

**UNIVERZITA KARLOVA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

## **Habilitační práce**

**Vliv fyzické zátěže na agregaci trombocytů  
u chronické obstrukční plicní nemoci**

**VLADIMÍR KOBLÍŽEK**

**2017**

**Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

## **Habilitační práce**

**Vliv fyzické zátěže na agregaci trombocytů  
u chronické obstrukční plicní nemoci**

**MUDr. VLADIMÍR KOBLÍŽEK, Ph.D.**

**Plicní klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Hradec Králové**

**Hradec Králové, leden 2017**

# Obsah

Úvod	5
------	---

## Obecná část

<b>1. Definice a nomenklatura</b>	<b>7</b>
-----------------------------------	----------

1.1 Popis chronické obstrukční plicní nemoci	7
--	---

1.2 Vymezení pojmů	7
--------------------	---

1.3 Patologické a patofyziologické souvislosti	9
--	---

1.4 Projevy CHOPN	11
-------------------	----

<b>2. Epidemiologie a rizika</b>	<b>12</b>
----------------------------------	-----------

2.1 Epidemiologie v mezinárodním kontextu	12
---	----

2.2 Epidemiologie v České republice	12
-------------------------------------	----

2.3 Rizikové faktory	14
----------------------	----

<b>3. Projevy onemocnění</b>	<b>16</b>
------------------------------	-----------

3.1 Reálná kazuistika	16
-----------------------	----

3.2 Dušnost	16
-------------	----

3.3 Další symptomy	18
--------------------	----

3.4 Pokročilá fáze choroby	18
----------------------------	----

3.5 Fenotypy	19
--------------	----

<b>4. Diagnostika</b>	<b>21</b>
-----------------------	-----------

4.1 Funkční diagnostika	21
-------------------------	----

4.2 Další metody	22
------------------	----

4.3 Časná CHOPN	23
-----------------	----

4.4 Nesprávná diagnostika	27
<b>5. Péče o nemocné s CHOPN</b>	<b>29</b>
5.1 Terapie	29
5.2 Paušální léčba	30
5.3 Personalizovaná terapie	30
5.4 Prevence	31
5.5 Prognóza	33
<b><u>Výzkumná část</u></b>	
<b>6. Výzkumný projekt</b>	<b>40</b>
6.1 Východiska projektu	40
6.2 Cíl projektu	46
6.3 Metodika	46
6.4 Výsledky	64
6.5 Diskuse	80
6.6 Shrnutí výzkumné části	93
<b>7. Stručný anglický souhrn</b>	<b>96</b>
<b>8. Literatura</b>	<b>99</b>
<b>9. Přílohy</b>	<b>121</b>
9.1 Seznam obrázků a schémat	121
9.2 Seznam tabulek a grafů	122
9.3 Seznam zkratk	124

## Poděkování

Díky rodičům Vladimírovi a Božence, sourozencům Jendřovi a Bojce, dětem Barušce a Štěpánovi a manželce Radce za pevnou kotvu a bezpečný přístav do „normálního“ života.

Díky kolegům Kateřině Neumannové (Olomouc) a Jakubovi Zatloukalovi (Leicester) za jejich novátorský přístup, neúnavnou práci a „buldočí“ snahu dovést naše společné myšlenky do realizovatelné podoby.

Díky kolegům Vítu Řeháčkovi, primáři Transfúzního oddělení LFUK a FN HK, Martinu Blažkovi, vedoucímu lékaři JIP Plicní kliniky LFUK a FN HK a Miroslavu Solařovi, vedoucímu lékaři oddělení C I.interní kardioangiologické kliniky LFUK a FN HK za získávání zdravých kontrol, respektive neocenitelnou pomoc s hematologickou a kardiologickou částí práce.

Díky kamarádům z IBA MU Brno, zejména Janu Švancarovi, Zuzce Zbožínkové, Michalu Svobodovi, Jiřímu Jarkovskému a Karlu Hejdukovi za jejich velkou pomoc s analýzou dat.

Díky kolegyni Barboře Novotné za lekce elegantní lékařské angličtiny.

Díky profesoru Jaroslavu Malému, kolegyním Iloně Fátorové a Doris Vokurkové za pomoc s destičkovou částí prezentovaného výzkumného projektu.

Díky ochotným zahraničním mentorům Marcu Miravittlesovi (Barcelona), Růženě Tkáčové (Košice) a Arschangu Valipourovi (Vídeň) za cenné rady během psaní článků.

Díky docentu Františku Salajkovi za to, že mi ponechal volnost k výzkumné práci, a primáři Vratislavu Sedlákovi, že nám na výzkum poskytl svoji pracovnu, pomohl s vytvořením protokolu a koordinoval odběr kondenzátu vydechovaného vzduchu.

Díky zdravotním sestřám Radce Vojáčkové, Janě Kollarové, Zlatuši Hýskové a Pavle Měřičkové za práci s našimi nemocnými.

Díky všem pacientům za jejich vstřícnost při účasti na této studii.

Díky fence Elišce, která mne nadšeně nutí se hýbat, podobně jako já k témuž vedu nemocné.

## Úvod

**Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje epidemiologicky závažnou a potenciálně smrtící, heterogenní nozologickou jednotku s nezanedbatelnými socioekonomickými důsledky (78, 87, 180). Postihuje zejména současné nebo bývalé kuřáky ve středním a vyšším věku (111, 127). Jejím hlavním projevem je nespecifický pocit obtížného a/nebo omezeného dýchání (165). Dušnost pacientů se pomalu stává limitujícím symptomem pro jejich **denní aktivity**, a to včetně chůze (154). Diagnostické metody zahrnují zejména funkční a zobrazovací vyšetření dolních cest dýchacích a plic (78, 125, 126). CHOPN má četné souvislosti s dalšími orgánovými soustavami člověka. **Mimoplicní přesahy či spíše systémové konsekvence** CHOPN zasahují mimo jiné **kardiovaskulární a hematologickou oblast včetně možného vlivu na funkce koagulačního a agregačního systému** (43, 60, 80, 94, 216, 225). Rozsah a význam závažných interních komorbidit a systémového postižení u nemocných s CHOPN dosud **nebyl dostatečně objasněn**. Téměř nic nevíme o případných dynamických změnách systémového postižení během námahy, například při chůzi, nejběžnější **fyzické zátěži nemocných s CHOPN** (9).**

Pomocí moderního léčebného přístupu dokážeme příznivě modifikovat průběh CHOPN u mnoha pacientů (208). Víme, jak jí efektivně předcházet. Snažíme se diagnostikovat časné formy onemocnění, u kterých léčebné intervence mohou přinést výraznější benefit (37).

Předkládaná práce představuje původní vědecký projekt určený k habilitačnímu řízení doktora Vladimíra Koblížka. Její první část obsahuje obecné informace o CHOPN ve světle **recentních zdrojů a vlastních výsledků zkoumání** autora (vše uvedeno v přehledu literatury). Vzhledem k tomu, že se autor habilitace soustavně věnuje komorbiditám a léčebnému využití pravidelné aerobní zátěže u nemocných s CHOPN, byla do druhé (výzkumné) části habilitační práce pisatelem zvolena dílčí problematika **vlivu intenzivní chůze pacientů s těžkou CHOPN na agregační funkci trombocytů a další hematologické parametry**. V textu a přílohách byla využita pouze data z přijatých publikací autora (A), z rukopisů připravovaných autorem (B) a dále ze zdrojů (C) uvedených v citačních odkazech. Všechny použité obrázky byly autorem a jeho kolegy vytvořeny pro potřeby české multicentrické intervenční studie „**PH**ysical exertion and oxid**A**tive str**ES**s in chronic obstruc**T**ive pulm**ON**ary disease (PHAETON), mezinárodní průřezové observační studie **Ph**enotypes of **COPD** in Central and **E**astern Europe Study (POPE)

([www.copdplatform.com](http://www.copdplatform.com)), České multicentrické výzkumné databáze CHOPN (CMRD) (<http://chopn.registry.cz/>) a České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně ([www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz)).

## Obecná část

### 1. Definice a nomenklatura

#### 1.1 Popis chronické obstrukční plicní nemoci

**Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)** představuje **epidemiologicky závažnou, klinicky heterogenní nozologickou jednotku** charakterizovanou trvalou poruchou průchodnosti dýchacích cest, projevující se limitací průtoku vzduchu dolními cestami dýchacími, tzv. **bronchiální obstrukcí**. Základním podkladem CHOPN je abnormální chronická (z nemalé části zánětlivá) odpověď dolních cest dýchacích a plic na dlouhodobou inhalační expozici škodlivým látkám. Z obecného hlediska je vznik onemocnění u každého konkrétního případu založen na vzájemném působení řady imunologických faktorů pacienta a škodlivého potenciálu vdechovaných škodlivin. Jednoduše řečeno, u některého člověka je prokazatelně větší, u jiného výrazně menší tendence ke vzniku CHOPN při stejné úrovni rizikové expozice (78). Důležitou součástí individuální odpovědi na dlouhotrvající inhalaci škodlivých látek, krátkodobá expozice pravděpodobně není schopna způsobit CHOPN, představuje postupná destrukce distální části dýchacích cest a plicního parenchymu (78).

Průběh CHOPN bývá obvykle progresivní, nicméně rychlost progresu a typ postižení mohou být inter-individuálně značně variabilní. Aktuální stručná a značně zjednodušená mezinárodní definice CHOPN je obsažena v poslední revizi strategického dokumentu GOLD – **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**, nazvaného *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2017 REPORT*: **Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)** je běžně se vyskytující, preventabilní a léčitelné onemocnění charakterizované **přítomností perzistujících respiračních symptomů a omezením proudění vzduchu v dýchacích cestách**. CHOPN je způsobena **abnormalitami dýchacích cest a plicních sklípků** vznikajícími v důsledku **expozice škodlivým částicím nebo plynům** (78).

#### 1.2 Vymezení pojmů

Epizoda náhlého skokového zhoršení jinak stabilního vývoje choroby, tzv. **akutní exacerbace**, a závažné, převážně interní, choroby paralelně se vyskytující s CHOPN, tzv. **komorbidity**, přispívají k celkové závažnosti klinického postižení u konkrétního pacienta (43, 90). CHOPN



není dobrým příkladem uniformního onemocnění, spíše jde o **komplexní syndrom** zastřešující několik variant chronického zánětlivě-destrukčního postižení plic. Často hovoříme o tzv. **fenotypech** (12, 47, 125, 126). Tradiční klinický termín **chronická bronchitida** (přítomnost produktivního kašle po dobu nejméně tří měsíců ve dvou a více po sobě jdoucích letech) a zažité patologicko-anatomické pojmenování **plicní emfyzém** (dilatace dýchacích cest distálně od terminálního bronchiolu, na úrovni acinů a alveolů, spolu s postupnou destrukcí alveolárních sept, bez přítomnosti výrazné fibrózy) v současnosti nejsou součástí definice CHOPN, i když většina postižených osob do jisté míry sdílí jeden či oba tyto atributy (12, 47, 78, 125, 126). Velmi důležitou patologicko-anatomickou komponentou CHOPN je **chronická centrilobulární bronchiolitida** lokalizovaná zejména v oblasti terminálních bronchiolů v centru plicních lalůčků (12, 47, 78, 125, 126).

CHOPN po mnoha letech trvání může vyústit do hypoxémie. Pokud je hypoxémie přítomna v klidu, hovoříme o tzv. **manifestní hypoxemické respirační nedostatečnosti**. V případě, že ke vzniku hypoxémie dochází až během výraznější fyzické zátěže, situaci obvykle označujeme jako tzv. **latentní hypoxemickou respirační nedostatečnost**. Pokročilá fáze CHOPN, zejména v důsledku výrazné nerovnoměrnosti plicní ventilace a perfuze, posléze vede k rozvoji **hyperkapnické respirační nedostatečnosti**. Nejprve k tomu dochází v průběhu exacerbace. Nejtěžší formy respiračního selhávání jsou asociovány s hyperkapnií i mimo období exacerbace (12, 47, 78, 125, 126).

Někteří pacienti, téměř výhradně ti s klidovou hypoxémií, vykazují také projevy cévního postižení spojeného s pozvolným rozvojem **sekundární plicní hypertenze**. Na rozdíl od primární plicní hypertenze nedosahuje výraznějších hodnot; zcela výjimečně je těžkého stupně. Pokud nemocný s CHOPN trpí plicní hypertenzí i přes absenci hypoxémie, případně vykazuje-li známky lehké hypoxémie, avšak těžkého stupně plicní hypertenze, hovoříme o tzv. **dysproporcionální sekundární plicní hypertenzi**. Dlouhotrvající plicní hypertenze postupně vede k hypertrofii a dilataci pravé srdeční komory, a tak vzniká plicní srdce neboli **cor pulmonale** (126).

### 1.3 Patologické a patofyziologické souvislosti

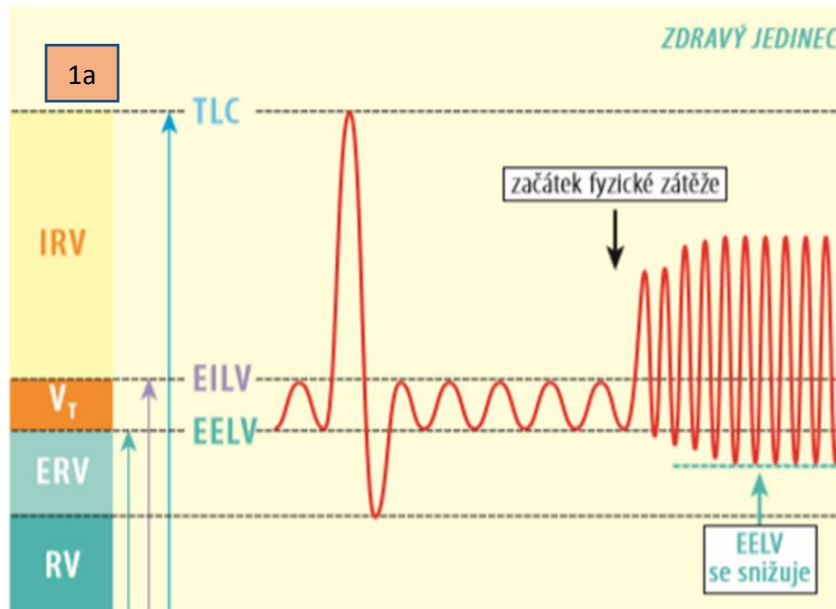
**Plicní emfyzém, chronická bronchitida a chronická bronchiolitida** se ne vždy vyskytují ve vyvážené kombinaci. Mohou se na individuální úrovni, různě rychle, vyvíjet v čase. Někteří nemocní mají tak jednoznačně **smíšené postižení**, jiní naopak jasnou **dominanci jednoho typu** patologických změn. Chronický, **převážně neutrofilní**, zánět v oblasti plic spolu s aktivací **autodestrukčních procesů** (autofagie částí buněk, předčasná buněčná senescence a nekroptóza buněk respiračního systému) pomalu způsobuje strukturální změny vedoucí k postupnému zužování malých cest dýchacích (s vnitřním průměrem  $\leq 2\text{mm}$ ) a k progresivní destrukci plicního parenchymu (19, 133, 157). Tyto morfologické projevy CHOPN nevznikají rychle, nicméně po dlouhé době vedou ke ztrátě elastického ukotvení bronchiolů a k jejich **intermitentnímu kolapsu během výdechu**. Ke kolapsu dochází nejdříve při usilovném výdechu, tedy v době, kdy je nitrohruční tlak, tlak v bezprostředním okolí bronchiolů, výrazně pozitivní. Tato pozitivita spolu se ztrátou ukotvení bronchiolů je příčinou difuzních bronchiolárních kolapsů.

Výdech nemocných s CHOPN, a to v přímém důsledku snahy o vydechnutí vzduchu přes zúžené dýchací cesty, je **prodloužený a navíc usilovnější v porovnání se zdravými** (106, 109). Kolaps bronchiolů je spojen s „uvězněním“ zbytkového vzduchu na konci usilovného (reziduální objem) i klidného (funkční reziduální kapacita) výdechu v plíci (obrázek 1). Hovoříme o fenoménu tzv. **air-trappingu**. To má za následek vznik plicního „přefouknutí“ neboli **hyperinflace**. Plicní hyperinflace během klidového dýchání bývá nazývána **statickou**. Rychlejší dýchání během fyzické námahy, zkrácení doby výdechu a výraznější nároky na ventilaci ještě zesilují rozsah plicní hyperinflace (používáme pojem tzv. **dynamická plicní hyperinflace**) (78, 107, 125). Chronická hyperinflace vede ke změně polohy bránice, tato vede k redukci jejích inspiračních funkcí a ke snížení tolerance fyzické zátěže (88).

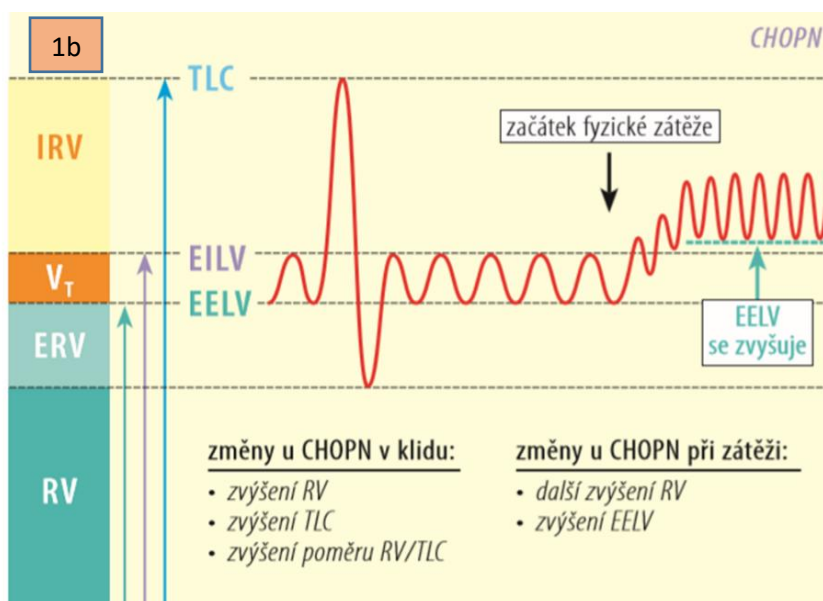
## Obrázky 1a, 1b

Plicní objemy zdravých a pacientů s CHOPN (originální verze obrázku)

### 1a Plicní objemy u zdravého jedince v klidu a při fyzické zátěži



### 1b Změny plicních objemů u CHOPN v klidu a při fyzické zátěži



Zdroj: Koblížek, Chlumský et al. CHOPN. Doporučený postup ČPFS. Maxdorf 2013 – publikováno se svolením autorů (126)

Zkratky: EELV – end-expirační plicní objem, EILV – end-inspirační plicní objem, ERV – expirační rezervní objem, IRV – inspirační rezervní objem, RV – reziduální objem, TLC – totální plicní kapacita,  $V_T$  – (klidový) dechový objem

## 1.4 Projevy CHOPN

Nejčastější klinické projevy CHOPN jsou: **námahová dušnost**, snížení tolerance fyzické zátěže, **omezení běžných aktivit pacienta**, dlouhodobá přítomnost kašle s průvodní i bez průvodní expektorace sputa, zhoršená kvalita života, opakované (v mírném pásmu severní polokoule zejména podzimní či zimní) epizody akutního zhoršení dušnosti s nutností akutního lékařského ošetření, později klidová dušnost vedoucí k nedostatkům základní sebepečce a k sociální izolaci (11, 142). V dlouhodobém horizontu je CHOPN prokazatelně spojena s reálným zvýšením rizika **předčasné smrti** z kardiovaskulárních, nádorových a respiračních příčin (237).

Na druhé straně současná medicína disponuje **účinnými léčebnými** postupy snižujícími projevy, omezujícími negativní dopady a příznivě **modifikujícími průběh onemocnění** (78). Farmakologické i nefarmakologické léčebné modalities jednoznačně redukuje respirační symptomy, zlepšují kvalitu života, omezují potřebu úlevové medikace, redukuje riziko hospitalizací, snižují mortalitu a některé z nich i prodlužují život pacientů s CHOPN. Nihilismus předchozích desetiletí proto není na místě. V dnešní době přesně víme, co může účinně působit v oblasti primární i sekundární prevence této frekventovaně se vyskytující a životy nemocných devastující choroby (78, 122, 126).

## 2. Epidemiologie a rizika

### 2.1 Epidemiologie v mezinárodním kontextu

CHOPN představuje celosvětový problém se závažným zdravotním a socioekonomickým dopadem, a to v souvislosti se setrvale rostoucí mortalitou a morbiditou (119). Rozsáhlá jihoamerická studie PLATINO zjistila CHOPN u **15,8 % dospělé populace**  $\geq 40$  let (149). Studie z Jižní Karolíny (USA) prokázala CHOPN u **26 % dospělých** subjektů s prolongovanou ( $\geq 30$  let) expozicí cigaretám (142). Další studie odhadují prevalenci CHOPN mezi **5 % až 25 % dospělých** (29, 193). Obecná prevalence (celá populace včetně dětí) je pochopitelně nižší, dosahuje **1,5 % - 11 %** (57, 131). Recentní práce čerpající údaje z kanadské provincie Britská Kolumbie vytvořila epidemiologický model týkající se nárůstu výskytu a závažnosti CHOPN v rozvinutých zemích mezi léty 2010 až 2030. Autoři předpovídají zvýšení absolutního počtu případů o více než 150 % s nejvyšším nárůstem (o 220 %) ve věkové skupině seniorů (nad 75 let věku). Kromě nárůstu prevalence dojde pochopitelně k významnému růstu počtu hospitalizací (o 185 %). Hlavním činitelem zodpovědným za tento vývoj je stárnutí populace a absence preventivních programů vedoucích ke snížení inhalačních rizik (120).

Epidemiologická variabilita napříč rozvinutými zeměmi může souviset s odlišnými inhalačními riziky, s heterogenní genetikou konkrétní populace nebo se stále rozdílnými kritérii pro spirometrickou verifikaci CHOPN (160, 193). Výše uvedená epidemiologická data v současnosti, až na výjimky, pocházejí z bohatších zemí. Nicméně Světová zdravotnická organizace (SZO) předpokládá, že přibližně k **90 % úmrtí** v důsledku CHOPN dochází v **chudých zemích**; kvalitních epidemiologických dat z těchto oblastí je však velmi málo (237). SZO kvalifikovaně odhaduje, že se CHOPN stane v globálním měřítku **třetí** nejčastější příčinou **úmrtí** do roku 2030. Již nyní je patrný trvalý trend růstu prevalence i mortality, a to v důsledku vzestupu inhalačních rizik, prodlužování délky lidského života a s tím souvisejícího stárnutí světové populace (237).

### 2.2 Epidemiologie v České republice

V České republice (ČR), která má přibližně 10,5 milionů obyvatel, je prevalence onemocnění kvalifikovaně odhadována (dle starší, a dosud jediné, práce týmu profesora

Vondry z roku 1996) na **7 % – 8 %** dospělé populace, tedy na nejméně 700 000 osob (126). Aktuálně je v České republice ambulantně sledováno 249 454 nemocných (130). Zbytek pacientů o své nemoci dosud neví. V roce 2015 bylo dle aktuálních informací Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) v souvislosti s CHOPN akutně hospitalizováno téměř 21 000 osob (data pocházejí z centrální analýzy Národního registru hospitalizovaných). Ve stejném roce přibližně **3 500 osob** v přímé souvislosti s CHOPN (analyzováno dle dat obsažených v Listu o prohlídce zemřelého, kde CHOPN byla označena za hlavní příčinu smrti) zemřelo (130). Tento počet zemřelých představuje téměř **dvojnásobný nárůst** oproti roku 2007, kdy to bylo 2 000 nemocných (tabulka 1, tabulka 2).

## Tabulka 1

### Hospitalizace v ČR v důsledku CHOPN (originální verze tabulky)

Tab. 1. Hospitalizace v důsledku CHOPN v ČR (data ÚZIS 2016)									
rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>CHOPN<sup>1</sup></b>									
jakákoliv diagnóza <sup>3</sup> vykázaná během hospitalizace <sup>2</sup>	76 475	77 955	82 135	80 979	79 636	71 712	68 105	64 961	63 927
hlavní diagnóza <sup>3</sup>	19 824	18 068	19 153	17 927	18 031	17 525	20 019	19 640	20 745
<b>přepočet na 1 000 hospitalizací</b>									
jakákoliv diagnóza <sup>3</sup> vykázaná během hospitalizace <sup>2</sup>	33,9	34,8	36,9	36,7	36,6	32,5	30,8	29,0	28,8
hlavní diagnóza <sup>3</sup>	8,8	8,1	8,6	8,1	8,3	8,0	9,1	8,8	9,4

<sup>1</sup> národní registr hospitalizovaných (NRHOSP), ÚZIS ČR

<sup>2</sup> jakákoliv diagnóza – hlavní, vedlejší, operační nebo výsledná

<sup>3</sup> analyzované diagnózy dle MKN: J41.0–8, J42, J43.0–9, J44.0–9

Zdroj: Koblížek, Svoboda, Vnitřní lékařství, 2016 (130) – publikováno se svolením autorů

## Tabulka 2

### Mortalita v ČR v důsledku CHOPN (originální verze tabulky)

Tab. 2. Mortalita v důsledku CHOPN v ČR (data ÚZIS 2016)									
rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>CHOPN<sup>1</sup></b>									
příčina úmrtí	2 016	2 052	2 290	2 022	2 479	2 429	3 411	2 918	3 500
<b>přepočet na 100 000 obyvatel</b>									
příčina úmrtí	19,5	19,7	21,8	19,2	23,6	23,1	32,5	27,7	33,2

<sup>1</sup> list o prohlídce zemřelého (LPZ), ÚZIS ČR 2016

výskyt diagnózy – daná diagnóza byla u zemřelého jedince přítomna, ale nemusela být příčinou úmrtí

analyzované diagnózy dle MKN: J41.0–8, J42, J43.0–9, J44.0–9

Zdroj: Koblížek, Svoboda, Vnitřní lékařství, 2016 (130) – publikováno se svolením autorů

## 2.3 Rizikové faktory

Patofyziologicky je CHOPN jakousi maladaptivní reakcí na chronicky znečištěný vzduch, se kterým si plíce člověka po určité době již nedokážou poradit. Genetická výbava každého z nás je jiná, a proto někteří lidé nedostanou CHOPN nikdy, ale další k ní dospějí poměrně záhy, těsně po 50. roce věku. Dle nově publikovaných výsledků rozsáhlé (n = 3362) mezinárodní (10 zemí) studie POPE, jejímž iniciátorem je autor habilitační práce, je obvyklý věk pacientů ve střední a východní Evropě **v době diagnózy 58 let** (127, 240).

Obecně lze konstatovat, že zvýšená vnímavost (v případě CHOPN se jedná o velké množství genů zvyšujících či snižujících riziko vzniku onemocnění) ve spojení s dlouhodobým zevním inzultem jsou zodpovědné za vznik většiny případů CHOPN (78, 126). **Kouření cigaret** je nejvýznamnějším zevním rizikem. Prokazatelně škodí rovněž dlouhodobá **pasivní expozice cigaretovému kouři** (je nejagresivnější u dětí < 8 let, kterým zvyšuje „šanci“ na vznik CHOPN již v období časně dospělosti). Starší pacienti jsou CHOPN více postiženi než mladší jedinci (**průměrný věk všech léčených nemocných** se v zemích Evropské unie pohybuje v rozmezí **65-67 let**). Mezi další rizika počítáme: opakované infekce dolních cest dýchacích v časném dětském věku a předchozí diagnózu astmatu (78, 237).

**Zevní znečištění** ovzduší zplodinami z dopravy a **pracovní expozice** pevným částicím (prachům) a plyným chemickým látkám (dráždivým plynům, kouři a dýmu) jsou rovněž prokázanými riziky vyskytujícími se ve všech částech světa včetně naší země. Naopak domácí spalování biomasy a vdechování produktů tohoto hoření je výrazným rizikem hlavně v rozvojových zemích Asie a Afriky (78, 237). Nicméně v globálním měřítku přibližně 50 % všech domácností a až 90 % venkovských domácností používá pevná přírodní paliva (uhlí, biomasa) jako hlavní zdroj energie při topení a vaření. Z této perspektivy nepřekvapuje, že zhruba 50 % světové populace (tedy více než 3 miliardy lidí) je vystaveno dlouhodobému domácímu inhalačnímu riziku vdechování škodlivých zplodin hoření (215). Výrazné riziko reprezentuje i znečištění pracovního ovzduší zodpovědné za 19 % případů CHOPN, respektive za 31% případů CHOPN u celoživotních nekuřáků (dle US population-based Third National Health and Nutrition Examination Survey) (93).

Ve druhé polovině minulého století byla drtivá většina nemocných s CHOPN mužského pohlaví, nicméně v poslední době přibývá důkazů o postupném vyrovnávání této genderové

nerovnováhy. V Kanadě je již počet nemocných žen a mužů téměř vyrovnán (119). Obecně nárůst počtu ženských pacientů trpících CHOPN nejspíše souvisí se zvýšenou citlivostí ženských plic vůči inhalačním škodlivinám, s rostoucí expozicí cigaretovému kouři v rozvinutých zemích a s trvajícím inhalačním expozicí zplodinám hoření biomasy v rozvojových zemích (13, 142, 237).



### 3. Projevy onemocnění

#### 3.1 Reálná kazuistika

62letý muž, dlouholetý kuřák, byl v noci přivezen záchrannou službou na EMERGENCY Fakultní nemocnice v Hradci Králové pro silný bolestivý pocit dušení a stahování na hrudníku. Nemohl spát vleže. Kvůli pocitu zadýchávání musel sedět. Navíc trpěl produktivním kašlem s vykašláváním žlutozelených hlenů. Poprvé v životě viděl ve vykašlaném hlenu žilky krve. Dle manželky byl již druhý den poněkud zmatený. Několik dnů před vznikem obtíží pečoval o nemocného vnuka, který měl respirační virózu. Právě přestal kouřit. U svého praktického lékaře nebyl. Myslel si, že to samo přejde. Bohužel nepřešlo, a tak užíval volně prodejné léky proti horečce a na odkašlávání. Pacient je již v důchodu. Celý život pracoval v závodě ZVU ve slévárně. Kromě jízdy na kole do práce, nikdy nesportoval.

Celkově se jeho dýchání postupně zhoršovalo. Při podrobnější debatě připouští, že **několik let se mu hůře dýchá při běžné domácí práci**, v poslední době **nemůže ani nosit tašku s nákupem po rovině**. Vůbec nechápe, co se to s ním děje. Pacient byl ihned přijat na jednotku intenzivní péče Plicní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Takto vypadá **typický pacient s nově diagnostikovanou CHOPN**. Tato choroba často probíhá skrytě řadu let. Pacienti obvykle svoje obtíže přičítají staršímu věku, obezitě, snížené kondici, případně jinému onemocnění. K lékaři proto nezdědka přicházejí s pokročilou formou onemocnění, jak ilustruje výše popsáný případ a jak zdůrazňuje i český doporučený postup (126, 130).

#### 3.2 Dušnost

Většina nemocných s CHOPN ve světě uniká časně diagnóze. Týká se to i českých pacientů. V České republice se trvale s CHOPN léčí „pouze“ 250 tisíc nemocných, přestože předpokládáme výskyt této choroby u dalších stovek tisíců osob (130). Přitom CHOPN pacienty lze snadno poznat podle toho, že se jim hůře dýchá. Pocity nedostatku vzduchu, případně pocity tlaku či stažení na hrudníku se objevují nejprve při velké zátěži, jakou představuje chůze do schodů, do kopce či nošení břemen, případně po několika rychlejších

krocích po rovině (typicky při dobíhání na autobus). Poté se přidává i dechové omezení běžných denních činností – při luxování, věšení prádla, mytí nádobí, nakonec vadí i lehké domácí práce (32). V další fázi nemocné obtěžuje klidná chůze po rovině, nakonec se bez dušnosti ani neoblečou a nezvládají ranní hygienu. Vůbec nejtěžší formy nemoci jsou spojeny s **dušností v klidu**, pacienti nemohou spát na lůžku v horizontální poloze, musí sedět, neboť vsedě s mírným předklonem dochází k úlevě (tzv. ortopnoe), zejména pokud pomalu vydechují přes sešpulené rty, tzv. **pursed lip breathing** (78).

Dušnost pacientů s CHOPN lze semikvantitativně ohodnotit pomocí britské standardizované **škály dušnosti** celosvětově pojmenované anglickou zkratkou **mMRC** (modified Medical Research Council), uvedené v tabulce 3 (20, 78, 126). Dušnost je obecně výraznější u žen než u mužů. Muži s těžším postižením plicních funkcí mají dokonce menší dušnost než ženy s lepšími plicními funkcemi (132). Horší vliv stejné úrovně dušnosti na kvalitu života pociťují pacienti středního věku v porovnání se seniory (147).

