

TĚŽKÁ STADIA CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI (CHOPN)

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc.

Plicní a alergologické oddělení NZZ, Praha

Mezi těžká stadia chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) patří stadium III. (těžké) a stadium IV. (velmi těžké). Jejich současná diagnostika spočívá zásadně na základě spirometrie po bronchodilatačním testu. Těžká stadia CHOPN jsou spojena s největší úmrtností, invaliditou, hospitalizací a zhoršením kvality života. Těžká stadia činí jen zhruba 10 % z celkové prevalence CHOPN, ale těchto 10 % se podílí na většině přímých nákladů na CHOPN. V současné době je léčba těžké CHOPN nákladná, neboť její pravidelnou součástí jsou inhalační dlouhodobě účinkující bronchodilatancia, kortikoidy i jejich kombinace. Moderní léčba je založena na třech nezbytných složkách platných pro všechna stadia, ale zvláště pro stadia těžká, provázená dušností, kašlem a tvorbou sputa – tj. prevence, farmakoterapie a plicní rehabilitace. Klíčová slova: těžká stadia CHOPN, III. a IV. stadium, závažnost, diagnostika, léčba.

SEVERE STAGES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Severe COPD consists of stage III. (severe) and stage IV. (very severe). Contemporary exact diagnosis of COPD severity is based on post-bronchodilator verified value of spirometric obstruction. Severe COPD stages are accompanied by the highest mortality, invalidity, hospitalization rate and decrease of health related quality of life. Severe stages of COPD are 10 percent of total COPD prevalence, but these 10 percent present the majority of direct COPD economic burden. The treatment of severe COPD is currently very expensive for the necessity of regular and long-term pharmacotherapy with inhaled long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids and their combinations. Modern therapy must be based on three parts of therapy during all stages of COPD, especially in the severe ones – III. and IV. – prevention, pharmacotherapy and pulmonary rehabilitation.

Key words: severe stages of COPD, III. and IV. stage, burden, diagnosis, therapy.

Interní Med. 2007; 9(10): 424–428

Úvod

Tato práce je cíleně zaměřena na těžká stadia CHOPN, tj. stadium III. – těžké a stadium IV. – velmi těžké. Je tomu tak proto, že těžká stadia jsou nejzávažnější pro jednotlivce, jejich blízké i celou společnost z hlediska úmrtnosti, invalidity, ztráty let života, morbidit, časté exacerbace a hospitalizace, a tudíž představují největší přímé i nepřímé finanční náklady.

Diagnostika těžkých stadií CHOPN

I když jsou příznaky CHOPN pro posouzení tíže důležité, zásadní význam má určení III. a IV. (ale tím i I. a II.) stadia spirometrickým vyšetřením (9). Podmínkou průkazu bronchiální obstrukce při spirometrickém vyšetření je vztah parametrů ventilace plic dosažených po bronchodilatačním testu, tj. $FEV_1/FVC < 0,7$. Při splnění tohoto kritéria znamenají těžká stadia CHOPN následující poklesy náležitých hodnot (n.h.) sekundové vitální kapacity (FEV_1):
III. těžké stadium: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ n.h.
IV. velmi těžké stadium: $FEV_1 < 30\%$ n.h. nebo $FEV_1 < 50\%$ n.h. při přítomnosti chronické respirační insuficience.

Pro úplnost a odlišení těžkých stadií CHOPN a jejich vztahů k prevenci a léčbě uvádíme i nižší stadia CHOPN (I. lehké, II. středně těžké) v tabulce 1.

Jestliže bronchiální obstrukce trvá i po inhalaci krátkodobě působícího β_2 agonisty, anticholinergika nebo po kombinaci obou, znamená to, že obstrukce není zcela reverzibilní. Za pozitivní bron-

chodilaci se považuje zvýšení FEV_1 o 12 % proti hodnotám před inhalací bronchodilatancia a zároveň alespoň o 200 ml (neplatí vždy u starších osob a velmi nízkých hodnot FEV_1).

