

Systémové projevy a komorbidity u chronické obstrukční plicní nemoci – nové možnosti léčby

doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.

Oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí, NsP Mělník

Pohled na chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se změnil. Na CHOPN je nyní nahlíženo jako na komplexní onemocnění zahrnující nejen bronchiální obstrukci. CHOPN je provázena systémovým zánětem. Zánět vede k systémovým projevům, jako je plicní hypertenze a cor pulmonale. CHOPN je též provázena řadou komorbidit, jako je kachexie, svalová slabost, kardiovaskulární onemocnění, plicní hypertenze, anémie, osteoporóza, deprese, diabetes mellitus, metabolický syndrom a syndrom spánkové apnoe. Nemocní s CHOPN mají i vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu. Komorbidity je třeba brát v úvahu při rozhodování o léčbě. Je nutno zmírnit bronchiální obstrukci, potlačit plicní zánět, při kterém se uvolňují zánětlivé mediátory do oběhu, které tak přispívají ke vzniku komorbidit. Paleta léčiv určených pro léčbu nemocných s CHOPN se nyní rozšířila o indacaterol a roflumilast.

Klíčová slova: CHOPN, zánět, komorbidity, léčba.

Systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): new treatment options

The view of COPD has changed. COPD is currently seen as a complex disease involving not only bronchial obstruction. COPD is accompanied by systemic inflammation. The inflammation results in the development of comorbidities such as cachexia, muscular weakness, cardiovascular disease, pulmonary hypertension, anaemia, systemic hypertension, osteoporosis, depression, diabetes mellitus, or sleep apnoea syndrome. Patients with COPD have a higher risk of developing bronchogenic carcinoma. Comorbidities must be taken into account when making treatment decisions. It is necessary to relieve bronchial obstruction and suppress lung inflammation in which inflammatory mediators are released into the circulation that contribute to the development of comorbidities. Indacaterol and roflumilast have recently been added to the range of drugs intended for the treatment of patients with COPD.

Key words: COPD, inflammation, comorbidities, treatment.

Interní Med. 2012; 14(3): 111–115

CHOPN je léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet. CHOPN má významné mimoplicní účinky, které mohou přispívat k celkové závažnosti onemocnění u jednotlivých nemocných. Její plicní složka je charakterizována omezeným průtokem vzduchu v průduškách (neboli bronchiální obstrukcí), která není úplně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny (1).

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik CHOPN je kouření cigaret (1).

Kromě ireverzibilní obstrukční ventilační poruchy je dominantním znakem u CHOPN zánět.

Jedná se o specifický typ zánětu, na kterém se zúčastní hlavně neutrofily, makrofágy a lymfocyty (tabulka 1). Tyto buňky uvolňují zánětlivé mediátory. Vzájemně na sebe působí se strukturálními buňkami dýchacích cest a plicního parenchymu.

Na zánětu u nemocných s CHOPN se podílí i hypoxie tkání. Bylo prokázáno, že u nemocných s CHOPN je zvýšená koncentrace tumor necrosis faktoru α (TNF- α), která koreluje s tíží hypoxemie

(2). Tyto nálezy ukazují, že hypoxemie aktivuje systém TNF- α . To vysvětluje zvýšené přežití nemocných s CHOPN na dlouhodobé domácí oxygenoterapii. Příčinou je zřejmě ovlivnění systémového zánětu.

Při léčbě je třeba pamatovat, že CHOPN je i systémovým zánětem, a léčbu zaměřit nejen na léčbu obstrukce, ale i systémového zánětu.

Systémové účinky CHOPN se projevují jako kachexie, svalová slabost, kardiovaskulární onemocnění, plicní hypertenze, anémie, osteoporóza, deprese, diabetes mellitus, metabolický syndrom a syndrom spánkové apnoe. Nemocní s CHOPN mají i vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu (1).