**Tabulka 3 mMRC škála dušnosti**

Stupeň dušnosti dle mMRC škály	Slovní popis konkrétního stupně dušnosti
0. stupeň	Bez dušnosti při běžné fyzické aktivitě, dušnost jen při velké námaze (chůze do kopce)
1. stupeň	Dušnost při rychlé chůzi po rovině nebo při chůzi do nepatrného kopce
2. stupeň	Z důvodu dušnosti je třeba chodit pomaleji, než je běžné u osob stejného věku
3. stupeň	Zastavování pro dušnost po 100m či po několika minutách pomalé chůze po rovině
4. stupeň	Dušnost při minimální námaze (oblékání, svlékání, ranní hygieně) či v klidu

Zdroje: volně dle (20), kopie dle (126) – publikováno se svolením autorů (126)

Poznámka: Celosvětově nejčastěji používanou škálou dušnosti u nemocných s CHOPN je modifikovaná Medical Research Council (mMRC) škála (20). mMRC škála je pro pneumology obdobou NYHA klasifikace dušnosti, využívané kardiology.

### 3.3 Další symptomy

Kromě výše uvedeného pocitu nedostatku vzduchu trpí asi 2/3 pacientů dlouhodobým kašlem s obtěžujícím převážně ranním vykašláváním šedožlutých hlenů (148). Množství a tuhost hlenů se zhoršuje v době výše uvedených exacerbačních epizod. Většina nemocných musí změnit životní tempo, modifikovat svůj každodenní rozvrh, méně chodit, nepracovat, více sedět a často ležet (doba denního ležení je citlivým ukazatelem limitace denních aktivit) (163). Každý druhý pacient má pocit celkové únavy a svalové slabosti (36). Asi třetina nemocných udává jedno či více období zhoršování dechových obtíží - akutní exacerbace (101, 126, 127, 162). Nejméně u 20-25 % pacientů dochází k těžkému poškození (dilataci) stěny průdušek, ve kterých dlouhodobě stagnuje hnis – vznikají bronchiektázie (53, 102). Každý desátý nezadržitelně hubne a „ztrácejí“ se mu příčně pruhované svaly končetin; dobře je to patrné na stehnech a na obvodu paží (226). Plicní kachexii charakterizuje postupná redukce netukové (svalové) hmoty a současné snižování celkové tělesné hmotnosti nemocných bez jiné zjevné příčiny (140, 155).

Univerzálním nástrojem pro celkové semikvantitativní ohodnocení symptomů pacientů s CHOPN (nejen dušnosti, ale i únavy, kašle, vykašlávání a limitace fyzických aktivit) je britská škála nazvaná jednoduše **CAT** (COPD Assessment Test) dosahující hodnot od 0 (žádné projevy CHOPN) do 40 (maximální možné projevy CHOPN) (114).

### 3.4 Pokročilá fáze choroby

**Terminální fáze** CHOPN může být spojena s trvalým snížením množství kyslíku (s hypoxémií) či naopak se zvýšením hodnoty kysličníku uhličitého (s hyperkapnií) v arteriální krvi (77). Projevuje se to prchavým promodráváním pokožky obličeje, prstů, nosu, uší a rovněž stejně namodralým zabarvením sliznice jazyka; mluvíme o tzv. **centrální cyanóze**. Pacientům v této fázi nemoci mohou symetricky (poněkud více večer) otékat nohy, mohou trpět pocitem plnosti břicha, případně u nich může docházet ke změnám chování spojeným se zmateností, dezorientací, poruchami paměti, obtížemi s usínáním nebo naopak s vývojem denní spavosti se vznikem letargie. Právě takoví pacienti jsou nejvíce ohroženi smrtí (78, 126).

### 3.5 Fenotypy

V rámci CHOPN se můžeme setkat s různými klinickými formami (neboli fenotypy) onemocnění (125, 126, 130, 155, 193). O jejich pregnantní definici se přou výzkumníci a kliničtí lékaři po celém světě. Je otázkou, zda jejich popis má využívat jen klinických projevů, či spíše výsledků podrobnějšího funkčního vyšetření spolu se standardizovaným použitím výpočetní tomografie plic (8). Je nesporné, že soubor pacientů trpících CHOPN je značně heterogenní (27, 72). Někteří nemocní mají postiženy zejména dýchací cesty s trvalou produkcí hlenů (**bronchitický typ**), jiní více trpí progresivní destrukcí plicních sklípků (**emfyzematický typ**).

Emfyzematici mají obecně méně hlenu či dokonce celoživotní absenci hlenu s výjimkou akutních exacerbací. V rámci CHOPN se můžeme setkat s jedním nebo více formami plicního emfyzému (188). Ten nejběžnější je spojen s dlouhodobým kouřením cigaret a nazýváme ho **centrilobulární** emfyzém (je lokalizován v centrální části plicních lalůček), méně často nacházíme **paraseptální** emfyzém (v subpleurální periférii), rozsáhlé bulózní postižení, tzv. **bulózní** emfyzém, případně emfyzém poškozující plicní sklípky celého laloku, tzv. **panlobulární** emfyzém, který je typický pro nemocné s deficitem alfa 1 antitrypsinu. Přibližně dvě třetiny pacientů mají po dobu celého roku klidný a stabilní průběh CHOPN (bez výraznějších výkyvů mezi jednotlivými dny) – což můžeme označit jako **non-exacerbační CHOPN** (127, 153, 240).

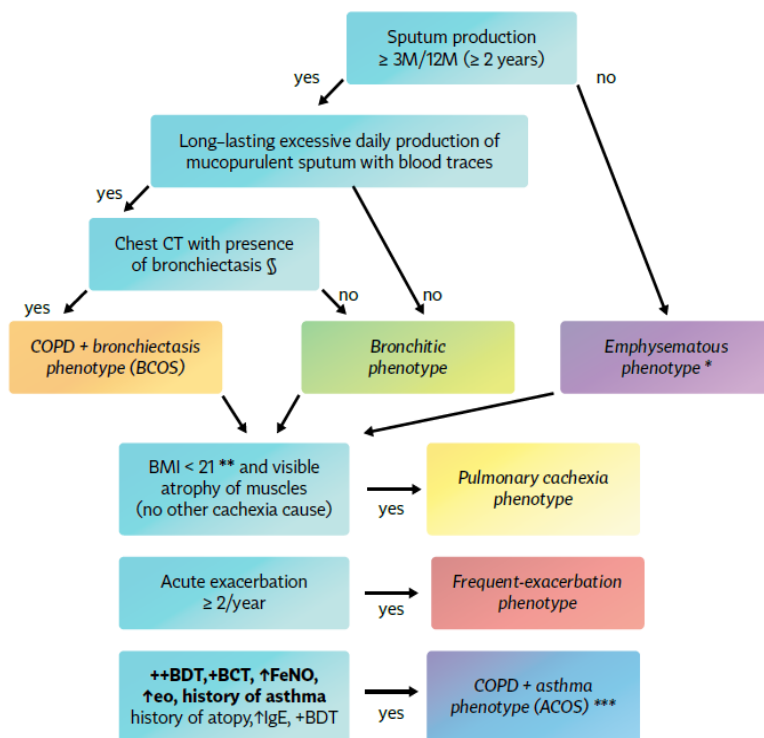
Třetina nemocných má naopak sklony k výskytu akutních exacerbačních příhod. Exacerbační epizody mají výraznou tendenci se opakovat. Intervaly mezi exacerbacemi se mohou zkracovat, jsou spojeny s nutností nemocničních hospitalizací a navíc každá další je spojena s výraznějším rizikem smrti. Forma onemocnění CHOPN spojená se dvěma a více exacerbacemi v průběhu předchozích 12 měsíců bývá obvykle nazývána **fenotypem frekventních exacerbací** (126, 155). U nejméně 20 % pacientů nacházíme přítomnost dilatace bronchů s retencí hlenohnisu a zvýšeným rizikem infekcí – tzv. bronchiektázií (někdy zcela asymptomatických). V takovém případě hovoříme o překryvu mezi CHOPN a bronchiektáziemi (někdy se používá anglické zkratky **BCOS – bronchiectasis and COPD overlap syndrome**) (102, 126, 130).

Několik procent nemocných má kromě CHOPN také nezpochybnitelné rysy astmatu, jde o překryv CHOPN a astmatu s anglickou zkratkou **ACOS – asthma and COPD overlap syndrome** (78, 126, 155).

Pacienti s CHOPN jsou obvykle v pásmu nadváhy či lehké obezity, nicméně určitá část nemocných trpí podváhou (index tělesné hmotnosti < 21) či výraznější obezitou (BMI > 35). Právě osoby s tzv. **plicní kachexií** mají nejzávažnější průběh onemocnění (24, 196, 224, 228).

Klinické projevy CHOPN jsou pestré (224). U některých pacientů dominuje jeden, u jiných více výše uvedených forem současně (126, 130, 155, 193) (obrázek 2).

**Obrázek 2** Algoritmus pro určení fenotypu v ordinaci plicního specialisty (originální verze)



\* It is useful to verify this by function assessment ( $TL_{CO}$ ,  $K_{CO} < LLN$ ,  $RV > ULN$ ) for all non-A patients and by chest CT if you plan the targeted therapy of emphysematous phenotype

§ CT scan only for patients with chronic excessive daily production of mucopurulent sputum with blood traces

\*\* FFMI assessment is not available in routine clinical practice, so we recommend simple use of BMI

\*\*\* COPD + asthma phenotype can be confirmed by the presence of two major criteria (**bold**) or one major plus two minor criteria

Zdroj: Koblížek et al. CHOPN. Doporučený postup ČPFS, 2013, 2015 (125, 126)

Zkratky: BCT – bronchokonstrikční test, BDT – bronchodilatační test, BMI – index tělesné hmotnosti, COPD – CHOPN, CT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením, eo – eozinofilní granulocyty v krvi, FeNO – vydechaný oxid dusnatý, FFMI – index netukové hmoty, IgE – imunoglobulin E, LLN – dolní limit normálnosti, M – měsíc,  $K_{CO}$  – transfer koeficient, RV – reziduální objem,  $TL_{CO}$  – transfer faktor, ULN – horní limit normálnosti, ↓ – snížení, ↑ – zvýšení, + pozitivní, ++ vysoce pozitivní

## 4. Diagnostika

### 4.1 Funkční diagnostika

Elementární diagnostika CHOPN je poměrně jednoduchá, stačí provedení základního vyšetření plicních funkcí, které prokáže ne zcela reverzibilní zúžení průdušek a poškození funkce plicních sklípků. Základním testem je spirometrie analyzující křivku průtok-objem s provedením bronchodilatačního testu: klidová spirometrie před podáním a následně 20-30 minut po podání salbutamolu (obrázek 3). Přídavnými funkčními testy jsou vyšetření plicní difuze (nyní nazývané transfer faktor) a celotělová bodyplestysmografie (109). První jmenovaná metoda slouží k posouzení známek alveolární destrukce. Druhá pak kvantifikuje míru plicní hyperinflace. Tyto diagnostické metody jsou k dispozici ve zhruba 300 ordinacích pneumologů v České republice – [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz) (78, 125, 126, 130, 153, 175).

**Obrázek 3 Funkční vyšetření plic je základem objektivní diagnostiky CHOPN**



Zdroj: autor se svolením pacienta pro potřeby studie POPE ([www.copdplatform.com](http://www.copdplatform.com))

## 4.2 Další metody

Pro upřesnění diagnózy a stanovení dominující formy postižení je vhodné provedení zobrazovacího (**počítačové tomografie - CT**) vyšetření hrudníku posuzujícího přítomnost a typ plicního emfyzému, detekujícího případné bronchiektázie a/nebo postižení drobných bronchů a bronchiolů. U každého pacienta s CHOPN by měl být co nejdříve v době diagnózy proveden skrínigový odběr krve na analýzu sérové hodnoty **alfa 1 antirypsinu**. Tímto testem můžeme identifikovat CHOPN nemocné vhodné k doživotní substituční terapii tohoto důležitého ochranného enzymu. Prvotní diagnostický odběr by měl být spojen s analýzou **krevního obrazu**: pacienti s redukcí hemoglobinu mají vyšší mortalitu, nemocní s elevací počtu eozinofilních granulocytů jsou vhodnými kandidáty pro léčbu inhalačními glukokortikoidy, u pacientů s respirační nedostatečností můžeme nacházet sekundární polyglobulii. Nemocné s výrazně sníženým indexem tělesné hmotnosti - BMI (< 21) - je vhodné podrobit vyšetření tělesného složení pomocí **kaliperace** kožních řas, **bioimpedance** nebo **celotělové denzitometrie** - viz obrázek 4 (99, 126). Vzhledem k souběžnému výskytu CHOPN a kardiovaskulárních komorbidit považují mnozí autoři za vhodné provedení **EKG a sonografie srdce** u většiny nemocných s nově diagnostikovanou CHOPN (222, 223, 224).

### 4.3 Časná CHOPN

Zásadním problémem CHOPN je pozdní diagnostika (příklad uveden v kazuistice). Pokles fyziologických schopností plic lze v praxi objektivně dobře posoudit a sledovat výše zmíněnými funkčními testy; případně pomocí zátěžových vyšetření: spiroergometricky nebo testy rychlou chůzí - viz obrázek 5 (221). Logicky nejdříve dochází k poklesu ventilačních možností při výraznější fyzické zátěži, kdy roste funkční reziduální kapacita s postupnou redukcí inspiračního rezervního objemu - IRV (obrázek 1). Již u nemocných s lehkým stupněm bronchiální obstrukce, mezinárodně označované pomocí čtyřbodové stupnice jako GOLD 1, je patrná redukce **tolerance tělesné zátěže** (171).

Redukce toho, co pacient dokáže během zátěžového vyšetření v nemocnici, je pak přenášena do reálného života nemocných. I u osob s lehkým stupněm postižení (GOLD 1) lze pozorovat pokles jejich **denních aktivit** (sledovatelných například pomocí počtu kroků za den) a **změnu jejich chování** spojenou s růstem denní doby strávené vsedě či dokonce vleže a redukcí denní doby strávené vestoje a zejména během chůze (232). Značný pokles fyzických schopností pacientů je patrný zejména při poklesu usilovně vydechnutého objemu za 1. sekundu ( $FEV_1$ ) < 50 % náležitých hodnot (GOLD 3) (graf 1) (233). Na první pohled může trochu překvapivě působit skutečnost, že nejrychlejší pokles plicních funkcí je spojen právě s lehkým a středním stupněm bronchiální obstrukce (GOLD 1 a GOLD 2), kdy roční míra redukce plicních funkcí dosahuje nevýraznějších hodnot. Pokles v dalších stadiích (GOLD 3 a GOLD 4) je pak signifikantně pomalejší (graf 2) (211). A právě ve stadiích GOLD 1 a GOLD 2 mají pacienti i lékaři tendenci ke značnému podceňování zjevných projevů nemoci, a proto zůstává značná část nemocných s „časnou CHOPN“ nediodagnostikována (49). Jako rizikové se z hlediska rychlosti poklesu, tzv. **deklinace**, plicních funkcí jeví: pokračování rizikové inhalační expozice, opakované ataky akutních exacerbací, ženské pohlaví, přítomnost výraznější reverzibility bronchiální obstrukce a rovněž postižení malých cest dýchacích prokázané počítačovou tomografií (123).



**Obrázek 4 Kaliperace (měření kožních řas) s cílem určit složení těla**



Zdroj: autor se svolením pacienta pro potřeby CMRD (<http://chopn.registry.cz>) (51, 167)

Komentář k obrázku: Měření kožní řasy provádíme na 4 místech na dominantní straně, poté v oblasti tricepsu na nedominantní straně. Poté se měří obvod nedominantní paže. Změřené hodnoty umožňují kalkulaci tělesného složení (<http://chopn.registry.cz/res/file/chopn/kaliperace-navod2.pdf>)

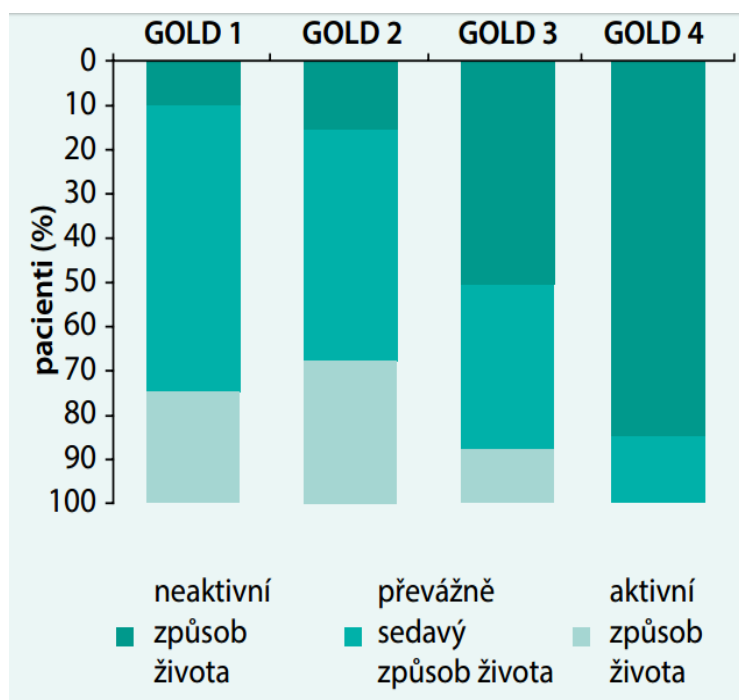
**Obrázek 5 Šestimínutový test chůzí – 6MWT**



Zdroj: autor se svolením pacienta pro potřeby studie POPE ([www.copdplatform.com](http://www.copdplatform.com)) (176)

Komentář k obrázku: 6MWT je mezinárodní standardizovaný test chůzí se submaximální zátěží, pacient jde po rovině v interiéru vlastním tempem (sanitář jde těsně za ním, dbá na jeho bezpečnost a monitoruje vitální parametry) se snahou ujít během šesti minut co možná nejdelší vzdálenost.

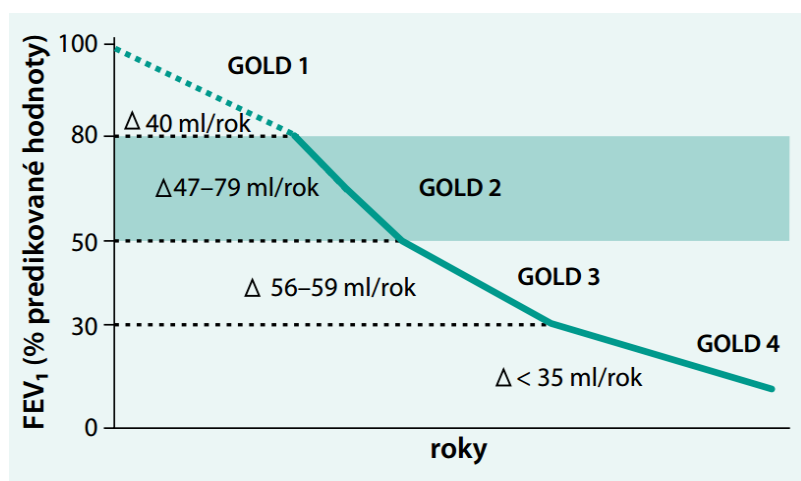
**Graf 1 Asociace plicních funkcí se způsobem života nemocných s CHOPN (originální verze grafu)**



Zdroj: volně překresleno dle práce Watze a kolektivu (233), v roce 2016 použito v publikaci autora habilitační práce (130).

Komentář ke grafu: Již časná stadia (dle stupně bronchiální obstrukce GOLD 1 + GOLD 2) jsou spojena se sníženou fyzickou aktivitou pacientů s CHOPN. Další významný úbytek každodenních fyzických aktivit zaznamenáváme při přechodu CHOPN ze stadia GOLD 2 do stadia GOLD 3 (tedy při poklesu FEV<sub>1</sub> pod 50 % náležitých hodnot).

**Graf 2 Rychlost poklesu (deklinace) plicních funkcí nemocných s CHOPN (originální verze grafu)**



Zdroj: volně překresleno dle práce Tantucciho a kolektivu (211), v roce 2016 použito v publikaci autora habilitační práce (130).

Komentář ke grafu: Roční míra poklesu parametru FEV<sub>1</sub>, podle stupně obstrukce dýchacích cest u pacientů s CHOPN. Plicní funkce klesají nejrychleji ve stadiu GOLD 2.

#### 4.4 Nesprávná diagnóza

V reálném životě mnoho nemocných uniká včasné diagnóze. Na druhé straně nezanedbatelnému počtu zdravých osob je „falešně“ diagnostikována CHOPN, a to i přesto, že žádnou CHOPN netrpí – viz obrázek 6 (129). Lordés se spolupracovníky realizoval populační studii v oblasti primární péče u lidí starších 45 let s anamnézou kouření cigaret (kuřáci/exkuřáci). Celkově bylo do výzkumu zahrnuto 1 738 osob (84,4 % mužů) průměrného věku 59,9 let. Prevalence CHOPN dosáhla **24,3 %** s výraznou mírou poddiagnostikovaných případů – **56,7 %** nemocných o své nemoci vůbec nevědělo. Pacienti s CHOPN byli starší, většinou muži, měli nižší hodnotu BMI, delší anamnézu nikotinismu, nižší úroveň vzdělání, rizikovou inhalační expozici v rámci pracovního prostředí a více kardiovaskulárních komorbidit. Na druhé straně **15,6 %** pacientů s „historickou“ diagnózou vůbec nemělo známky bronchiální obstrukce při spirometrii (143).

Podobné výsledky přináší práce Lumprechtovy skupiny analyzující několik velkých studií. Mezi 30 874 subjekty (průměrného věku 56 let, s mírnou převahou žen 55,8 %, 22,9 % subjektů v souboru bylo aktivními kuřáky) bylo nalezeno pestré spektrum prevalence CHOPN (od **3,6% v Kolumbii** po **19 % v JAR**). Globálně vzato, **81,4 %** případů CHOPN bylo do té doby nediodiagnostikováno. V oblasti poddiagnostikovanosti existovaly výrazné rozdíly mezi jednotlivými částmi světa. Přibližně 50 % nediodiagnostikovaných v USA versus 98,3 % nediodiagnostikovaných v Nigérii (obrázek 6). Vyšší šance na to být poddiagnostikován byla potvrzena u osob mužského pohlaví, u mladších jedinců, u nekuřáků a současných kuřáků, u osob s nižším vzděláním, u osob s lehčím stupněm bronchiální obstrukce a u lidí bez předchozího provedení spirometrie (134).

Skutečnosti, že velmi snadný přístup k potenciálně nediodiagnostikovaným pacientům mají lékárnici, využili výzkumníci ve Španělsku v rámci analýzy 1 456 osob ve značném riziku onemocnění. Do této skupiny byli v Barceloně zařazeni jedinci s třemi či více ANO v odpovědi na následující otázky: a) starší 40 let, b) kuřáci/exkuřáci, c) více dušnosti než osoby stejného věku, d) chronický kašel, e) chronická expektorace hlenů. Patologický nález při spirometrii (přítomnost bronchiální obstrukce) byl nalezen u 282 (**19,8 %**) z nich (39).

Zhangova skupina v rámci retrospektivní analýzy Fudanské univerzity prokázala, že přítomnost skrytých, dosud neléčených, případů je naprosto běžná v populaci nemocných s plicním

karcinomem. V období let 2006-2010 byla v této pneumoonkologické kohortě potvrzena přítomnost CHOPN u **21,6 %** hospitalizovaných nemocných (705 ze 3 263 vyšetřených). Pouze 50 osob (7,1 %) o své CHOPN již vědělo, naopak 655 subjektů (**92,9 %**) o přítomnosti CHOPN nemělo tušení (242). Kromě nedostatečné diagnostiky pacientů ve stabilním stavu bývá přehlíženo, a proto i neléčeno, velké množství akutních exacerbačních příhod (135, 238).

**Obrázek 6** Reálná prevalence a chybná diagnóza CHOPN (*originální verze*)

Study	Author	Participants	Age	Subjects	COPD diagnosed by	COPD prevalence	Under-diagnosis	Over-diagnosis
Population-based	Llordés 2015	1738	59.9	Smokers ≥45 yrs	questionnaire and post-BD spirometry*	24.3 %	56.7 %	15.6 %
Population-based, pooled data	Lamprecht 2015	30874	56.0	Adults ≥40 yrs	questionnaire and post-BD spirometry**	9.7 % (3.6 % - 19.0 %)	81.4 %	NA
Cross-sectional	Castillo 2015	1456	54.2	High risk adults	questionnaire and pre-BD spirometry***	19.8 %	NA	NA
Prospective	Almagro 2015	133	63.0	CAD after PCI	post-BD spirometry*	24.8 %	81.8 %	NA
Retrospective	Zhang 2013	3263	65.0	Lung cancer subjects	pre-BD spirometry ***	21.6 %	92.9 %	NA
Cross-sectional	Zwar 2011	445	65.0	GP's suspicion of COPD	pre-BD spirometry ***	57.8 %	NA	40.0 %
Cross-sectional	Hill 2010	1003	60.0	Smokers ≥40 yrs	questionnaire and pre-BD spirometry****	20.7 %	67.3 %	NA
Cross-sectional	Roberts 2009	503	63.8	GP's suspicion of COPD	pre-BD spirometry ***	60.0 %	NA	28.0 %
Cross-sectional	Bednarek 2008	2250	56.7	Adults ≥40 yrs	questionnaire and pre-BD spirometry***	9.3 %	81.4 %	NA

Notes: Definition of airflow limitation: \* post-BD FEV1/FVC < 0.7 \*\* post-BD FEV1/FVC < LLN \*\*\* pre-BD FEV1/FVC < 0.7  
\*\*\*\* pre-BD FEV1/FVC < 0.7 and FEV1 < 0.8

Zdroj – Koblížek et al. Adv Med Educ Pract, 2016 (129)

Zkratky: CAD – ischemická choroba srdeční, FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, FVC – usilovná vitální kapacita, GP – praktický lékař, LLN – dolní limit normálnosti, NA – není dostupné, PCI – koronární intervence, pre - BD – před bronchodilatací, post - BD – po bronchodilataci,

Komentář k obrázku: Prevalence CHOPN v rámci selektované (do jisté míry rizikové) populace se pohybuje v intervalu **3,6 – 60 %**. Poddiagnostikovanost je v rozmezí **56,7 – 92,9 %**. Na druhé straně **15,6 – 40 %** subjektů označených jako CHOPN touto chorobou netrpí (129).

## 5. Péče o nemocné s CHOPN

### 5.1 Terapie

CHOPN je léčitelnou chorobou. Dosud ji však není možné úplně vyléčit ani zcela zastavit. V poslední dekádě se rychle rozvíjejí výzkumné práce v oblasti kmenových buněk a dalších postupů regenerativní medicíny; tato část léčby CHOPN pravděpodobně přinese převratné možnosti během následující dekády. Zatím však máme terapii určenou „pouze k redukci komplikací, zlepšení kvality života a snížení respiračních symptomů“ (170). Kvalita péče o nemocné s CHOPN do určité míry souvisí s implementací aktuálních léčebných doporučení do klinického života (55). Celosvětově nejvíce rozšířená mezinárodní strategie tzv. Globální iniciativy pro CHOPN (neboli GOLD) se již dvě desítky let snaží šířit univerzální, periodicky aktualizovaný, dokument popisující, jak je třeba s pacienty majícími CHOPN v celosvětovém měřítku zacházet. Poslední aktualizace proběhla v listopadu 2016 – verze GOLD 2017 (78). Z hlediska vyspělých zemí GOLD dokument často slouží jako jakási výchozí platforma pro minimální péči o nemocné. V rámci Evropy v současnosti totiž existuje několik variant lokálních doporučených postupů více či méně vycházejících z GOLD strategie (116, 125, 155, 156). Některé tyto země téměř plně akceptují univerzální mezinárodní doporučení GOLD (78). Sem patří například Německo či Francie. Fenotypický přístup zaměřený na rozdělení nemocných do skupin dle klinických charakteristik (fenotypů) je hlavním podkladem španělského, českého a částečně i finského doporučení (156). Ani mimo Evropu není však GOLD přijímán bez výhrad. Aktuálním příkladem je třeba Japonsko, Indie či Saúdská Arábie (82, 92, 121).

Základní diagnostická kritéria, doporučené sledování komorbidit, hlavní léčebné cíle a obecná podpora používání dlouhodobě působících bronchodilatancií jako elementární komponenty dlouhodobé udržovací terapie CHOPN jsou univerzální a společné pro všechny výše uvedené země a jejich léčebné návody. Rozdílný přístup panuje v oblasti klasifikace, zhodnocení tíže a ve způsobu doporučení dalších léčebných komponent: inhalačních glukokortikoidů, antibiotik, teofylinů a mukoaktivních léčiv (156).

## 5.2 Paušální léčba

Základním kamenem paušální terapie jsou inhalační léky dilatující bronchy a bronchioly (126,130). Monoterapie dlouhodobě působícími bronchodilatancií je vhodná pro méně symptomatické jedince. Podávání duální dlouhodobě působící inhalační bronchodilatace pomocí fixní či volné kombinace sympatomimetik a parasymptolytik pak bývá určeno pro více symptomatické pacienty. Nezbytná je každodenní fyzická zátěž, nejlépe pravidelná chůze. Optimální počet kroků pro osoby v pátém deceniu dosahuje 10 000 kroků/den, pro populaci starší 60 let pak 6 000 kroků/den (198). Velmi účinné je rovněž očkování proti chřipce, každoročně na podzim, a proti pneumokoku, minimálně jednou za život (126, 130). Většina nemocných špatně dýchá, neumí odkašlat, neumí zaujmout úlevovou polohu, nezná speciální způsoby efektivního dýchání při fyzické zátěži. Proto hraje neocenitelnou roli komplexní plicní rehabilitace s aerobní zátěží titrovanou dle stavu pacienta, s fyzioterapeutickým nácvikem správného dýchání, s edukací inhalačních technik, případně s tréninkem expektorace (164). Uvedené postupy by měly být standardní u každého symptomatického pacienta s CHOPN – viz schéma 1 (126, 130).

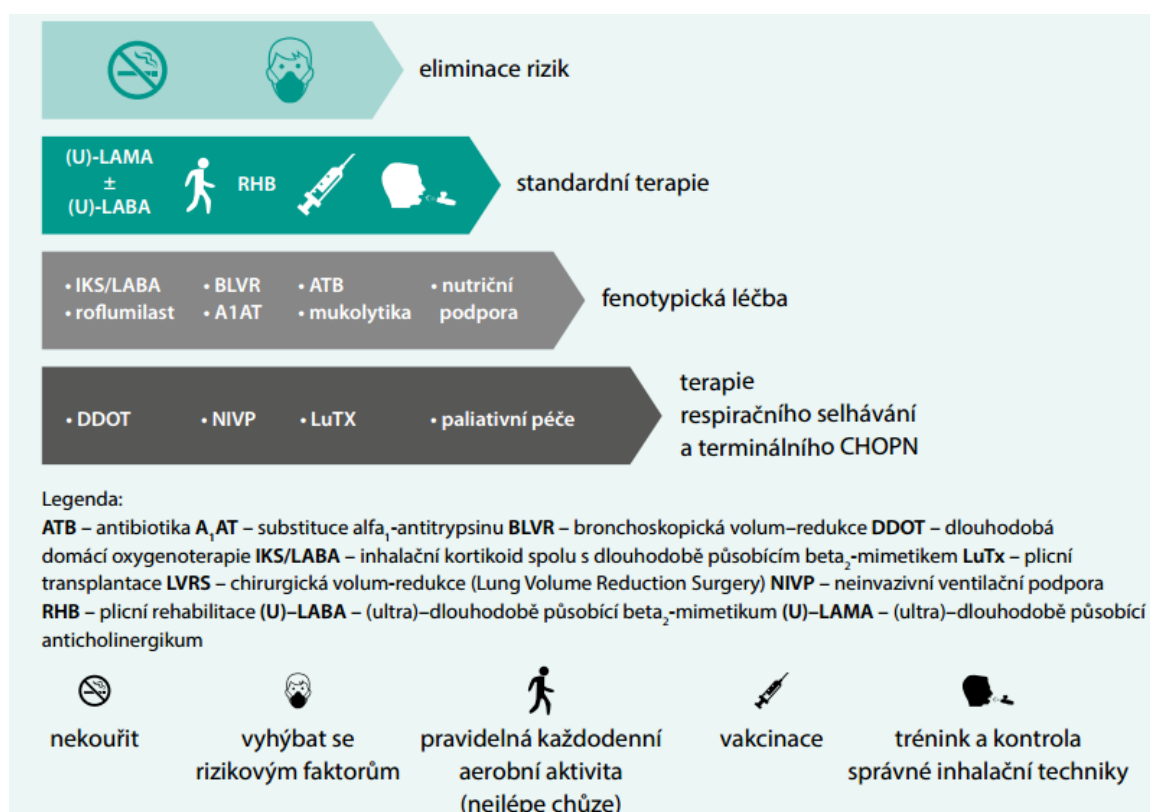
## 5.3 Personalizovaná terapie

Některým pacientům pomohou i další formy inhalačních (inhalační glukokortikoidy) či perorálních (roflumilast, mukoaktivní léky, makrolidová antibiotika) farmak. Určité typy nemocných potřebují pomoc hrudního chirurga (bulektomie nebo plicní objem redukující výkony - LVRS) případně profitují z moderní léčby pomocí speciálních chlopní, případně spirálek zaváděných do plic (tzv. bronchoskopické techniky redukující zvýšený plicní objem). Jinému pomůže v domácím prostředí neinvazivní ventilátor nebo dlouhodobá kyslíková léčba (tzv. DDOT). Nejtěžší pacienty ve věku ≤ 65-70 let můžeme indikovat k plicní transplantaci (2, 126, 130, 227). Pokud je pacient v terminální fázi onemocnění, v takzvaném režimu „křeslo-postel“ a nesplňuje indikační kritéria pro provedení plicní transplantace, je kandidátem na komplexní paliativní péči. Aktuální verze doporučeného postupu české odborné společnosti (ČPFS) směřující k personalizované léčbě je uvedena ve schématech 1 a 2 (130).

