

Včasná diagnostika chronické obstrukční plicní nemoci, léčba a její farmakoekonomické výhody

MUDr. Ján Dindoš

Privátní plicní a praktický lékař, Neratovice

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je v současnosti čtvrtou příčinou mortality ve světě a předpokládá se, že bude třetí v roce 2020. Prevalence CHOPN je různá v různých regionech světa, ale odhaduje se, že postihuje asi 10 % celosvětové dospělé populace. I když jde o chronické onemocnění, které nemůžeme úplně vyléčit, dnes se o něm začíná mluvit jako o nemoci preventabilní (hlavně redukcí kouření) a léčitelné, když jsem schopni zlepšit průběh nemoci, včetně symptomů, exacerbací, zdravotního stavu i prognózy. Včasná diagnostika a léčba má nesporné farmakoekonomické výhody.

Klíčová slova: CHOPN, diagnostika, terapie, exacerbace, farmakoekonomika.

Early diagnostic of chronic obstructive pulmonary disease, therapy and their pharmacoeconomy profits

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently the fourth cause of mortality in the world and it is predicted to rank third in the year 2020. The prevalence of COPD varies in different regions of the world, but it affects at least 10% of the adult population. Despite being a chronic disease, that can not be cured, it is preventable disease (reducing tobacco consumption mostly) and treatable. We are indeed capable to improve many manifestation of disease, including symptoms, exacerbations, health status and prognosis.

Key words: COPD, diagnostic, therapy, exacerbation, pharmacoeconomy.

Interní Med. 2010; 12(4): 186–190

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocněním, které se vzhledem ke své neustále rostoucí morbiditě a mortalitě stává celosvětovým a společenským problémem. Jde o nejzávažnější chronické onemocnění dýchacích cest na světě, neboť na ně ročně umírá kolem 4 milionů lidí.

Na začátku třetího milénia se o ní mluví jako o „epidemii v pneumologii“, i když víme, že jde o epidemii neinfekčního onemocnění, kde jeho exacerbace jsou potencované a vyvolávané infekčním agens. Navíc se předpokládá, že její prevalence je vyšší, než se soudilo. V České republice se odhaduje asi na 8 % (800 tisíc obyvatel!), údaje jsou ale z dřívějších epidemiologických studií.

Jedná se o celoživotní progredující systémové onemocnění, které pro své významné mimoplicní účinky výrazně zhoršuje také kvalitu života nemocných. Nejdůležitější příčinou jejího vzniku je kouření tabáku. Odvykání kouření je proto základní podmínkou v efektu léčby a z tohoto aspektu je CHOPN vysoce preventabilní nemoc.

Definice CHOPN

Současná definice vychází z celosvětového akceptovaného dokumentu vydaného Světovou iniciativou proti chronické obstrukční plicní nemoci (GOLD), jenž byl inovován v listopadu 2006: „CHOPN je léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet a které má významné mimoplicní

účinky, jež mohou přispívat k jeho závažnosti u jednotlivých nemocných. Jeho plicní složka je charakterizovaná omezením průtoku vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukci), které není úplně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny.“ (1).

Nová klasifikace tíže CHOPN (stadia CHOPN)

Současná klasifikace CHOPN dle GOLDu se vrátila ke svému původnímu rozdělení podle tíže na čtyři stadia, kde je pro stanovení diagnózy vždy nutná spirometrie. Pro jednoduchost se doporučuje používat termín: „specifické rozhraní“, tj. 80 % náležité hodnoty FEV 1.

Rizikové faktory vzniku CHOPN

Nejdůležitějšími faktory zevního prostředí jsou **tabákový kouř**, když dle SZO je tato nemoc způsobena až v 80 % kouřením tabáku a až pak následují v etiopatogenezi onemocnění **profesní prachy a chemikálie** (výpary, dráždidla, dýmy) a znečištění zevního prostředí i ovzduší v místnostech.

