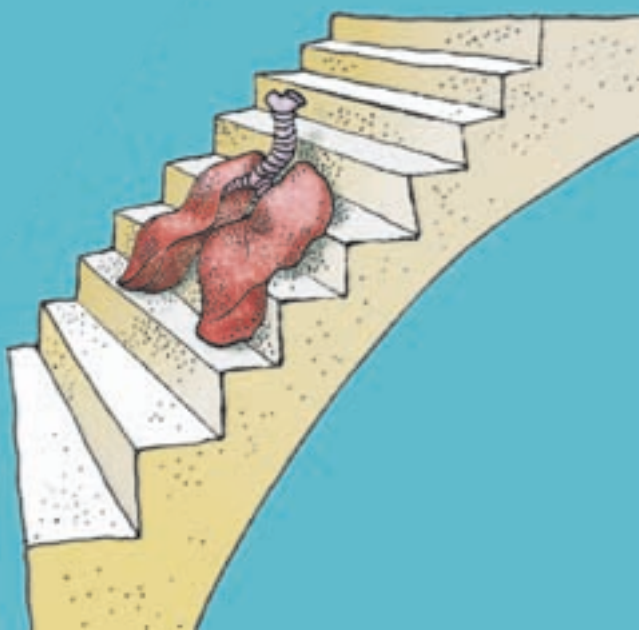


JE LIBO ASTMA NEBO CHOPN...?

Klinické problémy nemocí s bronchiální obstrukcí

**Sborník přednášek
Praha, 14. listopadu 2008**





OBSAH

BLOK 1

Klinické fenotypy astmatu – praktický význam	4
<i>V. Sedlák</i>	
Funkční fenotypizace astmatu – nové možnosti	7
<i>J. Chlumský, M. Vašáková, R. Matěj, M. Bláhová</i>	
Přehled fenotypů obtížně léčitelného astma v registru NCTA	10
<i>V. Sedlák, Teřl M., Kindlová D., Vaník P, Král B., Chlumský J., Paráková Z, Popelková P, Dušíková D, Palatka K, Molnár V., Vencálek T, Šnorek V., Pauk N., Davidová R, †P.Brabec, †T.Pavlík</i>	
Návrh algoritmu vyšetření pacientů s podezřením na OLA	13
<i>J.Chlumský, M.Bláhová</i>	

BLOK 2

Fenotypizace CHOPN – přehled a význam pro praxi	15
<i>V. Koblížek, Š. Prachařová, B. Král, F. Salajka, V. Sedlák, Z. Paráková</i>	
Možnosti funkční fenotypizace CHOPN	18
<i>J.Chlumský, M.Bláhová</i>	
Fenotypová heterogenita bronchiální obstrukce	20
<i>Prachařová Š., Koblížek V., Sedlák V., Ruta J., Dobešová T., Dvořáková R., Voňková K., Lochmanová H., Paráková Z., Salajka F.</i>	
Beta-blokátory a CHOPN – efektivita a bezpečnost	21
<i>M. Bláhová, J. Chlumský,</i>	
Update databáze pacientů s CHOPN na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu	24
<i>J.Chlumský, M.Bláhová</i>	

KLINICKÉ FENOTYPY ASTMATU – PRAKTICKÝ VÝZNAM

BLOK 1

V. Sedlák

Plicní klinika FN Hradec Králové

Astma bronchiale je definováno dle platných doporučení GINA popisnou definicí, která jen obecně pojmenovává nejčastější rysy nemoci a následky zánětu dýchacích cest. Chronický zánět, bronchiální hyperreaktivita a variabilní obstrukce dýchacích cest jsou popsány jako typické atributy astmatu. Ve výuce medicíny, ale i v běžné klinické praxi je astma považováno za onemocnění spojené s atopií a imunitní reakcí zprostředkovanou Th2 lymfocyty. Teprve v posledních deseti letech stoupá obecné povědomí odborné veřejnosti o ztrátě významu tohoto dogmatu. Dnes již víme, že astma je onemocnění nejen s vysokou variabilitou symptomů u každého jedince, ale jde o onemocnění, které má velkou variabilitu i mezi pacienty. Astma je nemocí spojené s polygenním typem dědičnosti. Dosud byly identifikovány desítky genů, které podmiňují bronchiální hyperreaktivitu, rozvoj abnormální imunitní odezvy po kontaktu s alergenem sekreci IgE při kontaktu s alergenem, rychlost poklesu plicních funkcí v čase a další projevy. Tyto genetické předpoklady se mohou v klinickém obrazu projevit vlivem působení prostředí různě, hovoříme tak o klinických fenotypech astmatu.

Dosud v běžné klinické praxi definujeme astma podle úrovně kontroly při použití antiastmatické léčby. Nově bude tento koncept zřejmě opět obohacen o posouzení tíže astmatu dle intenzity symptomů při užívané léčbě. Tyto ukazatele však popisují stupeň odpovědi pacienta na podávanou léčbu bez ohledu na bližší charakteristiky astmatu, zejména chybí vyjádření typu a aktivity zánětu dýchacích cest. Proto je velmi vhodné do strategie péče o astma etablovat metody popisující nejen kontrolu symptomů při léčbě, ale i metody identifikující typ a kontrolu zánětu dýchacích cest.