## 5.4 Prevence

Poměrně spolehlivou ochranou před vznikem CHOPN je nekuřáctví, zdravý životní styl s dostatkem pohybu, pobyt mimo znečištěné ovzduší a také prevence infekcí a pasivního kouření v dětském věku. Proto nepřekvapí, že právě zásadní omezení či lépe úplná eliminace inhalačních rizik jsou nejučinnější cestou ke změně nepříznivého vývoje choroby, ke zpomalení deklinace plicních funkcí a k prodloužení života (126). Přestat kouřit se vyplatí v každém věku, je to však obtížné, neboť síla psychické závislosti na nikotinu je srovnatelná se závislostí na heroinu (78). V oblasti CHOPN se v poslední době kromě aktivit plicních lékařů ([www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz)) objevují i aktivity pacientů. V České republice jde o Český občanský spolek proti plicním nemocem (ČOPN), který působí jako celostátní patientská organizace ([www.copn.cz](http://www.copn.cz)).

Schéma 1 Zjednodušené schéma léčby CHOPN z roku 2016 (originální verze schématu)



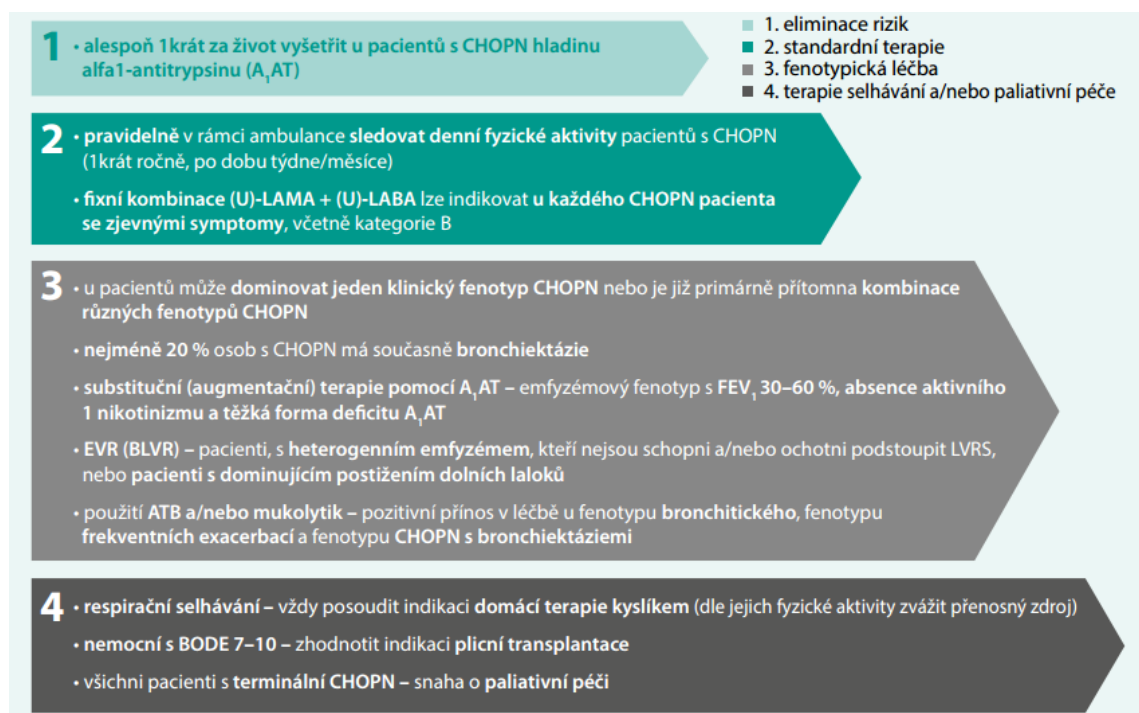
Zdroj: Schéma bylo vypracováno autorem této práce a bylo využito v publikaci ve Vnitřním lékařství (130).

Komentář ke schématu: Toto schéma je součástí doporučeného postupu odborné společnosti (ČPFS); má čtyři kroky. První dva (eliminace rizikových faktorů a standardní léčba pomocí inhalačně podávaných bronchodilatancií, náviku optimální inhalační techniky, vakcinace, pravidelného pohybu a metod rehabilitace) jsou vhodné pro všechny pacienty. Další, třetí krok spočívá ve fenotypicky cílené léčbě



indikované u specifického typu postižení. Posledním, čtvrtým krokem je terapie respiračního selhávání a intervence zaměřené na paliativní péči o nemocné v terminální fázi choroby.

## Schéma 2 Přehled novinek v Doporučeném postupu ČPFS z roku 2016 (originální verze schématu)



Zdroj: Schéma bylo vypracováno autorem této práce a bylo využito v publikaci Vnitřní lékařství (130).

Komentář ke schématu: Již v rámci standardní terapie je kladen velký důraz na pravidelné sledování denní fyzické aktivity nemocných (má totiž prognostický význam a je farmakologickou a nefarmakologickou terapií příznivě ovlivnitelná). Zkratky uvedeny pod schématem 1.

## 5.5 Prognóza

Odhad přežití nemocných s CHOPN je obtížný. Prognóza nemocných je silně navázána na přítomnost aktivního pohybu pacientů s CHOPN. Například u nemocných s těžkým stupněm bronchiální obstrukce v rámci rehabilitačních programů se jako nejdůležitější prediktor mortality jeví **dušnost při fyzické zátěži a sklon k pádům během pohybu** (239). Nicméně stále neexistuje žádný izolovaný parametr schopný přesně odhadnout pravděpodobnost přežití či úmrtí osob s CHOPN. **Dosud nejcitlivějším multikomponentním ukazatelem prognózy nemocných s CHOPN** je úroveň symptomů, míra obstrukce bronchů, **stupeň limitace fyzické zátěže** a změna tělesného složení. Tyto čtyři parametry tvoří dohromady kompozitní index rámcově předpovídající riziko úmrtí nemocných s CHOPN (40, 41). Index byl americkou skupinou profesora Celliho v roce 2004 označen jednoduchou zkratkou **BODE** (složeno z **B**MI, bronchiální **O**bstrukce, **D**ušnosti a **t**olerance fyzické zátěže) – podrobnosti v tabulce 4 (126).

V oblasti monitorování fyzické aktivity nemocných s CHOPN je vhodné upřesnit dva, do jisté míry podobné, termíny. Prvním je **tolerance fyzické zátěže** – tento termín odpovídá analýze toho, co konkrétní pacient dokáže, je-li stimulován zdravotníky v umělých podmínkách zdravotního zařízení. Tolerance fyzické zátěže je zjišťována v laboratoři (pomocí spiroergometrie) či v interiéru (během koridorových chodeckých testů, případně testů chůze do schodů). Druhým termínem je vlastní, zdravotníky neřízená, fyzická aktivita nemocných, častěji nazývaná **aktivita denního života** (anglicky activity of daily living, zkratka ADL). ADL je měřítkem toho, co nemocná/nemocný doma, pokud jde o pohyb, reálně dělá. Jedná se tedy o spontánní fyzickou aktivitu pacientů mimo zdravotnické zařízení, a to v jejich přirozeném prostředí. Monitorování ADL probíhá nejméně po dobu 1 týdne, lépe po dobu 1 měsíce (163). Z prognostického hlediska není zcela jasné, který z výše uvedených ukazatelů (tolerance zátěže či ADL) je důležitější, nejspíše ten druhý, nicméně robustní data chybí.

Zlatým standardem pro analýzu **tolerance fyzické zátěže** (někdy se používá termín funkční kapacita) stále zůstává klasická (bicyklová či pásová) spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing neboli CPET) umožňující pacienta podrobit maximální (patofyziologicky, přesněji vrcholové) fyzické zátěži (10). Celosvětově nejvíce používaným způsobem monitorování tolerance fyzické zátěže je šestiminutový test chůze (six-minute walking test neboli 6-MWT), prováděný obvykle při chůzi v interiéru po rovné ploše dlouhé 30 metrů (14, 105, 184). Jedná se o test submaximální zátěží, během kterého si rytmus chůze určuje sám

pacient (obrázek 5). Analýzu interiérové chůze po rovině využívají další dva novější chodecké (neboli terénní) testy vzniklé jako chodecká varianta staršího 20metrového **rampového běžeckého testu**, který byl popsán Légerem v roce 1988 (138). Prvním z těchto moderních testů je přírůstkový test směřující, podobně jako spiroergometrie, k maximální, respektive vrcholové zátěži. Je to 10metrový **rampový člunkový test chůzí** (incremental shuttle walk test neboli **ISWT**), publikovaný v roce 1992 (207). Druhým je vytrvalostní submaximální test nazývaný **vytrvalostní člunkový test chůzí** (endurance shuttle walk test neboli **ESWT**) z roku 1999 (187). Rovněž ESWT je prováděn během chůze na 10metrové rovné interiérové ploše (obrázek 7).

Nejjednodušší způsob sledování fyzické aktivity (**ADL**) je anamnestické ohodnocení průměrné denní doby chůze (či cvičení či domácích prací nebo sportu) nemocných (dle jejich vlastního odhadu či odhadu rodiny), kdy rozeznáváme osoby s nízkou (< 30 minut/den), střední (30-120 minut/den) a vysokou fyzickou aktivitou (> 120 minut/den) (155). Platí jednoduché pravidlo: čím více kroků či minut pohybu, tím menší dopad onemocnění, a tím lepší prognóza nemocných (59, 98, 126, 155). Přesnější monitorování pacientů s CHOPN spočívá zejména ve sledování jejich **skutečné spontánní pohybové aktivity** například **krokoměry** (měří počet kroků/den) **nebo akcelerometry** (měří dobu a formu denních aktivit), viz obrázek 8 a obrázek 9. Pohodlnou alternativou je v podstatě trvalé měření ADL, dostupné díky řadě aplikací v tzv. „chytrých telefonech“, tzv. **mHealth apps** (91, 95).

**Tabulka 4 BODE prognostický index (způsob kalkulace)**

Parametr <b>BODE</b>	0 bodů	1 bod	2 body	3 body
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	> 21	≤ 21	-	-
<b>FEV<sub>1</sub></b> %	≥ 65	50-64	36-49	35
<b>mMRC</b> dušnosti	0-1	2	3	4
<b>6MWT</b> (m)	≥ 350	250-349	150-249	< 150

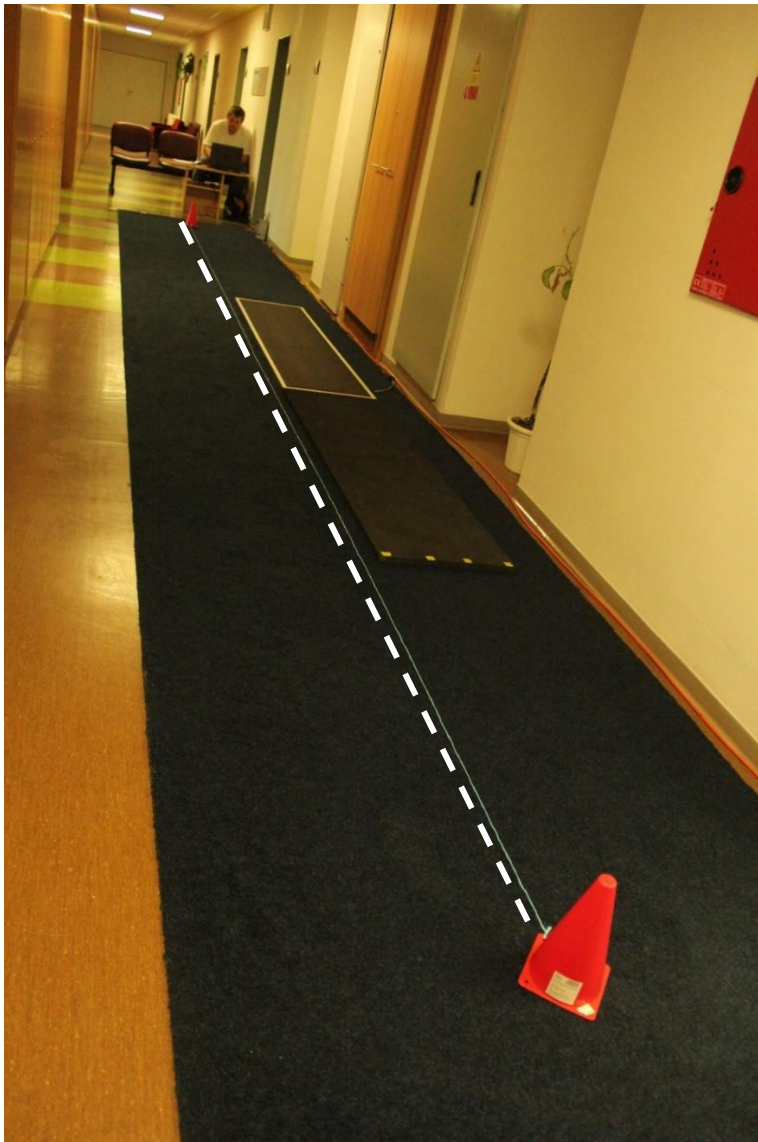
Zdroj: Celli et al NEJM 2004 (41)

Rozmezí 0-10, čím vyšší skóre, tím horší prognóza.

Zkratky: BMI – index tělesné hmotnosti, BODE – index kalkulovaný z indexu tělesné hmotnosti, stupně bronchiální obstrukce, dušnosti a tolerance fyzické zátěže, FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu po aplikaci bronchodilatancia, mMRC – modifikovaná škála dušnosti podle Medical Research Council, 6MWT – šestiminutový test chůzí.

**Obrázek 7 Incremental shuttle walk test (ISWT) – neboli rampový člunkový test chůzí**

**7a Lokace testu** – klidná chodba bez jiného provozu (kužele 9 metrů od sebe – bílá šrafovaná úsečka, otáčením okolo nich pacient prochází vzdálenost 10 metrů)



Zdroj: Mgr. Neumannová

**7b Provedení testu** – pacient chodí dle rytmu udávaného z magnetofonu, rychlost se pomalu zvyšuje každou minutu, ukončení testu při nedosažení kužele v časovém limitu nebo při výskytu symptomů, které zabraňují v pokračování testu (nejčastěji dušnost, bolest na hrudníku, bolest dolních končetin nebo pocit únavy/slabosti). Test má celkem 12 kol. Měří se dosažená vzdálenost v metrech. Hodnotí se saturace kyslíku ( $SpO_2$ ) a tepová frekvence během testu a po jeho ukončení. Po ukončení testu je navíc hodnocena přítomnost symptomů (Borgova škála dušnosti a Borgova škála zátěže) a zaznamenává se důvod ukončení testu. U pacientů, kteří provádí test poprvé, se test opakuje, a to po vymizení příznaků a po odpočinku nejméně 20 minut.



Zdroj: Mgr. Neumannová



### Obrázek 8 Krokoměř



Zdroj: Mgr. Neumannová pro web CMRD (<http://chopn.registry.cz/>) (51, 167)

Komentář k obrázku: Umístění a fixace krokoměřů na kalhotách pacientů s CHOPN.

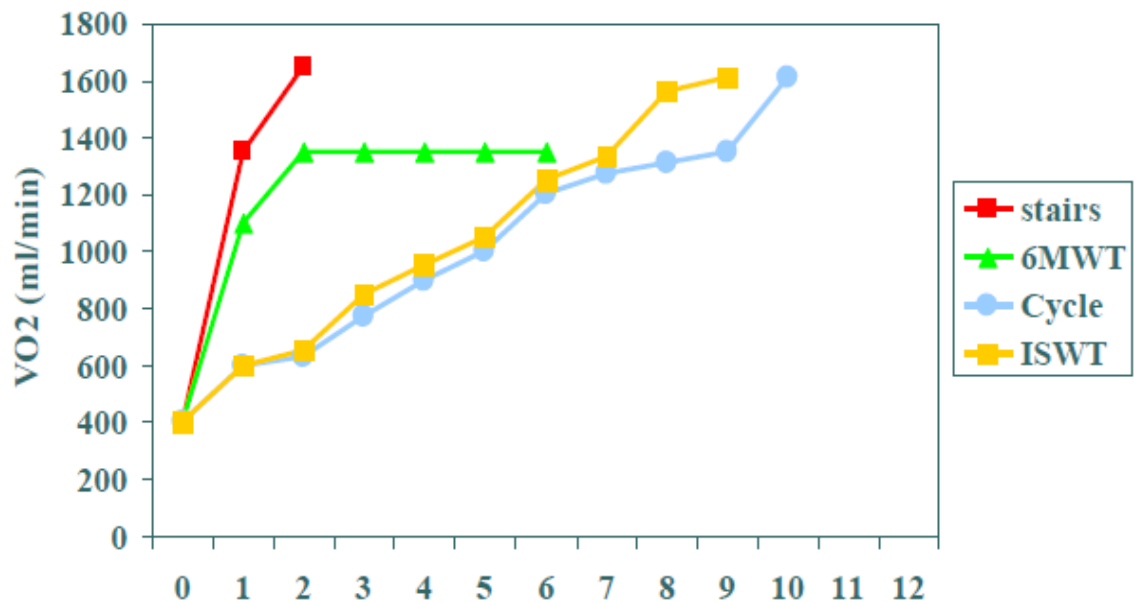
### Obrázek 9 Akcelerometr ActiGraph© s pouzdem



Zdroj: Mgr. Neumannová (foceno pro PHAETON Study)

Komentář k obrázku: Rovněž akcelerometr nosí nemocní na páskové části kalhot (viz obrázek 8).

Obrázek 10 Zátěžové testy u nemocných s CHOPN



Zdroj: volně dle Casase et al Chest 2005 (38)

Komentář k obrázku: Osa X ukazuje dobu po kterou pacient s CHOPN vytrvá v provádění zátěžového testu (v minutách). Osa Y názorňuje růst ventilace (VO2 v mililitrech za minutu) během různých typů zátěžových testů u 8 pacientů s CHOPN (průměrná absolutní hodnota FEV<sub>1</sub> 1,63 litru) postupně vyšetřených během usilovné chůze do schodů (označeno jako stairs), šestiminutového testu chůzí (označeno jako 6MWT), spiroergometrie (označeno jako cycle) a rampového člunkového testu chůzí (označeno jako ISWT).



## Vlastní výzkum

### 6. Výzkumný projekt

#### 6.1 Východiska projektu

Pacienti s **CHOPN** ke svému životu nezbytně potřebují fyzickou aktivitu (173, 178, 212). Fyzická zátěž je však spojena se zvýšením symptomů dušnosti a s dynamickým růstem plicní hyperinflace (88). Schopnost **tolerovat tělesnou námahu** se u pacientů s CHOPN pomalu a vytrvale snižuje. Současně klesá u CHOPN nemocných **reálná denní aktivita** (ADL) – tabulka 5 (51,167).

Kvantifikace reálně vykonávané fyzické aktivity (ADL) u nemocných s CHOPN stojí v popředí zájmu odborníků na celém světě. Současná Belgická studie týmu profesora Pitty porovnávala ADL (zjišťovanou pomocí akcelerometrů) u 50 nemocných s těžkou CHOPN (průměrného věku 64 let s FEV<sub>1</sub> 43 % náležitých hodnot) a u 25 zdravých seniorů (průměrného věku 66 let). Nemocné s **CHOPN** charakterizovala výrazně **kratší doba chůze** (CHOPN 44 minut/den versus zdraví stejného věku 81 minut/den), **kratší doba stání** (CHOPN 191 minut/den versus zdraví stejného věku 295 minut/den), **delší doba sezení** (CHOPN 374 minut/den versus zdraví 306 minut/den) a výrazně **delší doba denního ležení** (CHOPN 87 minut/den versus zdraví 29 minut/den). Doba spontánní chůze v domácím prostředí byla, v této práci, přímo úměrná výsledku šestiminutového testu chůze (6MWT). To znamená, že ADL pozitivně korelovala s tolerancí fyzické zátěže zjištěné pomocí 6MWT (178).

Nedostatečná úroveň každodenní pohybové aktivity (ADL) je pozorována u většiny nemocných s CHOPN. Nízká ADL vede k postupnému snížení tělesné zdatnosti, ke změně pohybových návyků, ke snížení svalové síly, k celkové dekonkci, k obezitě, případně k sarkopenii, ke zvýšení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění a k obstrukční spánkové apnoe. U pacientů s menší pohybovou aktivitou (ADL) se projevuje větší morbiditní a mortalitní dopad jejich nemoci (62, 74, 137, 201, 202).

CHOPN je obecně považována za komplexní zánětlivě-destrukční onemocnění s určitým systémovým přesahem (3, 4, 5, 16, 17, 56, 78, 116, 117, 118, 119, 146, 151). **Systémová extenze** zánětu (britská skupina profesora Barnese zavedla před 8 lety popisný termín **přelití**) bývá obvykle vysvětlována simultánním působením inhalačních rizik, starším věkem

postižených, inaktivitou, povšechným oxidativním stresem, chronickou a/nebo intermitentní hypoxémií a zejména expresí prozánětlivých mediátorů a jejich postupným šířením z respiračního systému dále do krevního oběhu a tudy do celého organismu (16, 17, 62, 78, 151, 213).

**Tabulka 5 Monitorování aktivity denního života (ADL) pacientů s těžkou formou CHOPN v České multicentrické výzkumné databázi (CMRD)**

Parametr	Celkem	Počet kroků za den – vstup			P-hodnota
		< 3 000	3 000–5 999	≥ 6 000	
	N = 51	N = 11	N = 24	N = 16	
Změna – 1 rok	<b>-559,0</b> (-2 929,0; 2 209,0) -505,0 (1 477,5)	282,0 (-559,0; 3 475,0) 661,6 (1 163,0)	-693,5 (-2 302,0; 744,0) -804,9 (1 140,3)	-1 180,0 (-3 610,0; 2 564,0) -857,1 (1 762,8)	<b>0,004*</b>
P-hodnota	<b>0,010*</b>	0,062	<b>0,004*</b>	0,109	
Pokles	33 (64,7 %)	3 (27,3 %)	17 (70,8 %)	13 (81,3 %)	
Stabilní + nárůst	18 (35,3 %)	8 (72,7 %)	7 (29,2 %)	3 (18,8 %)	<b>0,016*</b>
	N = 17	N = 3	N = 5	N = 9	
Změna – 2 roky	<b>-1 142,0</b> (-5 243,0; 4 239,0) -833,6 (2 430,9)	356,0 (-67,0; 3 763,0) 1 350,7 (2 099,8)	-1 499,0 (-3 367,0; -717,0) -1 565,8 (1 078,0)	-1 249,0 (-5 243,0; 4 239,0) -1 154,9 (2 809,8)	0,147
P-hodnota	0,068	0,285	<b>0,043*</b>	0,139	
Pokles	12 (70,6 %)	1 (33,3 %)	5 (100,0 %)	6 (66,7 %)	
Stabilní + nárůst	5 (29,4 %)	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	3 (33,3 %)	0,090

Zdroj: Data in file, 2015 export, CMRD - použita se souhlasem členů výzkumného týmu (51, 167)

Komentář k tabulce: Po 12 měsících sledování byl průměrný pokles denního množství kroků u nemocných s těžkou CHOPN (měřených po dobu 28 dnů) - **559 kroků**. Po 24 měsících sledování byl tento pokles dvojnásobný tedy - **1 142 kroků**. Změna počtu kroků během sledování je popsána pomocí vyplněného N, mediánu (5. a 95. percentilu), průměru (směrodatné odchylky) a rozdíl mezi kategoriemi na vstupu je testován pomocí Kruskalova-Wallisova testu. Statistická významnost\* změny počtu kroků je jak pro celý soubor, tak i pro jednotlivé kategorie testována pomocí Wilcoxonova párového testu. Dále je uvedena absolutní (relativní) četnost pacientů, u nichž došlo během sledování k poklesu (resp. k nárůstu) počtu kroků. Rozdíl mezi kategoriemi na vstupu je testován pomocí Fisherova exaktního testu.

S další myšlenkou týkající se současné existence několika chorob u nemocných s CHOPN přichází italská výzkumná skupina profesora Fabbriho. Navrhují nahradit pojem **komorbidita** širším termínem **multimorbidita** (43). Předkládané zdůvodnění tvoří soubor důkazů

o spíše paralelním vzniku, vývoji a progresi několika chronických interních chorob současně (nejčastěji CHOPN, chronického kardiálního selhávání, koronární aterosklerózou podmíněné ischemie a osteoporózy) čistě v důsledku společných sdílených rizik: kouření, alkoholismu, inaktivity, škodlivé stravy, stárnutí a dlouhodobé škodlivé inhalační expozice (43, 91). Souvislost mezi plicním a systémovým zánětem u nemocných ve stabilní fázi onemocnění však stále nebyla dostatečně pochopena (168, 169). Nezávisle na konceptu komorbidit nebo multimorbidit byla však již existence **systémového postižení** u většiny nemocných s CHOPN opakovaně prokázána (5, 122, 205, 216, 229). Komorbidit navíc nepříznivě ovlivňují mortalitu nemocných s CHOPN (205).

Důležité systémové manifestace CHOPN zahrnují redukcí svalové hmoty s postupným rozvojem sarkopenie až kachexie (17, 78, 99, 204). Systémový zánět se účastní na rozvoji dalších onemocnění, jako například ischemické choroby srdeční, osteoporózy či diabetu (61). Systémový zánět u pacientů s CHOPN bývá také považován za prokázané nezávislé riziko pro vznik plicního karcinomu. Na tomto poli je zajímavé, že více rizika vzniku plicních malignit mají nemocní s lehčím stupněm bronchiální obstrukce (42). Komorbidit obecně potencující negativní zdravotní dopady CHOPN: nemocní s větším počtem komorbidit mají více nemocničních hospitalizací, jejich léčba je dražší a riziko úmrtí výraznější (16, 17). Na druhou stranu adekvátní léčba komorbidit (například ischemické choroby srdeční a arteriální hypertenze pomocí betablokátorů) vede k redukcí mortality a ke snížení rizika vzniku exacerbací nemocných s CHOPN (192).

Péče o rostoucí počet nemocných trpících současně dvěma a více závažnými interními chorobami patří mezi jednu z hlavních výzev zdravotního systému rozvinutých zemí (183). Polymorbidita je z pochopitelných důvodů nejčastější v seniorském věku a souvisí s výše uvedenými civilizačními vlivy (16, 18).

U většiny reálných pacientů, mimo „umělý svět“ klinických studií (do kterých se obvykle zahrnuje jen pětina nemocné populace), musíme na CHOPN pohlížet jako na jednu z **komponent mnohočetného komorbidního/multimorbidního stavu** (199). Jak dobře ukázala aktuální práce německých kolegů při analýze jejich prospektivního registru nazvaného DACCORD (s více než 5 000 nemocnými), kde bezmála 80 % nemocných trpí jednou či více závažnými komorbiditami, mimo CHOPN (236). V roce 2017 bude publikována práce skupiny výzkumníků ze střední a východní Evropy, která popisuje výskyt komorbidit u podobně

rozsáhlého (bezmála 3 500 subjektů) souboru pacientů s CHOPN (POPE Study). POPE kohorta nabízí zhodnocení dopadu nejzávažnějších komorbidit, využívajíc takzvaného Charlsonova komorbidního indexu (CCI), semikvantitativně posuzujícího význam jednotlivých komorbidit, kdy v populaci relativně běžná interní onemocnění, jako jsou například arteriální hypertenze, refluxní choroba jícnu, fibrilace síní nebo zvýšená hodnota krevních tuků, nejsou v rámci tohoto indexu kalkulována (103, 104). Nicméně i tak, každý druhý pacient z průřezové observační studie POPE má  $CCI \geq 2$  body. To znamená, že trpí nějakou další významnou komorbiditou (kromě CHOPN, která je v CCI obsažena jako onemocnění přinášející 1 bod závažnosti); více přináší obrázek 11 a tabulka 6 obsahující data ze studie POPE (127, 240).

Jinak řečeno, nemocní s paralelním výstykem CHOPN a dalších chronických komorbidit jsou dosud většinou léčeni dle existujících standardů pro každou individuální nemoc. To znamená, že komorbidity u nemocných s CHOPN jsou léčeny stejně, jako je tomu u pacientů bez CHOPN. Analogicky i CHOPN je léčena nezávisle na případných závažných komorbiditách (42, 78). Dosud v podstatě neexistují studie porovnávající přínos, event. negativní vedlejší účinky, farmakologické medikace u nemocných s mnoha interními chorobami zároveň.

Stabilní fáze CHOPN bývá přibližně u třetiny nemocných přerušována atakami **akutních zhoršení neboli exacerbací** trvajících dny až týdny (26). V posledních letech bylo prokázáno, že akutní exacerpace mohou být spojeny s alterací **trombocytární a koagulační aktivity** (31, 78, 144, 146, 181). To může vyústit v souběžný či následný rozvoj akutních **koronárních příhod** a/nebo **trombo-embolického** postižení v období exacerpace nebo těsně po jejím odeznění (43).

**Dosud nevíme, zda vrcholová fyzická zátěž při usilovné chůzi může u nemocných s CHOPN představovat z cévního hlediska obdobné riziko jako exacerbační epizoda. A právě tomu se věnuje tento projekt.**

## Obrázek 11 Charlsonův komorbidní index – CCI

### One Point

- Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
- Congestive heart failure
- Peripheral disease (includes aortic aneurysm  $\geq 6$  cm)
- Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA
- Dementia
- Chronic pulmonary disease
- Connective tissue disease
- Peptic ulcer disease
- Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
- Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)

### Two Points

- Hemiplegia
- Moderate or severe renal disease
- Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes)
- Tumor without metastasis (exclude if  $> 5$  y from diagnosis)
- Leukemia (acute or chronic)
- Lymphoma

### Three Points

- Moderate or severe liver disease

### Six Points

- Metastatic solid tumor
- AIDS (not just HIV positive)

Zdroj: Charlson et al. 1994 (104)

Poznámka 1: Kalkulace Charlsonova komorbidního indexu (CCI) je volně dostupná na webu

[http://touchcalc.com/calculators/ccl\\_js](http://touchcalc.com/calculators/ccl_js) (103)

Poznámka 2: Zde neuvedená onemocnění nejsou do CCI kalkule zahrnuta.

**Tabulka 6 Demografická data kohorty pacientů z reálné klinické praxe (N=3362)**

Parametr	N (%) / průměr (SD)	
Věk v době vstupu do POPE	66.0 (8.8)	
Věk v době první diagnózy CHOPN	58.4 (9.0)	
Pohlaví [ženy]	1 010 (30.0%)	
Kouření cigaret	Bývalý kuřák %	2 147 (63.9%)
	Současný kuřák %	1 215 (36.1%)
Trvání školní docházky [v letech] (N=3251)	11.3 (2.8)	
Bydliště město	2 421 (73.1%)	
Bydliště venkov	848 (25.6%)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (N=3360)	27.2 (5.7)	
CAT	17.4 (7.8)	
mMRC škála dušnosti	2.0 (1.0)	
FEV <sub>1</sub> [l]	1.4 (0.6)	
FEV <sub>1</sub> [% predikovaných hodnot] (N=3360)	52.8 (18.5)	
FVC [l]	2.8 (0.9)	
FVC [% predikovaných hodnot] (N=3359)	80.0 (20.4)	
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.5 (0.1)	
Počet středně těžkých AE/rok	0.9 (1.3)	
Počet těžkých AE/rok	0.3 (0.7)	
Počet všech AE/rok	1.2 (1.6)	
	<b>1</b>	1 684 (50.1%)
<b>CCI</b>	<b>2</b>	<b>805 (24.0%)</b>
<b>(N=3361)</b>	<b>3</b>	<b>458 (13.6%)</b>
	<b>≥ 4</b>	<b>414 (12.3%)</b>

Zkratky: AE – akutní exacerbace CHOPN, BMI – index tělesné hmotnosti, CAT – COPD Assessment Test, CCI – Charlsonův komorbidní index, FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, FVC – usilovná vitální kapacita, mMRC – modifikovaná MRC (Medical Research Council) škála dušnosti, N – počet CHOPN pacientů, SD – směrodatná odchylka.

