



Kardiak očima pneumologa

Vítězslav Kolek

Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP

Pneumologie a kardiologie: historie poznávání hrudníku



- 1493-1541 **Paracelsus** anatomické studie
1628 **W. Harvey** krevní oběh
1763 **J.L. Auenbrugger** poklep hrudníku
1821 **R.T.H. Laennec** poslech/stetoskop
1895 **W.K. Röntgen** základy zobrazování



Souvislosti respiračních a kardiovaskulárních nemocí



zevní prostředí

industrializace

urbanizace

znečištění ovzduší



individuální faktory

stres

dieta

imuno-senescence

omezení pohybu

kouření

mikrobiom

komorbidom

světová populace

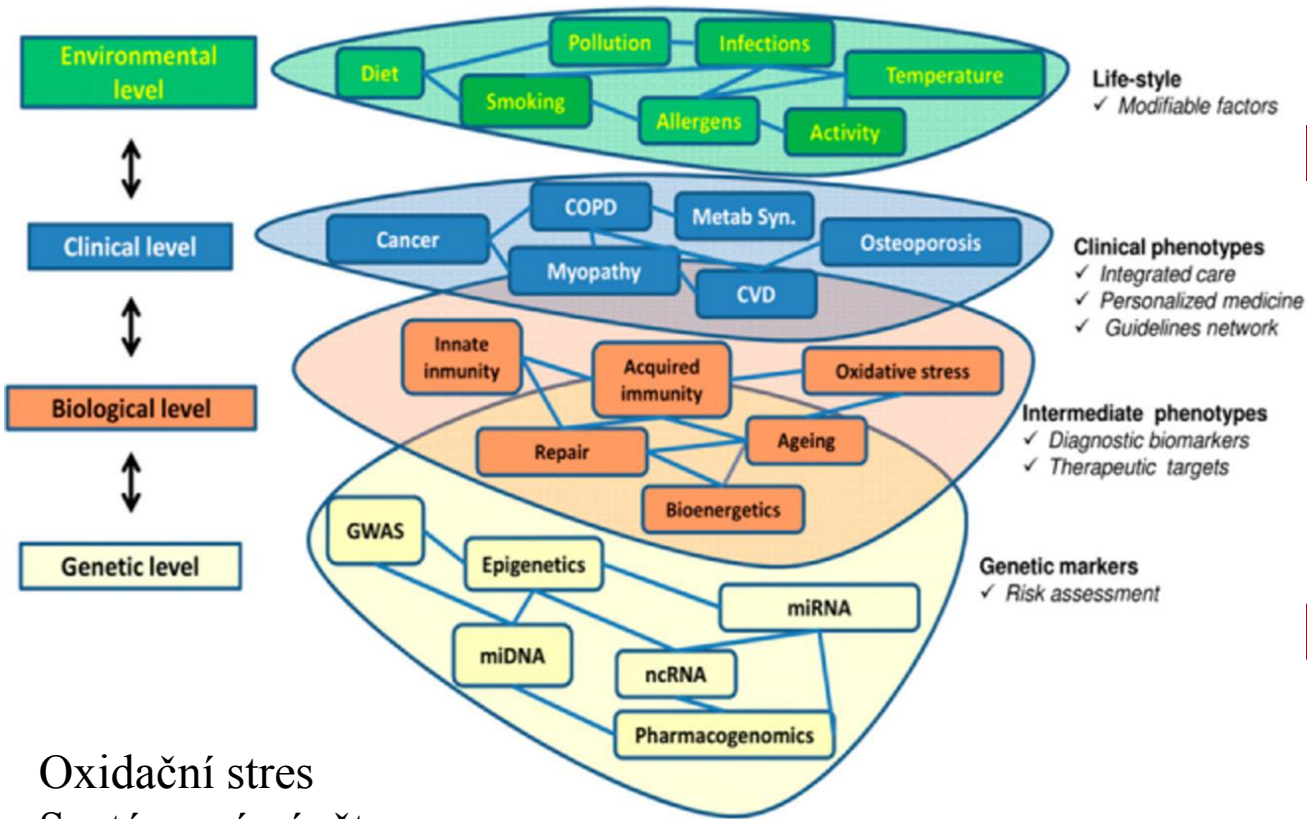


stárnutí populace

celosvětová migrace

koncentrace obyvatel

Kardiorespirační vztahy u nejčastějších nemocí



■ CHOPN

■ Plicní záněty

■ Intersticiální plicní procesy

■ OSA/hypoventilace

■ Plicní embolizace

■ Srdeční selhávání

■ Arytmie (FS)

■ ICHS

■ Prim./sek. plicní hypertenze

■ Chronická výšková nemoc

Oxidační stres
 Systémový zánět
 Endoteliální dysfunkce (imunotrombóza)
 Mikrobiom (LPS bakterií)
 Hypoxie
 Hyperinflace

Epidemiologie

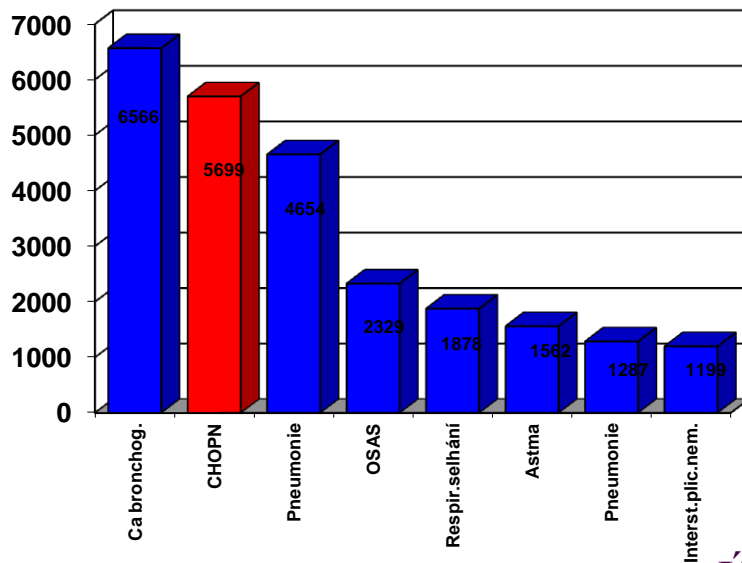
Hospitalizace pro CHOPN v ČR

Hospitalizace pro CHOPN na plicních odděleních

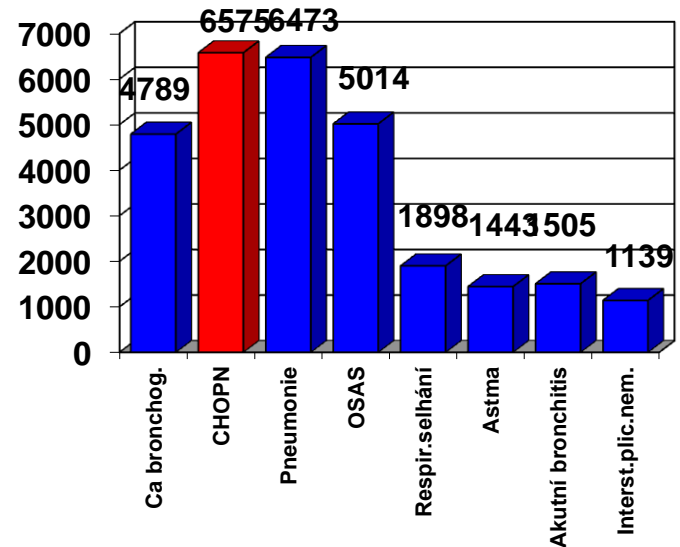
- 6 565 nemocných (dg. J42 – J44), tj. 62,4 na 100 tisíc obyvatel
- 15,3 % z celkem 43 016 všech hospitalizovaných na plicních odděleních
- Průměrný věk 69,8 let
- Průměrná doba hospitalizace 8,4 dnů
- Mortalita při hospitalizaci – 31,6 na 100 tisíc obyvatel