Pro těžká stadia CHOPN je typické, že kromě zmíněných spirometrických kritérií je přítomen též kašel a vykašlávání a různý stupeň dušnosti. Dušnost se však často vyskytuje již ve středně těžkém stadiu CHOPN, ale bývá až po větší tělesné aktivitě, při mytí, oblékání či stometrové chůzi po rovině, nikoli v klidu, jak je tomu ve stadiu III. a IV. V tom je základem CHOPN (její pozdní zjištění a progresu) u kuřáků, kteří mají sedavé zaměst-

nání, a tudíž si neprověřují svoji toleranci zátěže. CHOPN těžkých stadií bývá často spojena s komorbiditami. Mimoplicní účinky CHOPN jako hubnutí, dysfunkce kosterních svalů a další vytvářejí podmínky pro vznik komorbidit, které jsou po 65. roku věku časté (13). Zvýšené riziko se týká infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmií, osteoporózy, respiračních infekcí, fraktur, diabetu, depresí, poruch spánku, glaukomu, anémie, bronchogenního karcinomu (kouření jako společný rizikový faktor?), plicní embolie.

Je to právě těžká a velmi těžká CHOPN, která bývá s výše uvedenými stavy a nemocemi spojena,

Tabulka 1. Stadia chronické obstrukční plicní nemoci a jejich léčba*

Lehké	Střední	Těžké	Velmi těžké
$FEV_1/FVC < 0,70$	$FEV_1/FVC < 0,70$	$FEV_1/FVC < 0,70$	$FEV_1/FVC < 0,70$
$FEV_1 \geq 80\%$ n.h.	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ n.h.	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ n.h.	$FEV_1 < 30\%$ n.h. nebo $FEV_1 < 50\%$ n.h. a chronická respirační insuficience
redukce rizikových faktorů; protichřipková vakcína →			
krátkodobě působící bronchodilatancia podle potřeby →			
	přidat pravidelnou léčbu jedním nebo více dlouhodobě působícími bronchodilatačními léky (pokud je potřeba); přidat rehabilitaci		
		přidat inhalační glukokortikosteroidy při opakovaných exacerbacích	
			přidat dlouhodobě kyslík (DDOT) při chronickém respiračním selhání; zvážit chirurgickou léčbu

* Pro stanovení diagnózy CHOPN a jejích stadií se doporučují hodnoty FEV_1 po bronchodilatační inhalaci. n.h. = náležitá hodnota

a tím zhoršuje prognózu. Nejnovější dlouhá definice z roku 2006 není ideální, ale dobře vystihuje CHOPN ve středně těžkém a těžkém stadiu.

Tato **definice** zní: CHOPN je prevencí a léčbou ovlivnitelná nemoc s některými významnými mimo-plicními účinky, které mohou přispívat k závažnosti u jednotlivých nemocných. Plicní složka spočívá v bronchiální obstrukci, která není zcela reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojená s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice nebo plyny (9).

Diagnostický postup

1. Podezření na diagnózu CHOPN:

- věk nad 40 let s anamnézou expozice rizikovým faktorům (kouření, prašnost a chemikálie na pracovištích, kouření při vaření a spalování paliv)
- dušnost, která postupně progreduje (od III. stadia se týká bodů 3 až 5 dle tabulky 2) (1)
- chronický produktivní (nebo i neproduktivní) kašel
- chronická tvorba sputa (kritérium chronické bronchitidy je nejméně tříměsíční vykašlávání v roce v posledních dvou po sobě následujících letech)

- fyzikální vyšetření má malou senzitivitu i specifitu.

2. Potvrzení diagnózy III. a IV. stadia CHOPN:

- spirometrický průkaz
- vyšetření krevních plynů, nebo alespoň SaO_2
- event. počítačová a rozlišovací počítačová tomografie, zátěžové testy apod. dle specifické indikace
- RTG hrudníku (hlavně k vyloučení komorbidit, např. srdečních).

