

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

VLIV KONDICE PACIENTŮ PŘED TRANSPLANTACÍ PLIC NA DÉLKU HOSPITALIZACE
PO TRANSPLANTACI

Diplomová práce

Autor: Bc. Kamila Saláková, obor fyzioterapie

Vedoucí práce: Mgr. Lenka Babková

Praha 2019

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Bc. Kamila Saláková

Název diplomové práce: Vliv kondice pacientů před transplantací plic na délku hospitalizace po transplantaci

Pracoviště: Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Lenka Babková

Oponent diplomové práce: Mgr. Valerie Krocová

Rok obhajoby diplomové práce: 2019

Abstrakt

Tato diplomová práce si klade za cíl posoudit, zda má úroveň kondice u pacientů před transplantací plic vliv na délku hospitalizace po transplantaci. Byly vyhodnocovány údaje pacientů starších více jak 18 let jak s jednostrannou, tak i s oboustrannou transplantací plic, kteří prošli hospitalizací v období mezi rokem 2016 a 2018 a v předoperačním vyšetření podstoupili šestiminutový test chůzí. Sběr dat probíhal na 3. chirurgické klinice 1. LF a FN Motol a Pneumologické klinice 2. LF a FN Motol.

Výsledky částečně potvrdily nepřímou úměru mezi délkou hospitalizace a úrovní kondice u některých skupin pacientů. Tedy čím vyšší byla úroveň kondice u pacientů před transplantací plic, tím kratší byla délka hospitalizace. Délka hospitalizace je ovlivněna nejen kondicí pacienta před operací, ale i dalšími významnými předoperačními, perioperačními i postoperačními faktory, které s kondicí nesouvisí. Z tohoto důvodu nelze obecně vyvodit jasnou korelaci mezi délkou hospitalizace a kondicí. Zlepšení kondice před očekávanou operací je žádoucí u kandidátů na transplantaci plic, tak aby se podpořila úspěšnost transplantace plic.

Klíčová slova:

kondice, šestiminutový test chůzí, transplantace plic, délka hospitalizace, chronická plicní onemocnění.

Souhlasím s půjčováním bakalářské práce v rámci knihovních služeb.

Bibliografická identifikace v angličtině

Author's first name and surname: Bc. Kamila Saláková

Title of the master thesis: Influence of the condition of patients before lung transplantation on length of hospitalization after transplantation

Department: Department of Rehabilitation and Exercise Medicine

Supervisor: Mgr. Lenka Babková

The year of presentation: 2019

Abstract

This thesis aims to assess whether the level of the physical condition of patients before lung transplantation affects the length of hospitalization after transplantation. The study includes patients over 18 years of age with both unilateral and bilateral lung transplantation who underwent hospitalization between 2016 and 2018 and underwent a six-minute walk test in the preoperative examination. Data were collected at the 3rd Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital and at the Department of Pneumology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital.

The results partially confirmed the correlation between hospitalization and physical condition in some patient groups. Thus, the higher the level of fitness in patients before lung transplantation, the shorter the hospitalization period. The length of hospitalization is influenced not only by the condition of the patient before surgery but also by other significant preoperative, perioperative and postoperative factors that are not related to the condition. For this reason, there is generally no clear correlation between the length of hospitalization and physical condition. Preoperative condition improvement is desirable in lung transplant candidates to support lung transplant success.

Keywords:

physical condition, six minute walk test, lung transplantation, length of hospitalization, chronic lung diseases.

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. Lenky Babkové, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky.

V Praze dne

Kamila Saláková

Poděkování

Ráda bych poděkovala své vedoucí práce Mgr. Lence Babkové za odborné a trpělivé vedení a cenné rady při vytváření diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala zaměstnancům III. chirurgické kliniky a Pneumologické kliniky za pomoc při sběru dat a RNDr. Václavu Čapkovi Ph.D za pomoc při statistickém zpracování. Velké díky patří celé mé rodině, mým skvělým spolužačkám a kamarádům, kteří mě podporovali při celém mém studiu.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	10
1 ÚVOD	12
2 PŘEHLED POZNATKŮ	13
2.1 Transplantace plic	13
2.1.1 Úvod	13
2.1.2 Indikace k transplantaci	15
2.1.3 Kontraindikace	17
2.1.4 Výběr dárce a ochrana orgánu	18
2.1.5 Příjemce transplantace	20
2.1.6 Postupy operace	21
2.1.6.1 Jednostranná transplantace plic	21
2.1.6.2 Bilaterální sekvenční transplantace plic	22
2.1.7 Hospitalizace a pooperační péče	24
2.1.8 Komplikace	27
2.1.8.1 Komplikace operačního výkonu	28
2.1.8.2 Časná dysfunkce štěpu	28
2.1.8.3 Rejekce	28
2.1.8.4 Infekce	30
2.1.8.5 Mimoplicní chronické komplikace	30
2.1.9 Doba přežití a kvalita života	30
2.1.9.1 Doba přežití po transplantaci plic	31
2.1.9.2 Kvalita života po transplantaci plic	31
2.1.10 Závěr	32
2.2 Chronická plicní onemocnění	33
2.2.1 Chronická obstrukční plicní nemoc	33
2.2.1.1 Léčba CHOPN	35

2.2.2 Idiopatická plicní fibróza	37
2.2.2.1 Léčba IPF	39
2.2.2.2 Syndrom kombinované fibrózy a emfyzému	40
2.2.3 Cystická fibróza	41
2.2.3.1 Léčba CF	43
2.2.4 Ostatní plicní onemocnění	45
2.2.4.1 Plicní arteriální hypertenze	45
2.2.4.2 Sarkoidóza	46
2.2.4.3 Lymfangioleiomyomatóza	47
2.2.4.4 Exogenní alergická alveolitida	48
2.3 Plicní rehabilitace	49
2.3.1 Vyšetření	51
2.3.2 Respirační fyzioterapie	53
2.3.3 Pohybová léčba	54
2.4 Stanovení kondice pacientů	57
2.4.1 Měření kondice	57
2.4.1.1 Šestiminutový test chůzí	58
2.4.2 Dekondice	60
3 CÍLE A HYPOTÉZY	63
3.1 Cíle	63
3.2 Hypotézy	63
3.2.1 Celý soubor (1. skupina)	63
3.2.2 CHOPN a CF (2. skupina)	64
3.2.3 IPF a EAA (3. skupina)	64
3.2.4 Ostatní (4. skupina)	65
4 METODIKA	66
4.1 Charakteristika souboru	66

4.1.1 Počet pacientů.....	66
4.1.2 Délka hospitalizace.....	66
4.1.3 6MWT.....	68
4.2 Anamnestické údaje.....	69
4.3 Statistické zpracování dat.....	69
5 VÝSLEDKY.....	70
5.1 Celý soubor.....	70
5.1.1 KARIM vs. 6MWT.....	70
5.1.2 III. Chirurgie vs. 6MWT.....	71
5.1.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT.....	72
5.1.4 Shrnutí.....	73
5.2 CHOPN a CF.....	74
5.2.1 KARIM vs. 6MWT.....	74
5.2.2 III. chirurgie vs. 6MWT.....	75
5.2.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT.....	76
5.2.4 Shrnutí.....	77
5.3 IPF a EAA.....	78
5.3.1 KARIM vs. 6MWT.....	78
5.3.2 III. chirurgie vs. 6MWT.....	79
5.3.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT.....	80
4.3.4 Shrnutí.....	81
5.4 Ostatní.....	82
5.4.1 KARIM vs. 6MWT.....	82
5.4.2 III. chirurgie vs. 6MWT.....	83
5.4.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT.....	84
5.4.4 Shrnutí.....	85
5.5 Shrnutí výsledků.....	86

6 DISKUSE.....	87
6.1 Diskuse k přehledu poznatků	87
6.2 Diskuse k praktické části.....	89
7 ZÁVĚRY	92
8 REFERENČNÍ SEZNAM	94

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

6MWD	6 minute walk distance (vzdálenost ušlá v 6MWT)
6MWT	6 minute walk test (šestimínutový test chůzí)
A1ATD	alfa-1-antitrypsin deficiencie
ACSM	American College of Sports Medicine
ATS	American thoracic society (Americká hrudní společnost)
Bcc	Burkholderia cepacia
BMI	body mass index
BOS	syndrom bronchiolitis obliterans
CAT	COPD Assessment Test (test hodnotící CHOPN)
CF	cystická fibróza
CFTR	gen pro transmembránový regulátor vodivosti
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema (syndrom kombinované fibrózy a emfyzému)
CT	výpočetní tomografie
DDOT	dlouhodobá domácí oxygenoterapie
EAA	exogenní alergická alveolitida
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
FEV1	forced expiratory volume in one second (usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu)
FVC	forced vital capacity (usilovná vitální kapacita)
GOLD	Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc
HRCT	high resolution computed tomography (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením)
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IIP	idiopatická intersticiální pneumonie
IPF	idiopatická plicní fibróza
IPP	intersticiálním plicní procesy
ISHLT	Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic
JIP	Jednotka intenzivní péče
KARIM	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
KST	Koordinačního střediska transplantací
LAM	lymfangioleiomyomatóza

LAS	lung allocation score (skóre alokace plic)
LOS	length of stay (délka hospitalizace)
NIV	neinvazivní ventilace
NSIP	nespecifická intersticiální pneumonie
NYHA	New York Heart Association
PAH	plicní arteriální hypertenze
PEP	positive expiratory pressure
QOL	kvalita života
RAS	restrikční syndrom štěpu
RFT	respirační fyzioterapie
RM	one repetition maximum
RTG	rentgen
TLco	transfer faktor
TV	tidial volume (dechový objem)
UNOS	United Network for Organ Sharing
UPV	Umělá plicní ventilace
USA	United States of America
VC	vitální kapacita
VO2max	maximální spotřeba kyslíku
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
WHO FC	funkční klasifikace Světové zdravotnické organizace

1 ÚVOD

Tato diplomová práce má za cíl zhodnotit, zda má úroveň kondice u pacientů před transplantací plic vliv na délku hospitalizace po transplantaci.

Měření kondice se provádí standardně v rámci vyšetřovacího protokolu před transplantací plic a nejčastěji se provádí šestiminutový test chůzí (6MWT). Je prokázáno, že výsledky tohoto testu jsou ukazatelem kvality života a dlouhodobého přežití pacientů a nás zajímá, zda jsou spojeny i s délkou hospitalizace.

V přehledu poznatků se bude diplomová práce věnovat transplantacím plic, chronickým plicním onemocněním, plicní rehabilitaci a stanovení kondice pacientů. Transplantace plic je úspěšně zavedená metoda léčby pacientů s respiračním onemocněním v terminálním stádiu. Těchto onemocnění stále přibývá a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je nově třetí nejčastější příčina úmrtí. Pacienti mají před transplantací plic omezenou kondici, jsou dušní a mají různé další komorbidity. S každým dnem hospitalizace je spojen úbytek svalové hmoty pacientů, a proto je důležitou součástí celkové péče o pacienty v terminálním stádiu respiračního onemocnění plicní rehabilitace.

Praktická část se skládá ze statistického porovnání délky hospitalizace a úrovně kondice pacientů. Předpokládáme, že délka hospitalizace po transplantaci plic je závislá na úrovni kondice před transplantací. Tedy, že čím vyšší je výsledek šestiminutového testu chůzí, tím kratší bude hospitalizace pacientů.

2 PŘEHLED POZNATKŮ

2.1 Transplantace plic

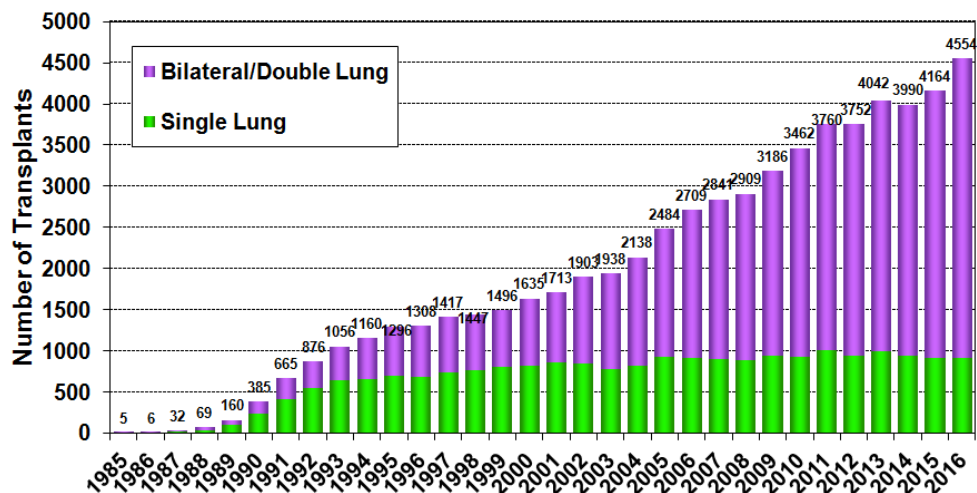
Transplantace plic se stala zavedenou možností léčby pro pacienty s různými formami pokročilého progresivního plicního onemocnění, které nereaguje na konzervativní terapii. Transplantace plic je sice nákladná a má svá rizika, ale je nejúčinnějším způsobem léčby plicního onemocnění v konečném stádiu plicního onemocnění. Je prokázáno, že zlepšuje kvalitu života a prodlužuje přežití těchto pacientů.

Počet transplantací plic se každým rokem stále zvyšuje a poptávka po této operaci převyšuje její možnou nabídku. Limitem většího počtu výkonů je nedostatek vhodných dárců a funkčních štěpů (Hayanga a D´Cunha, 2014; Gotlieb, 2017; Meyer, 2018; Lischke et al., 2011; Valentová-Bartáková et al., 2014; Yeung a Keshavjee, 2014).

2.1.1 Úvod

První lidskou transplantaci plic se povedlo uskutečnit 11. června 1963 ve Spojených státech (USA), pacient však zemřel po 18 dnech na selhání ledvin (Hardy et al., 1963). Druhý úspěšnější pokus transplantace plic se uskutečnil v roce 1971 a pacient přežil 10 měsíců (Derom et al., 1971). Hlavními důvody klinického selhání transplantace plic byly nedostatečná imunosuprese a obtíže s bronchiální anastomózou. Významné zlepšení přinesl objev cyklosporinu a začátkem osmdesátých let započala úspěšná éra orgánových transplantací (Kolek et al., 2017; Valentová-Bartáková et al., 2014; Yeung a Keshavjee, 2014).

Registr Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic (ISHLT) eviduje 258 transplantačních center a podle jejich údajů se dohromady po celém světě do poloviny roku 2017 uskutečnilo celkem 64 803 transplantací plic u dospělých pacientů. Podle odhadu Yusen et al. (2016) představují předložené údaje registru přibližně 80 % celosvětové aktivity transplantací. Na obrázku 1 jsou uvedeny počty transplantací dle jednotlivých typů operací do roku 2016.



Obr. 1: Počty transplantací (Chambers et al. 2018)

Program transplantací plic byl v České Republice zahájen pod vedením prof. Pavla Pafka, DrSc. v Praze v roce 1997 (Lischke et al., 2011). Transplantace plic se provádějí v ČR dodnes jen na oddělení III. chirurgické kliniky 1. LF UK a FN Motol, přičemž někteří zdravotníci, kteří se podílejí na programu transplantace plic, jsou na fotce níže (obrázek 2).



Obr. 2: Část týmu zajišťující transplantace plic (Fakultní nemocnice v Motole)

Od počátku programu do konce roku 2018 bylo transplantováno dohromady kolem 400 pacientů. Dle koordinačního střediska transplantací (KST) proběhlo od roku 2016 do roku 2018 128 transplantací, přibližně čtyřicet každý rok.

2.1.2 Indikace k transplantaci

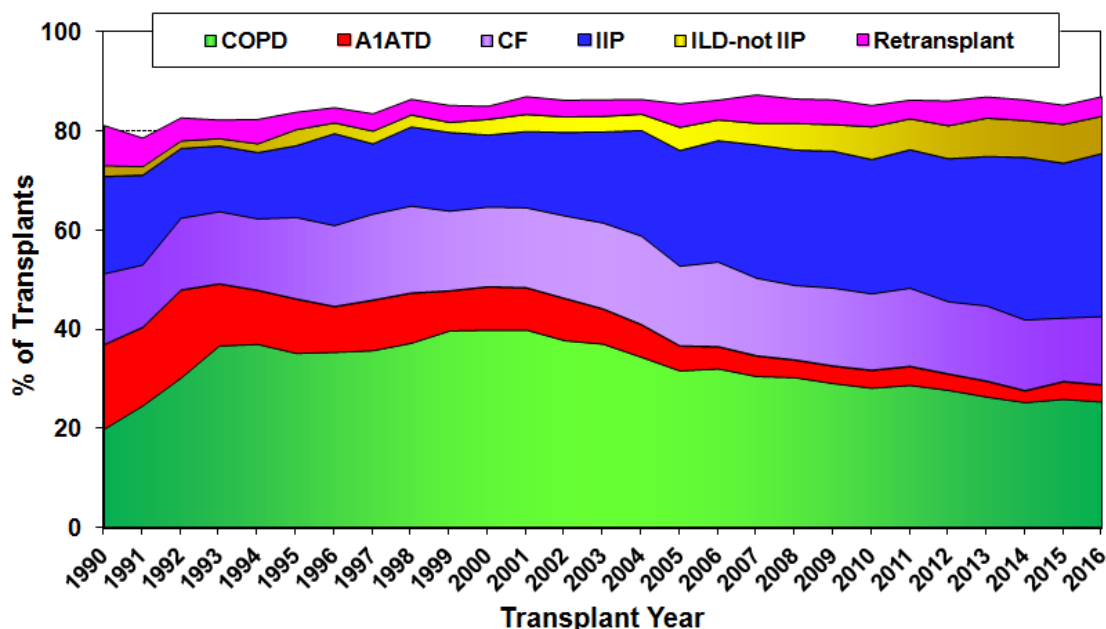
Rozhodnutí o umístění pacienta na čekací listinu je poměrně složité, protože je nutné zohlednit mnoho aspektů. Pacient by neměl být vystaven riziku transplantační operace, dokud nebudou vyčerpány všechny další možnosti léčby. K transplantaci plic jsou indikováni pacienti v konečném stádiu plicního onemocnění, kteří mají omezenou délku života a poměr rizika a prospěchu zvýhodňuje transplantaci plic oproti konzervativní léčbě. Celkový zdravotní stav pacienta by ale neměl ohrozit dlouhodobý úspěch transplantace a přežití po náročné operaci. Při zařazení na čekací listinu hraje důležitou roli také zhoršená kvalita života, závislost na oxygenoterepii a zvyšující se imobilita. Transplantace plic přichází v úvahu u pacientů, kteří splňují všechna následující obecná kritéria:

- Vysoké (> 50%) riziko úmrtí na plicní onemocnění během 2 let, pokud nebude provedena transplantace plic.
- Vysoká (> 80%) pravděpodobnost přežití nejméně 90 dní po transplantaci plic.
- Vysoká (> 80%) pravděpodobnost přežití pěti let po transplantaci za předpokladu, že bude zajištěna odpovídající funkce štěpu (Weill et al., 2015; Lischke et al., 2011).

Mezinárodní společnost pro transplantaci srdce a plic a Americká hrudní společnost (ATS) mezi kritéria výběru vhodných pacientů k transplantaci plic zahrnují vhodný věk, klinickou a fyziologickou závažnost onemocnění, neúčinnou nebo nedostupnou konzervativní terapii, podstatné omezení v aktivitách každodenního života, omezenou předpokládanou délku života, přiměřené srdeční funkce bez významného koronárního onemocnění, rehabilitační potenciál, přijatelný stav výživy a uspokojivý psychosociální profil a systém emocionální podpory (Yeung a Keshavjee, 2014).

Základní onemocnění, pro které je transplantace indikována jsou chronická obstrukční plicní nemoc, emfyzém při alfa-1-antitrypsin deficienci (A1ATD), idiopatická plicní fibróza (IPF), nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), exogenní alergická alveolitida (EAA), sarkoidóza, lyfngioleiomyomatóza (LAM), plicní fibróza spojená se systémovým onemocněním (sklerodermie, revmatoidní artritida, onemocnění pojivové tkáně), cystická fibróza (CF), idiopatická plicní hypertenze nebo nádory plic (Chadimová et al., 2015). Indikace jednotlivých onemocnění k transplantaci plic bude specifikováno v kapitole 2.2.

Z celkového počtu transplantací během let 1995 až 2017 podle registru ISHLT bylo 31,3 % pacientů s intersticiálními plicními procesy (IPP), kteří se dále dělí na 25,7 % pacientů s idiopatickou intersticiální pneumonií (IIP) a 5,6 % bez IIP. Tato skupina předběhla skupinu pacientů s primárním onemocněním CHOPN s celkovými 30,6 %. Na třetím místě jsou pacienti s cystickou fibrózou s 15,4 % (Chambers et al., 2018). V České Republice je zastoupení jednotlivých onemocnění lehce rozdílné. Dle Chadimová et al. (2015) byly nejčastějšími indikacemi pro transplantaci chronická obstrukční plicní nemoc u 39,4 % pacientů, idiopatická plicní fibróza u 28,9 % a cystická fibróza u 19,1 % pacientů. Rozložení transplantací plic podle základního onemocnění dle registru ISHLT ukazuje obrázek 3.



Obr. 3: Procentuální rozložení podle diagnóz (Chambers et al. 2018)

Selekce kandidátů transplantace, předtransplantační vyšetření a péče o kandidáty na čekací listině jsou v rukou pneumologa. Pacienti jsou posíláni do transplantačního centra z celé České republiky. Vybraní pacienti jsou komplexně vyšetřeni dle standardního protokolu, jsou seznámeni s transplantačním programem a posouzeni z hlediska absolutních a relativních kontraindikací k transplantaci na Pneumologické klinice 2. lékařské fakulty UK a FN Motol (Národní program transplantace plic, 2014)

Pokud pacient projde hodnotícím sítím vyšetření, je zařazen na čekací listinu. Je nutné, aby všichni pacienti na čekací listině byli znovu pravidelně, subjektivně i objektivně hodnoceni. Proto se transplantační centra po celém světě snaží zajistit, aby výběr kandidáta nebyl pouze jednorázovým rozhodnutím, ale spíše kontinuálním procesem.

Minimální frekvence kontrol, je každé tři měsíce v transplantační ambulanci Pneumologické kliniky FN Motol, u nemocných v nestabilním stavu a urgentních čekatelů na transplantaci jsou kontroly častější, každých 4 – 6 týdnů. Rozhodnutí o správném načasování transplantace je nejobtížnější v celé indikační problematice. Nedojde-li k transplantaci, provádí se aktualizace vyšetření na čekací listině podle protokolu a pacienti jsou zařazeni do režimu urgentní transplantace, elektivní transplantace nebo režimu dočasně netransplantabilní (Národní program transplantace plic, 2014; Valentová-Bartáková et al., 2014; Weill et al., 2015).

2.1.3 Kontraindikace

Protože transplantace plic je komplexní léčba s významným rizikem perioperační morbidity a mortality, je důležité vzít v úvahu celkové kontraindikace a komorbidity (Weill et al., 2015). Rozlišujeme absolutní a relativní kontraindikace.

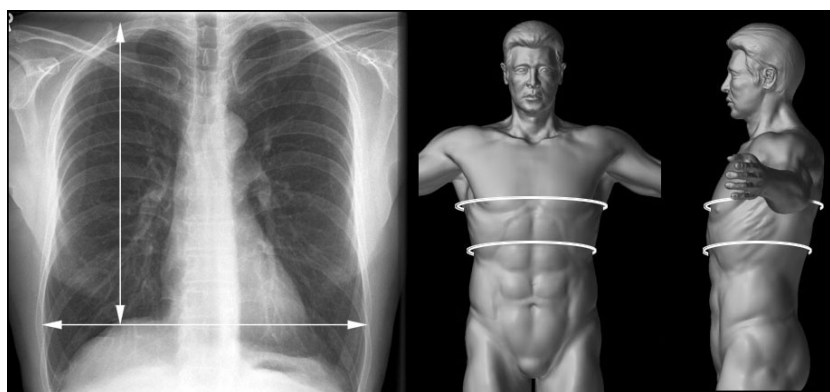
Absolutní kontraindikace jsou zhoubné nádorové onemocnění v anamnéze, neléčitelné selhání jiného hlavního orgánového systému, aterosklerotická choroba s podezřením na ischemickou chorobou koronárních tepen, akutní nestabilní onemocnění, krvácivé diatézy, chronické nakažlivé nebo rezistentní infekce, signifikantní hrudní nebo spinální deformita, obezita 2 a 3 stupně [Body mass index (BMI) >35], nedodržování léčebné terapie nebo opakované nedodržování lékařských postupů, psychiatrické nebo psychologické stavy spojené s neschopností spolupracovat se zdravotnickým týmem nebo dodržovat komplexní léčbu, absence spolehlivého systému sociální podpory a zabezpečení, velmi omezený funkční (fyzický) stav se špatným rehabilitačním potenciálem a užívání nebo závislost na návykových látkách.

Relativní kontraindikace jsou věk více jak 65 let, obezita 1. stupně, malnutrice, závažná osteoporóza, předchozí operace hrudníku, mechanická ventilace nebo mimotělní podpora životních funkcí (Lischke et al., 2011; Meyer, 2018; Weill et al., 2015; Yeung a Keshavjee, 2014).

Otázkou zůstává kontraindikace při infekci bakterií *Burkholderia cepacia* (Bcc). Pacienti infikovaní Bcc, zejména poddruhem *Burkholderia cenocepacia*, mají dlouhodobě horší přežití (Yeung a Keshavjee, 2014). V důsledku toho některá transplantační centra považují infekci Bcc za absolutní kontraindikaci k transplantaci, včetně transplantačního centra ve Fakultní nemocnici v Motole.

2.1.4 Výběr dárce a ochrana orgánu

Jakmile se objeví potenciální dárce, musí být dárcovské orgány podrobně vyšetřeny. Údaje z databáze americké organizace United Network for Organ Sharing (UNOS) uvádějí, že nabízené plíce k transplantaci byly využity pouze ve 21 %. Hlavními důvody, pro které nelze plíce použít, jsou plicní infekce, jež jsou důsledkem dlouhodobé umělé plicní ventilace dárce, nebo traumat hrudníku. Plíce jsou velmi náchylné k poškození, kvůli čemuž se zavedla přísná pravidla tak, aby byla transplantace plic co nejúspěšnější. Z obecného hlediska je k transplantaci plic vhodná plíce se zachovalou funkcí, s velikostí odpovídající hrudníku příjemce a kompatibilní v systému AB0. Měření hrudníku znázorňuje obrázek 4 (Kolek et al., 2017; Lischke et al., 2011; Yeung a Keshavjee, 2014).



Obrázek 4: Měření rozměru plíce na RTG (Lischke et al., 2011)

Optimální je menší plíce dárce implantovaná do větší pleurální dutiny příjemce. Rozdíl může být až 25 %. Právě velikost plic je limitujícím faktorem počtu provedených transplantací ve skupině příjemců s malým hrudníkem nebo plicí, což jsou často pacienti s IPF (Pafko et al., 2005).

Nejčastějšími dárci orgánů jsou pacienti po mozkové smrti, kteří splňují kritéria ISHLT. Počet transplantací plic je omezen nejvíce právě počtem dostupných dárcovských orgánů. Nově se zavádí transplantace od dárce po selhání oběhu, což by mohlo potenciálně umožnit zcela novou zásobu dárcovských orgánů. Autoři zahraničních studií se shodují, že výsledky transplantace jsou shodné - ať už jsou plíce od dárce po mozkové smrti, tedy s bijícím srdcem, nebo od dárce po smrti z oběhových příčin, tedy od dárce s nebijícím srdcem (Chancellor et al., 2018; Costa et al., 2018; Meyer, 2018; Van Suylen et al., 2017; Ruttens et al., 2017; Yeung a Keshavjee, 2014).

Samotné vyhodnocení nabízených plic je poměrně složitý proces a je nutné změřit s dostatečnou přesností velikost hrudníku a pleurální dutiny příjemce a vyšetřit laboratorní markery histokompatibility. Před otevřením hrudníku se provede rentgen hrudníku a bronchoskopie, aby se vyloučila infekce nebo anatomické abnormality a je vyšetřena schopnost výměny plynů plic dárce. Jakmile je hrudník otevřený, chirurg provede konečné hrubé fyzikální vyšetření makroskopickým pozorováním a palpačním vyšetřením (Yeung a Keshavjee, 2014). Odběr plic je zobrazen na obrázku 5.