Dispenzarizace 268 609 pacientů

Hospitalizace na plicních odděleních



Hospitalizace na plicních odděleních



Komorbidity u CHOPN

CHOPN

ICHS

Kardiální
selhávání

Fibrilace síní

Anémie

Vředová choroba

Diabetes mellitus

Plicní karcinom

Svalová dysfunkce

Deprese

Kachexie

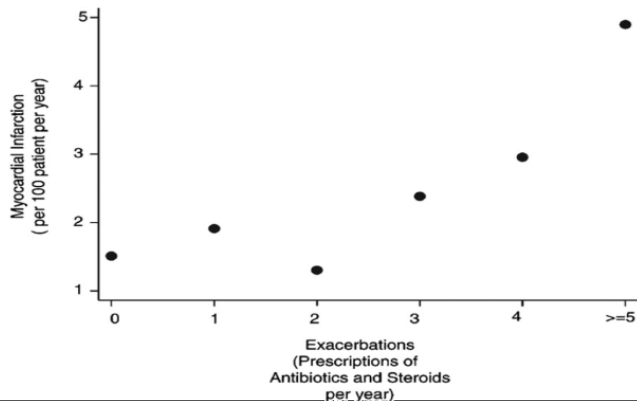
Osteoporóza

Spánkové
poruchy dýchání

**hypertenze (55%), hypercholesterolemie (52%), deprese (37%),
katarakta (31%), osteoporóza (28%)**

KV komorbidity u stabilní a exacerbované CHOPN

- 5x častěji KV nemoci než běžná populace
- U AE je riziko vzniku KV příhody RR 3,8, u těžkých AE je RR 10 (30 dní od AE)
- Srdeční selhávání od 30 % do 60 %
- Arytmie 12-14%
- Infarkt myokardu (0-11%), zvyšuje se během opakovaných AE, u infekcí je RR 6 - 10



Wedzicha J, et al. BMC Med. 2013

Roversi S et al: AJRCCM 2016

Hurst JR, Sin DD: AJRCCM 2018

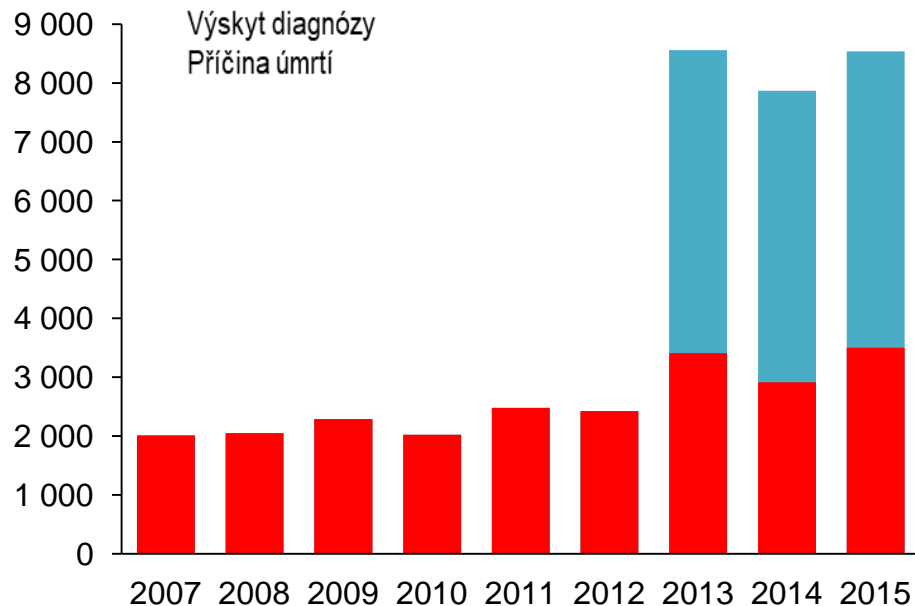
Kunisaki KM et al : AJRCCM 2018 in print (SUMMIT study)

Kwong JC et al AJRCCM 2018

Vývoj mortality na CHOPN

Rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CHOPN¹									
Výskyt diagnózy	-	-	-	-	-	-	8 555	7 866	8 536
Příčina úmrtí	2 016	2 052	2 290	2 022	2 479	2 429	3 411	2 918	3 500
Přepočít na 100 000 obyvatel									
Výskyt diagnózy	-	-	-	-	-	-	81,4	74,7	81,0
Příčina úmrtí	19,5	19,7	21,8	19,2	23,6	23,1	32,5	27,7	33,2

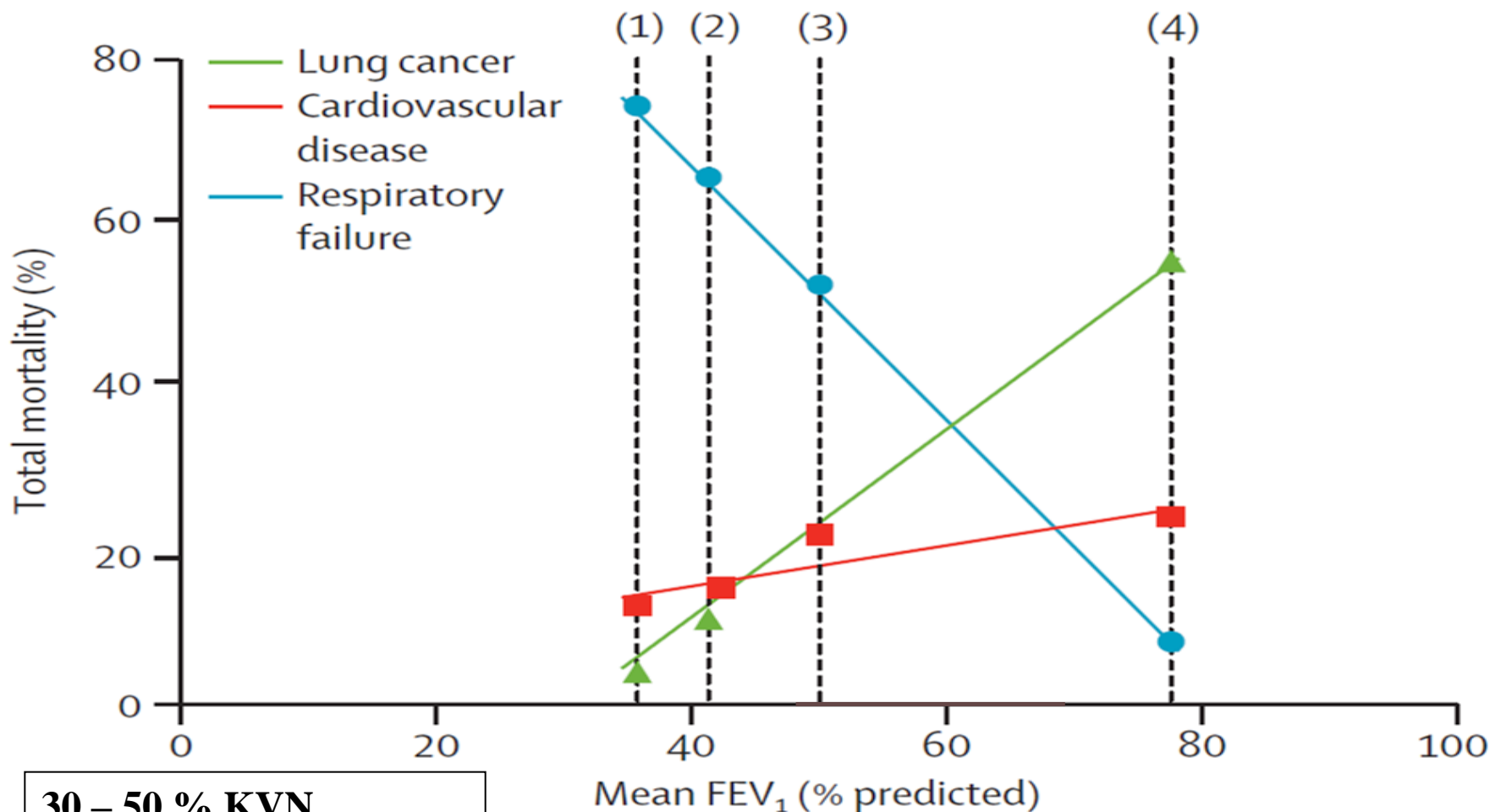
Počet úmrtí spojených s CHOPN



Mortalita na CHOPN/100 000



Na co umírají pacienti s CHOPN?



