor mortality na CHOCHP .....	22
Tabuľka č. 5: Diferenciálna diagnostika CHOCHP podľa GOLD 2010 .....	23
Tabuľka č. 6: Liečba CHOCHP podľa štádia ochorenia .....	31
Tabuľka č. 7: Všeobecne používané lieky pri CHOCHP .....	32
Tabuľka č. 8: Použitie a dávky dlhodobých inhalačných bronchodilatancií glukokortikoidov stanovené v štúdiách .....	33
Tabuľka č. 9: Popis inhalačných pomôcok .....	34
Tabuľka č. 10: Stanovenie úrovne dôkazov .....	60



## Predslov

Chronická obštrukčná choroba pľúc patrí dnes medzi najčastejšie chronické pľúcne ochorenie a predstavuje závažný zdravotnícky, ekonomický a spoločenský problém ľudskej populácie. Jej základným znakom je progresívne sa zhoršujúca porucha priechodnosti dýchacích ciest, ktorá vedie k respiračnej insuficiencii, až k smrti. Ochorenie je aj celosvetovo závažným problémom, pretože čoraz častejšie vedie k zvýšenej morbidite a mortalite. Z tohto dôvodu bola vytvorená Svetová iniciatíva zaoberajúca sa chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (GOLD) a v roku 2001 sa ustanovil Výkonný výbor, ktorý bol poverený aktualizáciou dokumentov GOLD v súlade s najnovšími publikovanými vedeckými poznatkami. Posledná inovácia bola uverejnená v roku 2010.

Na základe najnovších vedeckých poznatkov sme sa snažili pripraviť nové aktuálne smernice na prevenciu a komplexnú liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Základom liečby naďalej zostáva prevencia, ale podstatne sa rozšíril počet a účinnosť liekov, ktoré potláčajú príznaky, redukovávajú frekvenciu a závažnosť exacerbácií, zlepšujú toleranciu námahy a zlepšujú kvalitu života pacienta.

Cieľom predkladanej publikácie je prehĺbiť znalosti o chronickej obštrukčnej chorobe pľúc nielen u špecialistov pneumológov, ale aj u lekárov prvého kontaktu, posudkových lekárov a v každom dennej lekárskej praxi.

Za celý autorský kolektív

prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.



## Definícia<sup>1</sup>

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, pomaly progredujúce ochorenie charakterizované obmedzením prúdenia vzduchu dýchacími cestami (DC), ktoré nie je úplne reverzibilné. Má zvyčajne progresívny vývoj a je spojené s abnormálnou zápalovou odpoveďou DC a pľúc na chronickú inhaláciu škodlivých častíc, plynov a aerosólov. Chronické obmedzenie prúdenia vzduchu (obštrukcia DC) je spôsobené zápalovou reakciou dýchacích ciest ako aj deštrukciou pľúcneho parenchýmu, pričom podiel oboch procesov je u jednotlivých pacientov odlišný. Klinický vývoj CHOCHP často prebieha skryto a u mnohých pacientov sa choroba rozpozná až v pokročilom štádiu. Je to ochorenie preventabilné a liečiteľné s niektorými extrapulmonálnymi účinkami, ktoré sa môžu u jednotlivých pacientov podieľať na závažnosti ochorenia.<sup>1</sup>



Peter Krištúfek

# 1. Epidemiológia CHOCHP

Podľa odborných odhadov má CHOCHP celosvetovo 600 miliónov osôb. Je druhou najrozšírenejšou neinfekčnou chronickou chorobou, na ktorú trpí 4 – 10 % obyvateľov Zeme.

Údaje o výskyte CHOCHP sú ovplyvnené jej definíciou, fixným dolným limitom normy pre FEV<sub>1</sub>/VC % a neuvádzaním postbronchodilatačných hodnôt. Prevalencia CHOCHP v SR sa pohybuje na úrovni 2,6 – 2,7 %, pri zohľadnení populácie nad 40 rokov veku v oblasti 5,2 – 5,4 %. Z údajov Národného centra zdravotníckych informácií z r. 2008<sup>2</sup>, ktoré sú zostavené z ročných výkazov ambulancií PaF podľa krajov a rozdelená do štádií CHOCHP, sú zrejme rozdiely v hlásnej disciplíne lekárov jednotlivých územných oblastí (Bratislavský kraj 6 900 osôb, Prešovský kraj 22 951 osôb).

Incidencia CHOCHP závisí od aktívneho vyhľadávania rizikových osôb. Ďalšie možnosti odhalenia doteraz nezistenej CHOCHP sú podmienené spoluprácou s lekármi z iných špecializácií, ktorí často manažujú komorbidity najčastejšie bez odhalenia a súčasnej liečby CHOCHP.

**Tabuľka č. 1** Prevalencia CHOCHP podľa hlásení z ambulancií PaF v r. 2009 (NCZI, 2010)<sup>2</sup>

Územie	Dispenzarizované osoby				
	CHOCHP (J 44.0) spolu	v tom			
		I. štádium: ľahká CHOCHP	II. štádium: stredne ťažká CHOCHP	III. štádium: ťažká CHOCHP	IV. štádium: veľmi ťažká CHOCHP
<b>Slovenská republika</b>	<b>91 966</b>	<b>34 125</b>	<b>36 353</b>	<b>16 689</b>	<b>4 799</b>
<b>Bratislavský kraj</b>	7 619	3 172	2 700	1 402	345
<b>Trnavský kraj</b>	9 043	3 115	3 858	1 723	347
<b>Trenčiansky kraj</b>	9 067	3 660	3 208	1 677	522
<b>Nitriansky kraj</b>	12 388	4 960	4 730	2 238	460
<b>Žilinský kraj</b>	8 540	2 688	3 942	1 539	371
<b>Banskobystr.kraj</b>	10 512	4 212	3 801	2 122	377
<b>Prešovský kraj</b>	20 093	7 209	7 844	3 287	1 753
<b>Košický kraj</b>	14 704	5 109	6 270	2 701	624

Peter Krištúfek

## 2. Rizikové faktory CHOCHP

### 2.1 Exogénne faktory

Inhalácia škodlivých častíc a reaktívnych zmesí kyslíka, najmä cigaretového dymu, je nepochybne najzávažnejším rizikovým faktorom vzniku CHOCHP. Rizikové faktory môžeme rozdeliť do dvoch skupín, a to na exogénne a endogénne faktory, ktoré sa navzájom prelínajú. Fajčenie cigariet je dlhodobo hlavným rizikovým faktorom vzniku, rozvoja a progresie ochorenia. Riziko CHOCHP u fajčiarov je v priamej súvislosti s celkovým počtom vyfajčených cigariet. Vek, v ktorom osoba začne fajčiť, množstvo vyfajčených cigariet a aktuálny stav fajčenia sú všetko prediktívne faktory mortality pri CHOCHP.<sup>1</sup> Okrem cigariet sú to aj fajky, cigary (úroveň dôkazu A) a znečistenie vzduchu vo vnútornom prostredí z kúrenia biomasou a varenia v slabo vetraných miestnostiach, znečistenie vonkajšieho prostredia. Pre vznik a rozvoj CHOCHP je dôležitá pracovná anamnéza, profesijné škodliviny sa podieľajú na 1/5 ochorenia u fajčiarov a až v 1/3 u nefajčiarov.

### 2.2 Endogénne faktory (genetické vlohy, hyperreaktivita dýchacích ciest, rast pľúc)

Hoci fajčenie cigariet predstavuje najvýznamnejší exogénny rizikový faktor CHOCHP, na vzniku, priebehu a závažnosti CHOCHP sa podieľa aj genetická výbava jednotlivca. Svedčí o tom výrazná variabilita vo vývoji CHOCHP u fajčiarov, nálezy funkčných abnormalít u dvojčiat a genetických príbuzných. Jedinou geneticky overenou a klinicky významnou determinantou vzniku CHOCHP je recesívne hereditárny, homozygotný deficit  $\alpha_1$ -antitrypsínu (AAT). U pacientov s hladinou AAT pod 10 % normy (0,78 – 2,0 g/l) dochádza k včasnemu rozvoju emfyzému, ktorý fajčenie cigariet zhoršuje. Okrem CHOCHP dochádza k vzniku bronchiektázií a k ďalším, predovšetkým pečeneovým abnormalitám. Podiel deficitu AAT na celkovom vzniku CHOCHP je iba 1 %, u ďalších abnormalít AAT nebolo jednoznačne dokázané, že zvyšujú riziko CHOCHP.

Vzhľadom na genetickú heterogénnosť v rôznych skupinách populácií, etník a rás, ktorá ovplyvňuje nielen hyperreaktivitu dýchacích ciest, ale aj rast pľúc v detstve, zostáva táto problematika stále otázkou na riešenie do budúcnosti.



## 2.3 Ostatné aspekty súvisiace s vekom, pohlavím, povoláním a s komorbiditami

CHOCHP je takmer výhradne chorobou dospelého veku a jej prevalencia so zvyšujúcim sa vekom stúpa. Podľa súčasných predstáv je CHOCHP patologickým stavom starnutia pľúc, ktoré urýchľujú exogénne škodliviny a endogénne faktory. Pri vyfajčení jedného balíčka cigariet denne sa rizikové zaťaženie dosahuje v priemere v 35. roku veku, na ktorý by malo byť zamerané aktívne vyhľadávanie úvodných štádií choroby. CHOCHP je častejšia u mužov ako u žien, ale prakticky celosvetovo sa súbežne s alarmujúcim stúpajúcim počtom fajčiacich mladých dievčat a žien zvyšuje výskyt CHOCHP aj u nich. U žien sa navyše pozoruje vyššia náchylnosť na vznik CHOCHP. Možným dôvodom je menšia postava s menšími pľúcami, vyšší stupeň bronchiálnej hyperreaktivity a menší strach z choroby.

Väčšina komorbidít sa môže vyvinúť v priebehu CHOCHP, rovnako ako CHOCHP môže vzniknúť ako komorbidita v priebehu iných ochorení v rámci tzv. chronického systémového zápalového syndrómu. Poznanie rizík CHOCHP a všetkých komorbidít je prvým predpokladom ich prevencie a liečby.

Mária Drugdová

## 3. Vývoj ochorenia CHOCHP

Obštrukcia malých dýchacích ciest (s chronickou bronchitídou alebo bez nej) a emfyzém vyvolaný fajčením sú dva typické klinické stavy, ktoré vyúsťujú do CHOCHP. Chronická bronchitída je definovaná ako kašeľ s vykašliavaním spúta najmenej tri mesiace v roku počas dvoch alebo viac po sebe nasledujúcich rokov. Emfyzém je definovaný histopatologicky ako trvalé rozšírenie dýchacích ciest distálne od terminálnych bronchiolov spojené s deštrukciou ich stien.

Dýchavica pri námahe, tlak na hrudníku a pískanie sú následkom zúženia dýchacích ciest a narušenej výmeny plynov. Strata elastického napätia pľúc pri emfyzéme môže vyústiť do kolapsu dýchacích ciest počas expíria, čo vedie k dynamickej hyperinflácii a následne zvýšeniu práce vynaloženej na dýchanie.

Konečným dôsledkom zápalu, fibrózy a remodelácie periférnych dýchacích ciest je ireverzibilný komponent obmedzeného prietoku vzduchu. Obštrukcia v dýchacích cestách vedie k nehomogénnej ventilácii, deštrukcia alveolárnych stien a zmeny v pľúcnych cievach zasa zmenšujú povrch pľúc použiteľný na výmenu plynov. V pokročilom štádiu CHOCHP dochádza k závažnej nerovnováhe ventilácie a perfúzie, ktoré vedú k hypoxémii. Hyperkapnia je neskorou manifestáciou ochorenia a je spôsobená redukciou ventilačného úsilia. Pľúcna hypertenzia a cor pulmonale sú tiež neskorými prejavmi CHOCHP a odrážajú pľúcnu vazokonstrikciu v dôsledku hypoxie v nedostatočne ventilovaných pľúcach, kde dochádza k produkcii vazokonstrikčných peptidov zápalovými bunkami a k vaskulárnej remodelácii.<sup>3</sup> Klinické prejavy a patofyziológia CHOCHP sa môžu prekrývať s astmou a väčšina pacientov s CHOCHP má určitý stupeň reverzibility obštrukcie dýchacích ciest po podaní bronchodilatancií. Naopak, u niektorých nefajčiarov s chronickou astmou dochádza k ireverzibilnému zúženiu dýchacích ciest.

Mária Drugdová

# 4. Algoritmus diagnostiky CHOCHP

V klinickej praxi je diagnóza väčšinou založená na príznakoch, klinickom a funkčnom vyšetrení pľúc.

## 4.1 Anamnéza

O CHOCHP diferenciálne diagnosticky uvažujeme u všetkých fajčiarov a bývalých fajčiarov vo veku nad 35 rokov. Hlavným príznakom ochorenia je vo väčšine prípadov kašeľ, ktorý môže byť spočiatku intermitentný, zhoršuje sa s priebehom ochorenia, pacienti môžu vykašľávať väzké spúta. V počiatočných štádiách chorí uvádzajú ponámahovú dýchavicu, ktorú obvykle pripisujú veku a nedostatočnej fyzickej kondícii. Nešpecifickými príznakmi ochorenia sú tlak na hrudníku, pískanie, u časti pacientov je prítomná zvýšená frekvencia respiračných infektov, zvlášť v zimných mesiacoch. Akútne infekčné exacerbácie vedú najmä v pokročilejších štádiách k výraznej progresii ochorenia, sprevádzanej postupne sa prehlbujúcou limitáciou fyzických aktivít pre celkovú slabosť. Limitovanú toleranciu záťaže v dôsledku dýchavice pri CHOCHP je možné v klinickej praxi kvantifikovať pomocou dotazníkových škál (MMRC, Borgova) alebo vizuálnej analógovej škály, VAS (tabuľka č. 2).

Zväz diagnózu CHOCHP u pacientov, ktorí majú:	a nemajú klinické príznaky astmy charakterizované:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 35 rokov a sú fajčiari alebo bývalí fajčiari</li> <li>• niektorý z klinických príznakov:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ponámahová dýchavica</li> <li>- chronický kašeľ</li> <li>- zvýšená tvorba hlienov</li> <li>- časté bronchitídy v zimných mesiacoch</li> <li>- pískanie v hrudníku</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chronickým neproduktívnym kašľom</li> <li>- signifikantnou variabilnou dýchavicou</li> <li>- nočným prebúdzaním s dýchavicou a/alebo pískaním</li> <li>- signifikantnou diurnálnou alebo dennou</li> <li>- variabilitou príznakov</li> </ul>

**CHRONICKÁ OBŠTRUKČNÁ CHOROBA PĽÚC (CHOCHP)** je liečiteľné ochorenie, ktorému je možné predchádzať; vyznačuje sa niektorými významnými mimoplúcnyimi prejavmi, ktoré môžu prispieť u jednotlivých pacientov k jeho závažnosti. Pľúcna zložka tohto ochorenia je charakterizovaná obštrukciou dýchacích ciest, ktorá nie je plne reverzibilná. Obštrukcia dýchacích ciest je zvyčajne progredujúca a je spojená s abnormálnou zápalovou reakciou pľúc na inhalované škodlivé častice alebo plyny.<sup>3</sup>

**Ak je pravdepodobná CHOCHP, realizuj diagnostické vyšetrenia:**

- bronchodilatačný test (obštrukcia dýchacích ciest je definovaná:  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbronchodilatačne)
- RTG vyšetrenie hrudníka na vylúčenie iných ochorení (zhodnosť abnormality CT, resp. HRCT vyšetrením)
- vyšetrenie krvného obrazu (posúdiť prítomnosť anémie alebo polycytémie)
- body mass index (BMI)
- vyšetrenie arteriálnych krvných plynov – u stabilizovaných pacientov s  $FEV_1 < 50\%$  RH alebo pri klinických príznakoch respiračného zlyhania alebo pravostranného srdcového zlyhania
- vyšetrenie  $\alpha_1$ -antitrypsínu u pacientov s CHOCHP vo veku  $< 45$  rokov alebo s pozitívnou rodinnou anamnézou.

Zhodnosť CHOCHP podľa závažnosti obštrukcie dýchacích ciest.

Zváž alternatívne ochorenia u starších pacientov bez typických príznakov CHOCHP a  $FEV_1/FVC < 0,70$  a u mladších pacientov s príznakmi CHOCHP a  $FEV_1/FVC \geq 0,70$ .

Ak je jasná diagnóza CHOCHP, indikuj liečbu.

Ak pretrvávajú klinické pochybnosti, stanov pracovnú diagnózu CHOCHP a indikuj empirickú liečbu.

**Tabuľka č. 2** Klasifikácia dýchavice podľa MMRC (Modified Medical Research Council grading)

Stupeň	Popis funkčného postihnutia pri CHOCHP
0.	Mám dýchavicu len pri náročnom cvičení.
1.	Mám dýchavicu, keď sa ponáhľam alebo idem do mierneho kopca.
2.	Chodím po rovine pre dýchavicu pomalšie než väčšina mojich rovesníkov alebo musím zastať, keď idem po rovine vlastným tempom.
3.	Zastavujem pre dýchavicu po prejení cca 100 metrov po rovine alebo po niekoľkých minútach.
4.	Som príliš dýchavičný, aby som mohol opustiť dom, resp. som dýchavičný pri obliekaní.

## 4.2 Spirometria

Diagnostika CHOCHP je založená na potvrdení obštrukcie dýchacích ciest, ktorá nie je plne reverzibilná<sup>3</sup> (úroveň dôkazu B), spirometria by sa preto mala vykonať u všetkých pacientov s podozrením na CHOCHP. Je to nevyhnutné na potvrdenie správnosti diagnózy a vylúčenie iných ochorení s podobnými klinickými príznakmi.

Napriek tomu, že spirometria nevyjadruje úplne vplyv CHOCHP na zdravotný stav pacienta, zostáva zlatým štandardom v diagnostike ochorenia a pri monitorovaní jeho progresie.

Väčšina spirometrov uvádza referenčné hodnoty získané z populačných štúdií zdravých dobrovoľníkov a prepočítané podľa vzorcov v závislosti od výšky, veku, pohlavia a etnika. Spirometria by sa mala vykonať po podaní bronchodilatancia (napr. 400 µg salbutamolu alebo adekvátnej dávky) s cieľom minimalizovať variabilitu.

CHOCHP je definovaná ako postbronchodilatačná hodnota pomeru  $FEV_1/FVC < 0,70$ , pričom u pacientov s CHOCHP býva typicky prítomná aj znížená hodnota  $FEV_1$ .