Obr. 5: Odběr plic (Bicek, 2016)

Cílem dobře provedeného odběru a prezervace plic je uchovat jejich morfológickou a funkční integritu. Současné metody umožňují prodloužit studenou ischemii plic až na 6 až 8 hodin. Ale ischemicko-reperfúzní poškození plic zůstává stále vážným problémem (Kolek et al., 2017).

Možností rozšíření počtu plic vhodných pro transplantaci a snížení tak úmrtnosti pacientů na čekací listině je metoda ex vivo perfuze plic. Tato metoda umožňuje, aby explantované plíce od dárců byly perfundovány a ventilovány. Plíce mohou být touto metodou bezpečně uchovávány alespoň 12 hodin v optimalizovaných podmínkách, lze je tedy podrobně vyšetřit a pozorovat jejich stav, přičemž jejich funkce může být před implantací dokonce léčena a upravena. Marginální plíce, které by byly jinak odmítnuty, mohou být resuscitovány pomocí ex vivo plicní perfuze a poté transplantovány se stejnými krátkodobými i dlouhodobými výsledky jako mají transplantace plic po standardně provedeném odběru (Meyer, 2018; Lischke et al., 2011; Valentová-Bartáková et al., 2014; Yeung a Keshavjee, 2014).

2.1.5 Příjemce transplantace

Dle Valentová-Bartáková et al. (2014) byl v roce 2010 medián čekací doby 135 dní (nejkratší doba na čekací listině byla 1 den a nejdelší 1505 dní). Úmrtnost pacientů na čekací listině je přibližně 25-30 % a proto se zavádí nové postupy, jak docílit snížení úmrtnosti pacientů, než pro ně budou k dispozici vhodné orgány.

Takzvaný „most k transplantaci plic“ se týká strategií, které lze aplikovat v případě akutní dekompenzace pacienta s cílem prodloužit délku života pacientů před transplantací, zvýšit šance na transplantaci plic a zlepšit pravděpodobnost úspěšného posttransplantačního výsledku díky zlepšení klinické stability pacientů. Využívá se systému plicní ventilace nebo extrakorporální membránová oxygenace (ECMO). Nově se zavádí v zahraničí možnosti ambulantních programů ECMO, vyvíjejí se další přístroje na podporu životních funkcí a zkušenosti ukazují, že tento přístup může být využit k zabránění dekontace a novým možnostem rehabilitace, pomůže oddálit nutnou hospitalizaci a minimalizovat sedaci před transplantací za účelem zlepšení chirurgických i posttransplantačních výsledků (Hayes et al., 2016; Lehr et al., 2015; Weill et al., 2015; Yeung a Keshavjee, 2014).

V případě transplantace plic je štěp alokovan podle shody v ABO systému a podle velikosti hrudníku a pohrudniční dutiny (Lischke et al., 2011). Alokací se nazývá celý proces distribuce orgánů. Bližší kritéria alokace po přiřazení krevní skupiny a velikosti mohou být založena na klinickém úsudku (tzv. rozhodnutí transplantačního centra), na naléhavosti (individuálním rozhodnutím nebo objektivně systémem bodového hodnocení), na době strávené na čekací listině nebo kombinaci několika těchto kritérií. U nás záleží alokace na době strávené na čekací listině a urgentnosti transplantace. Ve Spojených státech byla v roce 2005 zavedena nová strategie pro alokaci plic. Takzvané skóre alokace plic (LAS), ke kterému se v roce 2011 připojilo Německo a v roce 2014 Nizozemsko. LAS vytváří systém číselného hodnocení kandidátů na základě naléhavosti a potencionálního přínosu transplantace a přežití 1 rok po transplantaci. Čím vyšší LAS pacient má, tím by měl být transplantován dříve. Od zavedení systému LAS v USA došlo ke snížení doby na čekací listině, zvýšilo se přežití pacientů a kvalita jejich života (Gottlieb, 2017; Meyer, 2018; Yeung a Keshavjee, 2014).

2.1.6 Postupy operace

U transplantace plic jsou vyvinuty různé postupy operace, nejčastější se využívají jednostranná transplantace plic a bilaterální sekvenční transplantaci plic.

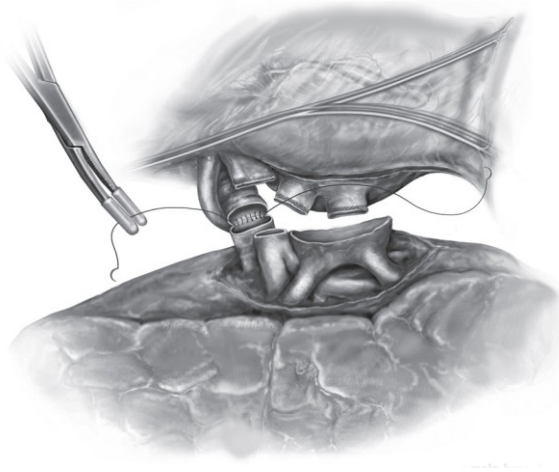
Rozhodnutí transplantovat jednu nebo obě plíce závisí na faktorech indikace příjemce, jako jsou základní onemocnění kandidáta, jeho věk a dalších faktory, a také na dostupnosti plic k transplantování (Yeung a Keshavjee, 2014).

Většina dnes prováděných transplantací je bilaterální sekvenční transplantace, protože statistická data naznačují, že oboustranná transplantace plic má lepší výsledky, je u ní nižší výskyt chronických komplikací po transplantaci a vede k delšímu přežití. Je to však komplikovanější operace, která může trvat až 6 hodin a může být spojena se zvýšenými peroperačními komplikacemi a časnou mortalitou. Pokud jsou pacienti zařazeni pouze na oboustrannou transplantaci, mají vyšší riziko úmrtí na čekací listině (De Oliveira et al., 2012). Jednostranná transplantace plic může být výhodná v případech, kdy je velký nedostatek plic a kde může být u dvou příjemců transplantována jedna plíce. Výhodou jednostranné transplantace je, že je prováděna rychleji a s menšími perioperativními komplikacemi (De Oliveira et al., 2012; Yeung a Keshavjee, 2014).

Ačkoli výše zmíněné techniky jsou zdaleka nejběžnější, dále byly vyvinuty další procedury, které mohou být použity v jedinečných situacích. Například redukce plic nebo transplantace jednotlivých plicních laloků (Kolek et al., 2017; Pafko et al., 2005). Postup jednotlivých technik je blíže popsán níže.

2.1.6.1 Jednostranná transplantace plic

Ve Fakultní nemocnici v Motole na III. chirurgické klinice se operace provádí následujícím způsobem. Jednostranná transplantace se provádí na boku či na zádech a přístupem je posterolaterální torakotomie. Probíhá ventilace netransplantované plíce a je zahájena preparace plicního hilu. Dokončí se explantace plíce a v rámci implantace je vložen štěp do pleurální dutiny na ledový podklad. Provedou se bronchiální anastomóza, anastomóza levé síně, tedy připojení dvou plicních žil, a anastomóza plicní tepny (obrázek 6).

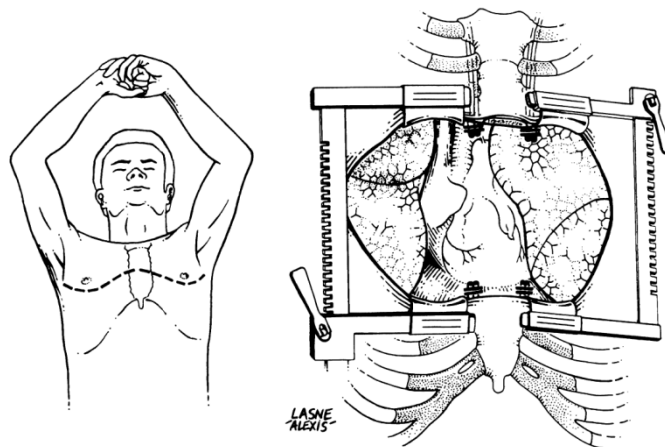


Obr. 6 Anastomózy (Hayanga a D´Cunha, 2014)

Bronchiální anastomóza je zatížena největším počtem komplikací. Cévní zásobení bronchu dárcovské plíce je totiž přerušeno, a dárcovský bronchus je tak závislý pouze na retrográdním průtoku z plicního cévního systému (Kolek et al., 2017; Lischke et al., 2011).

2.1.6.2 Bilaterální sekvenční transplantace plic

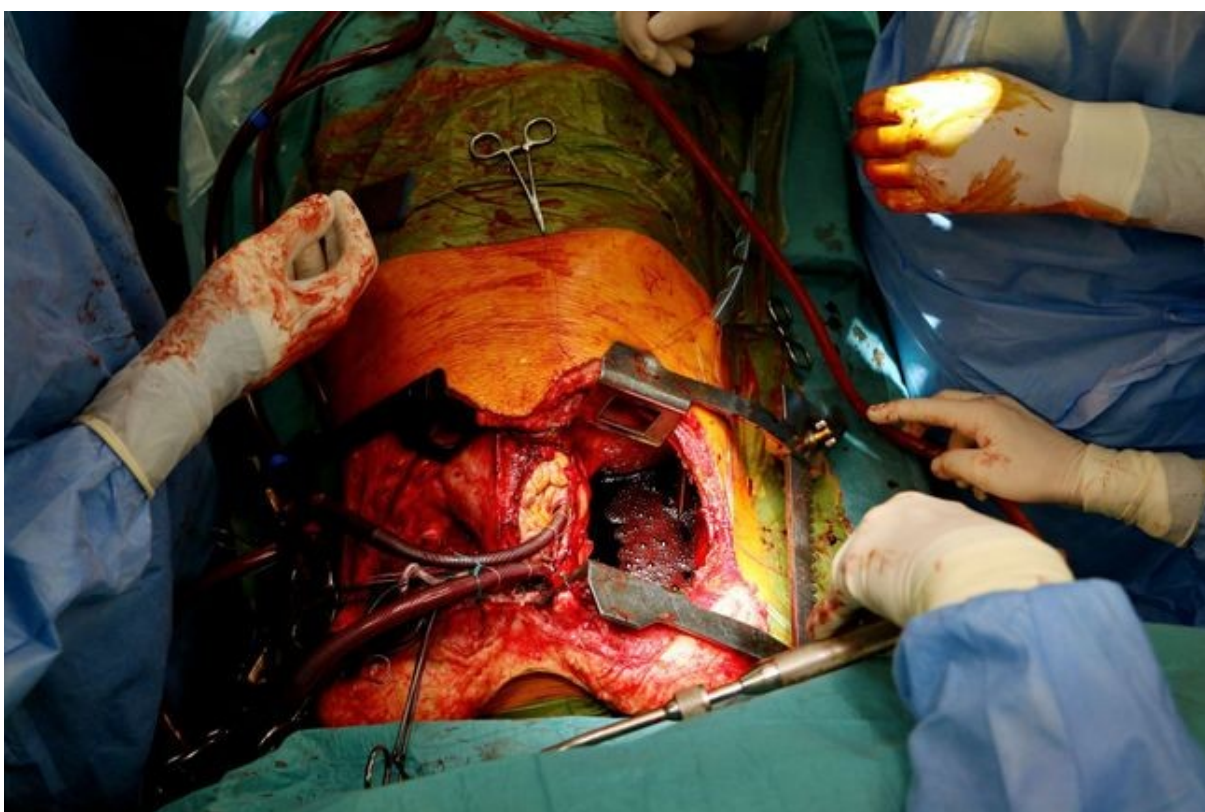
Od roku 1989 se využívá bilaterální sekvenční transplantace plic. Pacient je položen na zádech s rukama v abdukci a flexi, vyvázanýma na rámu nad hlavou, aby byly odkryty jak hrudní, tak axilární oblasti (obrázek 7).



Obr. 7: Poloha pacienta a clamshell incize (Macchiarini et al., 1999)

Tradičně bývá používána pro bilaterální transplantaci plic clamshell incize ve čtvrtém mezižebním prostoru s přetětím sternu, ale postup může být také prováděn s použitím dvou anterolaterálních torakotomií bez přerušování sternu, jehož případná nestabilita může způsobovat v pooperačním období problémy (Kolek et al., 2017; Valentová-Bartáková et al., 2014).

Plíce jsou implantovány odděleně a postupně jako jednostranná levostranná a pravostranná transplantace. Po otevření pleurálních dutin jsou obě plíce připraveny k pneumonektomii. Obecným pravidlem je transplantace nejprve hůře perfundované plíce dle ventilačně-perfúzního skenu, což je stanoveno ještě předoperačně. Následuje implantace jedné plíce a po její reperfuzi je zahájena ventilace čerstvě implantovaného štěpu a pokračuje se s explantací a implantací druhé plíce (Kolek et al., 2017; Lischke et al., 2011; Valentová-Bartáková et al., 2014). Detail operace je na obrázku 8.

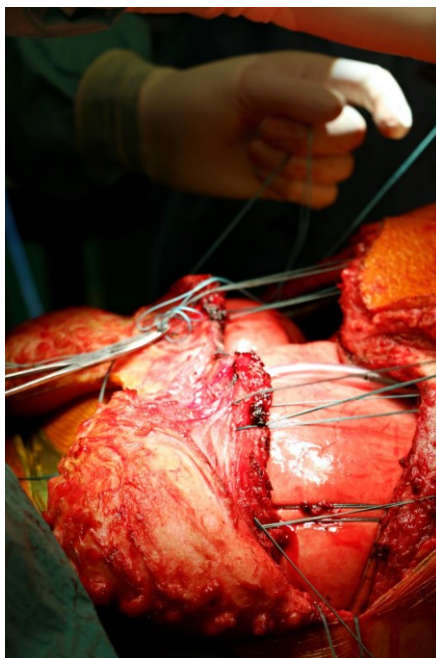


Obr. 8: Detail operace (Bicek, 2016)

Problémy s hypoxií a oběhovou nestabilitou jsou řešeny přechodem na mimotělní oběh. Ten se používá vždy při transplantaci u plicního cévního onemocnění, v ostatních případech je indikován ve 20-30 % případů. (Kolek et al., 2017; Lischke et al., 2011; Valentová-Bartáková et al., 2014).

Místo mimotělního oběhu začíná uplatňovat extrakorporální membránová oxygenace, mezi jejíž hlavní výhody patří minimálně invazivní přístup, odpadá nutnost podání heparinu a je možnost v extrakorporální oxygenaci pokračovat i pooperačně a ovlivňovat tak míru průtoku plicní tepnou a omezovat výskyt a stupeň reperfuzního edému (Kolek et al., 2017).

Po dokončení implantace plíce na obou stranách a po úspěšné reperfuzi jsou do každé pleurální dutiny zavedeny dva hrudní drény, jeden apikální a jeden bazální a torakotomie je uzavřena v anatomických vrstvách, jak je vidět na obrázcích 9-10.



Obr. 9: Zavírání hrudníku (Bicek, 2016)



Obr. 10: Krytí hrudníku a drény (Bicek, 2016)

Po uzavření hrudníku následuje bronchoskopické vyšetření dýchacích cest. Po ukončení celé operace je pacient transportován na kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) (Lischke et al., 2011).

2.1.7 Hospitalizace a pooperační péče

Intenzivní péče na KARIM je velice komplikovaná a stejně jako před transplantací vyžaduje pooperační léčba mezioborový přístup. Zaměřuje se hlavně na ventilační

a hemodynamickou podporu a odpojení od ventilace, což nastává ideálně v rámci 24-48 hodin, kdy je zcela obnovena funkce transplantovaných plic. Umělá plicní ventilace (UPV) je nutná, dokud nejsou pacienti plně stabilizováni, a je nastavena tak, aby byl tlak v dýchacích cestách co nejnižší, aby se zabránilo barotraumatu a poškození anastomóz (Národní program transplantace plic, 2014). Cílem zkrácení doby na UPV je minimalizovat výskyt pneumonie a poškození plic spojené s ventilací, a snížit tím tak pozdější riziko rejekce štěpu (Potesio et al., 2017). Odpojení od mechanické ventilace je také důležité kvůli svalové síle pacientů. Dle De Jonghe et al., (2007) výrazně klesá po týdnu napojení na ventilaci síla jak respiračních, tak končetinových svalů.

Je nutná kvalitní analgezie, protože bolest mimo jiné indukuje stázu hlenů a hypoventilaci, a je kladen důraz na toaletu dýchacích cest, která odstraňuje zahlenění, jež je částečně zapříčiněno denervací bronchů. Ihned při transplantaci jsou vytvořeny protokoly pro farmakologickou léčbu. Dále je důležitá nutriční péče pro optimální hojení ran a kardiopulmonální rehabilitace (Valentová-Bartáková et al., 2014).

Na KARIM probíhá rehabilitace čtyřikrát denně. Zaměřena je na respirační fyzioterapii, nácvik inhalace, pasivní a aktivní cvičení na lůžku, trombembolickou prevenci, postupnou vertikalizaci, stoj a chůzi. Více se rehabilitaci obecně věnuje kapitola 2.3.

Dvakrát denně se provádí rentgen (RTG) plic, kompletní laboratorní screening, vyšetření hladiny imunosupresiv, clearance kreatininu, denně se pak provádí vyšetření hemokultury. Jednou za týden se provádí sérologická vyšetření na přítomnost infekce, aby se snížilo pooperačním riziko selhání funkcí transplantovaných plic (Lischke et al., 2011; Yeung a Keshavjee, 2014).

Pacienti jsou hospitalizováni na KARIM obvykle jeden až dva týdny, podle toho, jak je nezbytně nutné, poté jsou předáni na jednotku intenzivní péče (JIP) III chirurgické kliniky UK 1. LF a FN Motol a následně na standardní lůžkovou stanici III. chirurgické kliniky. Zde se pokračuje v rehabilitaci, pacient je dále monitorován, postupně se odstraňují invazivní vstupy, probíhají zobrazovací a laboratorní vyšetření, upravují se hladiny léků a pacient je edukován ohledně své medikace a následujícího léčebného režimu. Obvykle se ještě v rámci hospitalizace provádí první biopsie plic (Národní program transplantace plic, 2014).

Celková hospitalizace pacienta po transplantaci při příznivém průběhu trvá tři týdny až jeden měsíc, poté je nemocný dimitován a převeden do ambulantní péče (Valentová-

Bartáková et al., 2014). Ve studii Li et al. (2013) byl medián délky hospitalizace pacientů po transplantaci plic 18 dnů, s rozmezím od 7 do 313 dní.

Autoři Banga et al. (2017) vytvořili studii ohledně délky hospitalizace (LOS - length of stay) po transplantaci plic z dat dostupných v databázi organizace UNOS s 12 647 probandy. Medián délky hospitalizace byl ve sledované skupině 15 dní. Rozhodli se stanovit mezní hodnotu 25 dnů jako prodlouženou délku hospitalizace. 25,7 % ze sledované skupiny, tedy 3251 pacientů, bylo po transplantaci plic hospitalizováno více jak 25 dní a mělo podle kritérií studie prodlouženou délku hospitalizace.

Délku hospitalizace dle autorů Banga et al. (2017) ovlivňuje hodně proměnných, jak faktorů dárce, příjemce, ale i postupu operace. Ovlivňující faktory u dárce orgánu jsou například vyšší věk (zejména > 40 let), ženské pohlaví (což souvisí s velikostí plic), nižší BMI nebo ischemie plic více jak 6 hodin. Faktory příjemce, které ovlivňují délku hospitalizace, jsou například vyšší LAS, nižší hladiny albuminu v séru před transplantací, funkční stav a potřeba ECMO nebo ventilační podpory v době transplantace. Funkční stav dle Walsh et al., (2016) zahrnuje mimo jiné funkční kapacitu a výkonnost. Oboustranná transplantace oproti jednostranné také prodlužuje délku hospitalizace. V neposlední řadě také každá epizoda akutní rejekce po transplantaci je silně spojena s prodlouženým pobytem v nemocnici.

Ze studie Banga et al. (2017) vyšlo, že pacienti s prodlouženým LOS po transplantaci mají signifikantně zvýšenou mortalitu po 1 roce i 5 letech. Celková úmrtnost u všech zkoumaných probandů za 1 rok byla 11,2 % a úmrtnost za 5 let 40,8 %. U pacientů s prodlouženou délkou hospitalizace byla úmrtnost v prvním roce 23,3 % oproti 7% úmrtnosti u pacientů se standardní délkou hospitalizace. Úmrtnost v době 5 let od transplantace byla 53,6 % u pacientů hospitalizovaných déle než 25 dní oproti úmrtnosti 35,8 % u pacientů hospitalizovaných standardní délkou.

S nutností prodloužit délku hospitalizace je spojena snížená kvalita života, zvýšená úmrtnost a v neposlední řadě i zvýšené náklady na léčbu.

Pacienti po transplantaci plic jsou po ukončení hospitalizace ambulantně sledováni v transplantačním centru III. chirurgické kliniky v Nemocnici v Motole. První dva měsíce po propuštění probíhají kontroly každý týden, poté se frekvence prodlužuje na 4-8 týdnů. Po plné stabilizaci probíhají kontroly každé 3 měsíce. Smyslem těchto kontrol je včas rozpoznat a léčit různé komplikace a kontrolovat imunosupresivní léčbu.

Imunosupresivní léčba je nastavena už na operačním sále. Klíčovým cílem je dosažení stavu, kdy nedochází k destruktivní imunitní reakci na transplantaci, která by způsobila odhojení orgánu, ale zároveň nejsou globálně potlačeny všechny imunitní reakce. Na pečlivém zvládnutí imunosupresivního režimu závisí do jisté míry úspěšnost transplantace (Costa et al., 2017).

Plíce jsou vysoce imunogenní orgán, proto musí být imunosupresivní terapie velice agresivní, což vede dlouhodobě k řadě nežádoucích účinků, jako jsou diabetes mellitus, arteriální hypertenze, osteoporóza, lymfoproliferace až lymfom, které jsou příčinou zvýšené morbiditativy a mortality. Neadekvátní imunosuprese vede k infekci a obliterující bronchiolitidě, což jsou dvě hlavní příčiny úmrtí. (Kolek et al., 2017; Meyer, 2018; Valentová-Bartáková et al., 2014).

Nutná imunosupresivní léčba po transplantaci plic se nejčastěji skládá z indukční terapie, udržovací imunosuprese a léčby akutní a chronické rejekce (Lischke et al., 2011). V rámci indukční terapie se využívají kortikoidy a antagonisty receptoru interleukinu 2 (Chambers et al., 2018; Yeung a Keshavjee, 2014; Yusef et al., 2016). Udržovací imunosupresivní režim pokračuje i po propuštění z nemocnice a trvá celý zbytek života. Využívají se inhibitory kalcineurinu, nyní tacrolimus místo dříve používaného cyklosporinu A (Chambers et al., 2017; Lischke et al., 2011).

Jak inhibitory kalcineurinu, tak kortikosteroidy negativně ovlivňují metabolismus a funkci kosterního svalstva a ztěžují rehabilitaci po transplantaci plic. V důsledku léků, oslabení a dalších faktorů se podle Bartels et al. (2011) zvýšila výkonnost po transplantaci jen asi o 50 % předpokládané hodnoty a fyzioterapeuti by toto omezení měli brát v potaz.

2.1.8 Komplikace

Pokroky v chirurgických technikách, v péči o pacienty a v imunosupresivní léčbě vedly ke zlepšení výsledků pacientů po transplantaci plic, přesto se po transplantaci vyskytuje mnoho komplikací, které způsobují úmrtí pacientů. Spektrum těchto komplikací je velmi široké a k jejich zvládnutí je nutná spolupráce specialistů mnoha medicínských oborů (Costa et al., 2017; Jakubec et al., 2017).

Komplikace můžeme rozdělit na komplikace operačního výkonu, rejekce, infekce a mimoplicní komplikace. Nebo se rozdělují podle časového úseku od transplantace na časnou a pozdní. Časnou komplikaci ohrožují funkce a životaschopnost transplantovaných plic a jsou to nejčastěji chirurgické komplikace a časná dysfunkce štěpu. Pozdní

komplikace jako chronické rejekce nebo infekce, ty významně ovlivňují přežití příjemce a dlouhodobé výsledky transplantace.

2.1.8.1 Komplikace operačního výkonu

Hlavní pooperační komplikace jsou komplikace dýchacích cest, komplikace pleury, vaskulární komplikace (hluboká žilní trombóza nebo embolizace), poranění nervů (nervus phrenicus, nervus laryngeus recurrens nebo nervus vagus), abdominální komplikace, komplikace chirurgické rány nebo krvácení (De la Torre et al., 2015). Dalšími komplikacemi jsou arytmie, gastroesofageální reflux nebo akutní renální selhání. Výskyt gastroezofageálního refluxu je poměrně častý a může vést k aspiraci obsahu žaludku a vyvolat poškození plic a další dlouhodobé komplikace. (Potesio et al., 2017).

2.1.8.2 Časná dysfunkce štěpu

Primární dysfunkce štěpu je forma akutního poranění plic, které se rozvíjí v prvních 72 hodinách po transplantaci. Projevuje se plicním edémem na rentgenu, následnou hypoxií a zvýšeným plicním arteriálním tlakem. Hodnotí se několika stupni podle poměru parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi v mmHg a inspirační koncentrace kyslíku. Dle Meyer et al. (2018) se u téměř jedné třetiny pacientů po transplantaci projevil nejhorší stupeň dysfunkce štěpu. Časná dysfunkce štěpu může být fatální v 16 % případech a patří mezi nejčastější příčiny úmrtí v prvních 3 měsících po transplantaci (Lischke et al., 2011). Při léčbě se využívá změny ventilačního režimu, inhalace oxidu dusnatého, který způsobuje vazodilataci, nebo využití extrakorporální membránové oxygenace (Potesio et al., 2017).

2.1.8.3 Rejekce

Zásadním problémem transplantací zůstávají i přes pokroky v imunosupresivní terapii rejekční stavy. Rejekce je specifická imunitní odpověď na přítomnost štěpu, která je normálním projevem obranné reakce hostitele na přítomnost cizích antigenů. Plíce mají vyšší sklon k rejekci než jiné transplantované orgány, protože jsou náchylnější k poranění a infekci a jsou konstantě vystaveny vnějšímu prostředí a různým patogenům. Rozlišujeme hyperakutní, akutní a chronickou rejekci a jedná se o nejvýznamnější komplikaci omezující střední a dlouhodobé přežití.

Incidence akutní rejekce je poměrně vysoká, ale jen výjimečně je fatální, nicméně je považována za základní rizikový faktor pro rozvoj chronické rejekce, která se vyskytuje u 30-50 % pacientů a způsobuje vysokou úmrtnost. Akutní rejekce se může objevit kdykoli

po transplantaci, nejčastěji se však vyskytuje v prvním roce. Předpokládá se, že odmítnutí štěpu nastává jedním ze dvou odlišných mechanismů a to rejekcí buněčnou nebo humorální (zprostředkovanou protilátkami) (Potesio et al., 2017).

Přibližně 30 % pacientů prodělá během prvního roku od transplantace alespoň jednu epizodu akutní rejekce. Klinické příznaky jsou nespecifické, objevuje se dušnost, kašel, horečky, hemoptýza nebo hypoxie. Funkčně dochází k poklesu hodnoty usilovně vydechnutého objemu za 1. sekundu (FEV1) nebo méně často i usilovné vitální kapacity (FVC). V časně pooperační době je možné stanovit diagnózu pouze klinickým a rentgenovým vyšetřením při vyloučení ostatních možných komplikací. Při nejasnostech je indikována transbronchiální biopsie a histologické vyšetření plicní tkáně. Akutní rejekce je poměrně dobře léčitelná a léčbou obou typů je nasazení vysokých dávek kortikoidů. Doporučuje se také změna imunopresivního režimu (Costa et al., 2017).

Klíčový rozdíl mezi akutní a chronickou rejekcí je přítomnost nevratné fibrózy dýchacích cest. Chronická rejekce je zásadní příčinou úmrtí až ze 40 % a to obzvláště po prvním roce od transplantace. Nově se chronická rejekce dělí na obstrukční syndrom bronchiolitis obliterans (BOS) a na restriční syndrom štěpu (RAS).