30 – 50 % KVN
20 - 33 % ca pulm
FEV1 je prediktor smrti

Decramer M, Janssens W. Respir Med. 2013

Wasswa-Kintu S, et al. Thorax 2005

The Lung Health Study Research Group. N Engl J MED 2000

Léčba a KV účinky

Snížení symptomů
Snížení deklinace plicních funkcí
Redukce exacerbací
Zlepšení kvality života
Zlepšení tolerance zátěže
(Snížení mortality)
(Kardioprotekce)

β_2 -agonisté - SABA a LABA: nežádoucí účinky

- **Třes kosterního svalstva**
- **Tachykardie**
- **Hypokalémie (QTc interval > 20 ms)**
- **SABA: riziko i.m popsáno u vyšších dávek**
- **LABA : ve velkých studiích riziko nezaznamenáno**

KV bezpečnostní profil LABA

% pacientů s klinicky významným prodloužením QT intervalu oproti výchozím hodnotám (> 60 ms) nebo absolutní hodnoty naměřené kdykoli po vstupu do studie

	Indakaterol 150 µg n=746 n (%)	Indakaterol 300 µg n=853 n (%)	Indakaterol 600 µg n=547 n (%)	Formoterol n=556 n (%)	Salmeterol n=333 n (%)	Placebo n=1185 n (%)
Prodloužení 30 – 60 ms	70 (9,4)	82 (9,8)	45 (8,4)	49 (9,1)	15 (4,5)	90 (7,7)
Prodloužení > 60 ms	2 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 (0,3)	3 (0,3)
Hodnota > 500 ms	2 (0,3)	0	0	0	0	0



Jednou denně
onbrez®
breezhaler®

Antimuskarinika - SAMA a LAMA

- nežádoucí účinky

- **Sin. tachykardie**
- **Zvýšení nitroočního tlaku**
- **Hypertrofie prostaty**
- **Suchost úst**
- **SAMA a LAMA: metaanalýzy o riziku KV smrti**
(OR 1,58)
- **Thitropium Respimat: vyšší riziko AP a smrti**
- **LAMA: ve velkých studiích riziko nepotvrzeno**

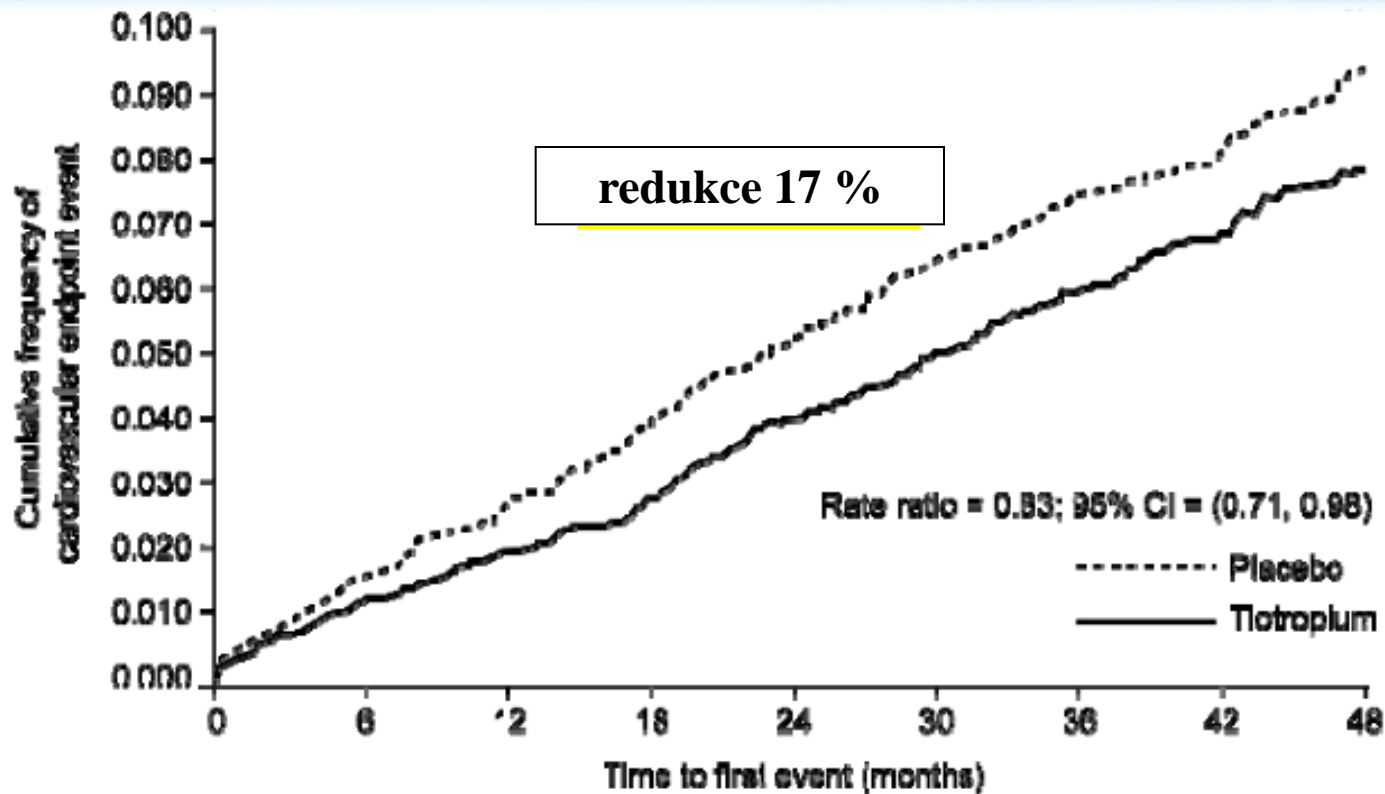
Bezpečnostní profil LABA a LAMA

Podíl pacientů s významnou změnou plazmatické hladiny draslíku, glykémie, tepové frekvence, krevního tlaku a QT intervalu¹

778/776 pacientů	Indakaterol 150 µg n (%)	Tiotropium 18 µg n (%)
Plazmatická hladina draslíku <3,0 mmol/l	0/778	0/776
Glykémie >9,99 mmol/l	26/778 (3,3)	20/776 (2,6)
Tepová frekvence – vysoká*	2/792 (0,3)	0/799
Systolický krevní tlak – vysoký‡	7/792 (0,9)	5/799 (0,6)
Diastolický krevní tlak – vysoký§	6/792 (0,8)	13/799 (1,6)
QT interval		
Absolutní hodnota >450/470 ms (muži/ženy)	23/793 (2,9)	25/799 (3,1)
Absolutní hodnota >500 ms	0/793	1/799 (0,1)
Prodloužení o 30–60 ms	36/788 (4,6)	48/794 (6,0)
Prodloužení o > 60 ms	2/788 (0,3)	0/794

*>130 tepů za minutu, nebo ≥120 tepů za minutu a zvýšení o ≥15 tepů za minutu oproti výchozí hodnotě; ‡>200 mmHg, nebo ≥180 mmHg a zvýšení o ≥20 mmHg oproti výchozí hodnotě; §>115 mmHg, nebo ≥105 mmHg a zvýšení o ≥15 mmHg oproti výchozí hodnotě.

Výskyt významných KV příhod při léčbě LAMA

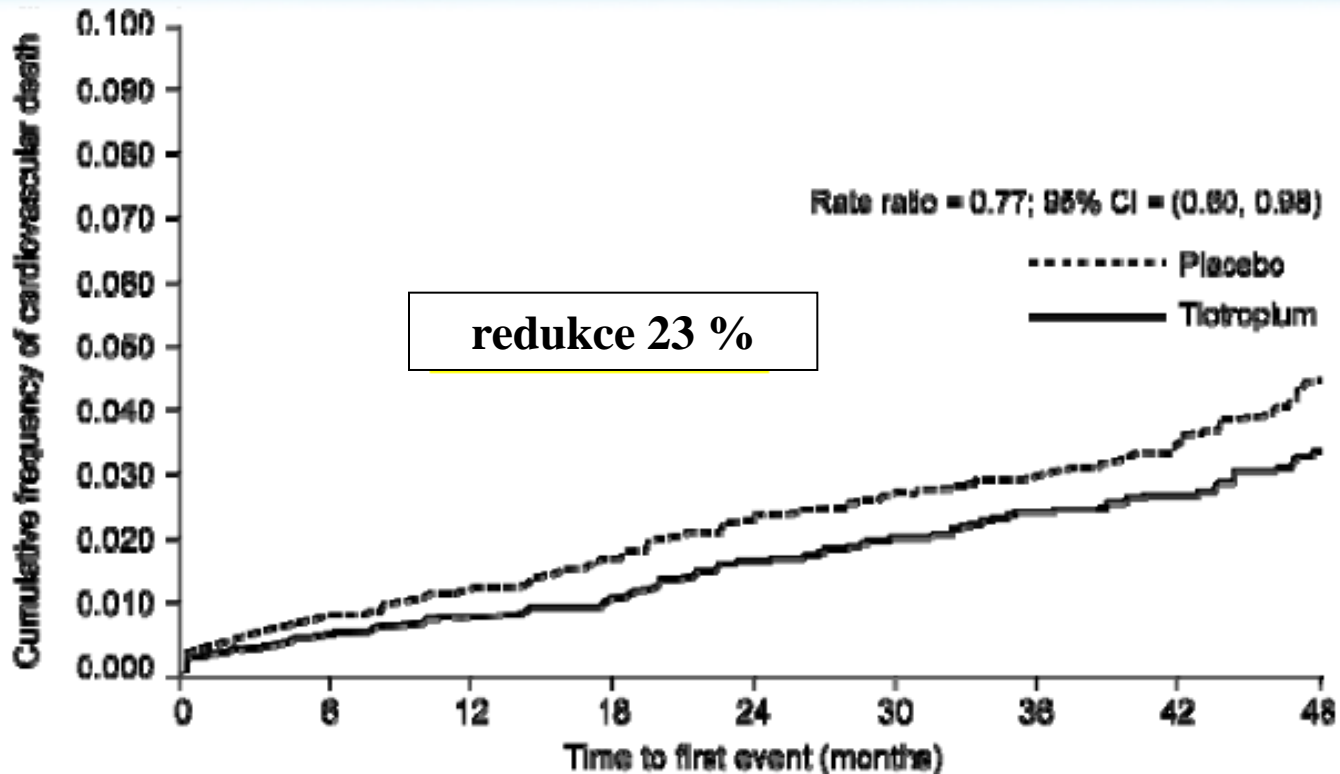


Patients at risk

Tiotropium	10348	6889	4696	2420	2274	2133	2022	1911	1785
Placebo	8399	5508	3599	2240	2068	1917	1787	1681	1571