U geriatrických pacientov by sa mali namerané hodnoty porovnávať s referenčnými hodnotami

vo vzťahu k veku, aby sme vylúčili nesprávnu diagnostiku CHOCHP. Použitie fixného pomeru  $FEV_1/FVC$  je problematické najmä u starších osôb, kde klesajúca hodnota s vekom môže viesť k nesprávnej diagnóze CHOCHP u zdravých.<sup>5</sup>

Kritériá správneho vykonania spirometrie	Bronchodilatačný test (BDT) pri CHOCHP
<p><b>Príprava</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pravidelná kalibrácia spirometra</li> <li>• možnosť výtláče pre včasnú detekciu technických chýb</li> <li>• skúsený vyšetrujúci personál</li> <li>• maximálna spolupráca pacienta pri vykonávaní testu s cieľom vylúčiť chyby v diagnostike a pri monitorovaní ochorenia.</li> </ul> <p><b>Realizácia vyšetrenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirometria by sa mala vykonať s použitím techník, ktoré spĺňajú publikované štandardy.</li> </ul> <p><b>Hodnotenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prítomnosť postbronchodilatačného <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> RH a <math>FEV_1/FVC &lt; 0,7</math> potvrdzujú prítomnosť obštrukcie dýchacích ciest, ktorá nie je plne reverzibilná.</li> </ul>	<p><b>Príprava</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicky stabilizovaný stav, bez respiračnej infekcie</li> <li>• pacient by nemal užívať SABA 6 hodín, dlhodobo pôsobiace bronchodilataciá 12 hodín alebo SR-teofylíny 24 hodín pred vyšetrením.</li> </ul> <p><b>Vyšetrenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1</math> pred podaním bronchodilatacia</li> <li>• podanie bronchodilatacia MDI cez spacer alebo nebulizátor</li> <li>• 400 µg SABA alebo do 160 µg SAMA alebo kombinácia SABA/SAMA</li> <li>• <math>FEV_1</math> 10 – 15 minút po podaní SABA alebo SAMA</li> <li>• <math>FEV_1</math> 30 – 45 minút po podaní SABA/SAMA</li> </ul> <p><b>Hodnotenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikantné zlepšenie (pozitívny test), ak súčasne <math>FEV_1 &gt; 200</math> ml a <math>&gt; 12\%</math> pri porovnaní s predbronchodilatačným <math>FEV_1</math>.</li> </ul>

### 4.3 Posúdenie závažnosti ochorenia

- Posúdenie závažnosti vo vzťahu k CHOCHP nedostatočne koreluje s  $FEV_1$ . Komplexnejšie hodnotenie zahŕňa:
  - stupeň obštrukcie a závažnosti
  - frekvencia exacerbácií
  - prognostické faktory ako dýchavica (hodnotenie podľa MMRC, TLCO, zdravotný stav, tolerancia záťaže, BMI,  $PaO_2$  a cor pulmonale)
- zhodnotenie príznakov, ktoré nekorelujú s hodnotami pri spirometrii použitím CT/HRCT alebo TLCO vyšetrení
- vypočítanie BODE indexu (BMI,  $FEV_1$ , dýchavica, 6-MWT), ak sú dostupné výsledky jednotlivých meraní.

		ATS/ERS 2004 <sup>6</sup>	GOLD 2010 <sup>3</sup> NICE clinical guideline 101 (2010) <sup>4</sup>
Post – BDT $FEV_1/FVC$	$FEV_1$ % RH	Post – BDT	Post – BDT
> 0,70	≥ 80	Rizikovní pacienti*	
< 0,70	≥ 80	Lahká	Štádium 1 – lahká
< 0,70	50 – 79	Stredne ťažká	Štádium 2 – stredne ťažká
< 0,70	30 – 49	Ťažká	Štádium 3 – ťažká
< 0,70	< 30	Veľmi ťažká	Štádium 4 – veľmi ťažká

\*kašeľ, dýchavica, spútum, fajčenie alebo inhalácia škodlivých látok

**Tabuľka č. 4** Index BODE – multifaktoriálny (viacrozmerný) prediktor mortality na CHOCHP

Premenná	Bodová hodnota indexu BODE			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% n. h.)	≥ 65	50 – 64	36 – 49	≤ 35
6-MWT (m)	≥ 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149
dýchavica (MMRC)	0 – 1	2	3	4
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	> 21	≤ 21		

**Hodnotenie:** rozmedzie hodnôt indexu BODE je 0 – 10, väčšia hodnota znamená väčšie riziko úmrtia.

FEV<sub>1</sub> – úsilne vydychnutý objem za 1 sekundu

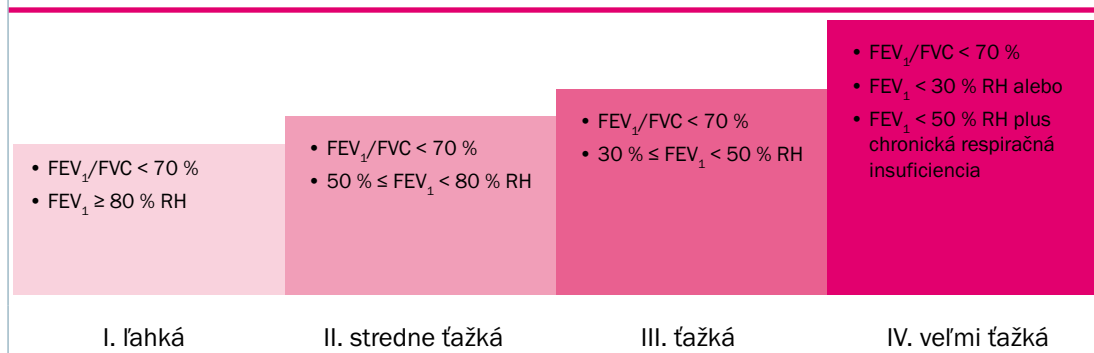
n. h. – náležitá hodnota

6-MWT – šesťminútový test chôdze

MMRC – modifikovaná, t. j. štvorstupňová škála dýchavice, č. 4 indikuje dýchavicu chorého pri bežných denných činnostiach, ako je obliekanie či umývanie, ktorá mu neumožňuje opustiť domov

BMI – body mass index (index telesnej hmotnosti).

**Obrázok č. 1** Rozdelenie CHOCHP podľa závažnosti stupňa obštrukčnej ventilačnej poruchy



Eva Rozborilová

# 5. Diferenciálna diagnostika

U niektorých pacientov s chronickou astmou nie je možné použitím relevantných testovacích techník odlíšiť ju od CHOCHP. U týchto chorých je manažment podobný ako u astmatikov. Ostatné potenciálne diagnózy sú zvyčajne ľahšie odlišiteľné od CHOCHP (tabuľka č. 5).

**Tabuľka č. 5** Diferenciálna diagnostika CHOCHP podľa GOLD 2010

Diagnóza	Znaky:*
<b>CHOCHP</b>	nástup v strednom veku pomaly progredujúce symptómy dlhá fajčiarska anamnéza námahová dýchavica z väčšej časti ireverzibilná obštrukcia
<b>asthma bronchiale</b>	nástup v skorom veku (často v detstve) symptómy sa menia zo dňa na deň symptómy v noci a skoro ráno alergická rinitída a/alebo súčasne prítomný ekzém rodinná anamnéza astmy z väčšej časti reverzibilná obštrukcia
<b>kongestívne zlyhanie</b>	jemné bazálne rachôtky pri auskultácii RTG – dilatované srdce, pľúcny edém funkčné testy pľúc naznačujú reštrikciu objemu, nie limitáciu prietoku (obštrukciu)
<b>bronchiektázie</b>	veľké objemy purulentného spúta obvykle asociované s bakteriálnou infekciou hrubé rachoty RTG a CT ukazujú dilatáciu bronchov a zúženie bronchiálnej steny
<b>tuberkulóza</b>	nástup v každom veku RTG – pľúcny infiltrát alebo nodulárne lézie mikrobiologické potvrdenie vysoká lokálna prevalencia TBC

<b>bronchiolitis obliterans</b>	nástup v mladšom veku nefajčiari anamnéza reumatoidnej artritídy alebo expozícia dymu CT v expirácii – hypodenzné ložiská
<b>difúzna bronchiolitída</b>	väčšina pacientov sú muži a nefajčiari takmer všetci majú chronickú sinusitídu RTG a HRCT – malé centrilobulárne nodulárne opacity a hyperinflácia

\* Tieto znaky sú charakteristické pre dané ochorenie, ale nemusia byť pravidlom. Napr. človek, ktorý nikdy nefajčil, môže mať CHOCHP (hlavne v rozvojových krajinách, kde sú ostatné rizikové faktory); astma sa môže vyvinúť aj u dospelých a starších osôb.



Eva Rozborilová

## 6. Farmakologická liečba stabilizovanej chronickej obštrukčnej choroby pľúc

Základnou podmienkou liečby chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) je zákaz fajčenia a vylúčenie všetkých ostatných rizikových faktorov, ktoré sa podieľajú na vzniku a rozvoji ochorenia. Liečebné farmakologické a nefarmakologické schémy pri stabilizovanej CHOCHP sú stupňovité, závisia od štádia ochorenia. Na rozdiel od liečebnej schémy astmy neklesajú po stabilizácii ochorenia na nižší stupeň. Zhoršenie pľúcnych funkcií a opakované exacerbácie si vyžadujú postupné pridávanie viacerých farmakologických aj nefarmakologických liečebných postupov. Súčasťou celkovej liečby je dychová rehabilitácia, očkovanie protichrípkovou vakcínou, domáca oxygenoterapia (DDOT), chirurgická liečba (bulektómia), objem redukujúce operácie pľúc, prípadne transplantácie pľúc, ale aj trvalá edukácia pacienta a jeho rodinných príslušníkov. Farmakologickou a nefarmakologickou liečbou je potrebné minimalizovať príznaky ochorenia a zlepšovať kvalitu života pacienta.<sup>3</sup>

Hlavným cieľom liečby CHOCHP je:

- zmiernenie symptómov
- zlepšenie tolerancie fyzickej námahy
- zlepšenie kvality života
- prevencia a liečba komplikácií
- prevencia a liečba exacerbácií
- ovplyvnenie progresie ochorenia
- redukcia úmrtnosti.

### 6.1 Bronchodilatanciá v liečbe CHOCHP

Základnou farmakologickou liečbou v liečbe bronchiálnej obštrukcie sú inhalačné bronchodilatanciá (úroveň dôkazu A).<sup>3,7</sup> Mechanizmus ich účinku spočíva v udržiavaní priechodnosti dýchacích ciest počas exspiria, v redukcii „air trappingu“ a znižovaní dynamickej hyperinflácie. V prípade dlhodobých bronchodilancií sa dokázal aj ich vplyv na redukciiu počtu exacerbácií, ktoré urýchľujú progresiu ochorenia a sú dôležitou príčinou úmrtnosti. Monitorovanie účinku bronchodilatačnej liečby spirometricky nie je jednoznačné, pretože zmeny hodnôt FEV<sub>1</sub> sú málo senzitivne (úroveň dôkazu A).<sup>3</sup> Pre potreby ambulantného monitoringu sa zameriavame na komplexné hodnotenie pacienta (napr. index BODE). Pri liečbe CHOCHP rozhodne dávame prednosť inhalačným bronchodilatanciám, ktorými dosahujeme podstatne vyššiu lokálnu koncentráciu účinnej látky, rýchly nástup účinku a minimum

vedľajších systémových účinkov. Ako inhalačné bronchodilatanciá používame selektívne  $\beta_2$ -sympatikomimetiká a anticholínergiká. Podľa rýchlosti nástupu účinku a jeho trvania ich rozdeľujeme na krátkodobo a dlhodobo pôsobiace. Z perorálnych a parenterálnych liekov sa používajú hlavne metylxantíny. Skupina systémových dilatancií na báze  $\beta_2$ -sympatikomimetík sa v rutinej liečbe nepoužíva. Najčastejší inhalačný systém sú dávkované spreje z tlakových aplikátorov (pMDI) vo forme roztoku v hydrofluoroalkánoch (HFA), dychom aktivované aerosólové dávkovače (BAI), inhalátory na práškovú formu lieku (DPI) a nebulizátory. Používanie pMDI vyžaduje zručnosť na koordináciu aktivácie inhalátora v určitej fáze nádychu, a preto sú náročnejšie na správnu techniku inhalácie.<sup>8</sup>

### 6.1.1 Inhalačné $\beta_2$ -sympatikomimetiká s krátkodobým účinkom (SABA – short acting $\beta_2$ -agonists)

Krátkodobo pôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -sympatikomimetiká sa predpisujú od prvého štádia ochorenia CHOCHP v rámci prevencie alebo na zmiernenie príznakov podľa potreby. Najčastejšie ich používame ako záchrannú bronchodilatačnú medikáciu (uvoľňovače, bronchodilatanciá). Medzi SABA patrí salbutamol, fenoterol a terbutalín. Tieto lieky sú charakteristické rýchlym nástupom účinku do 3 – 4 minút a efekt liečby trvá 4 – 5 hodín (úroveň dôkazu A). Salbutamol je k dispozícii v mnohých formách aj inhalačných systémoch, prípadne sa môže podávať pomocou nebulizátora. Fenoterol je k dispozícii buď ako samostatný liek alebo veľmi často v kombinácii s ipratropiom. Liečba krátkodobými inhalačnými  $\beta_2$ -sympatikomimetikami má menší výskyt nežiaducich účinkov (ako sú kardiovaskulárne komplikácie, tremor kostrového svalstva a hypokaliémia) oproti dlhodobo účinkujúcim liekom. Pravidelné podávanie môže viesť k vzniku tolerancie.<sup>3</sup>

### 6.1.2 Krátkodobo pôsobiace anticholínergiká (SAMA – short acting muscarinic antagonists)

Predstaviteľom krátkodobo pôsobiacich anticholínergík je ipratropium-bromid. Najdôležitejším pôsobením anticholínergík u chorých s CHOCHP je blokáda acetylcholinového účinku na  $M_3$  receptoroch, čo vedie k zmierneniu bronchokonstrikcie a zmenšeniu produkcie hlienu v submukózných žliazkach. Predpisuje sa na prevenciu alebo na zmiernenie príznakov podľa potreby alebo na pravidelné užívanie 4 x 2 alebo 4 x 4 vdychy. Maximum účinku dosahuje 1,5 – 2 hodiny po inhalácii, klinicky významná bronchodilatácia pretrváva približne 6 hodín. Vedľajšie účinky sú zriedkavé, palpitácie a tremor sa neobjavujú. Ipratropium na rozdiel od  $\beta_2$ -sympatikomimetík nevedie ani pri dlhodobom podávaní k vzniku tolerancie.

Účinok krátkodobo pôsobiacich anticholínergík trvá dlhšie než pri krátkodobo pôsobiacich  $\beta_2$ -sympatikomimetikách (úroveň dôkazu A). SAMA a SABA sú indikované v liečbe pri všetkých štádiách CHOCHP aj ako záchranná liečba.<sup>3</sup>

### 6.1.3 Kombinácie krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií

Kombinácia jednotlivých bronchodilatancií je výhodná nielen pre rozdielny mechanizmus, ale aj pre rozdielny časový priebeh bronchodilatácie – rozdiel je v rýchlosti nástupu účinku a dosiahnutí jeho maxima. Sú veľmi vhodné hlavne v liečbe chronickej obštrukčnej choroby pľúc, pretože prídanie salbutamolu k ipratropiu vedie k výraznejšiemu bronchodilatačnému účinku než zdvojnásobenie dávky samotného ipratropia alebo  $\beta_2$ -sympatikomimetika.<sup>7</sup>

### 6.1.4 Dlhodobo pôsobiace anticholínergiká (LAMA – long acting muscarinic antagonists)

Predstaviteľom tejto skupiny liečiv je tiotropium-bromid, špecifický, kompetitívny, reverzibilný antagonist muskarínových, t. j.  $M_1$  a  $M_3$ , receptorov s dlhodobým účinkom, ktorý trvá minimálne 24 hodín a podáva sa raz denne. Selektivita tiotropia spočíva v jeho klinickej selektivitě, lebo tiotropiom navodená blokáda  $M_2$  receptorov trvá 3,6 hodín, no blokáda  $M_1$  receptorov trvá 14,6 hodín a blokáda  $M_3$  receptorov 34,7 hodín (úroveň dôkazu A).

Blokádou cholinergných receptorov je zabezpečený aj protizápalový účinok, nakoľko mediátor acetylcholínu priamo pôsobí na zvýšenie počtu neutrofilov. Znižuje hyperinfláciu pľúc, zlepšuje toleranciu fyzickej záťaže, znižuje počet exacerbácií a zlepšuje kvalitu života.<sup>9</sup>

Tiotropium je indikovaný v II. až IV. štádiu CHOCHP podľa GOLD-u. Pri liečbe tiotropiom nie je vhodné podávať ďalšie preparáty, ktoré obsahujú iné inhalačné anticholínergiká.<sup>3</sup>

### 6.1.5 Dlhodobo pôsobiace $\beta_2$ -sympatikomimetiká (LABA – long acting $\beta_2$ -agonists)

Dlhodobo pôsobiace  $\beta_2$ -sympatikomimetiká pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc sú indikované od II. štádia CHOCHP podľa GOLD-u. Dávkovanie 2-krát denne je efektívnejšie než podávanie 3 – 4-krát denne krátkodobých  $\beta_2$ -sympatikomimetik a pacient podstatne lepšie spolupracuje. Formoterol a salmeterol – dlhodobo pôsobiace  $\beta_2$ -sympatikomimetiká zabezpečujú prolongovanú bronchodilatáciu s trvaním minimálne 12 hodín. Formoterol má rýchly nástup účinku (do 5 minút od inhalácie 12  $\mu\text{g}$  s maximálnym bronchodilatačným účinkom od 1 do 3 hodín po podaní), salmeterol má relatívne pomalý nástup účinku (približne 30 – 40 minút od inhalácie dávky 50  $\mu\text{g}$  s vrcholom bronchodilatačného účinku za 4,75 hodiny). Na základe randomizovaných kontrolovaných štúdií sa zistilo<sup>10</sup>, že pri užívaní dlhodobo pôsobiacich  $\beta_2$ -sympatikomimetik minimálne počas 4 týždňov dochádza v porovnaní s placebom k štatisticky významnému zlepšeniu pľúcnych funkcií, kvality života, k zníženiu potreby použitia uvoľňovačov v podobe krátkodobých pôsobiacich bronchodilatancií a k zníženiu počtu akútnych exacerbácií.<sup>3</sup>

### 6.1.6 Inhalačné $\beta_2$ -sympatikomimetiká s ultradlhodobým účinkom (U-LABA – ultra long acting $\beta_2$ -agonists)

Indakaterol je prvý liek zo skupiny inhalačných  $\beta_2$ -sympatikomimetik s ultradlhodobým účinkom. Obvyklá terapeutická dávka je 150  $\mu\text{g}$  v jednej kapsule, ktorá sa podáva v inhalačnom systéme Breezhaler. Má rýchly nástup účinku do 5 minút po inhalácii s trvaním 24 hodín. Rýchly nástup účinku, ktorý pacient vníma, je pre klinickú prax veľmi výhodný. Výrazne zlepšuje adhérenciu k liečbe (jej dodržiavanie) a spoluprácu pacienta. Mechanizmus účinku indakaterolu je komplexný, stimuluje  $\beta_2$ -adrenergné receptory hladkého svalstva dýchacích ciest a cestou aktivácie adenylcyklázy zvyšuje hladinu intracelulárneho cAMP, čo vedie k svalovej relaxácii dýchacích ciest. Štrukturálne je odlišný od ostatných LABA, má vyššiu afinitu k doménam lipidových mostíkov, čo vysvetľuje jeho 24-hodinovú účinnosť. Na základe štúdií bolo dokázané, že indakaterol v porovnaní s placebom štatisticky významne zlepšuje inspiračnú kapacitu v pokoji aj počas fyzickej záťaže, t. j. redu-

kuje statickú aj dynamickú pľúcnu hyperinfláciu. Pri komparatívnych štúdiách s bronchodilatačnými látkami s dlhodobým účinkom (LABA a LAMA) indakaterol dokázal vyšší bronchodilatačný účinok, lepšiu kvalitu života, menšiu dýchavicu kvantifikovanú indexom TDI, znížený počet denných a nočných príznakov CHOCHP, dobrú znášateľnosť a bezpečnosť liečby.<sup>11</sup> Liek je indikovaný od II. štádia CHOCHP ako monoterapia alebo v kombinácii s dlhodobými anticholinérgikami, prípadne v budúcnosti s kortikoidmi.

## 6.2 Inhibítory fosfodiesterázy-4 (PDE<sub>4</sub>)

Roflumilast je selektívny inhibítor fosfodiesterázy-4 (PDE<sub>4</sub>), ktorý je indikovaný na udržiavaciu liečbu stredne ťažkej a ťažkej CHOCHP (FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatačného lieku pod 50 % predikovanej hodnoty) u dospelých pacientov s anamnézou opakovaných exacerbácií ako prídavná liečba k bronchodilatačnej terapii. Selektívne inhibítory PDE<sub>4</sub> inaktivujú cAMP, následkom čoho dochádza k narušeniu intracelulárnej signalizácie imunitných buniek, ktoré sú priamo zapojené do patogenézy zápalu pri CHOCHP. Inhibujú aj uvoľňovanie cytokínov aktivovaných imunokompetentných buniek (TNF-alfa) a týmto mechanizmom znižujú aktiváciu makrofágov, leukocytov a T-buniek. Roflumilast je perorálny selektívny inhibítor PDE<sub>4</sub>, ktorý má dokázaný výrazný protizápalový účinok, mierny bronchodilatačný a antialergický účinok.<sup>12</sup> Zlepšuje pľúcne funkcie, signifikantne znižuje počet exacerbácií aj u pacientov s ťažkou formou CHOCHP. Vo všetkých štúdiách zlepšoval kvalitu života pacientov bez ohľadu na stupeň CHOCHP. Inhibítory PDE<sub>4</sub> predstavujú novú skupinu nesteroidových systémovo aktívnych protizápalových liekov, ktoré ovplyvňujú zápalový proces/remodeláciu pri CHOCHP a pravdepodobne aj jej extrapulmonálne komorbidity.