BOS je obstrukční plicní postižení, při němž dochází k částečné nebo úplné obliteraci bronchiolů fibrózní jizevnatou tkání. BOS je různorodý proces zánětu a fibrotické přestavby, obstrukce je ireverzibilní, neodpovídá na bronchodilatační léčbu a vede k dysfunkci štěpu. K rozvoji BOS může dojít nejčastěji mezi 16. a 20. měsícem. Postihuje kolem 48 % pacientů po 5 letech a 76 % po 10 letech od transplantace s mediánem přežití od stanovení diagnózy mezi 3 a 5 lety.

BOS může probíhat buď plíživě s pozvolným poklesem plicních funkcí v průběhu měsíců až let nebo náhle s těžkým poklesem plicních funkcí v průběhu několika týdnů (Valentová-Bartáková et al., 2014). Klinické příznaky jsou nespecifické a mohou imitovat infekce horních cest dýchacích, dušnost nebo kašel. Diagnóza je stanovena bronchoskopicky a spirometricky po vyloučení jiných komplikací jako je akutní buněčná rejekce, stenózy bronchiálních anastomóz nebo infekce. (Chadimová et al., 2015).

Možnosti léčby BOS jsou v současné době omezeny. Hned od operace se zaměřuje na snížení rizik a včasnou diagnostiku díky preventivním kontrolám. V léčbě se využívá změna a zvýšení imunopresivní terapie. Další možností léčby je antibiotikum azitromycin, extrakorporální fotoferéza a další. Je možná i retransplantace plic, ale pacienti mají zvýšené riziko recidivy BOS (Costa et al., 2017; Jakubec et al., 2017).

Restrikční syndrom štěpu je charakterizován restrikční ventilační poruchou s obrazem intersticiálních změn, periferní plicní fibrózou, dominantně v horních plicních lalocích, dále bývají fibrózně postižena alveolární septa a viscerální pleura. K vyšetření se využívá výpočetní tomografie (CT) a spirometrie, která se projevuje kromě poklesu FEV1 poklesem celkové plicní kapacity. Často dochází k akutním exacerbacím a restrikční syndrom má horší prognózu než BOS s očekávaným přežitím 6-18 měsíců. K léčbě se používají azitromycin, kortikoidy, změna hladiny a složení imunosupresivní léčby a další látky (Jakubec et al., 2017).

2.1.8.4 Infekce

Mimo rejekce jsou nejčastější komplikací infekce a mohou se objevit kdykoliv po transplantaci. Vedou celkově k 20 % úmrtí a v prvním roce dokonce k 35 % úmrtí (Jakubec et al., 2017). Spektrum patogenů zahrnuje především bakterie, viry a mykózy. Nejčastější infekční komplikace je bakteriální pneumonie, z virových infekcí onemocnění cytomegalovirem a z mykotických infekcí jsou nejčastější aspergilóza a kandidóza (Chadimová et al., 2015).

Přibližně 10 % pacientů prodělá v prvním týdnu po transplantaci pneumonii. Její nejčastější příčinou bakteriální infekce je *Pseudomonas aeruginosa* následovaná bakterií *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* a nebo *Klebsiella pneumoniae* (Costa et al., 2017).

2.1.8.5 Mimoplicní chronické komplikace

Mimoplicních komplikací je poměrně mnoho, postihují řadu různých orgánů a jsou nejčastěji způsobeny imunosupresivní léčbou. Patří k nim poškození kardiovaskulárního aparátu (ateroskleróza, ischemická choroba srdeční, perikarditida), hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus, chronická renální insuficience, cytopenie, myopatie, dlouhodobé gastrointestinální komplikace (nevolnost, zvracení, reflux, bolesti břicha), osteoporóza a různá nádorová onemocnění (Costa et al., 2017; Jakubec et al., 2017).

2.1.9 Doba přežití a kvalita života

Důležitým cílem transplantace plic je prodloužení života a zlepšení jeho kvality. Pro mnoho pacientů je transplantace úspěšná, když se zmírní symptomy alepší se kvalita jejich života. Naopak ve výzkumu se úspěšnost transplantace definuje spíše jen samotnou délkou přežití.

2.1.9.1 Doba přežití po transplantaci plic

Bylo prokázáno, že transplantace plic zvyšuje přežití pacientů s terminálním onemocněním plic. Přesto, že se výsledky této operace neustále zlepšují, míra úmrtnosti je však i tak poměrně vysoká. Příčiny smrti po transplantaci plic se liší podle doby od operace. Potesio et al. (2017) uvádějí, že během prvních třech měsíců zemře 9-11 % všech transplantovaných pacientů. Mezi nejčastější příčiny úmrtí během prvních 30 dnů po transplantaci plic patří časná selhání štěpu, které způsobuje přibližně 25 % úmrtí pacientů, a necytomegalovirové infekce, způsobující přibližně 20 % úmrtí pacientů. V době mezi 30 dny a 1 rokem od transplantace způsobí úmrtí v přibližně 35 % infekce a v 25 % různé rejekce štěpu. Po prvním roce od transplantace se stala hlavní příčinou úmrtí z více než 40 % chronická rejekce štěpu, dalšími příčinami mortality jsou znovu infekce nebo nádorová onemocnění (Chambers et al., 2017; Yusen et al., 2016).

Dle nejnovějších statistik od Chambers et al. (2018) byl medián přežití během let 2009-2016 celosvětově 6,5 roku. Pacienti, kteří přežijí více jak jeden rok, mají medián přežití 8,7 let. Pacienti s cystickou fibrózou mají vyšší medián přežití (9,5 let) oproti pacientům s CHOPN (5,9 let) nebo pacientům s idiopatickou intersticiální pneumonií (5,2 let). To odpovídá i statistice od Chadimová et al. (2015), že časná přežití je nejlepší u pacientů s CHOPN a CF. Delší přežití po transplantaci je u pacientů s CF a plicní hypertenzí. Nejnižší přežití je u pacientů s IPF. Dle Valentová-Bartáková et al. (2014) v České republice žije po transplantaci plic první rok přibližně 77,8 %, po pěti letech 54,7 % a po 10 letech přibližně 33,5 % pacientů.

2.1.9.2 Kvalita života po transplantaci plic

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje kvalitu života (QOL) jako individuální vnímání svého postavení v životě v kontextu své kultury a hodnotových systémů a ve vztahu ke svým cílům, očekáváním, úrovni života a vlastních starostí. Kvalita života představuje subjektivní ukazatel hodnocení života jedinců a definuje elementární životní spokojenost. QOL je obsáhlý pojem a zahrnuje oblasti jako klinické symptomy, fyzické fungování, kognitivní výkon, psychosociální stav, emocionální stav a adaptaci na nemoc. Nejčastěji se kvalita života vyšetřuje dotazníky 36-Item Short form health survey (Špirudová a Nol, 2014; Singer a Singer, 2013).

Pacienti před transplantaci plic spadají do kategorie dlouhodobě nemocných a dá se očekávat, že jejich výsledná kvalita života po transplantaci plic bude nižší, než jsou průměrné výsledky běžné populace. Transplantace plic celkově přináší klinicky velmi

významné zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím, ale je možné očekávat přetrvávající horší výsledky v oblasti sociálního fungování, tělesné bolesti a nižší fyzické kondice a pohyblivosti.

Vrcholem zlepšení kvality života je doba mezi 13. a 36. měsícem, avšak s postupem času se opět může zhoršovat. Zhoršování celkového zdraví a kvality života bylo dle Špirudová a Nol (2014) zachyceno asi od 4. roku po transplantaci a velmi ho ovlivňuje výskyt komplikací, obzvláště BOS.

Návrat do původního zaměstnání přispívá k sociálnímu začlenění a návratu do normálního života. K původnímu zaměstnání se vrací přibližně polovina pacientů, nebo je možno podstoupit rekvalifaci (Špirudová a Nol, 2014).

Dle Langer et al. (2012) zlepšení kvality života po transplantaci dlouhodobě ovlivňuje i rehabilitace. Té se více věnuje kapitola 2.3.

2.1.10 Závěr

Transplantace plic je vhodná léčba onemocnění plic v konečném stádiu a počet transplantací plic je v současné době omezen hlavně dostupností a vhodností dárcovských orgánů. Medián doby hospitalizace je v Čechách tři týdny a míra přežití po transplantaci plic je po prvním roce 75 % a po pěti letech kolem 55 %. Hlavním faktorem omezujícím pozitivní dlouhodobé výsledky zůstává vývoj chronické rejekce nebo infekce.

V posledních několika letech došlo k mnoha klíčovým pokrokům, které pravděpodobně povedou ke zvýšení počtu transplantací, ke zlepšení krátkodobých i dlouhodobých výsledků a zvýšení úspěšnosti transplantace plic. Fyzioterapie patří do všech fází transplantace plic a může podstatně zlepšit kvalitu života pacientů.

2.2 Chronická plicní onemocnění

Chronická onemocnění plic, pro které jsou transplantace indikovány, jsou nejčastěji chronická obstrukční plicní nemoc, idiopatická plicní fibróza, cystická fibróza a další.

Hlavní příznaky plicních onemocnění jsou kašel, dušnost, vykašlávání, bolesti na hrudi či cyanóza. Kolek et al. (2017) uvádí, že nejzávažnější z nich je dušnost. Ta je definovaná jako subjektivní vjem nedostatku vzduchu. Naopak nejčastější symptom respiračních onemocnění je kašel.

2.2.1 Chronická obstrukční plicní nemoc

Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD, 2019) definuje CHOPN jako časté, preventabilní a léčitelné onemocnění, které se vyznačuje přetrvávajícími respiračními příznaky a omezením průtoku vzduchu, které je způsobeno abnormalitami dýchacích cest nebo alveolů, obvykle způsobenými významnou expozicí škodlivým částicím nebo plynům.

Největším rizikovým faktorem je kouření tabáku (včetně pasivního kouření), významné jsou další faktory, jako věk, předchozí anamnéza bronchiálního astmatu, polygenetická predispozice, časté infekce dolních cest dýchacích v dětském věku nebo environmentální a pracovní expozice prachu a chemikáliím (Koblizek et al., 2016).

Celosvětová prevalence CHOPN se odhaduje na 11,7 % dospělé populace a v České Republice je odhadovaná prevalence 8 % (Kolek et al., 2017). Kolem 16 000 pacientů je každoročně hospitalizováno pro CHOPN a ročně zemře více než 3 500 pacientů (Koblizek et al., 2016). Celosvětově je dle WHO CHOPN třetí hlavní příčinou úmrtí (Richardson et al., 2019).

CHOPN není názvem jediného onemocnění, nýbrž zastřešujícím názvem používaným k popisu chronického zánětlivého plicního onemocnění, které zahrnuje chronickou bronchitidu a plicní emfyzém s různým zastoupením jednotlivých fenotypů (Kolek et al., 2017).

Kvůli zvýšení odporu dýchacích cest, který je určován jejich průsvitem, je omezena ventilace alveolů. Lumen je zúžen nejčastěji hlenem a kontrakcí svaloviny bronchů a vytváří se tak obstrukce. Ta omezuje maximální ventilaci a FEV1. Nestejnoměrná ventilace různých alveolů vede k poruchám distribuce vzduchu. Hypoxie hypoventilovaných alveolů vede k vazokonstrikci a následně ke vzestupu odporu v malém oběhu, k plicní hypertenzi až k možnému selhávání pravého srdce (cor pulmonale).

Dochází k emfyzému, který se vyznačuje zvětšením objemu vzduchových prostor distálně od bronchiolů (Silbernagl a Lang, 2012).

U některých pacientů byl nalezen nedostatek inhibitoru protézy α 1-antitrypsinu. Deficit α 1- antitrypsinu je hereditární porucha a může se projevit v dospělosti jako plicní emfyzém nebo jaterní cirhóza.

U CHOPN je omezená převážně expirace, střední dechové postavení se posouvá směrem k inspiriu a vytváří se soudkovitý hrudník. Přitom se zvyšuje funkční reziduální kapacita. Při zvýšené complianci (plicní poddajnost) a rezistenci plic musí být pro výdech vyvinut vyšší nitrohrudní přetlak a zvyšuje se dechová práce (Silbernagl a Lang, 2012).

K obvyklým respiračním příznakům patří dušnost, kašel, produkce sputa, expektorace nebo pískoty na hrudníku a podle těchto příznaků se může určit klinická diagnóza. Mimoplicní postižení nacházíme zejména v kardiovaskulárním a muskuloskeletálním systému, ve kterém dochází nejčastěji ke kachexii a atrofii svalů (Kolek et al., 2017).

Důsledkem interakce různých etiologických faktorů dochází v pohybovém systému ke svalové dysfunkci. Ta je definována ztrátou síly nebo vytrvalostí. Svalová dysfunkce může postihovat končetinové i respirační svaly. Přítomnost dysfunkce končetinových svalů může omezit chůzi, což vede ke snížení každodenních aktivit pacienta a sociálního života, se silným negativním dopadem na prognózu a kvalitu života. Dysfunkce dýchacích svalů je spojena se zvýšenou dušností a dokonce může vést k závažnému respiračnímu selhání (Gea et al., 2018).

Základem funkčního vyšetření plic je spirometrické vyšetření metodou průtok-objem. Jednoduchý indikátor trvalého omezení průtoku vzduchu je poměr FEV1/vitální kapacity (VC) pod dolní hranici normálních hodnot nebo poměr FEV1/FVC $<0,70$ (Koblizek et al., 2016).

GOLD (2019) vytvořila novu kombinovanou klasifikaci, kde již není zohledněna dřívější spirometrická klasifikace, ale jen příznakové skóre, a které zahrnuje modifikovanou škálu dušnosti, test hodnotící CHOPN (CAT) a frekvenci exacerbací za posledních 12 měsíců.

České doporučení však nadále zachovává i spirometrické hledisko tíže obstrukce podle určení hodnoty FEV1 po podání inhalačních bronchodilatancií (Kolek et al., 2017).

Dle spirometrického vyšetření se CHOPN dělí se do čtyř stádií:

- I. lehké stádium: $FEV_1 \geq 80$ % náležité hodnoty. Chronické příznaky mohou, ale nemusí být přítomny.
- II. středně těžké stádium: $FEV_1 = 50\text{--}80$ % náležité hodnoty. Objevují se námahová dušnost, kašel a mohou se vyskytnout exacerbace.
- III. těžké stádium: $FEV_1 = 30\text{--}50$ % náležité hodnoty. Zhoršuje se dušnost, která pacienta výrazně limituje i při běžných denních aktivitách. Exacerbace se opakují a je zhoršena kvalita života.
- IV. velmi těžké stádium: $FEV_1 < 30$ % náležité hodnoty, nebo < 50 % a zároveň je přítomna komplikace onemocnění (plicní hypertenze, cor pulmonale, chronická respirační insuficience). Kvalita života je velmi zhoršena. Exacerbace může pacienta ohrozit na životě.

Komplexně se CHOPN hodnotí BODE indexem, který je prediktorem rizika mortality na CHOPN v následujících 4 letech. Hodnocení BODE indexu je stanoveno na základě FEV_1 , šestiminutového testu chůzí a vzdálenosti ušlé během testu (6MWD), dušnosti hodnocenou modifikovanou škálou dušnosti dle New York Heart Association (NYHA) a indexu tělesné hmotnosti. BODE index má rozmezí 0-10 bodů a vyšší hodnota znamená vyšší riziko úmrtí.

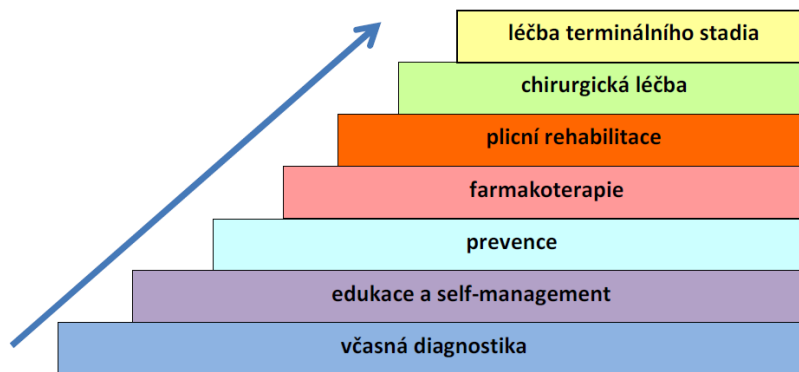
Zhoršující se zdravotní stav se projevuje častějšími exacerbacemi. Exacerbace jsou dle GOLD (2019) definovány jako akutní zhoršení respiračních symptomů, které vyžadují další terapii. Přítomnost exacerbací má zásadní vliv na závažnost onemocnění. Ovlivňují kvalitu života pacienta, urychlují tempo poklesu plicních funkcí a mohou být také spojeny s akutním respiračním selháním. Kolek et al. (2018) uvádí, že exacerbace u pacientů s CHOPN mohou být vyvolány bakteriálními nebo virovými respiračními infekcemi, znečištěním ovzduší, chladným a sychravým počasím, přerušením léčby a v některých případech také léky. Jelikož má CHOPN mnohaletý průběh, potýká se s problémy s adherencí pacientů k dlouhodobé léčbě.

2.2.1.1 Léčba CHOPN

Hlavním cílem léčby CHOPN je redukce příznaků, zvýšení tolerance fyzické zátěže, zlepšení celkového zdravotního stavu, prevence a léčba exacerbací, prevence progresu nemoci a v neposlední řadě snížení rizika mortality (Kolek et al., 2017).

U všech respiračních onemocnění je důležitá včasná diagnostika, na kterou navazuje edukace a self-management pacienta spojený s prevencí. Základem je

farmakologická a nefarmakologická léčba v podobě plicní rehabilitace. V terminálním stádiu onemocnění jsou zařazeny speciální metody a zvažuje se možnost transplantace plic (viz obrázek 11).



Obr 11 Postup léčby u pacientů s respiračním onemocněním (Neumannová et al., 2014)

Nejdůležitějším prvkem strategie léčby je v prvním kroku odvykání kouření, čímž se snižuje riziko poklesu funkce plic, snižuje se úmrtnost a zlepšuje se kvalita života pacientů (Briganti a D'Ovidio, 2017).

Základním cílem farmakologické léčby je zmírnění symptomů. K tomu se využívají inhalační bronchodilatancia nebo při zhoršování stavu inhalační kortikosteroidy (Briganti a D'Ovidio, 2017).

Plicní rehabilitace je základním kamenem nefarmakologické léčby a je vhodná pro všechny pacienty s CHOPN. Blíže se plicní rehabilitaci věnuje kapitola 2.3.

V terminálních stádiích onemocnění se léčba zaměřuje na respirační insuficienci. Zahrnuje dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT), kdy je kyslík podáván více než 15 hodin denně, neinvazivní ventilaci (NIV), chirurgické intervence nebo ke konci života paliativní péči. Z těchto metod se bude práce zabývat blíže jen indikcemi transplantací plic u pacientů s CHOPN. Transplantace plic je indikována u pacientů s těžkou formou CHOPN, kdy dochází k progresi onemocnění navzdory medikaci, plicní rehabilitaci a oxygenoterapii a v případě selhání ostatních terapeutických možností. Specifikem nemocných s CHOPN je vyšší věk s přidruženými častějšími komorbiditami, které vytvářejí časté kontraindikace k transplantaci (Briganti a D'Ovidio, 2017; Valentová-Bartáková et al., 2014).

Základní kritéria pro zařazení pacientů s CHOPN do transplantačního programu jsou:

- BODE index 5-6.

- PaCO₂ > 50 mmHg a / nebo PaO₂ < 60 mmHg.
- FEV₁ < 25 % náležité hodnoty.

Indikace k transplantaci poté jsou:

- BODE index 7–10.
- Těžká exacerbace s akutním hyperkapnickým respiračním selháním nebo několikanásobné těžké exacerbace během předchozích 12 měsíců.
- Střední až těžká plicní hypertenze či cor pulmonale.
- FEV₁ < 15 % - 20 % náležité hodnoty a homogenní typ emfyzému (Briganti a D'Ovidio, 2017; Lischke et al., 2011).

Podrobnostem ohledně transplantace plic se věnuje kapitola 2.1.

2.2.2 Idiopatická plicní fibróza

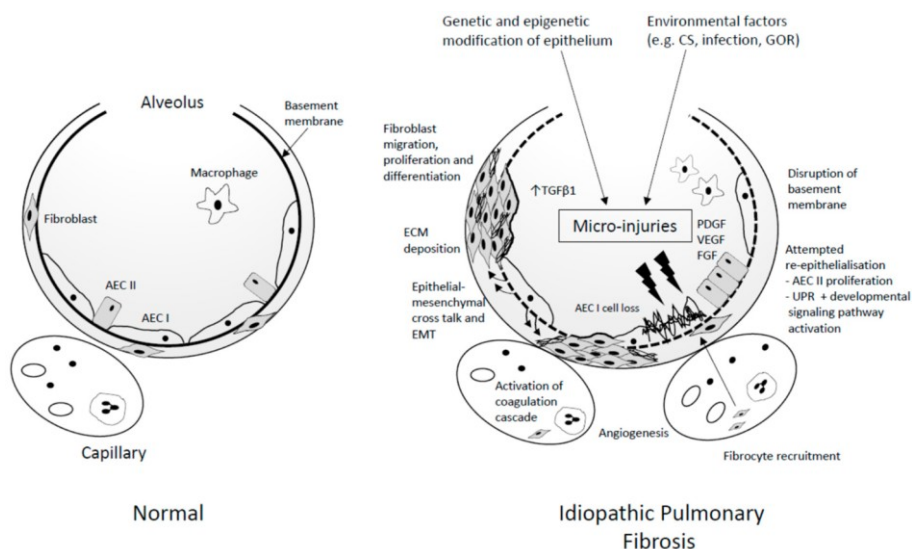
Idiopatická plicní fibróza (IPF) spadá skupiny onemocnění intersticiálních plicních procesů. IPP je poměrně početná heterogenní skupina nemocí, které vykazují difuzní poškození plicní tkáně zánětlivým procesem a obvykle v plicích probíhá ireverzibilní proces fibrózy intersticia a alveolárních sept.

Některé IPP se mohou vyskytnout sekundárně se známou patogenezí, zatímco jiné, jako například idiopatické intersticiální pneumonie, nemají žádnou jasně identifikovatelnou příčinu. Idiopatická plicní fibróza je jednou z nejagresivnějších forem IIP, která se vyznačuje specifickou chronickou progresivní fibrózou spojenou s poklesem plicních funkcí, progresivním respiračním selháním a vysokou mortalitou (Barratt et al., 2018).

Hlášený výskyt IPF se značně liší v závislosti na metodě sběru dat a dle metod diagnostiky. Aktuální epidemiologická situace IPF v ČR není přesně známa, nicméně americké registry uvádějí odhad celosvětové incidence 7/100 000 u žen a 11/100 000 u mužů. Častěji nemoc postihuje muže, kuřáky a starší pacienty v rozmezí od 45 let do 70 (Vašáková, 2015).

Přesné faktory, které zahajují fibrotické procesy, nejsou známy. Celkově jde o složitou patologickou odpověď plicní tkáně na různé infekční i neinfekční podněty. Epitel plic je náchylný k opakujícímu se poškození alveolů, vytváří se kolagenní jizvy a na procesu fibrotizace se podílí hodně různých faktorů. Podkladem IPF je patologický vzor hojení, které ústí v rozsáhlou a definitivní devastaci architektiky plic až respirační selhání. IPF má typicky pozvolný nástup s progredujícím zhoršováním, u některých

pacientů se však mohou vyskytnout epizody akutní exacerbace, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení (Barratt et al., 2018; Kolek et al., 2017; Valentová, 2015). Na obrázku 12 je vidět fibrotizace stěny alveolu.



Obrázek12: Patogeneze IPF (Barratt et al., 2018)

Predikce následků onemocnění je obtížná, ale úmrtnost na IPF je vysoká. Na základě starších údajů se uvádí průměrné přežití 3-5 let od stanovení diagnózy. V posledních pěti letech se zvyšuje dostupnost antifibrotické terapie. Zatím je však její globální dopad na přežití v IPF nejasný z důvodu chybějící ucelené statistiky (Barratt et al., 2018).

Pro léčbu pacientů s IPF je zcela zásadní stanovení včasné a přesné diagnózy. Hodnocení IPF by mělo být prováděno multidisciplinárně. K vyšetření se primárně využívá CT s vysokým rozlišením, pro potvrzení diagnózy pak chirurgická plicní biopsie. Důležitá je také diferenciální diagnostika, která vyloučí ostatní známé příčiny IPP. Radiologický a histologický nálezní IPF odpovídá přítomnosti obvyklé intersticiální pneumonie (Martinez et al., 2017). Ta se projevuje množstvím plicní kresby s obrazem voštinovité plíce (podoba struktury šestihranných včelích pláství), trakčních bronchiektázií v bazích plic a okrsků takzvaných aktivních změn (Kolek et al., 2017).

Funkčně je IPF charakterizována restriktivní ventilační poruchou se ztrátou plochy plic pro výměnu plynů, sníženou poddajností plic, sníženou vitální kapacitou a významně je snížen také transfer faktor (TLco). Dochází k poruchám difuze a tím k hypoxémii, nejdříve při zátěži, později i v klidu. Výrazně se zvyšuje dechová práce. Postupně může

dojít k omezení krevního řečiště a zvýšení cévního odporu, pravé srdce musí vyvinout vyšší tlak, jehož následkem může vzniknout cor pulmonale (Silbernagl a Lang, 2012).

IPF se klinicky projevuje dušností, snadnou unavitelností, kašlem a v pozdějších fázích při nastupující hypoxémii i cyanózou. U 75 % pacientů se vyskytují fenotypové projevy, jako jsou paličkovité prsty nebo poslechový fenomén krepitu slyšitelný nad plicními bazemi (Kolek et al., 2017).

2.2.2.1 Léčba IPF

IPF byla do roku 2011 v podstatě neléčitelným onemocněním a typický režim zahrnoval imunosupresi, která však nebyla příliš efektivní. Nově se využívá kauzální farmakologická léčba, která představuje dva nové cílené antifibrotické léky. A to pirfenidon a nintedanib. Indikace těchto léků je poměrně složitá a pacienti jsou odesíláni do center pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů.

Jako podpůrná léčba se využívá N-acetylcystein nebo léčba případného gastroezofageálního refluxu a mikroaspirací, které jsou velmi časté u pacientů s IPF. Pacientům s hypoxémií by měla být poskytnuta dlouhodobá domácí oxygenoterapie, dle stanovených pravidel, popřípadě NIV. V terminálním stadiu se pak dušnost může tlumit opiáty (Vašáková, 2015).

Hlavní složku nefarmakologické léčby představuje opět plicní rehabilitace. Ta by měla být indikována pro všechny pacienty s IPF jakmile je stanovena diagnóza (Briganti a D'Ovidio, 2017; Kolek et al., 2017). Rehabilitaci se více věnuje kapitola 2.3.

Operační léčba zahrnuje transplantaci plic, ta je účinnou léčbou pro pacienty v terminálním stádiu onemocnění. U těchto pacientů však může být obzvláště obtížné najít vhodného dárce kvůli velikosti štěpu. V případě paralelně přítomné významné plicní hypertenze může dojít ke kontraindikaci nemocného k transplantaci (Valentová-Bartáková et al., 2014).

Základní kritéria pro zařazení pacientů s IPF do transplantačního programu jsou:

- Radiologická či histologická diagnóza obvyklé intersticiální pneumonie.
- Nutnost podávání kyslíku během zátěže nebo v klidu.
- Abnormální plicní funkce: FVC <80 % NH nebo TLco <40 %.

Indikace k transplantaci poté jsou:

- Pokles FVC o 10 % či více v průběhu posledních 6 měsíců sledování.
- Pokles TLco o 15 % a více za 6 měsíců sledování.

- Desaturace <88 %.
- 6MWD pod 250 m, případně její zhoršení o 50 m za 6 měsíců.
- Diagnóza sekundární plicní arteriální hypertenze.
- Hospitalizace pro akutní nebo chronické respirační selhání nebo pneumotorax (Briganti a D'Ovidio, 2017; Lischke et al., 2011; Vašáková, 2015).

Podrobnostem ohledně transplantace plic se věnuje kapitola 2.1.

2.2.2.2 Syndrom kombinované fibrózy a emfyzému

Řada pacientů s intersticiálními plicními procesy má kombinaci fibrotizujícího postižení s emfyzémem. Jedná se o takzvaný syndrom kombinované fibrózy a emfyzému (CPFE), zde funkční a morfologický fenotyp odpovídá kombinaci obou nemocí. CPFE se nejčastěji vyskytuje u mužů ve věku 65–70 let.