Fatální KV příhody při léčbě LAMA



Patients at risk

Tiotropium	10846	8933	4737	2456	2322	2198	2087	1986	1883
Placebo	8699	5538	3537	2286	2120	1980	1881	1756	1638



Fixní kombinace léků

**Snížení symptomů
Snížení deklinace plicních funkcí
Redukce exacerbací
Zlepšení kvality života
Zlepšení tolerance zátěže
(Snížení mortality)**



Bronchodilatační léky



Short acting
bronchodilators

Long acting
bronchodilators

SABA

beta-agonisté

anticholinergika

LAMA

SAMA

LABA

salbutamol
fenoterol

ipratropium
oxitropium

formoterol
salmeterol
Indacaterol
vilanterol
olodaterol

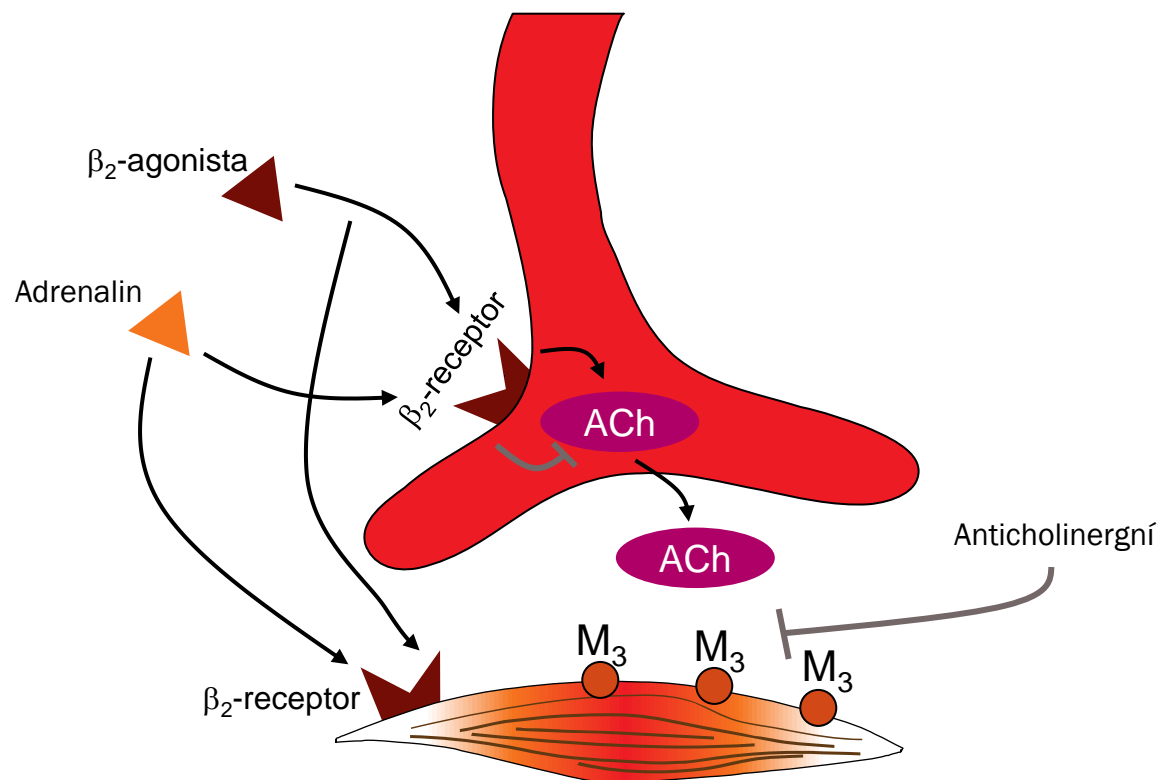
tiotropium
glykopyronium
aclidinium
umeclidium

FIXNÍ KOMBINACE
Duální bronchodilatace

Proč kombinovat LAMA/LABA?

- Muskarinový antagonist redukuje bronchokonstrikci aktivovanou acetylcholinem.
- Beta₂-agonista navodí bronchodilataci přímou stimulací beta₂ receptorů v dýchacích cestách.
- Potenciace dvou rozdílných mechanismů navodí optimální dilataci dýchacích cest a významně redukuje vznik akutních exacerbací.

Mechanismus účinku LABA/LAMA



Bylo prokázáno, že β_2 agonisté mohou stimulací β_2 receptorů v cholinergním nervovém systému snížit uvolňování acetylcholinu, zablokovat cholinergní tonus a **posílit relaxaci bronchiálního hladkého svalstva**

Kombinovaná bronchodilatancia

Fixní kombinace LAMA+LABA s dlouhodobým účinkem

LAMA / LABA kombinace	Obchodní název
Glycopyrronium / Indacaterol	Ultibro (Breezhaler)
Umeclidinium / Vilanterol	Anoro (Ellipta)
Acidinium / Formoterol	Duaklir/Brimica (Genuair)
Tiotropium / Olodaterol	Spiolto (Respimat)



Bezpečnostní profil LAMA/LABA

Demografická data pacientů studie TONADO – sledování 52 týdnů .

	Olodaterol 5 ug 1038	Tiotropium 5ug 1033	Olo/tio 5/5ug 1029
Komorbidity	897 (86.4)	902 (87.3)	890 (86.5)
Kardiální anamnéza	281 (27.1)	247 (23.9)	256 (24.9)
Arytmie	100 (9.6)	87 (8.4)	98 (9.5)
ICHS	149 (14.4)	124 (12.0)	120 (11.7)
Hypertenze (jiné vaskulopatie)	511 (49.2)	513 (49.7)	496 (48.2)
Diabetes mel	152 (14.6)	136 (13.2)	125 (12.1)

KV bezpečnostní profil LABA vs LAMA vs LABA/LAMA

	Olodaterol	Tiotropium	Olo/tio
QTprolongace	5 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.5)
Arytmie	41 (3.9)	47 (4.5)	41 (4.0)
ICHs	26 (2.5)	22 (2.1)	22 (2.1)
Srdeční selhání	12 (1.2)	8 (0.8)	5 (0.5)
Hypertenze	53 (5.1)	35 (3.4)	36 (3.5)
Cerebrovaskul.p.	11 (1.1)	9 (0.9)	8 (0.8)

MedDRA SMQs

Závažné KV události

LABA vs LAMA vs LABA/LAMA

	Olodaterol	Tiotropium	Olo/tio
MACE	25 (2.4)	19 (1.8)	24 (2.3)
Kardiální smrt	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
Vaskulární smrt	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
Infarkt myokardu	10 (1.0)	8 (0.8)	11 (1.1)
CMP	10 (1.0)	7 (0.7)	7 (0.7)

