

# Vývoj chronickej obštrukčnej choroby pľúc a fajčenie

MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je preventabilné a liečiteľné ochorenie charakterizované obmedzením prietoku vzduchu v dýchacích cestách, ktoré nie je celkom reverzibilné. Obmedzenie prietoku vzduchu je obvykle progresívne a asociované s abnormálnou zápalovou odpoveďou pľúc na vdychované častice a plyny. CHOCHP je jednou z veľkých príčin úmrtnosti na celom svete. Hlavnou, avšak nie jedinou príčinou ochorenia je fajčenie. Nie u všetkých fajčiarov sa však vyvinie klinicky významná CHOCHP, čo svedčí aj o ďalších faktoroch, ktoré určujú individuálnu vnímavosť k ochoreniu.

**Kľúčové slová:** chronická obštrukčná choroba pľúc, obmedzenie prietoku vzduchu, zápal, fajčenie, spirometria.

## Chronic obstructive pulmonary disease and smoking

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles and gases. COPD is a major cause of morbidity and mortality throughout the world. Tobacco smoking is a major, however not the only cause of COPD. Not all smokers develop clinically significant COPD, therefore additional factors are involved in determining individual's susceptibility.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, airflow limitation, inflammation, tobacco smoking, spirometry.

Via pract., 2009, 6 (7–8): 295–299

## Úvod

### Chronická obštrukčná choroba pľúc

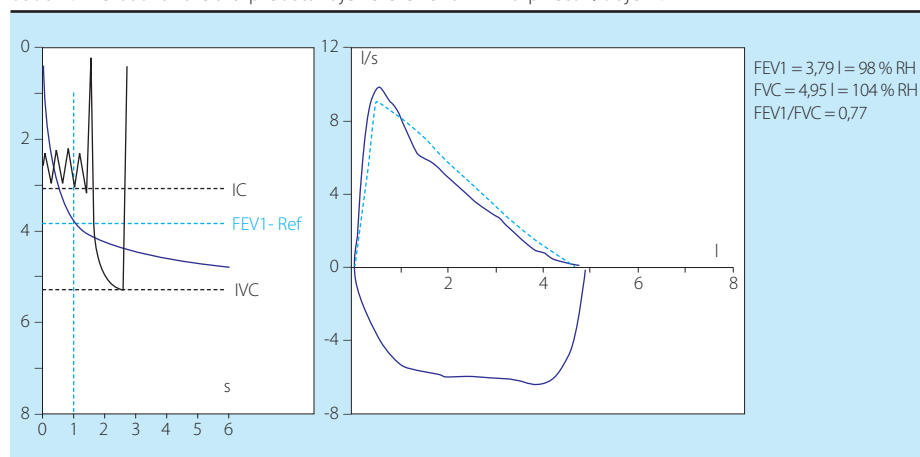
(CHOCHP) je jednou z hlavných príčin chorobnosti a úmrtnosti na celom svete. V súčasnosti je na štvrtom mieste všetkých príčin úmrtnosti (1) a predpokladá sa, že v roku 2020 bude treťou najčastejšou príčinou smrti (2). V USA je CHOCHP jedinou zo šiestich vedúcich príčin smrti, ktorá stále narastá. Ochorenia srdca, cievne mozgové príhody, úrazy a diabetes mellitus postupne posledných 40 rokov klesajú a úmrtia na rakovinu sú zhruba rovnaké. Podľa štatistík v období od roku 1965 do roku 1998 v USA úmrtia na koronárne srdcové príhody klesli o 59 %, ale úmrtia na CHOCHP stúpili o 163 % (3).