Komorbidity

Svalová slabost

Slabost kosterní svaloviny je jedním z nejčastějších systémových účinků CHOPN. Je často doprovázena ztrátou tukoprosté hmoty (FFM – fat free-mass) (3). Svalová slabost často předchází kachektizaci. Obrat svalové hmoty je dynamický proces syntézy proteinů a jejich odbourávání.

Kromě CHOPN i jiná akutní i chronická onemocnění vedou ke ztrátě svalové hmoty.

U CHOPN dochází k pomalé atrofii kosterních svalů. Ztráta svalové hmotnosti je signifikantním faktorem zvyšujícím riziko úmrtí nezávislým na plicních funkcích, kouření nebo body mass indexu (BMI) (4). Dysfunkce kosterní svaloviny je způsobena jak sníženou aktivitou nemocných, tak chronickým zánětem. Nemocní s CHOPN mají sníženou pohybovou aktivitu, která se ještě více snižuje při exacerbacích. Aktivace nukleárního faktoru (NF- κ B) v kosterní svalovině může vést k jejich atrofii (5). Kromě zánětu má na vývoj a progresi dysfunkce kosterních svalů vliv i zvýšený oxidativní stres nebo snížená antioxidační kapacita.

Pro léčbu se doporučuje plicní rehabilitace, která zlepšuje svalovou výkonnost a zvyšuje obsah oxidativních enzymů ve svalových vláknech.

Kardiovaskulární onemocnění

Další komorbiditou provázející CHOPN jsou kardiovaskulární onemocnění. Srdce a plíce tvoří jeden celek. Proto porucha funkce jednoho z nich ovlivní funkci druhého. Společným rizikovým faktorem pro vznik CHOPN i pro vznik

Tabulka 1. Zánětlivé buňky u CHOPN

Neutrofily	↑ v sputu zdravých kuřáků. Ještě více u CHOPN, mají vztah k tíži onemocnění. Malé množství neutrofilů bývá pozorováno v tkáni. Mohou být důležité pro hypersekreci hle- nu a uvolňování proteáz.
Makrofágy	Značně ↑ počet je v lumen dýchacích cest, plicním parenchymu a broncholavážní teku- tině. Vznikají z krevních monocytů, ze kterých se diferencují v plicní tkáni. Tvoří u nemoc- ných s CHOPN zvýšená množství zánětlivých mediátorů a proteáz jako odpověď na ciga- retový kouř. Mohou vykazovat defektní fagocytózu.
T lymfocyty	Jak CD4+, tak CD8+ buňky jsou zvýšené ve stěně dýchacích cest a v plicním parenchy- mu. ↑ se poměr CD8+: CD4+. CD8+ T buněk (Tc1) a Th1 buněk, které produkují interferon gama a exprimují chemokinový receptor CXCR39. CD8+ mohou být cytotoxické pro al- veolární buňky a tak přispívat k jejich destrukci.
B lymfocyty	↑ v periferních dýchacích cestách a v lymfoidních foliklech, možná jako odpověď na chro- nickou kolonizaci a infekci dýchacích cest.
Eozinofily	↑ eozinofilních proteinů ve sputu a ↑ eozinofilů v bronchiální stěně při exacerbacích.
Epiteliální buňky	Mohou být aktivovány cigaretovým kouřem k produkci zánětlivých mediátorů.

aterosklerózy koronárních tepen je kouření ci-
garet. Postižení srdce vzniká i následkem plicní
hypertenze.

Nemocní s CHOPN mají vyšší riziko úmrtí na
infarkt myokardu. Toto riziko je nezávislé na věku,
pohlaví a kouření cigaret. Dokonce nemocní
s lehkým stadiem CHOPN mají větší pravděpo-
dobnost, že zemřou na kardiovaskulární one-
mocnění než na respirační insuficienci (6).

Zvýšené riziko aterosklerózy u nemocných
s CHOPN lze vysvětlit chronickým systémovým
zánětem. Bylo prokázáno, že v aterosklerotických
plátech je zvýšené množství makrofágů a inter-
feron γ produkujících Th1 lymfocytů stejně jako
v plicích nemocných s CHOPN (7).