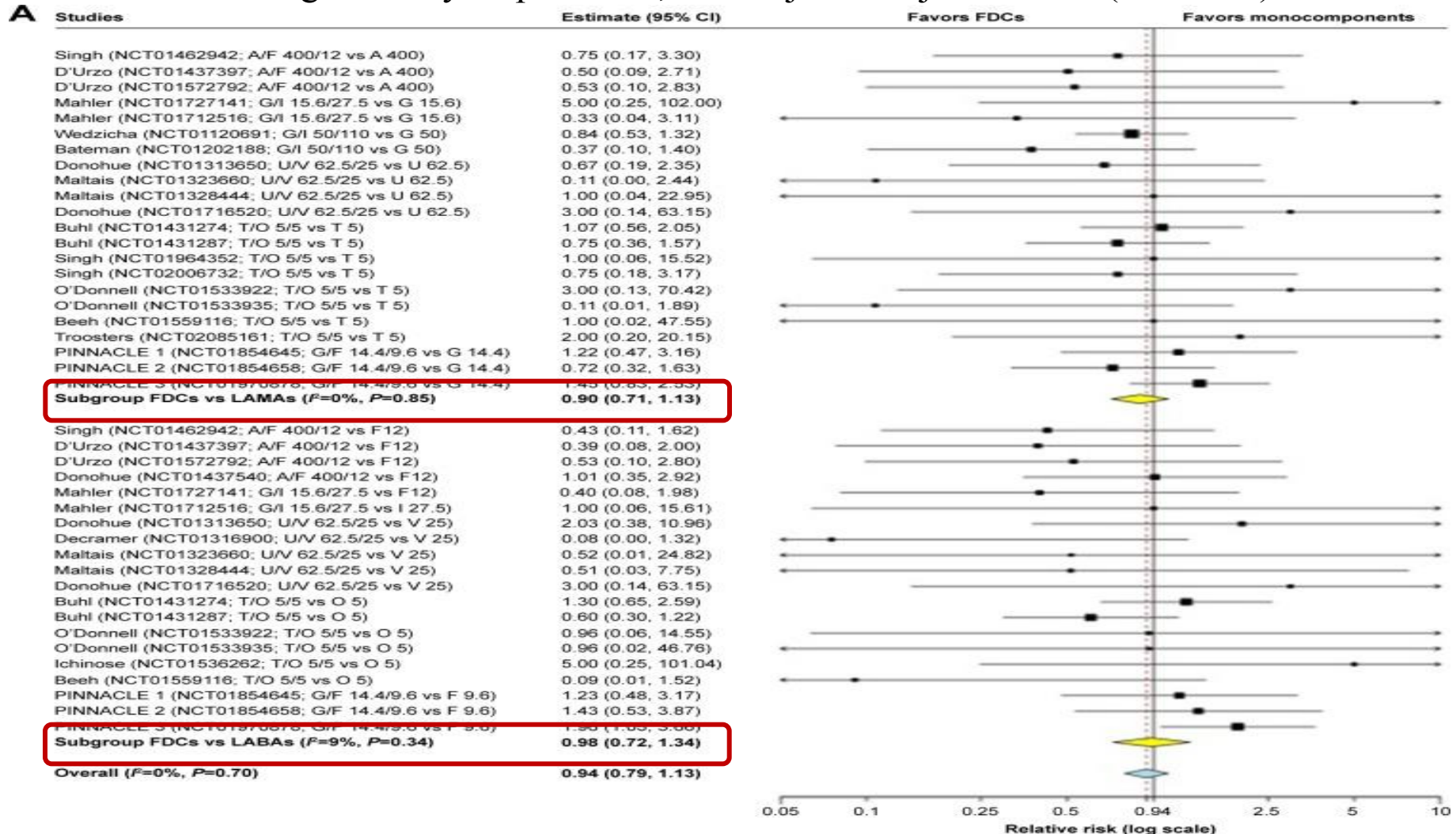
Nebyl rozdíl mezi skupinou s anamnézou KV nemocí a ostatní populací

MedDRA SMQs

Metaanalýza KV rizika

LABA/LAMA vs LAMA nebo LABA

521 registrovaných publikací, 23 nejvyšší kvality studií (PRISMA)



Bezpečnostní profil IKS/LABA/LAMA vs LABA,LAMA vs LABA/LAMA

fluticason fumarát/vilanterol/umeclidium (Trelegy)

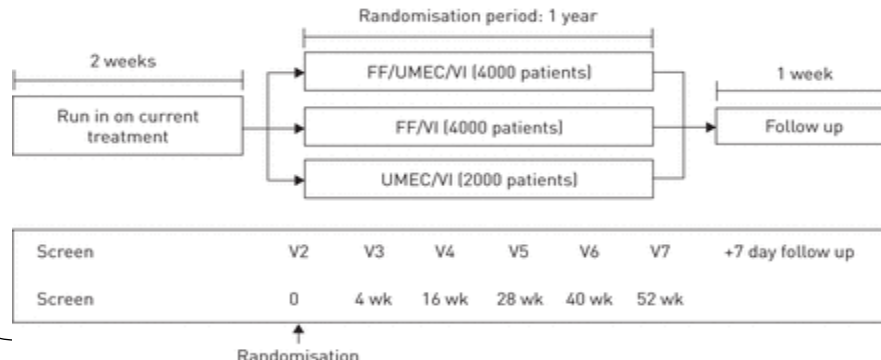
(studie IMPACT : 10 355 pacientů po 52 týdnů)

snížení exacerbací (RR 0,85), těžkých exacerbací (RR 0,66),
nárůst pneumonií RR 1,53

beclomethason dipropionát/formoterol/glycopyronium (Trimbow)

(studie TRINITY, TRILOGY, TRIBUTE aa 1000 pts)

snížení exacerbací RR 0,8 , fatálních příhod, nezvýšení pneumonií



Bez nárůstu nežádouccích účinků

Lipson, *N Eng J Med* 2018

Singh, Vestbo, Papi, *Lancet* 2016, 2017, 2018

Závěry

- Vztah plicních a kardiovaskulárních onemocnění je velmi úzký.
- Potencuje se při akutních stavech (AE CHOPN, pneumonie, PE).
- Bronchodilatační léky mají velmi dobrý bezpečnostní profil i u kardiaků.
- Kombinované léky (LABA/LAMA, IKS/LABA/LAMA) nezvyšují výskyt KV komplikací ve srovnání s monoterapií.
- Proti plicním i kardiovaskulárním nemocem lze bojovat účinnou prevencí a časnou diagnostikou.