Dle Zhang et al. (2016) nejsou v klinické praxi případy CPFE neobvyklé a odhadovaná prevalence emfyzému se odhaduje na jednu čtvrtinu až polovinu všech pacientů s IPF. Během posledních 10 let byl tento syndrom v zahraničí stále více uznáván jako samostatná klinická jednotka. Naopak Kolek et al. (2018) uvádějí, že se jedná o poměrně vzácné případy a neexistují zatím jasná měřítka hodnocení.

Na CT s vysokým rozlišením (HRCT) se CPFE projevuje emfyzémem v horních lalocích a fibrózou v dolních lalocích plic. Mezi klinické příznaky patří progredující námahová dušnost, někdy bývají příznaky velmi podobné klinickému obrazu CHOPN. Funkčně můžeme vidět většinou poruchu difuze a hypoxémii.

Prognóza závisí na typu fibrotizujícího procesu, rozsahu změn a přítomnosti plicní hypertenze. Přibližně polovina pacientů s CPFE přežívá 5 let. Výrazně horší prognózu mají pacienti s plicní hypertenzí, kdy 5 let přežije pouze 25 % pacientů. Zhang et al. (2016) uvádí, že CPFE má horší prognózu ve srovnání se samotnou IPF.

Terapeutické možnosti pro pacienty s CPFE jsou omezené a neexistují žádná konsensuální doporučení. K léčbě se doporučují kortikosteroidy nebo kombinovaná imunosuprese. Dále se využívají antibiotika, N-acetylcystein, bronchodilatační léky, oxygenoterapie nebo neinvazivní ventilace. V terminálním stádiu může být pacient indikován k transplantaci plic.

2.2.3 Cystická fibróza

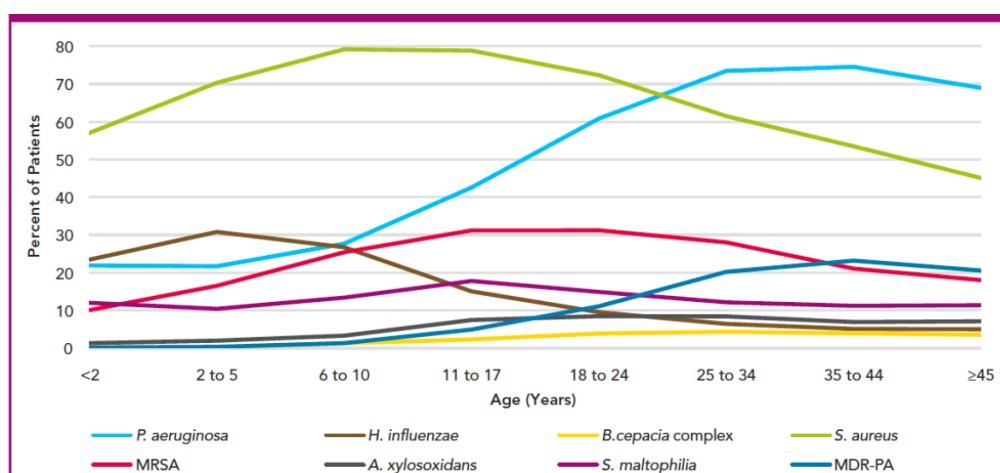
Cystická fibróza je vrozené autozomálně recesivní onemocnění vyvolané mutacemi genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR). Gen CFTR byl objeven v roce 1989 a jeho mutace mohou mít různé stupně. Mutace způsobuje poruchu CFTR proteinu, což je chloridový kanál membrány buněk. Diagnóza CF se stanovuje genetickým vyšetřením, podle potního testu a klinického nálezu. Od roku 2009 se provádí také celoplošný novorozenecký screening ze suché kapky krve.

Incidence CF v České republice je stanovena v rozmezí 1:2736 a 1:4023 živě narozených dětí. Ročně se tak v ČR narodí 25-35 dětí s CF.

Onemocnění vede k postižení žláz s vnější sekrecí s vysokou koncentrací solí v potu. Zvýšená koncentrace chloridových aniontů vede k reabsorbci sodíku. Sodík je poté pasivně následován vodou, čímž dochází k dehydrataci hlenu, který se stává abnormálně viskózní. Nejvíce je tímto patologickým procesem postižen dýchací, trávicí a rozmnožovací systém.

V dýchacím ústrojí se mění transepiteliální iontový transport, regulace pH, hydratace povrchu dýchacích cest a mukociliární clearance (Khan et al., 2018). Dochází ke stáze hlenu nejčastěji v malých a středních bronchiolách, což vede k jejich obstrukci. Na ni pak nasedá chronická bakteriální infekce a neutrofilní zánět (Kolek et al., 2017).

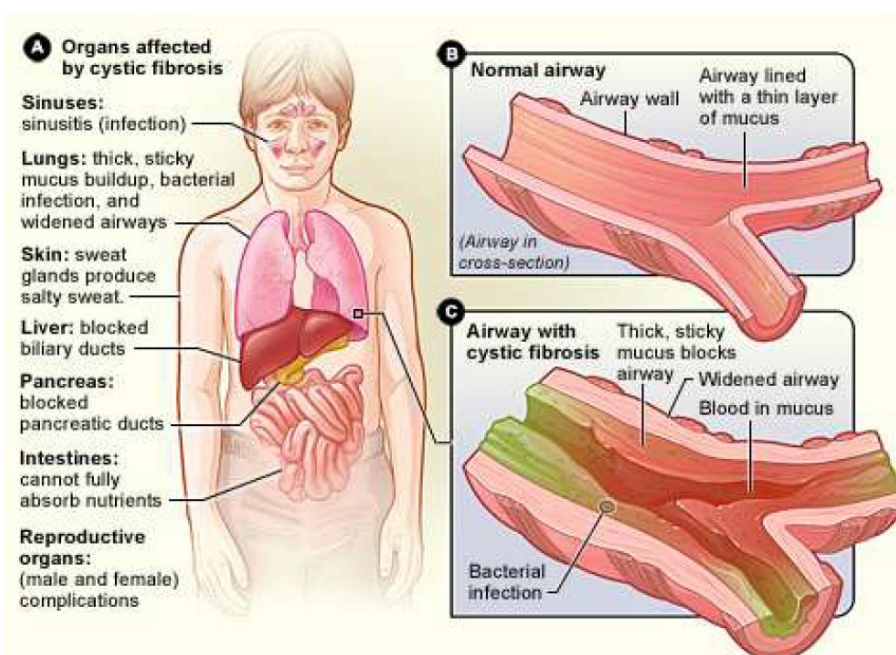
Pacienti s CF jsou často již od dětství kolonizováni bakteriemi *Staphylococcus aureus* či *Haemophilus influenzae*. V době adolescence a dospělosti je primárním patogenem *Pseudomonas aeruginosa*. Mezi další patogeny spojené s výrazným zhoršením funkce plic patří kolonizace komplexem *Burkholderia cepacia* a netuberkulózní mykobakterie (Briganti a D'Ovidio, 2017). Kolonizace bakteriemi v průběhu života znázorňuje obrázek 13.



Obrázek13: Prevalence kolonizace bakteriemi pacientů s CF dle věku v roce 2013 (McDaniel et al., 2015)

V dýchacím systému může docházet k pansunitidám, nosním polypózám, atelektázám, bronchiektáziím, pneumotoraxu nebo hemoptýze. V pankreatu dochází k fibróze a cystické přestavbě buněk, objevují se i recidivující pankreatitidy a diabetes mellitus. Pankreatická insuficience vede ke zvýšení tuku ve stolici, malnutrici, neprospívání, nedostatku vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K) a k osteoporóze.

Může vzniknout jaterní fibróza až cirhóza, portální hypertenze a gastroezofageální reflux. V rámci rozmnožovacího systému se objevuje infertilita u mužů, snížená plodnost u žen a inkontinence moči. Postižení orgánů je znázorněno na obrázku 14.



Obrázek 14: Postižení orgánů u pacientů s CF (McDaniel et al., 2015)

Chronická infekce a zánět dýchacích cest spolu s přítomným vazkým hlenem zapříčiňují změny funkce plic, vzniká tak chronická obstrukce dýchacích cest a hyperinflace plic. Přestavba struktury plic vede ke změně compliance, která se manifestuje rozvojem plicního emfyzému. Strukturální změny mohou však vést u některých pacientů s CF i k restrikci plic (Vávrová et al., 2006).

Klinicky jsou respirační projevy nejčastěji přítomné v podobě chronického kašle, vykašlávání sputa, hvízdání, tachypnoe, chronickou rýmou, poruch nosní průchodnosti, dušnosti a při výrazné hyposaturaci kolem 75 % cyanózou. V důsledku dlouhodobé hypoxie periferie má většina nemocných paličkovité prsty. Exacerbace jsou u pacientů nejčastěji způsobeny relapsem bronchiální infekce. Konkrétněji se projevují například zhoršením kašle, změnou charakteru sputa, hemoptýzou, zhoršením dušnosti, horečkou,

nechutenstvím, ztrátou váhy, únavou. Se zhoršením plicní funkce se objevuje nález na RTG nebo HRCT a laboratorně se projeví leukocytóza a zvýšené CRP.

Prognózu CF ovlivňuje řada faktorů, jako jsou například genotyp mutace, pohlaví, stav výživy, věk, zdravotní péče, kouření nebo sociálně ekonomické podmínky. Kolek et al. (2018) uvádějí, že je postižení plic zodpovědné za 85 % úmrtí pacientů s CF. Vysokou úmrtnost způsobuje tzv. cepacia syndrom, což je nekrotizující pneumonie provázená těžkou sepsí u nemocných kolonizovaných komplexem *Burkholderia cepacia*.

Přežití pacientů se za posledních 50 let dramaticky zlepšilo díky pokrokům v diagnostice i léčbě (Vávrová et al., 2006). Ve Spojených státech byl v roce 2015 medián přežití 41,7 let, podíl dospělých přesáhl 51 %. V současné době se u nově narozených dětí s CF v České Republice předpokládá přežití 40 - 50 let. S optimistickými vyhlídkami by se díky dalšímu zlepšování z dětského onemocnění mohl stát až geriatrický problém.

2.2.3.1 Léčba CF

Léčba u pacientů s CF by měla být komplexní a multidisciplinární kvůli širokému postižení různých orgánů. Od roku 2012 je pro některé mutace CFTR genu dostupná kauzální léčba a to modulátory transmembránového regulátoru vodivosti. Zlepšují funkce abnormálních kanálů CFTR a podporují aktivitu proteinu v plazmatické membráně, čímž usnadňují transport iontů a tekutin. Tyto nové léky zvyšují přežití pacientů s CF o mnoho let až desetiletí (Briganti a D'Ovidio, 2017).

Léčba pankreatické insuficience a malnutrice zahrnuje substituci pankreatickými enzymy, suplementaci vitamínů a NaCl a nutriční podporou. Energetický příjem by měl být až 120-150 % normy a je doporučována vysokoenergetická dieta bohatá na tuky. U diabetes mellitus se podává inzulin bez diabetické diety (Kolek et al., 2017).

Terapie všech forem CF se zaměřuje na snížení zahlenění, chronické infekce dýchacích cest a snížení nadměrné zánětlivé reakce. Zcela zásadní je prevence kolonizace dýchacích cest typickými patogeny. Základem léčby plicního onemocnění je péče o průchodnost dýchacích cest. Podstatná je včasná detekce a agresivní léčba exacerbací. Při léčbě se využívají antibiotika, mukolytika nebo bronchodilatancia. Využívá se také inhalace hypertonického fyziologického roztoku, který hydratuje dýchací cesty a zlepšuje odstraňování hlenu a zvyšuje plicní funkce (Briganti a D'Ovidio, 2017).

Z nefarmakologické léčby se uplatňuje hlavně respirační a pohybová fyzioterapie. Respirační fyzioterapie (RFT) provází pacienty s CF celý život hned od narození. A měla by být prováděna nejméně jednou až dvakrát denně, případně i častěji během exacerbací (Vávrová et al., 2006). Blíže se rehabilitaci věnuje kapitola 2.3.

V případě hypoxie a respirační insuficience se indikuje DDOT. V lehčím stádiu onemocnění se oxygenoterapie může využít při cvičení či zvýšené námaze, může být prospěšná také v noci pro rychlejší usínání a zlepšení kvality spánku. U pacientů s akutním těžkým hyperkapnickým respiračním selháním se může využít neinvazivní ventilace (Briganti a D'Ovidio, 2017).

V terminální fázi respiračního selhání u pacientů s CF může být indikována bilaterální transplantace plic. Při nekontrolovatelných bakteriálních infekcích či při infekci kmenem Burkholderia cenocepacia je však nemocný k transplantaci kontraindikován, kvůli výrazně horším výsledkům (Valentová-Bartáková et al., 2014).

Základní kritéria pro zařazení pacientů s CF do transplantačního programu jsou:

- FEV1 \leq 30 % nebo rychlý pokles FEV1.
- 6-MWD $<$ 400 m.
- Zvýšení četnosti exacerbací s následujícími faktory:
 - Akutní respirační insuficience vyžadující NIV.
 - Zvýšení rezistence vůči antibiotikům a špatné zotavení z exacerbací.
 - Zhoršující se kachexie navzdory suplementaci.
 - Neustupující či recidivující pneumothorax.
 - Život ohrožující hemoptýza neošetřitelná embolizací bronchiálních tepen.

Indikace k transplantaci poté jsou:

- Oxygenodependentní chronické respirační selhání.
- Hypoxie [PaO₂ $<$ 7,3 kPa] nebo hyperkapnie [PaCO₂ $>$ 6,7 kPa].
- Dlouhodobá léčba NIV.
- Plicní hypertenze.
- Časté hospitalizace.
- Rychlý pokles plicních funkcí (Briganti a D'Ovidio, 2017; Lischke et al., 2011).

Podrobnostem ohledně transplantace plic se věnuje kapitola 2.1.

2.2.4 Ostatní plicní onemocnění

Tato kapitola se věnuje několika dalším onemocněním, kvůli kterým pacienti podstupují transplantaci plic. Jsou to například plicní arteriální hypertenze, sarkoidóza, lymfangioleiomyomatóza a exogenní alergická alveolitida.

2.2.4.1 Plicní arteriální hypertenze

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je charakterizována zvýšením středního tlaku v plicnici ≥ 25 mmHg. Dochází k prekapilární vazokonstrikci, ztluštění intimy a médiu s remodelací a ztrátou malých až středně velkých plicních arteriol. Pokud se toto onemocnění neléčí, může být poměrně devastující, rychle progredující a mít špatnou prognózu. PAH zvyšuje plicní cévní rezistence, afterload pravé komory a zvyšuje tak tlakovou zátěž, která může vést k selhání pravého srdce a smrti (Briganti a D'Ovidio, 2017; Vachery a Simmoneau, 2010).

PAH je idiopatická nebo vzniká sekundárně jiným onemocněním. Idiopatická forma je poměrně vzácné onemocnění a má prevalenci přibližně 15–50 případů na milion obyvatel. Onemocnění, která způsobují PAH, mohou být například různá plicní onemocnění, systémová onemocnění pojivové tkáně, chronické tromboembolické nemoci, vrozené srdeční vady, jaterní onemocnění nebo může být asociována s HIV (Kolek et al., 2017).

Klinicky se PAH projevuje dušností, únavou, bolestí na hrudi, synkopami (které značí arytmiie), chrapotem, kašlem nebo hemoptýzou. V pokročilejších stádiích při hypertrofii pravé komory může být zvýšená náplň plicních žil, perikardiální výpotek, otoky nebo cyanóza. U pacientů s těžkým postižením může dojít k akutní progresi pravého srdečního selhání, které často vyžaduje hospitalizaci (Briganti a D'Ovidio, 2017).

Podle příznaků se dělí do 4 stupňů. Závažnost PAH je stanovena podle klasifikace New York Heart Association, původně vyvinuté pro srdeční selhání a poté modifikována Světovou zdravotnickou organizací pro PAH. Ve funkční klasifikaci světové zdravotnické organizace (WHO FC) byly k dušnosti a únavě přidány ztráta vědomí a příznaky srdečního selhání, aby se zohlednila závažnost onemocnění (Vachery a Simmoneau, 2010).

Prognóza plicní arteriální hypertenze je poměrně špatná. Pro pacienty ve skupině WHO FC IV je medián přežití pouze 6 měsíců, což je velký rozdíl ve srovnání s pacienty WHO FC III s mediánem přežití 2,5 roku a 6 let u pacientů ve WHO FC I a II (Vachery a Simmoneau, 2010).

K léčbě PAH se využívají vazodilatační léky. Důležitá jsou režimová opatření, jako psychosociální podpora, prevence infekcí, očkování proti chřipce a pneumokokům a další. Podpůrná léčba zahrnuje antikoagulační léčbu, diuretickou léčbu u srdečního selhání, oxygenoterapii při desaturacích a rehabilitaci (Kolek et al., 2017; Vachery a Simmoneau, 2010). Rehabilitace může zlepšit kvalitu života pacientů, ale je potřeba se vyvarovat izometrickému cvičení, které by způsobovalo zhoršování příznaků a synkopy (Briganti a D'Ovidio, 2017). Blíže se bude plicní rehabilitaci věnovat kapitola 2.3.

Pokud u pacientů s WHO FC III a IV nedojde k adekvátní odpovědi na terapii, jedinou možností léčby, kterou mají tito pacienti dále k dispozici, je invazivní postup a to jsou balónková septostomie a transplantace plic (Vachery a Simmoneau, 2010). Provádí se oboustranná transplantace plic nebo transplantace plic a srdce.

Základní kritéria pro zařazení pacientů s CHOPN do transplantačního programu jsou:

- WHO Funkční třída III. nebo IV. bez ohledu na léčbu.
- Rychle progredující onemocnění.

Indikace k transplantaci poté jsou:

- WHO Funkční třída III nebo IV navzdory nejméně 3 měsíce trvající kombinované maximální terapii.
- Srdeční index $< 2 \text{ l/min/m}^2$.
- Střední tlak pravé síně $> 15 \text{ mmHg}$.
- 6-MWD $< 350 \text{ m}$ (Briganti a D'Ovidio, 2017; Lischke et al., 2011).

2.2.4.2 Sarkoidóza

Sarkoidóza je multiorgánová porucha spojená se vznikem granulomatózních procesů. Nejčastěji ovlivňuje plíce, kde z neznámého důvodu vznikají granulomy, oboustranná lymfadenopatie hilů plic, plicní parenchymální infiltráty nebo fibróza plic.

Plicní sarkoidóza je asymptomatická u 30–60 % pacientů, nebo se může projevovat horečkou, únavností, malátností, ztrátami hmotnosti, chronickým suchým dráždivým kašlem nebo dušností. U 85–95 % pacientů se sarkoidózou se objeví abnormality plic na RTG (Dastoori et al., 2013); Kolek et al., 2017).

Přesné epidemiologické údaje o sarkoidóze nejsou k dispozici, ale v USA je odhadovaná incidence u bělošské populace asi 10,9 na 100 000 lidí. Dle Dastoori et al.(2013) je zde výrazná etnická a rasová heterogenita, postižení jsou dospělí v mladším

nebo středním věku. U 10-20 % pacientů je sarkoidóza chronická a progresivní a úmrtnost je pozorována u 1-5 % případů. Nejčastější příčinou úmrtí je porucha plic nebo srdce.

Léčba zahrnuje nejčastěji kortikosteroidy. U plicní formy sarkoidózy s rozvinutou fibrózou, respirační insuficiencí, plicní hypertenzí a infekcemi může být pacient v krajních případech indikován k transplantaci plic (Kolek et al., 2017).

Základní kritéria pro zařazení pacientů se sarkoidózou do transplantačního programu jsou:

- NYHA funkční třída III. nebo IV.

Indikace k transplantaci poté jsou:

- Snížení tolerance fyzické námahy (NYHA III. či IV) a cokoliv z následujícího:
 - Klidová hypoxemie.
 - Plicní hypertenze.
 - Zvýšený tlak v pravé síni nad 15 mmHg (Lischke et al., 2011).

2.2.4.3 Lymfangioleiomyomatóza

Lymfangioleiomyomatóza je vzácné plicní a lymfatické onemocnění, kdy jsou plíce infiltrovány buňkami hladké svaloviny s abnormálními růstovými a migračními vlastnostmi. LAM postihuje výhradně ženy a klinický příznak je nejčastěji dušnost. Funkčně se LAM projevuje obstrukční ventilační poruchou a snížením transfer faktoru plic (Kolek et al., 2017).

Progresivní plicní onemocnění je charakterizováno cystickou patologií plic, recidivujícími pneumotoraxy a zmnožením pleurální tekutiny, což nakonec vede k respiračnímu selhání (Benden et al., 2009). V terminálním stádiu je lymfangioleiomyomatóza indikací k transplantaci plic, kvůli respiračnímu selhání (Nakagiri et al., 2015).

Základní kritéria pro zařazení pacientů s CHOPN do transplantačního programu jsou:

- NYHA funkční třída III. nebo IV.

Indikace k transplantaci poté jsou:

- Těžké snížení plicních funkcí a tolerance fyzické námahy (např. VO₂max pod 50 % normy).
- Klidová hypoxemie (Lischke et al., 2011).

2.2.4.4 Exogenní alergická alveolitida

Exogenní alergická alveolitida (EAA) je hypersenzitivní pneumonie. Onemocnění se nejčastěji vyvine u geneticky predisponovaných jedinců, u kterých se senzibilizuje imunitní systém na určitý antigen. Častými antigeny jsou ptačí proteiny, houby, bakterie a různé chemické sloučeniny (Kolek et al., 2017).

EAA je obtížné diagnostikovat, protože klinické příznaky jsou často nespecifické. Patologické a radiologické zobrazovací nálezy se často mohou podobat jiným plicním onemocněním (Sahin et al., 2019). Při funkčním vyšetření plic se nejčastěji ukáže restriční ventilační porucha, ale někdy se může objevit obstrukční nebo i kombinovaná porucha.

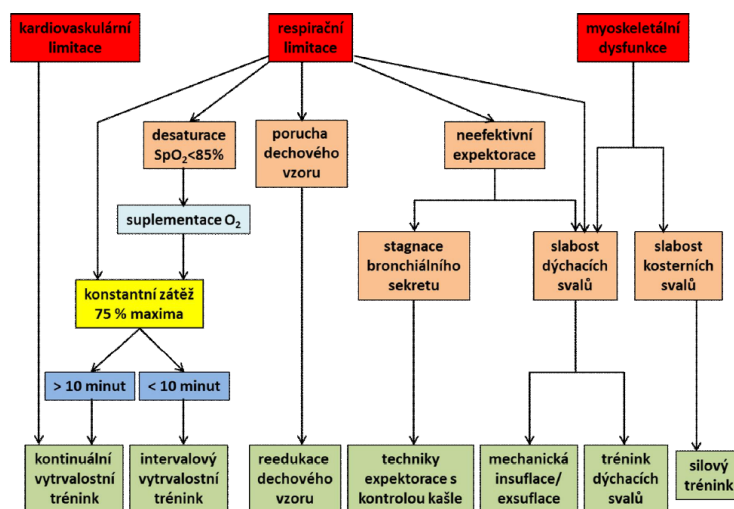
EAA se rozděluje na akutní, subakutní a chronickou. Klinicky se postižení plic projeví při expozici antigenu jako dušnost, suchý kašel, bolest na hrudi, horečka či únava. Při akutní formě příznaky obvykle vymizí do 12 hodin, ale mohou trvat i několik dní. Subakutní forma EAA se obvykle vyvíjí po opakujících se expozicích alergenů. Chronická forma se obvykle vyskytuje po dlouhodobé expozici antigenu a často způsobuje mírnější symptomy než akutní nebo subakutní formy, ale existuje i její těžká chronická forma.

Léčba akutní a těžké hypersenzitivní pneumonie zahrnuje systémové kortikosteroidy a imunosupresiva. Důležité je u pacientů vyvarovat se expozici antigenu. U chronicky nemocných se závažným postižením funkce plic může být indikována transplantace plic (Kolek et al., 2017; Sahin et al., 2019).

2.3 Plicní rehabilitace

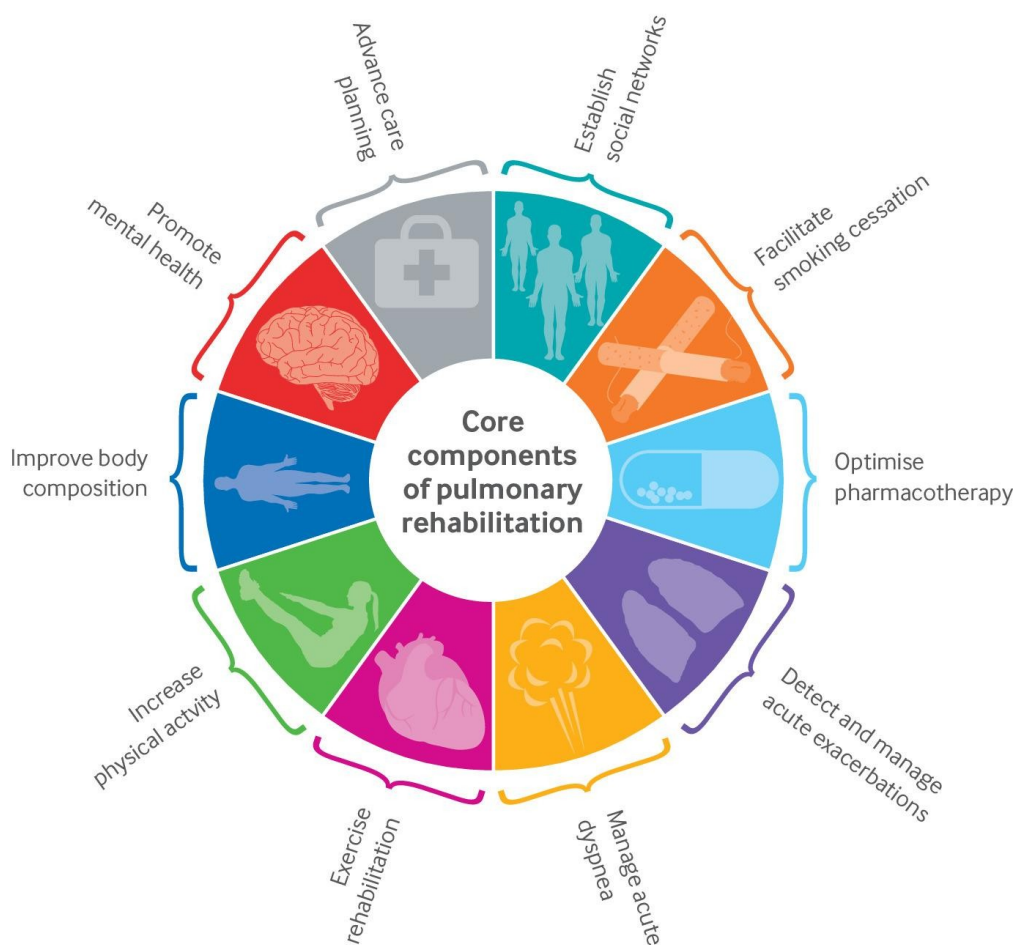
Chronická plicní onemocnění a transplantace plic představují indikaci ke specifické rehabilitační péči, která se dá nazvat souhrnně plicní rehabilitace. Ta je součástí multidisciplinární léčby o tyto pacienty a představuje její nefarmakologickou stránku (Kolek et al., 2017). Plicní rehabilitace definuje GOLD (2019) jako komplexní intervenci založenou na důkladném vyšetření pacienta, po kterém následuje individuálně nastavená terapie. Zahrnuje pohybovou léčbu, edukaci a self-management zaměřený na změnu chování pacienta. V zahraničí je samotná rehabilitační léčba zaměřena spíše na pohybovou léčbu v podobě odporového a vytrvalostního tréninku. Jejím cílem je zvýšení adaptace na tělesnou zátěž a zvýšení výkonnosti pacientů. Avšak podle Smolíková a Máček (2010) do plicní rehabilitace patří také respirační fyzioterapie. Ta se zaměřuje spíše na aktivně modifikované dýchání s cílem zlepšit hygienu dýchacích cest, zajistit jejich dobrou průchodnost, snížit bronchiální obstrukci, kontrolovat infekce a předcházet exacerbacím.