## 6.3 Metylxantíny (teofylín, aminofylín)

Teofylínové preparáty s riadeným uvoľňovaním sa používajú ako doplňujúce lieky, hlavne v pokročilých štádiách ochorenia, kde je potrebná aditívna terapia najmä pri liečbe nočných príznakov. Metylxantíny si vyžadujú titráciu dávky podľa vedľajších účinkov a plazmatickej hladiny. Podľa väčšiny štúdií majú menší bronchodilatačný účinok než parasymptolytiká a  $\beta_2$ -sympatikomimetiká.<sup>13, 14</sup> Podávajú sa perorálne (aminofylín možno podávať aj parenterálne), preto systémové vedľajšie účinky sú časté (ako nauzea, vomitus, hnačky, bolesti hlavy, iritácia CNS, epileptické záchvaty, poruchy spánku, tremor a dysrytmie).<sup>3, 13</sup> Terapeutické rozpätie je úzke (5 – 15 ml/l), sérovú koncentráciu významne ovplyvňuje interakcia s radom iných liekov, ako sú antikonvulzíva, rifampicín, okrem toho fajčenie, alkohol, horúčka a iné. Ich metabolizmus vo vyššom veku je spomalený, a preto je potrebné monitorovať sérovú hladinu. Stimulačný účinok na CNS je výhodný pri hypoventilačných stavoch (pôsobia ako stimulancia respiračného centra). Táto vlastnosť je žiaduca pri oxygenoterapii pacientov s hyperkapniou, pretože ovplyvňuje nočnú desaturáciu. Teofylín a aminofylín redukujú pľúcnu vaskulárnu rezistenciu, znižujú tlak v pľúcnici a koncovo diastolický tlak v pravej komore. Zvyšuje sa ejekčná frakcia pravej komory. Zostáva otáznou, či tieto hemodynamické účinky vznikajú v dôsledku zmiernenia príčin pľúcnej hypertenzie, alebo či ide o priamy vplyv na pľúcny cievy tonus a pozitívne inotropný účinok na myokard. Teofylíny môžu mať okrem bronchodilatačného účinku aj protizápalové alebo imunomodulačné účinky.<sup>3, 11</sup>

## 6.4 Indikácie pre systémovú liečbu glukokortikoidmi

U niektorých chorých so stabilizovanou CHOCHP zisťujeme signifikantnú reakciu na perorálne glukokortikoidy, preto je možné za primeraného monitorovania pacienta krátkodobé podávanie glu-

kokortikoidov (< 14 dní), ktoré si nevyžaduje postupne znižovať dávku. Negatívna bronchodilatačná odpoveď nepredikuje negatívnu celkovú odpoveď na kortikoidy.<sup>15</sup> Ak pacient dobre reaguje na perorálne glukokortikoidy, je indikované pokračovať v liečbe inhalačnými glukokortikoidmi.

Na kortikosteroidy zvyčajne lepšie odpovedajú pacienti s akcelerovaným poklesom pľúcnych funkcií (predpokladá sa u nich významnejší podiel zápalu na priebehu ochorenia) na rozdiel od ťažkých fajčiarov s pomalým progresívnym zhoršovaním FEV<sub>1</sub>, u ktorých ostávajú kortikoidy väčšinou bez efektu.

## 6.5 Inhalačné glukokortikoidy

Akútne exacerbácie majú škodlivý vplyv na kvalitu života a pacienti s ťažkým stupňom ochorenia s častými exacerbáciami majú zrýchlený pokles kvality života.<sup>3</sup> U chorých s FEV<sub>1</sub> < 50 % náležitých hodnôt (štádium III. – IV. CHOCHP) s anamnézou opakovaných exacerbácií pravidelné podávanie inhalačných kortikoidov vedie k redukcii počtu exacerbácií a spomaľuje pokles kvality života (úroveň dôkazu A). U týchto chorých by sa k pravidelnému podávaniu inhalačných kortikosteroidov mali pridať dlhodobé bronchodilatanciá. Kortikosteroidy zvyšovaním syntézy proteínovej pumpy  $\beta_2$ -receptora zabraňujú tachyfyliaxii.<sup>3, 18</sup> Pacienti s klinicky významnou reverzibilitou po bronchodilatanciách môžu z dlhodobej inhalačnej glukokortikoterapie profitovať. K lokálnym nežiaducim účinkom patrí orálna kandidóza, zachrípnutie alebo dysfónia. V ojedinelých prípadoch pozorujeme zvýšenú fragilitu kože, vznik katarakty. Odpoveď na liečbu je potrebné zhodnotiť spirometricky a meraním výkonnostného stavu kvality života alebo oboma spôsobmi. U pacientov so stredne ťažkým až ťažkým stupňom CHOCHP je potrebné prehodnocovať liečbu každých 3 – 6 mesiacov a pokračovať v liečbe pri objektívnom benefite. Vysadenie inhalačných steroidov môže byť spojené s poklesom FEV<sub>1</sub>, nárastom príznakov a väčšou frekvenciou ľahkých exacerbácií (úroveň dôkazu B).

## 6.6 Fixné kombinácie inhalačných glukokortikoidov a LABA

Kombinácie inhalačných glukokortikoidov s dlhodobou pôsobiacimi  $\beta_2$ -sympatikomimetikami sú účinnejšie než liečba jednotlivými druhmi liekov (úroveň dôkazu A). U chorých s postbronchodilatačnou hodnotou FEV<sub>1</sub> pod 50 % náležitých hodnôt a s anamnézou opakovaných exacerbácií (v posledných troch rokoch) podľa početných klinických štúdií pravidelná liečba fixnými kombináciami znižuje počet exacerbácií a zlepšuje zdravotný stav pacientov. V niektorých skupinách chorých sa môžu vyskytovať časté exacerbácie aj v II. štádiu (prebronchodilatačná hodnota FEV<sub>1</sub> pod 60 % náležitých hodnôt), takže je potrebné rozšíriť indikácie kombináciou salmeterolu a flutikazón-propionátu aj u týchto pacientov.<sup>17, 18</sup> Takisto aj fixná kombinácia budezonid/formoterol<sup>19</sup> v štúdiách dokázala znížiť počet a závažnosť exacerbácií v porovnaní s ostatnými liekmi. Štúdia TORCH hodnotila vplyv liečby fixnej kombinácie salmeterol/flutikazón 50/500  $\mu$ g na mortalitu ako primárny cieľ, ale dokázala aj priaznivý efekt liečby na pokles výskytu exacerbácií, klinicky významné spomalenie zhoršovania funkcie pľúc, zlepšenie kvality života a zníženie mortality.

Výhoda fixných kombinácií v liečbe CHOCHP je vo vzájomnom farmakologickom pôsobení bronchodilatačnej a protizápalovej zložky v jednom jednoduchom inhalačnom systéme.

## 6.7 Mukolytiká a ostatná liečba

Mukolytiká nemajú miesto ako trvalá súčasť liečby. Sú rezervované na zvládnutie akútnych exacerbácií choroby. Antioxidačné účinky N-acetylcysteínu a erdosteínu sa uplatňujú pri znížení výskytu exacerbácií (úroveň dôkazu B). Erdosteín má aj protizápalový účinok, znižuje bakteriálnu kolonizáciu dolných dýchacích ciest a znižuje adhéziu baktérií.<sup>20</sup>

U pacientov s ťažkým vrodenným deficitom  $\alpha_1$ -antitrypsínu, dokázaným emfyzémom, FEV<sub>1</sub> pod 60 % náležitých hodnôt je indikované dlhodobé parenterálne podávanie  $\alpha_1$ -antitrypsínu. Kritériom podávania lieku je genetický dokázaný defekt AAT a znížená sérová koncentrácia  $\alpha_1$ -antitrypsínu pod 50 – 80 mg/dl.<sup>23</sup>

Ďalšie dôležité liečebné postupy predstavuje dychová a celková rehabilitácia, dlhodobá domáca oxygenoterapia, domáca neinvazívna podporná ventilácia a chirurgické metódy. Pri zvládnutí akútnych exacerbácií okrem uvedenej liečby prichádza do úvahy nasadenie antibiotík. Aj keď iba relatívne malá časť exacerbácií je spôsobená bakteriálnym infektom, ukazuje sa, že závažnosť exacerbácií koreluje so stupňom kolonizácie dýchacieho traktu komenzálmi.<sup>3</sup>

## 6.8 Inhalačné systémy v súčasnosti

V súčasnosti rozdeľujeme inhalačné systémy do niekoľkých skupín:

- aerosólové dávkovače – MDI (metered dose inhalers)
  - aerosólové dávkovače s objemovými nastavkami (MDI + spacer)
- dychom aktivované aerosólové dávkovače – BAI (breath actuated inhaler)
- inhalátory na práškovú formu lieku – DPI (dry powder inhalers) -
  - a) jednorazovo použiteľné (napr. Diskus)
  - b) viacnásobne použiteľné (napr. Aerolizer)
- nebulizované aerosóly.

Inhalačný systém je rovnako dôležitý ako podaný liek. Je potrebné zvoliť účinné a bezpečné lieky podané v jednoduchom a pre pacienta v optimálnom systéme. Toho času je k dispozícii veľké množstvo inhalačných systémov, ktorými sa podávajú kortikoidy,  $\beta_2$ -sympatikomimetiká a anticholinergiká.

Medzi základné vlastnosti inhalačných systémov patrí vnútorný odpor inhalačného systému, konzistencia dávok liečiva, celkový výdaj liečiva, respirabilná frakcia a aerodynamické parametre inhalovaných častíc.<sup>22</sup>

Vnútorný odpor inhalačného systému a vnútorný odpor dýchacích ciest pacienta je nutné prekonať inspiračným úsilím, ktoré úzko súvisí s vrcholovým inspiračným prietokom (PIF – peak inspiratory flow). Čím má inhalačný systém menší vnútorný odpor, tým menšie inspiračné úsilie je potrebné vyvinúť zo strany pacienta. Za nízky PIF sa považuje rozpätie medzi 30 – 60 litrami/min., za stredný 60 – 90 litrov/min. a za vysoký 90 – 120 litrov/min. Celkový výdaj lieku je vyjadrený ako celková hmotnosť liečiva a v podstate zodpovedá veľkosti podanej látky. Pre klinický účinok inhalačne podávaného lieku je dôležitá respirabilná frakcia, ktorá predstavuje častice o veľkosti 4,7 – 2,1  $\mu\text{m}$ . Respirabilná frakcia spolu s aerodynamickými parametrami inhalovaných častíc ovplyvňuje orofa-

ryngálnu, ale aj pľúcnu depozíciu.<sup>23</sup> Menšia veľkosť častíc, nižšia prietoková rýchlosť a redukovaná pohyblivosť zlepšujú pľúcnu depozíciu. Pľúcna depozícia predstavuje množstvo lieku vyjadrené v percentách nominálnej dávky, ktorá sa dostane na miesto určenia, t. j. do prieduškového stromu a do pľúcnych alveolov. Na depozícii sa z fyzikálneho hľadiska podieľajú tri mechanizmy – impakcia (inertná časť) > ako 5  $\mu\text{m}$ , gravitačná sedimentácia v rozmedzí 2 – 5  $\mu\text{m}$  a Brownova difúzia > ako 1 – 2  $\mu\text{m}$ . Veľkosť pľúcnej depozície závisí od pľúcnych funkcií pacienta, od použitého inhalačného systému, od inhalovaného lieku a od inhalačnej techniky.

## 6.9 Všeobecné princípy farmakoterapie CHOCHP

Základné princípy, ktoré je potrebné dodržiavať pri farmakologickej liečbe chronickej obštrukčnej choroby pľúc:

- lieky sa pridávajú postupne, v závislosti od štádiovosti ochorenia
- liečba je pravidelná a dlhodobá
- liečebný režim je špecifický pre každého pacienta
- každý pacient reaguje na liečbu odlišne
- pravidelne kontrolovať techniku inhalácie
- zhodnotiť psychosociálne vplyvy a postupný pokles výkonnosti
- liečiť komorbidity.

Pozitívnu reakciu na bronchodilatačnú liečbu môžeme u pacientov zaznamenať až po 2-mesačnej pravidelnej liečbe. Pozitívny efekt z hľadiska klinických príznakov, ako aj pľúcnych funkcií, je možné často dokázať aj napriek neprítomnosti vzostupu  $\text{FEV}_1$ . Preto užitočnými indikátormi fyzického zlepšenia môžu byť aj ďalšie objektívne merania, ako je vzostup tolerancie záťaže (6-minútový test chôdze) alebo zvýšenie inspiračnej kapacity. Subjektívne merania, ako je kvalita života, dýchavica a funkčná limitácia (napr. MRC škála dýchavice), môžu spresniť vnímanie pozitívneho efektu liečby zo strany pacienta. Farmakologická liečba má byť komplexná a dostatočne účinná a kontrolovaná.

Tabuľka č. 6 Liečba CHOCHP podľa štádia ochorenia			
I. ľahká CHOCHP	II. stredne ťažká CHOCHP	III. ťažká CHOCHP	IV. veľmi ťažká CHOCHP
$\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$	$\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$	$\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$	$\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$
$\text{FEV}_1 \geq 80\%$	$50\% \leq \text{FEV}_1 < 80\%$	$30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\%$	$\text{FEV}_1 < 30\%$ alebo
so symptómami / bez nich	so symptómami / bez nich	so symptómami / bez nich	prítomnosť chronického respiračného zlyhania alebo zlyhania srdca
Vylúčenie rizikových faktorov, vakcinácia, SABA podľa potreby			
GOLD 2010	Pravidelná liečba jedným alebo viacerými dlhodobými pôsobiacimi bronchodilatanciami, SABA podľa potreby, rehabilitácia		Dlhodobá liečba kyslíkom, chirurgická liečba
	Inhalačné kortikoidy pri častých exacerbáciách, protizápalová liečba PDE4		



Tabuľka č. 7 Všeobecne používané lieky pri CHOCHP*					
Účinná látka	Inhalátor (µg)	Roztok na nebulizáciu (mg/ml)	Per os	Amp. na inj. (mg)	Trvanie účinku (hod.)
<b>β<sub>2</sub>-agonisty krátkodobo pôsobiace</b>					
fenoterol	100 – 200	1	0,05 % sirup		4 – 6
salbutamol	100 – 200 MDI + DPI	5	2 – 4 mg tbl. sirup 0,024 %	0,1; 0,5	4 – 6
<b>dlhodobo pôsobiace</b>					
formoterol	6 – 12 MDI + DPI				12 a viac
salmeterol	25 – 50 MDI + DPI				12 a viac
indakaterol	150 – 300 DPI				24
<b>Anticholinergiká krátkodobo pôsobiace</b>					
ipratropium	20 MDI	0,25 – 0,5 <sup>®</sup>			6 – 8
<b>dlhodobo pôsobiace</b>					
tiotropium	18 DPI, 5 SMI				24 a viac
<b>Fixné kombinácie krátkodobo pôsobiacich inhalačných bronchodilatancií</b>					
fenoterol/ipratropium	50/20 MDI	1,25/0,5 <sup>®</sup>			6 – 8
salbutamol/ipratropium*	120/20 MDI	0,75/4,5			6 – 8
<b>Metylxantíny</b>					
aminofylín			200 – 600 mg tbl.	240	rôzne, až 24
teofylín			100 – 600 mg tbl.		rôzne, až 24
<b>Inhalačné glukokortikosteroidy</b>					
beklometazón	50 – 400 MDI + DPI	0,2 – 0,4			
budesonid	100, 200, 400 DPI	0,20, 0,25, 0,5			
flutikazón	50 – 500 MDI + DPI				
triamcinolón	100 MDI	40	4 mg tbl.	40	
<b>Fixné kombinácie dlhodobo pôsobiacich β<sub>2</sub>-agonistov a glukokortikosteroidov</b>					
formoterol/budesonid	6/200, 12/400 DPI				
salmeterol/flutikazón	50/100, 250, 500 DPI 25/50, 125, 250 MDI				
<b>Systémovo podávané glukokortikosteroidy</b>					
prednizón			5 – 60 mg tbl.		
metylprednizolón			4, 8, 16 mg tbl.		
<b>inhibítory fosfodiesterázy<sup>4</sup></b>					
roflumilast			500 µg tbl.		24

MDI (Metered Dose Inhaler) – inh. sol. pss.

DPI (Dry Powder Inhaler) – inh. plv. cps.

\*nie všetky formulácie sú dostupné v Slovenskej republike



Tabuľka č. 8 Použitie a dávky dlhodobých inhalačných bronchodilatancií a glukokortikoidov stanovené v štúdiách

Odporuč	Liek	Dávka ( $\mu\text{g}$ )	Frekvencia	Spôsob podania
Zlepšenie spirometrických parametrov. Zlepšenie tolerancie záťaže. Zníženie dýchavice. Zlepšenie kvality života. Redukcia exacerbácií.	<b><math>\beta</math>-mimetikum</b>			
	salbutamol	200 $\mu\text{g}$	každých 4 – 6 hod.	MDI/spacer
	terbutalín	500 $\mu\text{g}$	každých 6 – 8 hod.	DPI
	salmeterol	20 $\mu\text{g}$	každých 12 hod.	MDI/DPI
	formoterol	12 $\mu\text{g}$	každých 12 hod.	MDI/DPI
	indakaterol	150 $\mu\text{g}$	každých 24 hodín	DPI
	<b>Anticholinergiká</b>			MDI/spacer
	ipratropium	40 – 80 $\mu\text{g}$	každých 6 – 8 hod.	DPI
	tiotropium	18 $\mu\text{g}$	každých 24 hod.	inhalačne
	<b>Glukokortikoidy</b>			MDI/spacer
	beklometazón (malé častice)	400 – 800 $\mu\text{g}$ denne 800 – 1 600 $\mu\text{g}$ denne	každých 12 hod.	DPI
	budezonid	500 – 1 000 $\mu\text{g}$ denne	každých 12 hod.	MDI/DPI
	flutikazón	80 – 320 $\mu\text{g}$ denne	každých 12 hod.	MDI-spacer sa neodporúča
	ciklezonid	80 – 160 $\mu\text{g}$ denne	raz denne	
	<b>Roflumilast</b>	500 $\mu\text{g}$	každých 24 hod.	tbl.