Závažnost těžkých stadií CHOPN

Mortalita

Mortalita na CHOPN je relativně nej přesnějším dokladem závažnosti mezi epidemiologickými ukazateli. Mortalita na CHOPN stoupá významně s věkem (a s dožíváním se vyššího věku), s rostoucí epidemií kouření, je zásadně vyšší u exacerbované než stabilizované formy nemoci, při přítomnosti více komorbidit, je největší u velmi těžkého stadia s chronickým respiračním selháváním a téměř v celém světě vyšší u mužů než u žen (9, 11, 12). Úmrtnost a její trendy se také výrazně u CHOPN liší mezi různými oblastmi světa (5, 6).

Tabulka 2. Modifikovaný dotazník Rady pro lékařský výzkum (1)

Prosím zaškrtněte rámeček, který se hodí pro Vás (pouze jeden rámeček):

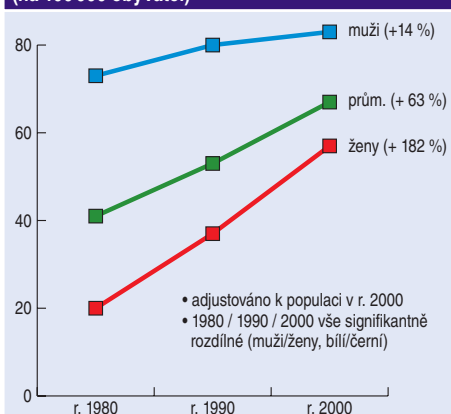
Zadýchávám se jen při usilovné námaze	☐
Zadýchávám se, když spěchám po rovině nebo když jdu do mírného kopce	☐
Jdu pomaleji než lidé stejného věku kvůli dušnosti, nebo se musím zastavit pro dýchací potíže, když jdu vlastním tempem po rovině	☐
Musím se zastavit po 100 metrech nebo po několika minutách chůze po rovině	☐
Zadýchávám se při oblékání nebo svlékání	☐

V USA od roku 1970 mortalita na CHOPN výrazně stoupá (5) a podobně i v Kanadě (6), v Evropě je v posledních dvou až pěti desetiletích pokles (4) nebo se mění relativně málo (např. ve Francii) (3). Mortalita na CHOPN je velmi nízká do 45 let věku, ale poté výrazně stoupá. Porovnání absolutního počtu zemřelých na CHOPN v roce 2000 v USA a v roce 2003 v ČR podle věku ukazuje dosud nepublikovaná tabulka 3. Zatímco v 25–44 letech věku je podíl mortality na CHOPN k celkové mortalitě na CHOPN v USA jen 0,42 % a v ČR podobně jen 0,66 %, pět až šestkrát stoupá již v další věkové dekádě a po 75 letech věku činí v USA 63 % (10) a v ČR 53 % (11).

Tabulka 3. Absolutní počet zemřelých na CHOPN podle věku v USA a ČR

Věk	USA (r. 2000)	ČR (r. 2003)
25–44	506	12
45–54	2 627	78
55–64	10 338	250
65–74	31 041	514
≥ 75	74 542	954
celkem	119 054	1 811

Graf 1. USA – standardizovaná mortalita na CHOPN (na 100 000 obyvatel)