Statistika: Kontinuální proměnné jsou popsány jako průměr (směrodatná odchylka). Kategorické parametry jsou popsány pomocí absolutních (relativních) frekvencí.

Poznámky: Střední AE znamená AE léčenou antibiotiky a/nebo systémovými glukokortikoidy mimo nemocnici. Těžká AE znamená AE léčenou v nemocnici. Významné komorbidity zahrnuté do CCI se vyskytují u 49.9 % populace reálných nemocných.

Zdroj: Koblizek et al. Eur Respir J 2017 (127)

## 6.2 Cíl projektu

Náplní tohoto pilotní projektu je posouzení **akutního vlivu vrcholové fyzické zátěže** vykonané v průběhu chůze stupňované standardizovanou formou na **agregační funkci krevních destiček a další hematologické parametry u pacientů s těžkým stupněm CHOPN** (post-bronchodilatační  $FEV_1 \leq 60\%$ ) a jejich **porovnání se zdravými osobami** (bez CHOPN) srovnatelného věku (128). Výzkumná otázka zní: Jak se změní agregační funkce trombocytů a dalších hematologických parametrů u pacientů s těžkou CHOPN po extrémní fyzické zátěži?

**Hypotéza projektu:** očekáváme, že **agregační funkce krevních destiček** a další hematologické parametry u pacientů s těžkou CHOPN mohou být do určité míry **alterovány vrcholovou fyzickou zátěží** v důsledku polyfaktoriálního působení vrcholové námahy v terénu těžkého stupně bronchiální obstrukce, významné dynamické plicní hyperinlace, akutní hypoxémie, oxidačního stresu a rychlé progresse svalové dysfunkce (obrázky 1 a 7).

## 6.3 Metodika

Tento projekt je částí rozsáhlejší výzkumné práce – studie PHAETON. Studie PHAETON je multicentrickou intervenční studií. Celý název studie PHAETON zní: „**PH**ysical exertion and oxid**A**tive str**Ess** in chronic obstruc**T**ive pulm**ON**ary disease“. Studie PHAETON posuzuje vliv **vrcholové fyzické zátěže** na parametry oxidativního stresu ve vydechovaném vzduchu, **na funkci krevních destiček a další hematologické veličiny**, na dynamické parametry chůze a na stabilitu stoje u pacientů s těžkým stupněm chronické obstrukční plicní nemoci ve stabilním stavu bez akutní exacerbace (obrázek 12). Jako kontrolní skupina byla využita kohorta zdravých dobrovolníků seniorského věku bez přítomnosti CHOPN. Jednalo se o zdravé dárce krve z Transfuzního oddělení Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Základní schéma celého projektu PHAETON je uvedeno v tabulce 7. V důsledku nutnosti jednotného laboratorního zázemí byla do této „**destičkové + hematologické**“ části **výzkumu** zařazena pouze kohorta tvořená z hradeckých pacientů dlouhodobě prospektivně sledovaných v **České Multicentrické Výzkumné Databázi CHOPN** - Czech Multicentre Research Database of COPD - CMRD registrované na ClinicalTrials.gov pod číslem NCT01923051 (51, 167). Pacienti byli iniciálně oslovováni ošetřujícím lékařem poradny pro

CHOPN pomocí náhodného výběru. Telefonicky pak probíhala domluva o jejich případném zapojení do výzkumu. Část zařazených osob s CHOPN tvořili tzv. čisté bronchitici, bez CT známek plicního emfyzému současně s klinickými známkami chronické bronchitidy. Ve druhé části CHOPN skupiny byli naopak zařazeni pacienti s CT známkami plicního emfyzému, bez CT zjevného ztlustění bronchů, bez CT známek hlenových zátek v bronchiálním stromu, bez klinických známek chronické bronchitidy – jednalo se tedy o tzv. čisté emfyzematiky. Nemocní s ACOS nebyli do pilotního projektu vůbec zahrnuti. Seznam všech zařazovacích a vylučovacích kritérií je uveden níže.

Základní podmínkou vstupu nemocných bylo, aby se jednalo o bývalé kuřáky, bez současné expozice cigaretovému kouři, ve stabilní fázi onemocnění (tzn. minimálně 8 týdnů bez exacerbace) a bez dekompenzace jiné závažné interní komorbidit (51, 167). Absence kouření byla u každého pacienta i u každého kontrolního subjektu bezprostředně (ráno před zapojením do projektu) ověřena pomocí smokelyzerového analyzátoru měřícího oxid uhelnatý ve vydechaném vzduchu (51, 167).

**Multicentrický intervenční projekt PHAETON** byl připraven členy *Sekce chorob s bronchiální obstrukcí ČPFS ČLS JEP* během první poloviny roku 2014. Hlavními autory projektu jsou: MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D., spolu s Mgr. Kateřinou Neumannovou, Ph.D. Dalšími spoluautory projektu jsou MUDr. Jaromír Zatloukal, Ph.D., MUDr. Marek Plutinský, MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D. a Mgr. Jakub Zatloukal.

Po schválení protokolu a informovaných souhlasů studie PHAETON **Etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové** (pod číslem 201406 S15P, dne 16. 6. 2014) byla oslovena velká centra péče o nemocné s těžkou CHOPN participující na CMRD (Fakultní nemocnice Motol, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Fakultní nemocnice Brno - Bohunice, Fakultní nemocnice Olomouc). Motolské centrum nakonec z technických důvodů (pro nedostatek pacientů ochotných k intervenci fyzickou zátěží) k projektu nemohlo přistoupit. Hradecká část výzkumu probíhala v říjnu a listopadu 2014 během tří sobot na Plicní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové a zahrnovala, kromě nemocných s těžkou CHOPN, také všechny zdravé dobrovolníky (respiračně zdravé dárce krve).

Podrobnější metodika všech vyšetření prováděných v rámci tohoto projektu výrazně přesahuje obsahový rámec této práce. Krátce bude zmíněna pouze, námi využitá metodika



**analýzy funkce trombocytů** a odběru a zpracování **kondenzátu vydechaného vzduchu**. Agregace trombocytů byla vyšetřena v akreditované laboratoři 4. Interní hematologické kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové na agregometru PACK-4 (Helena Laboratories, UK). Kromě měření spontánní agregace, byla využita možnost sledovat agregační potenciál krevních destiček po stimulaci třemi různými koncentracemi adenosin 5' - difosfátu (ADP) a poté třemi různými koncentracemi epinefrinu (EPI). Druhým speciálním typem na destičky zaměřeného vyšetření bylo měření exprese adhezivních molekul na krevních destičkách pomocí průtokové cytometrie a detekčních souprav RDS (USA) v akreditované laboratoři Ústavu klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Vzorky získané odběrem kondenzátu 120 litrů vydechaného vzduchu (EBC) přístrojem Jaeger EcoScreen byly ihned po odběru zamrazeny na -80°C. Výsledné koncentrace markerů oxidačního poškození fosfolipidů buněčných membrán epitelu dýchacích cest byly následně měřeny hmotnostní spektrometrií a kapalinovou chromatografií s využitím s elektrosprejové ionizace v Ústavu organické chemie Vysoké školy chemicko-technologické v Praze.

Další části projektu PHAETON (v Brně a v Olomouci) již nejsou zahrnuty této práci, protože odběry zaměřené na krevní destičky byly prováděny pouze ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

Úloha jednotlivých členů týmu: MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D., získal pro projekt grantovou podporu, koordinoval celý projekt a byl přítomen na všech měřeních v Hradci Králové a při měření v Brně. Brněnský soubor pacientů zajistil a výzkum provedl MUDr. Marek Plutinský. Obě měření v Olomouci koordinoval MUDr. Jaromír Zatloukal, Ph.D. Rehabilitační skupina paní magistry Neumannové prováděla standardním způsobem všechny ISWT testy ve všech třech centrech. Skupina VŠCHT Praha ve stejném složení prováděla ve všech 3 centrech měření kondenzátu vydechaného vzduchu. Tento náročný projekt podrobněji ilustruje obrázek 12 a tabulka 7.

## Obrázek 12 Modulový systém studie PHAETON a jeho jednotlivé komponenty

(analýza agregace krevních destiček probíhala pouze ve Fakultní nemocnici Hradec Králové)



Zdroj pro konstrukci obrázku: <http://www.cfshealth.com/the-recovery-puzzle-for-m-ecfs-recovery/>

Poznámka: Hradecké centrum jako jediné provádělo hematologické odběry včetně testů agregace krevních destiček – tyto tvoří hlavní náplň této habilitační práce. Výsledky práce ostatních center nejsou v této habilitační práci zahrnuty.

### Zařazovací kritéria nemocných s CHOPN

- jistá diagnóza CHOPN potvrzená funkčním vyšetřením, dlouhodobé (> 2 roky) sledování
- stabilní stav (8 týdnů bez exacerbace, bez zhoršení jiného interního onemocnění)
- předchozí zařazení v České multicentrické výzkumné databázi (CMRD) těžké CHOPN
- podpis informovaného souhlasu se studií PHAETON
- schopnost chůze bez opory

### **Vylučovací kritéria**

- přítomnost závažných bronchiektázií (střední a větší velikosti dle CT hrudníku hodnoceného v rámci protokolu CMRD)
- dekompenzované kardiovaskulární onemocnění (nestabilní angina nebo myokardiální infarkt v posledních 6 měsících, manifestní kardiální selhávání, dekompenzovaná arteriální hypertenze, stav po náhlé cévní mozkové příhodě v posledních 6 měsících, malignita, dekompenzovaný diabetes v posledním měsíci)
- závažné mimoplicní onemocnění, u kterého je kontraindikováno zátěžové testování, včetně poruch mobility (revmatologické, neurologické, psychiatrické či ortopedické)
- anémie (Hb pod 100 g/L)
- dlouhodobá domácí oxygenoterapie
- vydechovaný oxid dusnatý (FeNO) > 45 ppb a další klinické známky ACOS
- terminální CHOPN (režim „křeslo-postel“)

**Finanční náklady** potřebné k provedení studie pokryl z převážné části výzkumný grant společnosti NOVARTIS CZ. Na projektu se jistou měrou spolupodílela participující pracoviště, a to Fakultní nemocnice Hradec Králové pomocí MZ ČR – RVO FNHK, 00179906 a Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého Olomouc – projekt CZ.1.07/2.3.00/30.0004. Finanční podpora byla využita zejména na nákup licence pro výzkumné využití ISWT, pro úhradu provedených laboratorních vyšetření, pro zajištění nákladů na dopravu pro mimohradecké výzkumníky (Olomouc a Praha) a pro úhradu fixní finanční kompenzace (2 000 Kč/den) každému pacientovi a každému zdravému dobrovolníkovi. Stravné pro pacienty a zdravé dobrovolníky (všichni měli k dispozici občerstvení po dokončení zátěžových testů a po druhých odběrech) zajišťovala každá z participujících klinik z vlastních zdrojů.

**Statistická analýza** projektu využila standardních metod deskriptivní statistiky: kategorické proměnné byly popsány absolutní a relativní frekvencí kategorií. Pro kontinuální proměnné byl využit medián a 5.–95. percentil. Validní N bylo uvedeno v případě chybějící hodnoty v kontinuálních proměnných. Parametrické metody byly využity podle potřeby, průměr byl doplněn standardní odchylkou nebo 95% konfidenčním intervalem (v případě kontinuálních proměnných po průkazu jejich normality pomocí Kolmogorova-Smirnovova testu), geometrický průměr a jeho 95% konfidenční interval byl použit pro log-normálně distribuovaná data. Statistická významnost rozdílů v kontinuálních proměnných mezi skupinami pacientů byla analyzována pomocí Mann-Whitneyho U testu a Kruskal Wallisova testu. V některých případech byl využit T-test pro dvě skupiny nebo ANOVA následovaný Tukey post hoc testem pro tři a více skupin. Párový t-test a/nebo Wilcoxonův párový test byl použit pro analýzu statistické významnosti rozdílů v kontinuálních proměnných v čase. McNemarův test byl využíván ze stejných důvodů pro kategorické proměnné. Pro všechny analýzy byla použita  $\alpha = 0,05$  jako hranice pro statistickou významnost. Analýza byla provedena pomocí SPSS 22.0.0 (IBM Corporation, 2013) (51, 167).

**Tabulka 7 PHAETON STUDY – schéma varianty projektu prováděné ve Fakultní nemocnici Hradec Králové**

Čas	Délka	Procedura	Místo
30 minut	30 minut	příchod pacienta, posazení v čekárně - klid vsedě 15 minut, příprava dokumentace – přidělení čísla pro studii, odevzdání <b>aktigrafů</b> (které nejméně týden předem dostali všichni pacienti), administrativní procedury	A
65 minut	1. 10 minut 2. 3 minuty 3. 7 minut 4. 5 minut 5. 30 minut 6. 10 minut	1. SpO <sub>2</sub> , TK, TF, DF <b>2. analýza vydechaného CO</b> <b>3. analýza vydechaného NO</b> 4. EKG <b>5. spirometrie po salbutamolu + bodypletysmografie + plicní difuze</b> 6. rezerva	A
5 minut	5 minut	přesun výtahem mezi 1. a 5. patrem se sanitářem	výtah
25 minut	10 minut 10 minut 15 minut	zklidnění pacienta (zpět k bazální klidové DF) <b>odběr klidových parametrů agregace destiček+hematologického skříninku (flexila v oblasti HK)*</b> <b>odběr klidového kondenzátu vydechaného vzduchu**</b>	B
10	10 minut	test stability stoje	seminární místnost
20	6 minut 2 minuty a max. 12 min	handgrip vysvětlení a <b>1. ISWT</b> a současně test chůze na plošině	seminární místnost chodba
10	10 minut	kontrolní test stability stoje	seminární místnost
10	10 minut	relaxace	židle, event. kyslík
12	12 minut (maximálně)	<b>2. ISWT</b> a současně test chůze na plošině	Chodba
40	10 minut 10 minut 15 minut 5 minut	SpO <sub>2</sub> , TK, TF, DF <b>odběr pozátěžových parametrů agregace destiček + hematologického skříninku (flexila, HK)*</b> <b>odběr pozátěžového kondenzátu vydechaného vzduchu**</b> rezerva	B
<b>CELKEM 227 minut / pacienta (maximální počet pacientů 8 / den)</b>			

**Tučně: vyšetření vztahující se k nyní (v habilitační práci) prezentovaným datům**

\*Destičkové a hematologické vzorky byly okamžitě (během 5-10 minut) doručeny do příslušné laboratoře ke zpracování. \*\*Vzorky získané při sběru kondenzátu vydechaného vzduchu byly zpracovány okamžitě na místě odběru.

Zkratky: CMRD – Czech Multicentre Research Database of COPD, CO – oxid uhelnatý, DF – dechová frekvence, HK – horní končetina, ISWT – incremental shuttle walk test, NO – oxid dusnatý, SpO<sub>2</sub> – transkutánní vyšetření saturace hemoglobinu kyslíku oxymetrem na prstu, TF – tepová frekvence, TK – systémový krevní tlak

Komentář k tabulce: Lokace A - 1. ambulantní patro Plicní kliniky FN HK – zde provedeno vstupní měření vitálních parametrů včetně klidové dechové frekvence, EKG, měření vydechaného CO a vydechaného NO a funkční vyšetření plic. Po přesunu výtahem probíhala další část vyšetření v lokaci B - 5. administrativní patro Plicní kliniky FN HK – zde byly provedeny vstupní a pozátěžové laboratorní odběry krve a kondenzátu vydechaného vzduchu, analýza stability stoje, test chůze, zátěžový test pomocí ISWT a dynamometrie.

**Obrázky 13-30 Metodika výzkumného projektu PHAETON očima našich dvou fotografů K. Neumannové a B. Koblížkové**

**Obrázek 13**



Pacientka s těžkou CHOPN byla po podpisu **informovaného souhlasu** uložena polosedě na lůžko naší poradny s cílem zjistit hodnoty klidových vitálních parametrů (systémového krevního tlaku, saturace hemoglobinu kyslíkem, tepové a dechové frekvence). **Parametr klidové dechové frekvence** byl poté použit jako jednoduchý ukazatel klidové fáze po zátěžovém testu před odběrem krve i před odběrem vzorku vydechaného vzduchu (oba odběry byly provedeny sice po zátěži, nicméně až po dosažení vstupní - klidové dechové frekvence; k tomu došlo obvykle během 180-240 sekund po ukončení zátěže druhým ISWT testem).

**Obrázek 14**



Následovalo provedení **funkčního vyšetření plic po podání salbutamolu** (podání přes spacer).

Obrázek 15



Přístroj microCO<sup>®</sup> sloužil k **verifikaci exkuřáckého stavu u všech participujících osob** (pacientů s CHOPN i kontrolní skupiny zdravých dárců).

Obrázek 16



Pacientka při vyšetření koncentrace **vydechovaného oxidu dusnatého (FeNO)**.

Obrázek 17



Pacientka během vyšetření **hyperinflace** metodou **celotělové bodypletysmografie** (ZAN®).



Obrázek 18



Po přesunu do lokace B následovala **edukace pacienta** o povaze dalších aktivit.

Obrázek 19



Poté následoval **odběr prvního** (klidového) vzorku žilní krve.

Obrázek 20



Po několikaminutové **relaxaci s dosažením klidové dechové frekvence** byl pacient nachystán pro první (klidový) sběr kondenzátu vydechaného vzduchu.

Obrázek 21



Zde již probíhá první (klidový) sběr **kondenzátu vydechaného** vzduchu.



Obrázek 22



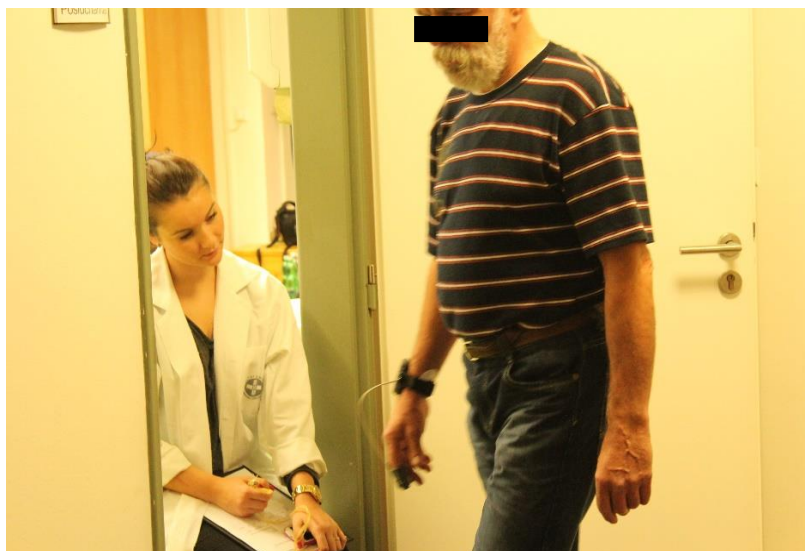
Měření svalové síly – dynamometrie (před prvním ISWT).

Obrázek 23



Vyšetření **posturální stability** (před prvním ISWT).

Obrázek 24



Během obou ISWT testů je sledována **saturnace hemoglobinu** kyslíkem.

Obrázek 25



Při každém ISWT byla současně analyzována i **podoba kontaktu plošky nohy** se speciální podložkou (Footscan®) patrnou na koberci vzadu vlevo.



Obrázek 26



Analýza stability stoje po ISWT.

Obrázek 27



Kontrolní odběr krve po zátěži (po druhém ISWT testu).

Obrázek 28



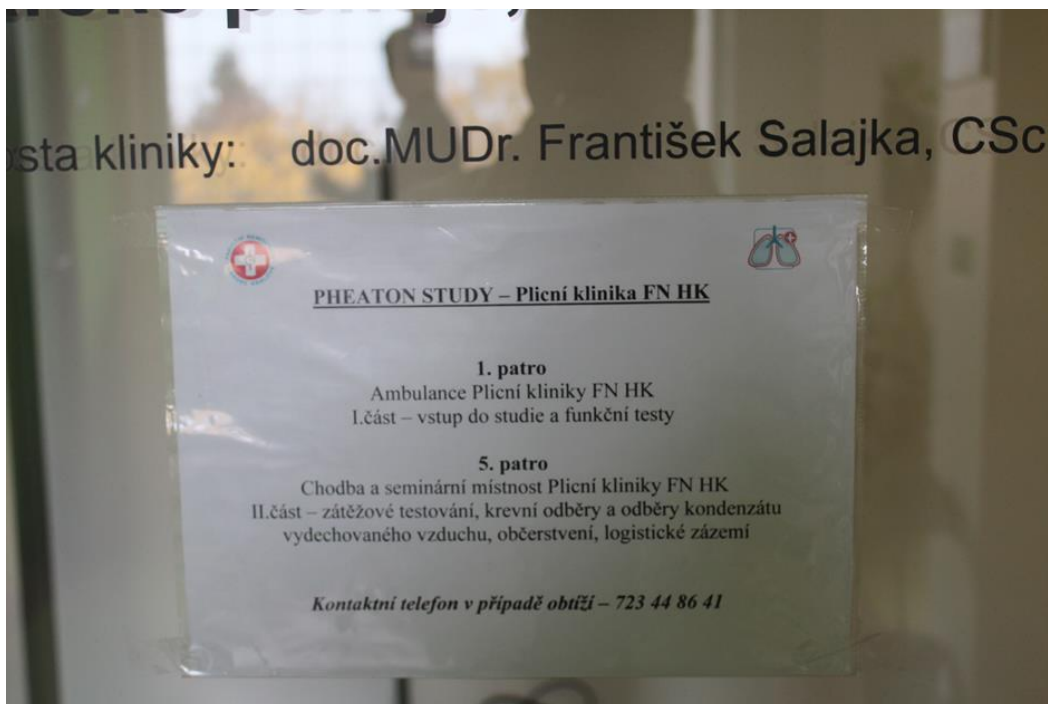
Kontrolní sběr kondenzátu vydechaného vzduchu po zátěži (po druhém ISWT testu).

Obrázek 29



**Projekt PHAETON byl týmovou prací** (celkem se na něm podílelo více než 20 kolegů a kolegyně včetně studentů UK). Zde je V. Sedlák (zcela vlevo), téměř kompletní tým výzkumníků z VŠCHT Praha, který byl zodpovědný za odběr, zpracování a následnou analýzu látek obsažených v kondenzátu vydechovaného vzduchu, a autor habilitační práce V. Koblížek (dole).

Obrázek 30



Přes logistickou náročnost proběhl celý projekt v podstatě bez komplikací až na jeden ztracený akcelerometr.



## 6.4. Výsledky

### Základní kohorta nemocných

Pacienti s CHOPN byli do projektu PHAETON vybráni pomocí náhodného výběru z **České multicentrické výzkumné databáze (CMRD)** nemocných s těžkou CHOPN (51, 167). Stručný přehled o kompletním souboru CMRD přináší tabulka 8. Celkový počet nemocných CMRD dosáhl 784 pacientů ve 14 českých centrech; 173 dlouhodobě sledovaných pacientů v Hradci Králové tvoří 22 % celého CMRD souboru. Do studie PHAETON bylo ve druhé polovině roku 2014 náhodně vybráno 11 z nich. Výběr nemocných byl proveden tak, aby byly zastoupeny obě nejčastější fenotypické skupiny, tedy pacienti s **chronickou bronchitidou (CB)** a nemocní s **plicním emfyzémem (EMF)**. Z tabulky 8 je patrné, že většinu (73 %) nemocných CMRD kohorty tvoří muži. Průměrný věk nemocných ve CMRD dosahuje 67 let. Plicní funkce prokazují velmi těžký stupeň obstrukce ( $FEV_1$  45 % NH) a výraznou úroveň respiračních symptomů (CAT 16, mMRC škála dušnosti 2).

### Pacienti a zdraví dobrovolníci zařazení do pilotního projektu studie PHAETON

Tabulka 9 přináší informace o nemocných s CHOPN a o respiračně zdravých dobrovolnících (seniorských dárcích krve bez plicního postižení) zařazených v hradecké fakultní nemocnici do pilotního projektu v rámci studie PHAETON. Věkově zcela srovnatelné skupiny tak tvoří: 11 nemocných s CHOPN a 17 respiračně zdravých dobrovolníků (označených jako HA – healthy adults). Tyto dvě skupiny jsou finálním substrátem pro další analýzy obsažené v této práci. Genderové rozložení (64 % mužů) a věková struktura (62,5 roku) obou skupin jsou identické. Navíc jsou obě skupiny participující na projektu PHAETON genderově a věkově blízké struktuře zdrojové CMRD databáze (tabulky 8, 9). Plicní funkce obou skupin (tabulka 10) poměrně sugestivně potvrzují závažnost postižení plic a dolních cest dýchacích a intenzitu respiračních symptomů pacientů s CHOPN a na druhé straně absenci jakékoliv respirační patologie u kontrolní skupiny (HA). Obě skupiny byly srovnatelné pouze v hodnotách vydechovaného oxidu uhelnatého a oxidu dusnatého (tabulka 10).

## Reakce na zátěž

Ilustrativní obrázek 31 přináší autentický záznam (získaný od 68letého muže s velmi těžkým stupněm bronchiální obstrukce) transkutánně změřené saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) během ISWT testu provedeného v rámci studie PHAETON. Následující tabulky 11 a 12 obsahují souhrnné informace o základních výsledcích ISWT testů hradecké kohorty 11 nemocných s CHOPN a 17 zdravých dobrovolníků (označených jako HA). Tabulka číslo 11 nejprve popisuje výrazné rozdíly v **toleranci zátěže** u nemocných s CHOPN v porovnání s HA subjekty stejného věku. Následná tabulka číslo 12 cíleně sleduje rozdíl v míře **poklesu saturace** hemoglobinu kyslíkem při zátěži, ze kterého je zřejmé, že většina nemocných s CHOPN trpí latentní respirační nedostatečností (s pozátěžovou hypoxémií).

## Aktivita denního života a tolerance fyzické zátěže

Naše skupina pacientů s CHOPN byla statisticky i klinicky významně limitována v **pohybových denních aktivitách** a současně měla sníženu **toleranci fyzické zátěže**. Data získaná z ISWT testování kvantifikovala rozdíl mezi oběma skupinami v míře tolerance zátěže. Nemocní s CHOPN byli schopni vykonat přibližně 57 % zátěže během zátěžového testování v porovnání se zdravými kontrolami. Jejich spontánní denní fyzická aktivita (ADL) byla rovněž redukována, i když méně výrazně. Krokoměrová analýza dat z akcelerometrů prokázala, že nemocní v domácích podmínkách dosáhli na 67 % aktivit zdravých kontrol (tabulka 13). Zdraví senioři bez CHOPN měli zcela nepatrný pokles parametru SpO<sub>2</sub> po vrcholové fyzické zátěži po provedení ISWT testů. Naopak pacienti s CHOPN po zátěži výrazně desaturovali (v průměru na 86 %).

**Tabulka 8 Základní demografické údaje o CHOPN populaci nemocných prospektivně sledovaných v rámci CMRD, ze kterých byli náhodně vybráni účastníci studie PHAETON**

Demografie		
Pohlaví – muž		572 (73,0 %)
Věk při vstupním vyšetření		N = 784; 66,6 (9,2); 66,9 (50,9; 81,1)
BMI		N = 784; 27,4 (6,2); 26,9 (18,4; 38,0)
Kouření	Exkuřák	537 (68,5 %)
	Nekuřák	86 (11,0 %)
	Kuřák	161 (20,5 %)
Symptomy		
Dušnost dle mMRC	0	38 (4,8 %)
	1	146 (18,6 %)
	2	309 (39,4 %)
	3	165 (21,0 %)
	4	126 (16,1 %)
CAT (0-40)		N = 774; 16,0 (7,8); 16,0 (4,0; 29,0)
Únava		365 (47,6 %)
Kašel		563 (71,8 %)
Expektorace		455 (58,0 %)
Plicní funkce		
FEV <sub>1</sub> [% NH]		N = 784; 45,0 (11,6); 46,1 (25,2; 60,0)
FVC [% NH]		N = 784; 68,7 (17,6); 67,9 (40,0; 100,1)
VC <sub>max</sub> [% NH]		N = 784; 72,2 (17,5); 71,0 (45,0; 100,0)
FEV <sub>1</sub> /FVC [%]		N = 784; 0,5 (0,1); 0,5 (0,3; 0,7)
FEV <sub>1</sub> /VC <sub>max</sub> [%]		N = 784; 0,5 (0,1); 0,5 (0,3; 0,7)
RV [% NH]		N = 632; 186,7 (60,4); 183,8 (99,0; 291,0)
TLC [% NH]		N = 629; 110,8 (26,4); 111,0 (68,0; 155,0)
RV/TLC [%]		N = 589; 66,5 (20,5); 64,0 (44,0; 104,0)
IC/TLC [%]		N = 457; 42,1 (24,1); 33,0 (17,0; 83,3)
TL <sub>CO</sub> [% NH]		N = 509; 52,4 (21,9); 51,0 (22,0; 96,0)
K <sub>CO</sub> [% NH]		N = 474; 68,7 (26,4); 67,0 (31,0; 115,0)
FeNO [ppb]		N = 285; 18,5 (18,9); 13,0 (3,0; 52,0)
6MWD [m]		N = 598; 331,3 (131,7); 351,5 (110,0; 530,0)
Fenotypy dle ČPFŠ		
	Bronchitický	455 (58,0 %)
	Emfyzematický	278 (76,0 %)
	BCOS	112 (31,3 %)
	ACOS	23 (3,8 %)
	Exacerbační	245 (31,3 %)
	Kachexie	111 (14,2 %)

Zdroj: Data in file CMRD, export 2016 (se souhlasem členů výzkumného týmu a IBA MUNI BRNO).

Zkratky: BCOS – překryv bronchiektázií a chronické obstrukční plicní nemoci, BMI – body mass index - index tělesné hmotnosti, CAT – COPD Assessment Test, ČPFŠ – Česká pneumologická a ftizeologická společnost, FeNO – vydechovaný oxid dusnatý, FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za první sekundu,

FVC – usilovná vitální kapacita, HA (healthy adults) – zdraví dobrovolníci, CHOPN – pacienti s CHOPN, IC – inspirační kapacita,  $K_{CO}$  – transfer koeficient, m – metr, mMRC – modifikovaná Medical Research Council škála dušnosti, NH – náležitá hodnota, ppb – parts per billion – částic na miliardu, RV – reziduální objem, SD – směrodatná odchylka, TLC – totální plicní kapacita,  $TL_{CO}$  – transfer faktor, VC – vitální kapacita

### **Krevní obraz a koagulační parametry před vrcholovou zátěží a po ní**

Signifikantní rozdíl mezi nemocnými s CHOPN a respiračně zdravými seniory byl patrný v klidové hodnotě celkového **počtu leukocytů**; vyšší hodnota byla zaznamenána jen u osob s CHOPN, což přehledně ukazuje tabulka 14. Nadto u obou vyšetřovaných skupin (nemocných s CHOPN a rovněž u zdravých dobrovolníků stejného věku) byla vrcholová fyzická aktivita spojena se statisticky významným vzestupem hladiny leukocytů v periferní krvi (tabulka 14). Nebyl zachycen žádný rozdíl mezi oběma vyšetřovanými skupinami v počtu erytrocytů ani v hodnotě koncentrace hemoglobinu. Vliv vrcholové fyzické zátěže na počet červených krvinek nebyl rovněž nalezen (tabulka 14).

Nemocní s CHOPN měli před vrcholovou fyzickou zátěží a těsně po ní patrnou zvýšenou hodnotu **fibrinogenu**. Tato hodnota se po zátěži (na rozdíl od leukocytů) nezměnila (tabulka 14). Všechny ostatní vyšetřené parametry krevního obrazu a základní testy krevní koagulace se nelišily mezi oběma skupinami, ani se významně neměnily s vrcholovou zátěží (tabulka 14).

### **Destičkové parametry**

Tabulka číslo 15 popisuje statisticky významný rozdíl mezi pacienty s těžkou CHOPN a zdravými dobrovolníky v cytometrickém parametru medián **CD62P** po vrcholové **fyzické zátěži**. Provedení dvou ISWT testů vede k jeho **signifikantnímu poklesu** u nemocných s CHOPN, zatímco u zdravých kontrol stejného věku se tento parametr po zátěži nemění. Všechny ostatní parametry zjištěné pomocí průtokové cytometrie zůstávají po vrcholové fyzické zátěži nezměněny (tabulka 15).

