

NOVINKY V TERAPII CHOPN

MUDr. Jaromír Zatloukal

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP, Olomouc

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je jednou z nejčastějších příčin mortality a chronické morbidity. Její prevalence trvale roste a zvyšují se její ekonomické důsledky. V poslední době však dochází k výraznému zlepšení možností terapie. Zvyšuje se účinnost nových léků k odvykání kouření, které je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik CHOPN. Některé nové farmakologické postupy v léčbě CHOPN mohou zastavit progresi choroby. Ukázalo se, že velmi dobrým přínosem je nefarmakologická léčba, především různé formy rehabilitace a dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT). Základním předpokladem úspěšné léčby CHOPN nadále zůstává správná diagnostika pacienta v terénní praxi a spolupráce mezi lékařem první linie a pneumologem.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), terapie kouření, farmakoterapie, nefarmakologická léčba, rehabilitace, dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT).

Med. Pro Praxi 2007; 4(7–8): 301–304

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je v současné době jednou z nejčastějších příčin mortality a chronické morbidity. V České republice postihuje asi 700–800 tisíc osob. V celosvětovém měřítku touto nemocí trpí na 500–600 milionů osob a ročně na ni umírá 2,74 milionu nemocných. V r. 1998 byla v USA na 4. místě všech příčin úmrtí za ICHS, zhoubnými nádory a cerebrovaskulárními chorobami. CHOPN tradičně postihovala častěji muže než ženy, v posledních desetiletích se však tento trend obrátil. Prevalence CHOPN u žen roste podstatně rychleji než u mužů a mortalita na CHOPN je nyní v rozvinutých zemích u žen dokonce vyšší než u mužů. Celosvětový růst spotřeby tabáku bohužel povede i v budoucnu k nárůstu mortality a morbidity CHOPN. S tím jsou spojeny i ekonomické důsledky. Podle odhadů Světové banky a WHO bude za 15 let patřit CHOPN společně s kardiovaskulárními nemocemi, těžkými depresemi a dopravními nehodami k největším příčinám zdravotně-ekonomických ztrát v celosvětovém měřítku.

Ještě do nedávné doby byly možnosti léčby CHOPN značně omezené a spočívaly v podstatě v symptomatické léčbě, která dokázala jen částečně zmírnit potíže pacientů. V posledních letech jsme svědky výrazného obrátu v našich léčebných možnostech. Došlo k vývoji nových farmak a další jsou předmětem neustálého výzkumu. Byla formulována nová doporučení a postupy, která se týkají nefarmakologické léčby. Nyní máme k dispozici nové léky a nové

léčebné přístupy, díky nimž se dřívější terapeutický nihilismus postupně mění na aktivní způsob léčby CHOPN. Určitý optimismus zaznává i z nejnovější definice CHOPN, podle níž je CHOPN poprvé v historii označena za preventabilní a léčitelné onemocnění.

Definice CHOPN: Preventabilní a léčitelné onemocnění dolních cest dýchacích, které je charakterizováno omezením průtoku vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukcí). Toto omezení průtoku není plně reverzibilní, obvykle postupem času progreduje a bývá spojeno s abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice a plyny (GOLD 2006).

Terapie CHOPN

CHOPN je charakterizována příznaky, kterými jsou chronický, obvykle produktivní kašel a chronická progredující dušnost. Dále musí být spirometricky prokázána bronchiální obstrukce, tedy poměr $FEV_1/FVC < 70\%$. Podle hodnoty FEV_1 jsou následně definována jednotlivá stadia CHOPN. Terapie CHOPN je stupňovitá a závisí na stadiu nemoci. Její základní principy jsou uvedeny v tabulce 1.

Účinná léčba CHOPN předpokládá odstranění expozice tabákového kouře a kombinaci farmakologické a nefarmakologické léčby.

Odvykání kouření

Odvykání kouření je u kuřáka trpícího CHOPN základním předpokladem, bez něhož je efekt léčby

výrazně snížený. Cílem odvykání je eliminace nejdůležitějšího a nejsilnějšího rizikového faktoru vzniku CHOPN. Pro pacienty ve všech stádiích CHOPN platí, že pokud přestanou kouřit, dojde k významnému zpomalení poklesu dechových funkcí, což se příznivě odrazí na jejich klinických obtížích.