Sledování dalších klinických, funkčních a laboratorních ukazatelů může blíže charakterizovat astma a popsat lépe jeho klinické fenotypy. Ve farmakologických klinických studiích jsou zpravidla sledováni „průměrní“ pacienti s astmatem,

bez komorbidit. Jde zpravidla o nemocné, kteří plně vyhovují zažité koncepci nadměrné Th2 imunoreaktivity s atopií a jejími klinickými projevy. Výsledkem těchto studií jsou důkazy efektivity léčby u průměrných typických pacientů s astmatem. To však neodráží skutečnou klinickou realitu, kde se setkáváme s nemocnými se selháním efektu léčby podle doporučených postupů GINA. Proto je vhodné věnovat zvláště těmto skupinám pacientů větší pozornost a popsat jejich astma nejen stupněm kontroly, ale i ukazateli typu a aktivity zánětu dýchacích cest – lepším popisem klinického fenotypu astmatu. Klasický koncept Th2 imunoreaktivity jako patofyziologického astmatu je jedním, nikoliv jediným, patofyziologickým mechanismem této nemoci. Atopii lze popsat jen u 40 % astmatiků. Jsou k dispozici dostatečné důkazy prokazující výskyt non-eosinofilních forem astmatu (NEA), kde převažuje neutrofilní zánět dýchacích cest. Metody neinvazivního vyšetřování aktivity zánětu dýchacích cest jako je měření koncentrace vydechaného oxidu dusíku, cytologické vyšetření indukovaného sputa a bronchiální biopsie u astmatiků prokázaly významný výskyt neutrofilního zánětu dýchacích cest. Původně homogenní pohled na astma jako nemoc spjatou s nadměrnou aktivací eosinofilů tak dostal trhliny. Neutrofilní astma se vyskytuje i u steroid-naivních pacientů a ve všech stupních tíže astmatu.

Ve snaze co nejlépe popsat klinické i zánětlivé charakteristiky astmatu zejména u pacientů se špatnou odpovědí na léčbu publikovala řada autorů různé pohledy na rozdělení astmatiků do skupin podle shodných klinických znaků, spouštěčů astmatu nebo typu zánětlivé infiltrace stěny dýchacích cest. Nejvíce konzistentních výsledků dosáhla skupina autorů z Leicesteru (UK) kteří při hodnocení vybraných ukazatelů u svých pacientů s astmatem použili statistickou metodu clusterové analýzy. Tento postup umožnil rozdělit soubor astmatiků na konkordantní astma – s dobrou odpovědí na léčbu a eosinofilní zánětlivou odpovědí a diskordantní astma, které odporuje zažitému Th2 konceptu patofyziologie astmatu. Konkordantní astma je možné zvládnout sledováním symptomů a spotřeby léčby dle platných doporučení GINA s dobrými výsledky. Diskordantní astma lze rozdělit na astma s výraznými symptomy, ale malou zánětlivou eosinofilní odpovědí – tyto nemocní by měli být léčeni co nejnižší dávkou systémových steroidů a vyšetřeni na přítomnost komorbidit a komplikujících faktorů, léčebně lze zvážit imunomodulační vliv makrolidů, nadějnou možností může být bronchiální termoplastika. Další variantou diskordantního astmatu je astma s mírnými symptomy, avšak s výraznou zánětlivou eosinofilní odpovědí, kde je vhodné protizánětlivou léčbu řídit dle neinvazivního vyšetřování aktivity zánětu dýchacích cest (vydechané eNO, indukované sputum). Budoucnost ukáže, zda je metoda clusterové analýzy nejvhodnějším postupem pro definici klinických fenotypů astmatu. Sledování širšího spektra ukazatelů u pacientů s astmatem může vést k poznání jejich klinického fenotypu. Pacienty s eosinofilní zánětlivou odpovědí jsme schopni již sledovat metodami měřením vydechaného oxidu

dusíku a cytologickým vyšetření indukovaného sputa. Sběr dat astmatiků, kteří neodpovídají na léčbu dle platných doporučení může pomoci pochopit příčiny této lékové rezistence a změnit jejich nelehký osud.

FUNKČNÍ FENOTYPIZACE ASTMATU – NOVÉ MOŽNOSTI

BLOK 1

J. Chlumský, M. Vašáková, R. Matěj, M. Bláhová

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Patologické oddělení FTN, Praha

Diagnóza bronchiálního astmatu i jeho následná léčba a úprava léčby se v klinické praxi opírá o četnost příznaků a ventilační vyšetření. Schopnost adekvátní percepce příznaků je však u pacientů s astmatem poměrně omezená a zhoršuje se s tíží onemocnění. Navíc poměrně často se nejedná o příznaky pro astma typické.

V naší studii jsme si položili několik otázek, které by mohli být pro správnou diagnostiku a léčbu (zvláště těžkých forem) astmatu zásadní:

- Jaké symptomy charakterizují astma?
- Stanovujeme diagnózu astmatu správně?
- Co nám symptomy říkají o tíži/kontroli astmatu?
- Co vlastně určuje kontrolu astmatu?
- Pomohlo by v určení tíže a kontroly astmatu vyšetření jiných parametrů, než FEV1 a symptomů?

K zodpovězení uvedených otázek jsme se rozhodli testovat funkci periferních dýchacích cest jednodeskovou vyplavovací metodou (pomocí metanu, ZAN 300, ZAN, Německo) a zánět v centrálních i periferních dýchacích cestách pomocí dvoukompartimentového měření koncentrace oxidu dusnatého (NO, NiOX Flex, Aerocrine, Švédsko) ve vztahu k adekvátní diagnóze a kontrole astmatu. Přítomnost a aktivitu bronchiálního astmatu jsme ověřovali průkazem remodelačních a zánětlivých změn odběrem sliznice a periferní tkáně pomocí endobronchiálních a transbronchiálních biopsií. Z nemodelačních změn jsme hodnotili tloušťku bazální membrány, hypertrofii hladkých svalů a submukózních žlázek, přičemž při absenci remodelace jsme považovali diagnózu astmatu za vyloučenou.