Nemocní s CHOPN vykazovali před fyzickou zátěží a po ní identickou **velikost destičkových agregátů (AS)**, rovněž zdraví dobrovolníci měli v obou odběrech stejnou hodnotu tohoto parametru. Nicméně velikost agregátů obou skupin se navzájem signifikantně lišila. U nemocných byla velikost agregátů trvale (před i po zátěži) o 20 % menší v porovnání se seniory bez CHOPN (tabulka 15).

Parametry **spontánní agregace** krevních destiček se u obou skupin ani v rámci každé skupiny před zátěží a po ní nelišily. Nicméně výsledky testů destičkové **agregace facilitované** adenosin 5'-difosfátem (ADP) a epinefrinem (EPI) vykazovaly u osob s CHOPN jasnou tendenci ke změně po vrcholové fyzické zátěži. Všechny tři varianty ADP stimulovaných testů u nemocných s CHOPN byly spojeny se vzestupným trendem hodnoty parametru sklonu agregační křivky po fyzické zátěži (prostřední koncentrace ADP statisticky významně). Naopak epinefrinem facilitovaný test byl ve své nejslabší variantě po zátěži signifikantně redukován (tabulka 15 a tabulka 16).

### **Biomarkery ve vydechovaném vzduchu**

**Biomarkery oxidačního stresu** (8-isoprostan a malondialdehyd), **prozánětlivé markery** (leukotrieny B4,C4,D4,E4) a **protizánětlivé markery** (lipoxiny A4,B4) ve vydechovaném vzduchu před fyzickou zátěží a po ní se v mnoha ohledech lišily u nemocných s CHOPN a u kontrolního souboru zdravých dobrovolníků (podrobnosti nabízí tabulka 17). Oba parametry oxidačního stresu (8-isoprostan a malondialdehyd) a dva parametry prozánětlivé aktivity (leukotrien B4 a leukotrien C4) byly výrazně zvýšeny u nemocných s CHOPN v porovnání s kontrolní skupinou. Tři z těchto čtyř parametrů se po zátěži nezměnily. Nicméně prozánětlivý leukotrien C4 po zátěži vzrostl (u nemocných s CHOPN nesignifikantně, u zdravých kontrol statisticky významně). Rovněž dva další prozánětlivé působky (leukotrien D4 a leukotrien E4) dosahovaly vyšších hodnot u CHOPN pacientů, a navíc se oba statisticky významně změnily po vrcholové fyzické zátěži. První z nich (leukotrien D4) klesal u obou vyšetřených skupin, naopak druhý (leukotrien E4) v obou kohortách rostl. Dva sledované protizánětlivé markery (lipoxin A4 a lipoxin B4) byly zvýšeny u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků a bezprostředně po vrcholové zátěži dále klesaly. Podrobný přehled o biomarkerech v kondenzátu vydechovaného vzduchu nabízí tabulka 17.

**Tabulka 9 Deskriptivní statistika 11 nemocných (CHOPN) a kontrolního souboru 17 zdravých dobrovolníků (HA)**

		CHOPN (N=11)	HA (N=17)	P
Pohlaví	Muži	7 (63.6%)	11 (64.7%)	1.000
	Ženy	4 (36.4%)	6 (35.3%)	
Věk	průměr (SD)	62.5 (12.7)	62.5 (1.9)	0.076
	medián (min a max)	66 (28-72)	63 (60-65)	
Fenotyp	CB	5 (45.5%)	-	-
	EMF	6 (54.5%)	-	-
Obstrukce GOLD 2016	2	3 (27.3%)	-	-
	3	6 (54.5%)	-	-
	4	2 (18.2%)	-	-
Kategorie GOLD 2016	B	3 (27.3%)	-	-
	C	2 (18.2%)	-	-
	D	6 (54.5%)	-	-

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratky: CB – pacienti s dominancí chronické bronchitidy, EMF – emfyzematici, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc, HA healthy adults – zdraví dobrovolníci, CHOPN – pacienti s CHOPN, SD – směrodatná odchylka

Statistický komentář: Věk uveden v letech. Kategorická data jsou popsána pomocí absolutních hodnot a relativní frekvence. Věk je popsán pomocí průměru, směrodatné odchylky (SD), mediánu a minimální a maximální hodnoty. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami pacientů je testována pomocí Fisherova exaktního testu pro kategorická data a pomocí Man Whitneyho U testu pro kontinuální parametry.

**Tabulka 10 Plicní funkce nemocných (CHOPN) a kontrolního souboru (HA)**

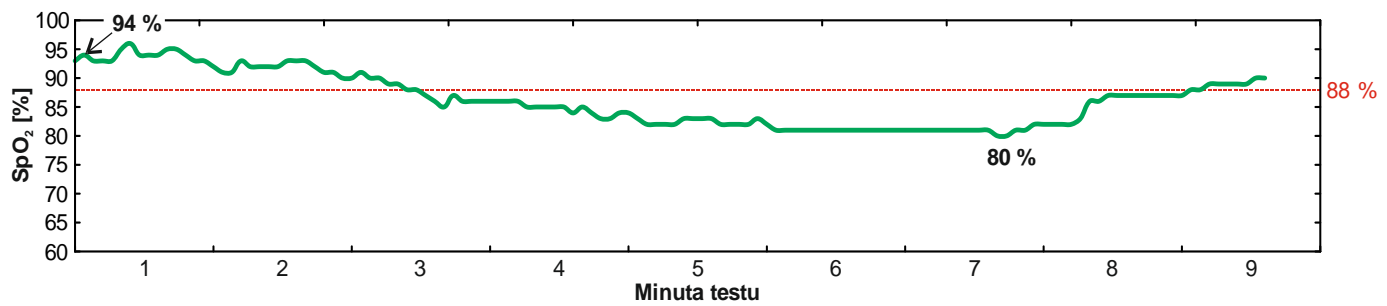
	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	P
FEV <sub>1</sub> [L]	1.3 (0.8; 1.9)	3.0 (1.9; 4.2)	<0.001*
FEV <sub>1</sub> [%]	46.0 (28.0; 69.0)	105.0 (69.0; 121.0)	<0.001*
FVC [L]	2.4 (1.7; 3.8)	3.5 (2.2; 5.3)	0.001*
FVC [%]	66.0 (52.0; 95.0)	101.0 (75.0; 126.0)	<0.001*
VC [L]	2.6 (1.9; 4.2)	3.8 (2.3; 5.9)	0.002*
VC [%]	71.0 (55.0; 96.0)	106.0 (75.0; 134.0)	<0.001*
FEV <sub>1</sub> /FVC [%]	50.0 (39.0; 76.0)	82.0 (72.0; 88.0)	<0.001*
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	45.0 (30.0; 68.0)	75.0 (67.0; 83.0)	<0.001*
RV [L]	5.4 (2.6; 8.0)	2.5 (1.7; 4.1)	<0.001*
RV [%]	239.0 (106.0; 327.0)	109.0 (79.0; 160.0)	<0.001*
TLC [L]	7.5 (4.5; 10.8)	6.2 (4.0; 10.0)	0.105
TLC [%]	132.0 (79.0; 161.0)	99.0 (82.0; 132.0)	0.008*
RV/TLC [%]	65.0 (50.0; 76.0)	41.0 (29.0; 50.0)	<0.001*
IC/TLC [%]	28.0 (16.0; 36.0)	50.0 (39.0; 63.0)	<0.001*
TL <sub>CO</sub> [%]	62.0 (24.0; 76.0)	89.0 (64.0; 104.0)	<0.001*
K <sub>CO</sub> [%]	84.0 (38.0; 122.0)	106.0 (82.0; 122.0)	0.025*
FeNO [ppb]	13.0 (2.0; 24.0)	10.0 (3.0; 35.0)	0.247
CO [ppm]	2.0 (1.0; 15.0)	3.0 (0.0; 10.0)	0.546
CAT (0-40)	13.0 (7.0; 33.0)	4.0 (0.0; 15.0)	<0.001*
mMRC (0-4)	2.0 (0.0; 4.0)	0.0 (0.0; 1.0)	<0.001*

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratky: CAT – COPD Assessment Test, CO – vydechovaný oxid uhelnatý, FeNO – vydechovaný oxid dusnatý, FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za první sekundu výdechu, FVC – usilovná vitální kapacita, IC – inspirační kapacita, K<sub>CO</sub> – transfer koeficient, L – litr, mMRC – modifikovaná Medical Research Council škála dušnosti, ppb – parts per bilion – částic na miliardu, ppm – parts per milion – částic na milion, RV – reziduální objem, TLC – totální plicní kapacita, TL<sub>CO</sub> – transfer faktor, VC – Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, HA healthy adults – zdraví dobrovolníci, CHOPN – pacienti s CHOPN, SD – směrodatná odchylka

Statistický komentář: Parametry jsou popsány pomocí mediánu a 5-95 % percentilu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami je testována pomocí Man Whitney U testu.

**Obrázek 31 Záznam SpO<sub>2</sub> u nemocného s CHOPN během ISWT testu**



Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratka: SpO<sub>2</sub> – transkutánní vyšetření saturace hemoglobinu kyslíku oxymetrem na prstu

Komentář k obrázku: Test byl ukončen v 8. minutě pro dechové obtíže pacienta. SpO<sub>2</sub> dosahovala při zahájení testu maximální hodnoty 94 %. Naopak nejnižší dosažená (nadir) hodnota SpO<sub>2</sub> byla pouze 80 %. K poklesu SpO<sub>2</sub> pod hodnotu 88 % došlo v průběhu třetí minuty testu. Celková vzdálenost dosažená při ISWT byla 420 metrů.



**Tabulka 11 Vzdálenost dosažená během prvního a druhého ISWT u pacientů (CHOPN) a u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků (HA)**

	CHOPN [m]	CHOPN [%]	HA [m]	HA [%]	p CHOPN vs HA [m]	p CHOPN vs HA [%]
<b>ISWT 1</b>	383.4 ± 162.4	53.1 ± 18.1	664.7 ± 126.1	94.2 ± 14.6	<b>p &lt; 0.0001</b>	<b>p &lt; 0.0001</b>
<b>ISWT 2</b>	417.6 ± 172.3	57.9 ± 19.5	721.2 ± 134.9	102.2 ± 16.1	<b>p &lt; 0.0001</b>	<b>p &lt; 0.0001</b>

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratky: HA – zdraví dobrovolníci, CHOPN – pacienti s chronickou obstrukční nemocí, ISWT – incremental shuttle walk test neboli rampový člunkový test chůzí, m – metry, SD – směrodatná odchylka, SpO<sub>2</sub> – transkutánní vyšetření saturace hemoglobinu kyslíku oxymetrem na prstu

Statistický komentář: Vzdálenost dosažená během ISWT popsána pomocí průměru a směrodatné odchylky (SD) a poté jako procento predikovaných hodnot pro zdravé osoby.

Poznámka: ISWT 1 – první rampový test, ISWT 2 – druhý rampový test

**Tabulka 12 SpO<sub>2</sub> během ISWT u pacientů (CHOPN) a kontrolní skupiny (HA)**

SpO <sub>2</sub>	CHOPN ISWT 1	CHOPN ISWT 2	HA ISWT 1	HA ISWT 2	p CHOPN vs HA ISWT 1	p CHOPN vs HA ISWT 2
<b>Klidová před ISWT</b>	93.9 ± 1.9	94.1 ± 1.9	96.0 ± 0.9	96.0 ± 1.2	<b>p &lt; 0.0001</b>	<b>p &lt; 0.0001</b>
<b>Bezprostředně po ISWT</b>	87.5 ± 5.3	86.6 ± 5.7	94.7 ± 2.3	94.3 ± 2.2	<b>p &lt; 0.0001</b>	<b>p &lt; 0.0001</b>

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratky: HA – zdraví dobrovolníci, CHOPN – pacienti s chronickou obstrukční nemocí, ISWT – incremental shuttle walk test neboli rampový člunkový test chůzí, m – metry, SD – směrodatná odchylka, SpO<sub>2</sub> – transkutánní vyšetření saturace hemoglobinu kyslíku oxymetrem na prstu

Statistický komentář: SpO<sub>2</sub> dosažená před provedením ISWT a bezprostředně po něm je popsána pomocí průměru a směrodatné odchylky (SD).

Poznámka: ISWT 1 – první rampový test, ISWT 2 – druhý rampový test

**Tabulka 13 Tolerance fyzické zátěže, saturace hemoglobinu kyslíkem po fyzické zátěži, aktivita denního života nemocných (CHOPN) a kontrolní skupiny (HA)**

Parametr	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	p
kroky/den	5 554.0 (1 628.0; 8 490.0)	8 342.5 (4 926.0; 16 327.0)	<b>0.002*</b>
ISWT	430.0 (210.0; 770.0)	750.0 (480.0; 970.0)	<b>0.001*</b>
SpO <sub>2</sub> klidová	94.0 (91.0; 95.0)	96.0 (94.0; 98.0)	<b>&lt;0.001*</b>
SpO <sub>2</sub> pozátěžová	86.0 (78.0; 91.0)	95.0 (91.0; 98.0)	<b>&lt;0.001*</b>

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Poznámka: Vždy využity výsledky lepšího ze dvou provedených ISWT testů.

Statistický komentář: Parametry jsou popsány pomocí mediánu a 5-95% percentilu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami je testována pomocí Man Whitney U testu a mezi skupinami před fyzickou zátěží a po ní je testována pomocí Wilcoxonova párového testu.

**Tabulka 14 Parametry krevního obrazu a základního koagulačního screeningu před fyzickou zátěží a po ní u nemocných (CHOPN) a u kontrolního souboru zdravých dobrovolníků (HA)**

	Před fyzickou zátěží			Po fyzické zátěží			Párový test p	
	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	p	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	p	CHOPN	HA
Leu [ $10^9/l$ ]	7.4 (6.1; 10.6)	6.2 (4.0; 9.2)	<b>0.036*</b>	8.4 (6.8; 11.5)	6.9 (4.1; 10.3)	<b>0.051</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.016*</b>
Ery [ $10^{12}/l$ ]	4.8 (4.2; 5.5)	4.8 (3.6; 5.4)	0.851	4.9 (4.2; 5.6)	4.8 (3.6; 5.4)	0.525	0.192	0.107
Hb [g/l]	141.0 (132.0; 166.0)	142.0 (126.0; 165.0)	0.239	143.0 (137.0; 168.0)	140.0 (124.0; 163.0)	0.132	0.151	0.093
Trombo [ $10^9/l$ ]	233.0 (165.0; 364.0)	215.0 (148.0; 331.0)	0.655	258.0 (171.0; 379.0)	219.0 (154.0; 344.0)	0.424	0.444	0.147
MPV [fl]	10.8 (8.9; 11.4)	10.8 (9.4; 11.9)	0.906	10.8 (9.0; 11.6)	10.5 (9.2; 11.8)	1.000	0.893	0.098
T Ht [%]	0.3 (0.2; 0.3)	0.2 (0.2; 0.4)	0.509	0.3 (0.2; 0.3)	0.2 (0.2; 0.4)	0.464	0.629	0.371
T šíře [fl]	12.8 (9.6; 14.9)	12.4 (10.2; 15.4)	0.869	12.5 (9.5; 14.9)	13.1 (8.9; 15.8)	0.572	0.422	0.758
T nezr [%]	3.2 (0.7; 5.8)	3.3 (1.5; 6.6)	0.335	3.1 (0.8; 6.1)	3.3 (1.2; 6.8)	0.290	0.513	0.794
DD [mg/l]	0.5 (0.1; 1.6)	0.3 (0.2; 3.1)	0.120	0.5 (0.1; 1.5)	0.3 (0.2; 3.1)	0.239	0.878	0.114
AT [%]	95.0 (73.0; 113.0)	102.0 (72.0; 109.0)	0.689	101.0 (84.0; 111.0)	101.0 (67.0; 111.0)	1.000	0.074	0.198
FBG [g/l]	3.9 (2.8; 5.9)	3.3 (2.5; 4.0)	<b>0.015*</b>	3.9 (2.8; 5.0)	3.3 (2.6; 3.9)	<b>0.007*</b>	0.756	0.501
INR	1.0 (0.9; 1.0)	0.9 (0.9; 1.0)	0.794	0.9 (0.9; 1.0)	1.0 (0.9; 1.0)	0.602	0.715	0.091
APTT	1.1 (0.9; 1.4)	1.1 (0.9; 1.3)	0.869	1.0 (0.8; 1.4)	1.1 (0.9; 1.3)	0.494	0.236	0.637
MP [nM]	6.6 (3.0; 18.2)	9.0 (0.3; 21.3)	0.869	7.1 (2.1; 57.2)	9.5 (4.8; 21.3)	0.165	0.477	0.381

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratky: APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test, AT – antitrombin, DD – D-dimery, Ery – erytrocyty, fl – femtolitr, FBG – fibrinogen, g/l – gram na litr, Hb – hemoglobin, INR – protrombinový čas ve formě mezinárodního normalizovaného protrombinového poměru, Leu – leukocyty, mg/l – miligram na litr, MP – mikropartikule, MPV – střední objem trombocytů, nM – nanoMol, PCV – střední objem trombocytů, T-Ht – trombocytární hematokrit, T nezr – nezralé trombocyty, trombo – trombocyty, T šíře – trombocytární šíře.

Statistický komentář: Parametry jsou popsány pomocí mediánu a 5-95 % percentilu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami je testována pomocí Man Whitney U testu a před fyzickou zátěží a ní je testována pomocí Wilcoxonova párového testu.

**Tabulka 15 Trombocytární parametry nemocných (CHOPN) a kontrolní skupiny (HA)**

	Před fyzickou zátěží			Po fyzické zátěži			Párový test p	
	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	p	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	p	CHOPN	HA
CD40L [%]	0.7 (0.2; 1.2)	0.6 (0.2; 2.6)	0.463	0.7 (0.2; 1.4)	0.7 (0.2; 2.3)	0.813	0.438	0.850
CD62P [%]	4.1 (2.3; 11.1)	4.4 (1.1; 11.8)	0.675	3.2 (1.9; 7.2)	4.0 (0.0; 11.4)	0.289	0.203	0.717
CD63P [%]	3.7 (0.0; 8.3)	4.3 (1.5; 11.6)	0.921	3.6 (1.8; 10.5)	2.9 (0.8; 11.7)	0.778	0.624	0.679
CD40L [median]	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.5; 0.8)	0.350	0.5 (0.5; 0.6)	0.6 (0.5; 0.7)	0.186	0.083	0.102
CD62P [median]	0.6 (0.5; 0.6)	0.6 (0.5; 1.3)	0.509	0.5 (0.4; 0.6)	0.6 (0.5; 0.7)	<b>0.045*</b>	<b>0.046*</b>	0.739
CD63P [median]	0.7 (0.6; 0.8)	0.7 (0.6; 0.9)	0.577	0.7 (0.6; 0.8)	0.7 (0.6; 0.9)	0.392	0.180	0.248
SC [%]	13.0 (9.0; 17.0)	14.0 (10.0; 19.0)	0.226	12.0 (8.0; 15.0)	13.0 (5.7; 21.0)	0.066	0.232	0.924
AS [µm]	36.0 (30.0; 68.0)	45.0 (35.0; 88.0)	<b>0.028*</b>	36.0 (29.0; 43.0)	46.0 (28.0; 108.0)	<b>0.005*</b>	0.478	0.448
Ob [number]	2 019 (1 422; 2 564)	1 660 (1 101; 2 691)	0.165	1 879 (1 402; 2 345)	1 753 (1 076; 2 111)	0.138	0.790	0.309
Sam.Ag [%]	8.0 (2.1; 15.3)	8.1 (1.5; 13.7)	0.796	6.2 (1.4; 18.7)	6.8 (1.5; 18.6)	0.410	0.248	0.865
Slope [%/min]	15.0 (9.3; 25.6)	12.8 (2.1; 122.5)	0.359	13.6 (4.9; 20.7)	13.1 (3.2; 27.5)	0.588	0.657	0.959
ADP1.5 [%]	79.8 (29.2; 87.0)	86.0 (31.5; 92.4)	0.100	69.9 (33.4; 94.5)	69.2 (49.0; 99.1)	0.869	0.328	0.868
ADP1.5[%/min]	88.5 (42.9; 141.8)	112.3 (70.2; 144.1)	0.105	121.5 (62.8; 147.3)	114.0 (100.2; 182.3)	0.832	<b>0.062</b>	<b>0.068</b>
ADP1.0 [%]	47.1 (9.2; 79.7)	46.8 (28.9; 85.1)	0.213	51.6 (15.1; 92.4)	42.6 (22.2; 92.9)	0.869	0.182	0.981
ADP1.0[%/min]	70.9 (22.6; 126.6)	101.7 (58.0; 124.8)	<b>0.060</b>	100.5 (39.0; 136.6)	89.3 (59.7; 161.1)	0.906	<b>0.026*</b>	0.554
ADP0.75 [%]	28.4 (6.6; 56.6)	30.9 (14.3; 88.1)	0.525	43.0 (5.1; 84.9)	27.3 (13.2; 88.4)	0.655	0.182	0.705
ADP0.75[%/min]	49.3 (12.4; 116.8)	78.0 (42.7; 110.1)	0.138	85.5 (22.5; 118.8)	78.2 (39.0; 136.5)	0.796	<b>0.075</b>	0.523
EPI10 [%]	83.0 (32.9; 90.0)	84.2 (38.7; 90.2)	0.204	79.8 (31.0; 92.9)	85.7 (12.0; 91.3)	0.312	0.722	0.906
EPI10[%/min]	42.8 (24.5; 62.4)	42.3 (13.4; 57.9)	0.452	38.7 (23.7; 199.9)	42.6 (15.9; 60.0)	0.832	0.929	0.215
EPI1 [%]	54.0 (9.0; 86.6)	83.6 (17.5; 88.1)	0.105	48.1 (6.0; 100.0)	85.0 (6.5; 92.2)	0.188	0.575	0.435
EPI1[%/min]	29.1 (12.1; 52.2)	35.1 (17.1; 87.4)	0.180	35.8 (13.4; 56.4)	40.0 (15.1; 60.9)	0.312	0.328	0.925
EPI0.5 [%]	45.2 (9.5; 86.3)	82.8 (10.7; 88.6)	0.335	29.9 (6.2; 88.0)	84.9 (5.4; 90.5)	0.165	<b>0.062</b>	0.368
EPI0.5[%/min]	27.6 (9.1; 46.2)	36.6 (5.7; 79.3)	0.204	25.5 (10.8; 64.1)	32.7 (4.5; 66.3)	0.230	0.182	0.463

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Legenda k předchozí tabulce 15:

Expresie adhezivních molekul na krevních destičkách: CD40L, CD62P, CD63. CD40L [%] – procento krevních destiček s povrchovou expresí CD40L, CD40L [median] – medián hodnoty fluorescenčního kanálu, CD62P [%] – procento krevních destiček s povrchovou expresí CD62P, CD62P [median] – medián hodnoty fluorescenčního kanálu, CD63P [%] – procento krevních destiček s povrchovou expresí CD63P, CD63P [median] – medián hodnoty fluorescenčního kanálu.

Agregace krevních destiček: AS [ $\mu\text{m}^2$ ] - velikost destičkových agregátů, Ob – počet objektů (agregátů), SC [%] - procento pokrytí destičkovými agregáty, Spont.Ag [%] - spontánní agregace, Slope [%/minutu] - sklon křivky spontánní agregace, ADP1.5 [%] - agregace facilitovaná ADP1.5  $\mu\text{M}$ , ADP1.5 [%/minutu] – sklon křivky ADP1.5  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, ADP1.0 [%] - agregace facilitovaná ADP1.0  $\mu\text{M}$ , ADP1.0 [%/minutu] - sklon křivky ADP1.0  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, ADP0.75 [%] - agregace facilitovaná ADP0.75  $\mu\text{M}$ , ADP0,75 [%/m] - sklon křivky ADP0.75  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, EPI10 [%] - agregace facilitovaná EPI10  $\mu\text{M}$ , EPI10 [%/minutu] - sklon křivky EPI10  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, EPI1 [%] - agregace facilitovaná EPI1  $\mu\text{M}$ , EPI1 [%/minutu] - sklon křivky EPI1  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, EPI0.5 [%] - agregace facilitovaná EPI0.5  $\mu\text{M}$ , EPI0.5 [%/minutu] - sklon křivky EPI0.5  $\mu\text{M}$  facilitované agregace.

Poznámka: Všechny uvedené parametry byly analyzovány ze vzorku získaného před provedením dvou ISWT a po něm (pozátěžový odběr byl proveden až po normalizaci dechové frekvence nemocných - tj. po návratu dechové frekvence ke vstupním klidovým hodnotám).

Statistický komentář: Parametry jsou popsány pomocí mediánu a 5-95 % percentilu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami je testována Man Whitney U testem a statistická významnost rozdílů před fyzickou zátěží a po ní je testována Wilcoxonovým párovým testem.

**Tabulka 16 Změna destičkových parametrů po fyzické zátěži**

Vyjádřeno relativně vzhledem k hodnotám změřeným před fyzickou zátěží – pozitivní hodnota zvýšení, negativní hodnota snížení.

	<b>CHOPN (N=11)</b>	<b>HA (N=17)</b>	<b>p</b>
CD40L [%]	0.17 (-0.60; 1.00)	0.00 (-0.92; 2.20)	0.381
CD62P [%]	0.00 (-0.54; 0.36)	0.18 (-1.00; 6.00)	0.278
CD63P [%]	-0.19 (-0.46; 1.10)	-0.06 (-0.92; 1.10)	0.916
CD40L [median]	0.00 (-0.17; 0.00)	0.00 (-0.29; 0.00)	0.491
CD62P [median]	0.00 (-0.20; 0.00)	0.00 (-0.62; 0.20)	0.099
CD63P [median]	0.00 (-0.14; 0.14)	0.00 (-0.25; 0.17)	0.563
SC [%]	0.00 (-0.31; 0.15)	0.00 (-0.48; 0.36)	0.436
AS [mm]	0.00 (-0.51; 0.19)	0.09 (-0.36; 0.40)	0.212
Ob [number]	0.05 (-0.32; 0.65)	-0.02 (-0.22; 0.43)	0.621
Sam.Ag [%]	-0.18 (-0.66; 1.23)	0.00 (-0.47; 0.79)	0.165
Slope [%/min]	-0.15 (-0.59; 0.66)	0.00 (-0.80; 5.43)	0.557
ADP1.5 [%]	0.03 (-0.20; 1.08)	0.02 (-0.42; 0.63)	0.557
ADP1.5[%/min]	0.32 (-0.32; 0.80)	0.05 (-0.23; 0.54)	0.165
ADP1.0 [%]	0.08 (-0.35; 1.81)	0.03 (-0.66; 0.79)	0.165
ADP1.0[%/min]	0.34 (-0.36; 1.23)	0.06 (-0.48; 0.35)	<b>0.051</b>
ADP0.75 [%]	0.21 (-0.52; 5.05)	-0.01 (-0.59; 1.94)	0.410
ADP0.75[%/min]	0.51 (-0.44; 1.63)	0.14 (-0.58; 0.53)	<b>0.051</b>
EPI10 [%]	0.03 (-0.28; 0.42)	-0.01 (-0.71; 1.02)	0.466
EPI10[%/min]	0.03 (-0.30; 2.99)	0.02 (-0.13; 1.11)	0.269
EPI1 [%]	-0.02 (-0.37; 0.43)	0.00 (-0.63; 1.27)	0.384
EPI1[%/min]	0.10 (-0.38; 0.51)	-0.04 (-0.38; 0.47)	0.335
EPI0.5 [%]	-0.21 (-0.69; 0.12)	0.01 (-0.50; 5.43)	<b>0.036*</b>
EPI0.5[%/min]	0.10 (-0.38; 0.45)	0.02 (-0.58; 3.56)	0.466

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Legenda k předchozí tabulce 16:

Expresie adhezivních molekul: CD40L,CD62P,CD63P. CD40L[%] – procento krevních destiček s povrchovou expresí CD40L, CD40L [median] – medián hodnoty fluorescenčního kanálu, CD62P[%] – procento krevních destiček s povrchovou expresí CD62P, CD62P [median] – medián hodnoty fluorescenčního kanálu, CD63P[%] – procento krevních destiček s povrchovou expresí CD63P, CD63P [median] – medián hodnoty fluorescenčního kanálu.

Agregace krevních destiček: AS [ $\mu\text{m}^2$ ] - velikost destičkových agregátů, Ob – počet objektů (agregátů), SC [%] - procento pokrytí destičkovými agregáty, Spont.Ag [%] - spontánní agregace, Slope [%/minutu] - sklon křivky spontánní agregace, ADP1.5 [%] - agregace facilitovaná ADP1.5  $\mu\text{M}$ , ADP1.5 [%/minutu] – sklon křivky ADP1.5  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, ADP1.0 [%] - agregace facilitovaná ADP1.0  $\mu\text{M}$ , ADP1.0 [%/minutu] - sklon křivky ADP1.0  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, ADP0.75 [%] - agregace facilitovaná ADP0.75  $\mu\text{M}$ , ADP0,75 [%/m] - sklon křivky ADP0.75  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, EPI10 [%] - agregace facilitovaná EPI10  $\mu\text{M}$ , EPI10 [%/minutu] - sklon křivky EPI10  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, EPI1[%] - agregace facilitovaná EPI1  $\mu\text{M}$ , EPI1 [%/minutu] - sklon křivky EPI1  $\mu\text{M}$  facilitované agregace, EPI0.5 [%] - agregace facilitovaná EPI0.5  $\mu\text{M}$ , EPI0.5 [%/minutu] - sklon křivky EPI0.5  $\mu\text{M}$  facilitované agregace.

Poznámka: Všechny uvedené parametry byly analyzovány ze vzorku získaného před provedením dvou ISWT a po něm (pozátěžový odběr byl proveden až po normalizaci dechové frekvence nemocných - tj. po návratu dechové frekvence ke vstupním klidovým hodnotám).

Statistický komentář: Parametry jsou popsány pomocí mediánu a 5-95 % percentilu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami je testována pomocí Man Whitney U testu.

**Tabulka 17 Parametry markerů prozánětlivé/protizánětlivé aktivity ve vydechaném vzduchu před fyzickou zátěží a po ní u nemocných (CHOPN) a u kontrolního souboru zdravých dobrovolníků (HA)**

	Před fyzickou zátěží			Po fyzické zátěži			Párový test	
	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	P	CHOPN (N=11)	HA (N=17)	P	CHOPN	HA
8-iso	54.8 (41.8; 88.8)	36.4 (32.4; 40.8)	<0.001*	50.1 (22.1; 96.8)	30.3 (16.8; 55.6)	0.018*	0.286	0.102
LTB4	45.4 (28.3; 64.2)	21.4 (12.1; 38.3)	<0.001*	43.7 (36.8; 83.7)	21.2 (13.4; 46.0)	<0.001*	0.182	0.381
LTC4	41.9 (30.2; 71.3)	22.6 (13.4; 31.6)	<0.001*	48.7 (37.5; 96.9)	39.7 (30.9; 59.2)	0.001*	0.248	<0.001*
LTD4	29.1 (22.1; 36.7)	24.4 (12.8; 34.3)	0.018*	20.4 (12.4; 27.0)	14.4 (9.6; 31.2)	0.230	0.010*	0.001*
LTE4	35.5 (27.3; 49.5)	23.7 (14.4; 34.1)	<0.001*	44.4 (22.6; 91.4)	35.9 (21.4; 60.2)	0.151	0.013*	0.002*
LXA4	23.8 (10.7; 33.1)	46.5 (28.4; 69.0)	<0.001*	18.6 (11.8; 36.9)	33.9 (27.3; 52.4)	0.002*	0.534	0.006*
LXB4	22.0 (15.6; 36.0)	40.9 (30.9; 55.4)	<0.001*	17.3 (11.9; 24.4)	37.2 (30.3; 53.1)	<0.001*	0.050	0.068
MDA	41.4 (31.7; 50.9)	24.4 (18.2; 36.2)	<0.001*	41.2 (35.1; 50.5)	25.4 (18.6; 35.1)	<0.001*	0.859	0.943

Zdroj: Pilotní projekt PHAETON (prezentováno se svolením autorů).

Zkratky: 8-iso – 8 isoprostan, LTB4 – leukotrien B4, LTC4 – leukotrien C4, LTD4 – leukotrien D4, LTE4 – leukotrien E4, LXA4 – lipoxin A4, LXB4 – lipoxin B4, MDA – malondialdehyd

Statistický komentář: Parametry jsou popsány pomocí mediánu a 5-95% percentilu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami je testována pomocí Man Whitney U testu a mezi skupinami před fyzickou zátěží a po ní je testována pomocí Wilcoxonova párového testu.



## 6.5 Diskuse

Předkládaný pilotní projekt se věnoval měření tolerance fyzické zátěže, záznamu kyslíkové desaturace během vrcholové fyzické zátěže a kvantifikaci každodenní fyzické aktivity nemocných s těžkou CHOPN v porovnání s respiračně zdravými dobrovolníky stejného věku. Hlavní část projektu tvořilo klidové a ponámahové monitorování hematologických a destičkových parametrů u obou vyšetřovaných skupin. Navíc byla provedena i základní analýza působků obsažených v kondenzátu vydechovaného vzduchu nemocných s těžkou CHOPN a kontrolní skupiny respiračně zdravých dobrovolníků z řad seniorských dárců krve.