Tabuľka č. 9 Popis inhalačných pomôcok		
Systém	Dostupné prípravky	Poznámky
Metered dose inhaler – inhalátor s jednotlivou dávkou - MDI	Qvar (beklometazón 50 µg, 100 µg); Flixotide (flutikazón 50 µg, 125 µg, 250 µg); Atrovent (ipratropium-bromid 20 µg); Ventolin, Asmol, Airomir, Epaq (salbutamol 100 µg); Serevent (salmeterol 25 µg); Alvesco (ciklezonid 80 µg, 160 µg)	MDI sa má používať so spacerom (inhalačnou komôrkou), pretože niektorí ľudia majú ťažkosti s koordináciou uvoľňovania lieku pri inhalácii.
Komôrky (spacery)	Aerochamber Breath-A-tech Fisonair Nebuhaler Volumatic	Spacer slúži ako rezervoár aerosólu uvoľňovaného z MDI. Pacient potom môže inhalovať z tejto komôrky bez toho, aby musel koordinovať uvoľnenie lieku. Použitie spacerov pri inhalačných glukokortikoidoch znižuje vedľajšie účinky – orálnu kandidózu a horkosť v ústach ako aj optimalizuje dodávku lieku. MDI so spacerom je rovnako účinný ako nebulizácia pri ekvivalentnej dávke: 10 – 15 vstrekov po 100 µg salbutamolu MDI cez spacer je terapeutickým ekvivalentom 5 mg salbutamolu na nebulizáciu. Spacery sú lacné, prenosné, ľahko sa čistia a udržiavajú, nevyžadujú elektrický prúd a ich použitie je jednoduché a rýchle. Ak je vitálna kapacita pľúc pod 1,5 litra, uprednostňuje sa maloobjemový spacer.
Autohaler	Airomir (salbutamol 100 µg); Qvar (beklometazón 50 µg, 100 µg)	Nádychom aktivovaný MDI obsahujúci 200 dávok lieku. Jeho používanie môže zlepšiť depozíciu do pľúc u pacientov so slabou inhalačnou technikou. Na začiatku pomalého hlbokého nádychu cez náustok sa spúšťa valvula a automaticky sa uvoľní dávka.
Práškové inhalátory DPI		
Diskus	Serevent (salmeterol 50 µg); Flixotide (flutikazón 100 µg, 250 µg, 500 µg) Seretide (salmeterol 50 µg a flutikazón 100 µg, 250 µg, 500 µg)	Nádychom aktivovaný viacdávkový DPI obsahujúci 60 individuálnych dávok. Dávkovač ukazuje počet zostávajúcich dávok. Umožňuje presnú a konzistentnú dodávku lieku do pľúc pre celé spektrum inspiračných rýchlostí (30 – 120 l/min). Laktózový prášok sa kombinuje s aktívnym liekom, aby pacient cítil liek pri užití a bol si istý, že dávku inhaloval.
Aerolizer	Foradil (formoterol 12 µg)	Nádychom aktivovaný práškový inhalátor s jednou dávkou, ktorá sa nachádza v pláte so 60 kapsulami zatavenými vo fólii. Do inhalátora sa vkladá 1 kapsula a prepichuje sa inhaláciou. Umožňuje presnú a konzistentnú dodávku lieku do pľúc pre celé spektrum inspiračných rýchlostí.
Breezhaler	Onbrez Breezhaler	Dychom aktivovaný práškový inhalátor s kapsulou. Do inhalátora sa vkladá 1 kapsula a prepichuje sa manuálne.

Turbohaler	Bricanyl (terbutalín 500 µg); Pulmicort (budezonid 100 µg, 200 µg, 400 µg); Oxis (formoterol 6 µg, 12 µg); Symbicort (formoterol 6 µg a budezonid 200 µg, formoterol 12 µg a budezonid 400 µg)	Dychom aktivovaný multidávkový inhalátor, obsahujúci 60 (Oxis, Symbicort) alebo 200 (Pulmicort, Bricanyl) dávok, umožňuje podať liek bez potreby koordinovať nádych s uvoľnením lieku.  Ak pacient nevie vyvinúť inspiračný prietok nad 30 l/min, je dodávka lieku do pľúc polovičná. Len málo pacientov s CHOCHP však nedokáže vyvinúť prietok nad 60l/min. Vytvára veľmi jemný prášok, takže pacienti často necítia pri vdychu nič. Indikátor dávok ukazuje zostávajúcich 20 dávok a údaj, kedy je inhalátor prázdny (obsahuje látku proti vlhkosti, ktorú je možné počuť, keď sa inhalátorom zatriasie, napriek tomu je však už prázdny).
HandiHaler	Spiriva (tiotropium 18 µg)	Nádychom aktivovaný práškový inhalátor. Kapsula s obsahom tiotropia sa vkladá do HandiHalera a je prepichnutá stlačením gombíka. Pacient potom inhaluje cez náustok.  Štúdie dokázali, že pacienti so širokým spektrom závažnosti ochorenia sú schopní vygenerovať dostatočný inspiračný prietok (stačí minimálne 20 l/min), aby došlo k uvoľneniu prášku z kapsuly.
Respimat	Spiriva Respimat 5 µg	Aerosólový dávkovač s technológiou SMI (soft mist inhaler). Ide o multidávkovací inhalačný systém.
Nebulizéry	Väčšina nebulizérov je elektrická. Niektoré ultrazvukové nebulizéry fungujú na batérie. Tieto modely nie sú veľmi výkonné, ale sú dobre prenosné. Sú k dispozícii aj 12-voltové pumpy, ktoré je možné zastrčiť do nabíjača v aute. Použitie inhalačných glukokortikoidov vyžaduje vysoký prietok a výkonnú pumpu.	Glukokortikoid alebo aerosól ipratropium-bromidu sa nesmú dostať do očí, aby sa zabránilo riziku vedľajších účinkov ako glaukóm alebo obštrukcia pri močení. Pacientom je potrebné odporučiť, aby si po použití nebulizéra do sucha utreli tvár, a tým odstránili liek z kože. Ipratropium je možné kombinovať s β-mimetikom, ale nie s glukokortikoidom.
Nie všetky uvedené produkty sú schválené v SR. .		

Ružena Tkáčová

## 7. Manažment exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc

Exacerbácia je udalosť v prirodzenom priebehu ochorenia charakterizovaná zmenou dýchavice, kašľa a/alebo tvorby spúta oproti východiskovej hodnote, ktorá je väčšia ako každodenná variabilita, má akútny začiatok a zvyčajne vyžaduje zmenu pravidelnej liečby u pacienta s CHOCHP.<sup>3</sup>

Akútne exacerbácie CHOCHP často vyžadujú hospitalizáciu na liečbu respiračného zlyhania. Riziko opakovanej hospitalizácie je najvyššie počas troch mesiacov od prepustenia, pričom viac než polovica pacientov je rehospitalizovaná do 12 mesiacov.<sup>24</sup> Približne 10 % pacientov s primárnou diagnózou CHOCHP umiera buď počas hospitalizácie alebo do jedného roku od prepustenia. Medián prežívania od prvej hospitalizácie je približne päť rokov u mužov a osem rokov u žien. Najhoršie prežívanie majú starší pacienti s diagnózou emfyzému. V štúdií s vyše 1 000 pacientmi prijatými do viacerých nemocníc s akútnou exacerbáciou ťažkej CHOCHP bolo približne 50 % prijatých s respiračným infektom, 25 % so zlyhaním srdca a 30 % bez známej príčiny vzniku exacerbácie.<sup>25</sup> Priemerný počet exacerbácií sa v jednotlivých štúdiách líši, v priemere dosahuje 1,3 (0 – 9,6) exacerbácií za rok.

Za normálnych okolností sterilné dolné dýchacie cesty sú u pacientov s CHOCHP často kolonizované kmeňmi *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*. Počet mikroorganizmov počas exacerbácií CHOCHP vzrastá, avšak úloha bakteriálnej infekcie na vzniku a potenciácii prejavov exacerbácií CHOCHP nie je dostatočne preskúmaná.<sup>26</sup> Exacerbácie môžu byť tiež spôsobené vírusovou infekciou<sup>27</sup> a neinfekčnými príčinami, akými sú zlyhanie ľavej komory, pľúcna embólia a ďalšie faktory ako napr. znečistenie ovzdušia.<sup>28</sup> Úraz hrudníka a nadužívanie sedatív môžu viesť k retencii spúta a hypoventilácii.

Včasná diagnostika a liečba exacerbácií CHOCHP môžu predísť potrebe hospitalizácie.<sup>29</sup>

Včasnou diagnostikou a rýznym manažmentom exacerbácií CHOCHP je možné predísť taktiež progresívnemu zhoršovaniu pľúcnych funkcií a znížiť počet hospitalizácií.<sup>30</sup> Edukácia pacienta, rodiní príslušníci a lekári prvého kontaktu môžu napomôcť včasné rozpoznanie exacerbácie. V niektorých krajinách boli vytvorené podmienky pre používanie tzv. plánu samomanažmentu CHOCHP, a to v rámci spolupráce pacienta s praktickým lekárom a súčasne so špecialistom pneumológom. Multidisciplinárna starostlivosť môže prispieť i k optimalizácii manažmentu exacerbácií CHOCHP v domácych podmienkach.<sup>30, 31</sup>

## 7.1 Exacerbácia CHOCHP a posúdenie jej závažnosti

Posúdenie závažnosti exacerbácie je založené na anamnéze, posúdení komorbidít, aktuálnych symptómov ochorenia, na fyzikálnom vyšetrení, spirometrii a pri závažných stavoch ( $FEV_1 < 40\%$  referenčnej hodnoty) i na stanovení krvných plynov v arteriálnej krvi a na ďalších laboratórnych testoch, RTG hrudníka a EKG. Ak je to možné, je výhodné mať pre porovnanie k dispozícii predošlý výsledok funkčných testov pľúc a arteriálnych krvných plynov v stabilizovanom stave.

- **Spirometria:** Ak pacienti nie sú zmätení alebo v kóme, aj najťažšie chorí dokážu absolvovať orientačnú spirometriu.  $FEV_1$  pod 1,0 litra (alebo  $< 40\%$  referenčnej hodnoty) je zvyčajne indikátorom ťažkej exacerbácie u pacientov so stredne ťažkou CHOCHP. Pre pacientov so stabilnými hodnotami pod  $50\%$  referenčnej hodnoty (t. j. ťažká a veľmi ťažká CHOCHP) sú najdôležitejšími príznakmi ťažkej exacerbácie zhoršujúca sa hypoxémia, akútna respiračná acidóza (retencia oxidu uhličitého) alebo oboje.

- **Arteriálne krvné plyny:** U pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu je stanovenie krvných plynov v arteriálnej krvi dôležitým krokom na posúdenie závažnosti exacerbácie.  $PaO_2$  menej ako 8,0 kPa s prítomnosťou hyperkapnie/bez nej ( $PaCO_2$  viac ako 6,7 kPa) je pri dýchaní izbového vzduchu znakom respiračného zlyhávania. Prítomnosť stredne ťažkej až ťažkej respiračnej acidózy (pH menej ako 7,35) u pacienta s hypoxemickou respiračnou insuficienciou vyžaduje zväziť potrebu asistovanej ventilácie.

- **Predozadná snímka hrudníka a elektrokardiogram:** Pomáhajú identifikovať alternatívne diagnózy, ktoré môžu mať podobné prejavy ako exacerbácie CHOCHP, akými sú pľúcny edém, pneumotorax, pneumónia, empyém, poruchy srdcového rytmu, ischémia myokardu a ďalšie. Odlíšiť pľúcnu embóliu od exacerbácie je veľmi náročné u pacientov s veľmi ťažkou CHOCHP, hypertrofiou pravej srdcovej komory a dilatovanými pľúcnyimi artériami. Prítomnosť nízkeho systémového krvného tlaku a neschopnosť zvýšiť  $PaO_2$  nad 8,0 kPa napriek inhalácii kyslíka zvyšujú pravdepodobnosť pľúcnej embólie. Pri závažnom podozrení na pľúcnu embóliu je účelné súčasne liečiť ako embóliu, tak exacerbáciu CHOCHP.

- **Ďalšie laboratórne testy:** Vyšetrenie krvného obrazu môže dokumentovať polycytémiu (hematokrit  $> 55\%$ ) alebo anémiu. Vyšetrenie počtu bielych krviniek nie je obvykle zvlášť prínosné. Prítomnosť purulentného spúta počas exacerbácie symptómov postačuje na začatie empirickej antibiotickej liečby. Medzi najčastejšie patogény prítomné pri exacerbáciách CHOCHP patrí *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Pokiaľ nedochádza k zlepšeniu pri empirickej antibiotickej liečbe počas infekčnej exacerbácie CHOCHP, je potrebné uskutočniť kultiváciu spúta a vyšetriť citlivosť. Počas exacerbácie CHOCHP dochádza ďalej u niektorých pacientov k poruche elektrolytovej rovnováhy (napr. hyponatriémii, hypokaliémii), k zhoršeniu metabolizmu glukózy a k poruchám acidobázickej rovnováhy. Tieto poruchy môžu byť tiež prejavom zhoršenia existujúcej komorbidity pri CHOCHP.

## 7.2 Optimalizácia liečby

Akútna exacerbácia CHOCHP sa môže prejavíť zvýraznením obštrukcie dýchacích ciest, zvýšenou tvorbou spúta, zápalom v dýchacích cestách, infekciou, hypoxémiou, hyperkapniou a acidózou.

Liečba je zameraná na každý z týchto aspektov exacerbácie.

- **Bronchodilatanciá:** Inhalačné  $\beta$ -mimetiká (t. j. salbutamol, 400 – 800  $\mu$ g; terbutalín, 500 – 100  $\mu$ g) a anticholinergiká (ipratropium, 80  $\mu$ g) je vhodné podať cez tlakový dávkovač MDI a komôrku (spacer), alebo nebulizačne (salbutamol, 2,5 – 5 mg; terbutalín, 5 mg; ipratropium, 500  $\mu$ g). Interval medzi opakovanými dávkami sa **titruje podľa reakcie, a to od jednej do šesť hodín**.

- **Glukokortikoidy:** Perorálne alebo intravenózne podané glukokortikoidy urýchľujú zvládnutie exacerbácie a znižujú pravdepodobnosť relapsu. Optimálne dávkovanie nie je presne definované, avšak vysoké dávky sú spojené s významným rizikom výskytu nežiaducich účinkov. Adekvátnou je liečba 30 – 50 mg prednizónom perorálne v trvaní 7 – 10 dní. Dlhšie užívanie neprináša ďalší benefit a má vyššie riziko nežiaducich účinkov.

- **Antibiotiká:** Antibiotiká sú indikované pri prítomnosti purulentného spúta ako aj u pacientov s ťažkou exacerbáciou vyžadujúcou mechanickú ventiláciu.

- **Kontrolovaná oxygenoterapia:** Oxygenoterapia je indikovaná u pacientov s hypoxémiou s cieľom zvýšiť saturáciu kyslíka nad 90 % ( $\text{PaO}_2 > 8,0$  kPa, 60 mmHg,  $\text{SaO}_2$  nad 90 %). Kyslík sa podáva nosovými okuliarmi prietokom 0,5 – 2,0 l/min alebo Venturiho maskou (24 % alebo 28 %). Je potrebné minimalizovať vysoký prietok kyslíka, ktorý môže zhoršiť hyperkapniu.

- **Ventilačná podpora:** Je indikovaná pri stúpajúcej hyperkapnii a acidóze. Používa sa neinvazívna ventilácia pozitívnym pretlakom pomocou masky alebo invazívna (konvenčná) mechanická ventilácia.

## 7.3 Inhalačné bronchodilatanciá na liečbu exacerbácií

Inhalačné bronchodilatanciá sú efektívnou liečbou počas akútnych exacerbácií. Napriek tomu, že okamžitý bronchodilatačný efekt nie je taký výrazný ako pri bronchiálnej astme, napomáhajú inhalačné bronchodilatanciá signifikantné zlepšenie klinických príznakov u pacientov s ťažkou obštrukciou pri exacerbácii CHOCHP. Štúdie naznačujú, že  $\beta$ -mimetiká sa aplikujú rovnako efektívne prostredníctvom dávkovača MDI a komôrky (spacer) ako cez nebulizér<sup>32</sup>, pričom sa podávajú adekvátne dávky toho-ktorého bronchodilatancia. Ekvivalent dávky k 5 mg salbutamolu podávaného nebulizérom je 8 – 10 vstrekov po 100  $\mu$ g salbutamolu cez MDI a komôrku. Na vznik aerosólu by prietok v nebulizéri mal byť 6 litrov za minútu alebo vyšší. Je však potrebné mať na pamäti, že vysoké dávky  $\beta$ -mimetík môžu vyvolať hypokaliémiu a predisponovať k poruchám srdcového rytmu.

Niekoľko štúdií sledovalo efekt použitia ipratropia počas akútnych exacerbácií CHOCHP, ktoré v zásele dokumentovali porovnateľný bronchodilatačný účinok ipratropia a  $\beta$ -mimetík.<sup>33</sup> Podanie ipratropia viedlo tiež k signifikantnému nárastu  $\text{PaO}_2$  (priemerne o 0,8 kPa) do 30 minút od podania.

K manažmentu ťažkej exacerbácie CHOCHP v nemocnici zvyčajne patrí nebulizácia  $\beta$ -mimetiky pôsobiacich bronchodilancií (napríklad salbutamol), ktoré sa podávajú kontinuálne extrémne ťažkým pacientom a intermitentne ostatným chorým, a to obvykle pomocou vysokého prietoku vzduchu. U pacientov s ťažkými exacerbáciami alebo v prípade, keď je odpoveď na  $\beta$ -mimetiká nedostatočná, je možné podávať spolu s nebulizovanými  $\beta$ -mimetikami i anticholinergikum (ipratropium-bromid). Nebulizované lieky je možné podávať aj cez okruh asistovanej ventilácie. Cesta poda-

nia by sa mala v priebehu 24 hodín od úvodnej dávky nebulizovaného bronchodilatancia zmeniť na MDI s inhalačnou komôrkou (spacerom) alebo na práškový inhalátor (DPI), pokiaľ to stav pacienta umožňuje. Použitie metylxantínov (perorálny teofylín a i. v. aminofylín) v manažmente akútnych exacerbácií CHOCHP je v Slovenskej republike stále veľmi časté, ale v iných krajinách ich aplikácia ustupuje do pozadia pre ich potenciálnu toxicitu. Metyl xantíny môžu vyvolať rôzne poruchy srdcového rytmu, vrátane multifokálnej predsieňovej tachykardie.

## 7.4 Systémové glukokortikoidy v liečbe akútnych exacerbácií

Systémové glukokortikoidy znižujú závažnosť a skracujú čas rekonvalescencie po akútnej exacerbácii, prispievajú k zlepšeniu pľúcnych funkcií a k zmierneniu hypoxémie. Podanie systémových glukokortikoidov ďalej znižuje riziko relapsu a liečebného zlyhania. V jednej z randomizovaných kontrolovaných štúdií so systémovými glukokortikoidmi pri akútnej exacerbácii CHOCHP došlo ku klinickému zlepšeniu do dvoch týždňov od začatia liečby, pričom následné predĺženie liečby glukokortikoidmi neprineslo ďalší efekt.<sup>34</sup> Dôležitým vedľajším účinkom bola hyperglykémia, často vyžadujúca liečbu a poukazujúca na potrebu monitorovať pri podávaní systémových glukokortikoidov hladinu glykémie.

V liečbe akútnych exacerbácií CHOCHP sa na základe súčasných poznatkov odporúča podávať perorálne alebo parenterálne glukokortikoidy pri poklese bazálneho FEV<sub>1</sub> pod 50 % referenčných hodnôt. Odporúča sa podávať glukokortikoidy v dávke 30 – 40 mg prednizolónu denne počas 7 – 10 dní. Ak boli glukokortikoidy v úvode podané intravenózne, mali by byť v priebehu 48 hodín nahradené perorálnou liečbou. Prolongované podávanie systémových glukokortikoidov nezvyšuje efektívnosť liečby a je spojené s vyšším výskytom nežiaducich účinkov.<sup>3</sup>

## 7.5 Antibiotiká v liečbe exacerbácií

U pacientov s exacerbáciami s prítomnosťou klinických známkov infekcie (zvýšený objem a zmena farby spúta a/alebo horúčka, leukocytóza) je indikované podávanie antibiotík.<sup>27</sup> Bakteriálna infekcia môže byť totiž primárnou alebo sekundárnou príčinou vzniku exacerbácií CHOCHP. Popri najčastejších bakteriálnych kmeňoch, akými sú *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*, sa nezriedka vyskytujú i infekcie vyvolané *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*. So zhoršovaním sa pľúcnych funkcií (FEV<sub>1</sub> < 35 %) často býva prítomná aj *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*.

Podľa smerníc GOLD sa majú antibiotiká použiť u pacientov: a) s exacerbáciou CHOCHP sprevádzanou tromi základnými symptómami: zhoršenie dýchavice, zvýšenie objemu spúta a purulencia spúta, b) s exacerbáciou CHOCHP s dvoma základnými symptómami, pokiaľ je jedným z nich purulencia spúta, c) s ťažkou exacerbáciou CHOCHP vyžadujúcou mechanickú ventiláciu, či už invazívnu alebo neinvazívnu.