Do této pilotní průřezové studie jsme postupně zařadili 32 nemocných s obtížně léčitelným astmatem (OLA) podle kritérií Národního centra pro těžké ast-

ma (NCTA), z nichž 25 bylo do našeho centra referováno k supervizi či zvážení indikace léčby monoklonální protilátkou proti IgE, s následujícími vstupními charakteristikami.

počet (m/ž)	32 (10/22)
Věk (r)	45,1±11,3
Atopie	22
Kouření	7 exkuřáků
Trvání choroby/příznaků (r)	14,1±11,6
FEV ₁ (% normy)	76,5±20,1
Denní příznaky (n/týden)	20,1±21,3
Noční příznaky (n/měsíc)	11,5±16,8
ACT (n)	14,1±6,3
Exacerbace (n/r)	2,8±4,9
FeNO (ppb)	29,1±28,3
Calv (ppb)	4,1±1,3
Slope fáze III (% CH4/l)	0,16±0,19
CV (l)	0,78±0,6

Z 32 vyšetřených pacientů jsme známky remodelace jednoznačně prokázali pouze u 16 pacientů, polovina pacientů neměla žádnou ze známek remodelace a tudíž jsme u nich mohli astma spolehlivě vyloučit. Mezi hlavní faktory/diagnózy imitující bronchiální astma patřily:

Tracheobronchiální diskineza	7
Rinosinitida/polyposa	6
Obezita/psych.nadstavba	5
GERD	3
VCD	2
Stenosa trachey (stp.UPV)	1

Většina pacientů měla prokazatelnou více, než 1 astma imitující diagnózu.

Při srovnání standardních parametrů kontroly astmatu (symptomy, spirometrie) nebyl nalezen významný rozdíl mezi skupinou s astmatem a bez astmatu. Signifikantní rozdíl mezi skupinami byl prokazatelný v parametrech exhalované frakce NO (FeNO, $p = 0,0447$), alveolární koncentrace NO (Calv, $p = 0,0004$) a sklonu alveolární fáze jednodechové vyplavovací metody (slope fáze III, $p = 0,0167$).

Výsledky naší pilotní studie můžeme shrnout do několika bodů:

- 50 % pacientů doporučených s diagnózou OLA nikdy ve svém životě astmatem netrpělo

-
- Současné postupy doporučené mezinárodními standardy nedovolují adekvátní diagnostiku astmatu, která je, přinejmenším u těžších forem onemocnění, **nadhodnocená**
 - Současná klasifikace tíže/kontroly astmatu nedovoluje, přinejmenším u těžkých forem onemocnění, určení přesné léčby
 - Značná část symptomů (zvláště u těžkých astmatiků) jde na vrub komorbidit nebo maskujících diagnóz
 - Nové vyšetřovací metody (eNO, indukované sputum, SBWOT) umožňují hodnotit zánět i remodelaci dýchacích cest a dovolují adekvátní diagnostiku, hodnocení tíže/kontroly onemocnění a tím léčbu

PŘEHLED FENOTYPŮ OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉHO ASTMA V REGISTRU NCTA

BLOK 1

V. Sedlák, *NCTA skupina, †P. Brabec, †T. Pavlík

Plicní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

***Sedlák V., Teřl M., Kindlová D., Vaník P, Král B., Chlumský J., Paráková Z, Popelková P, Dušíková D, Palatka K, Molnár V., Vencálek T, Šnorek V., Pauk N., Davidová R**

†Institu biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity, Brno

Úvod

V roce 2005 skupina lékařů pečujících o pacienty s nejtěžšími formami astmatu založila odbornou skupinu Národní centrum pro těžké astma (NCTA) s cílem zlepšit diagnostiku a léčbu těchto nemocných. V průběhu roku 2006 byl vytvořen doporučený postup pro diagnostiku a léčbu obtížně léčitelného astmatu v České republice. Tento dokument byl po připomínkovém řízení obhájen jako oficiální standard České pneumologické a ftizeologické společnosti. NCTA vycházelo při tvorbě diagnostických kritérií z platného dokumentu Americké hrudní společnosti, navržená česká diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy tzv. obtížně léčitelného astmatu (OLA) jsou přísnější. Základní podmínkou je potvrzení správnosti diagnózy astmatu, dále přešetření komorbidit a komplikujících faktorů a adekvátní dávky protizánětlivé léčby (viz. tabulka).

Diagnostická kritéria pro obtížně léčitelné astma (OLA) dle Národního centra pro těžké astma (NCTA)x	
Hlavní kritéria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*	
Tab.č. 1	
1.	Správně stanovená diagnóza bronchiálního astmatu dle kritérií GINA
2.	Byla vyvinuta maximální snaha o diagnostiku a léčbu onemocnění komplikujících průběh astmatu (refluxní nemoc jícnu, rhinosinusitida, psychosociální faktory ... atd)
3.	Nedostatečná kontrola astmatu i přes správně užívanou léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (beklometason >2000 ug, budesonid>1600 ug, flutika-son>1000ug) a aditivní léčbu (teofylliny, antileukotrieny, dlouhodobě-působícími β -2-mimetiky)
Vedlejší kritéria OLA*	
1.	Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby β-2 mimetiky
2.	Trvající obstrukce dýchacích cest (FEV1 <80% normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20%)
3.	Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok
4.	Více než 2 nárazy systémovými kortikoidy pro exacerbaci astmatu za rok
5.	Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikoidů o 25%
6.	Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze v posledních 5ti letech
*Pro splnění definice OLA musí platit všechny tři hlavní kritéria a současně alespoň dvě vedlejší kritéria	

NCTA kromě pomoci ambulantním specialistům z územního spádu jednotlivých center realizovalo také Národní registr pacientů s obtížně léčitelným astmatem. Správu tohoto registru i přístup k datům prostřednictvím internetového rozhraní pro NCTA zajišťuje Masarykova Univerzita v Brně – Institut biostatistiky a analýz. Registr kromě statistického zpracování dat a epidemiologického podchycení problematiky OLA v ČR poskytuje i možnost konzultací mezi lékaři NCTA z různých center. Zadávání dat do registru bylo zahájeno v říjnu 2007 a první datový výstup byl proveden po 12 měsících.