Neumannová et al. (2014) definuje plicní rehabilitaci komplexněji a zahrnuje do ní vyšetření, edukaci a samotnou rehabilitační léčbu, která se dělí na respirační fyzioterapii a pohybovou léčbu (obrázek 15). Ostatní fyzioterapeutické metody a techniky by měly být zařazeny do terapie na základě výsledků kineziologického rozboru a dle aktuálního zdravotního stavu. Nejčastěji se poté využívají techniky měkkých tkání, mobilizace nebo techniky na neurofyziologickém podkladě (senzomotorická stimulace, dynamická neuromuskulární stabilizace, Vojtova metoda reflexní lokomoce nebo proprioceptivní nervosvalová facilitace). Rehabilitační potenciál je klíčovým kritériem pro výběr kandidáta k transplantaci.



Obr. 15: Schéma rehabilitace (Neumannová et al., 2014)

Edukace zahrnuje zvládnání dušnosti, užívání léků, oxygenoterapii, nutriční poradenství, zvládnání úzkosti a případných depresí, obsahuje strategie dlouhodobé změny chování, odvykání kouření a zvládnání akutních exacerbací (Richardson, 2019). Edukace se zaměřuje, kromě pouhého předávání znalostí a informací, na cvičení praktických a realistických dovedností. Cílem edukace je zlepšit fyzický a duševní stav pacientů a dosáhnout trvalého účinku rehabilitace tak, aby pacienti získali a udrželi si pocit zdraví (Gloeckl et al. 2018). Hlavní komponenty celkové péče včetně metod edukace jsou znázorněny na obrázku 16.



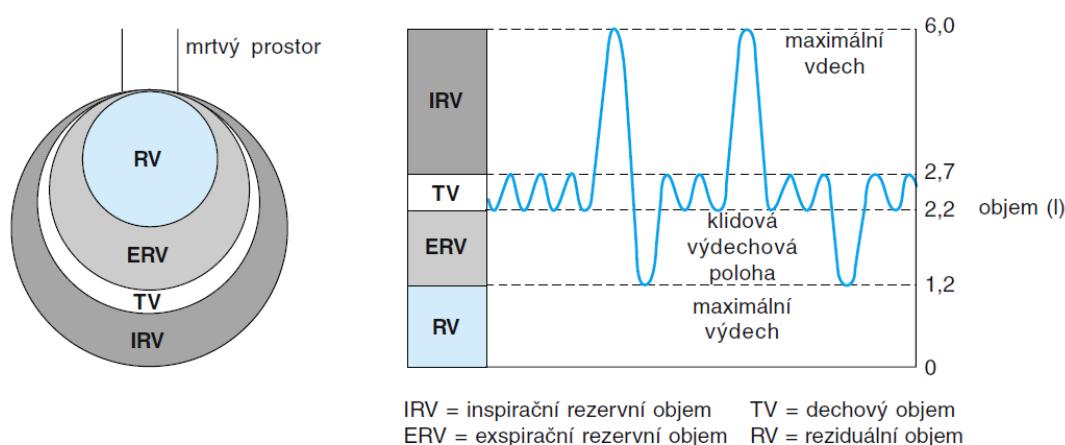
Obr. 16: Komplexní plicní rehabilitace (Richardson,2019)

Plicní rehabilitace zvyšuje toleranci fyzické zátěže, výkonnost, zvyšuje sílu svalů, redukuje dušnost, únavu a respirační symptomy a snižuje rizika exacerbace. Dále usnadňuje vykonávání běžných denních činností, zlepšuje samostatnost pacientů i jejich zdravotní stav, zvyšuje kvalitu jejich života tím, že umožňuje pacientům návrat k sociálním a fyzickým aktivitám, snižuje počet hospitalizací a celkovou úmrtnost (Briganti a D'Ovidio, 2017; Byrd et al., 2019; Hoffman et al., 2017; Neumannová et al., 2014).

2.3.1 Vyšetření

Před začátkem rehabilitace je důležité, aby lékař zhodnotil celkový kardiorespirační stav pacienta a pokud je to nutné, indukuje i zobrazovací vyšetření. Nejčastěji se ze zobrazovacích technik využívá rentgenový snímek, počítačová tomografie, vysoce rozlišující CT, sonografii nebo magnetická rezonance.

Funkce respiračního systému se hodnotí pomocí spirometrie, křivkou průtok-objem, pulzní oxymetrií nebo vyšetření transfer faktoru (difúzní kapacity pro CO). Spirometrie je základní a nejdostupnější metodou vyšetření poruch mechaniky dýchání, rozliší typ ventilační poruchy, stupeň obstrukce, určuje prognózu u většiny plicních onemocnění a jejich exacerbace. Měří se objem vzduchu, který vyšetřovaný vdechuje a vydechuje v závislosti na čase. Hlavní parametry jsou vitální kapacita, dechový objem (TV), usilovná vitální kapacita, usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, Tiffeneauův index (FEV1/FVC nebo VC), vrcholový výdechový průtok a maximální výdechový průtok (Chlumský et al., 2016; Kolek et al., 2017). Vybrané plicní objemy jsou znázorněné na obrázku 17.



		OBJEM (l)		
		Muži	Ženy	
Vitální kapacita	IRV	3,3	1,9]— Inspirační kapacita
	TV	0,5	0,5	
	ERV	1,0	0,7]— Funkční reziduální kapacita
	RV	1,2	1,1	
Celková kapacita plic		6,0	4,2	

Obr. 17: Plicní objemy (Ganong, 2005)

Nejzávažnější příznak respiračních onemocnění je dušnost. Nejčastěji se v klinické praxi využívá k jejímu hodnocení modifikovaná klasifikace New York Heart Association nebo modifikovaná Borgova škála dušnosti.

Klasifikace dušnosti dle NYHA:

- I stupeň: Nevládá jen vyšší námahu nebo rychlejší běh. Bez příznaků dušnosti. Neomezuje v běžném životě.
- II. stupeň: Zvládá maximálně rychlejší chůzi, běh nikoliv. Mírné příznaky dušnosti. Menší omezení v běžném životě.
- III. stupeň: Pouze základní domácí činnosti, chůze 4 km/hod. Již běžná aktivita je vyčerpávající. Významné omezení činnosti i doma. V klidu bez příznaků.
- IV. stupeň: Dušnost při minimální námaze i v klidu. Nezbytná pomoc druhé osoby, upoutání na lůžko. Zásadní omezení v životě (Češka et al., 2015).

Modifikovaná Borgova škála dušnosti je stupnice se skóre od 0 do 10, kde 0 odpovídá pocitu normálního dýchání (nepřítomnost dušnosti) a 10 odpovídá maximálnímu možnému pocitu dušnosti pacienta. Využívá se i v rámci doporučení cvičení (Crisafulli a Clini, 2010).

Základním vyšetřením kondice je šestiminutový test chůzí. Měří submaximální zátěž při chůzi po rovině. Mezi sledované parametry dosažená vzdálenost za 6 minut a míra desaturace. Více se kondici a 6MWT věnuje kapitola 2.4.

Z dalších zátěžových testů se využívají například člunkové testy (incremental shuttle walk test a endurance shuttle walk test). Běžná denní aktivita může být hodnocena pomocí krokoměrů, které jsou komerčně snadno dostupné. Přestože jejich přesnost není stoprocentní, lze je použít k vyšetření a stanovit podle jejich výsledků cílové zvýšení fyzické aktivity.

Ke komplexnímu objektivnímu vyšetření kondice pacientů je možné využít spiroergometrii, která hodnotí maximální zátěž. Poskytuje globální hodnocení plicního, kardiovaskulárního, pohybového a metabolického systému. Nejčastěji se vyšetřuje na bicyklovém ergometru.

Svalová síla se může vyšetřovat dynamometrem nebo podle konceptu one repetition maximum (RM). Nejčastěji testovaným svalem je quadriceps femoris, jehož síla dosahuje u pacientů indikovaných k transplantaci jen 49-86 % náležité hodnoty (Kolek et al., 2017; Levett et al., 2015; Neumannová et al., 2014; Wickerson et al., 2016).

V rámci fyzioterapeutického vyšetření je kladen velký důraz na odebranou anamnézu, ve které se mimo jiné identifikují hlavní symptomy pacienta, jejich výskyt a četnost. Sleduje se souvislost s běžnými denními aktivitami a mírou jejich omezení vlivem daných symptomů. Vyšetřuje se celkový stav pacienta, kineziologické vyšetření

stoje, chůze, vyšetření hrudníku, dechu a dýchacích pohybů. Testují se zkrácené a oslabené svaly, můžou se provádět funkční testy pro vyšetření posturálně-respirační funkce bránice a další vyšetření (Kolek et al., 2017; Neumannová et al., 2014).

2.3.2 Respirační fyzioterapie

Respirační fyzioterapie je zaměřená hlavně na reedukaci správného dechového vzoru, korekci posturálního systému, usnadnění expektorace, hygienu dýchacích cest, aktivaci dýchacích svalů a nácvik inhalace. Ve srovnání s vědecky potvrzenými důkazy účinku pohybové léčby je méně údajů ohledně respirační fyzioterapie (Gloeckl et al. 2018; Smolíková a Máček, 2010).

Reedukace dechového vzoru a korekce posturálního systému jsou zásadní a měly by být obsaženy v každé cvičební jednotce. Správný dechový vzor je představován dostatečným rozvíjením hrudníku během nádechu, při kterém se rozvíjí horní polovina hrudního koše v předozadním směru a spodní polovina v laterolaterálním směru. Základní dechový vzor se skládá z nádechu nosem, nádechové pauzy, výdechu ústy a výdechové pauzy. Reedukaci dechového vzoru je možné provádět například pomocí neurofyziologické facilitace dýchání, kontaktního dýchání nebo dechové gymnastiky. Korekce posturálního systému se zaměřuje na postavení pánve, páteře, hrudníku a hlavy (Neumannová et al. 2014; Smolíková a Máček, 2010).

Techniky hygieny dýchacích cest se využívají ke zlepšení omezené mukociliární clearance a pomáhají odstraňovat hleny. Teoretický podklad spočívá ve zvýšení výdechového průtoku, oscilaci proudu vzduchu a zvýšení objemu plic. Patří sem posturální drenáž, autogenní drenáž, aktivní cyklus dechových technik a positive expiratory pressure (PEP) systém dýchání. Terapeut může spojit aktivní techniky s vibracemi a kompresemi hrudníku.

Autogenní drenáž je vědomě kontrolované dýchání. Využívá se střídání rychlosti proudění vydechovaného vzduchu v dýchacích cestách s mobilizací sputa. Je dynamické, ale plně komfortní. Cílem autogenní drenáže je odlepit, sesbírat a evakuovat hlen. Aktivní cyklus dechových technik zahrnuje kontrolované dýchání, cvičení na zvýšení pružnosti hrudníku a techniku silového výdechu a huffing, který nahrazuje kašel.

PEP systém se dělí podle tlaku na nízký, vysoký a oscilující pozitivní výdechový tlak. Je založen na výdechu proti dávkovanému odporu, zvyšuje se intrabronchiální tlak, a bronchy tak zůstávají déle otevřené a průchodné. Pro PEP systém dýchání se často

využívají různé přístroje jako PEP maska, flutter, RC cornet nebo acapella, případně se může využít technika ústní brzdy. Pokročilé plicní onemocnění je indikací k neinvazivní ventilaci a využívají se přístroje na mechanickou insufiaci a exufiaci.

Při snížení síly respiračních svalů se využívá jejich cílený trénink, který je nejčastěji prováděn pomocí dechových trenažérů, jež se zaměřují buď na výdech, nebo na nádech. Důležité je trénovat jak sílu, tak vytrvalost dýchacích svalů tak, aby byly svaly schopné lépe kompenzovat akutní nárůst námahy v důsledku fyzické aktivity.

U pacientů před transplantací plic je kladen důraz na změnu motoriky dýchání s cílem připravit hrudník na operaci a pro vhodné podmínky funkce transplantovaných plic. K tomu se využívají cviky na zklidnění dechu, úprava držení trupu, protažení svalů krku a celkové ovlivnění dechového stereotypu. Kromě autoterapie se využívá také technika reflexně modifikovaného dýchání. Ta kombinuje polohu pacienta se stimulací dýchání z reflexních zón hrudníku a zad a aktivuje správnou motoriku hrudníku a zapojení svalů.

(Babková, 2016; Gloeckl et al. 2018; Neumannová et al., 2014; Main a Denehy, 2016; Smolíková a Máček, 2010).

2.3.3 Pohybová léčba

Omezení výkonu a snížení tolerance zátěže u pacientů s chronickým plicním onemocněním jsou způsobeny multifaktoriálními mechanismy, včetně změn v mechanice dýchání, ventilaci, kardiovaskulárních omezení a dysfunkce svalů jak periferních tak respiračních. To může být způsobeno chronickým plicním onemocněním, pohybovou inaktivitou, dekondíci, systémovým zánětem, oxidativním stresem, malnutricí, dlouhodobou kortikoterapií nebo stárnutím (Langer, 2015; Neumannová et al., 2014; Wickerson et al., 2016).

Proto by měla být pohybová léčba součástí pravidelné péče o pacienty s chronickým respiračním onemocněním před i po transplantaci plic. American College of Sports Medicine (ACSM) doporučuje, aby pohybová léčba pacientů s chronickým onemocněním zahrnovala kombinaci vytrvalostního tréninku (kontinuálního a intervalového), odporového cvičení (svalů horních a dolních končetin) a protahování. Individuálně by měla být metodika založená na frekvenci, intenzitě, čase a typu dané aktivity (Hoffman et al. 2017; Máček a Radvanský, 2011; Neumannová et al., 2014). V současné době však neexistují žádné doporučené postupy pro pohybovou léčbu v klinické praxi u pacientů před i po transplantaci plic (Wickerson et al., 2016)

Cílem pohybové léčby je zlepšování cvičební kapacity a zvyšování fyzické aktivity, což jsou dva související, ale odlišné cíle. Cvičební kapacita je množství cvičení, které jsou pacienti schopni fyzicky vykonávat, zatímco fyzická aktivita odráží intenzitu a trvání činnosti, kterou pacienti provádějí v jejich každodenním životě (Richardson et al., 2019).

Pacientům by měla být měřena tepová frekvence a saturace. Pokud mají pacienti saturaci nižší než 88 % SpO₂ měli by mít po dobu tréninku k dispozici kyslík.

Pro vytrvalostní trénink jsou vhodné aktivity jako chůze (prostá či nordic walking), jízda na bicyklovém ergometru (nebo rotopedu) nebo cvičení na běhátku. Cvičení by mělo být nastaveno individuálně, ideální je dosáhnout hladiny 20-30 minut 3-5krát týdně. Zejména u pacientů s pokročilým plicním onemocněním je prospěšný intervalový trénink, kdy se střídá aktivita a klid po 1 nebo 2-3 minutách. Intenzivní intervalový trénink je tolerován po delší dobu a oproti kontinuálnímu tréninku se u něj méně vyskytuje námahová dušnost.

V terminálním stádiu onemocnění by měli pacienti cvičit s kyslíkem a respektovat svou únavu. Machado et al. (2017) upozorňují, že svalová síla kriticky nemocných pacientů se zvýší, i když je jízda na rotopedu bez zátěže. Pacienti tedy mohou začít šlapat volně a postupně zátěž zvyšovat a prodlužovat dobu cvičení. Vhodné jsou i další aktivity jako chůze po bytě, přešlapování na místě nebo lehké kondiční cvičení na lůžku. Čím kratší je doba zátěže, tím by se měl trénink provádět častěji. Například třikrát denně 3 minuty, dvakrát denně 5 minut, nebo jednou denně 10-30 minut. Doporučovanou intenzitu vytrvalostního tréninku se může stanovit podle modifikované Borgovy škály dušnosti. Za bezpečnou a efektivní hodnotu se považují stupně 4-6, což odpovídá silné dušnosti (Babková, 2016; Gloeckl et al. 2018; Neumannová et al., 2014; Smolíková a Máček, 2010; Radvanský a Máček, 2011).

V rámci ambulantní a lůžkové léčby představuje odporový trénink převážně cvičení s vlastní vahou těla. Ambulantně se můžou využít činky, pružné tahy a posilovací stroje. Cviky by měly být v intenzitě 50-80 % RM. Sestava cviků je podle individuálních potřeb nemocného. Cílem je provést 2-3 série cviků po 8 opakováních a frekvence tréninku by měla být alespoň 2-3krát týdně. U pacientů před transplantací plic se doporučuje nižší intenzita podle nastávající dušnosti a bolesti svalů. Například u posílení oslabeného musculus quadriceps femoris se doporučuje extenze kolen vsedě několikrát denně.

(Gloeckl et al. 2018; Neumannová et al., 2014; Smolíková a Máček, 2010; Radvanský a Máček, 2011).

Vlastní cvičební lekce by měla být zahájena vždy krátkým rozcvičením s cílem přípravy svalů a kloubů pacienta na fyzickou zátěž, aby se snížilo riziko nechtěného zranění. Obdobně pak hlavní cvičební jednotku zakončujeme krátkou relaxační cvičební sestavou s cílem protažení svalů a celkovým zklidněním organismu (Neumannová et al., 2014).

Úspěšná plicní rehabilitace musí být udržována dlouhodobě tak, aby se projevila trvalým efektem na běžný život pacientů vyšší fyzickou aktivitou a soběstačností. Proto je důležitá motivace pacientů a jejich adherence k léčbě (Gloeckl et al. 2018).

2.4 Stanovení kondice pacientů

Tělesnou kondici definuje American College of Sports Medicine jako soubor atributů, které lidé buď mají, nebo jich dosáhnou, a které se vztahují ke schopnosti vykonávat fyzickou aktivitu. Je také charakterizována schopností vykonávat každodenní činnosti a snižuje riziko předčasného vývoje nemocí, které jsou spojené s fyzickou inaktivitou (Wilder et al., 2006). Kondice je synonymum ke slovu zdatnost. Užší pojem je výkonnost, tu Máček a Radvanský (2011) definují jako schopnost podat měřitelný výkon. Obzvláště sportovní výkonnost bývá ještě dále dělena jako rychlostní, silová a vytrvalostní. Často se pojmy zdatnost a výkonnost zaměňují, i když jejich význam není zcela totožný.

Silová zdatnost je schopnost vykonat krátkodobou tělesnou práci o vysoké intenzitě. Silová zdatnost se liší podle svalové skupiny a je určena typem svalových vláken, schopností jejich zapojení a pohybovou koordinací, méně je dána metabolismem svalu. Vytrvalostní zdatnost je schopnost vzdorovat dlouhodobě zátěžovému stresu. Je důležitá pro schopnost regenerace a toleranci dlouhodobé práce. U pacientů před transplantací plic je kondice důležitá i pro udržení jejich nezávislosti a soběstačnosti, což je spojeno s jejich kvalitou života. Kondice je důležitá i pro výběr povolání, koníčků a participaci na sociálních aktivitách. Dlouhodobým zvyšováním zdatnosti dochází k adaptaci v lokomočním, kardiovaskulárním, metabolickém, nervovém systému a dalších. Aby se však dostavili požadované změny, je potřeba dostatečná frekvence, intenzita a čas pohybové aktivity. Největší přínos ze zvýšení zdatnosti mají ti, kteří mají kondici nejvíce sniženou. Pracovní toleranci dlouhodobě ovlivňují zdraví, věk, pohlaví, biomechanické faktory, stav výživy, zdatnost, pozitivní či negativní naladění, motivace, akutní a chronický stres a vlastnosti zátěže (Máček a Radvanský, 2011).

Měření zdatnosti se využívá v mnoha oborech zdravotnictví, a to k diagnostice zátěžového stresu, který by mohl vést k obtížím pacienta, ke sledování efektu léčby a k odhadu prognózy, morbidity a mortality pacientů.

2.4.1 Měření kondice

Komplexní zátěžové vyšetření nabízí spiroergometrie, což je kombinace testu zátěže na ergometru a analýzy výměny dýchacích plynů, vyšetření saturace, srdeční frekvence, krevního tlaku a elektrokardiografie. Jedním z výsledků je maximální spotřeba kyslíku (VO_{2max}). VO_{2max} značí míru trénovanosti a je nejlepší prediktor střednědobých zdravotních výsledků a dlouhodobého přežití pacientů. Díky analyzátorům plynů při ergometrii lze zjistit podíl postižení plic na dušnosti pacienta. Pokud je pacient limitován

symptomy a spiroergometrii není možné provést, využívají se submaximální testy (Máček a Radvanský, 2011). K dalším nejčastěji využívaným klinickým zátěžovým testům patří šestiminutový test chůze nebo incremental shuttle-walk test. Informace poskytované 6MWT by měly být považovány za doplňkové ke spiroergometrii, nikoli za jejich náhradu. Ačkoli existují i jiné metody pro hodnocení aktivity nebo vytrvalosti, šestiminutový test chůze je spolehlivý a jednoduchý na provedení (ATS, 2002; Malamud a Ricard, 2016).

2.4.1.1 Šestiminutový test chůze

Šestiminutový test chůze je běžně používaným a reprodukovatelným funkčním testem cvičební kapacity kandidátů a příjemců transplantace plic a je široce používán po celém světě. Je to globální ukazatel zdravotního stavu odrážející závažnost onemocnění. Bylo zjištěno, že u kandidátů na transplantaci plic koreluje s VO_{2max} .

Tento test měří vzdálenost, kterou pacient ujde po rovném tvrdém povrchu za 6 minut. Vyhodnocuje dohromady globální reakce všech systémů zapojených během cvičení, včetně plicního, kardiovaskulárního, neuromuskulárního a metabolického. 6MWT hodnotí submaximální úroveň funkční kapacity. Většina pacientů nedosáhne maximální zátěžové kapacity během testu, protože si volí svou vlastní intenzitu cvičení a mohou během testu zastavit a odpočinout si. Jelikož většina aktivit každodenního života probíhá právě na submaximální úrovni námahy, může 6MWT lépe odrážet schopnost provádět denní činnosti a lépe koreluje s formálními měřítky kvality života. Neposkytuje však konkrétní informace o funkci každého ze systémů zapojených do cvičení nebo o mechanismu omezení cvičení, jak je to možné při maximální spiroergometrii.

Vzdálenost ušlá v šestiminutovém testu chůze je začleněna do několika složených skóre, které mohou stanovit naléhavost transplantace plic, včetně BODE indexu u pacientů s CHOPN a skóre alokace plic využívané ve Spojených státech (ATS, 2002; Castleberry et al., 2015; Wickerson et al., 2016).

Mezi absolutní kontraindikace pro 6MWT patří nestabilní angina pectoris a infarkt myokardu v předchozím měsíci. Relativní kontraindikace zahrnují klidovou srdeční frekvenci vyšší než 120, systolický krevní tlak vyšší než 180 mmHg a diastolický krevní tlak vyšší než 100 mmHg. Důvody pro okamžité zastavení 6MWT zahrnují bolest na hrudi, nesnesitelnou dušnost, křeče na nohou, zakopávání, nadměrné pocení nebo bledý a popelavý vzhled.

Před zahájením testu by měl pacient sedět na židli v klidu nejméně 10 minut. Během této doby zkontroluje zdravotník kontraindikace, změří puls a krevní tlak a ujistí se, že má pacient vhodné oblečení a obuv. Pacient před začátkem zhodnotí svoji dušnost a celkovou únavu dle Borgovy škály.

6MWT by měl být prováděn v dlouhé, rovné, málo frekventované chodbě. Trasa testu je dlouhá 30 m. Body obratu na konci by měly být označeny kuželem. Není potřeba speciální vybavení, jen stopky, dva malé kužely, židle, zdroj kyslíku, tonometr, telefon a v dosahu automatizovaný elektronický defibrilátor.

Pokud pacient využívá oxygenoterapii, měl by být kyslík podáván standardním objemem, nebo speciálně podle pokynů lékaře. Saturace během testu by neměla klesnout pod 88 %. U pacientů s CHOPN nebo intersticiálním plicním onemocněním zvyšuje dodávání kyslíku výslednou 6MWD. Během testu může používat obvyklé pomůcky na chůzi (hůl, chodítko atd.).

V doporučených postupech jsou přesné dané pokyny, které zdravotník dává pacientovi, neměl by s ním chodit po chodbě a nemá pacienta motivovat, ani se bavit s nikým jiným. Během testu se musí používat pouze standardizované věty. Povzbuzování totiž výrazně zvyšuje ušlou vzdálenost.

Kromě kyslíku a slovní motivace existují i další faktory, které ovlivňují výsledek testu. Faktory snižující 6MWD jsou nižší výška způsobující kratší krok, starší věk, vyšší tělesná hmotnost, ženské pohlaví, zhoršení kognitivních funkcí, plicní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění nebo poruchy pohybového aparátu. Naopak faktory zvyšující 6MWD jsou větší výška (která ovlivňuje délku kroku), mužské pohlaví nebo vysoká motivace pacientů.

Za průměrnou hodnotu u zdravých jedinců je považována vzdálenost více než 500 metrů pro ženy a více než 600 metrů pro muže. Statisticky významná změna při retestování 6MWD je přibližně 50 m.

6MWT je užitečným testem zaměřeným na pacienty s alespoň středně těžkým či těžkým postižením. Snížení výsledku 6MWD je ale nespecifické a většinou neznáme přesnou příčinu snížení ušlé vzdálenosti. (ATS, 2002; Chlumský, 2016).

6MWT se může využít v hodnocení funkčního stavu jednorázovým měřením u pacientů v terminálním stádiu plicních onemocnění. Dále je dle dostupných studií dobrým prediktorem rizika úmrtnosti pacientů v terminálním stádiu plicního onemocnění na čekací listině. Šestiminutový test chůze lze vyšetřit kvalitně i u pacientů závislých na

přenosné mechanické ventilaci. Lze ho považovat tedy za užitečné měřítko naléhavosti a prospěšnosti transplantace plic.

6MWT je dále spojen s dlouhodobým rizikem úmrtnosti po transplantaci plic u pacientů s různými primárním onemocněním, a to jak CHOPN, IPF, CF, tak i PAH. Důvod je pravděpodobně to, že test věrně napodobuje požadavky na zvýšení srdečního výdeje v době po transplantaci plic, kdy je zvýšená spotřeba kyslíku jako součást neurohumorální stresové reakce na chirurgický zákrok (ATS, 2002; Castleberry et al., 2015; Castleberry et al., 2017; Lederer et al., 2006; Malamud a Ricard, 2016).

Dle Martinu et al. (2008) 6 MWT nesouvisel s úmrtností v prvních třiceti dnech po transplantaci, protože časná pooperační úmrtí jsou s největší pravděpodobností spojena s technickými faktory operace a faktory dárce.

Li et al. (2013) prokázali, že 6 MWD před transplantací koreloval s kratší délkou hospitalizace po transplantaci. Vyšší 6MWD o 100 metrů byl spojen se snížením mediánu hospitalizace o 2,6 dne. Avšak nezjistili žádnou souvislost mezi 6MWD a délkou hospitalizace jen na JIP, ani dobou intubace na JIP.

Šestimínutový test chůzí je jednoduché, bezpečné a levné hodnocení kondice pacientů. Nižší úroveň kondice měřená 6MWT je spojena s vážnějším plicním onemocněním a vyšším rizikem úmrtí. Přesto je to jen jedna hodnota z mnoha, které pravděpodobně ovlivňují stav pacientů a samostatně je tak predikce výsledků omezena.

2.4.2 Dekondice

Kromě měření kondice je důležité i stanovení úrovně fyzické aktivity. Ta může být hodnocena pomocí dotazníků nebo určena na základě denního počtu kroků, k čemuž lze použít krokoměry. U kandidátů na transplantaci plic převažuje nízká úroveň fyzické aktivity s hlášeným průměrem 1400-3200 kroků za den. Delší dobu tráví pacienti při sedavých činnostech (Wickerson et al., 2016). Celkově mají pacienti v terminálním stádiu respiračního onemocnění před transplantací plic omezenou zdatnost, jsou dušní a mají různé další komorbidity. Někteří vyžadují kyslíkovou podporu, mechanickou ventilaci a v době exacerbací hospitalizaci v nemocnici. Pacienti jsou v bludném kruhu dušnosti, únavy, snížení aktivity a nízké adaptace na fyzickou zátěž (obrázek 18). Ten vede k imobilitě, dekonidici a upoutání na lůžko.