Závažnost CHOPN lze také doložit na stoupající mortalitě u žen. Hrozná je v tomto směru situace v USA, která zřejmě souvisí s větší konzumací tabáku amerických žen černé i bílé pleti (7). Toto ukazuje graf 1, z kterého je patrné, že na stoupající mortalitě v USA se podílejí několikanásobně více ženy než muži. Od roku 2000 již zde ženy v mortalitě „mírně vedou“ před muži. V literatuře jsem nenašel žádné obdobné smutné sdělení. Od r. 1980 do r. 2000 stoupla standardizovaná mortalita na CHOPN v USA o 63 %, přičemž u mužů tomu bylo jen o 14 %, ale u žen dokonce o 182 %. Při porovnání z obdobných období začátkem tohoto tisíciletí vyplývá několikanásobně vyšší mortalita na CHOPN ve světě a USA, než je tomu v ČR a SR (tabulka 4). V dolní části tabulky je uvedeno, že v našich republikách zhruba dvakrát více umírají na CHOPN muži než ženy. Před 20–30 lety tomu však bylo u mužů zhruba třikrát více (11, 12).

Prevalence těžkých stadií CHOPN a finanční náklady

Prevalence různých stadií CHOPN se obtížně prokazuje, protože se mění definice těchto stadií. Tyto měnící se definice CHOPN neumožňují srovnání různých studií odpovídajících současnosti. Nejrozsáhlejší studie splňující nynější definici III. a IV. stadia CHOPN je z pěti zemí Latinské Ameriky (tabulka 5). I když podíl těžkého a velmi těžkého stadia CHOPN činí dle uvedené studie méně než 10 % z celkové prevalence, jsou finanční náklady na ně nejvyšší.

Tabulka 4. Standardizovaná úmrtnost na CHOPN v ČR, SR, USA na 100 000 obyvatel

	r. 1980	r. 1985	r. 1990	r. 1995	r. 2000
ČR muži	57,9	47,2	37,5	17,8	21,8 (- 62 %)
SR muži	56,9	40,8	14,7	8,8	19,8 (- 65 %)
USA muži	73,0	81,9	80,0	78,9	82,6 (+ 14 %)
ČR ženy	25,4	18,6	14,6	7,6	11,7 (- 54 %)
SR ženy	26,1	21,5	6,2	5,1	9,2 (- 65 %)
USA ženy	20,1	30,2	37,0	45,4	56,7 (+ 182 %)

Tabulka 5. Prevalence těžkého a velmi těžkého stadia (III a IV) CHOPN ve městech Latinské Ameriky (v %)

	Sao Paulo	Santiago	Mexico City	Montevideo	Caracas
III. stadium	0,9 %	0,7 %	0,5 %	0,6 %	0,7 %
IV. stadium	0,2 %	0,3 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %
I.–IV. stadium	15,8 %	16,9 %	7,8 %	19,7 %	12,1 %

(Menezes AM. Lancet 2005; 366: 1875–1881)

Tabulka 6. Přímé náklady na jednotlivá stadia CHOPN u jednoho nemocného za 1 rok

Autor / rok	Země	Stadia		
		lehké	střední	těžké
Hilleman / 2000	USA (v US dolarech)	1681	5037	10812
Dal Negro / 2002	Itálie (v US dolarech)	151	3001	3912
Miravittles / 2003	Španělsko (v US dolarech)	1158	1640	2333
Hoogendoorn / 2000	Nizozemí (v eurech)	280	610	2090

S tíží CHOPN stoupají přímé náklady s ní spojené. Toto dokládá tabulka 6 (4). Léčba CHOPN je nákladná, protože musí být trvalá, stupňuje se s tíží, exacerbace zvyšují náklady na léky zhruba o 10 % za rok, léky při hospitalizaci stojí průměrně v ČR 500 Kč/den, na JIP více než 1 000 Kč/den. Současná moderní léčba III. a IV. stadia CHOPN v České republice stojí u ambulantních nemocných zhruba 1 500–2 500 Kč měsíčně (10).

Terapie těžkých stadií CHOPN ve stabilizované a exacerbované formě

Terapie těžkých stadií spočívá v důsledném propojení především prevence, plicní rehabilitace a farmakoterapie.

Prevence

Zcela zásadní je zanechání kouření a vyhýbání se dalším rizikovým faktorům, jako jsou znečištěné domácí a zevní prostředí a infekce dýchacích cest.