## Definícia CHOCHP

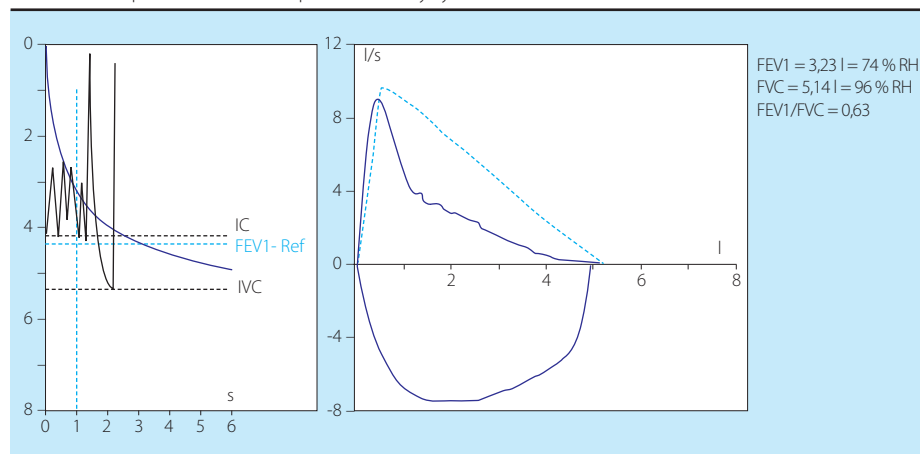
CHOCHP je **preventabilné a liečiteľné ochorenie** charakterizované obmedzením prietoku vzduchu, ktoré nie je celkom reverzibilné. Obmedzenie prietoku vzduchu je obvykle **progresívne a asociované s abnormálnou zápalovou odpoveďou pľúc na inhalačné škodliviny** (predovšetkým na cigaretový dym). Aj keď CHOCHP postihuje predovšetkým pľúca, vyvoláva aj **signifikantné systémové dôsledky**. Chronické obmedzenie prietoku vzduchu je spôsobené poruchou priechodnosti hlavne malých dýchacích ciest a deštrukciou pľúcneho tkaniva (4).

**Obrázok 1.** Spirometrické vyšetrenie bez signifikantnej ventilačnej poruchy.

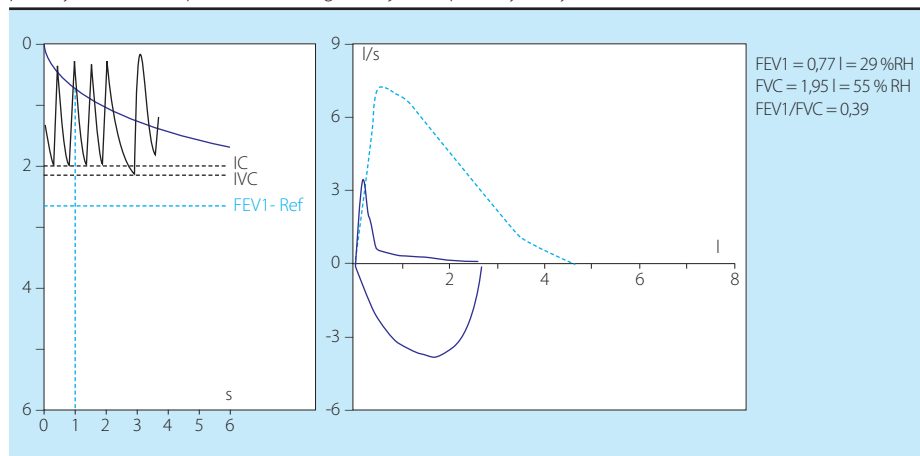
Ľavý graf predstavuje vzťah objemu a času, pravý graf vzťah prietok/objem, výdychová časť je nad osou x. Prerušovaná čiara predstavuje referenčnú krivku prietok/objem.



**Obrázok 2.** Spirometrické vyšetrenie s nálezom ľahkej obštrukčnej ventilačnej poruchy. Je zjavné obmedzenie prietoku vzduchu pri úsilnom výdychu.



**Obrázok 3.** Spirometrické vyšetrenie s nálezom veľmi ťažkej obštrukčnej ventilačnej poruchy. Na výdychovej časti krivky prietok/objem je vidno výrazné obmedzenie prietoku vzduchu s náhlym prudkým znížením prietokov, čo signalizuje kolaps malých dýchacích ciest.



## Diagnostika

Pre diagnózu CHOCHP je nevyhnutné spirometrické vyšetrenie, ktorým sa potvrdí obmedzenie prietoku vzduchu v dýchacích cestách (obrázky 1, 2, 3). Spirometrické kritériá diagnózy CHOCHP podľa *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD* (4) sú: pomer FEV1/FVC < 0,7 po inhalačnej aplikácii bronchodilatancia, t. j. 400 mcg salbutamolu, alebo 80 mcg ipratrópia, kde FEV1 je jednosekundový úsilný výdychový objem, t. j. objem vzduchu vydychnutý za 1. sekundu pri úsilnom výdychu a FVC je úsilná vitálna kapacita, t. j. celý objem vzduchu vydychnutý pri úsilnom výdychu.