Tabulka 1. Stadia obstrukční plicní nemoci

Lehké stadium I	FEV 1/FVC méně 70%	FEV 1 > nebo pod 80% NH
Střední stadium II	Detto	FEV 1 50 až 80 % NH
Těžké stadium III	Detto	FEV 1 30 až 50% NH
Velmi těžké stadium IV	Detto + CPCH nebo RI	FEV 1 < 30 % NH

Bronchiální obstrukce se nejlépe měří spirometricky. Spirometrie dnes určuje jak diagnózu, tak terapii tohoto onemocnění.

Pro stanovení diagnózy se měří usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu (FEV 1) a usilovná vitální kapacita (FVC). Snížení poměru FEV 1 k FVC je častým prvním projevem bronchiální obstrukce. FEV 1 se snižuje fyziologicky s věkem, ale u nemocných s CHOPN je pokles mnohem větší než u zdravých jedinců.

Dle doporučení GOLDu by se měla dělat spirometrie u pacientů s kašlem a s produkcí sputa i v době, kdy ještě nepocítují dušnost. Včas udělaná spirometrie s nálezem obstrukce a následný zákaz kouření jsou z hlediska farmakoekonomiky tím nejlevnějším a nejefektivnějším řešením, který je ale doposud ideálem, k němuž se chceme u nás jednou dopracovat. Problémem je tady neochota pacienta zanechat kouření včas.

U nemocných od stadia II by se měl dělat bronchodilatační test (test reverzibility obstrukce), který je pozitivní, když se hodnota FEV 1 zlepší o 12 %, nebo stoupne hodnota o 200 ml.

Se zvyšující se tíží bronchiální obstrukce se paralelně zvyšuje také funkční reziduální kapa-

cita (FRC) jako projev hyperinflace, která výrazně pomáhá v diagnostice obstrukčního emfyzému. Plicní hypertenze se vyvíjí později v průběhu CHOPN, ve stadiu III, obvykle po vzniku těžké hypoxemie (PaO₂ pod 8 kPa nebo 60 mm Hg) a často i hyperkapnie. Je spojena s vývojem cor pulmonale a se špatnou prognózou. Hlavní roli v jejím vzniku hraje hypoxie – jak tím, že způsobuje vazokonstrikci v plicních arteriích, tak i podporou remodelace cévní stěny s následným vývojem polyglobulie.

Příznaky CHOPN

Nemocní trpí zejména na podzim a v zimě nebo v průběhu interkurentní respirační infekce **kašlem s expektorací** sputa. S progresí onemocnění se projeví i **dušnost** po námaze, která je nejčastějším příznakem nejenom bronchiální obstrukce, ale i příznakem počínající plicní hypertenze. Často je provázená hvízdavým dechem, rychlou únavností a někdy se může objevit i lehká cyanóza. Hrudník je v inspiračním postavení, v pokročilých stadiích má až soudkovitý tvar, nadklíčkové jamky jsou vyplněny a také náplň krčních žil je výraznější. Pacienti si stěžují na pískoty a tíhu na hrudníku, která často bývá po zátěži.

Farmakoekonomické aspekty CHOPN

CHOPN je finančně nákladná nemoc jak na přímé náklady (cena za zdravotní péči zahrnující diagnostiku a léčbu), tak na nepřímé náklady (finanční důsledky invalidity, ztráta zaměstnání, předčasná úmrtí, náklady na ošetřování).

V Evropské unii tvoří celkové přímé náklady na respirační nemoci asi 6 % z celkového rozpočtu na zdravotní péči, přičemž náklady na

CHOPN z této sumy jsou až 56 %, což je ročně 39 miliard Euro. Celkové náklady na zdravotní péči a absence v zaměstnání odhadnul prof. Nikos Siafakas u nemoci dýchacích cest, při vyhlášení roku 2010 jako roku plic, na 102 miliard Euro ročně. V USA se v roce 2002 vydalo jenom na CHOPN 18 miliard dolarů a nepřímé náklady činily 14 miliard dolarů.

Prevence progresie choroby

Protože je v léčbě CHOPN neúčinnějším preventivním krokem zákaz kouření, měli bychom v každodenní praxi věnovat podstatně více úsilí tomuto problému.