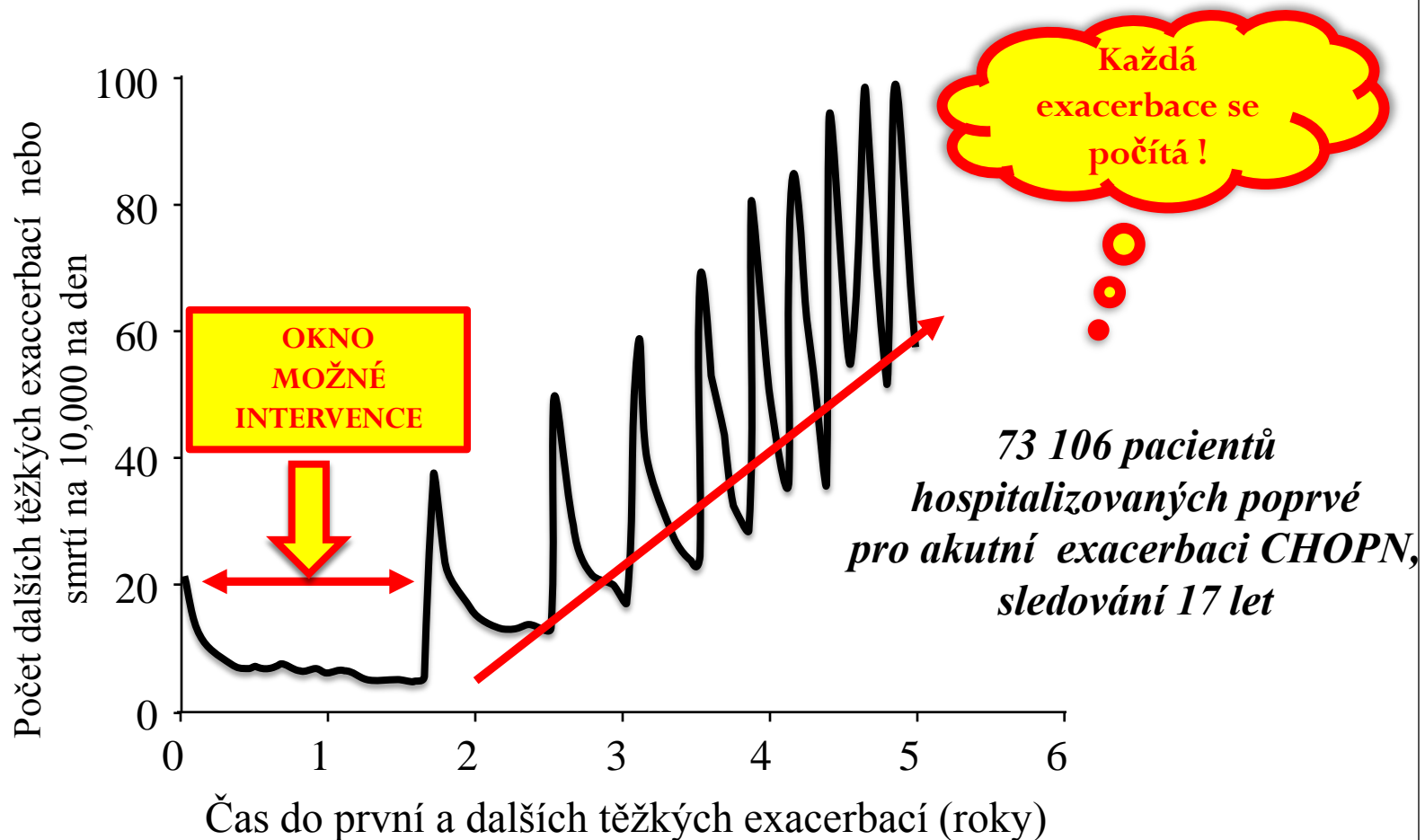


Děkuji za pozornost

www.pneumologie.cz



Časná intervence může zabránit vzniku exacerbace a snížit mortalitu CHOPN

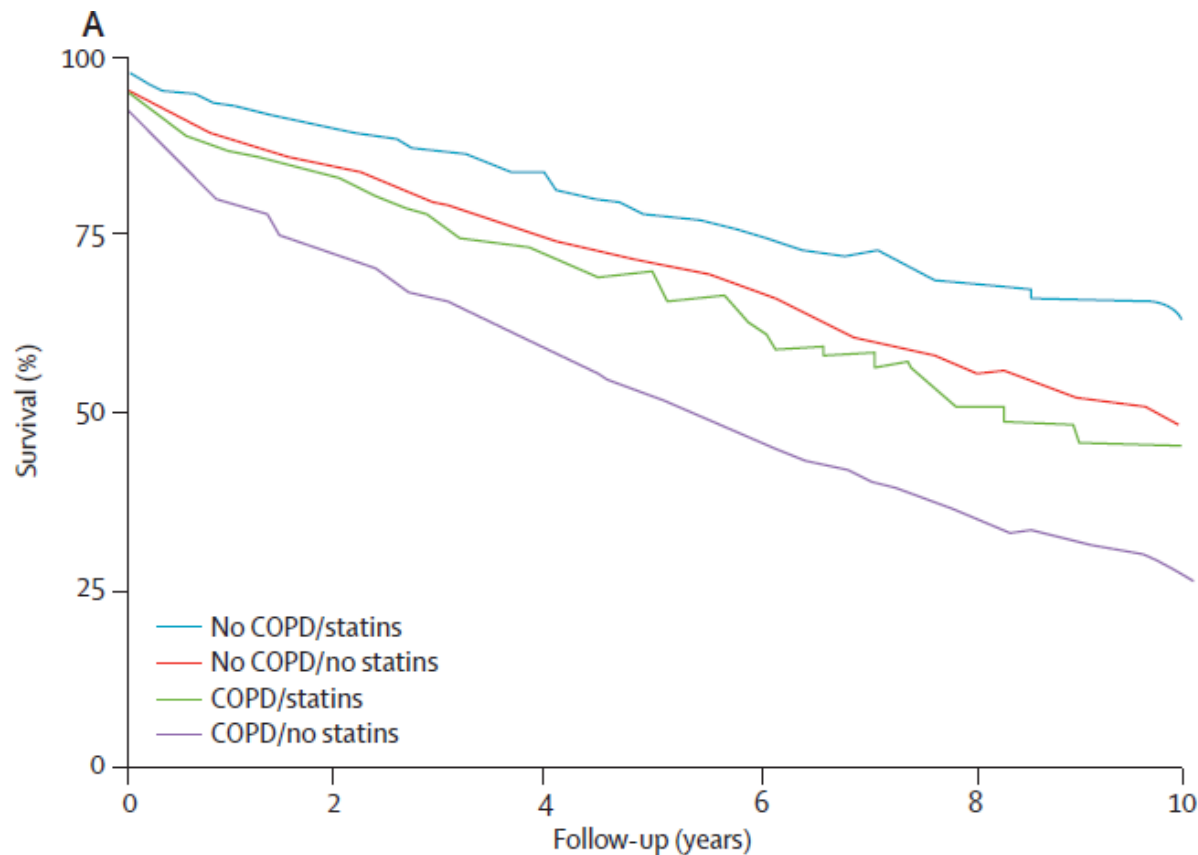


Beta-blokátory

- nežádoucí účinky

- bronchospasmus, zvýšení hyperreaktivity DDC
- snížení tepové frekvence
- většina studií ukazuje příznivý efekt BB na průběh CHOPN
- mortalita (OR 0,88, 95% CI 0.71 to 1.09)
30-denní readmise (OR 0,96, 95% CI 0.89 to 1.03)
mechanická ventilace (OR 0,98, 95% CI 0.77 to 1.24)
- neselektivní BB vs beta-1 selektivní BB:
více readmisí
- jiné studie rozdily nepotvrdily

Role statinů v léčbě CHOPN



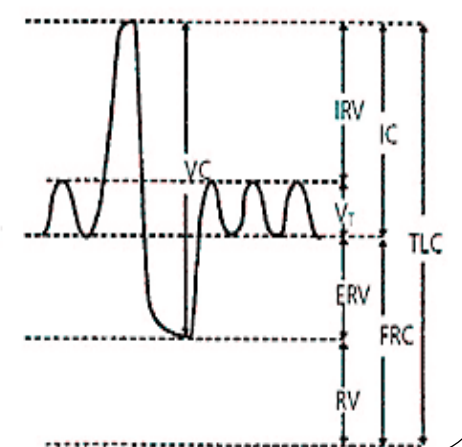
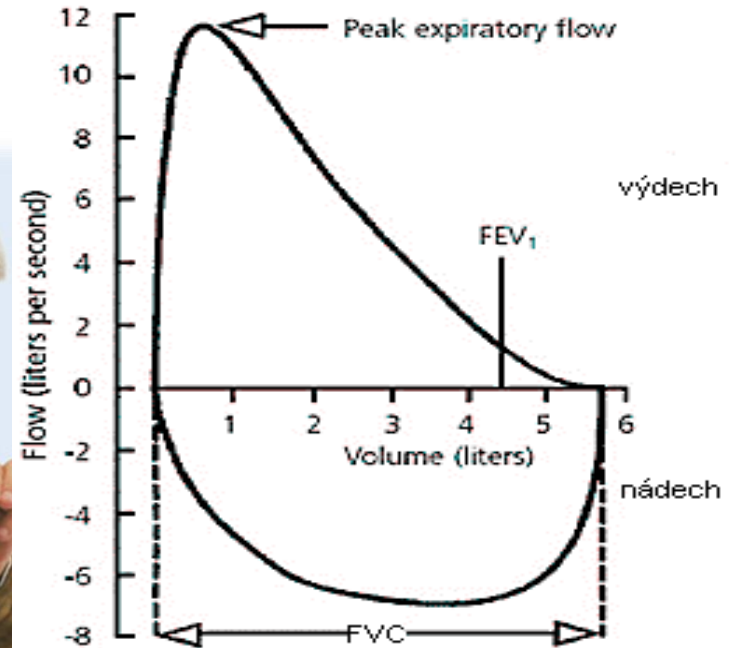
Metaanalýza 10 studií:
redukce mortality 19 %

**Prospektivní studie byla negativní v protekci AE
Simvastatin vs placebo 885 pts s CHOPN.**

Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar;1(1):73-83.

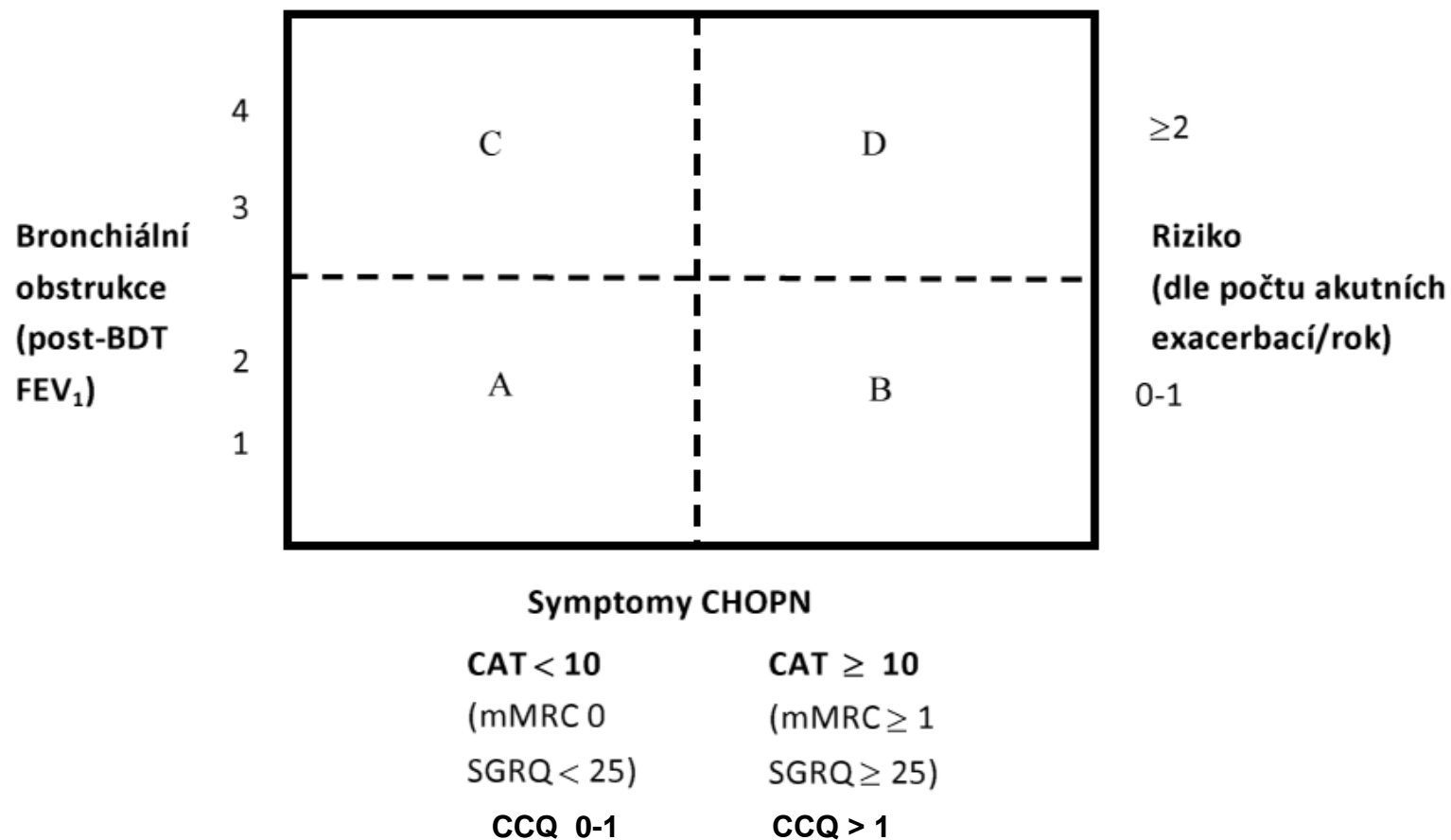
Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al; COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the Prevention of Exacerbations in Moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370:2201-2210