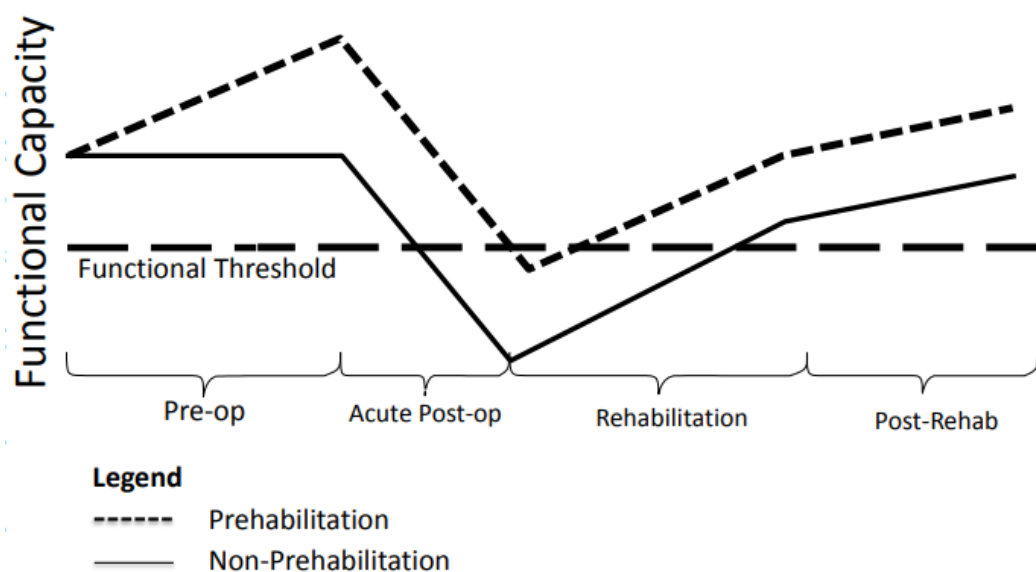
Obr. 18: Bludný kruh dušnosti a snížení aktivity (Vondra et al., 2011)

Odpočinek na lůžku byl zaveden v minulosti jako součást terapie, aby se minimalizovala metabolická poptávka a umožnilo se soustředit na uzdravení a odpočinek. Avšak nedostatek fyzické aktivity a prodloužený odpočinek na lůžku mají významné negativní důsledky na pohybový, kardiovaskulární a respirační aparát, na kognitivní a kožní systém. Prodloužená imobilita je škodlivá, dochází při ní k rychlému snížení svalové hmoty, kostní minerální hustoty a k poškozením v jiných tělesných systémech. Tyto nežádoucí projevy jsou patrné během prvního týdne odpočinku v posteli (Machado et al., 2017; Parry a Puthuchear, 2015).

Imobilizace a mechanická ventilace na jednotce intenzivní péče je spojena s významnými fyzickými a psychosociálními nepříznivými účinky. Neuromuskulární dysfunkce byla identifikována až u 46 % pacientů na jednotce intenzivní péče u pacientů v sepsi nebo s multiorgánovým selháním či s prodlouženou dobou na mechanické ventilaci. Během prvních 2 až 3 týdnů od přijetí pacientů na JIP bylo dle autorů McWilliams et al. (2015) prokázáno, že svalová hmota klesá rychlostí mezi 2 % a 4 % za den, u některých pacientů až 6 % za den. Puthuchear et al., (2013) díky ultrazvuku a histologické analýze zjistili, že za týden imobilizace na JIP došlo u vybraných pacientů ke ztrátě svalové hmoty v průřezu musculus rectus femoris o 10 %, průřez vláken se snížil o 17,5 % a poměr proteinu k DNA se snížil o 29,5 %. Mezi další komplikace spojené s imobilitou patří podvýživa, zvýšená náchylnost k infekci, změny v kvalitě spánku a prodloužený pobyt v nemocnici (Machado et al., 2017).

Tyto nežádoucí účinky imobilizace však lze zvrátit nebo zmírnit včasnou a kvalitní fyzioterapií. Doporučuje se hlavně mobilizace kriticky nemocných pacientů, která je považována všeobecně za bezpečný přístup terapie. Rehabilitace je spojena se zvýšením mobility a svalové síly, snížením potřeby mechanické ventilace, zlepšením respiračních parametrů, zkrácením délky hospitalizace a snížením nemocniční úmrtnosti (Hodgson et al., 2014; Lin et al., 2019; Machado et al., 2017; McWilliams et al., 2015).

Zlepšení kondice před očekávanou operací díky fyzioterapii je žádoucí u kandidátů na transplantaci plic. V zahraniční se rehabilitaci před plánovanou operací říká také prehabilitace. V předoperačním období by se měli pacienti soustředit na optimalizaci svého fyzického stavu, zlepšení funkční kapacity, zabránění dekonkoci a imobilizace, aby si vytvořili funkční rezervy (obrázek 19) a zlepšili obnovu funkcí po transplantaci (Santa Mina et al., 2015; Wickerson et al., 2016). Rehabilitaci se obecně věnuje více kapitola 2.3



Obr. 49 Prehabilitace a zabránění dekonkdice (Santa Mina et al., 2015)

3 CÍLE A HYPOTÉZY

3.1 Cíle

Cílem této diplomové práce je posoudit, zda má úroveň kondice u pacientů před transplantací plic vliv na délku hospitalizace po transplantaci plic v závislosti na základní diagnóze. Práce bude vyhodnocovat statistické údaje u pacientů po transplantaci plic.

3.2 Hypotézy

S každým dnem hospitalizace na oddělení KARIM a JIP klesá kondice a svalová síla pacientů. Naše hypotéza je taková, že délka hospitalizace po transplantaci plic je závislá na úrovni kondice před transplantací. Kondice je měřena šestiminutovým testem chůzí v rámci předoperačního vyšetření. Předpokládáme, že čím vyšší je úroveň kondice, tím kratší bude délka hospitalizace po transplantaci plic. Délka hospitalizace byla rozdělena na hospitalizaci na KARIM, na hospitalizaci na 3. chirurgické klinice a na celkovou hospitalizaci po transplantaci plic. Soubor pacientů byl dále rozdělen podle základní diagnózy na skupinu s CHOPN a CF, dále na skupinu s IPF a EAA a na skupinu pacientů s ostatními onemocněními.

3.2.1 Celý soubor (1. skupina)

Hypotéza 1:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u celého souboru pacientů.

HA: Délka hospitalizace na KARIM je nepřímo úměrná 6MWT u celého souboru.

Hypotéza 2:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgické klinice a 6MWT u celého souboru pacientů.

HA: Délka hospitalizace na 3. chirurgii je nepřímo úměrná 6MWT u celého souboru pacientů.

Hypotéza 3:

H0: Není souvislost mezi celkovou délkou hospitalizace a 6 MWT u celého souboru pacientů.

HA: Celková délka hospitalizace je nepřímo úměrná 6MWT u celého souboru pacientů.

3.2.2 CHOPN a CF (2. skupina)

Hypotéza 4:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u skupiny pacientů s CHOPN a CF.

HA: Délka hospitalizace na KARIM je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s CHOPN a CF.

Hypotéza 5:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgické klinice a 6MWT u skupiny pacientů s CHOPN a CF.

HA: Délka hospitalizace na 3. chirurgii je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s CHOPN a CF.

Hypotéza 6:

H0: Není souvislost mezi celkovou délkou hospitalizace a 6 MWT u skupiny pacientů s CHOPN a CF.

HA: Celková délka hospitalizace je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s CHOPN a CF.

3.2.3 IPF a EAA (3. skupina)

Hypotéza 7:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u skupiny pacientů s IPF a EAA.

HA: Délka hospitalizace na KARIM je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s IPF a EAA.

Hypotéza 8:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgické klinice a 6MWT u skupiny pacientů s IPF a EAA.

HA: Délka hospitalizace na 3. chirurgii je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s IPF a EAA.

Hypotéza 9:

H0: Není souvislost mezi celkovou délkou hospitalizace a 6 MWT u skupiny pacientů s IPF a EAA.

HA: Celková délka hospitalizace je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s IPF a EAA.

3.2.4 Ostatní (4. skupina)

Hypotéza 10:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

HA: Délka hospitalizace na KARIM je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

Hypotéza 11:

H0: Není souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgické klinice a 6MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

HA: Délka hospitalizace na 3. chirurgii je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

Hypotéza 12:

H0: Není souvislost mezi celkovou délkou hospitalizace a 6 MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

HA: Celková délka hospitalizace je nepřímo úměrná 6MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

4 METODIKA

Sběr dat probíhal na 3. chirurgické klinice 1. LF a FN Motol a Pneumologické klinice 2. LF a FN Motol v období od května 2018 do března 2019.

4.1 Charakteristika souboru

Do diplomové práce byli zařazeni pacienti, kteří podstoupili transplantaci plic mezi roky 2016 až 2018, hospitalizace jim byla ukončena do konce roku 2018 a jejich chorobopisy byly evidovány v období sběru dat na oddělení 3. chirurgické kliniky. Do diplomové práce byli zařazeni pacienti starší 18 let jak s jednostrannou, tak i s oboustrannou transplantací plic, kteří prošli hospitalizací na 3. chirurgické klinice a v předoperačním vyšetření podstoupili 6MWT.

4.1.1 Počet pacientů

Výše uvedená kritéria výběru splnilo celkem 92 pacientů. Soubor pacientů obsahoval 58 mužů a 34 žen. Celý soubor pacientů je označen jako první skupina. Pacienti byli dále rozděleni podle základní diagnózy. Do druhé skupiny byli zařazeni pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí a pacienti s cystickou fibrózou, to znamená pacienti s obrazem obstrukční plicní poruchy. Do třetí skupiny byli zařazeni pacienti s idiopatickou plicní fibrózou a exogenní alergickou alveolitidou, tedy pacienti s obrazem restriktivního onemocnění. Čtvrtou skupinu tvořili pacienti s ostatními onemocněními, pacienti s lymfangioleiomyomatózou, pacienti se syndromem kombinované plicní fibrózy a emfyzému, pacient s plicní arteriální hypertenzí a pacienti s kombinovanými onemocněními. Počet pacientů v jednotlivých skupinách je popsán v tabulce 1.

Tabulka 1: Počet pacientů

Počet pacientů		
	Charakteristika	Počet
1. skupina	Celý soubor	92
2. skupina	CHOPN a CF	47
3. skupina	IPF a EAA	35
4. skupina	Ostatní	10

4.1.2 Délka hospitalizace

Medián délky hospitalizace dohromady 1. skupiny (celého souboru pacientů) na KARIM byl 7 dní, nejkratší hospitalizace na KARIM trvala 3 dny a nejdelší hospitalizace dohromady 134 dní. Medián délky hospitalizace 1. skupiny na 3. chirurgii byl 20 dní,

nejkratší hospitalizace na oddělení 3. chirurgie trvala 8 dní a nejdelší dohromady 110 dní. Medián celkové hospitalizace byl 28 dní, nejkratší celková hospitalizace trvala 16 dní a nejdelší celková hospitalizace 228 dní. Délku hospitalizace 1. skupiny pacientů shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2: Délka hospitalizace 1. skupiny

1. skupina	Medián	Minimum	Maximum
KARIM	7	3	134
3. chirurgie	20	8	110
Celková hospitalizace	28	16	228

Medián délky hospitalizace 2. skupiny (pacientů s CHOPN A CF) na KARIM byl 7 dní, nejkratší hospitalizace na KARIM trvala 3 dny a nejdelší hospitalizace dohromady 72 dní. Medián délky hospitalizace 2. skupiny na 3. chirurgii byl 21 dní, nejkratší hospitalizace na oddělení 3. chirurgie trvala 8 dní a nejdelší dohromady 110 dní. Medián celkové délky hospitalizace byl 28 dní, nejkratší celková hospitalizace trvala 17 dní a nejdelší celková hospitalizace 158 dní. Délku hospitalizace 2. skupiny shrnuje tabulka 3.

Tabulka 3: Délka hospitalizace 2. skupiny

2. skupina	Medián	Minimum	Maximum
KARIM	7	3	72
3. chirurgie	21	8	110
Celková hospitalizace	28	17	158

Medián délky hospitalizace 3. skupiny (pacientů s IPF a EAA) na KARIM byl 7 dní, nejkratší hospitalizace na KARIM trvala 4 dny a nejdelší hospitalizace dohromady 134 dní. Medián délky hospitalizace 3. skupiny na 3. chirurgii byl 20 dní, nejkratší hospitalizace na oddělení 3. chirurgie trvala 10 dní a nejdelší dohromady 94 dní. Medián celkové hospitalizace byl 26 dní, nejkratší celková hospitalizace trvala 16 dní a nejdelší celková hospitalizace 228 dní. Délku hospitalizace 3. skupiny shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4: Délka hospitalizace 3. skupiny

3. skupina	Medián	Minimum	Maximum
KARIM	7	4	134
3. chirurgie	20	10	94
Celková hospitalizace	26	16	228

Medián délky hospitalizace 4. skupiny (skupiny pacientů s ostatními onemocněními) na KARIM byl 7 dní, nejkratší hospitalizace na KARIM trvala 3 dny a nejdelší hospitalizace dohromady 26 dní. Medián délky hospitalizace 4. skupiny na 3. chirurgii byl 18 dní,

nejkratší hospitalizace na oddělení 3. chirurgie trvala 12 dní a nejdelší dohromady 32 dní. Medián celkové hospitalizace byl 26 dní, nejkratší celková hospitalizace trvala 20 dní a nejdelší celková hospitalizace 39 dní. Délku hospitalizace 4. skupiny shrnuje tabulka 5.

Tabulka 5: Délka hospitalizace 4. skupiny

4. skupina	Medián	Minimum	Maximum
KARIM	7	3	26
3. chirurgie	18	12	32
Celková hospitalizace	26	20	39

4.1.3 6MWT

Medián výsledků šesti minutového testu chůzí byl u celého souboru pacientů 250 metrů, minimum 6MWT bylo naměřeno 20 metrů a maximum 620 metrů. Medián 6MWT u skupiny s CHOPN a CF byl 190 metrů, medián u skupiny pacientů s IPF a EAA byl 300 metrů, medián 6 MWT u skupiny pacientů s ostatními onemocněními byl 220 metrů. Přehled výsledku šestiminutového testu chůzí shrnuje tabulka 6.

Tabulka 6: Medián 6 MWT

	Medián 6MWT
1. skupina	250 metrů
2. skupina	190 metrů
3. skupina	300 metrů
4. skupina	220 metrů

4.2 Anamnestické údaje

Z chorobopisu jednotlivých pacientů byly zaznamenány parametry: osobní anamnéza, věk pacienta v době transplantace, doba na čekací listině, kondice měřená 6 MWT, BMI, funkční vyšetření plic, délka hospitalizace na KARIM a délka hospitalizace na 3. chirurgické klinice.

4.3 Statistické zpracování dat

Získaná anamnestická data byla převedena do souboru Excel. Byla zvolena korelační analýza délky hospitalizace a úrovně kondice měřené 6 MWT. Délka hospitalizace byla rozdělena dále do skupin na hospitalizaci na KARIM, na hospitalizaci na 3. chirurgii a na celkovou hospitalizaci po transplantaci plic. Soubor pacientů byl dále rozdělen do výše uvedených čtyř skupin.

Analýza byla zpracována pomocí statistického balíku R verze 3.5.1 (R Core Team, 2018). U získaných měření není možné předpokládat normální (Gaussovo) rozdělení, a proto byl použit Spearmanův koeficient pořadové korelace a jednostranný test jeho statistické významnosti. Cílem korelační analýzy je určit míru souvislosti mezi veličinami. Spearmanův korelační koeficient je neparametrická metoda, která vychází z pořadí hodnot a nevyžaduje normalitu dat. Spearmanův korelační koeficient nabývá hodnot od -1 do +1 (Hendl, 2015; Zvárová, 2011). V diplomové práci nám jde o zápornou korelaci (nepřímou úměru), která značí, že se zvyšováním hodnot jednoho znaku se zmenšují hodnoty druhého znaku. Hodnoty ρ blízko nule svědčí pro nezávislost posuzovaných proměnných.

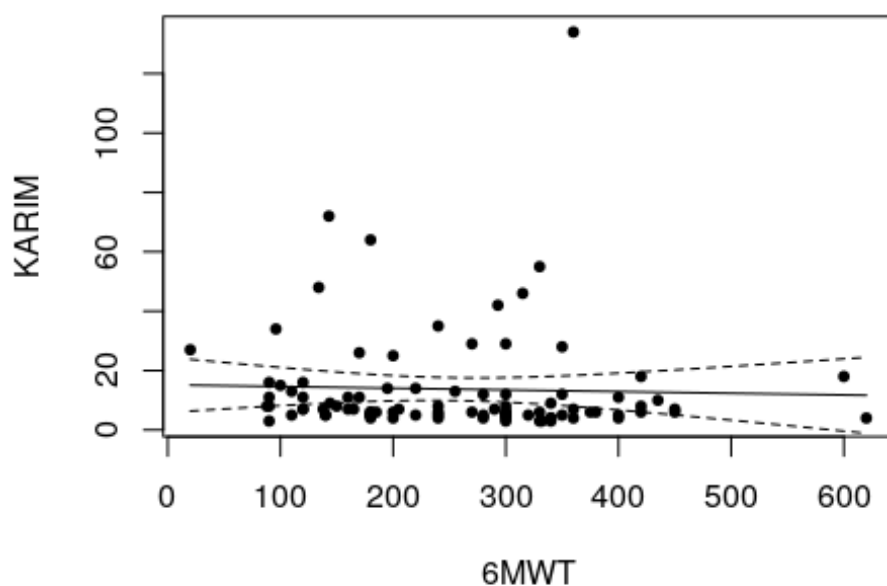
Pro formulování závěru testování jsme spočetli p-hodnoty neboli dosažené hladiny testů. P-hodnoty menší než 5 % (α - hladina významnosti = 0.05) byly považovány za statisticky významné.

Statistické zpracování dat proběhlo v Centru bioinformatiky 2. LF UK pod vedením RNDr. Václava Čapka Ph.D.

5 VÝSLEDKY

5.1 Celý soubor

5.1.1 KARIM vs. 6MWT

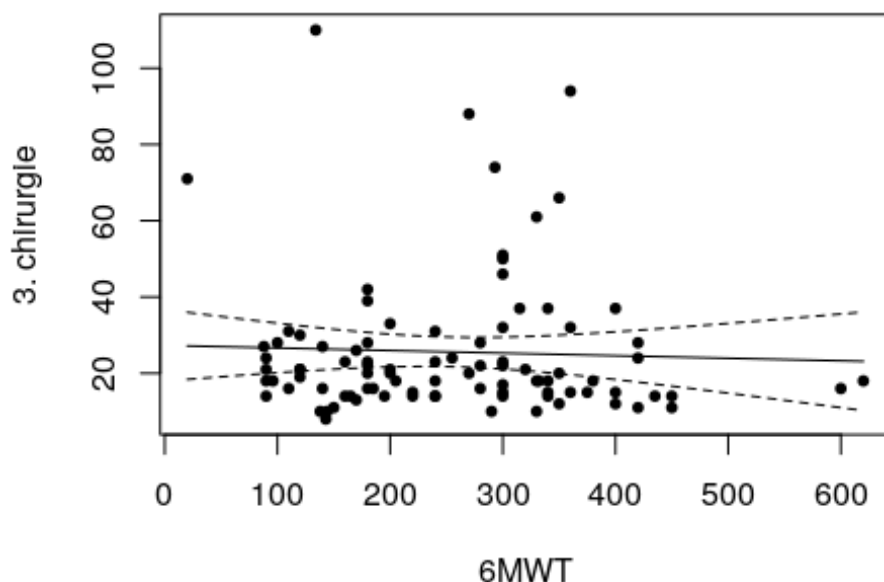


Obr. 20: 1. skupina KARIM vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1944. Hodnota p je 0.0317, tedy menší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient je statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u celého souboru pacientů byla prokázána ($p < 0.05$). Zamítáme proto nulovou hypotézu 1 ve prospěch alternativní hypotézy 1. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 20.

Podařilo se prokázat nepřímou úměru mezi délkou hospitalizace na KARIM a úrovní kondice u celého souboru pacientů.

5.1.2 III. Chirurgie vs. 6MWT

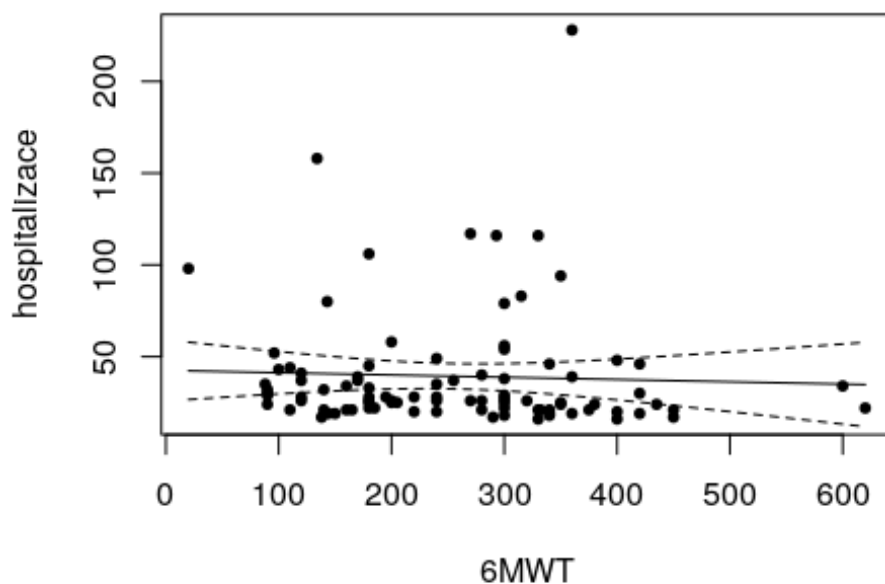


Obr. 21: 1. skupina 3. chirurgie vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.0776. Hodnota p je 0.2310, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgické klinice a 6MWT u celého souboru pacientů nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme proto nulovou hypotézu 2. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 21.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgické klinice a úrovní kondice u celého souboru pacientů.

5.1.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT



Obr. 22: 1. skupina celková hospitalizace vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1990. Hodnota p je 0.0286, tedy menší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient je statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi celkovou délkou hospitalizace a 6MWT u celého souboru pacientů byla prokázána ($p < 0.05$). Zamítáme proto nulovou hypotézu 3 ve prospěch hypotézy alternativní. Graficky je výsledek znárodněn na obrázku 22.

Podařilo se prokázat nepřímou úměru mezi celkovou délkou hospitalizace a úrovní kondice u celého souboru pacientů.

5.1.4 Shrnutí

Tabulka 7: Shrnutí výsledků 1. skupiny

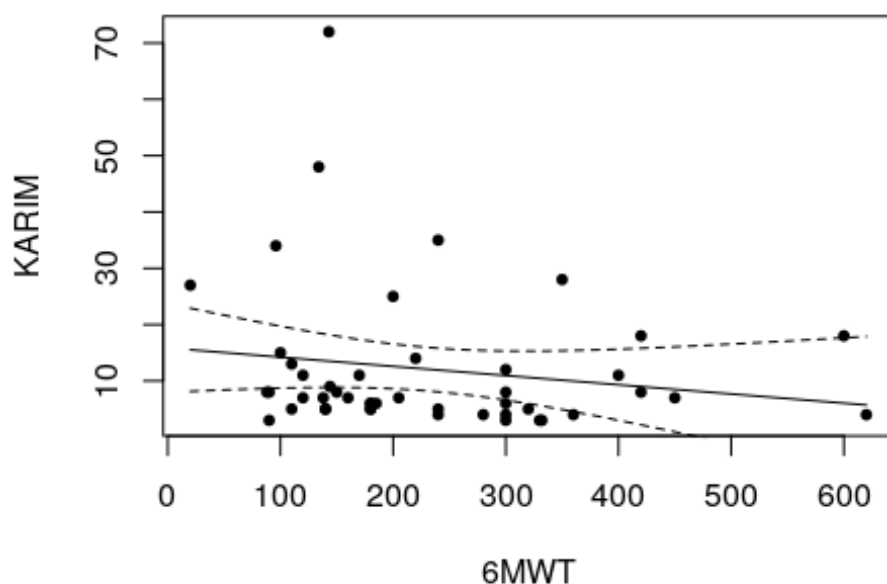
Celý soubor	ρ	p-value
KARIM vs. 6MWT	-0.1944	0.0317
3. chirurgie vs. 6MWT	-0.0776	0.2310
hospitalizace vs. 6MWT	-0.1990	0.0286

Z korelační analýzy nám vychází, že p-hodnota byla menší než hladina významnosti 0.05 u oddělení KARIM a celkové délky hospitalizace u celého souboru pacientů. Rozdíl nebyl statisticky významný u hospitalizace na oddělení 3. chirurgie. Číselné výsledky jsou shrnuty v tabulce 7.

Podařilo se prokázat u celého souboru pacientů nepřímou úměru mezi délkou hospitalizace na KARIM a úrovní kondice pacientů a délkou celkové hospitalizace a úrovní kondice pacientů. Z potvrzení alternativní hypotézy 1 a 3 můžeme vyvodit, že čím vyšší byla úroveň kondice u pacientů před transplantací plic, tím kratší byla délka hospitalizace.

5.2 CHOPN a CF

5.2.1 KARIM vs. 6MWT

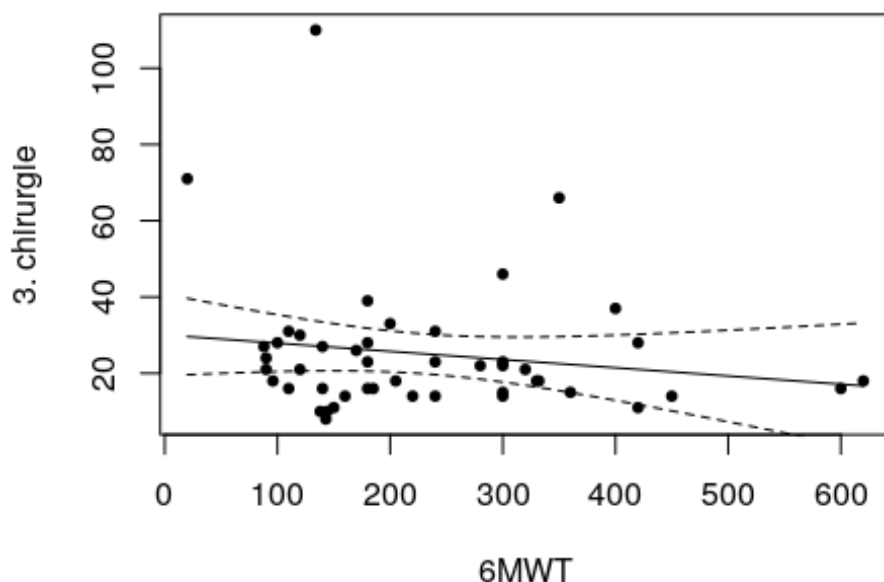


Obr. 23: 2. skupina KARIM vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.2172. Hodnota p je 0.0713, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u souboru pacientů s CHOPN a CF nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme nulovou hypotézu 4. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 23.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a úrovní kondice u pacientů s CHOPN a CF.

5.2.2 III. chirurgie vs. 6MWT

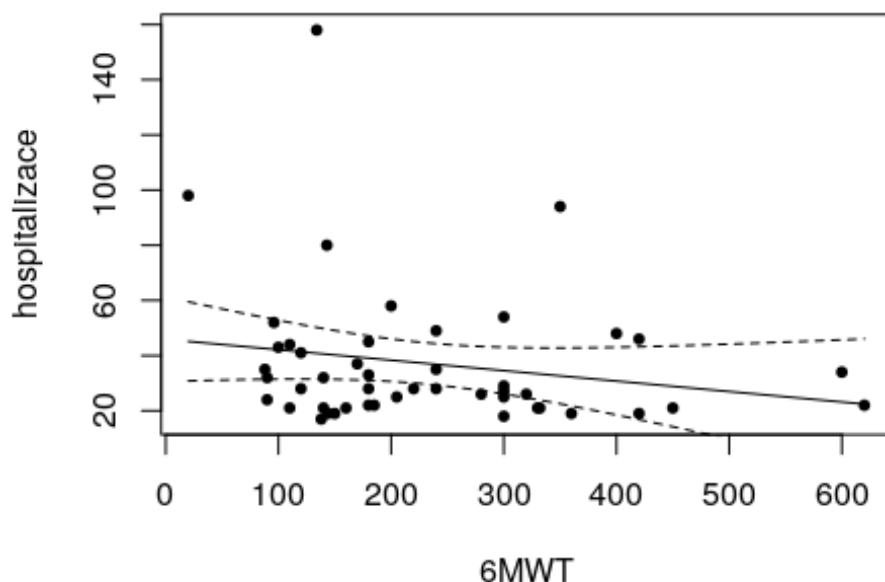


Obr. 24: 2. skupina 3. chirurgie vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1509. Hodnota p je 0.1556, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgii a 6MWT u souboru pacientů s CHOPN a CF nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme proto nulovou hypotézu 5. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 24.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgii a úrovní kondice u pacientů s CHOPN a CF.