Normocytární anémie

V rozporu se zžitými představami je u ne-
mocných s CHOPN vysoká prevalence anémie
(15–30%) zejména u nemocných v těžkém stadiu,
zatímco polycytemie je velmi vzácná (6%) (8).

Anémie vede ke zvýšení dušnosti a snížení
výkonnosti, což přispívá ke zhoršení kvality živo-
ta nemocných (8). Podobně jako u jiných zánět-
livých onemocnění je anémie normochromní
normocytární. Příčinou anémie je rezistence
na působení erytropoetinu, jehož koncentrace
bývá zvýšená.

Léčba erytropoetinem je kvůli rezistenci ne-
účinná. Je možné podat anemickým nemocným
transfuzi. Substituce železa se nedoporučuje,
protože železo nemůže být využito a naopak
se může zvýšit oxidační stres.

Osteoporóza

Řada studií prokázala velkou prevalenci
osteoporózy u nemocných s CHOPN, dokon-
ce u lehkých stadií nemoci (9). U nemocných
s těžkým stadiem CHOPN je prevalence osteo-
porózy 75% a koreluje s poklesem tukuprostě

tělesné hmoty. Nemocní s CHOPN mají řadu
rizikových faktorů pro vznik osteoporózy včetně
pokročilého věku, horší pohyblivosti, špatné
výživy, nízkého BMI a léčby vysokými dávkami
inhalačních kortikosteroidů (IKS).

Na vzniku osteoporózy u nemocných
s CHOPN se podílí systémový zánět. Mediátory
zánětu, jako je TNF-α, interleukiny IL-1β a IL-6, sti-
mulují osteoklasty, které resorbují kostní hmotu.

Denzitometrie by měla být prováděna
u všech nemocných s CHOPN ve stadiu III. a IV.
Nemocní s CHOPN by měli být léčeni bifosfonáty,
jak se uvádí v současných doporučeních (10).

Deprese

Kvůli fyzickému omezení jsou nemocní
s CHOPN často izolováni a nemohou se zúčastnit
řady společenských aktivit. Proto je úzkostlivost
a deprese u nemocných s CHOPN častější než
u jiných chronických onemocnění. Příznaky úz-
kostlivosti a depresí se mohou zaměnit s příznaky
CHOPN, a proto jsou tyto psychické problémy
často přehlédnuty. Symptomy deprese se vysky-
tují u 10–80% všech nemocných s CHOPN (11).

Mechanismus způsobující depresi u nemoc-
ných s CHOPN je nejasný. Je zřejmě multifaktori-
ální. Deprese může předcházet vzniku CHOPN.

Mohou existovat společné genetické fak-
tory, neboť nemocní s depresí častěji kouří. Se
zhoršováním klinického stavu dochází ke vzniku
reaktivní deprese. Na vzniku deprese má podíl
i stárnutí a hypoxemie mozku. Rovněž systémo-
vý zánět může vést k depresi.

Neléčená deprese prodlužuje délku hospita-
lizací. Vede ke zhoršování kvality života a před-
časnému úmrtí (11).

Účinek antidepressiv je sporný. Plicní rehabi-
litace zmírňuje depresi a úzkostlivost. Nejúčinnější
je zřejmě psychoterapie prováděná spolu s re-
habilitací.

Bronchogenní karcinom

Nemocní s CHOPN mají 3–4krát větší pravdě-
podobnost vzniku bronchogenního karcinomu
než kuřáci s normálními plicními funkcemi (12).
Bronchogenní karcinom je častou příčinou úmrtí
zejména u nemocných v těžkém stadiu CHOPN.
Ženy mají větší riziko vzniku bronchogenního
karcinomu než muži, což je zřejmě způsobeno
odlišným metabolismem karcinogenů obsaže-
ných v cigaretovém kouři (13).