Významu zanechání kouření se přisuzuje nejvyšší stupeň důkazu, tj. A. Kdyby se dosáhlo toho, aby 25 % kuřáků ve světě zanechalo kouření (což jsou zatím nejlepší výsledky), znamenalo by to podstatné snížení důsledků CHOPN, včetně snížení úmrtnosti. Bohužel je pravděpodobné, že kouření zanechá závažné důsledky nejméně na dalších 20 let. Současná prevence, a to stabilní i exacerbované CHOPN, je výchova nemocných nejen ve znalostech různých rizikových faktorů CHOPN, ale i v jejich předcházení, zlepšování schopnosti umět se vypořádat s nemocí, ovládat inhalační techniku, používat prvky plicní rehabilitace a dokázat změnit životní styl.

Nemocné s velmi těžkým stadiem CHOPN je nutné informovat o komplikacích, jak jim předcházet, o léčbě kyslíkem i o záležitostech, které se týkají terminálních fází života při CHOPN.

Očkování protichřipkovou vakcínou se jednoznačně doporučuje, neboť může mírnit průběh chřipky a snížit mortalitu na CHOPN. Pneumokoková vakcína může mít také kladný význam, doporučuje se u nemocných s CHOPN ve věku 65 let a starších a u mladších při CHOPN s hodnotami FEV₁ pod 40 % n.h. (9).

Plicní rehabilitace

Plicní rehabilitace znamená podstatný přínos v prevenci i v léčbě CHOPN, avšak musí být prováděna pravidelně, tj. každodenně a dlouhodobě. **Plicní rehabilitační programy musí být alespoň dvoutřídní.** Rovněž pro prospěšnost rehabilitace platí, že má cenu důkazu A ve II. a vyšších stadiích CHOPN. Plicní rehabilitace je například schopna příznivě ovlivnit i bludný kruh dušnosti při CHOPN (8). Uplatnění plicní rehabilitace, podobně jako výchovy a prevence rizik CHOPN, prolíná všemi fázemi CHOPN, tj. stabilizované i exacerbované, i všemi stadii CHOPN, léčbou i prevencí.

Farmakoterapie

Terapie těžkých stadií vyplývá stručně z tabulky 1. Podstatným přínosem v léčbě těžké CHOPN jsou dlouhodobě působící anticholinergikum tiotropium, beta₂ agonisté (formoterol a salmeterol), fixní kombinace dlouhodobě působícího beta₂ agonisty formoterolu s inhalačním glukokortikosteroidem budesonidem nebo fixní kombinace dlou-

podobě působícího beta₂ agonisty salmeterolu s inhalačním glukokortikosteroidem flutikazonem. Tiotropium a dlouhodobě působící beta₂ agonisté se doporučují již od II. stadia CHOPN, fixní kombinace glukokortikosteroidů s dlouhodobě působícími beta₂ agonisty od III. stadia CHOPN při opakovaných exacerbacích. Je dostatek dlouhodobých multicentrických studií, které dokazují, že nemocní s CHOPN mají z těchto léků prospěch. Není pochyb o účinnosti dlouhodobé léčby inhalačními glukokortikosteroidy. Doporučují se nejčastěji ve fixní kombinaci s dlouhodobě působícími beta₂ agonisty při opakovaných exacerbacích CHOPN III. a IV. stadia (9). Jejich příznivý účinek spočívá ve snížení počtu a délky exacerbací, oddálení další exacerbace, zvýšení tolerance zátěže, zlepšení kvality života a oddálení mortality (9).

U těžkých stadií stabilizované CHOPN se používají také dlouhodobě působící metyl-xantiny v orální formě, při exacerbaci hlavně během hospitalizace bývají aplikovány nitrožilně. Poslední konsenzus o CHOPN opět zdůrazňuje rizika jejich aplikace a nutnost monitorování teofylinemie (9).