5.2.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT



Obr. 25: 2. skupina celková hospitalizace vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1982. Hodnota p je 0.0908, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi celkovou délkou hospitalizace a 6MWT u souboru pacientů s CHOPN a CF nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme proto nulovou hypotézu 6. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 25.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi celkovou délkou hospitalizace a úrovní kondice u pacientů s CHOPN a CF.

5.2.4 Shrnutí

Tabulka 8: Shrnutí výsledků 2. skupiny

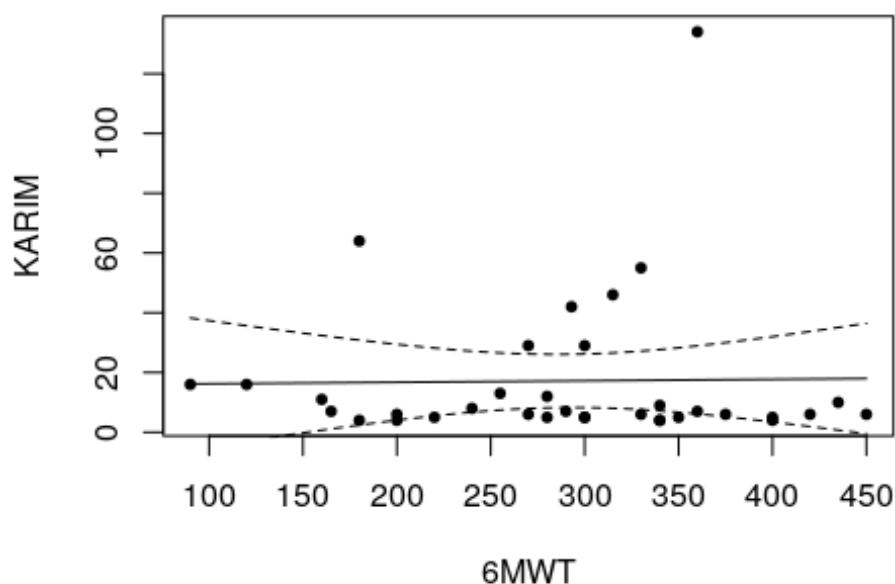
CHOPN a CF	ρ	p-value
KARIM vs. 6MWT	-0.2172	0.0713
3. chirurgie vs. 6MWT	-0.1509	0.1556
hospitalizace vs. 6MWT	-0.1982	0.0908

Z korelační analýzy nám vychází, že p-hodnota byla větší než hladina významnosti 0.05 u souboru pacientů s CHOPN a CF. Rozdíl nebyl statisticky významný. Číselné výsledky jsou shrnuty v tabulce 8.

Nepodařilo se nám prokázat u souboru pacientů s CHOPN a CF souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM, délkou hospitalizace na 3. chirurgii a délkou celkové hospitalizace a úrovní kondice pacientů.

5.3 IPF a EAA

5.3.1 KARIM vs. 6MWT

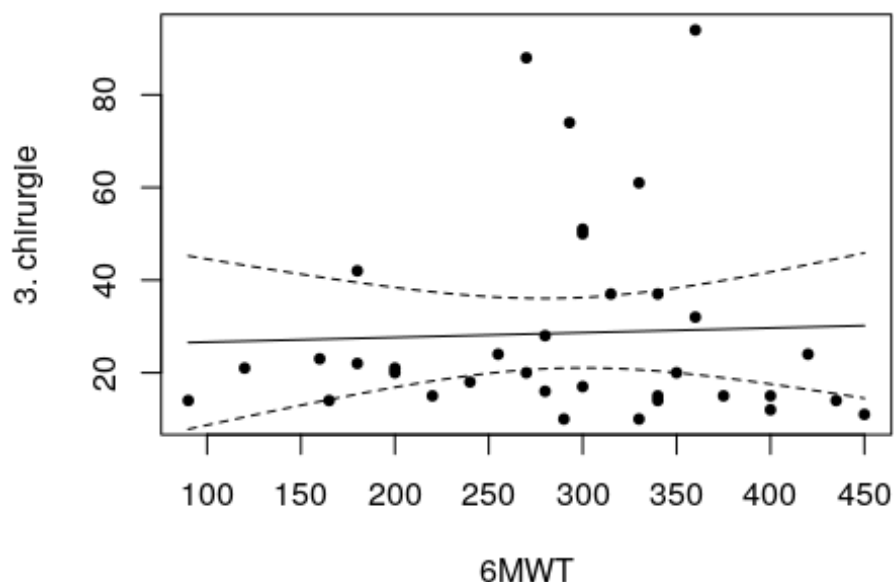


Obr. 26: 3. skupina KARIM vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1913. Hodnota p je 0.1355, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u souboru pacientů s IPF a EAA nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme tedy nulovou hypotézu 7. Graficky je výsledek znárodněn na obrázku 26.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a úrovní kondice u pacientů s IPF a EAA.

5.3.2 III. chirurgie vs. 6MWT

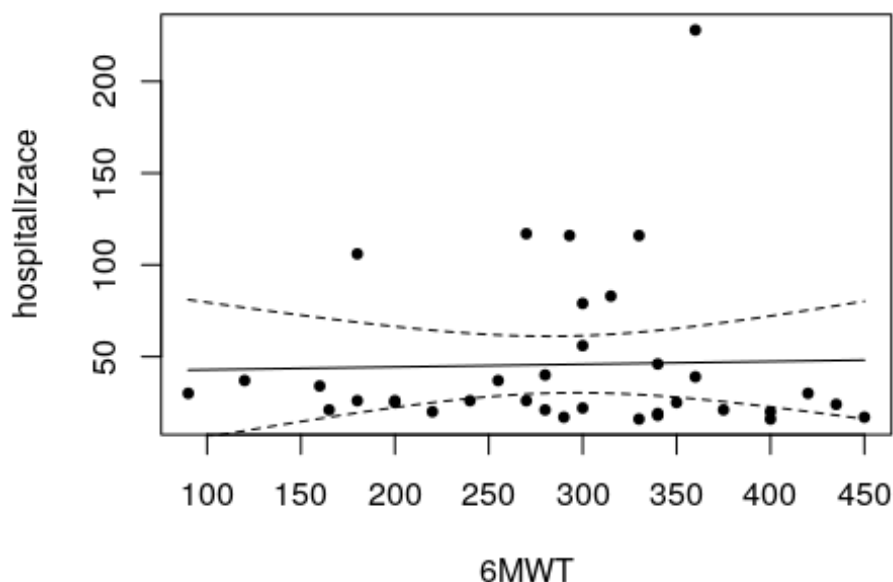


Obr. 27: 3. skupina 3. chirurgie vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1230. Hodnota p je 0.2408, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgii a 6MWT u souboru pacientů s IPF a EAA nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme proto nulovou hypotézu 8. Graficky je výsledek znárodněn na obrázku 27.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgii a úrovní kondice u pacientů s IPF a EAA.

5.3.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT



Obr. 28: 3. skupina celková hospitalizace vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.2254. Hodnota p je 0.0965, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi celkovou délkou hospitalizace a 6MWT u souboru pacientů s IPF a EAA nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme tedy nulovou hypotézu 9. Graficky je výsledek znárodněn na obrázku 28.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi celkovou délkou hospitalizace a úrovní kondice u pacientů s IPF a EAA.

4.3.4 Shrnutí

Tabulka 9: Shrnutí výsledků 3. skupiny

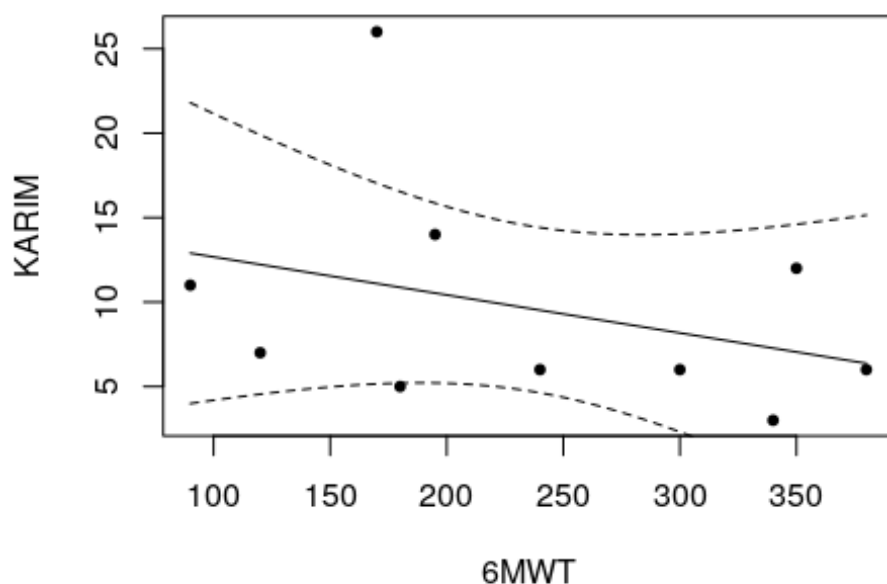
IPF a EAA	ρ	p-value
KARIM vs. 6MWT	-0.1913	0.13553
3. chirurgie vs. 6MWT	-0.1230	0.2408
hospitalizace vs. 6MWT	-0.2254.	0.0965

Z korelační analýzy nám vychází, že p-hodnota byla větší než hladina významnosti 0.05 u souboru pacientů s IPF a EAA. Rozdíl nebyl statisticky významný. Číselné výsledky jsou shrnuty v tabulce 9.

Nepodařilo se nám prokázat u souboru pacientů s IPF a EAA souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM, délkou hospitalizace na 3. chirurgii a délkou celkové hospitalizace a úrovní kondice pacientů.

5.4 Ostatní

5.4.1 KARIM vs. 6MWT

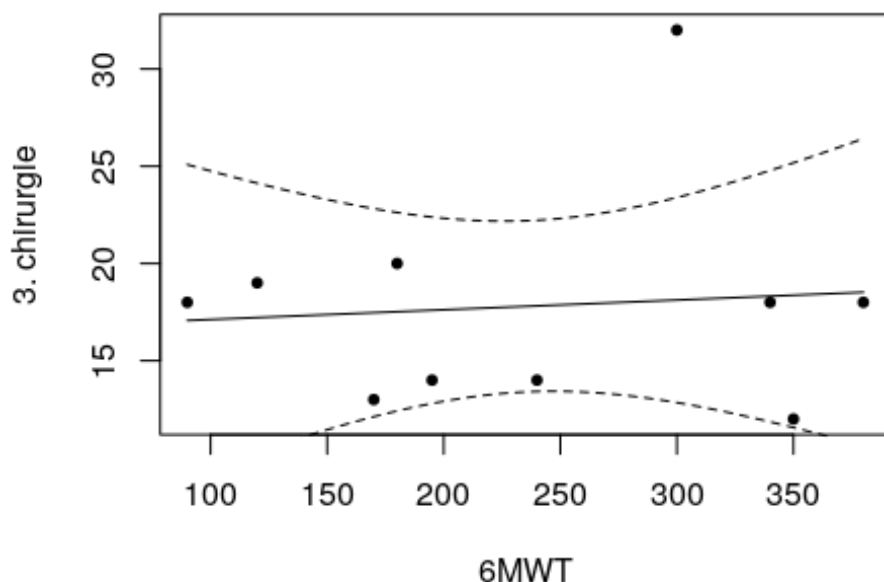


Obr. 29: 4. skupina KARIM vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.3497. Hodnota p je 0.1609, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na KARIM a 6MWT u souboru pacientů s ostatními onemocněními nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme proto nulovou hypotézu 10. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 29.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na KARIM a úrovní kondice u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

5.4.2 III. chirurgie vs. 6MWT

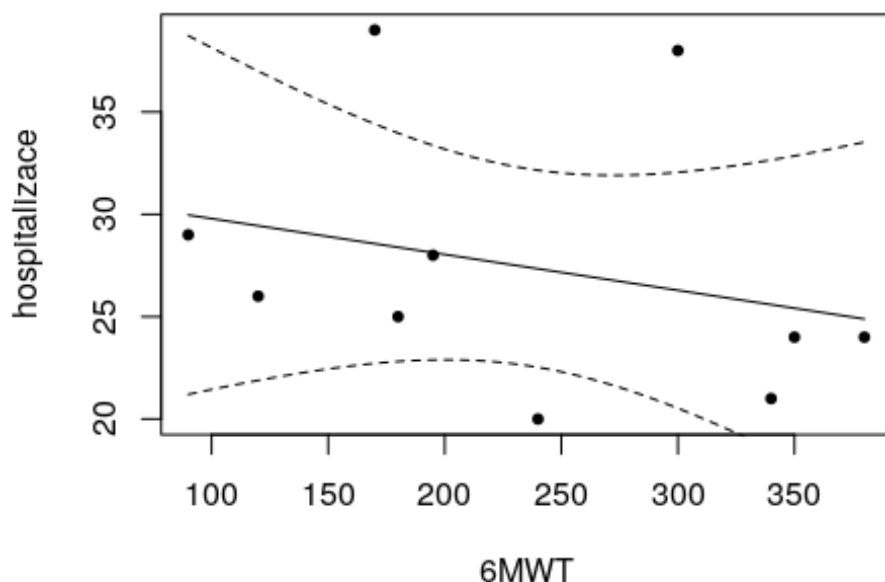


Obr. 30: 4. skupina 3. chirurgie vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.1600. Hodnota p je 0.3294, tedy větší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient není statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgii a 6MWT u souboru pacientů s ostatními onemocněními nebyla prokázána ($p > 0.05$). Nezamítáme tedy nulovou hypotézu 11. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 30.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi délkou hospitalizace na 3. chirurgii a úrovní kondice u skupiny pacientů s ostatními onemocněními.

5.4.3 Celková hospitalizace vs. 6MWT



Obr. 31: 4. skupina celková hospitalizace vs. 6MWT

Hodnota ρ je -0.5593. Hodnota p je 0.0464, tedy menší než 0.05. Spearmanův korelační koeficient je statisticky významný, což znamená, že vzájemná korelace mezi celkovou délkou hospitalizace a 6MWT u souboru pacientů s ostatními onemocněními byla prokázána ($p < 0.05$). Zamítáme nulovou hypotézu 12 ve prospěch alternativní hypotézy. Graficky je výsledek znázorněn na obrázku 31.

Podařilo se prokázat nepřímou úměru mezi celkovou délkou hospitalizace a úrovní kondice u souboru pacientů s ostatními onemocněními.

5.4.4 Shrnutí

Tabulka 10: Shrnutí výsledků 4. skupiny

Ostatní	ρ	p-value
KARIM vs. 6MWT	-0.3497	0.1609
3. chirurgie vs. 6MWT	-0.1600	0.3294
hospitalizace vs. 6MWT	-0.5593	0.0464

Z korelační analýzy nám vychází, že p-hodnota byla menší než hladina významnosti 0.05 u celkové délky hospitalizace u souboru pacientů s ostatními onemocněními. Rozdíl nebyl statisticky významný u hospitalizace u oddělení KARIM a u oddělení 3. chirurgie. Číselné výsledky jsou shrnuty v tabulce 10.

Podařilo se nám prokázat u souboru pacientů s ostatními onemocněními nepřímou úměru mezi celkovou délkou hospitalizace a úrovní kondice pacientů.

5.5 Shrnutí výsledků

Podařilo se nám prokázat u celého souboru pacientů nepřímou úměru mezi úrovní kondice a délkou hospitalizace na KARIM a úrovní kondice a celkové délky hospitalizace. U souboru pacientů s ostatními onemocněními se nám podařilo prokázat nepřímou úměru mezi úrovní kondice pacientů a celkovou délkou hospitalizace. U ostatních skupin se nám nepodařilo prokázat souvislost úrovně kondice a délky hospitalizace.

Naše hypotéza se potvrdila u 3 sledovaných parametrů ze 12. Statisticky významné vyšly alternativní hypotézy 1, 3 a 12. Shrnutí výsledků hypotéz je znázorněno v tabulce 11.

Tabulka 11: Shrnutí výsledků hypotéz

	KARIM	3. Chirurgie	Celková hospitalizace
1. skupina - 6MWT	HA	H0	HA
2. skupina - 6MWT	H0	H0	H0
3. skupina - 6MWT	H0	H0	H0
4. skupina - 6MWT	H0	H0	HA

Částečně se potvrdila nepřímá úměra mezi délkou hospitalizace a úrovní kondice v dané skupině pacientů. Tedy, že čím vyšší byla úroveň kondice u pacientů před transplantací plic, tím kratší byla délka hospitalizace. Ze statistických dat však nelze vyvodit jasnou korelaci mezi délkou hospitalizace a kondicí měřenou 6MWT.

6 DISKUSE

6.1 Diskuse k přehledu poznatků

Diplomová práce se zabývá vlivem kondice pacientů před transplantací plic na délku hospitalizace po transplantaci. Přehled poznatků v rešeršní části zmapoval tetické oblasti transplantace plic, chronických plicních onemocnění, plicní rehabilitace a kondice pacientů jak z českého, tak světového pohledu.

Transplantace plic je relativně novou, ale uznávanou metodou léčby některých pacientů s respiračním onemocněním v terminálním stádiu. Celková péče i operační postupy se neustále vylepšují na základě probíhajících inovací, obzvláště v péči o kandidáty, rozšiřování možností dárců plic, ochraně dárcovských plic, imunosupresivní léčbě a léčbě pooperačních komplikací (Lischke et al., 2011; Meyer et al., 2018). Transplantace plic jsou momentálně nejvíce omezeny nedostatkem vhodných dárců plic a chronickými rejekcemi. České transplantační centrum na 3. chirurgické klinice 1. LF UK a FN Motol má srovnatelné výsledky jako ostatní vyspělá zahraniční centra. Ročně se v České republice provede přibližně kolem 40 transplantací plic a celosvětově až 4500 (Chambers et al., 2018; KST; Valentová-Bartáková et al., 2014; Yeung a Keshavjee, 2014). Předpokládá se, že počty úspěšných transplantací do budoucna porostou. To si však žádá nové studie a doporučené postupy, které se budou podrobněji zabývat různými aspekty transplantace plic.

Největší zastoupení v rámci indikací k transplantaci jsou ve světě nově pacienti s intersticiálními plicními procesy. V Čechách jsou však na prvním místě stále pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí (Chadimová et al., 2015; Chambers et al., 2018). Zajímavá je také relativně nová klinická jednotka kombinovaného syndromu fibrózy a emfyzému, který může být poddiagnostikován z důvodu nejasné klasifikace a hodnocení (Kolek et al., 2018; Zhang et al., 2016).

Projevy všech pacientů v terminálním stádiu plicního onemocnění je dušnost, snížená kondice a snížená kvalita života. Transplantace jim prodlužuje délku života a zlepšuje jeho kvalitu, což jsou také dvě hlavní kritéria hodnocení její úspěšnosti. Kromě transplantace plic se vyvíjejí nové postupy léčby plicních onemocnění, jak kauzální například u plicní fibrózy, tak podpůrné. Zpřesňuje se i diagnostika onemocnění, která je

klíčová kvůli brzkému zahájení léčby a zařazení do rehabilitačního programu (Briganti a D'Ovidio, 2017).

Plicní rehabilitace je základem nefarmakologické léčby, měla by být komplexní a multidisciplinární. Autoři (Byrd et al., 2019; Langer 2015; Neumannová et al., 2014; Richardson, 2019) se shodují, že zahrnuje pohybovou léčbu, respirační fyzioterapii, edukaci a self-management zaměřený na změnu chování pacientů. I když pojem plicní rehabilitace nemá přesně dané hranice. Dobře vedená plicní rehabilitace prokazatelně zvyšuje toleranci fyzické zátěže, zvyšuje sílu svalů, snižuje dušnost, únavu a rizika exacerbace. Celkově snižuje počet hospitalizací před transplantací a celkovou úmrtnost. Fyzioterapie by měla být dlouhodobě součástí péče o pacienty jak před transplantací, tak po transplantaci plic.

Snížení kondice je jednou z typických charakteristik u chronických plicních onemocnění a je způsobeno multifaktoriálními mechanismy. Dochází ke změnám v mechanice dýchání, ventilaci, ke kardiovaskulárním omezením, dysfunkci svalů jak periferních tak respiračních, a bludnému kruhu dušnosti a inaktivity (Langer, 2015; Neumannová et al., 2014; Vondra et al., 2011; Wickerson et al., 2016).

Po celém světě se k hodnocení kondice běžně využívá u pacientů se středně těžkým či těžkým onemocněním šestiminutový test chůzí. Jeho výhodou je spolehlivost, jednoduchost a submaximální zatížení pacientů. Jelikož většina aktivit každodenního života probíhá právě na submaximální úrovni námahy, může 6MWT lépe odrážet schopnost provádět denní činnosti a lépe tak koreluje s kvalitou života. Kondice je důležitá pro schopnost regenerace a toleranci dlouhodobé práce. U pacientů před transplantací plic je kondice důležitá i pro udržení jejich nezávislosti a soběstačnosti, což je poté spojeno s jejich kvalitou života. Dle dostupných studií (ATS, 2002; Castleberry et al., 2015; Malamud a Ricard, 2016) je 6MWT dobrým prediktorem rizika úmrtnosti pacientů v terminálním stádiu plicního onemocnění na čekací listině i s dlouhodobým rizikem úmrtnosti po transplantaci plic. Autoři Martinu et al. (2008) však tvrdí, že stav kondice nesouvisí s úmrtností v prvních třiceti dnech po transplantaci. Ta je podle nich spojena s technickými faktory operace a faktory darovaných plic. Dále uvádějí, že kondice pacientů je jen jeden z mnoha faktorů, které ovlivňují stav pacientů před i po transplantaci plic. Banga et al. (2017) a Li et al., (2013) uvádí, že kondice pacientů ovlivňuje kromě přežití i délku hospitalizace po transplantaci. Ale tomuto tématu se věnuje poměrně málo autorů, takže chybí velké randomizované studie.

6.2 Diskuse k praktické části

Cílem praktické části diplomové práce bylo posoudit, zda má úroveň kondice u pacientů před transplantací plic vliv na délku hospitalizace po transplantaci plic. Naše hypotéza byla taková, že čím vyšší bude kondice pacientů před transplantací plic, tím kratší bude délka hospitalizace. Vycházeli jsme z předpokladu, že každým dnem imobilizace na lůžku klesá kondice a svalová hmota o několik procent. Dle McWilliams et al. (2015) o 2 až 6% denně. Puthuchearry et al. (2013) zjistili, že za týden se ztratí v průřezu přibližně 10 % celkové svalové hmoty a o 17,5 % se sníží průřez svalových vláken musculus rectus femoris. Snížená svalová síla a kondice pacientů vede k výraznému omezení soběstačnosti pacientů a podílení se na rehabilitaci. Právě nedostatečnost v sebeobsluze a v soběstačnosti je limitem pro propuštění pacientů do domácího prostředí a prodlužuje délku hospitalizace. Z toho vyplývá, že čím vyšší bude kondice, tím menší dopad bude mít pokles svalové síly na soběstačnost a mobilitu pacienta.

Do studie byli zařazeni pacienti transplantovaní od roku 2016 do konce roku 2018, kteří splňovali tato kritéria: věk více jak 18 let, oboustranná nebo jednostranná transplantace plic, hospitalizace na 3. chirurgické klinice FN Motol a v předoperačním vyšetření záznam 6MWT. Z toho nám vyšlo dohromady 92 probandů, což se může zdát málo, ale je to přibližně 78 % všech pacientů odtransplantovaných za tyto tři roky. Kvůli retrospektivnímu odběru dat nebylo možné zařadit všech 100% pacientů, kteří prošli transplantací v danou dobu.

Celý soubor pacientů byl dále rozdělen podle základní diagnózy na skupinu s chronickým obstrukčním plicním onemocněním a cystickou fibrózou, tedy na pacienty s obrazem obstrukční plicní poruchy, dále na skupinu s idiopatickou plicní fibrózou a exogenní alergickou alveolitidou, tedy na pacienty s obrazem restrikční plicní poruchy, a na skupinu pacientů s ostatními onemocněními, kam byli zařazeni pacienti s lymfangioleiomyomatózou, se syndromem kombinované plicní fibrózy a emfyzému, pacient s plicní arteriální hypertenzí a pacienti s dalšími kombinovanými onemocněními. Pro vlastní statistické zpracování tedy vznikly čtyři skupiny pacientů. První skupina zahrnovala všech 92 pacientů, ve druhé skupině s CHOPN A CF bylo 47 pacientů, ve třetí skupině s IPF a EAA bylo 35 pacientů a ve čtvrté skupině 10 pacientů.

Délka hospitalizace těchto pacientů byla rozdělena na tři skupiny: celková délka hospitalizace, délka hospitalizace na KARIM, kdy je pacient v bezprostředním riziku selhání životně důležitých funkcí, a délka hospitalizace na 3. chirurgické klinice.

Medián celkové hospitalizace celého souboru pacientů byl 28 dní. Medián délky hospitalizace na KARIM celého souboru pacientů byl 7 dní a na 3. chirurgii 20 dní. Rozdíl mezi jednotlivými skupinami pacientů u délky hospitalizace na KARIM nebyl žádný a u délky hospitalizace na 3. chirurgii byl rozdíl v rámci jednoho nebo dvou dnů. V mediánu délky hospitalizace jsou si tedy různé skupiny pacientů podobné. V zahraničí bývá medián hospitalizace výrazně kratší. Ve studii Li et al. (2013) byl medián celkové délky hospitalizace pacientů 18 dnů. Ve Spojených státech ve velké studii od Banga et al. (2017) s více jak 12 600 pacienty byl medián celkové délky hospitalizace 15 dní. Od 25 dnů a více stanovili délku hospitalizace jako prodlouženou. Což sebou dle autorů Banga et al, (2017) nese rizika zvýšené mortality po 1 roce i 5 letech od transplantace plic, sníženou kvalitu života a vyšší náklady na léčbu. Do této kategorie prodloužené hospitalizace spadá i náš medián celkové délky hospitalizace. Přesto je celková úmrtnost u nás a v zahraničí podobná, tedy po pěti letech od transplantace žije přibližně 55 % pacientů.

Délku hospitalizace ovlivňuje hodně proměnných. Ovlivňující faktory dárce orgánu jsou například vyšší věk, ženské pohlaví (což souvisí s velikostí plic), nižší BMI nebo ischemie plic více jak 6 hodin. Faktory příjemce, které ovlivňují délku hospitalizace, jsou například vyšší LAS, nižší hladiny albuminu v séru před transplantací, nižší funkční kapacita, nižší výkonnost a potřeba ECMO či ventilační podpory v době transplantace. Oboustranná transplantace oproti jednostranné také prodlužuje délku hospitalizace. V neposlední řadě také každá epizoda akutní rejekce po transplantaci je silně spojena s prodlouženým pobytem v nemocnici (Banga et al., 2017; Valentová-Bartáková et al., 2014).

Medián výsledků šestiminutového testu chůzí všech námi sledovaných pacientů byl 250 metrů. Nejkratší medián 6MWD byl u pacientů s CHOPN a CF, a to 190 metrů. Nejdelší 6MWD měla skupina pacientů s IPF a EAA a to 300 metrů. Ve studii Li et al. (2013) měla skupina 345 kandidátů na transplantaci plic průměrný 6MWD 314 metrů. Pacienti v terminálním stádiu plicního onemocnění mají tedy průměrně o polovinu snížené hodnoty 6MWD než zdravá populace. Z rešerše literatury vyplynulo, že výsledek šestiminutového testu chůzí ovlivňuje stádium plicního onemocnění, přidružené poruchy

kardiovaskulárního a pohybového aparátu, menší výška pacienta ovlivňující délku kroku, vyšší věk, vyšší tělesná hmotnost, zhoršení kognitivních funkcí, podávání kyslíku a motivace pacienta (ATS, 2002).

Ke statistickému zpracování dat o hospitalizaci a 6 MWT jsme zvolili kvůli jejich parametrům korelační analýzu dle Spearmanova koeficientu pořadové korelace a t-test jeho statistické významnosti. V diplomové práci nám šlo o zápornou korelaci (nepřímou úměru), která značí, že se zvyšováním hodnot 6MWT se bude zkracovat délka hospitalizace.

