

Farmakoterapie chronické obstrukční plicní nemoci

doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je definována jako léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet a které má významné mimoplicní účinky, jež mohou přispívat k jeho závažnosti u jednotlivých nemocných. Jeho plicní složka je charakterizována omezeným průtokem vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukcí), který není plně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice a plyny.

Léčba lehké a středně těžké CHOPN (stadium I a II) zahrnuje vyloučení rizikových faktorů, aby se zabránilo progresi nemoci a farmakoterapii podávanou podle potřeby ke zvládnutí příznaků. Těžká forma (stadium III) a velmi těžká forma (stadium IV) často vyžaduje multioborový přístup. Základem léčby je podávání bronchodilatancií. Léčba nedokáže zabránit progresi nemoci, dokáže to pouze zanechání kouření. Klíčová slova: CHOPN, patogeneze, diagnostika, léčba.

CHOPN patří celosvětově mezi významné příčiny chronické morbidity a mortality. Mnoho lidí trpí touto nemocí dlouhá léta a předčasně umírá buď na ni, nebo na její komplikace. CHOPN je v současné době čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na světě (33) a je možno předpovědět další nárůst její prevalence a mortality na ni v příštích desetiletích (17).

CHOPN je definována jako léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet a které má významné mimoplicní účinky, jež mohou přispívat k jeho závažnosti u jednotlivých nemocných. Jeho plicní složka je charakterizována omezeným průtokem vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukcí), který není plně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice a plyny (18).

Chronická bronchiální obstrukce charakterizující CHOPN je vyvolána kombinací poruchy malých dýchacích cest (obstrukční bronchiolitida) a destrukcí plicního parenchymu (emfyzém), které navzájem přispívají k poruše a mění se od jedince k jedinci. Chronický zánět je příčinou remodelace a zúžení malých dýchacích cest. Destrukce plicního parenchymu, a také zánět vedou ke ztrátě spojení alveolů s malými dýchacími cestami, snižuje se elastické napětí plic (obrázek 1). Následně tyto změny zmenšují schopnost dýchacích cest

zůstat otevřené během výdechu. Bronchiální obstrukci lze měřit spirometricky. Je to nejpoužívanější, reprodukovatelný test funkce plic.

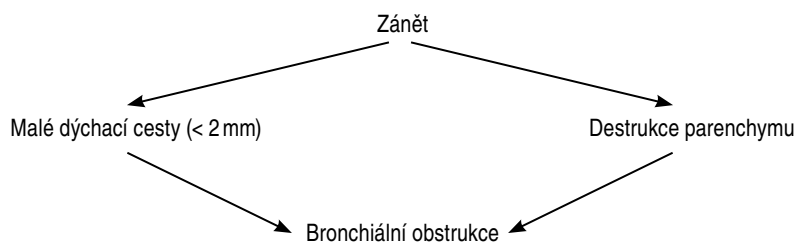
Léčba lehké a středně těžké CHOPN (stadium I a II) zahrnuje vyloučení rizikových faktorů, aby se zabránilo progresi nemoci a farmakoterapii podávanou podle potřeby ke zvládnutí příznaků. Těžká forma (stadium III) a velmi těžká forma (stadium IV) často vyžaduje multioborový přístup.

Stadia CHOPN jsou založena na spirometrickém vyšetření a na přítomnosti respirační insuficience. Jsou uvedena v tabulce 1.

Redukce léčby po dosažení kontroly potíží není obvykle u CHOPN možná. Zhoršování plicních funkcí vyžaduje zintenzivnění léčby, tj. farmakologické i nefarmakologické, s cílem omezit důsledky této nemoci. Akutní exacerbace příznaků, které jsou typické pro CHOPN, zhoršují kvalitu života a zdravotní stav. Proto je třeba co nejrychleji realizovat příslušnou léčbu i opatření k zabránění dalších exacerbací.