Výsledky

Dosud byla do registru vložena data 49 pacientů. Kompletní vyplnění všech položek registru a následné statistické zpracování bylo možné u 35 pacientů. V souboru je 60 % žen (21) a 40 % mužů (14), průměrný věk stanovení diagnózy astmatu je 28,1 roku, 69 % pacientů mělo astma vzniklé v dospělosti, u 63 % s pozitivní rodinnou anamnézou na astma. Vstupní parametry průměr FEV1 62,9 % náležitých hodnot, min 23 % max 109 %. U 26 pacientů byla přítomna kortikodependence, průměrná dávka ekvivalentu prednisonu 10,9 mg, maximál-

ní 32 mg. Průměrné skóre dle dotazníku kvality života ACT (astma control test) bylo v souboru 15 bodů. Časté jsou komorbidity – refluxní nemoc jícnu u 57 % pacientů, rhinosinusitida u 44 % pacientů, u 4 nemocných byla prokázána dyski-neza hlasových vazů.

Závěr

Malý počet zadaných pacientů v registru neumožňuje hlubší statistickou analýzu. Přesto tyto první výsledky potvrzují známé závěry z větších studií (větší prevalence OLA u žen, častý výskyt astmatu vzniklého v dospělosti, časté komorbidity).

Finanční podporu projektu Národního registru pro obtížně léčitelné astma poskytuje Masarykově univerzitě společnosti AstraZeneca, s. r. o. a GlaxoSmithkline, s. r. o.

NÁVRH ALGORITMU VYŠETŘENÍ PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA OLA

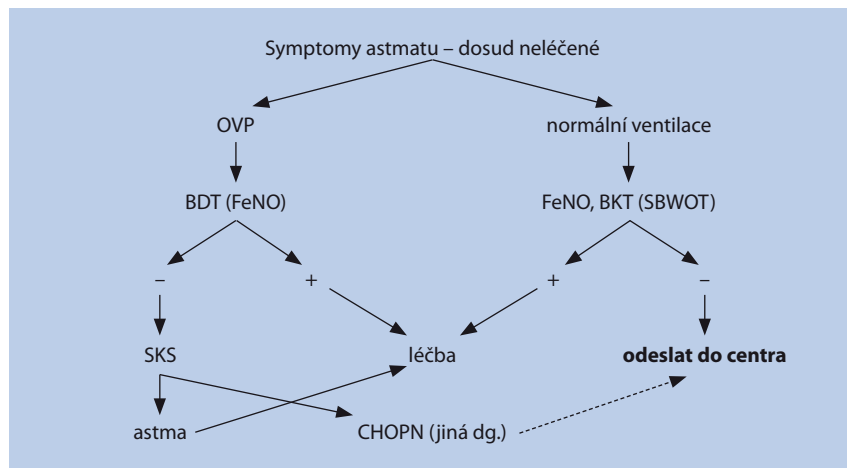
BLOK 1

J. Chlumský, M. Bláhová

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

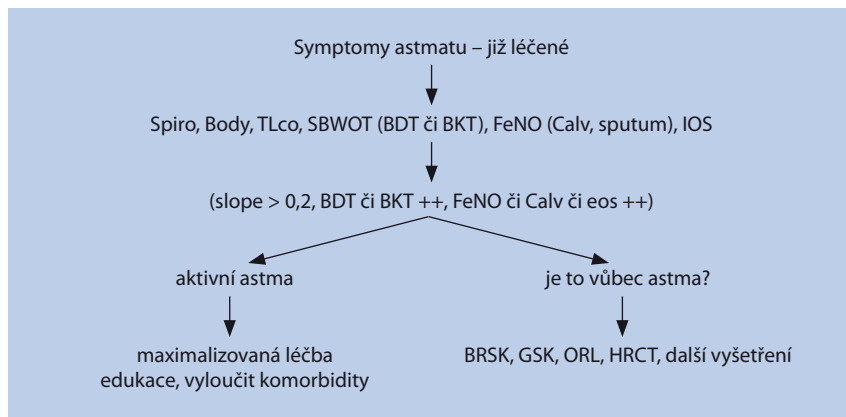
Na základě pilotního projektu prezentovaného na tomto semináři jsme navrhli postup pro diagnostiku bronchiálního astmatu.

První schéma představuje algoritmus pro dosud neléčené/nově zachycené pacienty s podezřením na bronchiální astma.



Obr.: Návrh algoritmu diagnostiky pacienta s podezřením na astma (přerušovaná čára znamená postup při diagnostických rozpacích)

Druhé schéma znázorňuje diagnostické postupy a metody uplatňované u pacientů s podezřením na OLA, kteří jsou již pro astma léčeni. Tento postup považují autoři sdělení za nepodkročitelný pro centra NCTA.



Obr.: Návrh algoritmu pro ověření/vyloučení diagnózy a aktivity bronchiálního astmatu u pacientů léčených jako OLA a doporučených do center NCTA.

FENOTYPIZACE CHOPN – PŘEHLED A VÝZNAM PRO PRAXI

BLOK 2

V. Koblížek, Š. Prachařová, B. Král, F. Salajka, V. Sedlák, Z. Paráková
Plicní klinika FN a LF UK HK

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je v současnosti definována jako preventabilní a léčbou ovlivnitelná choroba s dominujícími pulmonálními projevy a s významným mimoplicním postižením. Jeho plicní složka je z funkčního hlediska charakterizována omezeným expiračním průtokem vzduchu v dolních dýchacích cestách, jenž není plně reversibilní (na rozdíl od většiny nemocných s bronchiálním astmatem). Bronchiální obstrukce (jak tuto expirační limitaci nazývají anglosaské zdroje) obvykle postupně progreduje. Rychlost deklinace plicních funkcí (tj. rychlost progresu bronchiální obstrukce) však může být interindividuálně značně odlišná a také v průběhu choroby u jednoho nemocného nemá pokles vždy lineární charakter (bývá značně urychlen například exacerbacemi) – tj. existuje zcela nepochoybná intraindividuální variabilita.