Nejprve je vhodné popsat vztah výzkumné kohorty CHOPN subjektů vyšetřované autorem k některým dalším CHOPN projektům. Charakteristika plicních funkcí 11 nemocných zařazených v hradeckém centru do projektu PHAETON se téměř shoduje se strukturou multicentrického českého projektu CMRD (PHAETON - FEV<sub>1</sub> 46 % respektive CMRD - 45 %), z něhož byli naši nemocní náhodně vybráni (51, 162), pacienti v našem pilotním projektu však byli poněkud mladší (PHAETON – 62,5 versus CMRD - 67 let) a méně symptomatictí (PHAETON - CAT 13 versus CMRD - 16). S účastí na projektu během náhodného výběru nesouhlasilo 5 oslovených pacientů (4 muži). V našem malém souboru byla méně výrazná dominance mužů v porovnání s výzkumnou databází CMRD (PHAETON - 64 % versus CMRD - 73 %). Tyto odlišnosti jsou pravděpodobně důsledkem určitého výběrového bias – s účastí souhlasili spíše mladší a méně symptomatictí jedinci; v neposlední řadě však byly více ochotny participovat ženy - pacientky.

Pokud porovnáme základní demografické údaje hradecké větve studie PHAETON s recentní rozsáhlou observační studií POPE prováděnou v 10 zemích střední a východní Evropy, zjistíme, že naši nemocní představují z funkčního hlediska kohortu více alterovaných osob (PHAETON - FEV<sub>1</sub> 46 % versus POPE – FEV<sub>1</sub> 52.8 %), na druhé straně jsou naši nemocní (i přes těžší stupeň bronchiální obstrukce) méně symptomatictí v porovnání s POPE kohortou (PHAETON - CAT 13 versus POPE - CAT 17.4) (127).

Podobný pohled na respirační symptomy nabízí i bližší analýza kontrolní skupiny. Pokud jde o přítomnost respiračních příznaků, hodnocených pomocí CAT dotazníku, nutno konstatovat, že i naše kohorta zdravých dobrovolníků představovala spíše méně symptomatickou část zdravé populace. CAT skóre, čím vyšší tím více symptomů, našich kontrol (průměrného věku

62,5 roku) totiž dosahovalo hodnoty 4, což je méně než u mnoha recentních prací měřících stejný index u 40-50leté zdravé, pracující populace. Průměrná hodnota CAT skóre v těchto zahraničních pracích byla shodně okolo 6 a dále postupně stoupala s věkem (79, 113, 114, 166, 177).

Naši CHOPN pacienti i naše zdravé kontroly tedy měli o přibližně 2-3 body nižší CAT skóre respiračních symptomů. Tato skutečnost ukazuje na možný vliv podobného, výše popsaného, bias při výběru zdravých dobrovolníků i nemocných s CHOPN. V obou případech byli účastníci souhlasící se vstupem do studie těmi méně symptomatickými a těmi více se pohybujícími lidmi. Náš závěr potvrzují dvě britské práce ukazující, že pacienti s CHOPN po pravidelné rehabilitaci chůzí mají přibližně o 2-3 body nižší CAT skóre, které přetrvává nejméně po dobu 6 měsíců od ukončení rehabilitačního programu (63, 64).

Celosvětově nejrozsáhlejším, čistě výzkumným, projektem v oblasti CHOPN je bezesporu studie COPDGene s více než deseti tisíci participujícími subjekty. Zkoumá vztahy mezi CT obrazem, inhalačními riziky a genetickými faktory ovlivňujícími vznik a rozvoj CHOPN. Zahrnuje mnoho skupin nemocných včetně několika tisíc dosud zdravých osob ve výrazném inhalačním riziku a také menší kohortu zdravých kontrol bez známých rizik vzniku CHOPN (45, 186). Pro náš projekt je zajímavé základní fenotypické dělení na pacienty s plicním emfyzémem a na osoby s CT známkami chronické bronchitidy; obdobného přístupu, v malém měřítku, bylo využito během náboru nemocných do naší studie.

Měření vydechovaného oxidu uhelnatého (carbon monoxide - CO) je v současnosti považováno za rychlou a neinvazivní metodu určení kuřáckého stavu (58). Průměrná hodnota vydechovaného CO u mladých tureckých studentů s anamnézou trvajících aktivního kouření cigaret dosahovala 17.1 ppm, pasivní kuřáci z řad studentů měli hodnotu 5.2 ppm, nekuřáci jen 3.6 ppm. Existuje silná pozitivní korelace mezi počtem cigaret a hodnotou CO. Pro rychlé odlišení kuřáků od nekuřáků byla se senzitivitou 90 % a specificitou 83 % určena cut-off hranice 6.5 ppm (58). Námi zjištěné hodnoty nemocných s CHOPN (2.0 ppm), respektive kontrolní skupiny zdravých nekuřáků (3.0 ppm) byly hluboce pod výše uvedeným cut off. Proto můžeme konstatovat, že celý náš soubor nebyl v horizontu 12-24 hodin před vyšetřením v rámci PHAETON studie exponován cigaretovému kouři. Nicméně není vyloučena starší expozice; zde by bylo třeba vyšetřovat kotinin v moči, respektive ve vlasech, což by určilo nekouření v řádu týdnů, respektive měsíců (124).

Přítomnost eozinofilního zánětu a Th2 stimulovaná imunitní reaktivita pacientů s alergickým průduškovým astmatem pozitivně koreluje s množstvím exhalovaného oxidu dusnatého – neboli FeNO (23). Hodnoty nad 45-50 ppb jsou typické pro dosud neléčené astmatiky s dobrou reakcí na inhalační glukokortikoidy (23). Zvýšené hodnoty však v reálné praxi můžeme nalézt i u některých osob s CHOPN, zejména pokud jsou v období akutní exacerbace, případně pokud se jedná o nemocné s překryvem CHOPN a astmatu – neboli ACOS (66). Americká práce určila jako průměrnou hodnotu pro nemocné s CHOPN (stejněho věku jako naše kohorta s poněkud lepšími plicními funkcemi) 15.3 ppb (66). Je zajímavé, že nižší hodnoty FeNO byly nalezeny u mladších pacientů s CHOPN, u trvajících kuřáků, případně u klidově hypoxických osob (66). Naopak vyšší hodnoty jsou patrné u nemocných s CHOPN v zimních měsících nebo při poviřových exacerbacích (21). Recentní španělská práce z loňského roku nachází využití pro nemocné s CHOPN. FeNO nabízí možnost odlišit ACOS od ostatních forem pacientů s CHOPN. Pro tento účel byla se 68% senzitivitou a 75% specificitou stanovena hranice 19 ppb (7). Nemocní s vyšší hodnotou trpí nejspíše ACOS formou CHOPN. Hodnota FeNO našich CHOPN pacientů (13 ppb) dobře koresponduje s předchozími údaji. Námi studovaný soubor nemocných byl tvořen bývalými kuřáky, v klidovém stadiu CHOPN bez exacerbací, nikdo neměl typický ACOS. ACOS byl zařazen mezi vylučovací kritéria záměrně, kvůli nutnosti vyloučení astmatiků. Rovněž námi naměřená hodnota 10 ppb zjištěná u zdravých kontrol seniorského věku je v pásmu očekávaných hodnot zdravých osob.

Pro pacienty s CHOPN představuje chůze, intenzitou přizpůsobená závažnosti jejich funkčního postižení, esenciální pohybovou aktivitu. Pravidelná chůze pacientů s CHOPN je elementární komponentou účinné pohybové léčby (164, 173, 185). Kromě chůze a pomalé jízdy na kole po rovině, nejsou nemocní s pokročilejší CHOPN většinou schopni žádné další výraznější fyzické zátěže (34). Proto nemůže překvapit, že monitorování chůze je v pneumologické praxi využíváno pro zhodnocení toho, co pacient v oblasti pohybového zatížení v nemocničních podmínkách snese (tzv. jakou má toleranci fyzické zátěže), i toho, jakou má realnou fyzickou aktivitu v domácím prostředí (ADL). Napříč všemi formami CHOPN jsou zejména pacienti s časnými ranními příznaky dušnosti alterováni v oblasti pravidelné fyzické aktivity, to znamená, že mají nejvýraznější snížení ADL (219). Ranní příznaky tak tvoří citlivý biologický ukazatel limitace denních aktivit nemocných (219).

Chodecké (terénní) zátěžové testy umožňují přesné a jednoduché posouzení tolerance fyzické zátěže a snížení tělesných schopností nemocných s CHOPN (33). Nejstarším testem je šestiminutový test chůze - 6MWT. Novější varianty chodeckých testů představují oba kratší testy ISWT a ESWT (viz výše). U ISWT zaznamenáváme pacientem ujitou vzdálenost v metrech (obrázek 7). Minimální klinicky významný rozdíl je 48,5 metrů (206). Naproti tomu u ESWT je primárním výsledkem čas – tedy doba, po kterou je pacient schopen vykonávat konstantní submaximální zátěž. Minimální klinicky významný rozdíl zde činí 180 sekund (187). ISWT umožňuje podrobit pacienta vrcholové zátěži – podobně jako je tomu u spiroergometrie – obrázek 10 (38). Vzdálenost dosažená během ISWT signifikantně koreluje s plicními funkcemi a s kvalitou života nemocných s těžkou CHOPN (218). Nepopiratelnou výhodou celosvětově nejvíce používaného chodeckého testu, a to šestiminutového testu chůze (6MWT), je skutečnost, že je volně dostupný a snadno proveditelný (pacient jde svým vlastním tempem) na 30metrové rovné chodbě (14). Naproti tomu oba novější britské testy na 10metrové vzdálenosti (ISWT a ESWT) jsou instrumentálně poněkud náročnější (nutnost zvukového udávání rytmu chůze) a podléhají nutnosti zaplatit licenční poplatky (menší pro výzkumné účely, výraznější pro komerční použití). Nicméně všechny výše zmíněné chodecké zátěžové testy (stejně jako zlatý standard zátěžového testování, kterým je stále spiroergometrie) jsou schopny, do určité míry, předpovídat riziko úmrtí nemocných s CHOPN (48).

V našem souboru jsme opakovaně měřili 6MWT. V rámci pilotního projektu studie PHAETON byla navíc dvakrát hodnocena vzdálenost dosažená při ISWT a rovněž průběh SpO<sub>2</sub> během této stupňované zátěže. Ze dvou měřených testů jsme využili ten lepší, což byl ve všech hradeckých případech obou vyšetřených skupin ten druhý. Pokud jde o monitorování zátěže v našem pilotním projektu, stojí za zmínku dvě skutečnosti. Z obrázku 31, který názorně popisuje průběh desaturace při námaze u nemocných s těžkou CHOPN), je patrné, že minimální hodnoty SpO<sub>2</sub> (80 %) bylo dosaženo na konci testu (v 8. minutě). Těžká desaturace nebyla normalizována ani po dvou minutách klidu po ukončení vrcholové zátěže. Tato situace byla patrná u všech pacientů s CHOPN. Je třeba poznamenat, že námaha během ISWT představovala osobní maximum těchto pacientů. Jednalo se o vrcholovou zátěž, které není dosahováno v reálném životě nemocných. Při běžné denní aktivitě, případně při aerobní zátěži v rámci rehabilitačního programu hovoříme o tzv. submaximální zátěži. Proto saturace O<sub>2</sub> pacientů během pohybové rehabilitace a/nebo běžné chůze klesá pouze mírně.

Druhým důležitým postřehem z měření tolerance zátěže a monitorování ADL je fakt, že naši pacienti s CHOPN dokázali v reálném životě, do jisté míry, kompenzovat svůj respirační handicap. Jejich ADL byla méně redukována než v nemocnici změřený objektivní parametr zhodnocující toleranci zátěže. Jinak řečeno, nemocní na rozdíl od skupiny zdravých dobrovolníků byli schopni doma chodit lépe (v rámci ADL), než by ukazoval vstupní předpoklad dle ISWT. Toto zjištění jistě nepředstavuje důkaz univerzálního pravidla. Naopak většina pacientů s CHOPN funguje výrazně „pod svoje papírové předpoklady“. Opačný výsledek naší studie je minimálně zčásti podmíněn výběrem motivovaných a pohybu se nebránících pacientů. Nadto je náš výsledek důkazem, že papírové předpoklady z laboratorních testů lze zvrátit motivací a tréninkem při pulmonální rehabilitaci (164).

Recentní metaanalýza 38 studií zahrnujících 2 621 nemocných zjistila průměrnou denní pohybovou aktivitu (ADL) pacientů s CHOPN na úrovni pouhých **4 579 kroků** (198). I zde se náš malý soubor, který je navíc složen z těžších pacientů než výše uvedená reference, „chová lépe“. Denní počet kroků (zjištěný z akcelerometru) dosahoval **5 554**.

Pohybová aktivita CHOPN subjektů v delším časovém horizontu klesá. Rychlost poklesu bývá u některých jedinců poměrně značná. To dobře ilustrují naše (zatím nepublikovaná) data z České multicentrické výzkumné databáze CHOPN (CMRD), kde u osob s těžkou CHOPN klesá pohybová aktivita (ADL) tempem nejméně **500 kroků/den během každého roku sledování** - tabulka 5 v obecné části habilitační práce (51, 167). Nadto nemocní s nízkou vstupní úrovní spontánní pohybové aktivity (ADL) nebo ti, u kterých ADL v čase klesá, jsou **častěji hospitalizováni** v důsledku akutní exacerbace CHOPN. Naopak pacienti s primárně vyšší úrovní ADL nebo nemocní s rostoucí ADL mají méně akutních hospitalizací a prokazatelně i menší **riziko úmrtí**. Doporučená denní „dávka chůze“ vhodná pro CHOPN subjekty se pohybuje v poměrně širokém rozmezí 3-6 kilometrů denně (71).

U nemocných s CHOPN jsou zaznamenány mírně zvýšené hodnoty leukocytů v průběhu akutní exacerbace (159). Vyšší hodnota leukocytů je spojena s vyšší pravděpodobností bakteriálně podmíněné exacerbace (220). Leukocyty ve stabilním stavu nekorelují s tíží bronchiální obstrukce ani s přítomností komorbidit (150). Údaje o zvýšeném počtu leukocytů ve stabilním stavu nejsou nijak silné. Naopak existují práce zpochybňující rozdíl v počtu leukocytů mezi seniory s a bez CHOPN (31). Hodnoty leukocytů v našem souboru stabilních pacientů jsou lehce vyšší u pacientů s CHOPN (v porovnání se zdravými seniory) a dále

signifikantně rostou po zátěži (podílem mobilizací dynamické rezervy ze sleziny). Nicméně toto zvýšení je stále v pásmu normálních hodnot, jeho klinický význam vůbec není jasný.

Nemalá část nemocných (5-30 %) s CHOPN trpí lehkým stupněm multifaktoriálně podmíněné anémie, která bývá většinou považována za důsledek dlouhodobého systémového zánětu spolu s dysbalancí v oblasti androgenních hormonů, polékovým postižením krvetvorby (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, teofyliny), vyšším věkem nemocných a do té doby skrytým deficitem železa (17, 78, 182). Anémie bývá u pacientů s CHOPN pozitivně asociována s hodnotou CRP a se snížením kostní denzity (191). Anémie je spojena s negativními klinickými dopady a je nezávislým rizikovým faktorem mortality, nicméně chybí důkazy o přínosu eventuální korekce hodnoty hemoglobinu pomocí krevních transfuzí (182). Anémie má negativní dopad na výměnu krevních plynů a ze zcela pochopitelných důvodů zvyšuje dušnost a snižuje toleranci fyzické zátěže nemocných s těžkou CHOPN (81). Anémie sama o sobě představuje rizikový faktor úmrtí během hospitalizace nemocných s těžkou exacerbací CHOPN vyžadujících mechanickou ventilační podporu (70). Nadto snížené hodnoty krevního hemoglobinu nemocných přijatých pro akutní exacerbaci do nemocnice mohou pomoci odhadnout perspektivu krátkodobého i dlouhodobého přežití (75, 214).

Na druhé straně CHOPN subjekty s chronickou respirační nedostatečností mohou vykazovat zvýšenou hodnotu hemoglobinu v rámci přítomnosti sekundární polyglobulie (78). Výskyt polyglobulie v porovnání s anémií je však výrazně vzácnější (182). Pacienti s CHOPN někdy mají lehce zvýšenou (> 2 %) hodnotu eozinofilních granulocytů v periferní krvi. Vyšší hodnota eozinofilních granulocytů je spojena s rychlejším poklesem plicních funkcí (189). Příčiny a praktický význam této elevace však není zcela jasný (60). Náš malý soubor 11 CHOPN pacientů nevykazoval ani u jednoho laboratorní známky anémie, stejně tak soubor 17 zdravých dobrovolníků. Nevyskytl se ani jeden případ polyglobulie. Diferenciální krevní obraz bohužel nebyl součástí protokolu, proto se nelze vyjádřit k eventuální přítomnosti elevace eozinofilních granulocytů v periferní krvi.

Je jisté, že hematologická stopa v oblasti CHOPN může být komplexnější. Zasahuje i do nových směrů v oblasti budoucích perspektiv léčby závažných forem CHOPN. Například transplantace mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeně (bone marrow mesenchymal stem cells – MSCs) zastavuje rozvoj experimentálně, cigaretovým kouřem, vyvolaného plicního emfyzému u pokusných zvířat (myši a krysy). Pozitivní působení je vysvětlováno diferenciací

MSCs do podoby pneumocytů II. typu, redukcí apoptózy a snížením oxidačního stresu (112, 141). Do jisté míry podobné schopnosti vykazují i pluripotentní kmenové buňky (pluripotent stem cells) schopné se u laboratorních zvířat transformovat do zralých alveolárních makrofágů (140). Z tohoto důvodu nepřekvapuje, že v současnosti probíhá několik výzkumných projektů tzv. regenerativní medicíny směřujících k pátrání po tom, jak různé typy kmenových buněk, včetně těch získaných z krve či kostní dřeně, využít v terapeutickém přístupu k dosud nevléčitelným plicním chorobám (6, 118, 235). Recentní pozorování, že MSCs pacientů s CHOPN jsou fenotypicky a funkčně srovnatelné s těmi získanými od zdravých kontrolních subjektů, přináší možnost budoucího využití autologních MSCs jako prostředku pro humánní klinické studie u nemocných s CHOPN (28). Ale toto vše je nejspíše budoucnost poněkud vzdálená.

Pokud se vrátíme do počátku roku 2017, musíme konstatovat, že pacienti s CHOPN mají výraznější systémovou koagulační aktivitu (elevace D-dimerů a vyšší počet trombocytů či vyšší hodnota fibrinogenu). Příčinou této aktivované koagulace mohou být pochopitelně (kromě systémového zánětu u samotné CHOPN) i další komorbidity (například koronární ateroskleróza). Zvýšená hodnota trombocytů je asociována se zvýšením krátkodobé i dlouhodobé mortality po exacerbaci CHOPN (85). Koagulační a agregační aktivita se dále mírně zvyšuje při expozici CHOPN osob znečištěnému ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ) ovzduší (241). Stojí za zmínku, že podobnou hyperkoagulační odpověď na zánět bronchů vyvolaný zevním znečištěním a emfyzémem můžeme pozorovat i v oblasti veterinární medicíny (136). Na druhé straně existují práce, které hyperkoagulaci nemocných ve stabilní fázi CHOPN poněkud zpochybňují (204). Naše, počtem pacientů velmi skromná, práce se řadí někam mezi tato mezní tvrzení. Hodnota D-dimerů byla u našich nemocných s CHOPN nesignifikantně vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. Rovněž počet trombocytů pacientů s CHOPN nesignifikantně převyšoval jejich počet u kontrol bez CHOPN. Jediným statisticky významným rozdílem tak byla elevace fibrinogenu v CHOPN skupině. Ani jeden z výše uvedených parametrů (D-dimery, počet trombocytů, fibrinogen) se však neměnil po vrcholové fyzické zátěži. Proto lze pouze konstatovat, že u pacientů s CHOPN ve stabilním stavu je koagulační a agregační status předmětem stálého zkoumání.

Naprosto jiná situace panuje u nemocných s CHOPN a opakovanými exacerbacemi. Zde byla jasně prokázána hyperkoagulace pozitivně korelující s markery oxidačního stresu (100).

Bylo rovněž popsáno spojení mezi akutním zánětem při CHOPN exacerbaci, endoteliální aktivací a zvýšením koagulace. Navíc jsou u exacerbací poněkud utlumeny parametry fibrinolýzy (181). Nemocní s CHOPN mají prokazatelně častější výskyt plicní embolie. Za zmínku stojí skutečnost, že počet případů plicní embolie u CHOPN subjektů (a u nemocných s difuzním postižením plicního intersticia) signifikantně převyšuje počet hlubokých žilních trombóz - na rozdíl od respiračně zdravých subjektů, kde je tomu naopak (174).

Postupně tedy rostou naše znalosti o postižení kostní dřeně, změně v počtu krvinek a o alterované funkci koagulačního systému s výraznějšími riziky plicní embolie u nemocných s CHOPN. Tyto změny jsou vyjádřeny v době nestability choroby – tedy během akutních exacerbací (110).

Pravidelná pohybová aktivita nízké intenzity příznivě působí na koagulační a agregační parametry v populaci seniorů s CHOPN (231). Dostupné literární zdroje ukazují, že fyzická zátěž ovlivňuje krevní koagulaci i fibrinolýzu. Středně intenzivní zátěž je následována zejména aktivací fibrinolýzy bez přidružené prokoagulační aktivity. Vrcholová fyzická zátěž je spojena se simultánním (symetrickým) zvýšením prokoagulační i fibrinololické kaskády. Působení fyzické zátěže na agregaci krevních destiček zatím přináší konfliktní výsledky (68). To vše se týká zdravých osob. U pacientů s koronární aterosklerózou se zdá, že destičková agregace při výrazném fyzickém zatížení roste (68). Stejně tak agregace krevních destiček roste i u paraplegiků (po úrazech míchy) po výrazné fyzické zátěži horních končetin (69). O vlivu fyzické zátěže, která je vlastně každodenní stresovou situací, nemocných s CHOPN na výše popsané koagulační parametry zatím mnoho nevíme. Efekt cíleného fyzického tréniku v rámci plicní rehabilitace nemocných s CHOPN na koagulační, fibrinolytické a agregační pochody nebyl dosud přesně popsán. U zdravých osob se zdá, že působení cvičení je spíše pozitivní (79). Pozitivní efekt (redukci zvýšené agregace trombocytů) prokázal 12-ti týdenní rehabilitační program u neurologicky nemocných osob po míšním traumatu (69). Příznivě působí pravidelný trénink na redukci pozátěžového zvýšení agregace u kardiovaskulárně postižených osob (68).

Kromě již uvedeného negativního dopadu na žilní systém může být CHOPN poměrně často komplikována akutními tepennými příhodami (78). Jakkoliv v tom hraje klíčovou roli systémový zánět a přímý vliv vdechovaných škodlivin na endotel, tak nezanedbatelnou úlohu mají samotné krevní destičky a produkty z nich uvolňované (17, 97). Zvýšená destičková aktivita spolu s mírně elevovanou koagulací a důsledky oxidačního stresu pak pravděpodobně



modulují aterosklerotické komplikace. Současně aterosklerotické změny mohou vést k další aktivaci trombocytů a hemostázy (22). Zjednodušené schéma popisující souvislost aterosklerózy, trombocytů a CHOPN přináší článek italské výzkumné skupiny profesora Fabbriho (43). Dle jejich vysvětlení je základem **simultánní rozvoj CHOPN a aterosklerózy** související s dlouhodobou inhalační rizikovou expozicí (větší částice mezi 2,5-1,0  $\mu\text{m}$  způsobují postižení terminálních bronchiolů u CHOPN, velmi drobné částice okolo 0,1 $\mu\text{m}$  pak pronikají přímo do cirkulace a mohou poškozovat endotel, čímž se spolupodílí na vzniku aterosklerózy a jejích komplikací). Nízká úroveň systémového zánětu zvyšuje permeabilitu endotelu, redukuje schopnost vazodilatace koronárních cév. Navíc může docházet k nestabilitě aterosklerotických plátů s možností vývoje akutního koronárního syndromu. Paralelní zvýšení rizika tvorby žilních trombů vede k vyššímu výskytu plicní embolizace. Všechny změny jsou sice přítomné již ve stabilní fázi CHOPN, nicméně jsou několikanásobně akcentovány během akutních exacerbací. Navíc některé exacerbace vznikají jako přímý následek vdechování inhalačních škodlivin – to je pak dopad na cévní systém ještě výraznější (43). Tato poněkud odvážná patofyziologická tvrzení jsou podpořena nepřímými důkazy, nicméně dosud nebyla potvrzena výsledky velkých klinických studií.

Co zatím víme s jistotou, je to, že již pacienti ve stabilní fázi CHOPN mají poněkud modifikovanou agregační aktivitu cirkulujících krevních destiček (144,145, 209, 210). Alterace destičkové agregace dále vzrůstá během akutních exacerbací (146). Jak uvedeno v předchozím odstavci, bohužel stále ještě neumíme popsat povahu případných změn funkce trombocytů nemocných s CHOPN během fyzické aktivity. Z tohoto důvodu se náš projekt PHAETON věnoval podrobnějšímu pohledu na strukturu a funkci krevních destiček při zátěži.

První část destičkové analýzy se týkala **průtokové cytometrie** analyzující expresi určitých molekul na povrchu trombocytů. Povrchové molekuly exprimované, kromě polymorfonukleárů, endotelu či epitelových buněk sliznic mimo jiné i na krevních destičkách (CD40L, CD62P a CD63P) mají celou řadu fyziologických úkolů a mění se za různých patologických situací. Hloubka a komplexnost této problematiky více než výrazně překračuje rámec této pneumologické práce (67, 73, 89). Pro ilustraci lze uvést, že exprese některých konkrétních molekul na polymorfonukleárních granulocytech se u nemocných s CHOPN pravděpodobně odlišuje (někdy je zvýšena, jindy redukována) od zdravé populace. Neplatí předpoklad, že každé zvýšení znamená aktivaci příslušných buněk, například povrchová

expresi CD62P na polymorfonukleárních granulocytech při jejich aktivaci signifikantně klesá (44). Navíc i u zdravých existuje několik genetických variant genů ovlivňujících povrchovou expresi těchto molekul (67, 73, 89). Naše vlastní pozorování bylo založeno na detekci tří epitopů (CD40L, CD62P, CD63P) na buněčné membráně krevních destiček osob s těžkou CHOPN a zdravých dobrovolníků stejného věku. Naměřené hodnoty se u pacientů s CHOPN nelišily od zdravých seniorů stejného věku a nebyly nijak zásadně ovlivněny vrcholovou fyzickou zátěží. S jednou výjimkou. **Parametr median CD62P po fyzické zátěži signifikantně poklesl.** Je to poněkud překvapivé, protože po zátěži jsme předpokládali spíše jeho diskrétní nárůst (CD62P při aktivaci krevních destiček roste). Jedním z možných „technických“ vysvětlení tohoto rozporu může být skutečnost, že aktivované destičky tvoří agregáty s monocyty a taková částice „uteče“ z gatu malých trombocytů, a proto se nezměří. Tyto agregáty jsou u pacientů s CHOPN patrné ve zvýšené míře (v porovnání se zdravými stejného věku) již ve stabilním stavu, jejich počet dále roste během exacerbace a klesá v době rekonvalescence (144). Růst počtu agregátů trombocytů a monocytů byl rovněž zaznamenán u osob s koronární trombózou, revmatoidní artritidou, systémovým lupusem a u kuřáků (54, 84, 115, 197). A právě agregáty destiček a monocytů mohou vést k redukci počtu CD62P pozitivních buněk (ty pozitivní jsou agregovány a tím „utečou“ z detekce). Proto pokud v našem souboru po vrcholové fyzické zátěži mírně klesá hodnota median CD62P, můžeme to chápat jako potenciálně nepřímý ukazatel aktivace trombocytů. Agregáty destiček a monocytů tak mohou reprezentovat spojení mezi zánětem a kardiovaskulárním postižením (144). Nicméně kriticky je třeba poznamenat, že jde pouze o diskrétní rozdíly a hlavně malý počet CHOPN subjektů. Navíc není jasné, proč k určité změně nedošlo také u podobného markeru aktivace destiček CD63P, kde poklesu v parametru median CD63P nebyl nalezen.

Oblast povrchových molekul krevních destiček u CHOPN lze považovat za velmi aktuální téma. O tom svědčí v lednu 2017 začínající vědecká práce holandských kolegů (dostupná na [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) pod označením NCT03017625), kteří se zaměřují zejména na expresi P-selektinu (CD62P) jako markeru aktivace trombocytů a dále destičkově-monocytární interakce (CD14 buňky s pozitivitou CD61) a na monocytární aktivaci (CD14 buňky s expresí CD11b) a některé plazmatické markery (Interleukin-6, Interleukin-8, vysoce senzitivní CRP, solubilní P-selectin, solubilní fibrinogen a D-dimery). To vše v době akutní exacerbace a poté po 2 měsících rekonvalescence (179).

Druhá část naší destičkové analýzy byla zaměřena na analýzu **agregačních schopností trombocytů v době klidu a po vrcholové zátěži** u nemocných s těžkou CHOPN a zdravých dárců krve. Pro tuto oblast existuje jen limitované množství relevantních dat. Podle několika málo, ne zcela recentních, prací se domníváme, že destičková agregace u CHOPN osob je mírně zvýšena (30, 172). Agregační aktivita osob s CHOPN nejspíše není stabilní. Jedna starší práce totiž ukazuje zajímavý jev: snížení agregační aktivity krevních destiček pacientů s CHOPN v době nárůstu hyperkapnie s postupným návratem do stavu lehce zvýšené agregace po zlepšení hodnot krevních plynů (76). U pacientů ve stabilní fázi CHOPN byla zaznamenána větší velikost krevních destiček (15). To potvrdila i další recentní práce z Egypta prokazující, že objem krevních destiček je zvýšený u CHOPN nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti metabolické komobidity - diabetu (145). Turecká skupina na velkém počtu nemocných našla zvýšené počty trombocytů u pacientů s CHOPN (31). Naopak CHOPN subjekty s akutní exacerbací mohou mít poněkud menší objem krevních destiček (217). Fyzická zátěž menší intenzity u seniorů s CHOPN vede k redukcí agregačních schopností krevních destiček (46).

Již před lety bylo britskou skupinou prokázáno, že ke zvýšené trombocytární agregaci jsou náchylnější pacienti s hypoxémií (234). Stimulačních testů posuzujících agregaci krevních destiček využívali dokonce i naši veterinární kolegové u obdoby CHOPN velkých zvířat (1). Naše výsledky nezaznamenaly signifikantní rozdíly v počtech ani velikosti krevních destiček, ani v klidové spontánní agregaci trombocytů u pacientů s CHOPN a u zdravých dárců krve. Nebyly zaznamenány ani žádné signifikantní změny po fyzickém zatížení. Pouze pacienti s CHOPN v našem souboru měli přibližně o **pětinu menší velikost destičkových agregátů**, tato skutečnost byla pozorována před i po fyzické zátěži. Kromě toho byly prokázány určité, a to statisticky významné, **odchylky v ADP (růst) a EPI (pokles) stimulované agregaci trombocytů** u nemocných jedinců s CHOPN po vrcholové intenzitě fyzické zátěže. Klinický význam menší velikosti destičkových agregátů a změny agregační odpovědi na ADP a EPI není jasný, bude nepochybně vyžadovat další studie (naše skupina se tomuto problému bude dále věnovat).

Jakákoliv změna aktivity krevních destiček spolu s jejich působením na další zánětlivé buňky prostřednictvím produkce cytokinů může ovlivňovat formaci koronární trombózy (139). Aktivace trombocytů se zvýšenou expresí povrchových receptorů jako je P-selectin (CD62P) nebo CD40 ligand (CD40L) může facilitovat adhezi destiček ke stěně tepen. Aktivované

destičky navíc uvolňují chemokiny atrahující zánětlivé buňky, mimo jiné i monocyty, což vede k tvorbě výše zmíněných trombocytově-makrofágových agregátů (54, 144).

Potenciální příčiny alterace agregace krevních destiček u pacientů s CHOPN mohou být následující: zvýšená svalová námaha s nedostatečnou kapacitou pro adekvátní zvýšení ventilace, progresse dynamické hyperinflace s kaudálním posunem bránice a kompresí subfrenických orgánů (zejména sleziny), progredující hypoxémie, oxidativní stres, systémový zánět, eventuálně akutní stresová reakce na zátěžovou dušnost (128, 144).