Zanechání kouření je nejúčinnějším – a nejvýhodnějším z hlediska nákladů a zisku – opatřením ke snížení expozice rizikovým faktorům CHOPN. Ukončení kouření může zabránit nebo oddálit vznik bronchiální obstrukce nebo snížit její progresi (2) a může mít podstatný vliv na následnou mortalitu (3). Všem kuřákům – včetně těch, kteří mohou být ohroženi CHOPN i těch, kteří již onemocněli – má být poskytnuta co nejúčinnější pomoc k zanechání kouření. Účinné intervence zahrnují nikotinové náhrady v podobě transdermálních náplastí, žvýkaček a nasálních sprejů; porady s lékaři a dalšími zdravotnickými pracovníky (s nebo bez náhradní nikotinové léčby); svépomocné a skupinové programy. V současné době existují četné účinné farmakoterapeutické postupy vedoucí k zanechání kouření. Farmakoterapie je doporučena v případech, kdy nejsou konzultace dostatečné k tomu, aby nemocný zanechal kouření. Použití farmakoterapie u některých skupin nemocných ale vyžaduje pečlivé zvážení u osoby, která má zdravotní kontraindikace, u lehkých kuřáků

Obrázek 1. Mechanismus podmiňující bronchiální obstrukci v průduškách při CHOPN



Tabulka 1. Stadia CHOPN

STADIUM	CHARAKTERISTIKA
I – lehké	• FEV1 / FVC < 70 % • FEV1 ≥ 80 % náležitých hodnot (n.h.)
II – střední	• FEV1 / FVC < 70 % • 50 % n.h. ≤ FEV1 < 80 % n.h.
III – těžké	• FEV1 / FVC < 70 % • 30 % n.h. ≤ FEV1 < 50 % n.h.
IV – velmi těžké	• FEV1 / FVC < 70 % • 30 % n.h. < FEV1 nebo FEV1 < 50 % n.h. + chronické respirační selhání

(méně než 10 cigaret/den), těhotných a nezletilých kuřáků.

Nikotinové náhražky. Četné studie ukazují, že léčba nikotinovými náhražkami v jakékoliv formě (nikotinová žvýkačka, inhalátor, nosní spray, transdermální náplast nebo pastilka) spolehlivě zvyšuje podíl těch, kteří dlouhodobě zanechali kouření (30). Léčba nikotinovými náhražkami je účinnější, je-li kombinována s poradenstvím a změnou návyků (26), i když nikotinová náplast nebo žvýkačka shodně zvyšují úspěšnost odvykání kouření bez ohledu na úroveň dalších psychosociálních opatření. Mezi relativní zdravotnické kontraindikace léčby náhražkami nikotinu patří nestabilní ischemická choroba srdeční, neléčená vředová choroba a čerstvý infarkt myokardu nebo mozková příhoda. Je otázkou, zda by pokračování v kouření nepřineslo větší rizika než náhradní nikotinová léčba. Cílené studie nepodporují provádění léčby nikotinovými náhražkami po dobu delší než 8 týdnů, i když u některých nemocných může být nezbytná delší doba v prevenci relapsu. V některých studiích se použití několika forem nikotinových náhražek ukazuje jako účinnější než léčba jedním preparátem (9, 30).

Všechny formy léčby nikotinovými náhražkami jsou významně účinnější než placebo. Je potřeba věnovat vysokou pozornost při způsobení volby této léčby kultuře a životnímu stylu nemocného s cílem zvýšit jeho adheenci. Obvykle je dávana přednost náplastí ve srovnání se žvýkačkou, poněvadž její účinné použití vyžaduje méně nácviku a je spojeno s nižším výskytem nespoupráve. Nejsou k dispozici údaje, které by pomohly lékaři přizpůsobit léčbu nikotinovými náplastmi intenzitě kouření. Ve všech případech se zdá být obecně vhodné začít náplastmi obsahujícími vyšší dávku. U většiny náplastí, které existují ve třech různých silách, by nemocný měl užívat během prvních čtyř týdnů nejvyšší dávku a postupně v osmítýdenních intervalech dávku snižovat. Jsou-li k dispozici jen dvě síly, vyšší dávka by měla být používána během prvních čtyř týdnů a nižší během druhých čtyř týdnů.