Terapeutické smernice pre liečbu antibiotikami odporúčajú používanie takých liekov ako doxycyklín alebo amoxicilín (alternatívne erytromycín alebo roxitromycín). Ak pacienti na liečbu nereagujú alebo ak je podozrenie na rezistentné organizmy, mal by sa predpísať amoxicilín-klavulanát. V prípade podozrenia na pseudomonádovú alebo stafylokokovú pneumóniu musia sa podať antibiotiká



vhodné pre tieto patogény. V obvyklých prípadoch sa majú antibiotiká podávať 7 – 10 dní. Liečebnú odpoveď na liečbu antibiotikami možno očakávať do troch až piatich dní. Pokiaľ je odpoveď na liečbu nedostatočná, je potrebné zvážiť zmenu antibiotík. Ak sa antibiotiká podávali v úvodnej fáze intravenózne, je vhodné zmeniť spôsob podania na perorálnu aplikáciu do 72 hodín. Rádiologicky potvrdená pneumónia u pacientov s CHOCHP, najmä u tých, ktorí boli opakovane hospitalizovaní, nemusí byť obmedzená na vyššie uvedené mikroorganizmy. Pôvodcami môžu byť gramnegatívne organizmy, *Legionella spp.* a dokonca aj anaeróbne organizmy. Úvodná antibiotická liečba sa má u týchto chorých riadiť podľa všeobecne platných odporúčaní pre liečbu pneumónií na základe klinických a rádiologických kritérií.

Riziko úmrtia pri exacerbácii CHOCHP narastá s akútnou retenciou oxidu uhličitého (respiračná acidóza), s prítomnosťou signifikantných komorbidít (napríklad ischemická choroba srdca) a komplikácií (napr. pneumónia a empyém). V závislosti od povahy a závažnosti exacerbácie môže stav pacienta vyžadovať urgentné vyšetrenie u špecialistu na posúdenie nutnosti hospitalizácie alebo hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti s možnosťou ventilačnej podpory a adekvátneho monitorovania.

## 7.6 Ostatná podporná liečba chronickej obštrukčnej choroby pľúc

### 7.6.1 Oxygenoterapia

Pri hypoxémii je indikovaná kontrolovaná oxygenoterapia (28 % alebo 0,5 – 2,0 l/min). Korekcia hypoxémie na dosiahnutie PaO<sub>2</sub> minimálne 7,3 kPa a saturácie kyslíka 88 – 92 % je v liečbe exacerbácií CHOCHP bezprostrednou prioritou. Ak je potvrdená akútna respiračná acidóza a/alebo vzostup PaCO<sub>2</sub> spolu s príznakmi narastajúcej respiračnej slabosti a/alebo zmenený stav vedomia, je potrebné zvážiť asistovanú ventiláciu. Včasnú začatie neinvazívnej ventilácie pozitívnym pretlakom (NIPPV) môže znížiť potrebu endotracheálnej intubácie. Podávanie kyslíka s koncentráciou inšpirovaného kyslíka (frakcia inšpirovaného kyslíka; FiO<sub>2</sub>) 24 – 28 % pomocou Venturiho masky zvyčajne postačuje na zlepšenie oxygenácie u väčšiny pacientov. Nosové okuliare sú pohodlnejšie, avšak pri ich aplikácii je koncentrácia kyslíka variabilnejšia. Napriek tomu je prietok 0,5 – 2,0 litra za minútu pri použití nosových okuliarov zvyčajne dostačujúci na dosiahnutie potrebnej kyslíkovej saturácie. Pri oxygenoterapii je potrebné monitorovanie pomocou oxymetrie a v prípade podozrenia na hyperkapniu aj monitorovanie arteriálnych krvných plynov. Pri akútnej exacerbácii CHOCHP s respiračnou insuficienciou nie je potrebné pokúšať sa dosiahnuť saturáciu pO<sub>2</sub> nad 92 % za cenu použitia vysokého prietoku kyslíka. Naopak, treba sa vyhnúť vysokému prietoku kyslíka, ktorý môže viesť k hypoventilácii a k zhoršeniu respiračnej acidózy. Pacientov je vhodné odpájať od kyslíka čo najskôr a pozorovať ich bez kyslíkovej liečby 24 – 48 hodín pred prepustením do domácej starostlivosti, pokiaľ pacient nemá doma kyslíkový koncentrátor.

### 7.6.2 Neinvazívna ventilácia pozitívnym pretlakom

Neinvazívna ventilácia pozitívnym pretlakom je účinná v prípade akútnej hyperkapnickej respiračnej insuficiencie.<sup>35</sup> U pacientov s narastajúcimi hodnotami PaCO<sub>2</sub> (t. j. v prípade akútneho zhoršenia chronickej respiračnej acidózy) je potrebné zvážiť ventilačnú podporu s intermitentnou ventiláciou pozitívnym tlakom. Tú je možné podávať neinvazívne (pomocou tvárovej masky, NIPPV)



alebo invazívne cez endotracheálnu intubáciu. NIPPV je účinný a bezpečný spôsob liečby ventilačného zlyhania. Použitie NIPPV umožňuje zmiernenie kašľa, fyziologické ohriatie a zvlhčenie vzduchu a normálne prehltnutie, kŕmenie a reč. Včasné nasadenie NIPPV sa odporúča pri počte dychov pod 30 za minútu a súčasne prítomnom pH pod 7,35. K zníženiu frekvencie dýchania a k zvýšeniu pH zvyčajne dochádza do jednej hodiny od začiatku používania NIPPV. Ak však nastane u pacienta ďalšie zhoršenie klinického stavu, je potrebné zvážiť hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti. Aplikácia neinvazívnej ventilácie redukuje mortalitu (relatívne riziko 0,5), potrebu intubácie (relatívne riziko 0,4) a potenciálne komplikácie intubácie. NIPPV prispieva k optimalizácii frekvencie dýchania, k zlepšeniu abnormalít v hladine krvných plynov a k zlepšeniu skóre dýchavice.

### 7.6.3 Invazívna ventilácia

NIPPV je kontraindikovaná u pacientov, ktorí nedýchajú spontánne alebo ktorí majú závažné poškodenie tváre či popáleniny. K relatívnym kontraindikáciám patria život ohrozujúca refraktérna hypoxémia ( $\text{PaO}_2 < 8$  kPa pri oxygenoterapii so 100 % frakciou kyslíka), bronchiektázie s nahromadeným sekrétom, ťažká pneumónia a hemodynamická nestabilita. V prípade zhoršovania respiračnej insuficiencie u týchto chorých je potrebné zvážiť indikačné kritériá na intubáciu a mechanickú ventiláciu. Pacienti vyžadujúci mechanickú ventiláciu majú vysokú mortalitu počas hospitalizácie, ktorá dosahuje až 37 %. Odpájanie od invazívnej ventilácie u pacienta s ťažkou život ohrozujúcou exacerbáciou CHOCHP môže byť náročné a nezriedka vyžaduje použitie neinvazívnej ventilácie pozitívnym pretlakom na prechodné obdobie. Použitie NIPPV pri odpájaní od mechanickej ventilácie znižuje mortalitu (relatívne riziko 0,41) a skracaje trvanie hospitalizácie (vážená priemerná odchýlka 7,33 dňa).

Želanie pacienta ohľadom intubácie a resuscitácie by malo byť v ideálnom prípade zaznamenané pri prijatí do nemocnice pred manažmentom respiračného zlyhania. Pacienti, ktorí potrebujú ventilačnú podporu počas exacerbácií CHOCHP, môžu mať poruchy regulačných mechanizmov dýchania alebo apnoe počas spánku. Z tohto dôvodu je potrebné zvážiť potrebu diagnostiky spánkového apnoe po stabilizácii pacienta. Na druhej strane je nevyhnutné vyhnúť sa podávaniu narkotických analgetík a sedatív, pretože tie môžu zhoršiť respiračné zlyhanie a urýchliť potrebu ventilácie pozitívnym pretlakom.

### 7.6.4 Podpora expektorácie

Pacienti, ktorí pravidelne vykašliavajú a ktorí majú väzké spútum, môžu profitovať z techník úsilného výdychu. Ak pacienti produkujú denne viac než 25 ml spúta alebo ak sú prítomné mukózne zátky s lobárnymi atelektázami, môže byť nápomocná fyzioterapia s použitím posturálnej drenáže a asociovaných techník ako perkusia a vibrácia.

### 7.6.5 Plánovanie prepustenia pacienta a sledovanie pacienta po prepustení

Cieľom hospitalizácie je zmierniť hypoxémiu a dosiahnuť zlepšenie klinických príznakov.

- **Fyzikálne vyšetrenie:** Zlepšenie auskultačného nálezu – ústup piskotov, zmiernenie používania akcesórnych dýchacích svalov, počet dychov.

- **Výmena plynov:** Hladinu krvných plynov v arteriálnej krvi a/alebo hodnoty pulznej oxymetrie je potrebné monitorovať, až kým stav pacienta nie je stabilizovaný (saturácia  $pO_2$  88 – 92 %).
- **Funkčné testy pľúc:** Podľa odporúčaní GOLD je potrebné zhodnotiť spirometrické parametre 4 – 6 týždňov po prepustení pacienta s exacerbáciou CHOCHP do domáceho ošetrovania. Zainteresovanie spádového pneumológa do spolupráce pri kiečbe konkrétneho pacienta a vytvorenie plánu ďalšej starostlivosti môže napomôcť skoré prepustenie pacienta. Správna edukácia pacienta a pozornosť venovaná preventívnemu manažmentu pravdepodobne dokážu znížiť frekvenciu ďalších akútnych exacerbácií. Zhodnotenie sociálnej podpory a domácej úpravy spôsobu života sú pre plánovanie prepustenia rozhodujúce. Pacient má dostať pri prepustení všeobecné informácie o CHOCHP, poradenstvo o užívaní liekov a písomné pokyny o užívaní inhalačných pomôcok a oxygenoterapie, ak je to potrebné, ako aj plán manažmentu zhoršenia príznakov. Pred prepustením je potrebné zvážiť odporúčenie pacienta na program pľúcnej rehabilitácie. Je dokázané, že integrovaný prístup, ku ktorému patrí aj plán prepustenia vypracovaný v spolupráci s ambulantným pneumológom, znižuje riziko rehospitalizácií pre exacerbáciu CHOCHP v porovnaní s bežnou starostlivosťou.

### 7.6.6 Klinické kontroly a sledovanie

Neexistujú žiadne randomizované klinické štúdie, ktoré by spresnili najlepšiu metódu sledovania stavu pacienta po jeho prepustení do domácej starostlivosti. Odporúča sa, aby prvá kontrola po prepustení z nemocnice bola do siedmich dní od prepustenia. K ďalšej starostlivosti patrí aj diskusia o plánoch na samomanažment ochorenia a ďalšie monitorovanie.

### 7.6.7 Pľúcna rehabilitácia

K programu pľúcnej rehabilitácie, ktorý zahŕňa cvičenie pod dohľadom terapeuta, je možné spravidla pristúpiť v prvých dňoch akútnej exacerbácie. Takýto program sa týka rehabilitačných postupov s cieľom zlepšiť funkčnú kapacitu pľúc a kvalitu života. Pľúcna rehabilitácia môže prispieť k zníženiu neplánovaných hospitalizácií a mortality.

### Indikácie hospitalizácie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc

- Výrazný nárast intenzity príznakov

Pacient má akútnu exacerbáciu charakterizovanú zvýraznením dýchavice, kašľa alebo produkcie spúta, plus jeden alebo viacero z nasledujúcich znakov:

- ťažká a veľmi ťažká CHOCHP
- objavenie sa nových symptómov (napr. cyanóza, periférne edémy)
- neadekvátna odpoveď na iniciálnu ambulantnú liečbu
- neschopnosť prejsť cez miestnosť, ak bol predtým mobilný
- neschopnosť jesť alebo spať pre dýchavicu
- závažné pľúcne (napríklad pneumónia) alebo mimopľúcne (napr. ICHS) komorbidity
- zhoršenie stavu vedomia s podozrením na hyperkapniu

- zhoršenie hypoxémie alebo cor pulmonale
- novovzniknutá porucha srdcového rytmu
- diagnostické rozpaky
- starší vek
- nedostatočná domáca podpora.

### Indikácie neinvazívnej alebo invazívnej ventilácie

#### Indikačné kritériá:

- stredne ťažká a ťažká dýchavica s použitím akcesórnych dýchacích svalov a s paradoxnými pohybmi bránice
- stredne ťažká až ťažká acidóza ( $\text{pH} \leq 7,35$ ) a/alebo hyperkapnia ( $\text{PaCO}_2 > 6,0$  kPa)
- frekvencia dýchania  $> 25$  dychov/min.

#### Exklúzne kritériá:

- zastavenie dýchania
- kardiovaskulárna nestabilita (hypotenzia, poruchy srdcového rytmu, infarkt myokardu)
- zmena stavu vedomia, nekooperujúci pacient
- vysoké riziko aspirácie
- viskózne kópiózne sekréty
- nedávna operácia hlavy alebo ezofágu
- kraniofaciálny úraz
- fixované morfológické abnormality nazofaryngu
- popáleniny
- extrémna obezita.

### Kritériá prepustenia pacienta

K navrhovaným kritériám pre pripravenosť pacienta na prepustenie patria:

- pacient by mal byť v klinicky stabilizovanom stave a bez intravenózneho liečby počas 24 hodín
- inhalačné bronchodilatancia sú potrebné maximálne raz za štyri hodiny
- potreba kyslíka za posledných 24 hodín poklesla (pokiaľ nie je indikovaná DDOT)
- ak bol pacient predtým sebestačný, pacient aktuálne dokáže bezpečne a samostatne fungovať a realizovať aktivity denného života
- pacient je schopný jesť a spať bez významných záchvatov dýchavice
- pacient (resp. poskytovateľ) rozumie pokynom o pravidelnej liečbe a je schopný ju podávať.

Sú zabezpečené sledovanie a domáca starostlivosť (t. j. domáca oxygenoterapia, sociálna sestra, praktický lekár, špecialista).

**Sledovanie pacientovho stavu – úvodná fáza a následné sledovanie:**

- posúdenie schopnosti pacienta vnímať aktuálny stav a stratégiu liečby
- meranie FEV<sub>1</sub> a zhodnotenie fyzikálneho nálezu
- prehodnotenie používania liečby a inhalačných techník
- prehodnotenie stavu očkovania (chrípka a pneumokoky)
- zhodnotenie dlhodobej domácej oxygenoterapie
- zvážiť odoslanie pacienta na pľúcnu rehabilitáciu
- zhodnotenie rizika osteoporózy a jej manažment
- ukončenie fajčenia – poradenstvo alebo odporúčenie
- posúdenie stavu výživy (časté malé porcie jedla znižujú dýchavicu).

Ivan Majer

## 8. Nefarmakologická liečba CHOCHP

### 8.1 Fyzická aktivita

U všetkých pacientov s CHOCHP sa odporúča pravidelná fyzická aktivita, pretože bolo dokázané, že znižuje riziko hospitalizácií a mortalitu v dôsledku CHOCHP (úroveň dôkazu C). Toto odporúčanie je založené na vzorke 2 386 pacientov s CHOCHP, ktorí boli sledovaní v priemere 12 rokov. Osoby, ktoré vyvíjali pravidelnú aktivitu, mali signifikantne nižšie riziko hospitalizácie a mortalitu pre CHOCHP v porovnaní s osobami, ktoré viedli sedavý spôsob života.<sup>36</sup>

### 8.2 Pľúcna rehabilitácia a cvičenie

Cvičenie sa považuje za základnú súčasť pľúcnej rehabilitácie. Pľúcna rehabilitácia redukuje dýchavicu, slabosť, strach, depresiu, zlepšuje toleranciu záťaže, emočné funkcie, kvalitu života a podporuje u pacienta pocit kontroly nad svojím zdravotným stavom (úroveň dôkazu A). Znižuje frekvenciu hospitalizácií a bola dokázaná jej efektivita z hľadiska nákladov (úroveň dôkazu B).<sup>37, 38</sup> Jej hlavným cieľom je zmierniť ťažkosti, zvýšiť kvalitu života a zlepšením fyzických a emocionálnych schopností zvýšiť aktivitu chorých. U pacientov s CHOCHP, najmä v pokročilých štádiách, dochádza k strate výkonnosti, relatívnej sociálnej izolácii, zmenám nálady (depresie), svalovej únavy a chudnutiu. Vzťahy medzi uvedenými problémami sú komplexné, preto zlepšenie týchto vzájomných súvislostí môže prerušiť „bludný kruh“ a pozitívne ovplyvniť ťažkosti vyplývajúce z CHOCHP.

Programy pľúcnej rehabilitácie zahŕňujú vyšetrenie pacienta, tréning záťaže, edukáciu a psychosociálnu podporu. Pľúcna rehabilitácia bola podrobne zhodnotená vo veľkom počte klinických štúdií.<sup>39, 40, 41</sup> Jej prínos u pacientov s CHOCHP ukazuje uvedená tabuľka:

#### Účinky pľúcnej rehabilitácie u pacientov s CHOCHP

zvyšuje záťažovú kapacitu (úroveň dôkazu A)
zmenšuje vnímanie intenzity dýchavice (úroveň dôkazu A)
zvyšuje kvalitu života (úroveň dôkazu A)
znižuje počet hospitalizácií a ošetrovacích dní (úroveň dôkazu A)
zmenšuje anxiózu a depresie spojené s CHOCHP (úroveň dôkazu A)
tréning sily a vytrvalosti končatín zlepšuje funkciu ruky (úroveň dôkazu B)
účinky pretrvávajú dostatočne dlho po ukončení tréningu (úroveň dôkazu B)

predlžuje dobu prežívania (úroveň dôkazu B)
tréning respiračných svalov je prospešný, zvlášť ak je kombinovaný so základným cvičením (úroveň dôkazu C)
psychosociálna intervencia je užitočná (úroveň dôkazu C)

Pľúcna rehabilitácia by mala byť poskytnutá pacientom so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ale môže byť aplikovaná pacientom s akýmkoľvek respiračným ochorením charakterizovaným dýchavicou. Je jednou z najefektívnejších metód liečby pri CHOCHP.<sup>37,38,39</sup> Bolo dokázané, že zmierňuje príznaky postihnutia a hendikep, redukuje potrebu hospitalizácie a zlepšuje pľúcne funkcie:

- posilnením funkčnosti svalov, kardiovaskulárnej kondície a vytrvalosti<sup>38, 42</sup>
- podporou emočných funkcií pacienta, jeho sebadôvery a schopnosti prekonávať prekážky a zlepšením spolupráce pri medikamentóznej liečbe<sup>43</sup>
- zlepšením nálady vďaka lepšej kontrole strachu a paniky, potláčaním depresie a zmenšením sociálnej izolácie.<sup>38</sup>

Minimálna dĺžka účinného rehabilitačného programu je 6 týždňov, ale sú dôkazy o závislosti efektu od dávky záťaže, kde dlhšie programy poskytujú z hľadiska tolerancie záťaže väčšie a dlhodobejšie výsledky (úroveň dôkazu A).<sup>38,44</sup> Najefektívnejší je komplexný program zahrnujúci záťažový tréning, edukáciu a psychosociálnu podporu.