**Stupeň závažnosti CHOCHP** sa hodnotí podľa stupňa zníženia FEV1, pričom sa hodnotí FEV1 po aplikácii bronchodilatancia:

- I. ľahký stupeň: FEV1/FVC < 0,7 a FEV1 ≥ 80 % referenčnej hodnoty (RH);
- II. stredný stupeň: FEV1/FVC < 0,7 a 80 % RH > FEV1 ≥ 50 % RH;
- III. ťažký stupeň: FEV1/FVC < 0,7 a 50 % RH > FEV1 ≥ 30 % RH;
- IV. veľmi ťažký stupeň: FEV1/FVC < 0,7 a FEV1 < 30 % RH, alebo je prítomná respiračná insuficiencia.

## Základné fenotypy CHOCHP

CHOCHP má **dva základné fenotypy**, ktoré stoja na dvoch koncoch širokého spektra patofyziologických a funkčných zmien:

- emfyzém pľúc;
- ochorenie dýchacích ciest (bronchitická forma CHOCHP).

## Emfyzém pľúc

**Emfyzém pľúc** je patologický termín definovaný ako **permanentné abnormálne zväčšenie vzdušných priestorov** distálne od terminálnych bronchiolov, ktoré je sprevádzané deštrukciou

ich stien a bez zjavnej fibrózy (5). Existujú **dva hlavné typy emfyzému**:

- centrilobulárny emfyzém (CLE),
- panlobulárny emfyzém (PLE).

CLE postihuje lalôčky okolo centrálnych respiračných bronchiolov a je to primárny patologický subtyp asociovaný s fajčením indukovanou CHOCHP. Tento typ emfyzému postihuje predovšetkým horné laloky pľúc. PLE uniformne postihuje celý sekundárny lalôčik a je asociovaný s deficitom alfa-1-antitrypsínu, pričom predominantne postihuje dolné laloky pľúc (6). Klinickým a funkčným dôsledkom týchto zmien je hyperinflácia, t. j. zväčšenie objemu pľúc na konci pokojného výdychu a kolaps malých dýchacích ciest počas výdychu so „zadržaním vzduchu“ v pľúcach (*air trapping*). Pri klinickom vyšetrení pozorujeme tzv. inspiračné postavenie hrudníka, ktoré zhoršuje podmienky pre prácu respiračných svalov, hlavne bránice.

## Bronchitická forma

**Bronchitická forma CHOCHP** je vyjadrená predovšetkým zápalom dýchacích ciest a ich remodeláciou. Tento proces postihuje hlavne malé dýchacie cesty – bronchioly s priemerom menším ako 2 mm. Chronická expozícia cigaretovému dymu spôsobuje poškodenie epitelu dýchacích ciest a jeho remodeláciu, ku ktorej patrí aj mukózna metaplázia s nadprodukciou hlienu (6). Chronická hypersekrecia hlienu urýchľuje zhoršovanie pľúcnych funkcií a predisponuje k infekciám a hospitalizáciám (6). Popri remodelácii respiračného epitelu dochádza aj k hypertrofii a konstrikcii hladkých svalov dýchacích ciest a hlavne k peribronchiálnej fibróze (6). Zmeny vedú k zúženiu prievitu dýchacích ciest, a tak k zvýšenému odporu dýchacích ciest a k zníženej elasticite dýchacích ciest, čo vedie k horšej odpovedi na bronchodilatancia. Peribronchiálna fibróza tiež prispieva k narušeniu

elastických podporných štruktúr, ktoré ťahom zvonka pomáhajú udržať otvorené dýchacie cesty, čím dochádza k tendencii ku kolapsu dýchacích ciest počas výdychu (6).

Emfyzém so stratou elastických vlastností a kolapsom dýchacích ciest a bronchiolitída s remodeláciou steny a hypersekreciou hlienu synergisticky prispievajú k obštrukcii dýchacích ciest u pacientov s CHOCHP. Oba tieto patofyziologické mechanizmy bronchiálnej obštrukcie sa kombinujú aj u pacientov s typickým emfyzémovým alebo bronchitickým fenotypom (6).