Poslední porce diskutovaných výsledků se týká analýzy kondenzátu vydechaného vzduchu. Eikosanoidová sloučenina 8-isoprostan (8-iso) je důležitým markerem oxidačního stresu u kuřáků a u všech nemocných s CHOPN (86, 158). 8-iso je detekovatelný zejména v krvi, ve sputu, v bronchioalveolární laváží nebo v kondenzátu vydechaného vzduchu (96). Leukotrieny B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> a E<sub>4</sub> jsou citlivými biomarkery využívanými zatím pouze ve výzkumu pro svoji schopnost odrážet úroveň neutrofilního zánětu u pacientů s CHOPN. Nejvíce používaným je leukotrien B<sub>5</sub> (LTB<sub>4</sub>). LTB<sub>4</sub> je syntetizován in vivo z leukotrienu A<sub>4</sub> (LA<sub>4</sub>) působením enzymu LTA<sub>4</sub> hydrolázy. Primární funkcí LTB<sub>4</sub> je atrahovat polymorfonukleáry do oblasti poškození tkáně, současně pomáhá ostatním imunitním buňkám v produkci prozánětlivých cytokinů (50). Jeho monitorování se provádí v krvi, ve sputu, v bronchoalveolární tekutině a v kondenzátu vydechaného vzduchu (65, 96, 117). Leukotrieny C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> a E<sub>4</sub> jsou cysteinylóvými leukotrieny charakterizovanými přítomností aminokyseliny cysteinu v jejich chemické struktuře. Obdobně jako LTB<sub>4</sub> facilitují zánětlivé procesy v tkáních, současně mají důležitou roli v mezibuněčné signalizaci, podporují bronchokonstrikci (zejména LTD<sub>4</sub>) a zvyšují vaskulární permeabilitu (52). Malondialdehyd (MDA) je dalším potenciálním markerem oxidačního stresu pacientů s CHOPN. Jeho sérové hodnoty však nejsou dostatečně citlivé. A proto je třeba ho analyzovat v materiálu z dýchacích cest, například kondenzátu vydechaného vzduchu (161).

Naproti výše uvedeným mediátorům a sloučeninám stojí lipoxiny A<sub>4</sub> a B<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>, LXB<sub>4</sub>). Jsou to silně protizánětlivě působící bioaktivní metabolity arachidonové kyseliny vytvářené v mnoha lidských buňkách (25).

U nemocných s CHOPN očekáváme elevaci prozánětlivých cytokinů a markerů oxidačního stresu a naopak redukcí protizánětlivých sloučenin. A přesně takový nález potvrdila naše práce

při analýze vydechaného vzduchu. Protizánětlivé mediátory LXA4 a LXB4 respiračně zdravých seniorů (kontrolní skupiny) dosahovaly bezmála dvojnásobných hodnot v porovnání s nemocnými s CHOPN. A naopak parametry oxidačního stresu a prozánětlivé aktivity (zejména 8-iso, LTB4 a LTC4) byly u zdravých dobrovolníků redukovány na zhruba polovinu hodnot stejně starých pacientů s těžkou CHOPN.

Kauzální spojení mezi plicním/systémovým zánětem, oxidačním stresem a komorbidním postižením nemocných s CHOPN je možné, nebylo však dosud jednoznačně prokázáno (35). V recentní práci polské skupiny z Lodže byla mimo jiné zpochybněna kauzální vazba mezi markery systémového zánětu a kardiovaskulárními komorbiditami. Systémový zánět koexistuje s CHOPN, nicméně markery systémového zánětu nejsou více zvýšeny u osob s kardiovaskulárními chorobami asociovanými s CHOPN. Jako jedno z možných vysvětlení tohoto zdánlivého rozporu může být skutečnost, že pacienti s kardiovaskulárními komorbiditami měli dlouhodobou terapii statiny a antiagregačními léky. Je jasné, že další podrobnější studie v této oblasti budou nezbytné (117).

Na poli alterované koagulace a agregace u pacientů s CHOPN tak zůstává mnoho otázek. Je na zvážení, zda je třeba nemocné s CHOPN preventivně antikoagulovat (200, 230). Pokud ano, tak koho a kdy? Všechny formy choroby? V době stabilní nemoci či pouze v čase exacerbačních epizod? A co s antiagregační léčbou?

## 6.6 Shrnutí výzkumné části

U osob s těžkou formou CHOPN, náhodně vybraných z České multicentrické výzkumné databáze, byla očekávaně nalezena výrazně **snížená tolerance fyzické zátěže** v porovnání se stejně starými dárči krve bez CHOPN postižení. Během zátěžových testů chůzí u všech pacientů v CHOPN kohortě došlo k významné **přinámahové kyslíkové desaturaci**. Návrat do předzátěžového rozmezí trval více jak 2 minuty. Pro srovnání, zdraví dobrovolníci zvládli bezmála dvakrát výraznější zátěž, a jen s nepatrným poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem. Současně byla u CHOPN subjektů prokázána značná limitace v oblasti **běžné denní fyzické aktivity**, pacienti s CHOPN měli o třetinu méně denního pohybu v porovnání se zdravými stejného věku a shodného genderového zastoupení.

Skupina nemocných s CHOPN měla vyšší hodnotu **celkového počtu leukocytů** v periferní krvi a tato hodnota dále **vzrostla bezprostředně po absolvování fyzické zátěže**. Pacienti s CHOPN měli již vstupně zvýšenou hodnotu **fibrinogenu** v porovnání se zdravými dobrovolníky. Vrcholová zátěž chůzí hodnotu fibrinogenu již dále neovlivňovala ani u jedné skupiny vyšetřovaných subjektů.

Pacienti s CHOPN se od zdravých dobrovolníků stejného věku signifikantně nelišili ve většině trombocytárních parametrů ani v dalších hematologických hodnotách vč. koagulačních parametrů. Pouze velikost **trombocytárních agregátů** byla u nemocných o 20 % menší v porovnání se zdravými kontrolami, a tento rozdíl zůstal nezměněn po vrcholové fyzické zátěži.

U osob s CHOPN byly zaznamenány **diskrétní změny destičkové agregace facilitované adenosin 5'-difosfátem – ADP** (mírný růst agregace), respektive epinefrinem – EPI (nepatrný pokles agregace) po vrcholové fyzické zátěži dvou ISWT testů. Nadto provedení dvou přírůstkových testů chůzí vedlo k určitému **poklesu exprese CD62 molekuly** na povrchu trombocytů registrované pomocí průtokové cytometrie u nemocných s CHOPN. U zdravých kontrol se tento parametr neměnil.

Hodnoty parametrů **oxidačního stresu a prozánětlivých působků** obsažených v kondenzátu vydechaného vzduchu byly u nemocných s CHOPN **výrazně zvýšeny**. Naopak **protizánětlivé biomarkery** byly výraznější ve vydechaném vzduchu **zdravých seniorů**. Většina parametrů analyzovaných v kondenzátu vydechaného vzduchu **neměla zjevnou tendenci k růstu**

**bezprostředně po fyzické námaze.** Tomuto trendu se vymykaly leukotrien C4 (LTC<sub>4</sub>) rostoucí u zdravých dobrovolníků a leukotrien D4 (LTD<sub>4</sub>), respektive leukotrien E4 (LTE<sub>4</sub>) klesající, respektive rostoucí u obou vyšetřovaných skupin. Hladina protizánětlivých lipoxinů (A4 a B4) bezprostředně po vrcholové fyzické zátěži klesala.

Každý výzkumný projekt má svoje slabá místa. Také naše pilotní práce je limitována hned v několika směrech, zejména v oblasti metodiky. Nejvýraznější metodickou chybou je absence předchozí časové analýzy (*proof of concept*) zaměřené na zjištění rychlosti případných změn hematologických parametrů a biomarkerů v kondenzátu vydechaného vzduchu na různé aktivační nebo inhibiční podněty. Velká výzkumná pracoviště v zahraničí právě takovou *proof of concept* analýzou začínají. Naše snaha se dostat rychle k výsledkům a zejména nedostatek finančních zdrojů nás vedl k rychlejší a snažší cestě. Nicméně je to zkušenost pro příště. Z výše uvedených důvodů je možné, že jsme umístěním odběrů krve a kondenzátu vydechaného vzduchu do času pouhých několika málo minut po vrcholové fyzické zátěži nechtěně minuli důležité změny, které se pak „zcela nepozorovaně“ odehrály za delší časové období. To se jistě týká prozánětlivých a protizánětlivých biomarkerů (194). Dalším faktorem omezujícím náš projekt je malý počet nemocných a ne zcela kompletní struktura analyzovaných parametrů (například schází diferenciální rozpočet leukocytů nebo analýza solubilního P selektinu). Z účasti na studii jsme sice vyloučili pacienty s antikoagulační a protidestičkovou léčbou, nicméně jsme nevyločili statiny, ACE-inhibitory ani nesteroidní antirevmatika, jak doporučují některé podobné studie v zahraničí (144). Dále jsme si vědomi, že některé hematologické parametry mohou mít určitou cirkadiální a postrandální rytmicitu. Všichni pacienti i zdraví dobrovolníci byli nalačno, nicméně denní doba odběrů byla různá v intervalu 8:00 do 16:00. I přes sobotní provedení výzkumu, jsme totiž logisticky nebyli schopni provést více zátěžových testů (a s tím souvisejících odběrů krve) najednou a proto pacienti následovali postupně během celého dne a odběry rovněž. Jako poslední limitaci (a zároveň námět na budoucí zlepšení) si dovoluji uvést vhodnost prospektivního sledování nemocných a měření nejen za stabilního stavu, ale i v době jejich akutní exacerbace (více 6.7).

Autor se zúčastnil všech popisovaných částí výzkumu. Ostatní spolupracovníci jsou zmíněni v poděkování, případně v metodické části této habilitační práce (významní jmenovitě, ostatní souhrnně v rámci kooperující instituce).

První výsledky výzkumu předložené ve druhé části této habilitační práce již byly prezentovány na výročním sjezdu Evropské respirační společnosti v roce 2015. Rukopis s těmito výsledky je plánován na druhou polovinu roku 2017.

Plicní klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové se zejména prostřednictvím autora této habilitační práce systematicky a dlouhodobě (již od roku 2006) věnuje komplexní pulmonální rehabilitační péči o nemocné s CHOPN. Od roku 2013 jsou nejtěžší pacienti s CHOPN podrobováni pravidelnému měření ADL pomocí krokoměřů. V roce 2014 vznikla specializovaná poradna věnující se indikaci a sledování efektu plicní rehabilitace. Od roku 2015 je pro rutinní účely využíváno obou nových zátěžových testů (ISWT a ESWT). Pracoviště autora organizuje i osvětové akce propagující různé formy pravidelné fyzické aktivity, jako například nordickou chůzi pro veřejnost. Pracoviště autora se, ve spolupráci s patientskou organizací ČOPN (Český občanský spolek proti plicním nemocem), každoročně v listopadu podílí na celostátní edukační kampani týkající se CHOPN zaměřené na širokou veřejnost. V blízké budoucnosti je plánována realizace bezprecedentního projektu Parku plicní rehabilitace v prostorách areálu Fakultní nemocnice Hradec Králové. Tyto všechny na pohyb zaměřené aktivity ukazují na konzistenci v záměrech autora (a jeho týmu) směrem k aktivaci pohybu u nemocných trpících CHOPN. Předkládaná analýza možných důsledků vrcholové intenzity fyzické zátěže chůzí je logickým výstupem předchozích aktivit.

**Předkládaný projekt prokazuje diskrétní vliv vrcholové (z hlediska pacienta maximální možné) fyzické zátěže na laboratorní hematologické parametry včetně agregace krevních destiček.** Klinický význam drobných laboratorních odchylek však zůstává nejasný. Navíc **pozitivní role pohybu nemocných s CHOPN v žádném případě nebyla zpochybněna, neboť všechny rehabilitační metody pracují se submaximální (nikoliv vrcholovou) zátěží.** Náš zájem o tuto problematiku trvá. Výsledky pilotního projektu plánujeme využít při plánování většího výzkumného záměru na tomto poli zaměřeného na prospektivní hematologické sledování kohorty CHOPN nemocných v době jejich akutního přijetí s exacerbací na jednotku intenzivní péče, při propuštění a poté v rámci ambulantní kontroly po 3-6 měsících.



## 7. Stručný anglický souhrn

### A brief English research summary

**Title:** Intensive walking as a risk factor of impairment of platelet aggregation in stable subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease.

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with progressive exercise limitation (78). On the other hand for patients with COPD, regular physical activity (PA) by walking is strongly recommended as the core component of pulmonary rehabilitation (212). Patients with stable COPD suffer from modified aggregation activity of circulating platelets (144, 146, 209, 210). Platelets aggregates further increase during exacerbations, but we still do not know about acute changes in platelet function after maximal walking. For that reason our pilot project (a small component of the PHAETON Study „PHysical exertion and oxidAtive strEss in chronic obstrucTive pulmONary disease“) was focused on the effect of incremental shuttle walk test on platelet function in patients with COPD and healthy controls (Table 7, Figure 12).

**Purpose:** The aim of the this pilot study was to investigate how the expression of adhesion molecules and parameters of platelet aggregation changes after peak physical stress through two incremental shuttle walking tests (ISWTs) in homogeneous population of elderly subjects with and without COPD (Tables 9, 10).

**Methods:** A cross-sectional interventional examination of 11 severe COPD patients, and of 17 healthy controls was performed using the repeated incremental shuttle walk tests (ISWTs), lung function assessment, evaluation of respiratory symptoms using COPD Assessment Test (CAT), and modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) along with measurement of aggregation platelet activity and other hematological parameters. Platelet aggregation and expression of adhesion molecules were analysed before and immediately (3-4 minutes) after two ISWTs (Figures 19,24,25,28).

**Results:** Non-smoking healthy adult (HA) subjects (n=17, 64.7 % males, 62.5 years, FEV<sub>1</sub> 105 %, RV 109 %, IC/TLC 50 %, exhaled CO 3 ppm) and ex-smoking COPD patients (n=11, 63.9 % males, 62.5 years, FEV<sub>1</sub> 46 %, RV 239 %, IC/TLC 28 %, exhaled CO 2 ppm) were included in the analysis (Table 10).

COPD subjects had a higher total number of leukocytes in peripheral blood, and this value is further increased immediately after the peak exercise. Patients with COPD had already increased baseline fibrinogen compared with healthy volunteers. Fibrinogen level was not affected by exercise in both study groups.

COPD patients and healthy volunteers of the same age was not significantly different in most platelet parameters or in other hematological values incl. coagulation parameters. Only the size of platelet aggregates of COPD subjects were 20 % less in comparison with healthy controls, and this difference remained unchanged after peak exercise (ISWTs).

However, expression of CD62P was significantly decreased on circulating thrombocytes after ISWTs in COPD cohort only. Moreover, ISWTs was associated with slightly (but significantly) increased platelet aggregation after ADP stimulations in COPD subjects, not visible in HA population (Tables 14,15,16).

**Conclusion:** Data of our pilot study demonstrated the slight impairment of platelet activity in COPD population. Patients with COPD have significant differences in platelet aggregation compared with healthy seniors without COPD. Some of these changes are accentuated due to robust physical exertion after peak walking exercise (ISWTs). Larger studies are needed.

**Limitations:** There were some limitation: low number of COPD and HA subjects, absence of wider spectrum of haematological parameters, missing of proof of concept analysis in view of better timing of blood sampling after exercise.

**Financial support:** The study was supported by project “Support for the creation of excellent research teams and intersectoral mobility at Palacky University in Olomouc” (reg. no. CZ.1.07/2.3.00/30.0004), by MH CZ-DRO, UHHK, 00179906 and an unrestricted research grant from NOVARTIS, Czech Republic. The funding sources had no involvement in study design, in the collection, analysis and interpretation of data. Outcomes of project were not related to any products of NOVARTIS.

**Keywords:** Adhesion molecules; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Platelet; Blood; ISWT (incremental shuttle walk test)

**Abbreviations** (contained in the english summary, and in the cited tables/figures): ADP – adenosine diphosphate, Ag – aggregation, AS –size of platelet aggregates, BRON – chronic bronchitis, CAT – The COPD Assessment Test, CO – carbon oxide assessment, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, ECG – electrocardiography, EMPH – emphysema, EPI – epinephrine, F – female, FeNO – Fractional exhaled nitric oxide, FEV1 – forced expiratory volume at 1st second, FVC – forced volume vital capacity, GOLD -The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, HA – healthy control subjects, IC – inspiratory capacity, ISWT – incremental shuttle walk test, M – male, mMRC – modified Medical Research Council dyspnea scale, Ob – objects, PA - physical activity, post-BD – post bronchodilator, RV – residual volume, SA – spontaneous aggregation, SC – percentage coverage by platelet aggregates, SD – standard deviation, SpO<sub>2</sub> – peripheral capillary oxygen saturation, TLC – total lung capacity, VC – vital capacity

**Note:** Presented on the European Respiratory Society meeting in LONDON - September 2016 (available at: [http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl\\_59/PA3658](http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA3658)). Manuscript draft will be finalized in 2017.

## 8. Literatura

1. ABLETT, JM. and FAIRBAIRN, SM. and PAGE, CP. et. al. Influence of antigen challenge on platelet responsiveness in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet J*, 1997, vol. 29, no. 5, p. 382-386.
2. AGUSTI, A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 9, p. 857–864.
3. AGUSTI, A. and EDWARDS, LD. and RENNARD, SI. et. al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 5, p. e37483.
4. AGUSTI, A. and FANER, R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, vol. 9, no. 2, p. 43-46.
5. AGUSTI, A. and SORIANO, JB. COPD as a systemic disease. *COPD*, 2008, vol. 5, no. 2, p. 133-138.
6. AKRAM, KM. and PATEL, N. and SPITERI, MA. et. al. Lung Regeneration: Endogenous and Exogenous Stem Cell Mediated Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*, 2016, vol. 17, no. 1, pii: E128.
7. ALCÁZAR-NAVARRETE, B. and ROMERO-PALACIOS, PJ. and RUIZ-SANCHO, A. et. al. Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes. *Nitric Oxide*, 2016, vol. 54, p. 67-72.
8. AL-KASSIMI, FA. and ALHAMAD, EH. and AL-HAJJAJ, MS. et. al. Can computed tomography and carbon monoxide transfer coefficient diagnose an asthma-like phenotype in COPD? *Respirology*, 2017, vol. 22, no. 2, p. 322-328.
9. ALTER, A. and ABOUSSOUAN, LS. and MIRELES-CABODEVILA, E. Neuromuscular weakness in chronic obstructive pulmonary disease: chest wall, diaphragm, and peripheral muscle contributions. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, [Epub ahead of print].
10. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, vol. 167, no. 2, p. 211-277.
11. ANDERSSON, M. and STRIDSMAN, C. and RÖNMARK, E. et. al. Physical activity and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease – a population based study. *Respir Med*, 2015, vol. 109, no. 8, p. 1048–1057.

12. ANON, C. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: a report of the conclusions of a Ciba guest symposium. *Thorax*, 1959, vol. 14, p. 286–299.
13. ARYAL, S. and DIAZ-GUZMAN, E. and MANNINO, DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, vol. 9, p. 1145–1154.
14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, vol. 166, no. 1, p. 111-117.
15. BANSAL, R. and GUPTA, HL. and GOEL, A. et. al. Association of increased platelet volume in patients of chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *JACM*, 2002, vol. 3, no. 2, p. 169-172.
16. BARNES, PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*, 2015, vol. 45, no. 3, p. 790-806.
17. BARNES, PJ. and CELLI, BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2009, vol. 33, no. 5, p. 1165-1185.
18. BARNETT, K. and MERCER, SW. and NORBURY, M. et. al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9836, p. 37–43.
19. BERG, K and WRIGHT, JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, vol. 140, no. 12, p. 1423-1428.
20. BESTALL, JC. and PAULA, EA. and GARRODA, R. et. al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999, vol. 54, no. 7, p. 581-586.
21. BHOWMIK, A. and SEEMENGAL, TA. and DONALDSON, CG. et. al. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J*, 2005, vol. 26, no. 6, p. 1009-1015.
22. BILJAK, VR. and PANCIROV, D. and CEPELAK, I. et. al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*, 2011, vol. 22, no. 6, p. 466-470.
23. BJERMER, L. and ALVING, K. and DIAMANT, Z. et. al. Current evidence and future

research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med*, 2014, vol. 108, no. 6, p. 830-841.

24. BONE, AE. and HEPGUL, N. and KON, S. et. al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. *Chron Respir Dis*, 2016, [Epub ahead of print].

25. BOZINOVSKI, S. and ANTHONY, D. and VLAHOS, R. Targeting pro-resolution pathways to combat chronic inflammation in COPD. *J Thorac Dis*, 2014, vol. 6, no. 11, p. 1548-1556.

26. BREAKEN, DC. and SPRUIT, MA. and HOUBEN-WILKE, S. et. al. Impact of exacerbations on adherence and outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respirology*, 2017, [Epub ahead of print].

27. BRIGHTLING, CE. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, biomarkers, and prognostic indicators. *Allergy Asthma Proc*, 2016, vol. 37, no. 6, p. 432-438.

28. BROEKMAN, W. and ROELOFS, H. and ZARCONI, MC. et. al. Functional characterisation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from COPD patients. *ERJ Open Res*, 2016, vol. 2, no. 2, pii: 00045-2015.

29. BUIST, AS. and McBURNIE, MA. and VOLLMER, WM. et. al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9589, p. 741-750.

30. BURDULI, NM. and AKSENOVA, IZ. Platelet aggregatory impairments in chronic obstructive bronchitis and a role of laser therapy in their correction. *Klin Med (Mosk)*, 2004, vol. 82, no. 8, p. 34-37.

31. CAKMAK, G. and SAGLAM, ZA. And SALER, T. et. al. Platelets: Indicator of inflammation in COPD. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2009, vol. 1, no. 5, p. 227-229.

32. CALZETTA, L. and ROGLIANI, P. and ORA, J. et. al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev*, 2017, vol. 26, no. 143, p. 160043.

33. CAMILLO, CA. and LANGER, D. and OSADNIK, CR. et. al. Survival after pulmonary rehabilitation in patients with COPD: impact of functional exercise capacity and its changes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 2671-2679.

34. CAMP, P. and REID, WD. and YAMABAYASHI, C. et al. Safe and effective prescription of exercise in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: rationale and methods for an integrated knowledge translation study. *Can Respir J*, 2013, vol. 20, no. 4, p.

281-284.

35. CAMPO, G. and PAVASINI, R. and MALAGÚ, M. et. al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, vol. 29, no. 2, p. 147-157.
36. CANNON, DT. and COELHO, AC. and CAO, R. et. al. Skeletal muscle power and fatigue at the tolerable limit of ramp-incremental exercise in COPD. *J Appl Physiol*, 2016, vol. 121, no. 6, p. 1365-1373.
37. CARLONE, S. and BALBI, B. and BEZZI, M. et. al. Health and social impacts of COPD and the problem of under-diagnosis. *Multidiscip Respir Med*, 2014, vol. 9, no. 1, p. 63.
38. CASAS, A. and VILARO, J. and RABINOVICH, R. et. al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 1, p. 55-61.
39. CASTILLO, D. and BURGOS, F. and GUAYTA, R. et. al. FARMAEPOC group. Airflow obstruction case finding in community-pharmacies: a novel strategy to reduce COPD underdiagnosis. *Respir Med*, 2015, vol. 109, no. 4, p. 475–482.
40. CELLI, B. Update on the management of COPD. *Chest*, 2008, vol. 133, no. 6, p. 1451–1462.
41. CELLI, B. and COTE, C. and MARIN, J. et. al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, no. 10, p. 1005–1012.
42. CELLI, BR. and DECRAMER, M. and WEDZICHA, JA. et. al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 45, no. 4, p. 879-905.
43. CLINI, EM. and BEGHÉ, B. and FABBRI, LM. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, vol. 187, no. 7, p. 668-671.
44. CONDLIFFE, AM. and CHILVERS, ER. and HASLETT, C. et. al. Priming differentially regulates neutrophil adhesion molecule expression/function. *Immunology*, 1996, vol. 89, no. 1, p. 105-111.
45. *COPD Gene. COPD Genetic Epidemiology* (Updated January, 2017). c 2017, last revision 10<sup>th</sup> on January 2017 [cit.2017-02-18]. Dostupné z: <<http://www.copdgene.org/>>.

46. COPPOLA, L. and VERRAZZO, G. and ESPOSITO, G. et. al. Hemorheological and cardiovascular effects of exercise training in the rehabilitation of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gerontol Geriatr*, 1999, vol. 28, no. 1, p. 1-8.
47. CORHAY, JL. Personalized medicine: chronic obstructive pulmonary disease treatment. *Rev Med Liege*, 2015, vol. 70, no. 5–6, p. 310–315.
48. COTE, CG and CASANOVA, C and MARÍN, JM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*, 2008, vol. 31, no. 3, p. 571–578.
49. COULTAS, DB. and MAPEL, D. and GAGNON, R. et. al. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, vol. 164, no. 3, p. 372-377.
50. CROOKS, SW. and STOCKLEY, RA. Leukotriene B4. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 1998, vol. 30, no. 2, p. 173–178.
51. *Czech Multicentre Research Database of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Updated April, 2016). c 2016, last revision 2nd on April 2016 [cit.2017-02-18]. Dostupné z: < <http://chopn.registry.cz/index.php>>
52. DAHLÉN, SE. and BJÖRK, J. and HEDQUIST, P. et. al. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1981, vol. 78, no. 6, p. 3887–3891.
53. da SILVA, SM. and PASCHOAL, IA. and De CAPITANI, EM. et. al. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 503-513.
54. DAVI, G. and PATRONO, C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007, vol. 357, p. 2482e94.
55. DAVIS, KJ. and LANDIS, SH. and OH, YM. et. al. Continuing to Confront COPD International Physician Survey: physician knowledge and application of COPD management guidelines in 12 countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, vol. 10, p. 39-55.
56. DECRAMER, M. and RENNARD, S. and TROOSTERS, T. et. al. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*, 2008, vol. 5, no. 4, p. 235-256.



57. DE MARCO, R. and ACCORDINI, S. and MARCON, A. et. al. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, vol. 183, no. 7, p. 891-897.
58. DEVECI, SE. and DEVECI, F. and AÇIK, Y. et. al. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med*, 2004, vol. 98, no. 6, p. 551-556.
59. DI MARCO, F. and SANTUS, P. and SOTGIU, G. et. al. Does Improving Exercise Capacity and Daily Activity Represent the Holistic Perspective of a New COPD Approach? *COPD*, 2015; vol. 12, no. 5, p. 575-581.
60. DiSANTOSTEFANO, RL. and HINDS, D. and LE, HV. et. al. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med*, 2016, vol. 112, p. 88-96.
61. DIVO, MJ. and CASANOVA, C. and MARIN, JM. et. al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*, 2015, vol. 46, no. 3, p. 640-650.
62. DIVO, M. and COTE, C. and TORRES, JP. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, vol. 186, no. 2, p. 155-161.
63. DODD, JW. and HOGG, L. and NOLAN, J, et. al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*, 2011, vol. 66, no. 5, p. 425-429.
64. DODD, JW. and MARNS, PL. and CLARK, AL. et. al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium- response to pulmonary rehabilitation. *COPD*, 2012, vol. 9, no. 4, p. 390-394.
65. DONG, R. and XIE, L. and ZHAO, K. et. al. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via LTB4/BLT1/SOCS1 pathway. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, vol. 11, p. 31-41.
66. DONOHUE, JF. and HERJE, N. and CRATER, G. et. al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, vol. 9, p. 745-751.
67. DYMICKA-PIEKARSKA, V. and MATOWICKA-KARNA, J. and OSADA, J. et. al. Changes in platelet CD 62P expression and soluble P-selectin concentration in surgically treated colorectal carcinoma. *Adv Med Sci*, 2006 vol. 51, p. 304-308.

68. EL-SAYED, MS. and EL-SAYED, AZ. and AHMADIZAD, S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med*, 2004, vol. 34, no. 3, p. 181-200.
69. EL-SAYED, MS. and YOUNESIAN, A. and RAHMAN, K. et. al. The effects of arm cranking exercise and training on platelet aggregation in male spinal cord individuals. *Thromb Res*, 2004, vol. 113, no. 2, p. 129-136.
70. ERGAN, B. and ERGÜN, R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 1775-1783.
71. ESTEBAN, C. and AROSTEGUI, I. and ABURTO, M. et al. Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2014, vol. 19, no. 3, p. 330-338.
72. FANER, R. and AGUSTI, A. Multilevel, Dynamic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Heterogeneity. A Challenge for Personalized Medicine. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, vol. 13, no. Supplement 5, p. S466-S470.
73. FONTANA, S. and PAROLINI, S. and VERMI, W. et. al. Innate immunity defects in Hennansky-Pudlak type 2 syndrome. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 12, p. 4857-4864.
74. GARCIA-AYMERICH, J. and FARRERO, E. and FÉLEZ, MA. et. al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*, 2003, vol. 58, no. 2, p. 100-105.
75. GARCÍA-RIVERO, JL. and ESQUINAS, C. and BARRECHEGUREN, M. et. al. Risk Factors of Poor Outcomes after Admission for a COPD Exacerbation: Multivariate Logistic Predictive Models. *COPD*, 2016, vol. 16, p. 1-6.
76. GAZZANIGA, PP. and BASILI, S. and FERRONI, P. et. al. Chronic obstructive pulmonary disease. A possible correlation between platelet aggregation tests and respiratory indexes. ECOB Group. *Clin Ter*, 1993, vol. 142, no. 6, p. 507-516.
77. GLEESON, A. and PARRY, A. and HIGGINSON, R. End-of-life prognostic indicators in patients with COPD: Part 1. *Int J Palliat Nurs*, 2016, vol. 22, no. 10, p. 508-514.
78. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Updated November, 2016). c 2016, last revision 16<sup>th</sup> on November 2016 [cit.2017-12-25]. Dostupné z: <<http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis->

management-prevention-copd/>.

79. GONZALES, F. and MANAS, M. and SEIQUER, I. et. al. Blood platelet function in healthy individuals of different ages: effects of exercise and exercise deconditioning. *J Sports Med Phys Fitness*, 1996, vol. 36, no. 2, p. 112-116.
80. GRIFFO, R. and SPANEVELLO, A. et. al. TEMPORELLI, PL. Et. al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, p. 2047487316687425. Epub ahead of print]
81. GUO, J. and ZHENG, C. and XIAO, Q. et. al. Impact of anaemia on lung function and exercise capacity in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open*, 2015, vol. 5, no. 10, p. e008295.
82. GUPTA, D. and AGARWAL, R. and AGGARWAL, AN. et. al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India*, 2013; vol. 30, no. 3, p. 228–267.
83. HARAGUCHI, M. and NAKAMURA, H. and SASAKI, M. et. al. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients. *BMC Res Notes*, 2016, vol. 9, p. 7.
84. HARDING, S. and SARMA, J. and JOSEPHS, D. et. al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation*, 2004, vol. 109, p. 1926e9.
85. HARRISON, MT. and SHORT, P. and WILLIAMSON, PA. et. al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 7, p. 609-615.
86. HE, H. and TAO, Y. and CHEN, X. et. al. High levels of interleukin-6 and 8-iso-prostaglandin in the exhaled breath condensate and serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease related pulmonary hypertension. *Chin Med J*, 2014, vol. 127, no. 9, p. 1608-1612.
87. HEANEY, LG. and MCGARVEY, LP. Personalised Medicine for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*, 2017, vol. 93, no. 3, 153-161.
88. HELLEBRANDOVA, L. and CHLUMSKY, J. and VOSTATEK, P. et. al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction. *Physiol Res*, 2016, vol. 65, no. 3, p. 469-479.