## 8.3 Fyzioterapia hrudníka (techniky čistenia dýchacích ciest)

Cieľom techník čistenia dýchacích ciest u pacientov s CHOCHP je napomôcť odhlieňovať a zlepšiť ventiláciu pľúc, a tak zmierniť príznaky ochorenia. Röntgenové vyšetrenie hrudníka a auskultácia pomáhajú určiť oblasti so zníženou ventiláciou a s najväčším zahlienením pľúc. Existujú početné techniky ako konvenčná fyzioterapia hrudníka (definovaná ako kombinácia drenáže pomocou gravitácie, perkusie, vibrácií a asistovaného kašľa), technika aktívneho cyklu dýchania, technika pozitívnym expiračným tlakom a oscilačnými pomôckami (Flutter<sup>®</sup>, Acapella<sup>®</sup>). Voľba techniky závisí od klinického stavu pacienta (rozsah obštrukcie, závažnosť dýchavice), objemu spúta, efektu rôznych techník na pľúcne objemy, od expiračného prietoku a dynamickej kompresie dýchacích ciest a od akceptovania techník zo strany pacienta, najmä ak je potrebná dlhodobá liečba.<sup>45</sup> Nedá sa vyhodnotiť jedna technika ako najlepšia pre všetkých pacientov. Prehodnotiť zvolenú techniku je nevyhnutné počas akútnej exacerbácie CHOCHP, keď dochádza k zvýšenému objemu spúta a zvýšeniu práce potrebnej na dýchanie.

## 8.4 Liečba kyslíkom

Kyslíková liečba je jedným zo základných nefarmakologických spôsobov liečby chorých s CHOCHP. Bolo preukázané, že dlhodobé podávanie kyslíka (> 15 hodín denne) pacientom s chronickou respiračnou insuficienciou zlepšuje prežívanie (úroveň dôkazu A).<sup>46, 47</sup> Kyslíková liečba môže mať vplyv na hemodynamiku, hematologické parametre, fyzickú výkonnosť, mechaniku pľúc a na psychický stav pacienta.<sup>47, 48</sup> Dlhodobá kontinuálna oxygenoterapia sa vo všeobecnosti indikuje v III. štádiu ochorenia u pacientov, ktorí majú

- $\text{PaO}_2 =$  alebo  $< 7,3$  kPa (55 mm Hg) alebo  $\text{SaO}_2$  (88 % s hyperkapniou alebo bez nej) pri dýchaní atmosférického kyslíka v bdelom stave.<sup>47, 49, 50</sup> Ak je oxygenoterapia predpísaná v stave, keď pacient nie je stabilizovaný, napr. počas exacerbácie, jej potrebu treba prehodnotiť po 4 – 8 týždňoch od jej začatia.

Cieľom kyslíkovej liečby je zvýšiť hodnotu  $\text{PaO}_2$  u pacientov v pokoji na 8 kPa (60 mm Hg) pri tlaku vzduchu, ktorý je na úrovni mora, alebo zvýšiť  $\text{SaO}_2$  najmenej na 90 %. Dosiagnutie takýchto parametrov zachováva funkciu vitálnych orgánov zabezpečením dostatočnej dodávky kyslíka. Niekoľko kontrolovaných prospektívnych štúdií preukázalo, že primárnym hemodynamickým účinkom kyslíkovej liečby je prevencia progresie pľúcnej hypertenzie.<sup>48, 49</sup> Dlhodobá liečba kyslíkom zvyšuje bdelosť a motoriku, ale údaje o kvalite života a emocionálnom stave sú menej presvedčivé. Ak má pacient polycytémiu (hladina Hb  $\geq 170$  g/l), klinický alebo EKG dôkaz pľúcnej hypertenzie a epizódy zlyhávania pravého srdca (ide o systémové prejavy chronickej hypoxémie), je potrebná kontinuálna oxygenoterapia aj v prípade stabilných hodnôt  $\text{PaO}_2$  medzi 7,3 – 7,9 kPa a  $\text{SO}_2 < 90$  %.<sup>49, 50, 51</sup> Kontinuálna oxygenoterapia je najúčinnějšía u pacientov so zvýšeným arteriálnym  $\text{PaCO}_2 > 45$  mm Hg alebo 6 kPa.<sup>52</sup> DDOT predpisuje určený lekár špecialista, zvyčajne pneumológ, po splnení špecifických kritérií, vrátane abstinencie fajčenia. Pri jej predpisovaní je vždy potrebné uviesť zdroj kyslíka (plyn alebo tekutina), formu dodávania kyslíka, jeho prietok v pokoji, počas fyzickej záťaže a počas spánku.

Kyslík sa obvykle podáva pomocou tvárovej masky, ktorá zaisťuje presné odmeranie kyslíka, čo je zvlášť potrebné u chorých náchylných na retenciu  $\text{CO}_2$ . Tvárové masky však obmedzujú chorého pri jedení a rozprávaní, preto sa dáva prednosť kyslíkovým okuliarom.

**Intermitentná oxygenoterapia.** Dostupné dôkazy nedovoľujú vysloviť jednoznačné závery ohľadom efektivity dlhodobej intermitentnej oxygenoterapie u pacientov s CHOCHP. Jej používanie je však vhodné zvážiť u chorých, ktorí majú ponámahovú hypoxémiu.<sup>53</sup> V Cochranovom prehľade 31 štúdií sa ukázalo, že ambulantné podávanie kyslíka je v jednotlivých prípadoch účinné, ak sa porovnáva záťažový test počas inhalácie kyslíka so záťažou pri dýchaní vzduchu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. Výhody sa zistili z hľadiska vytrvalosti záťaže, dýchavice a saturácie kyslíka.<sup>54</sup>

**Nočná oxygenoterapia.** Chorí s hypoxémiou počas spánku môžu potrebovať nočnú oxygenoterapiu. Je potrebné ju zvážiť u pacientov, ktorých arteriálne saturácie kyslíka počas bdelosti sú vyhovujúce, ale ktorí trpia dennou ospalosťou, polycytémiou alebo zlyhávaním pravého srdca. Kyslík je indikovaný u pacientov, ktorých nočná saturácia arteriálnej krvi opakovane klesá pod 88 %. Je potrebné vylúčiť spánkové apnoe.<sup>50</sup>

V súčasnosti chýbajú presvedčivé dôkazy o tom, že by mechanická podpora ventilácie mala význam pri rutinej liečbe pacientov so stabilnou CHOCHP.

**Neinvazívna ventilácia pomocou prístrojov používajúcich negatívny i pozitívny tlak** sa používa najmä u pacientov s akútnou exacerbáciou CHOCHP. Kombinácia neinvazívnej intermitentnej pozitívnej tlakovej ventilácie (NIPPV) s dlhodobou kyslíkovou liečbou môže znížiť retenciu  $\text{CO}_2$  a zmierniť dýchavicu u niektorých chorých.<sup>60</sup> V súčasnosti sa dlhodo-

bá NIPPV neodporúča na rutinnú liečbu chorých s chronickým respiračným zlyhávaním pri CHOCHP, okrem vybranej podskupiny osôb, u ktorých sa objavuje významná hyperkapnia počas dňa.<sup>56</sup>

**Použitie kyslíka pri ceste lietadlom.** Hoci cestovanie lietadlom pacientov s CHOCHP, ktorí sú na DDOT, je bezpečné, mali by byť poučení, aby počas letu zvýšili prietok o 1 – 2 l/min. Štúdie preukázali, že u chorých so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP s hypoxémiou, sa podávaním kyslíka kyslíkovými okuliarmi s prietokom 3 l/min alebo 31 % Venturiho tvárovou maskou dokážu udržať hodnoty PaO<sub>2</sub> aspoň na 6,7 kPa (50 mm Hg).<sup>57, 58</sup> Chorí s hodnotami PaO<sub>2</sub> > 9,3 kPa (70 mm Hg) zistenými v nulovej nadmorskej výške môžu cestovať lietadlom aj bez podávania kyslíka. Je však potrebné uviesť, že ani hodnoty PaO<sub>2</sub> > 9,3 kPa (70 mm Hg) nevyklučujú vznik ťažkej hypoxémie počas letu (úroveň dôkazu C).<sup>58</sup>

## 8.5 Výživa (nutričná podpora)

Stav výživy je dôležitým faktorom určujúcim príznaky, funkčný stav a prognózu CHOCHP. U pacientov s CHOCHP sa so zvýšenou morbiditou spája ako nadmerná, tak aj nízka telesná hmotnosť. Nadmerná hmotnosť zvyšuje prácu na dýchanie a predisponuje pacienta na syndróm spánkového apnoe, je prítomná centrálna hypoventilácia aj obštrukcia horných dýchacích ciest. Progresívna strata hmotnosti či index telesnej hmotnosti (body mass index) BMI < 20 sú dôležité prognostické faktory horšieho prežívania (úroveň dôkazu A).<sup>59, 60</sup> Takýto stav môže vyústiť až do stavu relatívneho katabolizmu (v súvislosti s vysokými energetickými požiadavkami zvýšenej práce na dýchanie), ktorý je spojený s poruchou nutričného príjmu spôsobeného dýchavicou počas prijímania jedla. Následkom toho vzniká kombinovaná proteínovo-energetická malnutrícia.<sup>60</sup> Malnutrícia zhoršuje funkciu auxiliárneho svalstva, sťažuje vykašliavanie, znižuje imunitné funkcie a zvyšuje frekvenciu infekčných príhod, a teda aj hospitalizácie. Pacienti s CHOCHP by nemali jesť objemné jedlá, pretože môže dôjsť k zhoršeniu dýchavice. Viaceré malé výživné prípravky (vysoký energetický príjem, vysoký obsah proteínov) sa tolerujú lepšie. Užitočné je odporúčanie k dietológovi na individuálne poradenstvo. Anabolické steroidy u pacientov s CHOCHP, ktorí chudnú, zvyšujú telesnú hmotnosť a objem, ale majú len malý, prípadne nemajú žiaden vplyv na toleranciu záťaže.<sup>61</sup> Roku 2009 ESPEN (Európska spoločnosť pre parenterálnu a enterálnu výživu) sumarizovala problematiku malnutrície u pacientov s CHOCHP a vydala smernice pre enterálnu výživu, kde sa uvádza, že až 40 % pacientov s CHOCHP je podvýživných a potrebuje nutričnú podporu.<sup>62</sup> Na Slovensku máme v súčasnosti registrované dva prípravky pre enterálnu výživu podvýživných pacientov trpiacich na chronické respiračné ochorenie, teda najmä CHOCHP. V jednom prípravku je energetický neproteínový obsah na báze cukrov, v druhom na báze tukov. Pri metabolizme cukrov je vyššia tvorba CO<sub>2</sub>, čo pri respiračnej insuficiencii prehlbuje hyperkapniu a respiračnú acidózu. Z tohto dôvodu prípravky na báze cukrov sú vhodné ako zdroj rýchlo využiteľnej energie pri malnutrícii pri CHOCHP bez hyperkapnie.

## 8.6 Chirurgická liečba

U niektorých vybraných pacientov je možné na úľavu príznakov zväziť chirurgický prístup (úroveň dôkazu C).<sup>63, 64, 65</sup> Chirurgické prístupy neposkytujú pacientom s CHOCHP výhodu z hľadiska prežívania.<sup>66, 67, 68</sup> Indikácie chirurgických zákrokov si vyžadujú spoločné zhodnotenie skúseným pneumológom a chirurgickým tímom.



### 8.6.1 Bulektómia

Bulektómia je chirurgický postup pri liečbe bulózneho emfyzému. Odstránením veľkej buly (väčšej ako 5 cm), ktorá sa nepodieľa na výmene plynov, sa odstraňuje dekompresia priľahlého pľúcneho parenchýmu. Bulektómia sa môže vykonať torakoskopicky. U vhodne vybraných pacientov liečba vedie k zmierneniu dýchavice a zlepšeniu pľúcnych funkcií (dôkaz úrovne C). Dôležité na posúdenie úspechu liečby je predoperačné stanovenie perfúzie komprimovaných pľúc.<sup>63,64</sup> Je samozrejmé, že v predoperačnom období je potrebné vykonať CT hrudníka a kompletne vyšetrenie funkcie pľúc. Pľúcna hypertenzia, hyperkapnia a ťažký emfyzém nie sú absolútnou kontraindikáciou bulektómie.<sup>66</sup>

### 8.6.2 Objem redukujúca operácia

#### (Lung Volume Reduction Surgery – LVRS)

Objem redukujúca operácia pľúc znamená resekciu najťažšie postihnutých oblastí emfyzematózných nebulózných pľúc.<sup>67,68</sup> Tento zákrok pomôže zlepšiť elastické napätie pľúc a činnosť bránice. Pľúcna rehabilitácia má v príprave pacientov na operačné zákroky, ako je LVRS, dôležitú úlohu. Bola realizovaná veľká randomizovaná multicentrická štúdia National Emphysema Treatment Trial s účasťou 1 218 pacientov s ťažkým emfyzémom. Pacienti po rehabilitácii boli randomizovaní na LVRS, alebo na pokračovanie v medikamentóznej liečbe. V štúdiu sa preukázalo, že u pacientov po 4 rokoch, ktorým sa vykonala LVRS, bola vyššia miera prežívania, mali výraznejšie zlepšenie maximálnej záťažovej kapacity a kvality života ako v konzervatívne liečenej skupine.<sup>66</sup> Vysoko rizikovní pacienti s difúznym emfyzémom sú však nevhodní kandidáti na chirurgický výkon pre zvýšenú mortalitu a nedostatočný funkčný profit.<sup>67</sup> Napriek povzbudivým výsledkom objem redukujúca operácia pľúc predstavuje experimentálny paliatívny chirurgický výkon.<sup>68</sup>

### 8.6.3 Transplantácia pľúc

Transplantácia pľúc je indikovaná pre vybraných pacientov s chronickým pľúcnym ochorením v terminálnom štádiu, u ktorých zlyhala maximálna medikamentózna liečba. U vhodne vybraných chorých s veľmi pokročilou CHOCHP zlepši kvalitu života a funkčnú kapacitu (dôkaz úrovne C).<sup>69, 70, 71</sup> Medzinárodná spoločnosť pre transplantáciu srdca a pľúc definuje kontraindikácie pre transplantáciu pľúc.<sup>72</sup> Absolútnymi kontraindikáciami sú vek nad 65 rokov, výrazná limitácia funkčného stavu a ďalšie zdravotné komplikácie, ktoré vyústili v čase indikácie do konečného štádia orgánového poškodenia. Smernice podľa medzinárodného konsenzu odporúčajú zvážiť transplantáciu pľúc v prípade CHOCHP u pacientov s indexom BODE 7 – 10 alebo aspoň jedným z nasledujúcich kritérií:<sup>72</sup>

- anamnéza hospitalizácií pre exacerbácie spojená s akútnou hyperkapniou
- pľúcna hypertenzia alebo cor pulmonale alebo oba stavy napriek oxygenoterapii
- $FEV_1 < 20 \%$ , alebo  $DL_{CO} < 20 \%$ , alebo homogénny emfyzém.

Bežné komplikácie pozorované u chorých s CHOCHP po transplantácii pľúc, okrem operačnej mortality, sú akútna reekcia a obliterujúca bronchiolitída, cytomegalovírusové infekcie, ako aj ďalšie oportúnne mykotické či bakteriálne infekcie.<sup>69, 72</sup> Ďalším obmedzením pľúcnych transplantácií je nedostatok orgánov od darcov a v neposlednom rade aj cena transplantácií, vrátane postoperačnej imunosupresívnej liečby.

## 8.7 Paliatívna starostlivosť

Napriek správnej liečbe CHOCHP ide o ochorenie s progredujúcim priebehom a morbiditou v určitom čase. Ako stúpa závažnosť ochorenia, klesá kvalita života, častejšie sa pridružujú komplikácie a komorbidity vyžadujúce ďalšiu liečbu a narastá závislosť pacienta od ošetrojúcej osoby. Svetová zdravotnícka organizácia definuje paliatívnu starostlivosť ako prístup, ktorý zlepšuje kvalitu života pacientov a ich rodín, čo čelia problémom so život ohrozujúcim ochorením. Ide o prevenciu a úľavu trpiacim pomocou skorej identifikácie a dokonalého zhodnotenia klinického stavu, prognózy, liečby bolesti a ďalších fyzických a psychosociálnych problémov. Cieľom paliácie je eliminácia a zmiernenie príznakov ireverzibilného ochorenia.<sup>73</sup> Služby paliatívnej starostlivosti si vyžadujú multidisciplinárny prístup, ktorý je zameraný na kontrolu príznakov a podporu v rámci nemocnice alebo hospicu.

Ivan Majer

## 9. Komorbidity a systémové prejavy u pacientov s CHOCHP

Chronická obštrukčná choroba pľúc postihuje predovšetkým pľúca, ale vyvoláva aj významné systémové prejavy a vznik ďalších komorbidít.<sup>3</sup> Neexistuje univerzálne akceptovaná definícia komorbidít. Tradične za komorbiditu sa považuje ochorenie koexistujúce spoločne s primárnym ochorením. V prípade CHOCHP je to jedno alebo viacero ochorení:<sup>74</sup>

1. prítomných súčasne s CHOCHP bez ohľadu na to, či súvisia s CHOCHP
2. ochorenie, ktoré nie je súčasťou spektra ochorení súvisiacich s CHOCHP.

Existujú dve hlavné teórie, ktoré sa snažia vysvetliť spojitosť CHOCHP s ďalšími chronickými ochoreniami. Podľa jednej v centre pozornosti je zápal v pľúcach, ktorý sa rozšíri v dôsledku zápalových a reparačných procesov do celého organizmu. Druhá teória dáva do popredia systémový zápal a CHOCHP je iba jedným z orgánových prejavov.<sup>74, 75, 76</sup> U pacientov v pokročilom štádiu CHOCHP je možné zaznamenať systémové prejavy zápalu, prejavujúce sa najmä zvýšenou hladinou prozápalových cytokínov, proteínov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín – CRP), fibrinogénu, aktiváciou cirkulujúcich buniek, najmä neutrofilových leukocytov. Hladina týchto mediátorov bola v štúdiách v porovnaní s kontrolnou skupinou zvýšená aj u pacientov s CHOCHP v stabilizovanom stave.<sup>74</sup> Z praktického hľadiska medzi najdôležitejšie komorbidity patria kardiovaskulárne ochorenia a rakovina pľúc.

### Komorbidity a systémové prejavy pri CHOCHP

kachexia, malnutícia
úbytok kostrového svalstva
pľúcna hypertenzia
ischemická choroba srdca
chronické srdcové zlyhávanie
osteoporóza
rakovina pľúc
diabetes mellitus
metabolický syndróm
obštrukčné spánkové apnoe
normocytová anémia
depresie

## 9.1 Kardiovaskulárne ochorenia

Srdce a pľúca sú veľmi úzko anatomicky i funkčne prepojené, preto je pochopiteľné, že porucha jedného orgánu vyvoláva zmenu funkcie druhého orgánu. V rámci CHOCHP je najlepšie prebádaná pľúcna hypertenzia so vznikom chronického pľúcneho srdca – cor pulmonale chronicum.

## 9.2 Pľúcna hypertenzia

Na pľúcnej hypertenzii u pacientov s CHOCHP sa podieľa predovšetkým vazokonstrikcia pľúcnych arteriol ako reakcia na lokálnu hypoxiu, ktorá je zvyčajne dôsledkom poškodenej ventilácie a vplyvu vazokonstrikčných peptidov produkovaných zápalovými bunkami.<sup>77</sup> Okrem hypoxémie sa na pľúcnej hypertenzii môže podieľať aj dysfunkcia endotelu ciev a systémový zápal.<sup>75</sup> V počiatočných štádiách ochorenia je vazokonstrikcia reverzibilná, ale pri vzniku vaskulárnej remodelácie sa stáva ireverzibilnou, čo vedie k preťaženiu pravej komory srdca a jej zlyhaniu.<sup>48, 77</sup> Pri pľúcnom emfyzéme dochádza aj k deštrukcii kapilár v stenách alveol. Hypertrofiu pravej komory zisťujeme približne u 40 % pacientov s FEV<sub>1</sub> pod 1 liter. Vývoj pľúcnej hypertenzie a periférnych edémov je zlým prognostickým faktorom u pacientov s CHOCHP. Ak sa pľúcna hypertenzia nelieči, päťročné prežívanie predstavuje približne 30 %.<sup>76</sup> Na RTG snímke hrudníka zisťujeme rozšírenie hlavného kmeňa a vetiev a. pulmonalis vpravo (> 15 mm). Pravotyp krivky na EKG a P pulmonale bývajú ťažko rozpoznateľné pre nízku voltáž, čo je dôsledok hyperinflácie. Často býva prítomná predsieňová tachykardia a predsieňová fibrilácia. Echokardiografia je najlepšou neinvazívnou metódou hodnotenia pľúcnej hypertenzie, ale kvalita zobrazenia býva pre hyperinfláciu znížená. Jednoznačnejšie objasniť pľúcnu hypertenziu je možné transezofagálnou echokardiografiou. V terapii treba postupovať liečením základného ochorenia, vrátane dlhodobej oxygenoterapie (> 15 h/deň). DDOT pravdepodobne cestou zníženia pľúcnej hypertenzie predlžuje prežívanie pacientov s CHOCHP.<sup>46,47</sup> Diuretiká pomáhajú znížiť plniaci tlak v pravej komore a zmierniť edémy, ale je potrebné sa vyhnúť prílišnému odvodneniu. Digoxín nie je v liečbe cor pulmonale indikovaný, pri hypoxii môže zvýšiť riziko arytmií. Vazodilatancia nezabezpečia u pacientov s CHOCHP dlhodobý pokles pľúcnej hypertenzie.<sup>78</sup> Je však možné ich opatrne nasadiť u chorých s ťažkou, perzistentnou pľúcnou hypertenziou, ktorá neodpovedá na oxygenoterapiu.