Zvýšená prevalence bronchogenního karci-
nomu u nemocných s CHOPN je zřejmě způso-
bena zánětem a oxidačním stresem. Na vzniku
bronchogenního karcinomu se zřejmě podílí
i aktivace NF-κB. Prozánětlivé cytokiny mohou
rovněž zvýšit angiogenezi, což urychlí růst ná-
dorových buněk a jejich metastazování.

Diabetes mellitus (DM)

Studie v populaci prokázaly zvýšené riziko
vzniku DM u nemocných s CHOPN, a to dokonce
u nemocných v lehkém stadiu (14). Příčina ne-
ní jasná. Je nepravděpodobné, že by příčinou
mohly být vysoké dávky IKS, protože i nemocní
s CHOPN v lehkém stadiu, kteří nikdy IKS nebyli
léčeni, mají zvýšené riziko vzniku DM. Naopak
nemocní s astmatem léčení IKS nemají vyšší rizi-
ko vzniku DM. Možným vysvětlením je rozdílný
typ zánětu u astmatu a CHOPN. Prozánětlivé
cytokiny, jako je TNF-α a IL-6, způsobují inzulin-
ovou rezistenci tím, že blokují inzulinové recepto-
ry a zvyšují tak riziko onemocnění DM 2. typu.
Zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu,
TNF-α a IL-6 jsou u metabolického syndromu,
který zahrnuje rezistenci na inzulin a kardiovas-
kulární onemocnění. Metabolický syndrom je
mnohem častější u nemocných s CHOPN (15).

Syndrom spánkové apnoe (OSA)

Epidemiologické studie prokázaly, že asi
20% nemocných s OSA má též CHOPN a 10%
nemocných s CHOPN má i OSA bez ohledu na
tíži nemoci (16). Nemocní s OSA mají chronický
zánět v horních cestách dýchacích provázený
systémovým zánětem a zvýšeným oxidačním
stresem.

Systémové projevy

Plicní hypertenze (PH)

U nemocných s lehkým nebo středním
stadiem vzniká PH pouze při zátěži. Nicméně
u 1–3% nemocných v tomto stadiu vznikne
těžká PH, která se podobá primární plicní hy-
pertenzi. Asi 50% nemocných, kteří prodělali
volumredukční operaci nebo transplantaci plic

pro těžkou CHOPN, má střední nebo těžkou PH. U nemocných zemřelých v konečném stadiu CHOPN s plicní hypertenzí nebo cor pulmonale pitva ukázala depozici svalových vláken, fibrózu a zmnožení elastických vláken v intimě plicních arterií, která způsobuje její hypertrofii (17).

Hypoxická vazokonstrikce, která přispívá k udržení poměru ventilace-perfuze, je větší u méně pokročilé CHOPN, ale je méně významná v pokročilých stádiích. Dysfunkce endotelu, která se projeví změnami v expresi a tvorbě vazozaktivních mediátorů, které regulují proliferaci buněk, se objevuje již v lehkém stadiu CHOPN. Na vzniku PH u CHOPN se podílí i kouření cigaret. Produkty cigaretového kouře poškozuji endotel, což snižuje aktivitu syntetázy oxidu dusnatého a prostacyklinů v endotelu (18). Když nemoc progreduje, přetrvávající hypoxemie a zánět mohou být příčinou další přestavby cévní stěny.

K léčbě PH u CHOPN se nedoporučuje podávání selektivních vazodilatačních léků, protože vyvolání lehkého snížení plicního arteriálního tlaku je obvykle spojeno se zhoršením výměny arteriálních plynů. Nejúčinnější léčbou u nemocných s CHOPN a hypoxemií je dlouhodobá domácí oxygenoterapie, která zpomalí rozvoj PH.