Pacientovi doporučíme léčbu tabakizmu např. formou podání Champixu (vareniclin), což je parciální agonista alfa 2 beta 4 acetylcholinových receptorů v mozku a jeho účinnost se dle studií pohybuje kolem 44 % za 4T a pak klesá na 22 % po roce. Méně účinný je Welbutrin nebo Zyban (bupropion hydrochloricum), kde je účinnost po 4 týdnech kolem 30 % a po roce klesá na 15 %. Efekt léčby s Champixem je v ČR u ambulantních pneumologů podstatně vyšší, i když jde zatím o ústní sdělení. Léčba Champixem vyjde kuřáka za 3 měsíce na 5 800 Kč, léčba Zybanem vyjde až na 9 000 Kč na tři měsíce, ten se ale může kombinovat s náplastmi typu Nicorette apod.

Vždy je to však podstatně méně, než dá kuřák za cigarety celoročně. Navíc zdravotní pojišťovny proplácejí symbolickou částku (1 000 Kč) u Champixu.

Odstranění symptomů choroby

Tomu je věnována hlavně kapitola o léčbě stabilizované CHOPN. Také když pacient s CHOPN zanechá kouření, výrazně selepší jeho stav.

Zlepšení tolerance námahy

Kromě bronchodilatační léčby účinně pacientovi pomůže rehabilitace, která je stále v ČR nedocenená. Dělá ji několik klinik a z pohledu farmakoekonomiky je podstatně levnější než bronchodilatancia. Stále je málo fyzioterapeutů, kteří se této problematice věnují. Další následná plicní rehabilitace a respirační fyzioterapie v domácím prostředí nám pak přijde nejlevnější, protože je de facto zdarma.

Zlepšení kvality života

Dnes na hodnocení kvality života použijeme buď dotazník nemocnice Saint-George o obtížích s dýcháním (SGRQ), nebo evropský dotazník, nebo oba.

Prevence a léčba komplikací

V rámci prevence komplikací, jakou bývá často chřipka nebo bronchopneumonie, je vhodné očkování proti chřipce, což mají pacienti s CHOPN úplně zdarma 1x do roka, i když na západ od nás jsou očkováni až 2x ročně, nebo si zaplatí také očkování proti pneumokokům (Pneumo 23 inj., což je imunopreparát pro aktivní imunizaci) jako nejčastějšímu etiologickému agens bronchopneumonie. Zatím relativní pokles počtu bronchopnemonií u pacientů s CHOPN za poslední roky se hypoteticky přisuzuje podávání inhalčních kortikosteroidů. Další komplikací je výrazný úbytek na váze pacientů s těžkou CHOPN, včetně úbytku svalové hmotnosti, kde je nutná spolupráce s odborníkem na výživu. Pokud má pacient polyglobulii, venepunkce je stále nejméně zatěžující faktor z pohledu farmakoekonomiky.

Prevence a léčba exacerbací

Z farmakoekonomického pohledu je velice zajímavá studie BURDEN, která, i když má anglický název, proběhla v Česku v roce 2008 (2). Na čtyřech plicních pracovištích do ní bylo zařazeno 90 pacientů s CHOPN, kteří měli exacerbací, a stejný počet, kteří ji za 6 měsíců neměli. Kromě sběru přímých a nepřímých nákladů (tabulka 3) pacientům byla hodnocena kvalita jejich životů pomocí Evropského respiračního dotazníku kvality života. Studie ukázala, že exacerpace CHOPN v jakémkoliv stadiu výrazně snižuje kvalitu jejich života.

Tato studie jasně ukázala, jako i mnoho dalších ve světě, že existuje přímá závislost mezi stadiem nemoci a náklady za péči. Ve studii BURDEN byla nejnákladnější položkou hospitalizace – pro exacerbací. Dalšími nákladnými položkami jsou pak domácí oxygenoterapie a chirurgická léčba.