## 9.3 ICHS a ateroskleróza

ICHS a CHOCHP majú spoločné rizikové faktory (fajčenie) a pomerne často sa spolu vyskytujú. Niektoré práce sa túto asociáciu snažia vysvetliť spoločným mechanizmom vzniku CHOCHP a aterosklerózy v rámci systémového zápalu.<sup>75</sup> Je dokázané, že zhoršenie pľúcnych funkcií predstavuje rizikový faktor ochorenia srdca. Na druhej strane mortalita pacientov s CHOCHP, s postihnutím srdca, je zvýšená aj po zohľadnení fajčenia ako rizikového faktora.<sup>79</sup>

## 9.4 Osteoporóza

Pacienti s CHOCHP majú zvýšené riziko fraktúr, či už z dôvodu samotného ochorenia, alebo užívania vysokých dávok glukokortikoidov a koexistencie rizikových faktorov, ako sú hypogonadizmus (indukovaný samotnou glukokortikoidovou liečbou u mužov i žien), imobilizácia, redukcia svalovej hmoty. Títo chorí môžu mať zníženú kostnú minerálnu densitu (BMD) zapríčinenú

znížením novotvorby kostí a pravdepodobne aj zvýšenej kostnej rezorpcie. Tá je primárne spôsobená samotným ochorením. O negatívnom vplyve inhalačných glukokortikoidov v konvenčných dávkach (< 2 200 µg/deň) na riziko fraktúr existuje málo dôkazov. Aj samotná CHOCHP predstavuje zvýšené riziko vzniku osteoporózy, čo môže byť tiež spojené so systémovým zápalom.<sup>74,75</sup> Stratégia manažmentu u pacientov s CHOCHP dostávajúcich dlhodobú kortikoterapiu by mala zahŕňať diagnostiku rizika fraktúry, vrátane denzitometrického vyšetrenia, zhodnotenie stavu vitamínu D. U pacientov s nízkou BMD a u pacientov užívajúcich viac ako 10 – 15 mg prednizónu denne je potrebné zvážiť liečbu osteoporózy suplementáciou kalcia. Hoci sa nepotvrdilo, že substitúcia kalcia pri osteoporóze redukuje riziko fraktúry, spomalenie straty kostnej hmoty je možné a užívanie kalciových preparátov je vhodné.

## 9.5 Dysfunkcia kostrového svalstva a malnutrícia

Porucha kostrových svalov, malnutrícia a úbytok tzv. netukovej hmoty (fat-free mass – FFM) patria k najvýznamnejším systémovým prejavom CHOCHP. Mechanizmus rozvoja svalovej dysfunkcie u pacientov s CHOCHP nie je celkom objasnený, ale významnou mierou sa na nich podieľa znížená mobilita a systémový zápal.<sup>75</sup> Svalová atrofia a s tým spojená dysfunkcia prispieva k zníženej záťažovej kapacite a ovplyvňuje výskyt exacerbácií. Stav výživy najčastejšie hodnotíme pomocou indexu BMI, ktorý je pomerom medzi hmotnosťou a druhou mocninou výšky pacienta. O podvýžive hovoríme, ak BMI je < 19. Na malnutriciu sa môžu podieľať aj iné faktory, napr. zvýraznenie pocitu dýchavice pri jedle, z čoho majú pacienti „strach z jedla“, zvýšený objem žalúdka znižuje exkurzie bránice, dochádza k poruche mechaniky dýchania. Súčasťou komplexného manažmentu pacientov s CHOCHP musí byť aj snaha nutričnej podpory zabrániť úbytku telesnej hmotnosti. Ukazuje sa, že nutričná podpora má lepší vplyv na zmenu telesnej hmotnosti ako zmena stravovacích návykov.<sup>62</sup> Na trhu sú už aj nutričné prípravky určené priamo pre pacientov s CHOCHP.

## 9.6 Spánkové poruchy dýchania (obštrukčné spánkové apnoe)

CHOCHP má nežiaduce účinky na kvalitu spánku, dochádza k oneskorenému nástupu spánku ako aj k častému prebúdzaniu, čo môže byť spôsobené hypoxiou, hyperkapniou, nočným kašľom a farmakologickými účinkami metylxantínov a β-adrenergických látok. Bolo dokázané, že intranazálne podávanie kyslíka zlepšuje architektúru spánku, ako aj saturáciu kyslíka počas spánku.<sup>80</sup>

Indikácie na kompletnú diagnostickú polysomnografiu u pacientov s CHOCHP sú: pretrvávajúce chrápanie, dosvedčené apnoické pauzy, epizódy dusenia a excesívna denná spavosť. Kombinácia CHOCHP a obštrukčného spánkového apnoe (OSA) je známa ako syndróm prekrývania – overlap syndrome. Prevalencia CHOCHP u náhodne vybraných pacientov s OSA je približne 10 %, pričom asi 20 % pacientov s CHOCHP má OSA.<sup>81</sup> Pacienti s CHOCHP, ktorí trpia aj OSA, majú väčšiu prevalenciu pľúcnej hypertenzie a pravostranného srdcového zlyhania než pacienti bez OSA.<sup>81</sup> Podávanie kyslíka môže znížiť stupeň desaturácie, ale môže zvýšiť frekvenciu a závažnosť hypoventilácie a viesť k retencii oxidu uhličitého CO<sub>2</sub>. Ako u iných pacientov s OSA, aj u pacientov s CHOCHP je užitočné zníženie telesnej hmotnosti, vylúčenie alkoholu a zlepšenie priechodnosti nosa. Liečba CPAP-om (prístroj s kontinuálnym pozitívnym tlakom) je najlepšou metódou zachovania priechodnosti horných dýchacích ciest a môže odstrániť potrebu nočnej oxygenácie. Ak nie je nosový CPAP účinný, je potrebné zvážiť nočnú liečbu BiPAP-om.

## 9.7 Rakovina pľúc

Rakovina pľúc u pacientov s CHOCHP sa vyskytuje 3 – 4-krát častejšie ako u fajčiarov bez CHOCHP.<sup>74</sup> Prevažujú nádory skvamocelulárneho typu. Mnohí autori sa zaoberali zhodnotením príčin úmrtí u pacientov s ťažkou CHOCHP. Pľúcna rakovina hrala dôležitú príčinu. Napr. v skupine 5 887 pacientov s CHOCHP pri 5-ročnom sledovaní zistili 149 úmrtí, pričom v 38 % prevažovala príčina úmrtia rakovina pľúc; podobne ako pri 14,5-ročnom sledovaní, kde bola príčinou 731 úmrtí (33 %).<sup>79</sup>

## 9.8 Normocytová anémia

Posledné štúdie ukazujú, že normocytová anémia je prítomná asi u 15 – 30 % pacientov s CHOCHP. Väčšinou ide o normocytovú normochrómnu anémiu. Je vyvolaná pravdepodobne systémovým zápalom, v dôsledku ktorého dochádza k rezistencii na erytropoetín.<sup>75</sup>

## 9.9 Diabetes mellitus

Riziko vzniku diabetu pri CHOCHP je 1,5-vyššie ako v bežnej populácii. Platí to aj pre pacientov v ľahšom štádiu ochorenia, ktorí nikdy neužívali systémové ani inhalačné kortikoidy. Je to v kontraste s pacientmi s bronchiálnou astmou, ktorí nemajú vyššie riziko vzniku diabetu, čo pravdepodobne súvisí s rozdielnym typom zápalu.<sup>75</sup>

## 9.10 Depresie

Pacienti s CHOCP, najmä v pokročilých štádiách, často trpia depresiami rôzneho rozsahu. Ide najčastejšie o „reaktívnu“ depresiu na zhoršený zdravotný stav, zvýšenú imobilitu a odkázanie na pomoc iných, teda na celkovú zhoršenú kvalitu života. Vo vývoji depresie dôležitú úlohu má celkový psychosociálny stav pacienta. Výskyt závažných depresí sa popisuje od 19 – 42 %.<sup>75, 76</sup>

Peter Krištúfek

# 10. Prevencia, vakcinácia a rizikové faktory pri CHOCHP

## 10.1. Primárna prevencia

CHOCHP v praxi nie je možná. Na rozhraní medzi primárnou a sekundárnou prevenciou je striktný zákaz fajčenia u žien v priebehu celej gravidity. Dedičnosť pri CHOCHP je multifaktoriálna a s výnimkou deficitu  $\alpha_1$ -antitrypsínu sú naše znalosti pri mapovaní genómu v tomto smere nedostatočné.

## 10.2. Sekundárna prevencia

CHOCHP predstavuje elimináciu všetkých rizikových faktorov prostredia podľa poradia významnosti:

1. tabakový dym
2. profesionálna expozícia (prašné prostredie a chemikálie)
3. znečistenie vzduchu vo vonkajšom prostredí a v miestnostiach
4. infekcie a socioekonomické postavenie podmieňujúce zdravý vývoj a život
5. endogénne faktory (genetické vlohy, hyperreaktivita dýchacích ciest, rast pľúc)
6. ostatné aspekty, súvisiace s vekom, pohlavím, povoláním, komorbiditami a i.

### 10.2.1 Eliminácia tabakového dymu

z prostredia je najpodstatnejším preventívnym opatrením u nefajčiarov a u fajčiarov je najdôležitejšou súčasťou ich liečby. Približne u polovice všetkých fajčiarov dochádza k postihnutiu dýchacích ciest a k zhoršeniu ich priechodnosti (k obštrukcii). U 15 – 20 % pacientov sa vyvinie klinicky významné obmedzenie tolerancie námahy. Fajčiari sú ohrození aj rizikom vzniku rakoviny pľúc a kardiovaskulárnych chorôb, ako sú ischemická choroba srdca a ochorenie periférnych ciev. Zanechanie fajčenia je jediným kauzálnym opatrením, ktoré štatisticky a klinicky významne znižuje pokles pľúcnych funkcií, znižuje počet exacerbácií a zlepšuje celkový klinický stav chorých s CHOCHP.

Najzdravšie je nezačať nikdy aktívne fajčiť. V súčasnosti sa však v bežnej populácii posúva začiatok fajčenia do stále mladšieho veku a pribúda fajčenie žien. Najnebezpečnejším obdobím je obdobie dospievania s rýchlo vznikajúcou závislosťou od nikotínu, ktorú podporuje reklama, filmy, kopírovanie idolov a tzv. stádové správanie.

V prípade aktívnych fajčiarov ide o ukončenie fajčenia u pacienta s CHOCHP a u tzv. pasívnych fajčiarov je nutné odstrániť fajčenie z prostredia všetkými zákonnými opatreniami. Fajčiar núti nefajčiarov v uzatvorených miestnostiach, aby všetky riziká spojené s fajčením nedobrovoľne podstupovali s ním. Osemhodinový pobyt v prostredí s tabakovým dymom sa svojimi dôsledkami rovná aktívnemu vyfajčeniu 20 cigariet. Z hľadiska expozície je najhoršie fajčenie v uzatvorených priestoroch, kde sú deti, alebo v aute. Ani ich intenzívne vetranie nie je dostačujúce na odstránenie spodín fajčenia.

Fajčenie je psycho-sociálna a fyzická (drogová) závislosť. K úspešnej stratégii kontroly tabaku patrí zdravotnícka výchova cez médiá a školy, aktívne zapojenie verejnosti, programy rozširovania informácií o škodlivosti nikotinizmu a o zlepšení stavu pri nefajčení. Vzhľadom na to je potrebné implementovať a zabezpečiť reálnu dostupnosť programov na prevenciu a ukončenie fajčenia prostredníctvom centier pre odvykanie fajčenia v rámci Ústavov verejného zdravotníctva, ale aj v nemocniciach, v odborných ambulanciách a v odborných liečebných ústavoch.<sup>82</sup> Mimoriadne dôležitým faktorom je pozitívny príklad nefajčiacich zdravotníckych pracovníkov. Intervencie na ukončenie fajčenia sú efektívne u oboch pohlaví, boli testované u všetkých rás a etník, aj u tehotných žien. Efektívne je stručné poradenstvo, ktoré by malo byť poskytnuté každému fajčiarovi pri každej kontrole CHOCHP. Úspešnosť zvyšujú individualizované odporúčania na ukončenie fajčenia založené na konkrétnych výsledkoch vyšetrenia pľúcnych funkcií. Najvhodnejšou súčasťou metódou je tzv. stratégia piatich A:

- **Ask** – pýtaj sa na fajčenie a identifikuj fajčiarov
- **Advise** – porad' o rizikách fajčenia, o výhodách jeho ukončenia a diskutuj o možnostiach
- **Assess** – posúď stupeň závislosti od nikotínu a motiváciu alebo pripravenosť prestať fajčiť
- **Assist cessation** – pomôž prestať fajčiť a poskytni rady o farmakologických intervenciách, alebo odporúčenie do skupinového programu proti fajčeniu, ak je dostupný
- **Arrange** – pri kontrolách poskytni opakované rady a podporu

## 10.2.2 Liečba nikotínovej závislosti.

Ukončenie fajčenia nie je jednoduchý proces. Fajčiari sa pohybujú medzi rôznymi stupňami od „nie som dost' pripravený“ (zvažovanie), neistoty (premysľanie), „pripravený“ (príprava), stop fajčenia (akcia) až po možný relaps (návrat k fajčeniu), kým dosiahnu dlhodobý úspech. Najväčšie úsilie je potrebné vyvinúť u tých fajčiarov, ktorí sú pripravení prestať alebo prestávajú. Percentá ukončenia fajčenia sa zvyšujú s množstvom poskytnutej podpory a zásahov, vrátane praktického poradenstva a sociálnej podpory mimo bežnej liečby. Pri odvykaní od fajčenia sa v indikovaných prípadoch uplatňuje ako pomocná liečba aj farmakoterapia. Opatrnosť sa odporúča u ľudí s kontraindikáciami, ľahkých fajčiarov (< 10 cigariet za deň; môžu sa stať závislí od liečby náhradami nikotínom), u gravidných žien a u adolescentov.

### 10.2.2.1. Liečba náhradami nikotínu

(NNT) je najvýhodnejšia u dobre motivovaných vysoko závislých fajčiarov a u fajčiarov, ktorí fajčia viac ako 15 cigariet denne. Je účinná iba u pacientov rozhodnutých, že prestanú fajčiť, a iba v kombinácii s intenzívnou podporou okolia, poradenstvom, zmenou životných



návykov (zanechanie fajčiarskych rituálov a zvyklostí). Voľba typu NNT závisí od preferencií pacienta, jeho potrieb a tolerancie. Jej indikáciou je prevencia abstinenčných príznakov (uvoľňuje približne polovicu dávky nikotínu v porovnaní s fajčením, preto nepodporuje návyk). Podáva sa buď vo forme nikotínovej transdermálnej náplasti, nikotínovej žuvačky, nikotínovej longety alebo inhalátora nikotínu. Relatívnymi kontraindikáciami je ťažká angína pectoris, nedávno prekonaný srdcový infarkt, život ohrozujúce dysrytmie a gravidita.

– **Nikotínová transdermálna náplast.** Odporúčaná účinnosť náplasti závisí od stupňa závislosti od nikotínu a určuje sa podľa počtu a sily vyfajčených cigariet za deň. Použitie vyšších dávok vytvára vyššie hladiny nikotínu a poskytuje väčšiu úľavu príznakov, najmä ranného minima, ale poskytuje len malý nárast účinnosti odvykania. Odporúča sa postupne znižovať dávku nikotínu pri celkovej dĺžke trvania 6 – 8 týždňov. Jediným významným vedľajším účinkom môže byť mierne podráždenie kože, ktoré iba zriedkavo vedie k ukončeniu používania náplasti, a generalizované kožné ochorenie, resp. alergia kože.

– **Nikotínová žuvačka.** Nikotín je rýchlo absorbovaný orálnou sliznicou, preto by sa žuvačka mala požiť iba dva- až trikrát za minútu, aby sa zabránilo excesívnemu slineniu, prehltnutiu nikotínu a vedľajším účinkom zo strany GIT. Hladina nikotínu v krvi pri nikotínovej žuvačke dosahuje len jednu tretinu (2 mg žuvačka) alebo dve tretiny (4 mg žuvačka) hladiny pri fajčení. U fajčiarov s vysokým stupňom závislosti je účinnejšia 4 mg žuvačka v porovnaní s 2 mg, ale rozdiel v účinnosti u fajčiarov so slabou závislosťou nebol zistený. Pacienti by mali dávku znižovať postupne, ale závislosť od žuvačky sa môže vyskytnúť až u 20 % používateľov, preto by väčšina pacientov mala prestať so žuvaním žuvačky do troch mesiacov. Podráždenosť, poruchy spánku a pocit „lahkej hlavy“ patria skôr k abstinenčným príznakom, aftózne vredy pozorované počas odvykania od fajčenia nie sú zapríčinené nikotínovými náhradami. Dočasnými nežiaducimi účinkami spôsobenými nadmerným žuvaním môžu byť aj bolesť v ústach, bolesť čelustného kĺbu a čkanie. Pri zubnej protéze sa odporúča nedohrýzať a iba ľahko žuť prednými zubami. Vo všeobecnosti sa nemá žuvať veľmi intenzívne a rýchlo. Okrem uvedených kardiálnych stavov a gravidity je relatívnou kontraindikáciou aktívny peptický vred, ezofagitída a postihnutie sánky. V zahraničí sú dostupné longety, nazálne spreje, inhalátory a pastilky.

– **Nikotínová longeta** je v 2 mg a 4 mg dávke – longeta sa drží v ústach a posúva sa dookola periodicky, až kým sa nerozpustí. Uvoľní sa z nej o 25 % nikotínu viac než z ekvivalentnej dávky žuvačky. Longety môžu byť výhodnejšie u pacientov so zubnou protézou. Inhalátor nikotínu pozostáva z plastového náustka a kontajnera obsahujúceho 10 mg nikotínu. Vytvára koncentrácie nikotínu, ktoré sú tretinové oproti koncentráciám pri fajčení. Inhalátor je užitočný pre fajčiarov, ktorým chýba „práca rúk pri fajčení“, alebo ktorí majú problémy so žuvačkou. Odporúčaný maximálny interval používania je 16 týždňov.

#### 10.2.2.2. Liečba nenikotínovými farmakami

– **Bupropión.** Jeho pozitívny efekt pri odvykaní od fajčenia spočíva v nahrádzaní účinku nikotínu, čím znižuje abstinenčné príznaky a chuť na cigaretu. Nevýhodou sú občas sa vyskytujúce vedľajšie účinky a viaceré dôležité kontraindikácie (epilepsia, bulímia alebo anamnéza úrazu hlavy). V individuálnych prípadoch sa často vyskytli nespavosť, nauzea a bolesti hlavy. Bupropión sa odporúča ako farmakoterapia prvej línie na ukončenie fajčenia a podáva sa spolu s NNT. Odporúčaná dávka

je 150 mg perorálne raz denne tri dni, potom 150 mg dvakrát denne (minimálne s 8-hodinovým intervalom) počas siedmich až deviatich týždňov v kombinácii s poradenstvom. Liek účinkuje rovnako dobre u fajčiarov s anamnézou depresie aj bez nej. Je účinný tiež u ľudí, ktorí majú relaps v odvykaní, ale sú motivovaní, aby opäť prestali.