## Výskyt CHOCHP v populácii

K poznaniu prevalencie CHOCHP významne prispela štúdia BOLD (*The Burden of Obstructive Lung Disease*), ktorá sa uskutočňovala v 15 krajinách (7). Štúdia sa zamerala na výskyt CHOCHP II. až IV. štádia (t. j. FEV1 < 80 % RH) a ukázala, že CHOCHP sa vyskytuje častejšie, ako sa pôvodne predpokladalo, a to v rozmedzí od 6,8 % u mužov nad 40 rokov v Uppsale vo Švédsku až do 22,2 % v Kapskom Meste v Juhoafrickej republike. U žien sa prevalencia pohybovala od 3,7 % v Hannoveri v Nemecku až po 16,7 % v Kapskom Meste. Podľa očakávania fajčenie podporované vekom bolo najvýznamnejším rizikovým faktorom (7).

Zvýšený výskyt CHOCHP súvisí aj so starnutím populácie. So zvyšovaním počtu populácie nad 50 rokov sa zvyšuje aj prevalencia CHOCHP, ktorá je predovšetkým ochorením vyššieho veku, pretože v priebehu života narastá záťaž inhalačnými noxami. Tento trend bude pokračovať naďalej, ak sa nepodarí účinnými opatreniami dosiahnuť zníženie celkovej záťaže organizmu inhalačnými škodlivinami (8).

## Mechanizmus vzniku CHOCHP

CHOCHP je klasické ochorenie s interakciou genetickej predispozície a vonkajších vplyvov. Je prejavom kumulatívnej odpovede geneticky predisponovaných pľúc na celkovú záťaž vdychovaných častíc a plynov počas celého života. Vdychované častice a plyny pochádzajú predovšetkým z aktívneho a pasívneho fajčenia, pracovných a environmentálnych zdrojov (8). Táto záťaž je modifikovaná individuálnym stavom výživy, infekciami, sociálnymi a ekonomickými podmienkami a genetickou výbavou. Kedy a ako sa tieto riziká a faktory uplatňujú a ktoré gény sú v tomto procese dôležité, zostáva stále nejasné (4).

## Fajčenie – najdôležitejší rizikový faktor

**Fajčenie** je jednoznačne **najdôležitejším rizikovým faktorom vzniku CHOCHP** u vní-

mavých jedincov. Po narodení je vdychovanie častíc a plynov hlavnou príčinou poškodenia respiračného systému. Nemôžeme však zabúdať ani na intrauterinné obdobie života, kedy fajčenie matky ovplyvňuje vývoj a rast pľúc plodu. Preto nemožno CHOCHP zjednodušene považovať len za ochorenie šiestej a ďalších dekád života, ale i za ochorenie, ktoré môže mať svoj začiatok už v intrauterinnom živote (8).

**Fajčenie** je známy **vyvolávateľ systémového a lokálneho zápalu** a predpokladá sa, že zápal je **kauzálnym mechanizmom** vzniku dvoch najdôležitejších ochorení respiračného systému – **CHOCHP a rakoviny pľúc** (9).

### Systémové účinky fajčenia

Fajčenie nespôsobuje len **zápal dýchacích ciest a pľúc, ale tiež systémové bunkové a humorálne prejavy zápalu, systémový oxidačný stres, zmeny vo funkcii endotelu a zvýšenie cirkulujúcich prokoagulačných faktorov** (9). Tieto systémové účinky fajčenia podstatne prispievajú k vývoju nielen pľúcnych zmien a ochorení, ale i ďalších chronických ochorení ako ischemická choroba srdca, niektoré metabolické ochorenia, hlavne s ďalšími rizikovými faktormi ako obezita, hyperlipidémia alebo artériová hypertenzia (9). Možný mechanizmus biologického účinku fajčenia na vznik rôznych ochorení a mortalitu je však mnohotvárný a zložitý a napriek pokusom o kauzálne vysvetlenia stále nie je celkom objasnený (9). V prípade CHOCHP sú tieto vzťahy komplikované ešte aj rôznymi fenotypmi s rozdielnou patofyziológiou (9). Je všeobecne akceptované, že zápal zohráva zásadnú úlohu v patogenéze CHOCHP a že systémový zápal je prítomný pri CHOCHP. Avšak otázka zdroja systémového zápalu pri CHOCHP nie je uspokojivo vyriešená a nie je jasné, či priebeh ochorenia určuje systémový zápal alebo je to naopak (9).