Cor pulmonale

Většina nemocných s lehkým stadiem CHOPN má v klidu normální funkci pravého srdce. U některých se s progresí nemoci rozvine porucha funkce pravého srdce. Studie prokázala, že vznik cor pulmonale není závislý na tíži plicní hypertenze, spíše závisí na fenotypu nemocného.

Význam komorbidit pro terapii

Kromě stadií CHOPN (tabulka 2) je třeba brát v úvahu při rozhodování o léčbě i přítomnost komorbidit. Je nutno zmínit bronchiální obstrukci, potlačit plicní zánět, při kterém se uvolňují zánětlivé mediátory do oběhu, které pak přispívají ke vzniku komorbidit. Dalším cílem je léčba systémových onemocnění. Léčba dle nových doporučení je uvedena v tabulce 3.

Léčba CHOPN

Inhalační kortikosteroidy (IKS)

IKS nezmiří zánět u nemocných s CHOPN, což je vyvoláno rezistencí způsobenou redukcí exprese histon deacetylázy 2 (19). Nicméně IKS snižují markery systémového zánětu, jako je C–reaktivní protein (20). Observační studie ukázaly, že IKS snižují u nemocných s CHOPN mortalitu ze všech příčin včetně mortality na kardiovaskulární nemoci (21).

Proto se IKS doporučují u nemocných s post-bronchodilatační hodnotou usilovně vydechnutého vzduchu za 1 sekundu (FEV₁) < 50% náležitých hodnot a s anamnézou opakovaných exacerbací CHOPN (2 za 1 rok nebo 3 za 3 roky).

Dlouhodobě působící β_2 mimetika (LABA)

LABA působí bronchodilataci, ale není jasné, zda jsou schopny ovlivnit systémový zánět. Bylo prokázáno, že salmeterol v kombinaci s flutikazonem zmírní zánět, zatímco samotný flutikazon je neúčinný (22). β_2 mimetika zvyšují svalovou hmotnost i sílu a brání svalové únavě.

LABA jsou lékem volby od stadia II CHOPN.

Novou skupinou jsou β_2 mimetika působící 24 hodin (ULABA), jejímž představitelem je indakaterol maleát. Indakaterol maleát patří do skupiny β_2 -adrenergních agonistů s dlouhým účinkem. Je téměř plným agonistou β_2 -adrenoreceptorů,

velmi slabým agonistou β_1 -adrenoreceptorů a silným agonistou β_3 -adrenoreceptorů. Indakaterol během měření prováděných 24 hodin signifikantně zvyšuje prebronchodilatační i pobronchodilatační hodnoty usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu (FEV₁). Nástup účinku je již za 5 minut. Tyto účinky se nesnižují s délkou podávání. Klinickými studiemi byla prokázána větší účinnost indakaterolu ve srovnání s jinými léky užívanými v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), jako je formoterol, salmeterol a tiotropium. Nežádoucí účinky jsou málo četné a nezávažné.

Indakaterol je předepisován u nemocných s diagnózou CHOPN od středně těžkého stadia (stadium II), kteří dodržují zákaz kouření. Z veřejného zdravotního pojištění není hrazena kombinace indakaterolu s tiotropiem bromidem s CHOPN. Studie, které by se zabývaly jeho působením na systémové projevy CHOPN, nejsou k dispozici.

Tabulka 2. Stadia CHOPN (27)