Při použití nikotinové žvýkačky je nutné poučit nemocného, že ke vstřebávání dochází sliznicí tváře. Z toho důvodu je třeba mu poradit, aby žvýkačku chvíli žvýkal a potom ji umístil do prostoru mezi zuby a tvář, aby umožnil absorpci a prodloužil uvolňování nikotinu. Trvalým žvýkáním je vyvolána tvorba slin, které jsou spolýkány na místo toho, aby byly vstřebány bukalní sliznicí, což snižuje absorpci a může vyvolat nauzeu. Kyselé nápoje,

zvláště káva, ovocné šťávy a další nealkoholické nápoje snižují absorpci nikotinu. Pacient tedy musí být poučen, že 15 minut před použitím žvýkačky a během žvýkání nemá nic jíst a pít jen vodu. Ačkoli je nikotinová žvýkačka účinnou léčbou při odvykání kouření, byly zaznamenány problémy týkající se dodržování léčby, snadnosti použití, společenské přijatelnosti, rizika vývoje potíží v čelistním kloubu a nepříjemnou chuť. U silně závislých kuřáků je čtyřmiligramová žvýkačka účinnější než dvoumiligramová (23).

Antidepresiva bupropion (25) a nortryptilin prokazatelně zvyšují podíl těch, kteří dlouhodobě zanechají kouření, ale měla by vždy být použita jako jeden z prvků podpůrného intervenčního programu a nikoli samostatně. Přestože je potřeba provést další studie zaměřené na tyto léky, randomizovaná kontrolovaná studie se zajištěným poradenstvím a podporou ukázala jednorocní úspěšnost ve 30 % při použití pomalu se uvolňujícího bupropionu a 35 % při současném použití pomalu se uvolňujícího bupropionu a nikotinové náplasti (25). Účinnost antihypertenziva klinidinu je omezena jeho vedlejšími účinky (10).

Studiemi byla prokázána bezpečnost a účinnost vareniklinu, parciálního agonisty nikotinových acetylcholinových receptorů, který pomáhá při odvykání kouření odstraněním abstinence příznaků nikotinu a snížením příjemných pocitů získaných nikotinem (31).

Farmakologická léčba se používá k prevenci a léčbě příznaků, omezení frekvence a tíže exacerbací, zlepšení zdravotního stavu a zvýšení tolerance zátěže. Žádný z existujících léků na CHOPN není zatím schopen modifikovat dlouhodobý pokles plicních funkcí, což je podstata této nemoci. To však nevylučuje, abychom vynaložili úsilí při používání léků k ovlivnění příznaků. Protože CHOPN obvykle progreduje, doporučení pro farmakoterapii odrážejí následující všeobecné principy:

- Léky se postupně přidávají podle toho, jak to zhoršující se stav vyžaduje.
- Pravidelná léčba má být udržována na stejné úrovni po dlouhou dobu, jestliže se neobjeví nežádoucí účinky nebo zhoršení nemoci.
- Jednotlivci odlišně reagují na léčbu a mají rozdílné nežádoucí účinky v jejím průběhu. Během příslušného období je třeba pečlivě sledovat odpověď na léčbu a na eventuální vedlejší účinky. Je zapotřebí pečlivé monitorování, abychom se ujistili, že léčebného cíle nebylo dosaženo za při-

liš vysokou cenu – vzhledem k vedlejším účinkům.

Hlavními bronchodilatačními léky jsou beta₂agonisté, anticholinergika a metylxantiny používané jednotlivě nebo v kombinacích. Léky, které zvyšují FEV₁, nebo mění další spirometrické hodnoty, obvykle změnou tonu hladkých svalů, jsou bronchodilatační léky, protože zlepšení expiračního průtoku svědčí spíše pro rozšíření dýchacích cest než pro změny elastického napětí plic. Tyto léky zlepšují vyprazdňování plic, snižují dynamickou hyperinflaci v klidu a během zátěže a zvyšují výkon při zátěži. Rozsah těchto změn, speciálně u pokročilého CHOPN, se nesnadno předpovídá ze zvýšení FEV₁ (11). Pravidelné podávání bronchodilatačních léků, které primárně působí na hladký sval, nezmění pokles plicních funkcí u stadia I: lehká CHOPN a v důsledku ani prognózu nemoci.

Bronchodilatační léky jsou hlavními léky příznaků CHOPN. Používají se buď podle potřeby ke zmírnění trvajících nebo zhoršujících se příznaků, anebo pravidelně k prevenci či k omezení příznaků. Vedlejší účinky bronchodilatační léčby jsou farmakologicky předvídatelné a závislé na dávce. Nežádoucí účinky jsou méně pravděpodobné a rychle ustupují po vynechání léku, pokud byly léky používány v inhalační formě (než v orální formě). Protože nemocní s CHOPN bývají starší než nemocní s astmatem a mají také více souběžných nemocí, je riziko vývoje nežádoucích účinků větší.