Mnohé epidemiologické štúdie ukázali, že **redukcia pľúcnych funkcií u pacientov s CHOCHP** je asociovaná **s vyšším rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality (10) a rakoviny pľúc** (11). Vysoká korelácia medzi CHOCHP, ischemickou chorobou srdca a rakovinou pľúc nie je prekvapujúca, vzhľadom na ich asociáciu s fajčením. Avšak vzťah medzi pľúcnymi funkciami a rizikom vzniku ischemickej choroby srdca a rakoviny pľúc existuje aj po zohľadnení fajčenia a nezávisle od neho (12), čo poukazuje aj na iné mechanizmy, ktoré by mohli byť zainteresované na vzniku a vývoji týchto ochorení (9). Výsledky štúdie *Lung Health Study* (LHS) ukazujú, že v priemere na každých 10 % poklesu FEV1 sa zvyšuje mortalita zo všetkých

**Tabuľka 1.** Terapeutické intervencie pri jednotlivých štádiách CHOCHP podľa GOLD (4).

Štádium I Lahká FEV1/FVC < 0,7 FEV1 ≥ 80 % RH	Štádium II Stredná FEV1/FVC < 0,7 50 % RH ≤ FEV1 < 80 % RH	Štádium III Ťažká FEV1/FVC < 0,7 30% RH ≤ FEV1 < 50 % RH	Štádium IV Veľmi ťažká FEV1/FVC < 0,7 FEV1 < 30 % RH
Aktívna redukcia rizikových faktorov – fajčenie, profesionálna expozícia, vakcinácia... Pridaj krátko účinkujúce bronchodilatanciá (SABA) podľa potreby			
Pridaj pravidelnú liečbu jedným alebo viacerými dlho účinkujúcimi bronchodilatačiami podľa potreby Pridaj rehabilitáciu		Pridaj inhalačné kortikosteroidy (IKS) pri opakovaných exacerbáciách	
			Pridaj DDOT pri RI a zväž LVRS, Tx
Vysvetlivky: SABA = krátko účinkujúci beta-agonisty, DDOT = dlhodobá domáca oxygenoterapia, RI = respiračná insuficiencia, LVRS = objem redukujúca operácia pľúc, Tx = transplantácia pľúc. ostatné skratky pozri text.			

príčin o 14 %, kardiovaskulárna mortalita o 28 % a nefatálne koronárne príhody takmer o 20 % po zohľadnení ďalších faktorov ako pohlavie, vek, fajčenie a predpisovaná liečba (13).

### Efekty zanechania fajčenia

Jediná známa intervencia, ktorá znižuje riziko ischemickej choroby srdca a rakoviny pľúc u pacientov s CHOCHP, je **zanechanie fajčenia** (14). Na rozdiel od rizika vzniku ischemickej choroby srdca, ktoré prudko klesá po zanechaní fajčenia, riziko vzniku rakoviny pľúc klesá oveľa pomalšie. Navyše na dosiahnutie plného efektu na zníženie rizika vzniku rakoviny pľúc je nevyhnutné úplné zanechanie fajčenia, ako to ukazuje LHS. Fajčiari, ktorí úplne zanechali fajčenie, znížili riziko vzniku rakoviny takmer o 60 %, kým intermitentní fajčiari iba o 16 %. Redukcia rizika vzniku ischemickej choroby srdca však bola významnejšia aj u intermitentných fajčiarov (50 %), pri úplnom zanechaní fajčenia bola u nich redukcia rizika asi 60 % (14).

Fajčenie vyvoláva chronický zápal dýchacích ciest, ktorý u vnímavých jedincov spôsobuje remodeláciu dýchacích ciest a poškodenie pľúcneho tkaniva. Rozbehnuté zápalové procesy u fajčiarov po zanechaní fajčenia celkom nevymiznú, ale perzistujú podobne ako u aktuálnych fajčiarov, čo niektorí autori považujú za znak, že patognomické pre vznik a vývoj CHOCHP sú indukované zápalové procesy a nie fajčenie ako také (9,15). Aj keď vplyv fajčenia na zápalové markery môže pretrvať veľa rokov, väčšina nežiaducich dôsledkov fajčenia je reverzibilná, preto zanechanie fajčenia môže zabrániť vypuknutiu závažných ochorení s katastrofálnym vplyvom na organizmus (9).