U nemocných s těžkou CHOPN bývá pravidlem snížení tělesné hmotnosti, a proto je nutné zlepšení

jejich výživy. U velmi těžkého stadia dochází k postupné progresi, při níž lze použít léčbu dlouhodobým podáváním kyslíku. Indikací jsou stavy s hypoxemií (pod PaO₂ 7,3 kPa) a také při PaO₂ 7,3–8,0 kPa, jestliže jsou přítomny další komplikace (2).

Chirurgická léčba velmi těžké CHOPN (9)

Volumredukční operace (LVRS)

Výsledky LVRS studie 1 200 nemocných shrnují závěry této léčebné metody u CHOPN takto: ačkoliv výsledky byly velmi pozitivní v vybrané skupiny nemocných, volumredukční operace je finančně náročná paliativní chirurgická metoda, kterou lze doporučit jen u pečlivě vybraných nemocných.

Transplantace plic

U vhodně vybraných nemocných s velmi pokročilou CHOPN zlepšit tuto metodu kvalitu života a funkční kapacitu plic. Při přípravě nemocných k transplantaci plic se doporučuje komfortnější použití kyslíku – tj. kapalným kyslík.

Každá exacerbace těžkých stadií CHOPN je závažná pro prognózu nemocných. Exacerbace CHOPN

však může být těžká i u nižších stadií. Každá exacerbace musí být zjištěna včas a léčena intenzivně.

Závěr

Poznatky o těžkých stadiích CHOPN lze shrnout takto:

1. Těžká stadia CHOPN představují závažnou situaci a zátěž pro jednotlivce, příbuzné a celou společnost.
2. Diagnóza těžkých stadií CHOPN by měla být zjištěna včas, například při zhoršujícím se stadiu II. nebo na počátku stadia III., alespoň pomocí spirometrie s použitím bronchodilatačního testu a průběh nemoci by měl být pravidelně monitorován.
3. Léčba těžkých stadií CHOPN musí být zahájena podle zjištěného stadia, prováděna dlouhodobě, pravidelně, každodenně a intenzivně, tj. komplexně prevencí, farmakoterapií a plicní rehabilitací.

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc.
Plicní a alergologické oddělení NZZ
Kartouzská 6, 150 98 Praha 5
e-mail: v.vondra@volny.cz

Literatura

1. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with COPD. Thorax 1999; 54: 581–586.
2. Erban J. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Praha: Maxdorf 2004: 109 s.
3. Fuhrman C, Jongla E, Nicolan J, et al. Deaths from COPD in France 1979–2002: a multiple cause analysis. Thorax 2006; 61: 930–934.
4. Chapman KR, Manino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of COPD. Eur Resp J 2006; 27: 188–207.
5. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in USA, 1970–2002. JAMA 2005; 294: 1255–1259.
6. Lacasse J, Brooks D, Golstein RS et al. Trends in epidemiology of COPD in Canada 1980–1995. Chest 1999; 116: 306–313.
7. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. COPD surveillance – US, 1971–2000. MM WR 2002; 51: 1–16.

8. Smolíková L, Máček M. Fyzioterapie a pohybová léčba u chronické obstrukční plicní nemoci. Praha: Blue Wings 2002. 215 s.
9. Světová iniciativa o CHOPN. Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence CHOPN. Praha: Vltavín 2006. 161 s.
10. Vondra V. Kolik stojí farmakoterapie těžkých stadií CHOPN. Respirace 2006; 12: 18–25.
11. Vondra V, Malý M. Úmrtnost na CHOPN v ČR a SR v letech 1979–2003. Stud Pneumol Phthisiol 2006; 66: 49–56.
12. Vondra V, Malý M, Švandová E, et al. Úmrtnost na chronickou obstrukční plicní nemoc v ČR v posledním půlstoletí. Respirace 2002; 8: 46–53.
13. Van Weel J, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. Lancet 2006; 367: 550–551.