Tabulka 2. Cíle zlepšení stavu CHOPN z pohledu farmakoekonomiky

Prevence progresie choroby	Zákaz kouření, adekvátní léčba
Odstranění symptomů	Bronchodilatancia, rehabilitace, nekouření
Zlepšení tolerance námahy	Adekvátní léčba bronchodilatační a rehabilitace
Zlepšení kvality života	Dtto a rehabilitace, nebo chirurgické řešení, nekouření
Prevence a léčba komplikací	Očkování, rehabilitace, správná léčba a nutrice pacienta, nekouření
Prevence a léčba exacerbací	Dtto a včasná hospitalizace
Redukce mortality	Dtto a včasná hospitalizace

Tabulka 3. Náklady na léčbu CHOPN v ČR v roce 2008 z výsledků studie BURDEN

	CHOPN léčená 6 měsíců bez exacerpace	CHOPN léčená 6 měsíců s exacerbací
Průměrné náklady celkem	40 036 Kč	98 071 Kč
Průměrné náklady ve stadiu II	14 730 Kč	22 007 Kč
Průměrné náklady ve stadiu III	54 148 Kč	56 146 Kč
Průměrné náklady ve stadiu IV	54 183 Kč	100 260 Kč

V ČR bylo pro dg. J40–44 hospitalizováno v roce 2007 celkem 17 191 pacientů s průměrnou ošetrovací dobou CHOPN 10,1 dnů, která je neustále rok od roku kratší (3). Když ale vezmeme do úvahy základní farmakoekonomická čísla, že jeden den hospitalizace vychází v průměru na více než 3000 Kč, je jasné, že včasná ambulantní léčba, která vyjde na měsíc při kombinaci tiotropia, formoterolu a budesonidu, nebo tiotropia, salmeterolu a fluticazonu na obdobnou sumu, není už tady co dodat! Navíc zdánlivě „drahá ambulantní léčba“ oddálí i exacerbaci CHOPN a tím i následnou hospitalizaci. Riziko exacerbace ve studii Uplift snížilo tiotropium o 30 %, obdobně i salmeterol a formoterol (4). Zatím nejsou studie o efektu jejich kombinací, který by jistě byl vyšší. Jednoznačně se dá říct, že **včasná** diagnostika a terapie CHOPN v co možná nejnižším stadiu nemoci přináší pro celou společnost výrazné farmakoekonomické výhody.

Redukce mortality

Adekvátní léčba, včetně podávání bronchodilatační léčby, rehabilitace, domácí oxygenoterapie, event. chirurgické řešení, jakým je volumredukční operace plic u bulózního emfyzému, nebo transplantace plic a správná nutrice, by měly následně vést k redukcí mortality na CHOPN. Ta se v České republice už roky nemění a pohybuje pod 2000 pacientů na rok. V roce 2008 to bylo 1122 mužů a 716 žen.

Léčba stabilizované CHOPN

Léčba lehké a středně těžké CHOPN (stadium I a II) zahrnuje vyloučení rizikových faktorů, aby se zabránilo progresi nemoci a farmakoterapii, která je potřebná ke zvládnutí příznaků. Účinný léčebný plán se u CHOPN skládá ze 4 částí:

1. Vyhodnocení stavu nemoci a jejího monitorování
2. Redukce rizikových faktorů (kouření)
3. Léčba stabilizované fáze CHOPN
4. Léčba exacerbace

Základní přístup k léčbě je stupňovitě přidávání léku v závislosti na závažnosti nemoci. Farmakoterapie stabilizované CHOPN je stále pouze symptomatická.

Pro symptomatickou léčbu lékem první volby jsou inhalační bronchodilatancia (SABA-inhalační beta-2-agonisté, SAMA-inhalační anticholinergika a jejich kombinace). Beta-2-agonisté účinkují na relaxaci hladkého svalstva stimulací beta-2-adrenergních receptorů, jsou účinnější v inhalační formě než při perorálním podávání. Mezi tzv. krátkodobá beta-2-mimetika patří:

1. Fenoterol, podávaný v dózovaném aerosolu, v dávce 100 až 200 mcg, jeho účinek trvá 4 až 6 hodin (Berotec), v inhalaci pomocí nebulizace musí být dávka vyšší, 500 až 1250 mcg.
2. Salbutamol, podávaný v dózovaném aerosolu, v dávce 100 až 200 mcg, účinek trvá 4 až 6 hodin, v roztoku do inhalace se dává dávka až 2,5 mg (Ventolin, Ecosal).
3. Terbutalin, dnes již podávaný jenom z turbuhaleru, v dávce 250–500 mcg, nebo jako roztok do inhalace v dávce 250 až 500 mcg. Jeho účinek trvá 4 až 6 hodin (Bricanyl). Podávají se proto 4x denně 1–2 vdechy, po dobu 24 hodin.