Z dvanácti hypotéz ohledně korelace délky hospitalizace na jednotlivých odděleních u různých skupin pacientů a 6 MWT vyšly statisticky významné tři. A to délka hospitalizace na KARIM u celého souboru pacientů, celková délka hospitalizace u celého souboru pacientů a celková délka hospitalizace u skupiny pacientů s ostatními onemocněními. U ostatních devíti hypotéz se nepodařilo statisticky prokázat nepřímou úměru mezi délkou hospitalizace a úrovní kondice. Přestože se naše hypotézy potvrdily jen z části, přijde nám důležité, že právě ve skupině s nejvíce pacienty u celkové hospitalizace byla korelace statisticky významná.

Jedinou podobnou retrospektivní studii vytvořili Li et al. (2013), kdy prokázali, že vyšší 6MWD před transplantací korelovala s kratší celkovou délkou pobytu v nemocnici. Autoři také tvrdí, že retrospektivní studie ale nemůže odpovědět na otázku ohledně hospitalizace a kondice, protože nálezy jsou korelační a nemohou prokázat přesnou příčinnou souvislost.

Ze statistických výsledků nelze tedy přesně říci, že existuje nepřímá úměra mezi délkou hospitalizace a úrovní kondice.

Kondice je jedním z mnoha faktorů, které ovlivňují délku hospitalizace. Vyšší kondice a funkční rezerva pacientů zlepšují pooperační stav pacientů. Mnoho autorů (Banga et al., 2017; Briganti a D'Ovidio, 2017; Byrd et al., 2019; Hoffman et al., 2017; Li et al., 2013) se shoduje, že na pozitivní výsledky po transplantaci (jako je délka pobytu v nemocnici, přežití pacientů po transplantaci plic a kvalita jejich života) má vliv plicní rehabilitace, která pomáhá zachovat a zvyšovat výkonnost pacientů. Proto je potřeba, aby byl kladen větší důraz na prerrehabilitaci pacientů a ta se stala standardní součástí péče o kandidáty na transplantaci plic.

7 ZÁVĚRY

Cílem této diplomové práce bylo posoudit, zda má úroveň kondice u pacientů před transplantací plic vliv na délku hospitalizace po transplantaci. Byla vytvořena statistika na základě délky hospitalizace pacientů po transplantaci v letech 2016 až 2018 a jejich úrovně kondice ve vyšetřovacích protokolech před transplantací. Kondice byla měřena šestiminutovým testem chůzí.

Šestiminutový test chůzí je jednoduché, bezpečné a levné hodnocení kondice pacientů. Díky jeho submaximálnímu zatížení dobře koreluje s aktivitami každodenního života a s formálními měřítky kvality života. Nižší úroveň kondice měřená 6MWT je spojena s vážnějším plicním onemocněním a vyšším rizikem úmrtí pacientů jak na čekací listině, tak po transplantaci. Faktory snižující 6MWD jsou stádium plicního onemocnění, přidružené poruchy kardiovaskulárního a pohybového aparátu, menší výška způsobující kratší krok pacienta, starší věk, vyšší tělesná hmotnost, zhoršení kognitivních funkcí. Naopak faktory zvyšující 6MWD jsou větší výška způsobující delší krok, mužské pohlaví, dodávání kyslíku nebo vysoká motivace pacientů (ATS, 2002).

Kondici zvyšuje správně vedená plicní rehabilitace, která by měla být součástí péče o pacienty s plicním onemocněním. Rehabilitace je spojena se zvýšením mobility a svalové síly, snížením potřeby mechanické ventilace, zlepšením respiračních parametrů, zkrácením délky hospitalizace a snížením nemocniční úmrtnosti (Hodgson et al., 2014; Lin et al., 2019; Machado et al., 2017; McWilliams et al., 2015). Naopak imobilizace na lůžku způsobuje rychlý úbytek svalové hmoty a snižuje funkční rezervy pacientů, zapojení do rehabilitace a rehabilitační potenciál.

Délku hospitalizace dle autorů Banga et al. (2017) ovlivňuje hodně proměnných, například vyšší věk (zejména více jak 40 let), stádium plicního onemocnění, funkční stav pacientů, ischemie plic během transplantace více jak 6 hodin, potřeba ECMO nebo ventilační podpory v době transplantace. Dále hospitalizaci ovlivňuje operační technika, oboustranná transplantace oproti jednostranné také prodlužuje délku hospitalizace. V neposlední řadě také každá epizoda akutní rejekce po transplantaci je silně spojena s prodlouženým pobytem v nemocnici. Prodloužená délka hospitalizace je spojena se snížením kvality života, zvýšením úmrtnosti a v neposlední řadě i zvýšením náklady na léčbu. Li et al. (2013) prokázali, že 6 MWD před transplantací koreloval s kratší délkou hospitalizace po transplantaci.

V této diplomové práci byly statisticky zpracovány údaje týkající se 92 pacientů. Výsledky statistiky jen částečně potvrdily nepřímou úměru mezi délkou hospitalizace a úrovní kondice v dané skupině pacientů. Tedy čím vyšší byla úroveň kondice u pacientů před transplantací plic, tím kratší byla délka hospitalizace. Avšak ze statistických dat nelze obecně vyvodit jasnou korelaci mezi délkou hospitalizace a kondicí měřenou 6MWT. Kondice je jedním z mnoha faktorů, které ovlivňují délku hospitalizace.

Závěrem bychom rádi zdůraznili, že zlepšení kondice před očekávanou operací díky fyzioterapii je žádoucí a rehabilitace by měla být standardní součástí péče o kandidáty na transplantaci plic.

8 REFERENČNÍ SEZNAM

ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2002, **166**(1), 111-117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. ISSN 1073-449X.

BABKOVÁ, Lenka. Dechová rehabilitace u pacientů před transplantací plic – naše zkušenosti. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*. 2016, **25**(3), 113. ISSN 1210-5481.

BANGA, Amit, Manish MOHANKA, Jessica MULLINS, et al. Hospital length of stay after lung transplantation: Independent predictors and association with early and late survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2017, **36**(3), 289-296. DOI: 10.1016/j.healun.2016.07.020. ISSN 10532498.

BARRATT, Shaney, Andrew CREAMER, Conal HAYTON a Nazia CHAUDHURI. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2018, **7**(8). DOI: 10.3390/jcm7080201. ISSN 2077-0383.

BARTELS, Matthew N., Hilary F. ARMSTRONG, Renee E. GERARDO, Aimee M. LAYTON, Benjamin O. EMMERT-ARONSON, Joshua R SONETT a Selim M ARCASOY. Evaluation of Pulmonary Function and Exercise Performance by Cardiopulmonary Exercise Testing Before and After Lung Transplantation. *Chest* [online]. 2011, **140**(6), 1604-1611. DOI: 10.1378/chest.10-2721. ISSN 00123692.

BENDEN, Christian, Federico REA, Jürgen BEHR, Paul A. CORRIS, Martine REYNAUD-GAUBERT, Marc STERN, Rudolf SPEICH a Annette BOEHLER. Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis: The European Experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2009, **28**(1), 1-7. DOI: 10.1016/j.healun.2008.09.014. ISSN 10532498.

BICEK, Vladimír. Transplantace plic z pohledu anesteziologa. 19. let plicních transplantací ve FN Motol. *XXIII. Kongres ČSARIM*. 2016.

Dostupné z: <http://www.csarim.cz/content/uploads/2018/11/transplantace-plic-z-pohledu-anesteziologa-1.pdf>

BRIGANTI, Domenica Federica a Frank D'OVIDIO. Long-term management of patients with end-stage lung diseases. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [online]. 2017, **31**(2), 167-178. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.07.007. ISSN 15216896.

BYRD, Rebecca, Patrick SMITH, Omar MOHAMEDALY, Laurie D. SNYDER a Amy M. PASTVA. A 1-Month Physical Therapy–Based Outpatient Program for Adults Awaiting Lung Transplantation. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal* [online]. 2019, **30**(2), 61-69. DOI: 10.1097/CPT.0000000000000087. ISSN 1541-7891.

CASTLEBERRY, Anthony W., Brian R. ENGLUM, Laurie D. SNYDER, et al. The Utility of Preoperative Six-Minute-Walk Distance in Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2015, **192**(7), 843-852. DOI: 10.1164/rccm.201409-1698OC. ISSN 1073-449X.

CASTLEBERRY, Anthony, Michael S. MULVIHILL, Babatunde A. YEROKUN, et al. The utility of 6-minute walk distance in predicting waitlist mortality for lung transplant candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2017, **36**(7), 780-786. DOI: 10.1016/j.healun.2016.12.015. ISSN 10532498.

COSTA, Joseph, Luke J. BENVENUTO, Joshua R. SONETT. Long-term outcomes and management of lung transplant recipients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [online]. 2017, **31**(2), 285-297. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.05.006. ISSN 15216896.

COSTA, Joseph, Lori SHAH, Hilary ROBBINS, Kashif RAZA, Sowmya SREEKANDTH, Selim ARCASOY, Joshua R. SONETT a Frank D’OVIDIO. Use of Lung Allografts From Donation After Cardiac Death Donors: A Single-Center Experience. *The Annals of Thoracic Surgery* [online]. 2018, **105**(1), 271-278. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.023. ISSN 00034975.

CRISAFULLI, Ernesto a Enrico M CLINI. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*[online]. 2010, **5**(3). DOI: 10.1186/2049-6958-5-3-202. ISSN 2049-6958.

ČEŠKA, Richard, ŠTULC, Tomáš, Vladimír TESAŘ a Milan LUKÁŠ, ed. *Interna. 2.*, aktualizované vydání [brožované ve 3 svazcích]. V Praze: Stanislav Juhaňák - Triton, 2015. ISBN isbn:978-80-7387-895-5.

DASTOORI, Mahmoud, Stefano FEDELE, Jair C. LEAO a Stephen R. PORTER. Sarcoidosis - a clinically orientated review. *Journal of Oral Pathology & Medicine* [online]. 2013, **42**(4), 281-289. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01198.x. ISSN 09042512.

DE JONGHE, Bernard, Sylvie BASTUJI-GARIN, Marie-Christine DURAND, Isabelle MALISSIN, Pablo RODRIGUES, Charles CERF, Hervé OUTIN a Tarek SHARSHAR. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness*. *Critical Care Medicine* [online]. 2007, **35**(9), 2007-2015. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281450.01881.d8. ISSN 0090-3493.

DE LA TORRE, M., R. FERNÁNDEZ, E. FIEIRA, D. GONZÁLEZ, M. DELGADO, L. MÉNDEZ a J.M. BORRO. Postoperative surgical complications after lung transplantation. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)* [online]. 2015, **21**(1), 36-40. DOI: 10.1016/j.rppnen.2014.09.007. ISSN 21735115.

DE OLIVEIRA, N. C., S. OSAKI, J. MALONEY, R. D. CORNWELL a K. C. MEYER. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* [online]. 2012, **14**(3), 263-267. DOI: 10.1093/icvts/ivr085. ISSN 1569-9293.

DEROM, F., F. BARBIER, S. RINGOIR, J. VERSIECK, G. ROLLY, G. BERSENYI, P. VERMEIRE, L. VRINTS. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971. 61:835-846.

FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE.

Dostupné z <https://www.facebook.com/FakultninemocnicevMotole/>

GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie: dvacáté vydání*. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-311-7.

GEA, Joaquim, Antoni SANCHO-MUÑOZ a Roberto CHALELA. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *Journal of Thoracic Disease* [online]. 2018, **10**(S12), S1332-S1354. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.66. ISSN 20721439.

GLOECKL, Rainer, Tessa SCHNEEBERGER, Inga JAROSCH a Klaus KENN. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Deutsches Arzteblatt Online*[online]. 2018. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0117. ISSN 1866-0452.

GOLD - Global initiative for chronic obstructive lung disease. *GOLD reports*. 2019 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. From <http://goldcopd.org/>

GOTTLIEB, Jens. Lung allocation. *Journal of Thoracic Disease* [online]. 2017, **9**(8), 2670-2674. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.83. ISSN 20721439.

HARDY, James D., Watts R. WEBB, Martin L. DALTON a George R. WALKER. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA* [online]. 1963, **186**(12). DOI: 10.1001/jama.1963.63710120001010. ISSN 0098-7484.

HAYANGA, J. W. Awori, Jonathan D'CUNHA. The surgical technique of bilateral sequential lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2014. 6 (8):1063-1069. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.02.

HAYES, Don, Joseph D. TOBIAS a Dmitry TUMIN. Center Volume and Extracorporeal Membrane Oxygenation Support at Lung Transplantation in the Lung Allocation Score Era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2016, **194**(3), 317-326. DOI: 10.1164/rccm.201511-2222OC. ISSN 1073-449X.

HENDL, Jan. *Přehled statistických metod: analýza a metaanalýza dat*. Páté, rozšířené vydání. Praha: Portál, 2015. ISBN 978-80-262-0981-2.

HODGSON, Carol L, Kathy STILLER, Dale M NEEDHAM, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care*[online]. 2014, **18**(6). DOI: 10.1186/s13054-014-0658-y. ISSN 1364-8535.

HOFFMAN, Mariana, Gabriela CHAVES, Giane Amorim RIBEIRO-SAMORA, Raquel Rodrigues BRITTO a Verônica Franco PARREIRA. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. *BMJ Open* [online]. 2017, **7**(2). DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013445. ISSN 2044-6055.

CHADIMOVÁ, Mária, Daniela KODETOVÁ, Robert LISCHKE, Jan ŠIMONEK, Jiří POZNIAK a Pavel PAFKO. Transplantace plic v České republice – z pohledu patologa. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2015, **51-60**(4), 175-180. ISSN 1210-7875.

CHAMBERS, Daniel C., Wida S. CHERIKH, Samuel B. GOLDFARB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2018, **37**(10), 1169-1183. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.020. ISSN 10532498.

CHAMBERS, Daniel C., Roger D. YUSEN, Wida S. CHERIKH, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2017, **36**(10), 1047-1059. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.016. ISSN 10532498.

CHANCELLOR, William Zachary, Eric J. CHARLES, James Hunter MEHAFFEY, et al. Expanding the donor lung pool: how many donation after circulatory death organs are we missing?. *Journal of Surgical Research* [online]. 2018, **223**, 58-63. DOI: 10.1016/j.jss.2017.09.029. ISSN 00224804.

CHLUMSKÝ, Jan. Standard pro šestiminutový test chůzí. Aktualizace 2016. Sekce fyziologie a patofyziologie dýchání a funkční diagnostiky při ČPFS.

Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>

CHLUMSKÝ, Jan, Jarmila FIŠEROVÁ, Jana KOCIÁNOVÁ, Vladimír ZINDR, Vladimír KOBLÍŽEK, Jan KŘEPELKA. Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí. *Studia pneumologica et phthiseologica*. 2016, Česká pneumologická a Ftizeologická společnost. Sekce patofyziologie dýchání. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>

JAKUBEC, Petr, Monika ŽURKOVÁ, Lenka HAJDOVÁ, Aneta KŘENKOVÁ a Vítězslav KOLEK. Komplikace po transplantaci plic. *Vnitřní lékařství*. 2017, **63**(11), 848-859. ISSN 0042-773X.

KHAN, Meraj A., Zubair Sabz ALI, Neil SWEEZEY, Hartmut GRASEMANN a Nades PALANIYAR. Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease from Childhood to Adulthood: Neutrophils, Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation, and NET Degradation. *Genes* [online]. 2019, **10**(3). DOI: 10.3390/genes10030183. ISSN 2073-4425.

KOBLIZEK, Vladimír, Barbora NOVOTNÁ, Zuzana ZBOZINKOVÁ a Karel HEJDUK. Diagnosing COPD: advances in training and practice – a systematic review. *Advances in Medical Education and Practice* [online]. 2016. DOI: 10.2147/AMEP.S76976. ISSN 1179-7258.

KOORDINAČNÍ STŘEDISKO TRANSPLANTACÍ. Dostupné z: <http://kst.cz>

KOLEK, Vítězslav, Viktor KAŠÁK a Martina VAŠÁKOVÁ. *Pneumologie*. 3. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-538-5.

LANGER, Daniel. Rehabilitation in Patients before and after Lung Transplantation. *Respiration* [online]. 2015, **89**(5), 353-362. DOI: 10.1159/000430451. ISSN 0025-7931.

LANGER, D., C. BURTIN, L. SCHEPERS, A. IVANOVA, G. VERLEDEN, M. DECRAMER, T. TROOSTERS a R. GOSSELINK. Exercise Training After Lung Transplantation Improves Participation in Daily Activity: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*[online]. 2012, **12**(6), 1584-1592. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04000.x. ISSN 16006135.

LEDERER, David J., Selim M. ARCASOY, Jessie S. WILT, Frank D'OVIDIO, Joshua R. SONETT a Steven M. KAWUT. Six-Minute-Walk Distance Predicts Waiting List Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2006, **174**(6), 659-664. DOI: 10.1164/rccm.200604-520OC. ISSN 1073-449X.

LEHR, Carli J., David W. ZAAS, Ira M. CHEIFETZ a David A. TURNER. Ambulatory Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplantation. *Chest* [online]. 2015, **147**(5), 1213-1218. DOI: 10.1378/chest.14-2188. ISSN 00123692.

LEVETT, Denny Z. H. a Michael P. W. GROCOTT. Cardiopulmonary exercise testing, prehabilitation, and Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* [online]. 2015, **62**(2), 131-142. DOI: 10.1007/s12630-014-0307-6. ISSN 0832-610X.

LI, Melinda, Sunita MATHUR, Noori A. CHOWDHURY, Denise HELM a Lianne G. SINGER. Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2013, **32**(6), 626-632. DOI: 10.1016/j.healun.2013.04.002. ISSN 10532498.

LIN, Frances, Sonja PHELAN, Wendy CHABOYER a Marion MITCHELL. Early mobilisation of ventilated patients in the intensive care unit: A survey of critical care clinicians in an Australian tertiary hospital. *Australian Critical Care* [online]. 2019. DOI: 10.1016/j.aucc.2019.02.002. ISSN 10367314.

LISCHKE, Robert, Jan ŠIMONEK, Jiří POZNIAK, Jan SCHÜTZNER a Pavel PAFKO. Transplantace plic. *Rozhledy v chirurgii*. 2011, **90**(11), 612-620. ISSN 0035-9351.

MACCHIARINI, Paolo, François LE ROY LADURIE, Jacques CERRINA, Elie FADEL, Alain CHAPELIER a Philippe DARTEVELLE. Clamshell or sternotomy for double lung or heart-lung transplantation?1. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [online]. 1999, **15**(3), 333-339. DOI: 10.1016/S1010-7940(99)00009-3. ISSN 1873-734X.

MÁČEK, Miloš a Jiří RADVANSKÝ. *Fyziologie a klinické aspekty pohybové aktivity*. Praha: Galén, c2011. ISBN 9788072626953.

MACHADO, Aline dos Santos, Ruy Camargo PIRES-NETO, Maurício Tatsch Ximenes CARVALHO, Janice Cristina SOARES, Dannuey Machado CARDOSO a Isabella Martins de ALBUQUERQUE. Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*[online]. 2017, **43**(2), 134-139. DOI: 10.1590/s1806-37562016000000170. ISSN 1806-3713.

MAIN, Eleanor a Linda DENEHY. *Cardiorespiratory physiotherapy: Adults and Paediatrics*. Fifth edition. Edinburgh: Elsevier, [2016]. Physiotherapy essentials. ISBN 9780702047312.

MALAMUD, A. L. a P. E. H. RICARD. Feasibility of the Six-Minute Walk Test for Patients Who Have Cystic Fibrosis, Are Ambulatory, and Require Mechanical Ventilation Before Lung Transplantation. *Physical Therapy* [online]. 2016, **96**(9), 1468-1476. DOI: 10.2522/ptj.20150235. ISSN 0031-9023.

MARTINEZ, Fernando J, Alison CHISHOLM, Harold R COLLARD, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *The Lancet Respiratory Medicine* [online]. 2017, **5**(1), 61-71. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30325-3. ISSN 22132600.

MARTINU, T., M. A. BABYAK, C. F. O'CONNELL, R. M. CARNEY, E. P. TRULOCK, R. D. DAVIS, J. A. BLUMENTHAL a S. M. PALMER. Baseline 6-Min Walk Distance Predicts Survival in Lung Transplant Candidates. *American Journal of Transplantation* [online]. 2008, **8**(7), 1498-1505. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02264.x. ISSN 16006135.

MCDANIEL, Cameron T., Warunya PANMANEE a Daniel J. HASSETT. An Overview of Infections in Cystic Fibrosis Airways and the Role of Environmental Conditions on *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation and Viability. WAT, Dennis, ed. *Cystic Fibrosis in the Light of New Research* [online]. InTech, 2015, 2015-08-24. DOI: 10.5772/60897. ISBN 978-953-51-2152-7.

MCWILLIAMS, David, Jonathan WEBLIN, Gemma ATKINS, Julian BION, Jenny WILLIAMS, Catherine ELLIOTT, Tony WHITEHOUSE a Catherine SNELSON. Enhancing rehabilitation of mechanically ventilated patients in the intensive care unit: A quality improvement project. *Journal of Critical Care* [online]. 2015, **30**(1), 13-18. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.09.018. ISSN 08839441.

MEYER, Keith C. Recent advances in lung transplantation. *F1000Research* [online]. 2018, **7**. DOI: 10.12688/f1000research.15393.1. ISSN 2046-1402.

NAKAGIRI, T., Y. SHINTANI, M. MINAMI, M. INOUE, S. FUNAKI, T. KAWAMURA a M. OKUMURA. Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis in a Single Japanese Institute, With a Focus on Late-onset Complications. *Transplantation Proceedings*[online]. 2015, **47**(6), 1977-1982. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.04.103. ISSN 00411345.

NÁRODNÍ PROGRAM TRANSPLANTACE PLIC: *Standardy 2014*. Praha: Maxdorf, c2014. ISBN 978-80-7345-426-5.

NEUMANNOVÁ, Kateřina, Jakub ZATLOUKAL, Vladimír KOBLÍŽEK. Doporučený postup plicní rehabilitace. *Česká pneumologická a Ftizeologická společnost*. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz>.

PAFKO, Pavel, Alan J. STOLZ, Jan SCHÜTZNER, Jan ŠIMONEK a Robert LISCHKE. Transplantace plicního laloku. *Rozhledy v chirurgii*. 2005, **84**(3), 151-153. ISSN 0035-9351.

PARRY, Selina M. a Zudin A. PUTHUCHEARY. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extreme Physiology & Medicine* [online]. 2015, **4**(1). DOI: 10.1186/s13728-015-0036-7. ISSN 2046-7648.

POTESTIO, Christopher, Desmond JORDAN a Bessie KACHULIS. Acute postoperative management after lung transplantation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [online]. 2017, **31**(2), 273-284. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.07.004. ISSN 15216896.

PUTHUCHEARY, Zudin A., Jaikitry RAWAL, Mark MCPHAIL, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA* [online]. 2013, **310**(15). DOI: 10.1001/jama.2013.278481. ISSN 0098-7484.

R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, www.R-project.org

RICHARDSON, Caroline R, Barry FRANKLIN, Marilyn L MOY a Elizabeth A JACKSON. Advances in rehabilitation for chronic diseases: improving health outcomes and function. *BMJ* [online].2019. DOI: 10.1136/bmj.l2191. ISSN 0959-8138.

RUTTENS, David, An MARTENS, Sofie ORDIES, et al. Short- and Long-term Outcomes After Lung Transplantation From Circulatory-Dead Donors. *Transplantation* [online]. 2017, **101**(11), 2691-2694. DOI: 10.1097/TP.0000000000001678. ISSN 0041-1337.

SAHIN, Hakan, Katherine KAPROTH-JOSLIN a Susan K. HOBBS. Hypersensitivity Pneumonitis. *Seminars in Roentgenology* [online]. 2019, **54**(1), 37-43. DOI: 10.1053/j.ro.2018.12.004. ISSN 0037198X.

SANTA MINA, Daniel, Celena SCHEEDE-BERGDAHL, Chelsia GILLIS a Francesco CARLI. Optimization of surgical outcomes with prehabilitation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*[online]. 2015, **40**(9), 966-969. DOI: 10.1139/apnm-2015-0084. ISSN 1715-5312.

SILBERNAGL, Stefan a Florian LANG. *Atlas patofyziologie. 2. české vyd.* Praha: Grada, 2012. ISBN:978-80-247-3555-9.

SINGER, Jonathan a Lianne SINGER. Quality of Life in Lung Transplantation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*[online]. 2013, **34**(03), 421-430. DOI: 10.1055/s-0033-1348470. ISSN 1069-3424.

SMOLÍKOVÁ, Libuše a Miloš MÁČEK. *Respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace.* Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2010. ISBN 978-80-7013-527-3.

ŠPIRUDOVÁ, Lenka a Jaroslav NOL. Quality of life of patients after lung transplantation. *Kontakt* [online]. 2014, **16**(1), e9-e16. DOI: 10.1016/j.kontakt.2013.12.002. ISSN 12124117.

VACHIERY, J.-L. a G. SIMONNEAU. Management of severe pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review* [online]. 2010, **19**(118), 279-287. DOI: 10.1183/09059180.00008010. ISSN 0905-9180.

VALENTOVÁ-BARTÁKOVÁ, Lucie, Libor FILA, Jan ŠIMONEK a Robert LISCHKE. Transplantace plic v České republice. *Postgraduální medicína. Pneumologie a fizeologie.* 2014, **16**(2), 191-200. ISSN 1212-4184.

VAN SUYLEN, V., B. LUIJK, R. A. S. HOEK, et al. A Multicenter Study on Long-Term Outcomes After Lung Transplantation Comparing Donation After Circulatory Death and Donation After Brain Death. *American Journal of Transplantation* [online]. 2017, **17**(10), 2679-2686. DOI: 10.1111/ajt.14339. ISSN 16006135.

VAŠÁKOVÁ, Martina. Léčba idiopatické plicní fibrózy v České republice v roce 2015. *Interní medicína pro praxi*. 2015, **17**(3), 128-132. ISSN 1212-7299.

VONDRA, Vladimír, Stanislav KOS, Eva KRÁLÍKOVÁ, Jaromír MUSIL, František SALAJKA a Jaromír ZATLOUKAL. *Jak žít s CHOPN?: chronická obstrukční plicní nemoc*. Praha: Vltavín, 2011. ISBN 978-80-86587-41-7.

WALSH, James R., Daniel C. CHAMBERS, Stephanie T. YERKOVICH, Peter M.A. HOPKINS a Norman R. MORRIS. Low levels of physical activity predict worse survival to lung transplantation and poor early post-operative outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2016, **35**(8), 1041-1043. DOI: 10.1016/j.healun.2016.05.013. ISSN 10532498.

WEILL, David, Christian BENDEN, Paul A. CORRIS, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2015, **34**(1), 1-15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014. ISSN 10532498.

WICKERSON, Lisa, Dmitry ROZENBERG, Tania JANAUDIS-FERREIRA, et al. Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *World Journal of Transplantation* [online]. 2016, **6**(3). DOI: 10.5500/wjt.v6.i3.517. ISSN 2220-3230.

WILDER, Robert P., Jill Amanda GREENE, Kathryne L. WINTERS, William B. LONG III, K. Dean GUBLER a Richard EDLICH. Physical Fitness Assessment: An Update. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* [online]. 2006, **16**(2), 193-204. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v16.i2.90. ISSN 1050-6934.

YEUNG, J. C. a S. KESHAVJEE. Overview of Clinical Lung Transplantation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2014, **4**(1), a015628-a015628. DOI: 10.1101/cshperspect.a015628. ISSN 2157-1422.

YUSEN, Roger D., Leah B. EDWARDS, Anne I. DIPCHAND, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2016; Focus Theme. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [online]. 2016, **35**(10), 1170-1184. DOI: 10.1016/j.healun.2016.09.001. ISSN 10532498.

ZHANG, Lijuan, Chunling ZHANG, Fushi DONG, Qi SONG, Fangzhou CHI, Lu LIU, Yupeng WANG a Chunli CHE. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a retrospective analysis of clinical characteristics, treatment and prognosis. *BMC Pulmonary Medicine*[online]. 2016, **16**(1). DOI: 10.1186/s12890-016-0300-7. ISSN 1471-2466.

ZVÁROVÁ, Jana. *Základy statistiky pro biomedicínské obory. 2., dopl. vyd.* Praha: Karolinum, 2011. Biomedicínská statistika. ISBN 978-80-246-1931-6.