– **Vareniklín** ako parciálny antagonist a nikotínového receptora acetylcholínu zmierňuje abstinénčné príznaky a zároveň u abstínujúceho fajčiara pri náhodnom jednorazovom vyfajčení cigarety znižuje riziko relapsu. Doterajšie výsledky preukázali po roku od ukončenia fajčenia približne trojnásobne vyššiu pravdepodobnosť úspešnej abstinencie v porovnaní s ostatnými farmakami. Výskyt vedľajších účinkov je zriedkavý, najčastejšie ide o nevoľnosť (asi u jednej štvrtiny) a nespavosť (asi jedna pätina). Vareniklín nemá žiadne známe klinicky významné interakcie s inými liekmi. Liečba trvá zvyčajne 12 týždňov podľa odporúčanej schémy dávkovania s titráciou dávky: 1. – 3. deň: 0,5 mg denne; 4. – 7. deň: zvýšenie na 0,5 mg dvakrát denne; pokračovať s 1 mg dvakrát denne od 8. dňa až do konca 12-týždňového cyklu. Pri liečbe vareniklínom sa súčasne nepodáva NNT ako pri bupropióne. Bezpečnostný profil nie je vzhľadom na krátky čas používania (od 2006) jednoznačný (boli opísané zníženie pozornosti pri vedení vozidiel alebo prevádzok, depresie, agresívne a nestále správanie až suicidálne myšlienky).

– **Rimonabant** je prvý selektívny antagonist a receptora kanabinoïdov 1. typu, ktorý bol vyrobený a klinicky testovaný, ale zatiaľ nie je v klinickej praxi. Pôvodne bol vyvinutý na liečbu obezity, ale predpokladá sa jeho použitie aj pri ukončení fajčenia. Má potenciál ochrániť pacientov, ktorí úspešne skončia, od priberania, čím uľahčuje abstinenciu.

### 10.2.2.3. Prevencia relapsu fajčenia

Rodina, priatelia a spolupracovníci fajčiara, ktorý chce prestať fajčiť, by mali byť informovaní o jeho odhodlaní a podporovať ho. Percento relapsu sa zvyšuje, ak sú v domácnosti iní fajčiari, a úspech je pravdepodobnejší, ak sa všetci fajčiari rozhodnú skončiť naraz. Bývalí fajčiari, ktorí chodievajú na kontrolné dni a majú všestrannú podporu, sú z dlhodobého hľadiska úspešnejší.

### 10.2.2.4. Hlavné zásady manažmentu tabakovej závislosti:

Bývalý fajčiar si musí nájsť, overiť a osvojiť nový životný nefajčiarsky štýl, preto nefarmakologická a farmakologická liečba by mali prebiehať súčasne a dostatočne dlho. Komplexný manažment by mal obsahovať: vzdelávaciu časť o riziku fajčenia pre posilnenie motivácie (brožúrky, video, internet); liečebnú časť (skupinová a individuálna, nefarmakologická i farmakologická); udržiavaciu časť (prevencia relapsu, sledovanie, pochopenie a pomoc okolia).

Skúsenosti zo štátov, kde boli prijaté radikálne protifajčiarske opatrenia, ukázali, že očakávaný pokles obratu v baroch a nefajčiarskych reštauráciách bol minimálny (v Írsku iba o 2,8 %), zatiaľ čo zdravotný stav pracovníkov v týchto prevádzkach sa štatisticky významne zlepšil. Okrem uzákoneňtia a realizácie protifajčiarskych opatrení, ktoré boli prijaté vo väčšine vyspelých európskych štátov, je žiaduca dôsledná kontrola ich dodržiavania.

## 10.2.3 Profesionálna expozícia.

Najdôležitejšie sú technologické a zákonné preventívne opatrenia z oblasti hygieny práce na každom pracovisku. Samozrejmom súčasťou by mali byť pravidelné vzdelávacie kurzy a kontrola

každého pracovníka, ktorý sa pohybuje v rizikovom prostredí inhalácie toxických plynov, prachov a iných chemikálií (obmedzenie pobytu, stavebné úpravy, vetranie, osobné ochranné pomôcky, respirátory a i.).

#### 10.2.4 Znečistenie vzduchu vo vonkajšom prostredí a v miestnostiach.

Zníženie expozície až jej eliminácia v znečistenom ovzduší sú ťažko uskutočniteľné aj napriek tomu, že v súčasnosti sú už prostredníctvom médií dostupné aktuálne údaje. V čase kumulácie smogu pri teplotných inverziách je žiaduce obmedziť pobyt vonku na minimum predovšetkým v čase od 6. do 10. hod. predpoludním a medzi 16. až 20. hod. odpolednia a nevykonávať ťažšiu prácu, ani nešportovať v postihnutých lokalitách. Pacienti s ťažšími formami CHOCHP by mali zostať doma, pretože smog svojimi fyzikálno-chemickými vlastnosťami vedie k porušeniu slizničnej bariéry dýchacích ciest a uľahčuje vzplanutie respiračných infekcií. Pri kombinácii smogu s chladným a vlhkým či mokrým počasím sa ich výskyt významne zvyšuje. V súčasnosti sa jedným z hlavných znečisťovateľov stáva automobilová doprava. Znečistenie sa týka nielen veľkých miest, ale aj všetkých lokalít s kamiónovou dopravou.

Odstránenie alebo zníženie expozície znečistenému ovzdušiu v interiéri spočíva predovšetkým v obmedzení vlastnej produkcie škodlivín pri kúrení a varení v byte s lepším vetraním v miestnostiach. Významným rizikom sú tiež prašné aerosóly a dráždivé, až toxické výpary z náterových látok, lepidiel, riedidiel, osobnej či bytovej kozmetiky a z čistiacich prostriedkov.

#### 10.2.5 Infekcie a socioekonomické vplyvy

Najzákladnejšou podmienkou boja proti infekciám je posilňovanie obranyschopnosti organizmu so stravou bohatou na vitamíny (ovocie, zelenina), zdravý životný štýl s pravidelným a dostatočným spánkom, s minimom alebo s optimálnou kompenzáciou stresových situácií, s vylúčením toxikománií, s otužovaním a s každoročným očkovaním proti chrípke. U pacientov s CHOCHP sa navyše preferuje racionálna diéta bohatá na nenasýtené mastné kyseliny, na antioxidanty – vitamíny A, C, E, a dostatočný príjem tekutín.

Nízky socioekonomický status vedie v dôsledku nedostatočnej výživy, nevyhovujúceho bývania, nedostatočne vetraných interiérov pri kúrení biomasou a sociálnej deprivácie k ovplyvneniu vývoja organizmu, a tým aj pľúc už od detstva. Zníženie pľúcnej funkcie s častými respiračnými infekciami a s bronchiálnou hyperreaktivitou v detstve sa považujú za rizikový faktor vývoja CHOCHP v dospelosti.

### 10.3. Terciárna prevencia.

K opatreniam terciárnej prevencie patrí redukcia všetkých faktorov vedúcich k exacerbácii, farmakologická prevencia prostredníctvom pravidelnej liečby stabilizovanej CHOCHP (pozri liečbu CHOCHP) a pravidelné očkovanie proti chrípke a pneumokokovým infekciám. K dôležitým preventívnym opatreniam patrí aj posúdenie spôsobilosti pri leteckej doprave pacienta s CHOCHP.

#### 10.3.1 Očkovanie proti chrípke

Každoročné očkovanie proti chrípke redukuje riziko exacerbácií, závažných respiračných komplikácií, hospitalizácie a úmrtia v priemere o 50 %. K vedľajším účinkom patria svrbenie ramena

nasledujúci deň a prípadne aj ľahká horúčka a artralgia trvajúce päť až osem dní, spôsobené imunitnou odpoveďou. Vakcína zvyčajne obsahuje tri kmene (2 A a 1 V), ktoré sa každoročne upravujú podľa epidemiologických údajov. Mala by sa podávať skoro na jeseň všetkým pacientom so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. Očkovanie v zime zvyšuje hladinu protilátok.

### 10.3.2 Očkovanie proti pneumokokom

Očkovanie proti pneumokokom je vysoko účinné v prevencii invazívnej bakteriálnej pneumokovej pneumónie. Polyvalentná vakcína obsahuje 23 virulentných sérotypov, očkovanie sa odporúča každé 4 roky. Podľa smerníc NHMRC by sa malo vykonať: u chorých s CHOCHP vo veku nad 65 rokov, u pacientov s chronickým kardiovaskulárnym alebo pľúcny ochorením a u ťažších fajčiarov.

### 10.3.3 Spôsobilosť pre leteckú dopravu

Pred cestou lietadlom by mali byť pacienti s CHOCHP v klinicky stabilizovanom stave. Rizikovní sú najmä chorí po akútnej exacerbácii. Tí, ktorí majú dlhodobú domácu oxygenoterapiu, potrebujú počas letu zvýšenie prietoku o 1 – 2 litre na minútu. Obzvlášť starostlivo je potrebné zvážiť komorbiditu pacienta, ktorá môže ovplyvniť dodávku kyslíka tkanivám (napríklad kardiálne zlyhávanie, anémia).

Komerčné lietadlá letia vo výškach nad 12 500 metrov, pričom interiér lietadla je tlakovo nastavený na 2 100 – 2 400 metrov. V takýchto podmienkach klesá alveolárny PaO<sub>2</sub> u zdravých jedincov zo 103 mm Hg (13,7 kPa) na 64 mm Hg (8,5 kPa) a saturácia kyslíka klesá z 97 % na 93 %. Všetci pacienti, ktorí majú PaO<sub>2</sub> menej než 70 mm Hg (9,3 kPa) a saturáciu kyslíka 88 % alebo menej pri vyšetrení v pokoji a na úrovni pri hladine mora, by mali dostávať počas letu kyslík. V hraničných alebo sporných prípadoch je užitočný test oxygenácie na spôsobilosť účasti sa leteckej prepravy, ktorý spočíva vo vyšetrení arteriálnych krvných plynov alebo transkutánnej saturácie kyslíka pri dýchaní zmesi 15 % kyslíka a 85 % dusíka, čo napodobňuje podmienky pri lete v 2 800 metroch nad morom. Podľa Americkej hrudníkovej spoločnosti by koncentrácia PaO<sub>2</sub> počas letu mala byť na hodnote viac než 50 mm Hg (6,7 kPa).

Tabuľka č. 10 Stanovenie úrovne dôkazov		
Kategória dôkazov	Zdroje dôkazov	Definícia
A	randomizované kontrolované štúdie, dostatočné množstvo údajov	kategória A vyžaduje dostatočný počet štúdií s dostatočným počtom účastníkov
B	randomizované kontrolované štúdie, obmedzené množstvo údajov	kategória B vyžaduje dôkazy odôvodnené z menšieho množstva štúdií malého rozsahu alebo uskutočnených na populácii, ktorá sa líši od populácie, pre ktorú sú prijímané odporúčania, prípadne ich výsledky sú rozporné
C	nerandomizované štúdie, výskumné štúdie (popisné)	dôkaz založený na výsledkoch nekontrolovaných alebo nerandomizovaných štúdií alebo štúdií popisných
D	súhlasný názor členov pracovnej skupiny	spoločný názor založený na klinických znalostiach, ktoré nezodpovedajú vyššie uvedeným podmienkam

# 11. Literatúra

1. Michael J Abramson, Alan J Crockett, Peter A Frith and Christine F McDonald. COPDX: an update of guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease with a review of recent evidence. MJA 2006; 184 (7): 342-345, [www.mja.com.au/public/issues/184\\_07\\_030406/abr10742\\_fm.html](http://www.mja.com.au/public/issues/184_07_030406/abr10742_fm.html)
2. Národné centrum zdravotníckych informácií: Ambulantná starostlivosť – pneumológia a ftizeológia v SR 2009. NCZI, Bratislava, ročník ZŠ-21/2010, 24 s.
3. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
4. NICE Clinical Guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. National Institute for Health and Clinical Excellence. Issue date: June 2010, p. 6-7.
5. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O: Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never smokers. ERJ 2002, 20(5): 1117-22.
6. Celli BR, MacNee W: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. ERJ 2004, 23(6): 932-46.
7. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007, 176: 532-55.
8. Kašák V: Nové inhalačné systémy užívané v liečbe chronických nemocí dýchacího ústrojí s obštrukcií dýchacích cest. Remedia 2007, 1: 26-38.
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2008, 359(15): 1543-54.
10. Appleton S. et al: Long-acting beta2-agonists for reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006, 3: CD001104.
11. Kašák V: Indacaterol – prvni inhalační 2-agonista s ultra-dlouhodobým účinkem (ultra-LABA) pro léčbu CHOPN. Farmakoterapie 2010, 6(1): 40-49.
12. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009, 374: 695-703.
13. Barnes PJ: Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med 2003, 167(6): 813-8.
14. Molino NA, Zhang P: A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. Int J Chron

Obstruct Pulmon Dis 2006, 1(3): 261-6.

15. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R: Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005, 3: CD005374.
16. Senderovitz T et al: Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. Respir Med 1999; 93(10): 715-8.
17. Pauk N: Aktuální přístupy k farmakoterapii CHOPN. Farmakoterapie 2010, 6(1): 71-8.
18. Rennard SI, Higenbottam T: Exacerbation-free COPD: A goal too far? Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 583-5.
19. Szafranski W, Culkier A, Ramirez A et al: Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003, 21: 74-81.
20. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN et al: Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on N-acetylcystein Cost-Utility Study, BRONCUS): A randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005, 365: 1552-60.
21. Chlumský J, Vašáková M: Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa<sub>1</sub>-antitrypsinu (AAT). 2005. www.pneumologie.cz
22. Kašák V: Nové inhalační systémy užívané v léčbě chronických nemocí dýchacího ústrojí s obstrukcí dýchacích cest. Remedia 2007, 1: 26-38.
23. Kašák V: Farmakologická prevence exacerbací chronické obštrukční plicní nemoci fixní kombinací budesonid/formoterol. Stud Pneumol Phthiseol 2005, 65: 208-13.
24. Geelhoed EA et al: Readmission and survival following hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease: long-term trends. Intern Med J 2007, 37: 87-94.
25. Connors AF Jr et al: Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1996, 154(Pt 1): 959-67.
26. Wilson R: The role of infection in COPD. Chest 1998, 113: 242-8.
27. Seemungal T et al: Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001, 164: 1618-23.
28. Anderson HR et al: Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: Results from the EPHEA project. Eur Respir J 1997, 10: 1064-71.
29. Wilkinson TM et al: Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004, 169: 1298-303.
30. Shepperd S et al: Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three month follow up of health outcomes. BMJ 1998, 316: 1786-91.
31. Skwarska E et al: Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000, 55: 907-12.
32. Cates CJ et al: Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006; s. CD000052.
33. Moayyedi P et al: Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1995, 50: 834-7.

34. Davies L et al: Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-60.
35. Ram FS et al: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; s. CD004403.
36. Garcia-Aymerich J et al: Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax* 2006, 61(9): 772-8.
37. Nici L et al: American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173(12): 1390-413.
38. Ries AL et al: Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007, 131(5 Suppl): 4S-42S.
39. Celli BR: Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861-4.
40. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation – 1999. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1666-82.
41. ACCP/AACVPR Pulmonary rehabilitation panel, American College of Chest Physicians and American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997, 112: 1363-96.
42. Troosters T., et al.: Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*,2005, 172 (1): s. 19 – 38.
43. Morgan MDL, Calverley PMA, Clark CJ: Pulmonary rehabilitation. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2001, 56(11): 827-34.
44. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J et al: Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994, 7: 269-73.
45. Holland AE, Button BM: Is there a role for airway clearance techniques in chronic obstructive pulmonary disease? *Chron Respir Dis* 2006, 3(2): 83-91
46. Gorecka D et al: Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997, 52(8): 674-9.
47. Zielinski J et al: Effect of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: A 6-year prospective study. *Chest* 1998, 113(1): 65-70.
48. Weitzenblum E et al: Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131(4): 493-8.
49. Medical Research Council Working Party: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981, 1: 681-6.
50. Natural Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980, 93(3): 391-8.
51. Tarpi SP, Celli BR: Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995, 333(11): 710-4.
52. Siafakas NM et al: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995, 8(8): 1398-420.
53. Ram FS, Wedzicha JA: Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (2): CD 000232.



54. Bradley JM, O'Neil B: Short term ambulatory oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005 (2): CD 004352.
55. Clini E, Sturani C, Rossi A et al: The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2002, 20(3): 529-38.
56. Consensus conference report. Clinical indication for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. Chest 1999, 116(2): 521-34.
57. American Thoracic Society. Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995, 152(5): S77-S121.
58. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel. British Thoracic Society recommendations. Thorax, 2002, 57: 289 – 304.
59. Gray-Donald K et al: Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996, 53(3): 961-6.
60. Schols AM et al: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157(6): 1791-7.
61. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T: Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. Chest 2002, 122(2): 421-8.
62. Anker SD et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and Pulmonology. Clin Nutr 2006, 25: 311-8.
63. Benditt JO, Albert RK: Surgical options for patients with advanced emphysema. Clin Chest Med 1997, 18(3): 577-93.
64. Hughes J.A. et al.: Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. Thorax, 1984, 39 (2), 140 – 142.
65. Cooper JD et al: Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1995, 109(1): 116-9.
66. Ries A.L. et al.: The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. Chest, 2005, 128 (6): 3 799 – 3 809.
67. Fishman A et al: A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003, 348(21): 2059-73.
68. Geddes D et al: Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. N Engl J Med 2000, 343(4): 239-45.
69. Trulock EP: Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1997, 155(3): 789-818.
70. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report – 1998. J Heart Lung Transplant 1998, 17(7): 656-68.
71. Maurer J R., Frost A E., Estenne M., et al.: International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. Transplantation 1998, 66 (7): 951 – 956.
72. Orens JB et al: International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006, 25(7): 745-55.
73. Dean MM: End-of-life care for COPD patients. Prim Care Respir J 2008, 17(1): 46-50.



74. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG: Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006, 28: 1245-57.
75. Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009, 33(5): 1165-85.
76. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF: Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008, 31(1): 204-12.
77. MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150(4): 1158-68.
78. Jones AT, Evans TW: NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997, 52 Suppl 3: S16-S21.
79. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al: The effects of smoking cessation intervention on 14,5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005, 142: 233-9.
80. Meecham Jones DJ et al: Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152(2): 538-44.
81. Chaouat A et al: Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J. Respir Crit Care Med* 1995, 151(1): 82-6.
82. Kavcová E a kol: Smernice pre optimálne intervencie a liečbu tabakovej závislosti v SR. JLF UK, Martin, 2003, 17 s.

MUDr. Mária Drugdová  
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.  
doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.  
prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.  
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.

## **Chronická obštrukčná choroba pľúc**

Národné smernice pre prevenciu a terapiu

**Vydal:** Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť v roku 2011.

**Rok vydania:** 2011, prvé vydanie

**Grafické spracovanie a návrh obálky:** Linwe/Kraft, s.r.o.

**Tlač:** Printline, s.r.o.

Všetky informácie a obrázky uvedené v tejto knihe sú chránené podľa platného autorského zákona SR. Akékoľvek použitie, rozmnožovanie tlačou alebo elektronickou formou je možné len so súhlasom autora.

**ISBN: 978-80-88866-98-5**



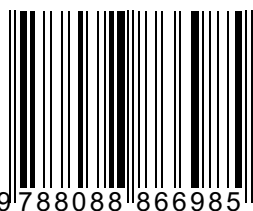
Vydanie publikácie bolo podporené z edukačných grantov spoločností:

AstraZeneca 



GlaxoSmithKline

 NOVARTIS



9788088 866985