89. HERMANN, A. and RAUCH, BH. and BRAUN, M. et. al. Platelet CD40 ligand (CD40L)-subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*, 2001, vol. 12, no. 2, p. 74-82.
90. HILLAS, G. and PERLIKOS, F. and TZANAKIS, N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, vol. 11, p. 1579-1586.
91. HIMES, BE. and WEITZMAN, ER. Innovations in health information technologies for chronic pulmonary diseases. *Respir Res*, 2016, vol. 17, p. 38.
92. HIZAWA, N. LAMA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, vol. 10, p. 1093-1102.
93. HNIZDO, E. and SULLIVAN, PA. and BANG, KM. et. al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 2002, vol. 156, no. 8, p. 738–746.
94. HOEPERS, AT. and MENEZES, MM. and FRÖDE, TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, vol. 42, no. 3, p. 231-239.
95. HOFER, F. and ACHELROD, D. and STARGARDT, T. Cost-Utility Analysis of Telemonitoring Interventions for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*, 2016, vol. 14, no. 6, p. 691-701.
96. HOFFMEYER, F. and HARTH, V. and BUNGER, J. et. al. Leukotriene B4, 8-iso-prostaglandin F2 alpha, and pH in exhaled breath condensate from asymptomatic smokers. *J Physiol Pharmacol*, 2009, vol. 60, no. Suppl. 5, p. 57-60.
97. HOFMANN, R. and BECK, EM. and BÖHM, R. et. al. Detection of airborne cultivatable microorganisms from compost sites--emissions and imissions. *Schriftenr Ver Wasser Boden Lufthyg*, 1999, vol. 104, p. 245-320.
98. HORITA, N. and KOBLIZEK, V. and PLUTINSKY, M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease prognostic score: A new index. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, vol. 160, no. 2, p. 211-218.
99. HRONEK, M. and KOVARIK, M. and AIMOVA, P. et. al. Skinfold anthropometry-the accurate method for fat free mass measurement in COPD. *COPD*, 2013, vol. 10, no. 5, p. 597-603.
100. HUANG, J. and LIU, XJ. and BAO, HR. et. al. The relationship between

- coagulation/anticoagulation imbalance and oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2011, vol. 50, no. 8, p. 664-667.
101. HURST, JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, vol. 184, no. 6, p. 625-626.
102. HURST, JR. and ELBORN, JS. and De SOYZA, A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*, 2015, vol. 45, no. 2, p. 310-313.
103. *Charlson Comorbidity Scoring System* (Updated Jan, 2016). c 2016, last revision 9th on January 2016 [cit.2017-02-18]. Dostupné z:<[http://touchcalc.com/calculators/cci\\_js](http://touchcalc.com/calculators/cci_js)>
104. CHARLSON, M. and SZATROWSKI, TP. and PETERSON, J. et. al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994, vol. 47, no. 11, p. 1245-1251.
105. CHETTA, A. and PISI, G. and AIELLO, M. et. al. The walking capacity assessment in the respiratory patient. *Respiration*, 2009, vol. 77, no. 4, p. 361-367.
106. CHLUMSKY, J. Exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cas Lek Cesk*, 2005, vol. 144, no. 6, p. 372-376.
107. CHLUMSKY, J. and FILIPOVA, P. and TERL, M. Non-invasive assessment of respiratory muscle function and its relationship to exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*, 2006, vol. 34, no. 3, p. 240-246.
108. CHLUMSKY, J. and FISEROVA, J. and KOCIANOVA, J. et. al. Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí (Updated September, 2016). c 2016, last revision 10th on October 2016. cit.2017-02-01 Dostupné z:  
[file:///C:/Users/admin/Downloads/10.1\\_DP%20pro%20interpretaci%20z%C3%A1kl.vy%C5%A1.%20plicn%C3%ADch%20funkc%C3%AD%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/10.1_DP%20pro%20interpretaci%20z%C3%A1kl.vy%C5%A1.%20plicn%C3%ADch%20funkc%C3%AD%20(2).pdf)
109. CHLUMSKY, J. and STERBOVA, L. and SMOLIKOVA, L. et. al. Relation between pulmonary ventilation parameters, exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive lung disease. *Vnitr Lek*, 2002, vol. 48, no. 4, p. 320-324.
110. CHUCHALIN, AG. and TSEIMAKH, IY. and MOMOT, AR. et. al. Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med Mosk*, 2015, vol. 93, no. 12, p. 18-23.
111. JI, W. and LIM, MN. and BAK, SH. et. al. Differences in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes between non-smokers and smokers. *Clin Respir J*, 2016, doi: 10.1111/crj.12577. [Epub ahead of print]
112. JIN, Z. and WANG. Q. and BI, H. et. al. Effects and possible mechanisms of mesenchymal

stem cell transplantation on emphysema in rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, vol. 95, no. 22, p. 1731-1735.

113. JONES, PW. and BRUSSELLE, G. and DAL NEGRO, RW. et. al. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim Care Respir J*, 2012, vol. 21, no. 3, p. 329-336.

114. JONES, PW. and HARDING, G. and BERRY, P. et. al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 2009, vol. 34, no. 3, p. 648-654.

115. JOSEPH, JE. and HARRISON, P. and MACKIE, IJ. et. al. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol*, 2001, vol. 115, p. 451e9.

116. KANKAANRANTA, H. and HARJU, T. and KILPELÄINEN, M. et. al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, vol. 116, no. 4, p. 291–307.

117. KAŹMIERCZAK, M. and CIEBIADA, M. and PEKALA-WOJCIECHOWSKA, A. et. al. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart Lung Circ*, 2015, vol. 24, no. 8, p. 817-823.

118. KENNELLY, H. and MAHON, BP. and ENGLISH, BP. Human mesenchymal stromal cells exert HGF dependent cytoprotective effects in a human relevant pre-clinical model of COPD. *Sci Rep*, 2016, vol. 6, p. 38207.

119. KHAKBAN, A. and SIN, DD. and FITZGERALD, JM. et. al. Ten-Year Trends in Direct Costs of COPD: A Population-Based Study. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 3, p. 640-646.

120. KHAKBAN, A. and SIN, DD. and FITZGERALD, JM. et. al. The Projected Epidemic of COPD Hospitalizations Over the Next 15 Years: A Population Based Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, vol. 195, no. 3, p. 287-291.

121. KHAN, J. and LABABIDI, H. and AL-MOAMARY, M. et. al. The Saudi guidelines for the diagnosis and management of COPD. *Ann Thorac Med*, 2014, vol. 9, no. 2, p. 55–76.

122. KHAN, NA. and DAGA, MK. and AHMAD, I. et. al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. *J Inflamm Res*, 2016, vol. 9, p. 187-198.

123. KIM, J. and YOON, HI. and OH, YM. et. al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon*

*Dis*, 2015, vol. 10, p. 1819-1827.

124. KIM, S. and APELBERG, B.J. and AVILA-TANG, E. et. al. Utility and cutoff value of hair nicotine as a biomarker of long-term tobacco smoke exposure, compared to salivary cotinine. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, vol. 11, no. 8, p. 8368-8382.

125. KOBLIZEK, V. and CHLUMSKY, J. and ZINDR, V. et. al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2013, vol. 157, no. 2, p. 189–201.

126. KOBLÍŽEK, V. a CHLUMSKÝ, J. a ZINDR, V. et. al. CHOPN. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci. Maxdraf: Praha, 2013. 134 s.

127. KOBLIZEK, V. and MILENKOVIC, B. and BARCZYK, A. et. al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern. *Eur Respir J*, 2017 [in press].

128. KOBLIZEK, V. and NEUMANNOVA, K. and FATOROVA, I. et. al. Maximal walking as a risk factor of impairment of platelet aggregation in COPD subjects. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46: PA3658.

129. KOBLIZEK, V. and NOVOTNA, B. and ZBOZINKOVA, Z. et. al. Diagnosing COPD: advances in training and practice - a systematic review. *Adv Med Educ Pract*, 2016, vol. 7, p. 219-231.

130. KOBLÍŽEK, V. a SVOBODA, M. Nová fixní kombinace tiotropium a olodaterol – její role v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci v České republice. *Vnit lek*, 2016, vol. 62, no. 12, p. 1010-1020.

131. KOJIMA, S. and SAKAKIBARA, H. and MONTANI, S. et. al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease, and the relationship between age and smoking in a Japanese population. *J Epidemiol*, 2007, vol. 17, no. 2, p. 54–60.

132. KOKTURK, N. and KILIC, H. and BAHA, A. et. al. Sex Difference in Chronic Obstructive Lung Disease. Does it Matter? A Concise Review. *COPD*, 2016, vol. 13, no. 6, p. 799-806.

133. KUWANO, K. and ARAYA, J. and HARA, H. et. al. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Investig*, 2016, vol. 54, no. 6, p. 397-406.

134. LAMPRECHT, B. and SORIANO, J. and STUDNICKA, M. et al. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group; BOLD Collaborative Research Group the EPI-SCAN Team the PLATINO Team and the PREPOCOL Study Group. Determinants of Underdiagnosis of COPD in national and international surveys.

*Chest*, 2015, vol. 148, no. 4, p. 971–985.

135. LANGSETMO, L. and PLATT, RW. and ERNST, P. et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, vol. 177, no. 4, p. 396–401.

136. LECLERE, M. and BE´DARD, C. and CORTES-DUBLY, ML. Blood hypercoagulability and systemic inflammation in horses with heaves. *Vet J*, 2015, vol. 206, no. 1, p. 105-107.

137. LEE, HM. and LEE, J. and LEE, K. et. al. Relation between COPD severity and global cardiovascular risk in US adults. *Chest*, 2012, vol. 142, no. 5, p. 1118-1125.

138. LÉGER, LA. and MERCIER, D. and GADOURY, C. et. al. The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci*, 1988, vol. 6, no. 2, p. 93-101.

139. LIBBY, P. and RIDKER, PM. and MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, vol. 105, p. 1135e43.

140. LITVACK, ML. and WIGLE, TJ. and LEE, J. et. al. Alveolar-like Stem Cell-derived Myb(-) Macrophages Promote Recovery and Survival in Airway Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, vol. 193, no. 11, p. 1219-1229.

141. LIU, HM. and MA, LI. and WU, JZ. et. al. MSCs relieve lung injury of COPD mice through promoting proliferation of endogenous lung stem cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, vol. 35, no. 6, p. 828-833.

142. LIU, Y. and PLEASANTS, R. and CORFT, J. et. al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged  $\geq 45$  years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, vol. 10, p. 1409–1416.

143. LLORDÉS, M. and JAÉN, A. and ALMAGRO, P. et. al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of COPD among smokers in primary care. *COPD*, 2015, vol. 12, no. 4, p 404–412.

144. MACLAY, JD. And MCALLISTER, DA. And JOHNSTON, S. et. al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*, 2011, vol. 66, no. 9, p. 769-774.

145. MAKHLOUF, HA. and SADEK, SH. and NAFADY, AA. Platelet function in diabetic and non-diabetic patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Clin Respir J*, 2016. doi: 10.1111/crj.12477. [Epub ahead of print]

146. MALERBA, M. and CLINI, E. and MALAGOLA, M. et. al. Platelet activation as a novel



- mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Hematol*, 2013, vol. 6, no. 4, p. 475-483.
147. MARTINEZ, CH. and DIAZ, AA. and PARULEKAR, AD. et. al. Age-related differences in health-related quality of life in COPD: an analysis of the COPDGene and SPIROMICS cohorts. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 4, p. 927-935.
148. MCGARVEY, L. and MORICE, AH. and SMITH, JA. et al. Effect of acclidinium bromide on cough and sputum symptoms in moderate-to-severe COPD in three phase III trials. *BMJ Open Respir Res*, 2016, vol. 3, no. 1, e000148.
149. MENEZES, AM. and JARDIM, JR. and PÉREZ-PADILLA, R. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*, 2005, vol. 21, no. 5, p. 1565–1573.
150. MILACIĆ, N. and MILACIĆ, B. and MILOJKOVIĆ, M. et. al. Correlation of C-reactive protein and COPD severity. *Acta Clin Croat*, 2016, vol. 55, no. 1, p. 41-48.
151. MILLER, J. and EDWARDS, LD, AGUSTI, A. et. al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*, 2013, vol. 107, no. 9, p. 1376-1384.
152. MILLER, MR. and HANKINSON, J. and BRUSASCO, V. et. al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 2005, vol. 26, no. 2, p. 319–338.
153. MIRAVITLLES, M, and. BARRECHEGUREN, M. and ROMÁN-RODRÍGUEZ, M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, vol. 19, no. 8, p. 992-998.
154. MIRAVITLLES, M. and CHAPMAN, KR. and CHUECOS, F. et. al. The efficacy of acclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 2041-2053.
155. MIRAVITLLES, M. and SOLER-CATALUÑA, JJ. and CALLE, JJ. et. al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*, 2014, vol. 50, no. suppl 1, p. 1–16.
156. MIRAVITLLES, M. and VOGELMEIER, C. and ROCHE, N. et. al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*, 2016, vol. 47, no. 2, p. 625–637.
157. MIZIMURA, K. and MARUOKA, S. and GON, Y. et. al. The role of necroptosis in pulmonary diseases. *Respir Investig*, 2016, vol. 54, no. 6, p. 407-412.
158. MIURA, N. and YUKI, D. and MINAMI, N. et. al. A study to investigate changes in the levels of biomarkers of exposure to selected cigarette smoke constituents in Japanese adult

- male smokers who switched to a non-combustion inhaler type of tobacco product. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015, vol. 71, no. 3, p. 498-506.
159. MOHAN, A. and ARORA, S. and UNİYAL, A. et. al. Evaluation of plasma leptin, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and prealbumin as prognostic biomarkers during clinical recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*, 2017, vol. 34, no. 1, p. 3-8.
160. MOREIRA, GL. and GAZZOTI, MR. and MANZANO, BM. et. al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease based on three spirometric diagnostic criteria in Sao Paulo, Brazil: a nine-year follow-up since the PLATINO prevalence study. *Sao Paulo Med J*, 2015, vol. 133, no. 3, p. 245–251.
161. MOUSSA, SB. and SFAXI, I. and TABKA, Z. et. al. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *Libyan J Med*, 2014, vol. 9, no. 1, p. 23873.
162. MÜLLEROVA, H. and MASELLI, DJ. and LOCANTORE, N. et. al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*, 2015, vol. 147, no. 4, p. 999-1007.
163. NAKKEN, N. and JANSSEN, DJ. and van den BOGAART, EH. et.al. Patient versus proxy-reported problematic activities of daily life in patients with COPD. *Respirology*, 2017, vol. 22, no. 2, p. 307-314.
164. NEUMANNOVA, K. Use of pulmonary rehabilitation in the treatment of decreased respiratory muscle strength. *Cas Lek Cesk*, 2015, vol. 154, no. 2, p. 72-78.
165. NGUYEN, HQ. and HERTING, JR. and PIKE, KG. et. al. Symptom profiles and inflammatory markers in moderate to severe COPD. *BMC Pulm Med*, 2016, vol. 16, no. 1, p. 173.
166. NISHIMURA, K. and MITSUMA, S. and KOBAYASHI, A. et. al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res*, 2013, vol. 14, p. 61.
167. NOVOTNA, B. and KOBLIZEK, V., and ZATLOUKAL, J. et. al. Czech multicenter research database of severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, vol. 9, p. 1265-1274.
168. NUSSBAUMER-OCHSNER, Y. and RABE, KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest*, 2011, vol. 139, no. 1, p. 165–173.
169. NÚÑEZ, B. and SAULEDA, J. and GARCIA-AYMERICH, J. et. al. Lack of Correlation Between Pulmonary and Systemic Inflammation Markers in Patients with Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease: A Simultaneous, Two-Compartmental Analysis. *Arch Bronconeumol*, 2016, vol. 52, no. 7, p. 361-367.
170. OH, DK. and KIM, YS. and OH, YM. Lung Regeneration Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis*, 2017, vol. 80, no. 1, p. 1-10.
171. OFIR, D. and LAVENEZIANA, P. and WEBB, KA. et. al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, vol. 177, no. 6, p. 622-629.
172. OSIPOVA, OL. and PERLEJ, VE. and ORLOVA, GP. et. al. Blood rheological properties and their interrelation with pulmonary hypertension in patients with chronic dust bronchitis. *Klin Lab Diagn*, 2004, vol. 8, p. 30-31.
173. PANERONI, M. and SIMONELLI, C. and VITACCA, M. et. al. Aerobic Exercise Training in Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017 [Epub ahead of print]
174. PARK, SH. Pulmonary embolism is more prevalent than deep vein thrombosis in cases of chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Springerplus*, 2016, vol. 5, no. 1, p. 1777. eCollection 2016.
175. PELLEGRINO, R. and VIEGI, G. and BRUSASCO, V. et. al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 2005, vol. 26, no. 5, p. 948-968.
176. *Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe - POPE* (Updated Apr, 2016).c 2016, last revision 2<sup>nd</sup> on April 2016 [cit.2017-02-18]. Dostupné z: <http://www.copdplatform.com/>.
177. PINTO, LM. and GUPTA, N. and TAN, W. et. al. Derivation of normative data for the COPD assessment test (CAT). *Respir Res*, 2014, vol. 15, p. 68.
178. PITTA, F. and TROOSTERS, T. and SPRUIT, MA. et. al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, vol. 171, no. 9, p. 972-977.
179. *Platelet Activation and Reactivity in Acute Exacerbations of COPD* (Updated January, 2017). c 2017, last revision 9<sup>th</sup> on January 2017 [cit.2017-02-18]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017625>.
180. PLEASANTS, RA. and RILEY, IL. and MANNINO, DM. Defining and targeting health

disparities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 2475-2496.

181. POLOSA, R. and MALERBA, M. and CACCIOLA, RR. et. al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med*, 2013, vol. 8, no. 7, p. 567-274.

182. PORTILLO, K. and MARTINEZ-RIVERA, C. and RUIZ-MANZANO, J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? *Int J Clin Pract*, 2013, vol. 67, no. 6, p. 558-565.

183. PRICE, LC. and LOWE, D. and HOSKER, HS. et. al. British Thoracic Society and the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit (CEEu). UK National COPD Audit 2003: impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 10, p. 837–842.

184. PUENTE-MAESTU, L. and PALANGE, P. and CASABURI, R. et. al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*, 2016, vol. 47, no. 2, p. 429-460.

185. PUHAN, MA. and GIMENO-SANTOS, E. and CATES, CJ. et. al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, vol. 12:CD005305.

186. REGAN, EA. and HOKANSON, JE. and MURPHY, JR. et. al. Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Study Design. *COPD*, 2010, vol. 7, no. 1, p. 32-43.

187. REVILL, SM. and MORGAN, MD. and SINGH, SJ. et. al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999, vol. 54, no. 3, p. 213-222.

188. RODRIGO, GJ. and NEFFEN, H. and PLAZA, V. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: a controversial concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, vol. 17, no. 1, p. 36-41.

189. ROGLIANI, P. and PUXEDDU, E. and CIAPRINI, C. et. al. The Time Course of Pulmonary Function Tests in COPD Patients with Different Levels of Blood Eosinophils. *Biomed Res Int*, 2016, p. 4547953.

190. ROSS, JC. and CASTALDI, PJ. and CHO, MH, et. al. A Bayesian Nonparametric Model for Disease Subtyping: Application to Emphysema Phenotypes. *IEEE Trans Med Imaging*, 2017,

vol. 36, no. 1, p. 343-354.

191. RUTTEN, EP. and FRANSSEN, FM. and SPRUIT, MA. et. al. Anemia is associated with bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, 2013, vol. 10, no. 3, p. 286-292.

192. RUTTEN, FN. and ZUITHOFF, NP. and HAK, E. et. al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 2010, vol. 170, no. 10, p. 880–887.

193. RYCROFT, CE. and HEYES, A. and LANZA, L. et. al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, vol. 7, p. 457–494.

194. SAHINER, UM. and BIRBEN, E. and ERZURUM, S. et. al. Oxidative stress in asthma. *WAO Journal*, 2011, vol. 4, no. 10, p. 151-158.

195. SALIVE, ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*, 2013, vol. 35, p. 75-83.

196. SANDERS, KJ. and KNEPPERS, AE. and VAN DE BOOL, C. et. al. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, vol. 7, no. 1, p. 5-22.

197. SARMA, J. and LAAN, CA. and ALAM, S. et. al. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, vol. 105, p. 2166e71.

198. SAUNDERS, T. and CAMPBELL, N. and JASON, T. et al. Objectively Measured Steps/Day in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Phys Act Health*, 2016, vol. 13, no. 11, p. 1275-1283.

199. SCICHILONE, N. and BASILE, M. and BATTAGLIA, S. et. al. What proportion of chronic obstructive pulmonary disease outpatients is eligible for inclusion in randomized clinical trials? *Respiration*, 2014, vol. 87, no. 1, p. 11-17.

200. SHI, X. and LI, H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage. *Exp Ther Med*, 2013, vol. 5, no. 5, p. 1367-1370.

201. SHRIKRISHNA, D. and HOPKINSON, NS. Chronic obstructive pulmonary disease: consequences beyond the lung. *Clin Med*, 2012, vol. 12, no. 1, p. 71-74.

202. SHRIKRISHNA, D. and PATEL, M. and TANNER, RJ. et. al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2012, vol. 40, no. 5, p. 1115-1122.

203. SCHOLS, AM. and FERREIRA, IM. and FRANSSEN, FM. et. al. Nutritional assessment and

- therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*, 2014, vol. 44, no. 6, p. 1504-1520.
204. SILVA, DR. and COELHO, AC. and GAZZANA, MB. D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study. *COPD*, 2012, vol. 9, no. 4, p. 426-431.
205. SIN, DD. and ANTHONISEN, NR. and SORIANO, JB et. al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*, 2006, vol. 28, no. 6, p. 1245-1257.
206. SINGH, SJ. and JONES, PW. and EVANS, R. et. al. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax*, 2008, vol. 63, no. 9, p. 775-777.
207. SINGH, SJ. and MORGAN, MD. and SCOTT, S. et. al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, 1992, vol. 47, no. 12, p. 1019-1024.
208. SOLER-CATALUÑA, JJ. and ALCÁZAR-NAVARRETE, B. and MIRAVITLLES, M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, vol. 9, p. 1397-1405.
209. STEIROPOULOS, P. and PAPANAS, N. and NENA, E. et. al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology*, 2013, vol. 64, no. 7, p. 535-539.
210. STOLL, P. and WUERTEMBERGER, U. and BRATKE, K. et. al. Stage-dependent association of BDNF and TGF- $\beta$ 1 with lung function in stable COPD. *Respir Res*, 2012, vol. 13, p. 116.
211. TANTUCCI, C. and MODINA, D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, vol. 7, p. 95-99.
212. TAO, YX. and WANG, L. and DONG, XY. et. al. Psychometric properties of the Physical Activity Scale for the Elderly in Chinese patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 12, p. 105-114.
213. THOMSEN, M. and NORDESTGAARD, BG. and VESTBO, J. et. al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med*, 2013, vol. 1, no. 7, p. 543-550.
214. TOFT-PETERSEN, AP. and TORP-PEDERSEN, C. and WEINREICH, UM. et. al. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 2813-2820.
215. TORRES-DUQUE, C. and MALDONADO, D. and PÉREZE-PADILLA, R. et. al. Forum of

International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, vol. 5, no. 5, p. 577–590.

216. TRABOULSI, H. and GUERRINA, N. and IU, M. et. al. Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter. *Int J Mol Sci*, 2017, vol. 18, no. 2. pii: E243.

217. ULASLI, SS. and OZYUREK, BA. and YILMAZ, EB. et. al. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*, 2012, vol. 122, no. 6, p. 284-290.

218. USHIKI, A. and NOZAWA, S. and YASUO, M. et. al. Associations between the distance covered in the incremental shuttle walk test and lung function and health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*, 2017, vol. 55, no. 1, p. 33-38.

219. VAN BUUL, AR. and KASTELEYN, MJ. and CHAVANNES, HN. et. al. Association between morning symptoms and physical activity in COPD: a systematic review. *Eur Respir Rev*, 2017, vol. 26, no. 143.

220. VAN DE GEIJN, GM. and DENKER, S. and MEULEMAN-VAN WANING, V. et. al. Evaluation of new laboratory tests to discriminate bacterial from nonbacterial chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Lab Hematol*, 2016, vol. 38, no. 6, p. 616-628.

221. VANFLETEREN, LE. Asymptomatic COPD, until you take it to exertion. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 9, p. 781-782.

222. VANFLETEREN, LE. and FRANSSSEN, FM. and USZKO-LENCER, NH. et. al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*, 2011, vol. 108, no. 11, p. 1669-1674.

223. VANFLETEREN, LE. and SPRUIT, MA. and GROENEN, M. et. al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, vol. 187, no. 7, p. 728-735.

224. VANFLETEREN, LE. and SPRUIT, MA. and WOUTERS, EF. et.al. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*, 2016, vol. 4, no. 11, p. 911-924.

225. VASQUEZ, A. and LOGOMARSINO, JV. Anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- and the Potential Role of Iron Deficiency. *COPD*, 2016, vol. 13, no. 1, p. 100-109.
226. VELLAS, B. and FIELDING, R. and BHASIN, S. et. al. Sarcopenia Trials in Specific Diseases: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging*, 2016, vol. 5, no. 4, p. 194-200.
227. VESTBO, J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*, 2014, vol. 35, no. 1, p. 1–6.
228. VON HAEHLING, S. and ANKER, MS. and ANKER SD. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, vol. 7, no. 5, p. 507-509.
229. WANG, H. and YANG, T. and LI, D. et. al. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 2369-2376.
230. WANG, Y. and SUN, N. and CHENG, Z. et. al. Optimal time to use low molecular weight heparin on prethrombotic state of rat chronic obstructive pulmonary disease model. *Chin Med J*, 2014, vol. 127, no. 3, p. 518-521.
231. WANNAMETHEE, SG. and LOWE, GD. and WHINCUP, P. et. al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*, 2002, vol. 105, p. 1785-1790.
232. WASCHKI, B. and KIRSTEN, AM. and HOLZ, O, et. al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, vol. 192, no. 3, p. 295-306.
233. WATZ, H. and MEYER, T. and MAGNUSSEN, H. et. al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2009, vol. 33, no. 2, p. 262-272.
234. WEDZICHA, JA. and SYNDERCOMBE-COURT, D. and TAN, KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax*, 1991, vol. 46, no. 5, p. 504-507.
235. WECHT, S. and ROJAS, M. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic lung disease. *Respirology*, 2016, vol. 21, no. 8, p. 1366-1375.
236. WORTH, H. and BUHL, R. and CRIÉE, CP. et. al. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med*, 2016, vol. 111, p. 64-71.
237. *World Health Organisation: Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Updated October, 2013). c 2013, last revision 22nd of November [cit.2017-01-15]. Dostupné z:



<<http://www.who.int/respiratory/copd/en/>>.

238. XU, W. and COLLET, J. and SHAPIRO, S. et. al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J*, 2010, vol. 35, no. 5, p. 1022–1030.

239. YOHANNES, AM. and RAUE, PJ. and KANELLOPOULOS, D. et. al. Predictors of All-Cause Mortality in Patients With Severe COPD and Major Depression Admitted to a Rehabilitation Hospital. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 2, p. 467-473.

240. ZBOZINKOVA, Z. and BARCZYK, A. and TKACOVA, R. et. al. POPE study: rationale and methodology of a study to phenotype patients with COPD in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, p. 611-622.

241. ZHANG, Z. et. al. WANG, J. and GUO, M. et. al. Air quality improvement during 2010 Asian games on blood coagulability in COPD patients. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, vol. 23, no. 7, p. 6631-6638.

242. ZHANG, J. and ZHOU, JB. And Lin, XF. et. al. Prevalence of undiagnosed and undertreated chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer population. *Respirology*, 2013, vol. 18, no. 2, p. 297–302.

## 9. Přílohy

### 9.1 Seznam obrázků a schémat (řazeno chronologicky)

Obrázek 1a Plicní objemy u zdravého jedince v klidu a při fyzické zátěži

Obrázek 1b Změny plicních objemů u CHOPN v klidu a při fyzické zátěži

Obrázek 2 Algoritmus pro určení fenotypu v ordinaci plicního specialisty

Obrázek 3 Funkční vyšetření plic je základem objektivní diagnostiky CHOPN

Obrázek 4 Kaliperace s cílem určit složení těla

Obrázek 5 Šestimínutový test chůzí – 6MWT

Obrázek 6 Reálná prevalence a chybná diagnóza CHOPN

Schéma 1 Zjednodušené schéma léčby CHOPN z roku 2016

Schéma 2 Přehled novinek v Doporučeném postupu ČPFS z roku 2016

Obrázek 7a Incremental shuttle walk test - rampový člunkový test chůzí (lokace testu)

Obrázek 7b Incremental shuttle walk test - rampový člunkový test chůzí (provedení testu)

Obrázek 8 Krokoměř

Obrázek 9 Akcelerometr ActiGraph© s pouzdrém

Obrázek 10 Zátěžové testy u nemocných s CHOPN

Obrázek 11 Charlsonův komorbidní index – CCI

Obrázek 12 Modulový systém studie PHAETON a jeho jednotlivé složky

Obrázky 13–30 Metodika výzkumného projektu PHAETON očima fotografů

Obrázek 31 Záznam SpO<sub>2</sub> u nemocného s CHOPN během ISWT testu

## 9.2 Seznam tabulek a grafů (řazeno chronologicky)

Tabulka 1 Hospitalizace v ČR v důsledku CHOPN

Tabulka 2 Mortalita v ČR v důsledku CHOPN

Tabulka 3 mMRC škála dušnosti

Graf 1 Asociace plicních funkcí se způsobem života nemocných s CHOPN

Graf 2 Rychlost poklesu (deklinace) plicních funkcí nemocných s CHOPN

Tabulka 4 BODE prognostický index

Tabulka 5 Monitorování aktivity denního života (ADL) pacientů s těžkou formou CHOPN

v České multicentrické výzkumné databázi (CMRD)

Tabulka 6 Demografická data kohorty pacientů z reálné klinické praxe (N=3362)

Tabulka 7 PHAETON STUDY

Tabulka 8 Základní demografické údaje o CHOPN populaci nemocných prospektivně

sledovaných v rámci CMRD, ze kterých byli náhodně vybráni účastníci studie PHAETON

Tabulka 9 Deskriptivní statistika 11 nemocných (CHOPN) a kontrolního souboru 17 zdravých dobrovolníků (HA)

Tabulka 10 Plicní funkce nemocných (CHOPN) a kontrolního souboru (HA)

Tabulka 11 Vzdálenost ujitá během prvního a druhého ISWT u pacientů (CHOPN) a u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků (HA)

Tabulka 12 SpO<sub>2</sub> během ISWT u pacientů (CHOPN) a kontrolní skupiny (HA)

Tabulka 13 Tolerance fyzické zátěže, saturace hemoglobinu kyslíkem po fyzické zátěži, aktivita denního života nemocných (CHOPN) a kontrolní skupiny (HA)

Tabulka 14 Parametry krevního obrazu a základního koagulačního screeningu před fyzickou zátěží a po ní u nemocných (CHOPN) a u kontrolního souboru zdravých dobrovolníků (HA)

Tabulka 15 Trombocytární parametry nemocných (CHOPN) a kontrolní skupiny (HA)

Tabulka 16 Změna destičkových parametrů po fyzické zátěži

Tabulka 17 Parametry markerů zánětlivé/protizánětlivé aktivity ve vydechovaném vzduchu před fyzickou zátěží a po ní u nemocných (CHOPN) a u kontrolního souboru zdravých dobrovolníků (HA)

**9.3 Seznam zkratek** (zařazeny jen zkratky z textu, tabulkové zkratky uvedeny pouze v legendách tabulek)

ACOS – smíšený fenotyp astmatu a CHOPN

ADL – aktivity of daily living (aktivity denního života)

ADO – prognostický index konstruovaný pomocí věku, dušnosti a stupně obstrukce

BCOS – smíšený fenotyp bronchiektází a CHOPN

BDT – bronchodilatační test

BMI – index tělesné hmotnosti

BODE – prognostický index kalkulovaný z indexu tělesné hmotnosti, stupně bronchiální obstrukce, dušnosti a tolerance fyzické zátěže

CAT – COPD Assessment Test

CD40L – destičkový CD40 ligand

CD62P – aktivační povrchový marker krevních destiček (P-selektin)

CD63P – aktivační povrchový marker krevních destiček

CMRD – Czech Multicentre Research Database of COPD – Česká multicentrická výzkumná databáze CHOPN

CO – oxid uhelnatý

COPD, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

CT – výpočetní tomografie hrudníku

ČOPN – Český občanský spolek proti plicním nemocem

ČPFS – Česká pneumologická a ftizeologická společnost

ČR – Česká republika

DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie

EKG – elektrokardiogram

Eo – eosinofilní granulocyty v krvi

EU – Evropská unie

FeNO – vydechovaný oxid dusnatý

FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu

FVC – usilovná vitální kapacita

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc

GOLD 1-4 – stadia CHOPN dle stupně bronchiální obstrukce

ISWT – incremental shuttle walk test neboli rampový člunkový test chůzí

LLN – dolní limit normálnosti

mm – milimetr

μm – mikrometr

mMRC – modifikovaná Medical Research Council škála dušnosti

N – počet CHOPN pacientů

NH – náležité hodnoty

NO – oxid dusnatý

NYHA – New York Heart Association (NYHA) funkční klasifikace

ppb – částic na jednu miliardu

ppm – částic na jeden milion

POPE – Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe Study

RHB – plicní rehabilitace

SD – směrodatná odchylka

SpO<sub>2</sub> – transkutánní vyšetření saturace hemoglobinu kyslíku oxymetrem na prstu

SZO – Světová zdravotnická organizace

VO<sub>2</sub> – minutová ventilace

U-LABA – ultra-dlouhodobě působící beta<sub>2</sub> mimetikum

U-LAMA – ultra-dlouhodobě působící anticholinergikum

USA – Spojené státy americké

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

6MWT – šestiminutový test chůzí

↓ – snížení

↑ – zvýšení

+ pozitivní

++ vysoce pozitivní