Patofyziologickou podstatou CHOPN je chronický neinfekční zánět v oblasti plicního parenchymu, velkých bronchů, bronchiolů a také plicních cév vyvolaný abnormální reakcí plicní tkáně na chronickou inhalační expozici plynným či pevným škodlivinám (pevné částice, plyny, páry, ...). Chronický zánět má některé autoagresivní rysy (například proti elastinu), proto se v poslední době hovoří dokonce o určité autoimunitní tváři CHOPN. Multiorgánový obraz onemocnění spočívá ve výrazné systémové extenzi chronického zánětu jehož důsledky jsou velmi dobře patrné například v příčně pruhované svalovině či ve skeletu. Navíc se u různých nemocných frekventně setkáváme s asociací CHOPN a některých dalších onemocnění (zejména s ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, anémií, peptickou vředovou chorobou, depresí, atd). Plicní, mimoplicní projevy a často asociované komorbidity pak u každého nemocného přispívají ke klinickému obrazu onemocnění a k celkové závažnosti choroby.

CHOPN je v reálné klinické praxi však spíše syndromem než uniformní nosologickou jednotkou. V našich ambulancích se totiž nezdálo se setkáváme s nemocnými nezapadajícími do jasných učebnicových představ o CHOPN. Vidíme nekuřáky a nebo atopiky s ireversibilní obstrukcí, pacienty s anamnézou chronického nikotinismu a s výraznou reverzibilitou bronchiální obstrukce, setkáváme se s nemocnými bez expektorace či naopak s osobami s výraznou expektorací asociovanou s atopií a málo reverzibilní obstrukcí na periferii, známe i pacienty s emfyzémem a současně přítomnou atopií, a tak bychom mohli ještě dlouho pokračovat v našem ilustrativním výčtu. CHOPN je tedy skutečně syndromem a to syndromem s poměrně pestrým fenotypem.

V současnosti můžeme v rámci chronické obstrukční plicní nemoci mluvit o několika vyhraněných fenotypech: a) emfyzémový fenotyp (centrilobulární homogenní či heterogenní, panlobulární případně paraseptální) b) bronchitický typ tj. CHOPN s přítomností chronické produktivní expektorace (tzv. mucus hypersecretory phenotype), c) nemocní s chronickým postižením malých dýchacích cest (chronická bronchiolitida neboli small airway disease), d) osoby s frekventními exacerbacemi ($\geq 3 \times$ ročně), e) nemocní s přítomností plicní arteriální hypertenze (proporcionální k stupni poruchy respirace či méně často disproporcionální k rozsahu respiračního postižení), f) nepochybně specifické projevy a jiný léčebný přístup vyžadují pacienti s možným překryvem mezi astmatem a CHOPN (minimálně 10–15 %) a g) osoby se současným výskytem CHOPN a obezity s hypoventilací nebo se syndromem spánkové apnoe. Zcela individuální péči zasluhují osoby s terminálními stadii onemocnění – tzv. terminální (neboli end-stage) CHOPN a na druhou stranu za zmínku stojí i velká skupina osob v déletrvající rizikové expozici (cigarety, pracovní znečištění) s přítomností expirační limitace během zátěže (patří sem někteří z dříve existující skupiny CHOPN 0. a také dosud téměř zdravé, nekašlající osoby se pouhým snížením zátěžové tolerance). Většina nemocných není vyhraněna do jednoho fenotypu nýbrž do několika (viz obrázek). Setkáváme se tak s pacienty jenž mají bronchitický fenotyp a syndrom spánkové apnoe, případně osobami s plicním emfyzémem a disproporcionální plicní arteriální hypertenzí, atd.

Z praktického hlediska je rozdělení na fenotypy užitečné minimálně ze dvou důvodů. Za prvé je třeba si uvědomit, že každý fenotyp má trochu jinou léčbu (nejlepším příkladem je volum redukující operace plic = LVRS indikovaná jen pro určitou subpopulaci efyzematiků avšak nikoliv pro jiné typy postižení). Za druhé se pacienti liší svou prognózou a progresí onemocnění (největší riziko představují kachektické osoby s těžkým emfyzémem a četnými exacerbacemi).

Vzhledem k stovkám nemocných, které každý z nás ročně vyšetří a léčí, si však nedělejme iluze o tom, že se nám někdy pod křídla pestrého fenotypu CHOPN nemohou chybně „schovat“ i jiné stavy (některé případy bronchiálního astmatu s perzistující obstrukcí, bronchiektázie, „prostá“ chronická bronchitida, reci-

divující infekce dolních dýchacích cest například u imunodeficitů např. COVID, případně případy primární ciliární dyskinezy). Proto si dovoluji opět zdůraznit elementární skutečnost: „abychom o někom mohli konstatovat, že má CHOPN, musíme u něho nutně potvrdit přítomnost ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukce“ (viz výše). Tu prokážeme pouze provedením funkčního vyšetření plic. Nejběžnější metodou funkčního průkazu bronchiální obstrukce je pak provedení spirometrie s bronchodilatačním testem (existují i další metody jak zjistit bronchiální obstrukci – například u hůře spolupracujících pomocí impulsní oscilometrie). Vraťme se, ale zpět ke spirometrii. Samotná definice toho, co je a co není bronchiální obstrukce a jak by se měl provádět bronchodilatační test (viz studie UPLIFT) s sebou stále přináší mnoho nejasností a proto, s výrazným zjednodušením, uvádíme dosud platný poměr postbronchodilatačního FEV1/postbronchodilatačního FVC < 0,70 (FEV1 – usilovně vydechnutý objem za 1. sekund, FVC – usilovná vitální kapacita) svědčící pro její existenci. Pomocí spirometrie (postbronchodilatačního parametru FEV1) také „stále“ provádíme klasifikaci (\cong staging) choroby (buď v rámci simplifikujících, monokomponentního skóre GOLD či pomocí zdlouhavějšího, avšak nepochybně přesnějšího BODE indexu).