Časná diagnostika plicních nemocí



Časná diagnostika
Hodnocení účinnosti léků
Operabilita
Výkonnost

Kategorie CHOPN – GOLD 2013

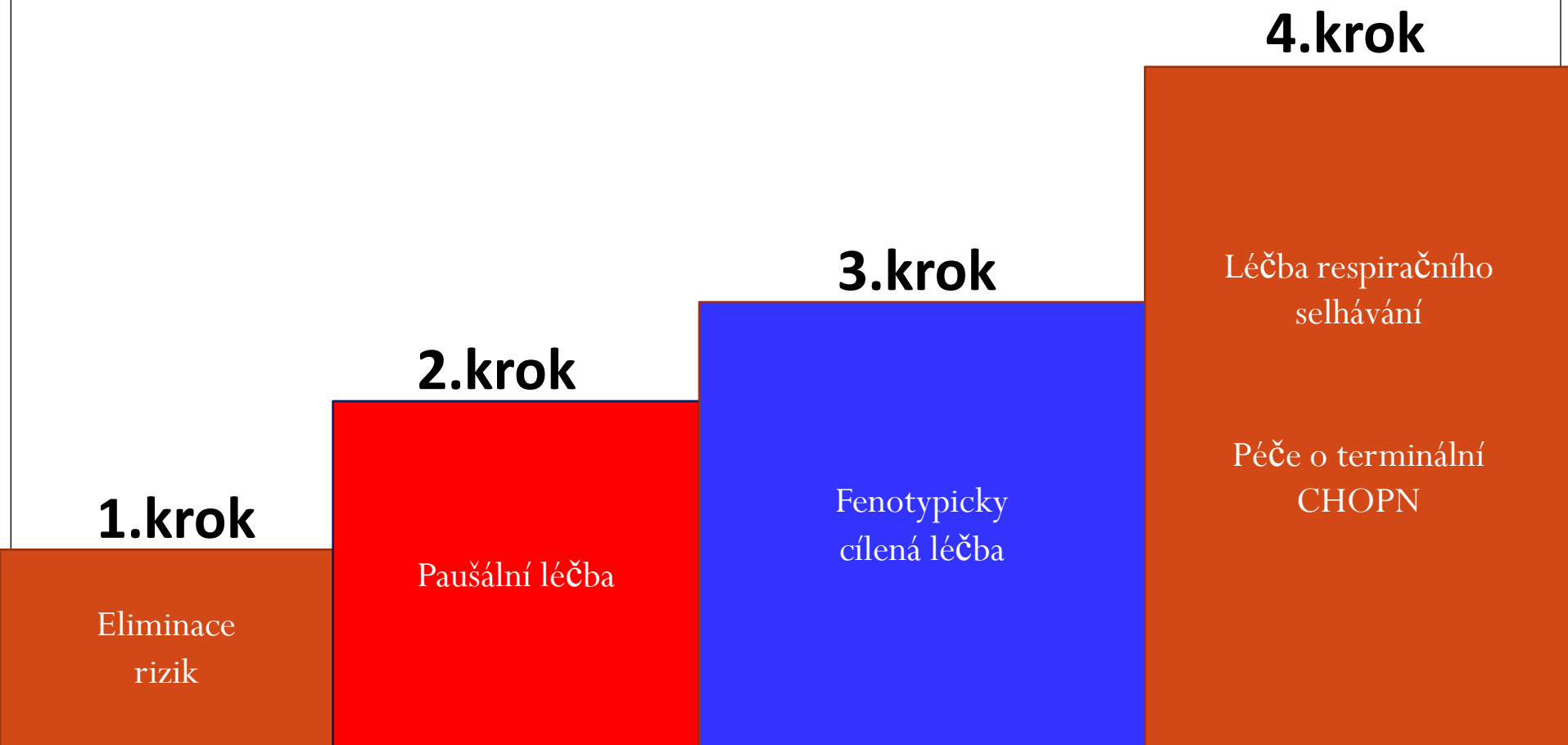


Léčba dle kategorií- GOLD 2013

	doporučená	alternativní	jiná
A	SAMA nebo SABA	SABA + SAMA (LABA nebo LAMA)	Theophyllin
B	LABA nebo LAMA	LABA + LAMA	Theophyllin, SABA, SAMA
C	IKS + LABA nebo+ LAMA	LABA + LAMA LABA nebo LAMA + IPDE4	Theophyllin, SABA,SAMA
D	IKS + LAMA +/-nebo LABA	IKS + LABA + IPDE4 LAB(M)A+ IPD4,LAB(M)A + IPD4	Theophyllin, Carbocystein SAMA + SAMA

Fixní kombinace SABA/SAMA, IKS/LABA, LABA/LAMA, LABA/LAMA/IKS

CHOPN – kroková léčba dle českého klinického doporučení



Klinický obraz CHOPN vs CHICHS

Příznaky (CHOPN)

- progredující dušnost
- tíseň na hrudníku
- kašel
- **hnisavá expektorace**
- snížení tolerance námahy
- otoky
- cyanosa

Fyzikální nález

- Soudkovitý hrudník
- **hypersonorní poklep**
- **Tiché dýchání, pískoty**
- **Prodloužené expirium**
-

(CHICHS)

- progredující dušnost
- tíseň na hrudníku
- kašel
- seromukózní expektorace**
- snížení tolerance námahy
- otoky
- cyanosa

- bazálně zkrácený poklep**
- jemné chrůpky při basích**
- arytmie, FIS**

Radiologický obraz CHOPN vs ICHS

Radiologicky

- Kašel
- Expektorace hlenu
- Progredující dušnost
- Snížení tolerance námahy

EKG ECHO

- Tiché alveolární dýchání
- Prodloužené expirium
- Exspirační pískoty
- Soudkovitý hrudník, hypersonorní poklep
- Různá intenzita vyjádření fyzikálního nálezu

SPIROMETRIE

exacerbace CHOPN vs srdeční selhávání ICHS vs plicní embolie

Příznaky

- **Kašel**
- **Expektorace hlenu**
- **Progredující dušnost**
- **Snížení tolerance námahy**

Fyzikální nález

- **Tiché alveolární dýchání**
- **Prodloužené exspirium**
- **Exspirační pískoty**
- **Soudkovitý hrudník, hypersonorní poklep**
- **Různá intenzita vyjádření fyzikálního nálezu**