Závislost na tabáku je nemocí a odvykání kouření je léčbou, obdobnou léčení jiných chorob. Na rozdíl od dřívějšího přístupu zdravotníků založeného na zákazech je současná léčba závislosti na tabáku založena na podpoře a spolupráci. Taková léčba je komplexní a spočívá ve správné edukaci, režimových opatřeních a farmakologické léčbě.

Pacient by měl být veden k zanechání kouření při každé návštěvě lékaře. Tzv. „krátká intervence“ v sobě zahrnuje

- dotaz na kuřáctví pacienta,
- jasné doporučení přestat kouřit,
- posouzení, zda pacient skutečně chce přestat kouřit,
- pomoc těm pacientům, kteří chtějí přestat, včetně specializované a farmakologické pomoci,
- plán kontrolní návštěvy.

Intenzivní léčba kouření obvykle probíhá na specializovaných pracovištích. V současné době existuje několik „Center pro léčbu závislosti na tabáku“, která jsou zřízena při plicních klinikách fakult-

Tabulka 1. Principy terapie CHOPN podle stadia

Stadium	Charakteristika (spirometrické hodnoty po bronchodilataci)	Terapie
I – Lehká CHOPN	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 > 80\%$ náležitých hodnot S příznaky (chronický kašel, expektorace, dušnost) nebo bez nich	Redukce rizikových faktorů (zejména kouření) Očkování proti chřipce Krátkodobě účinná bronchodilatancia dle potřeby
II – Středně těžká CHOPN	$FEV_1/FVC < 70\%$ $50\% < FEV_1 < 80\%$ náležitých hodnot S příznaky (chronický kašel, expektorace, dušnost) nebo bez nich	Jako stadium I Dlouhodobě účinná bronchodilatancia (tiotropium, LABA) Rehabilitace
III – Těžká CHOPN	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% < FEV_1 < 50\%$ náležitých hodnot S příznaky (chronický kašel, expektorace, dušnost) nebo bez nich	Jako stadium II Inhalační kortikoidy (v případě opakovaných exacerbací)
IV – Velmi těžká CHOPN	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ náležitých hodnot anebo $FEV_1 < 50\%$ náležitých hodnot při současné respirační insuficienci nebo pulmonale	Jako stadium III Dlouhodobá oxygenoterapie Chirurgická léčba

ních nemocnic a některých dalších zdravotnických zařízeních. Tato centra disponují lékařem, zabývající se léčbou závislosti na tabáku, a psychologem. Zajišťují diagnostiku, dispenzarizaci a především intenzivní intervenci včetně behaviorálních programů, psychosociální podpory a farmakoterapie.

Ve farmakoterapii se v posledních 20 letech používají náhražky nikotinu (žvýkačky, sublinguální tablety, transdermální systémy, nosní nebo inhalační spreje), které díky substituci nikotinu omezují vznik abstinenčních příznaků. Jsou volně prodejné v lékárnách a nemají prakticky žádné kontraindikace. Transdermální systémy uvolňují nikotin pomalu a kontinuálně, proto je v případě potřeby vhodné doplňovat je orálními formami s rychlým uvolněním nikotinu. Účinnost nikotinových náhražek je asi 2× větší než placebo.

Po roce 2000 se k odvykání kouření používal bupropionát (Zyban), do té doby užívaný jako antidepressivum. Aplikuje se perorálně a jeho účinnost se uvádí kolem 20 %. Má některé kontraindikace.

Od března r. 2007 je na trhu v České republice parciální agonista $\alpha_4\beta_2$ -nikotinového receptoru vareniclin (Champix). Svým účinkem snižuje chuť na cigaretu a zároveň zmírňuje abstinenční příznaky. Používá se perorálně ve formě tablet po dobu 3 až 6 měsíců. Jde o zatím nejúčinnější lék, jeho účinnost se uvádí podle délky užívání 37–44 %.