Anticholinergika (SAMA)

1. Ipratropium v dávce 40 až 80 mcg, účinek trvá 6 až 8 hodin, v inhalačním roztoku se dává dávka 250 až 500 mcg. Výhodou je, že nevyvolává tachykardii jako beta-2-mimetika, ale může zhoršit glaukom. Tak jako beta-mimetika je výhodnější ho podávat v nebulizaci než v aerosolu. Pro slabší účinek bronchodilatační se doporučuje jeho dávkování 3x až 4x 3 vdechy. Výhodná je kombinace beta-2-mimetika s anticholinergikem, protože každý z nich má jiný mechanismus účinku. Dnes existuje kombinace Fenoterol s Atroventem (Berodual aerosol). Klesá tím i počet nežádoucích účinků.

Od středně těžkého stadia CHOPN (stadium II) jsou již indikována inhalační bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem (LABA-inhalační beta-2 agonisté s dlouhodobým účinkem a LAMA-inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem). Mezi LABA patří: 1. Formoterol v dávce 12–24 mcg, účinek trvá 12 hodin, Foradil, Formano, Atimos, Formoterol Easyhaler, Formovent.

2. Salmeterol v dávce 50–100 mcg, účinek také trvá 12 hodin (Serevent discus).

Ve stadiu výzkumu je zatím Indacaterol s 24hodinovým efektem účinku. Suverénní místo má i v České republice pro léčbu od II. stadia CHOPN tiotropium bromid (Spiriva). Je to specifický, kompetitivní, reverzibilní antagonist muskarinových receptorů s 36hodinovým účinkem. Je výrazně účinnějším lékem než ipratropium. Studie UPLIFT prokázala jeho výborný bezpečnostní profil, zlepšení plicních funkcí po dobu čtyř let, i když rychlost poklesu plicních funkcí se nezměnila. Také významně klesla úmrtnost na kardiální příčiny, a to ve skupině, která měla Spirivu proti placebo, o 17 %. Podává se v dávce 18 mcg 1x za 24 hodin. Vyšší dávka efekt nezlepší.

Včasným nasazením Spirivy tak můžeme udržovací léčbou zastavit nebo zpomalit progresi onemocnění, což má dopad i na zlepšení kvality života nemocného.

Ve stadiu III a IV se aplikují i inhalační kortikosteridy, největší profit mají z této léčby pacienti s FEV 1 pod 50 % náležité hodnoty a s 2 a více exacerbacemi za rok. V léčbě CHOPN v těchto stadiích se užívá fixní kombinace formoterolu a budesonidu (Symbicort) a kombinace salmeterolu a fluticazonu (Seretide). Tato léčba je povolena, když hodnota FEV 1, klesla pod 60 % NH.

Metylxantiny

Jsou stále (více než 100 let) v léčbě CHOPN používány, ale jenom v retardované formě. Dávkování je pak 2x 1 tableta (Afonilum SR, Euphyllin CR, Theo-Plus), a to v dávce od 100 do 400 mg dle tolerance pacienta a za zjišťování sérových hladin teofylinu, když je optimální dávka mezi 8 až 15 mg/l. Teofylin má také imunomodulační efekt, tam ale postačují dávky nižší – 3 až 10 mg/l. Navíc aktivuje histondeacetylázu 2 a tím dokážou regenerovat působení inhalačních kortikosteroidů u pacientů nejenom s CHOPN, ale i astmatiků, a dokonce i kuřáků. Léčba měsíčně vyjde pacienta jenom na 150–220 Kč.