Závěr: Vzhledem k tomu, že praktický život však nepřináší pouze pacienty přesně zapadající do obrazu produktivně kašlajícího kuřáka s postupně klesajícím FEV1, je načase se zamyslet nad fenotypickou heterogenitou CHOPN. Pravděpodobně není daleko doba, kdy budeme mluvit o CHOPN nikoliv jako o nemoci nýbrž o **syndromu ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukce asociovaným s chronickou inhalační rizikovou expozicí** (nikoliv pouze kouřením cigaret). A právě možným fenotypickým dělením osob postižených CHOPN se zabývala naše přehledná přednáška.

Abstrakt a prezentace podpořeny grantem IGA NR 8407-4/2005

Práce podporována MSM 00216 0820

MOŽNOSTI FUNKČNÍ FENOTYPIZACE CHOPN

BLOK 2

J. Chlumský, M. Bláhová

Pneumologická klinika 1.LF UK a FTN, Praha

Pokusy o klinickou fenotypizaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) nejsou zdaleka žádným převratným nápadem. Vzhledem k variabilitě klinických obrazů i prognózy kuřáků s fixní obstrukční ventilační poruchou bylo již v 50. letech minulého století navrženo dělení na dva základní klinické typy označované jako „blue bloaters“ a „pink puffers“. Toto dělení, ač atraktivní, se příliš nevžilo zvláště proto, že zahrnovalo jen krajní varianty klinického spektra pacientů s CHOPN. Pokusy o fenotypizaci CHOPN jsou ztíženy faktem, že pravděpodobně žádné takové členění nebude odrážet všechny klinické aspekty tohoto onemocnění. S ohledem na prognózu pacientů s CHOPN se v posledních letech rozšiřuje používání BODE indexu zahrnujícího parametry nutrice, ventilace, dušnosti a tolerance fyzické zátěže (BMI, bronchial Obstruction, Dyspnea, Exercise tolerance), která je určitou formou fenotypizace onemocnění.

V posledních letech se ukazuje, že distribuce emfyzematických změn by mohla být důležitým fenotypickým parametrem pacientů s CHOPN. Prvním důvodem je možnost zlepšení prognózy pacientům s převahou emfyzematických změn v oblasti horních plicních polí (a omezenou tolerancí zátěže) provedením volum redukční operace plic (LVRS). Druhým důvodem je v současnosti při dostupnosti suplementační terapie detekce mladších pacientů s převahou emfyzematických změn v oblasti dolních laloků, kteří mají velkou pravděpodobnost defektu alfa-1 antitrypsinu (AAT).

V rámci této průřezové studie jsme komplexně vyšetřili 42 pacientů s CHOPN, z nichž 13 mělo zjištěný deficit AAT, 9 pacientů mělo bulózní onemocnění s minimální či žádnou ventilační poruchou a zbylí pacienti byli kuřáci. Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny níže:

počet (m/ž)	42 (33/9)
Věk (r)	56,3±10
Kouření/AATD	29/13
FEV ₁ (% normy)	50,7±24,8
FEV ₁ /IVC (%)	41,5±16,2
RV (% normy)	218,2±69,2
TL _{CO} (% normy)	53,2±19,7
K _{CO} (% normy)	62,3±19,9
CPET (Watt %)	60,9±22,5
CPET (VO ₂ /kg %)	67,1±18,4

Všichni pacienti podstoupili základní vyšetření plicních funkcí zahrnující měření dynamických a statických (včetně nepřímě měřitelných) ventilačních parametrů, měření transferfaktoru pro oxid uhelnatý (CO) a jeho složek, a spirometrii. Pro hodnocení respirace byl použit transferkoeficient, protože bylo prokázáno, že lépe odráží tíži emfyzému u pacientů s CHOPN. Distribuce emfyzematických změn byla hodnocena podle HRCT hrudi, v menšině případů podle skiagramu hrudníku. Pacienti byli následně rozdělení na skupiny podle etiologie CHOPN (AATD oproti kuřákům) a podle distribuce emfyzematických změn (horní oproti dolním partiím plic). Vzhledem k množství získaných dat jsme nakonec upustili od prezentace pacientů s bulózním onemocněním plic.

Bez ohledu na způsob dělení pacientů měla skupina s deficitem AAT (resp. maximem postižení dolních oblastí plic) ve srovnání s kuřáky stejnou průměrnou hodnotu FEV₁, ale vyšší hodnotu VC ($p = 0,0143$, resp. $p = 0,05$), což při srovnatelném stupni plicní hyperinlace bylo dáno vyšší hodnotou TLC při výraznějším snížení plicní elastance.

Skupina s deficitem AAT (resp. maximem postižení dolních oblastí plic) měla ve srovnání s kuřáky tendenci k nižší hodnotě K_{CO}, přičemž měla signifikantně vyšší poměr IVC(%)/K_{CO}(%) ($p = 0,0385$, resp. $p = 0,0284$).

Spirometrické vyšetření prokázalo tendenci skupiny pacientů s AATD k menší dysbalanci poměru ventilace/perfuze, ale vyšší dynamické hyperinflaci na konci zátěže ($p = 0,18$, resp. $p = 0,07$).

Závěrem lze shrnout, že funkční vyšetření plic může poskytnout cenné informace o distribuci emfyzematických změn pacientů s CHOPN a umožnit výhodnější terapeutickou stratifikaci.