Při léčbě inhalačním způsobem je třeba provést nácvik inhalační techniky, aby se zajistil účinek inhalovaného léku. Výběr inhalačního přístroje závisí na jeho dostupnosti, ceně, předepisujícím lékařem, schopností nemocného, jak ho správně používat. Nemocní s CHOPN mají větší problémy s koordinací inhalace, obtížněji používají jednoduchý dávkovaný aerosol (MDI). Je nutné se přesvědčit, zda je inhalační technika správná a při každé návštěvě opakovat kontrolu inhalační techniky.

K dispozici je řada aplikačních inhalačních forem např. vdechtem aktivované inhalátory nebo inhalační nástavce. Práškové inhalátory (DPI) mohou více vyhovovat a zajistit zvýšenou depozici léku, ačkoli toto nebylo prokázáno u CHOPN. Všeobecně platí, že depozice částic je větší v centrálních dýchacích cestách s fixovanou bronchiální obstrukcí a snižena při nízkém inspiračním průtoku u CHOPN (14). Nebulizátory se nedoporučují pro pravidelnou léčbu, protože jsou dražší a vyžadují správné udržování.



Zvýšení dávky beta₂-agonisty nebo anticholinergika o řád, zvláště když jsou léky aplikovány nebulizátorem, působí subjektivní zlepšení při akutních stavech (22), ale nepomáhá ve stabilizovaném období CHOPN.

Všechny druhy bronchodilatačních léků zvyšují u CHOPN odolnost vůči tělesné zátěži, aniž významně zlepšují FEV1 (20). Pravidelná léčba dlouhodobě působícími bronchodilatancií je účinnější a lépe vyhovující než léčba krátkodobě působícími bronchodilatancií.

Pravidelné používání dlouhodobě nebo krátkodobě působících **beta₂-agonistů** zlepšuje zdravotní stav (32). Léčba dlouhodobě působícím inhalovaným anticholinergikem snižuje počet exacerbací CHOPN a zlepšuje účinek plicní rehabilitace. Teofylin je u CHOPN účinný, ale vzhledem k jeho potenciální toxicitě se dává přednost inhalačním bronchodilatanciím, jestliže jsou k dispozici. Všechny studie s teofyliny, které jsou účinné u CHOPN, byly prováděny s protražovaně působícími přípravky.

Beta₂-agonisté. Hlavním účinkem beta₂-agonistů je relaxace hladkého svalu průdušek stimulací beta₂-adrenergických receptorů, které zvyšují cyklický adenosinmonofosfát (AMP) a vytvářejí funkční antagonismus proti bronchokonstrukci. Orální léčba má pomalejší nástup účinku a má více nežádoucích účinků než léčba inhalační (24).

Inhalační beta₂-agonisté mají relativně rychlý nástup bronchodilatačního účinku, ačkoli je pravděpodobně pomalejší u CHOPN než u astmatu. Bronchodilatační účinek krátkodobě působících beta₂-agonistů obvykle trvá 4–6 hodin. Dlouhodobě působící beta₂-agonisté jako je salmeterol a formoterol mají dvanáctihodinový a delší účinek, aniž ztrácí u nemocných s CHOPN na účinnosti při pravidelném používání (6).

Nežádoucí účinky: Stimulace beta₂-receptorů může vyvolat klidovou sinusovou tachykardii, navodit u velmi vnímavých nemocných poruchy srdečního rytmu, ačkoli se zdá, že to bývá velmi vzácně při inhalační léčbě. Vystupňovaný třes obtěžuje některé starší nemocné léčené vyššími dávkami beta₂-agonistů při jakémkoli způsobu podávání léků a tento nežádoucí účinek limituje dávku, která je ještě nemocným tolerována. Přestože se mohou vyskytnout případy hypokalemie zejména, pokud se léčba kombinuje s thiazidovými diuretiky, vykazují tyto metabolické účinky tachyfyaxi narozdíl od působení bronchodilatancií. Po podání jak krátce, tak dlouhodobě působících beta₂-agonistů může dojít k mírnému poklesu

PaO₂ (14) ale o klinickém významu tohoto snížení se pochybuje.