IV. stadium III. stadium	C	D	2 nebo více exacerbací/rok
II. stadium I. stadium	A	B	žádná nebo 1 exacerbace/rok
	mMRC 0–1 CAT < 10	mMRC 2+ CAT 10+	
Příznaky			
Poznámky: Stadium I–IV jsou stadia podle dosud platné klasifikace GOLDu, pro zařazení do stadia A–D se vychází ze současných stadií + hodnoty, která je nejhorší (příznaky nebo počet exacerbací) CAT – COPD Assessment Test, mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale Například: Nemocný skupina A – nízké riziko, málo příznaků Stadium I nebo II – lehké nebo střední dle GOLD a/nebo ≤ 1 exacerbace/rok a mMRC < 2 a CAT < 10 bodů Nemocný skupina B – nízké riziko, více příznaků Stadium I nebo II dle GOLD (lehké nebo střední) a/nebo < 1 exacerbace/rok a mMRC ≥ 2 nebo CAT ≥ 10 Nemocný skupina C vysoké riziko, málo příznaků Stadium III nebo IV dle GOLD (těžké nebo velmi těžké) a/nebo ≥ 2 exacerbace/rok a mMRC < 2 nebo CAT < 10 bodů Nemocný skupina D vysoké riziko, hodně příznaků Nemocný stadia III nebo IV dle GOLD (těžké nebo velmi těžké) a/nebo ≥ 2 exacerbace a mMRC ≥ 2 nebo CAT ≥ 10 bodů			

Tabulka 3. Léčba podle mezinárodních doporučení (27)

Typ	1. volba	1. alternativa	Další alternativa
A	SABA nebo SAMA p.p.	LABA nebo LAMA nebo SABA + SAMA	Teofyliny
B	LAMA nebo LABA	LAMA + LABA	Teofylin SABA a/nebo SAMA
C	IKS + LABA nebo LAMA	LAMA + LABA	Teofylin SABA + SAMA zvážit podání PDE4 inhibitoru
D	IKS + LABA nebo LAMA	IKS + LAMA + LABA nebo IKS + LABA + PD4 inhibitor nebo LABA + PD4 inhibitor nebo IKS + LAMA nebo LAMA + LABA	Teofylin SABA a/nebo SAMA carbocystein
Použité zkratky: SABA – krátkodobě působící β_2 mimetika; LABA – dlouhodobě působící β_2 mimetika; SAMA – krátkodobě působící anticholinergika; LAMA – dlouhodobě působící anticholinergika; IKS – inhalační kortikosteroidy, PDE4 – inhibitor fosfodiesterázy 4			

Anticholinergika

Acetylcholin je uvolňován i z jiných než nervových buněk, jako jsou epitelie a makrofágy. Acetylcholin může aktivovat muskarinové receptory na buňkách zánětu nebo na strukturálních buňkách včetně neutrofilů, makrofágů, T lymfocytů a epitelálních buněk. Proto by anticholinergika mohla mít protizánětlivé účinky, což by vysvětlilo, jakým způsobem snižuje tiotropium počet exacerbací. Anticholinergika (i další bronchodilatační léky) mohou zmírnit mechanické síly působící na plíci způsobené kolapsibilitou bronchů a tak se může snížit množství mediátorů uvolňovaných jako odpověď na mechanické napětí epitelálních buněk (23). Tím se může zmírnit systémový zánět.

Teofylin

Bylo prokázáno, že i nízké dávky perorálního teofylinu zmírňují neutrofilní zánět v plicích (24). Teofylin rovněž obnovuje působení kortikosteroidů u CHOPN.

Významné protizánětlivé účinky má roflumilast. Je to nový lék, který působí jako dlouhodobě působící selektivní inhibitor enzymu fosfodiesterázy 4 (PDE4).

Roflumilast moduluje in vitro i in vivo aktivitu různých buněk zánětu. Je schopen utlumit tvorbu TNF- α , což je klíčový prozánětlivý cytokin. Tímto mechanismem dojde k potlačení řady aktivit neutrofilů, jako je tvorba kyslíkových radikálů a adheze k buňkám endotelu. Roflumilast též snižuje proliferaci a tvorbu cytokinů tvořených CD4+, což vede k inhibici nitrobněčných signálních pochodů. Tento protizánětlivý účinek lze využít v léčbě chronických zánětlivých onemocnění. Roflumilast zlepšuje plicní funkce a snižuje počet exacerbací. Roflumilast zlepšuje plicní funkce i při kombinovaném podávání s dlouhodobě působícími bronchodilancií, jako jsou β_2 -agonisté a dlouhodobě působící anticholinergikum. Nežádoucí účinky jsou nezávažné. Nejčastěji se vyskytuje nauzea, průjem a hubnutí. Podávání roflumilastu je v ČR povoleno od III. stadia CHOPN, není povolena kombinace s kortikosteroidy KS samotnými nebo s fixní kombinací KS a β_2 mimetikem.