FENOTYPOVÁ HETEROGENITA BRONCHIÁLNÍ OBSTRUKCE

BLOK 2

Prachařová Š., Koblížek V., Sedlák V., Ruta J., Dobešová T., Dvořáková R., Voňková K., Lochmanová H., Paráková Z., Salajka F.

Plicní klinika, FN Hradec Králové

Hlavním tématem práce jsou klinické fenotypy bronchiální obstrukce u souboru pacientů, kteří byli původně sledováni pro základní diagnózu chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Cílem retrospektivní analýzy dat byla detekce pacientů s overlap syndromem a ozřejmění vztahů klinických symptomů a abnormalit k bronchiálnímu astmatu (AB), CHOPN a overlap syndromu.

Z výsledků vyplynulo, že přiřadit jistou diagnózu pouze dle symptomů a výsledků spirometrie je většinou obtížné. Téměř třetina nemocných s diagnózou CHOPN má overlap mezi AB a CHOPN. Pouze třetina pacientů s diagnózou CHOPN má skutečně nezpochybnitelnou CHOPN. Poslední třetina nemocných vůbec nemá přítomnou bronchiální obstrukci (jedná se o pacienty s chronickou bronchitidou, bronchiektaziemi, lehčím plicním emfyzémem bez obstrukce, vlivem farmakoterapie na výsledky testů, chybou při diagnóze). Dále se ukázalo, že atopie, nikotinismus ani bronchodilatační test nemají 100% „rozlišovací“ schopnost při přesnějším určení klinické diagnózy AB či CHOPN. Často jsou proto vhodná další vyšetření (HRCT hrudníku s expiračními skeny, bronchoskopie s biopsií či BAL, potní test, genetické vyšetření, alergologické vyšetření, delší klinické sledování, podrobnější data do osobní anamnézy, –... ke stanovení pacientovy diagnózy.

Abstrakt a prezentace podpořeny grantem IGA NR 8407-4/2005
Práce podporována MSM 00216 0820

BETA-BLOKÁTORY A CHOPN – EFEKTIVITA A BEZPEČNOST

BLOK 2

M. Bláhová, J. Chlumský,

Pneumologická klinika 1.LF UK a FTN Praha

Úvod: CHOPN je časté (u nás prevalence kolem 8% dospělé populace), především kouřením způsobené onemocnění, jehož důsledkem je výrazná celosvětová morbidita a předčasná mortalita. Toto onemocnění je charakteristické nejen četnými mimoplicními příznaky, ale i komorbiditami. V popředí jistě stojí onemocnění kardiovaskulárního systému, kde právě užití β -blokátorů (BB) výrazně snižuje morbiditu i mortalitu na tato onemocnění. U řady z nich, např. u hypertenze, chronického srdečního selhání, ICHS, anginy pectoris, sekundární prevence infarktu myokardu, němé ischemie a v neposlední řadě jako antiarytmikum jsou právě BB jedním z léků první volby.

Mechanismus účinku: zahrnuje více biologických efektů:

- snížení minutového srdečního výdeje
- inhibice tvorby reninu
- snížení aktivity centrálního sympatického tonu
- snížení periferní sympatické aktivity
- snížení žilního návratu a plazmatického objemu
- změna citlivosti baroreceptorů
- snížení uvolňování noradrenalinu
- zvýšení uvolňování prostaglandinů
- zvýšení produkce ANP
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu.

Nežádoucí účinky: Mezi nejčastější klinické nežádoucí účinky patří bronchospasmus, celková únava a pocit chladu v končetinách. Je známo, že BB zhoršují FEV1 a bronchiální hyperreaktivitu (BHR) zvl. u pacientů s obstrukčními plicními nemocemi. Méně známé je snižování bronchodilatační odpovědi po podání β_2 – agonistů. Všechny determinanty se u CHOPN vyskytují a jsou příčinou tradované, alespoň relativní kontraindikace podávání BB u pacientů

s bronchiální obstrukcí, a to i přes jejich výrazně pozitivní protektivní kardiovaskulární efekt.

Nové poznatky a studie: Metaanalýza provedená Dr. Salpeterem (2003) prokázala, že kardioselektivní BB nesnižují FEV₁, a dokonce ani u neselektivních BB nebyl tento efekt hlášen. Negativem mnohých studií je jejich zaměření na pokles FEV₁ bez ohledu na její reverzibilitu, jakožto hlavní diferenciálně diagnostický znak při rozlišení CHOPN a asthma bronchiale (AB). BHR je u obou nosologických jednotek různá a stejně jako bronchodilatační odpověď na β_2 – agonisty je i nežádoucí účinek BB u nich různý. Dobrým ukazatelem vlivu BB na BHR je měření reverzibility obstrukce při použití formoterolu (β_2 – agonista).

Dr. Jay I. Peters z university v San Antoniu prezentoval v roce 2004 výsledky retrospektivní studie provedené na více než dvou stech pacientů s CHOPN či astmatem kombinovaným s kongestivním srdečním selháváním. Celých 38,7% pacientů z této skupiny dostávalo terapii BB, přičemž pravděpodobnost dechových obtíží byla úplně stejná ve skupině pacientů s BB i ve skupině bez nich. To by nasvědčovalo tomu, že tradované riziko podávání těchto léků u pacientů s CHOPN a AB je přeceňováno.

Dr. Hanneke J. van der Woude publikoval v CHESTu 03/05 studii, kde plicní nežádoucí účinky se nevyskytly u celiprololu, jen propanolol redukoval FEV₁ a bronchodilatační efekt formoterolu. Metoprolol i propanolol zvyšovaly BHR. Různé skupiny β -blokátorů mají tedy různý vliv na ventilaci.

A Dr. Yvette van Geste publikovala v CHESTu 10/08 svou práci za 16 let sledování mortality pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, pro něž podstoupili velkou vaskulární operaci, současně trpěli CHOPN, a kteří užívali BB. Dokumentovala, že podávání kardioselektivních BB u těchto pacientů bylo asociováno se snížením mortality, a to krátkodobé i dlouhodobé.