Anticholinergika. Nejdůležitějším působením anticholinergik (jako jsou ipratropium, oxitropium a tiotropium bromid) u nemocných s CHOPN je blokáda acetylcholinového účinku na M3 receptorech. Nynější krátkodobě působící léky blokují také M2 receptory a mění přenos v pregangliovém spojení, i když se tyto změny zdají u CHOPN méně významné. Dlouhodobě působící anticholinergikum tiotropium má farmakologickou selektivitu účinku na M3 a M1 receptory. Bronchodilatační účinek krátkodobě působících anticholinergik je delší než u krátkodobě působících beta₂-agonistů a určitý bronchodilatační účinek je obecně patrný až do 8 hodin po aplikaci. Tiotropium působí déle než 24 hodin. Ukazuje se, že tiotropium by mohlo ovlivnit pokles plicních funkcí (7). Probíhá velká mezinárodní studie, která by prokázala ovlivnění poklesu plicních funkcí léčbou tiotropiem (6).

Nežádoucí účinky. Anticholinergní léky se špatně resorbují, což omezuje jejich nežádoucí systémový účinek, který působí atropin. Rozsáhlé používání této skupiny inhalovaných léků v širokém dávkovacím rozsahu u různých klinických stavů ukazuje, že jsou velmi bezpečné. Hlavním nežádoucím účinkem je sucho v ústech. Inhalace tiotropia v dávce 18 µg/den v podobě suchého prášku po dobu 21 dnů nezpomalila odstraňování hlenu z plic. Ačkoli byly příležitostně pozorovány potíže s prostatou, nejsou údaje, které by dokazovaly kauzální souvislost. Někteří nemocní léčení ipratropiem popisovali hořkou kovovou chuť léku. Neočekávané malé zvýšení kardiovaskulárních příhod bylo hlášeno u nemocných CHOPN pravidelně léčených ipratropiem bromidu. Je třeba další zkoumání tohoto jevu.

Inhalace nebulizovaného roztoku obličejovou maskou může způsobit akutní glaukom, pravděpodobně přímým působením roztoku na oči. Mukociliární čištění není těmito léky zhoršeno a výskyt respiračních infekcí se nezvyšuje.

Metylxantiny. Na přesný mechanismus působení metyloxantinů existují rozporné názory. Mohou působit jako neselektivní inhibitory fosfodiesteráz, ale jsou také informace, že mají řadu nebronchodilatačních účinků. Chybí údaje o trvání účinku krátkodobě působících metyloxantinů a je nedostatek důkazů dokonce i o protražovaně působících metyloxantinových přípravcích u CHOPN. U nemocných léčených teofylinem (4) byly zjištěny změny funkce inspiračních svalů, ale zda se to týká změn dynamických plicních objemů nebo primárního působení na sval, není jasné. Všechny studie, které prokazují účinnost teofylinu u CHOPN, byly prováděny s protražovaně působícími přípravky. Teofylin je u CHOPN účinný, ale vzhledem k jeho toxicitě je dávána přednost inhalačním bronchodilatanciím, jestliže jsou k dispozici.

Nežádoucí účinky: Toxicita metyloxantinů závisí na dávce. Zvláštním problémem je jejich malá terapeutická šíře a to, že největší účinek je téměř při toxických dávkách (16). Metylxantiny jsou nespecifické inhibitory všech fosfodiesterázových enzymových skupin, což vysvětluje široký rozsah jejich toxického působení. Problémy se týkají vzniku síňových a komorových arytmií (některé mohou být fatální) a epileptických křečí typu „grand mal“ (mohou se vyskytnout bez předchozí epileptické anamnézy). I při sérové koncentraci teofylinu, která je v terapeutickém rozsahu, se mohou vyskytnout četné a méně dramatické nežádoucí účinky jako jsou bolesti hlavy, nespavost, nauzea a pálení žáhy. U xantinových derivátů, stejně jako u jiných bronchodilatačních léků, existuje riziko náhodného nebo i úmyslného předávkování.

Teofylin, nejčastěji používaný metyloxantin, je metabolizován v játrech cytochromem P450, který zde působí demetylací a oxidací. Clearance léku se snižuje s věkem. Mnoho fyziologických okolností a léků mění metabolismus teofylinu, některé důležité interakce jsou v tabulce 2.