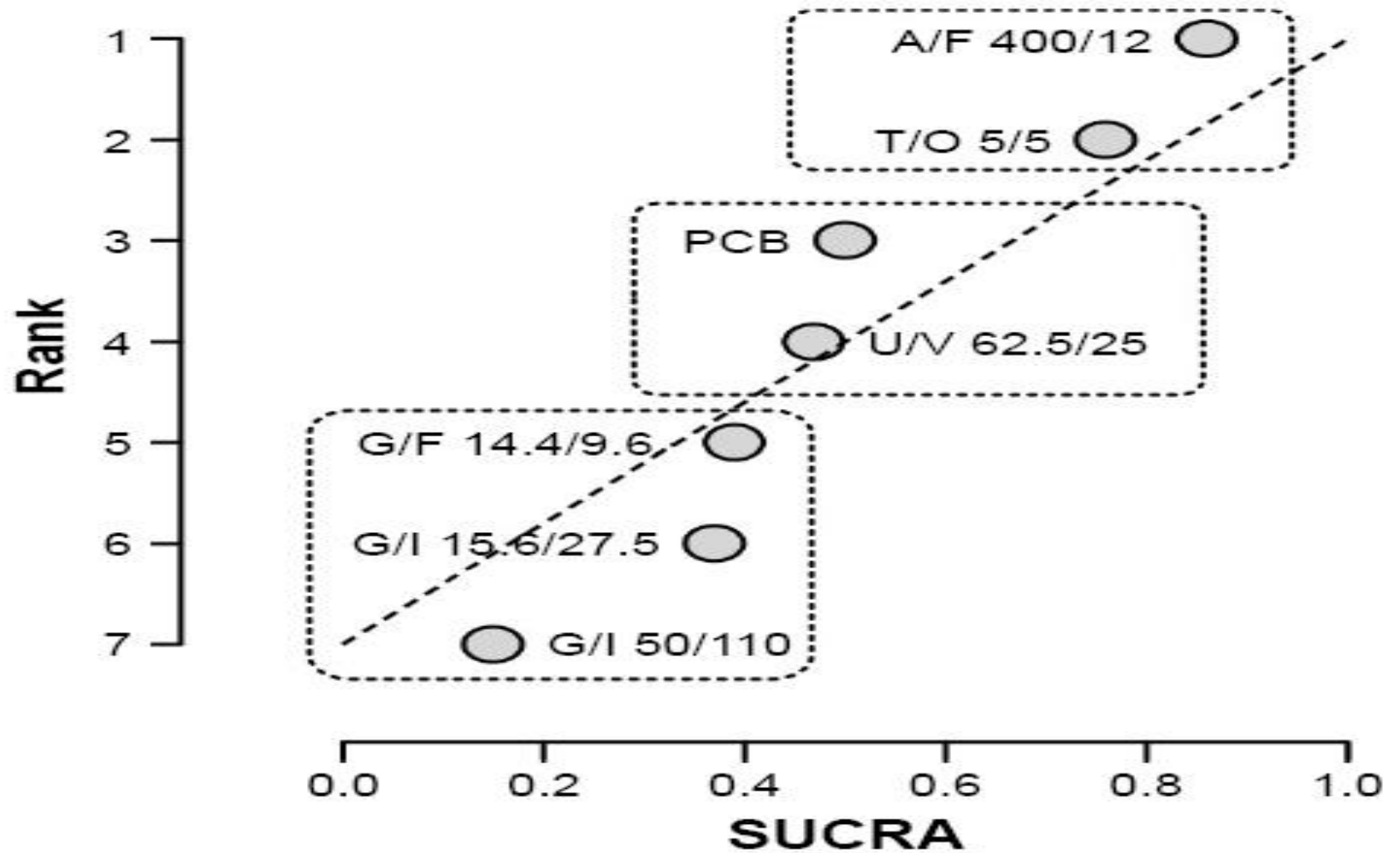


Figure 3 Ranking plot of the network on the cardiovascular safety profile of LABA/LAMA FDCs versus placebo in COPD patients.

Note: Treatments have been plotted on the X-axis according to SUCRA (score of 1 being the safest) and on the Y-axis according to the rank of being the best treatment (score of 1 being the safest).

Abbreviations: A, acclidinium; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; F, formoterol; FDC, fixed-dose combination; G, glycopyrronium; I, indacaterol; LABA, long-acting β_2 -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonists; O, olodaterol; PCB, placebo; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; T, tiotropium; U, umedimodil; V, vilanterol.

Prediktory mortality při a po exacerbaci CHOPN

- Srdeční insuficience, i. m.
- Pneumonie, DM
- Troponin T, NT-proBNP (oba
zvýšeny: mortalita 35 %)
- Fibrinogen, IL8, hs-CRP

Možný ochranný vliv

- Bronchodilatancia
- Inhalační kortikosteroidy
- Statiny
- Beta-blokátory

Abstract

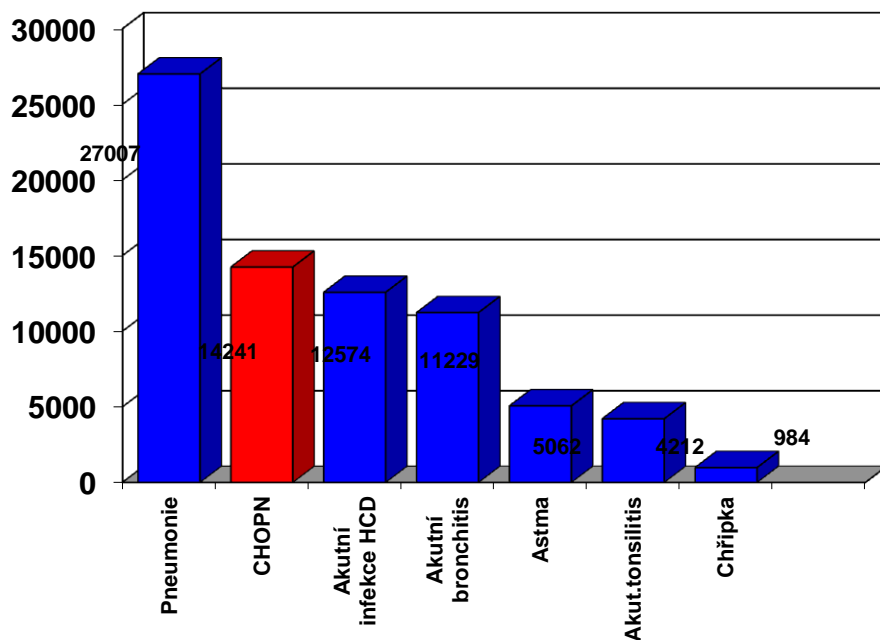
The presence of cardiovascular alterations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is no coincidence. Smoking, a risk factor for both entities, could partly explain the strength of the association; however, there are data that suggest that other determining factors such as **systemic inflammation, oxidative stress, hypoxemia, endothelial dysfunction and even aging** could also be involved. Prognosis is worse in patients with both entities. Cardiovascular disease (CVD) contributes to hospitalization in patients with COPD and to mortality. Approximately one out of every four patients with COPD dies from cardiovascular causes. Equally, COPD exacerbation also leads to a greater number of cardiovascular events and an increase in mortality has even been found among patients with CVD and COPD compared with controls without COPD. These determining factors underline the need to develop a comprehensive view for the early detection of at-risk individuals and use of appropriate therapeutic measures. Vasodilators, statins and beta-blockers may improve morbidity and mortality in patients with COPD, possibly because these drugs maximize control of the underlying CVD. Nevertheless, the anti-inflammatory potential of statins could be of interest. Inhaled corticosteroids and even some bronchodilators could also decrease cardiovascular morbidity. These data are from observational studies and should be interpreted with caution but are nevertheless sufficiently interesting to warrant the enormous interest aroused by the interaction between the two most prevalent chronic diseases in the western world, COPD and CVD

Hospitalizace pro CHOPN v ČR

Hospitalizace pro CHOPN na všech odděleních

- 14 241 nemocných (dg. J42 – J44), tj. 135,4 na 100 tisíc obyvatel
 - Muži – 8 376, tj. 162,3 případů na 100 tisíc obyvatel
 - Ženy – 5 865, tj. 109,5 případů na 100 tisíc obyvatel
- 10,2 % z celkem 139 352 všech hospitalizovaných pro respirační nemoci
- Průměrný věk 68,4 let
- Průměrná doba hospitalizace 9,1 dnů
- Mortalita při hospitalizaci – 37,5 na 100 tisíc obyvatel

Hospitalizace pro respirační nemoci



*Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol,
and Nebivolol -selektivní*

KV bezpečnostní profil LABA/LAMA vs placebo

Treatment	SUCRA value (%)
A/F 400/12	86.00
T/O 5/5	75.67
Placebo	49.67
U/V 62.5/25	47.33
G/F 14.4/9.6	39.00
G/I 15.6/27.5	37.00
G/I 50/110	15.00

Abbreviations: A, aclidinium; F, formoterol; FDCs, fixed-dose combinations; G, glycopyrronium; I, indacaterol; LABA, long-acting β_2 -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; O, olodaterol; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; T, tiotropium; U, umeclidinium; V, vilanterol.

**LABA/LAMA FDC terapie má výborný kardiovaskulární bezpečnostní profil
Zatím nejsou výsledky head-to-head studií .**