Dr. Cazzola z University v Římě v editoriale stejného časopisu v závěru shrnuje povzbudivá data, která opravňují užití kardioselektivních BB u všech pacientů s CHOPN, kteří z jejich podání pro svá přidružená onemocnění profitují. Přesto upozorňuje na jejich farmakologické vlastnosti, popsané ve studiích s relativně málo pacienty, kde chybí dlouhodobá prospektivní data. I tak se však zdá, že uvážené užití malých, opatrně titrovaných dávek kardioselektivních BB s ohledem na plicní funkce je pro pacienty přínosné.

Závěr: Všechny typy BB (i selektivní) mohou bronchospasmus vyvolat. Velmi příznivý poměr prospěch/riziko, jak dokladují studie publikované v posledních letech, u pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami a CHOPN nás nutí přehodnotit rezervovaný postoj k těmto lékům aneb jak prohlásil Dr. Petrs: „**Lékaři by se měli méně obávat užívání β -blokátorů, zejména těch kardioselektivních, u pacientů s CHOPN. Pokud je takový pacient plánován k operaci srdce či má-li kongestivní srdeční selhání, pak zisk terapie vysoce převyšuje riziko.**“ Maximálně u pacientů s výraznou BHR lze doporučit podat

kardioselektivní BB po předchozím spirometrickém vyšetření před a po jejich aplikaci a za funkční kontroly ventilace dávku BB titrovat.

UPDATE DATABÁZE PACIENTŮ S CHOPN NA PODKLADĚ DEFICITU ALFA-1 ANTITRYPSINU

BLOK 2

J. Chlumský, M. Bláhová

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Autoři sdělení připomínají základní kriteria screeningu pacientů s podezřením na deficit AAT a základní indikační kriteria k suplementační terapii, uvedená v doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti.

Kriteria pro screening pacientů:

- CHOPN s převahou emfyzému u pacientů mladších 45 (60) let
- CHOPN s převahou emfyzému u pacientů bez expozice rizikovým faktorům
- CHOPN s převahou emfyzému s predilekcí v oblasti dolních laloků plic
- Bronchiektazie nezjištěné etiologie
- Anti-proteinase 3 pozitivní (c-ANCA pozitivní) vaskulitida
- Jinak neobjasněné jaterní onemocnění
- Nekrotizující panikulitida
- Rodinná anamnéza kteréhokoliv onemocnění uvedeného výše

Následně uvádějí vývoj a současný stav databáze pacientů s prokázaným deficitem AAT podle prokázaných fenotypů:

	3/2007	11/2007	11/2008
Celkový počet	16	25	44
PiZZ	9	13	23
PiMZ	6	11	19
PiSZ	1	1	1
PiMS			1

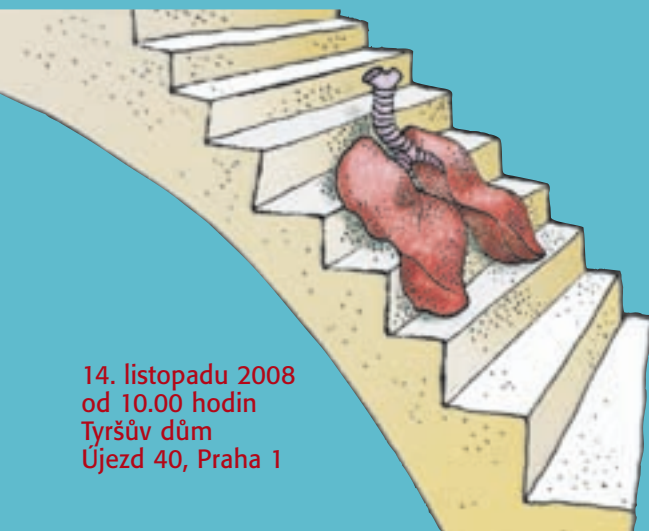
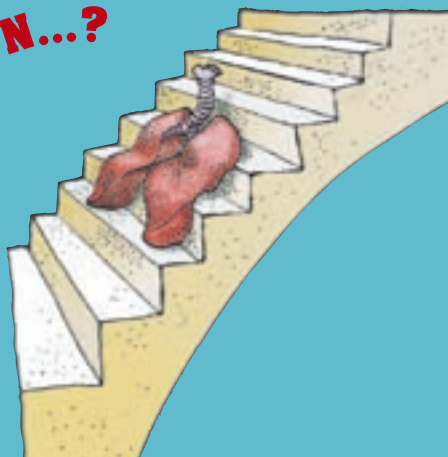
S ohledem na možnost podání suplementační terapie je nutno podotknout, že většina pacientů, která je nově diagnostikována, či k diagnostice odesílána do centra pro pacienty deficitem AAT je mimo terapeutická indikační kriteria.

Vzhledem k rozšiřujícím se možnostem léčby je proto velmi žádoucí zvýšit pozornost o tyto pacienty a screening doporučený ČPFS. Pacienty pak prosíme referovat do centra pro deficit AAT:

Pneumologická klinika 1.LF UK a FTNsP
Václavská 800, 140 59 Praha 4
Tel.: 261 082 422
Fax.: 261 082 206
e-mail: jan.chlumský@ftn.cz

si Vás dovoluje
pozvat na seminář

**Je liho astma
nebo CHOPN...?**



pátý z cyklu seminářů

Klinické problémy nemoci s bronchiální obstrukcí

14. listopadu 2008
od 10.00 hodin
Tyršův dům
Újezd 40, Praha 1

Sponzorující společnosti



GRIFOLS



Organizační zajištění

GALÉN-SYMPOSION s.r.o.
Břežanská 10, 100 00 Praha 10
tel.: 222 513 053, fax: 222 516 013
registrace@gsymposion.cz, www.gsymposion.cz