Podávání mukolytik u stabilizované formy CHOPN ve stadiu I není zatím doporučováno jako standardní postup. Studie EQUALIFE u pacientů s FEV 1 pod 70 % ale prokázala při léčbě erdosteinem 2x 300 mg (Erdomed), že došlo k poklesu počtů exacerbací o 34 % a až 54 % poklesů hospitalizací.

Erdosteine nejenom snižuje četnost exacerbací, ale také zvyšuje efekt podávaného antibiotika a má také imunomodulační efekt. Obdobný efekt má i acetylcystein.

Profylaktické podávání antibiotik se ukázalo být u stabilní CHOPN jako neúčinné.

Významnější efekt mají nefarmakologické intervence, jako **rehabilitace**, která skutečně zlepšuje kvalitu života pacientů tím, že se následně zvýší jejich každodenní aktivita. Právě toto zlepšení může přerušit „bludný kruh“ a pozitivně ovlivnit všechny obtíže vyplývající z CHOPN. Studie z Velké Británie ukázala, že pacienti, kteří docházeli na rehabilitaci, byli signifikantně méně dnů v nemocnici než pacienti, kteří byli bez rehabilitace.

Exacerbace CHOPN z hlediska ambulantní péče

Ve směrnici GOLDu je definovaná jako událost v přirozeném průběhu nemoci, která je charakterizovaná změnami dušnosti, kašle a spu-

Tabulka 4. Indikace k přijetí do nemocnice

- Výrazné zhoršení dušnosti, tachypnoe nad 30 dechů za minutu
- Závažná bronchiální obstrukce
- Objevení se cyanózy, periferních otoků
- Závažné souběžné nemoci
- Nové vzniklé arytmie
- Diagnostická nejasnost
- Pokročilý věk
- Nedostatečná domácí podpora

ta, jež přesahují kolísání mezi dny. Exacerbace má prudký začátek a může vyžadovat změnu pravidelné léčby. Exacerbace zhoršuje kvalitu života i prognózu nemocných s CHOPN. Nejčastější příčinou exacerbace je tracheobronchiální infekce a znečištění ovzduší, jedna třetina však zůstává neobjasněna.

Správná ambulantní léčba spočívá v následujícím postupu:

1. Zvýšení dávek a frekvence krátkodobě působících bronchodilatancí.
2. Přidávají se do léčby glukokortikoidy nejčastěji per os, nebo intravenózně v dávkách odpovídajících 30–40 mg Prednisolonu denně na dobu 7 až 10 dnů.

3. Antibiotika jsou účinná tam, kde došlo ke změně sputa na purulentní a zároveň se zhoršila i dušnost.

Indikace k přijetí do nemocnice jsou znázorněny v tabulce 4.

Závěr

Je nutno připomenout, že CHOPN ve vyšších stádiích nemoci je výrazně ovlivněna komorbiditami. Zvláště důležitá je i koincidence a vzájemné ovlivňování CHOPN a ischemické choroby srdeční (ICHS), což vyžaduje spolupráci pneumologa s internistou a praktickým lékařem. Včasný záchyt CHOPN v ještě lehkých stádiích nemoci výrazně zlepší nejen kvalitu života nemocného, ale adekvátní léčbou se podaří zachránit pacienta před předčasnou invalidizací, častými exacerbacemi, hospitalizací, oxygenoterapií a i předčasným úmrtím. Zdánlivě vysoké ceny léků u CHOPN se mnohonásobně vrátí tím, že se pacientovi oddálí nejenom doba hospitalizace nebo invalidita či oxygenoterapie, ale může dojít i k prodloužení aktivního života

a zábraně předčasného úmrtí. Více informací může každý lékař hledat i na internetových stránkách: www.copn.cz.

Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2006: 88 s.
2. Kašák V, et al. Studie Burden (v tisku).
3. Vondra V, Malý M. Dlouhodobé sledování ukazatelů hospitalizace pro CHOPN a astma v ČR. Lékařské listy, ZN, 2009; 9: 5–6.
4. Beeh KM, et al. Study design considerations in large COPD trials comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. International journal of COPD 2009; 4: 119–125.

MUDr. Ján Dindoš

Privátní plicní a praktický lékař
Kojetická 1021, 277 11 Neratovice
mudr.dindos@tiscali.cz