Statiny

Statiny snižují koncentraci cholesterolu, mají antioxidantní, protizánětlivé a imunomodulační účinky. Statiny snižují expresi adhezivních molekul, které se podílejí na přechodu zánět-

livých buněk (neutrofilů, monocytů, leukocytů) z oběhu do plicní tkáně. Statiny rovněž snižují expresi chemokinů a matrix metaloproteináz (25). Statiny rovněž stimulují vychytávání apoptotických neutrofilů alveolárními makrofágy. Všechny tyto studie ukazují, že statiny mohou být přínosem v léčbě CHOPN a mohou přispět i ke snížení počtu exacerbací (21, 26).

Statiny mají mnohostranné účinky, takže mohou působit pozitivně nejen na kardiovaskulární aparát, ale také na další komorbidity spojené a CHOPN, jako je diabetes mellitus a osteoporóza (21).

ACE inhibitory

Užívají se v léčbě hypertenze a kardiální insuficience. Bylo prokázáno, že podání ACE inhibitorů snižuje počet exacerbací i mortalitu nemocných s CHOPN (26). ACE inhibitory snižují plicní hypertenzi. Angiotenzin II působí prozánětlivě, proto snížení jeho koncentrace vede ke zmírnění zánětu u CHOPN.

Závěr

CHOPN je komplexním onemocněním zahrnujícím nejen bronchiální obstrukci, ale též systémový zánět, který přispívá ke vzniku komorbidit. Komorbidity jsou významným faktorem určujícím prognózu nemocných, proto je třeba je včas diagnostikovat a léčit.

Literatura

- Musil J, Kos S, Vondra V, et al. Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci: Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence chronické obstrukční plicní nemoci. Vltavín, Praha 2007; 164.
- Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1179–1184.
- Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. COPD 2008; 5: 133–138.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y. Mid-thigh muscle cross sectional area is better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 809–813.
- Agusti A, Morla M, Saulea J, et al. NF- κ B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. Thorax 2004; 59: 483–487.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775–789.
- Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. Immunol Rev 2007; 219: 187–203.
- Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. Eur Respir J 2007; 29: 923–929.

- Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 122–128.
- Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med 2008; 358: 1474–1482.
- Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depression in end-stage COPD. Eur Respir J 2008; 31: 667–677.
- Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2005; 60: 570–575.
- Ben-Zaken CS, Pare PD, Man SF, et al. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 113–120.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2008; 32: 962–969.
- Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patient with chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis 2008; 5: 35–41.
- Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. Lung 1990; 168(Suppl): 751–761.
- Barbera JA, Peinado VI, Santos S, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 892–905.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. New Engl J Med 1995; 333: 214–221.
- Barnes PJ. Reduced histone deacetylase in COPD: clinical implications. Chest 2006; 129: 151–155.
- Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 760–765.
- Sin DD, Wu L, Anderson J, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med Thorax; 2005; 60: 992–997.
- Bourbeau J, Christodoulopoulos M, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: randomised controlled trial. Thorax 2007; 62: 938–943.
- Milic-Emili J. Does mechanical injury of the peripheral airways play a role in the genesis of COPD smokers? COPD 2004; 1: 85–92.
- Culpit SV, de Matos C, Russel RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1371–1376.
- Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. Thorax; 2006; 729–734.
- Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2554–2560.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Revised 2001 www.goldcopd.org.

Článek přijat redakcí: 1. 11. 2011
Článek přijat k publikaci: 4. 1. 2012

doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.

Oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí, NsP Mělník
Pražská 528/29, 276 01 Mělník
jaromirmusil@seznam.cz