Tabulka 2. Faktory ovlivňující metabolismus teofylinu

Zvyšují metabolismus	Snižují metabolismus
kouření tabáku	stáří
antikonvulzivní léky	hypoxemie (PO ₂ 6 < kPa)
rifampicin	respirační acidoza
alkohol	městnavé srdeční selhání
	jaterní cirhóza
	erytromycin
	chinolonová antibiotika
	cimetidin
	některé virové infekce

Kombinovaná bronchodilatační léčba.

Kombinace léků s různým mechanismem a délkou trvání účinku může zvýšit stupeň bronchodilatace, přičemž nežádoucí účinky jsou stejné nebo menší. Např. kombinace krátkodobě působícího beta2-agonisty a anticholinergika u stabilní CHOPN působí větší a trvalejší zlepšení FEV1 než jednotlivé léky a nevede k tachyfylixi během devadesátidenní léčby. Neprokázalo se, že kombinovaná léčba signifikantně snižuje mortalitu nemocných s CHOPN, ale zlepšuje kvalitu života a ve srovnání s placebem snižuje počet exacerbací za rok z 1,13 na 0,85 a zlepšuje spirometrické parametry (5).

Kortikosteroidy

Účinek orálních a inhalačních kortikosteroidů je u CHOPN méně významný než u astmatu a jejich úloha v léčbě stabilizované CHOPN je omezena na velmi specifické indikace.

Orální kortikosteroidy: krátkodobá léčba. Dříve doporučované podání kortikosteroidů pro diferenciální diagnostiku astmatu se již nyní nedoporučuje. Protože chybí důkazy o prospěšnosti a je řada důkazů o nežádou-

cích účincích, nedoporučuje se u CHOPN dlouhodobě podávat orální kortikosteroidy.

Indikace k perorálnímu podání kortikosteroidů je pouze u těžkých exacerbací CHOPN.

Inhalační kortikosteroidy. Pravidelná léčba inhalačními kortikosteroidy nezmění dlouhodobý pokles FEV1 nemocných s CHOPN (22). Přesto je třeba provádět pravidelnou léčbu inhalačními kortikosteroidy u CHOPN, jestliže $FEV1 < 50\%$ náležitých hodnot (stadium III – těžká CHOPN a ve stadiu IV – velmi těžká CHOPN) a s opakovanými exacerbacemi (např. tři za poslední tři roky). Tato léčba sníží četnost exacerbací, a tímlepší zdravotní stav (25). Vynechání inhalačních kortikosteroidů může vést u některých nemocných k exacerbacím. Znovu analyzovaná data, shromážděná z několika dlouhodobých studií zabývajících se inhalačními kortikosteroidy u CHOPN, nasvědčují tomu, že tato léčba snižuje úmrtnost bez ohledu na její příčinu. Tento závěr však vyžaduje potvrzení prospektivními studiemi, než se provede změna současných léčebných doporučení.

Není známo, jaký je vztah klinické odpovědi k dávce inhalačních kortikosteroidů

a k bezpečnosti při dlouhodobém podávání. V klinických studiích byly použity k dlouhodobé léčbě inhalační kortikosteroidy ve středních a velkých dávkách. Dvě studie ukázaly u malého procenta nemocných (jen s CHOPN) častější výskyt kožních krevních podlitin. V jedné práci se zjistilo, že budesonid nepůsobí změnu denzity kostí a nemá vliv na četnost fraktur, zatímco v jiné studii byla při léčbě triamcinolonem acetátem snížena kostní denzita (28).

Vakcinace. Protichřipková vakcinace může snížit závažnost onemocnění a úmrtnost u nemocných s CHOPN přibližně o 50% (19). Jsou doporučovány vakcíny obsahující mrtvé nebo živé inaktivované viry, které jsou účinnější u starších nemocných s CHOPN. Kmeny jsou každý rok upravovány tak, aby měly správnou účinnost. Měly by být podány každý rok jedenkrát. Pneumokoková polysacharidová vakcína se doporučuje u nemocných s CHOPN ve věku 65 let a starších (12). Tato vakcína snižuje i výskyt zánětů plic u nemocných s CHOPN s hodnotami $FEV_1 < 40\%$ náležitých hodnot mladších 65 let.

Terapie alfa₁-antitrypsinem. Mladí nemocní s těžkým vrozeným deficitem alfa₁-antitryp-

sinu a prokázaným emfyzémem mohou být kandidáty na náhradní léčbu alfa₁-antitrypsinem. Tato léčba je však velmi drahá a ve většině zemí je nedostupná. Nedoporučuje se pro nemocné, u nichž CHOPN není ve vztahu k alfa₁-antitrypsinovému deficitu.