Velká očekávání s sebou nese vývoj nových farmak, jakými je blokátor CB_1 -kanabinoidního receptoru rimonabant a vakcína proti nikotinu. Rimonabant působením na kanabinoidní receptor snižuje závislost na tabáku a zároveň omezuje chuť k jídlu. Tím vede k odvykání kouření a zároveň brání váhovému přírůstku, který jinak může činit až 4–6 kg za rok a může být významnou příčinou neúspěchu při odvykání kouření. Očekává se, že rimonabant bude na našem trhu pod názvem Acomplia na podzim r. 2007.

Dalším faktorem, který významně ovlivňuje kuřáctví, je přístup celé společnosti k této otázce. Má zásadní vliv na prevenci kouření a částečně ovlivňuje i vztah ke kouření u každého kuřáka. Spočívá v legislativních opatřeních, jakými je zákaz reklamy, zvyšování daní u tabákových výrobků, zákazu kouření na pracovištích, v restauracích a jiných veřejných prostorech. Tím vede ke snížení dostupnosti tabákových výrobků a snížení společenské přijatelnosti kouření. V řadě zemí Evropské unie se daří taková opatření realizovat.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba CHOPN slouží k prevenci a kontrole příznaků, ke snížení frekvence a tíže exacerbací, ke zlepšení celkového zdravotního stavu a k lepší toleranci fyzické zátěže. Lze použít perorální nebo inhalační přípravky. Inhalační léčba sice vyžaduje správnou edukaci a nutnost správné aplikace, její výhodou oproti perorálním lékům je

však výrazně vyšší účinnost léku a minimum nežádoucích účinků.

Krátkodobě účinná bronchodilatancia (beta₂-mimetika a anticholinergika) slouží především jako záchranná medikace k úlevě při dušnosti. V současné době používáme v drtivě většině případů inhalační formy, např. salbutamol (Ventolin), fenoterol (Berotec), ipratropium (Atrovent), kombinaci fenoterolu a ipratropia (Berodual).

V moderní farmakologické léčbě CHOPN se již od druhého stadia používají dlouhodobě účinná beta₂-mimetika, označovaná jako LABA (např. formoterol – Foradil, Oxis, salmeterol – Serevent) a dlouhodobě účinná anticholinergika (tiotropium – Spiriva). Jedná se o léky s dobrou tolerancí a s minimem nežádoucích účinků. Způsobují dlouhodobou, stabilní bronchodilataci, díky níž se redukuje příznaky nemoci a snižuje se potřeba záchranné medikace. Mají zřejmě i přímý protizánětlivý účinek. Tiotropium i LABA snižují četnost exacerbací a hospitalizací, zlepšují FEV1 a kvalitu života. Tiotropium mimo to snižuje reziduální objem a zlepšuje vitální kapacitu plic. Výhodou formoterolu je rychlý nástup účinku, takže jej lze použít i jako záchranné medikace.

Od třetího stadia CHOPN jsou indikovány inhalační kortikoidy. Vedou ke snížení četnosti exacerbací a pravděpodobně zvyšují délku přežití. Nejúčinnější je jejich použití ve formě kombinovaných přípravků v kombinaci s dlouhodobě účinnými beta₂-mimetiky jako tzv. „fixní kombinace“ (Symbicort, Seretide).

V posledních 5 letech, kdy máme k dispozici LABA, tiotropium a fixní kombinace, došlo k výraznému zlepšení účinnosti terapie u pacientů s CHOPN. Jejich dlouhodobý účinek vede k trvalé bronchodilataci a působením tiotropia se zlepšují i statické plicní funkce. Tím dochází ke zřetelnému zmírnění dušnosti a zvýšení tolerance námahy u pacientů s CHOPN. Ve druhém stadiu se jako optimální ukazuje kombinace Spiriva – Foradil, u pacientů na přechodu II.–III. stadia a ve třetím stadiu je optimální kombinací Spiriva – Symbicort nebo Spiriva – Seretide.