### Terapeutické intervencie pri CHOCHP

**Zanechanie fajčenia** predstavuje **základný kameň v starostlivosti o pacientov s CHOCHP**

a je potrebné aktívne pristupovať k odvykaniu od fajčenia u každého pacienta s CHOCHP bez ohľadu na štádium ochorenia (4). Zanechanie fajčenia je jediná dokázaná intervencia spomaľujúca zhoršovanie pľúcnych funkcií s vekom, ktoré je u pacientov s CHOCHP asi trikrát rýchlejšie v porovnaní so zdravou populáciou (4).

Posledné výsledky veľkých štúdií TORCH (16) a UPLIFT (17) poukazujú na možnosť ovplyvnenia poklesu pľúcnych funkcií u pacientov s CHOCHP aj modernou farmakoterapiou. **Základom farmakologickej liečby** je inhalačná liečba dlho účinkujúcimi **beta-agonistami (LABA)** a **anticholinergikami (LAMA)**, ktoré sú indikované už od II. štádia CHOCHP. Pri výraznejšom funkčnom postihnutí (FEV1 < 60 %RH) a opakovaných exacerbáciách ochorenia sa uplatňujú aj inhalačné kortikoidy. V pokročilých štádiách ochorenia sa môže uplatniť objem redukujúca operácia pľúc hlavne pri centrilobulárnom emfyzéme s prevahou zmien v horných lalokoch pľúc.

V prípade respiračnej insuficiencie je indikovaná dlhodobá **domáca oxygenoterapia**, ktorá preukázateľne predlžuje život pacientov s CHOCHP a respiračnou insuficienciou (4). Posledným riešením je jednostranná, alebo obojstranná **transplantácia pľúc**.

Vo všetkých štádiách ochorenia má priaznivý vplyv na redukcii symptómov a zlepšenie kvality života **pľúcna rehabilitácia** a **rekondičný tréning**, ako i **očkovanie proti chrípke a pneumokokovou vakcínou**. Terapeutické postupy pri CHOCHP podľa odporúčaní GOLD (4) ukazuje tabuľka 1.

### Záver

- Chronická obštrukčná choroba pľúc je chronické zápalové ochorenie charakterizované pretrvávajúcou limitáciou prietoku vzduchu dýchacími cestami.

- Najdôležitejším faktorom vzniku a vývoja CHOCHP sú zápalové zmeny vyvolané dlhodobým vdychovaním inhalačných škodlivín, predovšetkým cigaretového dymu vnímanými jedincami.
- Výskyt CHOCHP sa zvyšuje vekom a predstavuje závažný celosvetový zdravotnícky problém. Predpokladá sa, že v roku 2020 bude CHOCHP treťou najčastejšou príčinou smrti a v porovnaní s ostatnými chronickými ochoreniami jej prevalencia narastá.
- Najdôležitejšou terapeutickou intervenciou s dokázaným vplyvom na spomalenie poklesu pľúcnych funkcií je zanechanie fajčenia.
- Moderná farmakologická a nefarmakologická liečba má dokázateľný efekt modifikujúci ochorenie a zlepšuje kvalitu života pacientov s CHOCHP.

### Literatúra

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.

2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 2: 397–412.
3. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294: 1255–1259.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
5. Piquette CA, Rennard SI, Snider GL. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 1188–1245.
6. Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New Concepts in the Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 478–485.
7. Buist AS, McBurnie MA, Gillespie S et al. BOLD Collaborative research group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
8. Buist AS. Introduction. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 796–799.
9. Gerhardtsson de Verdier M. The big three concept. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 800–805.
10. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224–238.
11. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570–575.

12. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Rnefrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711–715.

13. Anthonisen NR, Connet JE, Emright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–339.

14. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effect of smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.

15. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 467–471.

16. Celli B, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332–338.

17. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554.

### MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada  
Zobor  
Kláštorská 134, 949 88 Nitra – Zobor  
[matula@snozobor.sk](mailto:matula@snozobor.sk)



## 19. ročník súťaže posádok záchranných služieb RLP, RZP s medzinárodnou účasťou



### Kongres urgentnej medicíny, medicíny katastrof a integrovaného záchranného systému s medzinárodnou účasťou

pod záštitou

Univerzity Konštantína Filozofa v Nitre  
Fakulty sociálnych vied a zdravotníctva  
Katedry klinických disciplín a urgentnej medicíny

Termín konania akcie:

**10. - 13. september 2009**

Miesto konania:

**Levice - Nitra**