Antibiotika. Profylaktické kontinuální užití antibiotik nezmenšuje frekvenci exacerbací CHOPN. Ve studii zkoumající účinnost chemoprophylaxe v zimních měsících po dobu pěti let nebyl účinek chemoprophylaxe prokázán (13). Proto nelze doporučit na základě současných poznatků podání antibiotik jindy než při léčbě infekčních exacerbací CHOPN a jiných bakteriálních infekcí.

Mukolytika (mukokinetika, mukoregulační látky) – (*ambroxol, erdosteine, karbocystein, jodovaný glycerol*). Pravidelné užívání mukoly-

tik u CHOPN bylo zkoumáno v řadě dlouhodobých studií s rozpornými výsledky. Někteří nemocní s vazkým sputem měli z podávání mukolytik užitek (1), přesto se celková účinnost zdá být velmi malá, a proto nemůže být v současnosti doporučeno všeobecné užití těchto léků.

Antitusika. Ačkoli kašel někdy nemocné s CHOPN obtěžuje, má významnou protektivní úlohu. Proto je užití antitusik kontraindikováno u nemocných se stabilní CHOPN.

doc. MUDr. Jaromír Musil CSc.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Španielova 1251, 163 00 Praha

e-mail: jaromirmusil@seznam.cz

Literatura

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November, 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136, s. 225–244.
2. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley AP et al. Effect of smoking intervention and the use of inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Stud. JAMA*, 1994, 272, s. 1495–1505.
3. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 2005, 142, s. 233–239.
4. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med*, 1988, 9, s. 311–324.
5. Carverley MA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356, s. 775–789.
6. Decramer M, Celli B, Tashkin DP et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts Tiotropium in COPD: The UPLIFT trial COPD. *J COPD*, 2004, 1, s. 3093–3312.
7. Dusser D, Bravo M-L, Iacono P et al. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2006, 27, s. 547–555.
8. Cazzola M., Matera MG, Santangelo G et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med*, 89, 5, s. 357–362.
9. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE et al. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation intervention. A meta-analysis. *JAMA*, 1994, 271, s. 1940–1947.
10. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician – initiated smoking cessation program: The National Cancer Institute trials. *Progr Clin Biol Res*, 1990, 333, s. 11–25.
11. Hay GJ, Stone P, Carter J et al. Bronchodilator responsibility, exercise performance nad breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*, 1992, 5, 659–664.
12. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Eng J Med*, 2003, 348, s. 1747–1755.
13. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J*, 1969, 4, s. 265–269.
14. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160, s. 1028–1030.
15. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *AM J Respir Crit Care Med*, 1997, 155, s. 899–905.
16. McKay SE, Howie CA, Thompson AH et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1993, 48, s. 227–232.
17. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274, s. 740–743.
18. Musil J, Vondra V, Kos S. et al. Světová iniciativa o Chronické obstrukční plicní nemoci. Překlad. Vltavín, 2007, 164 s.
19. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Eng J Med*, 1994, 331, s. 778–784.
20. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Resp J*, 2004, 23, s. 832–840.
21. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med*, 1992, 86, s. 317–325.
22. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 1999, 340, s. 1948–1953.
23. Sachs DP, Benowitz NL. Individualizing medical treatment for tobacco dependence. *Eur Respir J*, 1996, 9, s. 629–631.
24. Shim CS, Williams MH. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*, 1983, 75, s. 697–701.
25. Spencer S, Carverley PM, Burge PS et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Resp J*, 2004, 23, s. 698–702.
26. Schwartz JL. Review and evaluation of smoking cessation of smoking cessation methods: United States of Canada, 1978–1985. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1985.
27. Tashkin D, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo controlled, randomized trial. *Lancet*, 2001, 375, s. 1571–1575.
28. The Lung Health Study Research Group. Effects of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung Health Study II. N Eng J Med*, 2000, 343, s. 1902–1909.
29. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA*, 2000, 28, s. 3244–3254.
30. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA*, 2000, 28, s. 3244–3254.
31. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 296, sw., 64–71.
32. Vincen W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*, 2002, 19, s. 209–216.
33. World Health Organisation. World health report. Geneva: World Health Organisation, 2000 i. Možno získat na adrese: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.