Teophyllin se dnes řadí do třetí linie léčby CHOPN. V současné době se používá výhradně v retardované formě s prologovaným účinkem (Euphyllin SR, Afonilum SR, Theo-Plus). Jeho výhodou je bronchodilatační a protizánětlivý efekt, nevýhodou poměrně úzká terapeutická šíře spojená s rizikem nežádoucích účinků. Oproti minulosti se přikládá větší význam některým mukolytikům s antioxidačním účinkem, např. acetylcysteinu, erdosteinu (ACC, Erdomed). U všech nemocných s CHOPN je doporučována každoroční vakcinace proti chřipce.

Řada nových léků je nyní ve stadiu výzkumu. Studují se inhibitory fosfodiesterázy PDE₄ (např. roflumilast, cilomilast), které mají prokázaný protizánětlivý efekt, avšak v některých případech i výrazné

nežádoucí účinky. Pozornost je zaměřena na blokátory receptoru pro leukotrien B₄, skýtající možnost ovlivnění chemotaktické aktivity neutrofilů. Zkoumá se účinek léků inhibujících TNF- α , antagonistů TGF- β 1, inhibitoru interleukinu-8 a dalších mediátorů. Nadějí na léčbu destruktivních změn plicního parenchymu u CHOPN je studium inhibitorů neutrofilní elastázy a metaloproteáz. Ve snaze ovlivnit hypersekreci u CHOPN se studují inhibitory EGFR. Otázkou budoucnosti je genová terapie.

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba je nedílnou součástí komplexní léčby CHOPN. Zahnuje v sobě rehabilitaci, kyslíkovou terapii a chirurgickou léčbu.

Rehabilitace je indikována od druhého stadia CHOPN. Jejím cílem je zvýšení schopnosti fyzické zátěže, snížení subjektivního vnímání intenzity dušnosti, zlepšení celkové fyzické a psychické kondice, snížení anxiózy a sociální izolace spojené s CHOPN a v konečném důsledku snížení počtu dnů strávených v nemocnici v důsledku CHOPN. Správně vedená rehabilitace vede ke zvýšení výkonnosti, zmírnění potíží a zvýšení kvality života pacienta. Součástí rehabilitace je cvičební trénink, nutriční poradenství a edukace.

Cvičební trénink se provádí obvykle cvičením na rotopedu, umožňujícím zároveň monitorování srdeční frekvence, saturace kyslíku a vykonané práce, podobně jako při ergometrii. Trénink lze částečně nahradit tréninkem chůze, u níž je však možnost monitorování omezena. Cvičení se provádějí po dobu 10 až 45 minut jednou denně až jednou týdně a mají trvat nejméně 6–10 týdnů. Jsou doplňována fyzioterapií hrudníku a tréninkem správné expirace. Cvičební trénink by měl být veden školeným fyzioterapeutem.

Cílem nutričního poradenství je redukce obezity či podvýživy. Přibližně 25 % pacientů s CHOPN ve stadiích II až IV trpí podvýživou, která je přitom nezávislým rizikovým faktorem zvyšujícím mortalitu. Součástí nutriční terapie je výběr kaloricky vhodné stravy, častější frekvence jídla u dušných pacientů, sanace chrupu a léčba komorbidit a kombinace s cvičebními režimy, které mají nespécifický anabolický efekt.

Edukace má vést k aktivnímu přístupu pacienta ke své nemoci a léčbě a přinášet mu psychosociální podporu. Zahnuje v sobě široké spektrum postupů, od nácviku správné aplikace inhalačních léků a důsledného využití rehabilitačních programů až po zapojení se do společenského života a překonání psychosociálních bariér způsobených chronickým onemocněním.

Rehabilitace u pacientů s CHOPN je komplexní terapií, která by měla být vedena týmem školených specialistů (fyzioterapeutů, nutričních odborníků, psychologů). V poslední době se jí přikládá stále větší význam a začíná se systematicky uplatňovat na našich plicních klinikách a odděleních.

Dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT) je jedním ze základních léčebných postupů ve čtvrtém, velmi těžkém stadiu CHOPN. Je indikována při $\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$ anebo pokud je $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ při současné hyperkapnii, plicní hypertenzi nebo cor pulmonale. Cílem DDOT je zvýšení klidové hodnoty PaO_2 o nejméně 1 kPa, aniž by přitom došlo ke zvýšení PaCO_2 . DDOT se zajišťuje pomocí koncentrátorů kyslíku. Kyslík má být aplikován nejméně 16 hodin denně.

V poslední době lze v indikovaných případech použít tekutý kyslík, který má specifická indikační kritéria. Systém tekutého kyslíku je mobilní a na rozdíl od koncentrátorů kyslíku umožňuje pacientovi volně se pohybovat, jeho nevýhodou je však vyšší cena. DDOT vede ke zmírnění příznaků dušnosti, zpomaluje rozvoj plicní hypertenze a cor pulmonale, zmírňuje hypoxemické postižení orgánů a prodlužuje délku přežití. Dále zvyšuje cvičební kapacitu a zlepšuje kvalitu života a mentální stav pacienta. Indikace DDOT se provádí na lůžkovém plicním pracovišti.

Chirurgická léčba doplňuje spektrum léčebných postupů. Je však vymezena jen úzkým okruhem indikací. Bulektomie znamená odstranění velké

buly, která se nepodílí na ventilaci a komprimuje okolní parenchym. Při správné indikaci vede ke zmírnění dušnosti a zlepšení plicních funkcí. Je možno ji provést i torakoskopicky.

Volumredukční operace plic se provádí na některých pracovištích u nejtěžších pacientů s CHOPN s nízkou tolerancí zátěže, kteří mají FEV1 mezi 20–45 % NH a těžké snížení plicní difúzní kapacity. Znamená resekci části plic, nejčastěji horních laloků, za účelem snížení hyperinflace a zlepšení plicních funkcí. Je spojena s poměrně významnou pooperační mortalitou. V poslední době se studuje provedení analogického výkonu bronchoskopicky, kdy je po zavedení endobronchiálních chlopní nebo obturujícího gelu uzavřen bronchus pro příslušný lalok. Jeho kolapsem je dosaženo obdobného efektu jako při volumredukční operaci.

Transplantace plic je krajním řešením u nejtěžších pacientů s CHOPN, zvláště při současné sekundární plicní hypertenzi. Tato léčba je limitována nedostatkem dárců a komplikacemi spojenými s transplantací plic.

Zájem v poslední době vzbuzuje využití kmenových buněk, zejména pneumocytů II. typu, k reparaci

destruované plicní tkáně, které zřejmě lze očekávat v nedaleké budoucnosti.

Léčba exacerbací

Léčba exacerbací CHOPN spočívá ve zvýšení dávky bronchodilatačních léků, obvykle se k základní léčbě přidávají i systémové kortikoidy a při zvýšené expektoraci purulentního sputa i antibiotika. U těžších exacerbací, zvláště u pacientů v těžších stadiích CHOPN, kdy dochází k rozvoji respirační insuficience a může dojít k život ohrožujícímu stavu, je nutná hospitalizace v nemocnici, resp. na respirační JIP. V takových případech se navíc aplikuje kontrolovaná oxygenoterapie při monitoraci vnitřního prostředí, krevních plynů a acidobazické rovnováhy. Jsou používány nebulizace a parenterální aplikace léků. Na respiračních JIP se v případě potřeby provádí ventilační podpora a to ve formě neinvazivní ventilace nebo použitím invazivní mechanické ventilace. Neinvazivní ventilace umožňuje podpurnou ventilaci bez endotracheální intubace, tím se snižuje četnost komplikujících infekcí, délka hospitalizace i délka pobytu na JIP, snadněji se provádí odpojení od ventilátoru a dochází k redukci celkových nákladů. Podle posledních studií se přitom efekt neinvazivní ventilace podstatně neliší od ventilace invazivní.

Závěr

CHOPN se stává globálním zdravotním a sociálně-ekonomickým problémem. Tím si vynucuje nové přístupy ze strany zdravotnických složek, medicínského výzkumu i od celé společnosti.

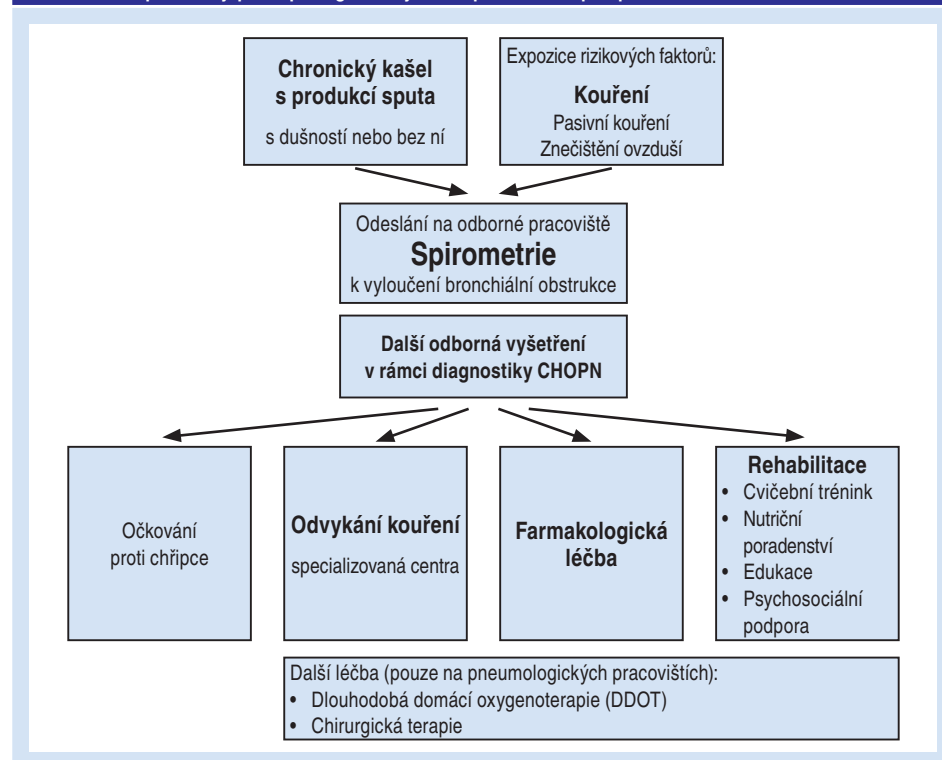
Nově zavedené léky významně zlepšují symptomatologii CHOPN a zpomalují její progresi. V posledních letech se zvyšuje význam nefarmakologických postupů, které velmi příznivě ovlivňují především pokročilá stadia CHOPN. Nové léčebné postupy již umožnily přesun velké části pacientů z nemocniční do ambulantní péče. V řadě zemí byla přijata legislativní opatření, od kterých se očekává významný protikuřácký efekt a v jeho důsledku zásadní posun v prevenci CHOPN.

Cílem je pokrok v léčbě onemocnění, které velmi významně snižuje kvalitu života nemocného jednotlivce a zároveň zatěžuje celou společnost.

MUDr. Jaromír Zatloukal

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: zatloukal@fnol.cz

Tabulka 2. Doporučený postup diagnostiky a terapie CHOPN pro praktické lékaře



Literatura

1. Conner CF, Decramer M. Pulmonary rehabilitation. Eur Respir Monograph 2000; Vol 5.
2. Erban J. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Praha: Maxdorf 2004.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2006.
4. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135: 423–433.
5. Kašák V. Chronická obstrukční plicní nemoc. Praha: Maxdorf 2006.

6. Králíková E, Pohlová L, Štěpánková L. Role praktického lékaře v léčbě závislosti na tabáku. Med Pro Praxi 2007; 2: 52–55.
7. Musil J. Léčba chronické obstrukční plicní nemoci. Praha: Grada 1999.
8. Nides M, Rand C, Dolce J et al. Weight gain as a function of smoking cessation and 2-mg nicotine gum use among middle-aged smokers with mild lung impairment in the first 2 years of the Lung Health Study. Health Psychol 1994; 13: 354–361.
9. Tonessen P, Carozzi L, Fagerström KO et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. Eur Respir J 2007; 29: 390–417.