

D - 5026

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Vztah plicních funkcí a tolerance fyzické zátěže u pacientů
s chronickou obstrukční plicní nemocí

Autoreferát k disertační práci

Jan Chlumský

Praha 2006

Disertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru fyziologie a patofyziologie člověka na Pneumologické klinice 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice.

Uchazeč: MUDr. Jan Chlumský

Adresa: Pneumologická klinika 1.LF UK a
Fakultní Thomayerovy nemocnice
Václavská 800, 140 59 Praha 4

E-mail: jan.chlumsky@ftn.cz
Telefon: 261 082 422

Oborová komise: Fyziologie a patofyziologie
člověka

Školitel: prof. MUDr. Martin Vízek, CSc.

Oponenti: Doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.
MUDr. Jiří Erban, CSc.

Disertační práce odeslána dne:

Obhajoba disertační práce:

Místo konání obhajoby: Fyziologický ústav, Albertov,
Praha 2

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.
Fyziologický ústav 1. LF UK

Obsah

1. Úvod a cíl práce.....	4
2. Metodika.....	7
3. Výsledky.....	12
3.1. Odpověď na ergometrii.....	12
3.2. Odpověď na 6-MWT.....	13
3.3. Tolerance ergometrie a její vztah k plicním funkcím..	15
3.3.1. Vztah ergometrie ke klidovým plicním funkcím	15
3.3.2. Vztah ergometrie k plicním funkcím měřeným v průběhu zátěže	15
3.4. Tolerance 6-MWT a její vztah k plicním funkcím.....	16
3.4.1. 6-MWT a jeho vztah ke klidovým plicním funkcím ...	16
3.4.2. 6-MWT a jeho vztah k plicním parametrům měřeným v průběhu zátěže	17
3.5. Srovnání obou zátěžových testů.....	17
4. Závěr.....	20
5. Summary.....	21
6. Publikace autora vztahující se k tématu.....	23
6.1. Články v oponentovaných časopisech.....	23
6.2. Publikovaná abstrakta z kongresů	24
7. Seznam použité literatury.....	26

1. Úvod a cíl práce

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažnou invalidizující chorobou, která vede neodvratně k předčasnému úmrtí pacienta. CHOPN je charakterizována zpomalením průtoku vzduchu průduškami v průběhu výdechu, způsobeným komplexem ireverzibilních strukturálních změn bronchů a plicního parenchymu, které jsou příčinou jejich klinických projevů, zejména dušnosti při fyzické zátěži a výrazného omezení běžných denních aktivit, výrazně ovlivňujících kvalitu života těchto nemocných (Celli 1997; Ketelaars et al. 1996).

Tolerance zátěže a dušnost s fyzickou zátěží spojená jsou hlavními příznaky pacientů s pokročilejšími formami CHOPN. Předpovědní význam běžně měřených dynamických ventilačních parametrů (zejména FEV₁ a FVC) pro dušnost a toleranci fyzické zátěže je relativně omezený (Wijkstra et al. 1994; Chlumsky et al. 2002). Oba příznaky jsou určeny především stupněm plicní hyperinflace, její dynamickou změnou v průběhu zátěže a funkcí dýchacích svalů. V běžné klinické praxi lze stupeň statické i dynamické hyperinflace odhadovat jednoduchým měřením IC nebo IVC, které mají alespoň orientační předpovědní schopnost pro určení limitace fyzické zátěže (O'Donnell and Webb 1993). V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny testy chůze, zvláště pro svoji jednoduchost, reprodukovatelnost a nově zjišťovaný klinický význam. Nejrozšířenější z těchto testů, šestiminutový test chůze (6-MWT, 6-minute walk test) je

jednoduchým testem prováděným na uzavřené chodbě, při kterém je hlavním hodnoticím parametrem vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít za dobu 6 minut, přičemž rychlost chůze je limitována pouze jeho obtížemi (ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test 2002). Bicykloergometrie, donedávna nejčastější způsob testování tolerance fyzické zátěže, však ve srovnání s 6-MWT velmi málo koreluje s kvalitou života a pravděpodobně neodráží limitaci každodenních fyzických aktivit pacientů s CHOPN. Navíc bylo prokázáno, že 6-MWT je nezávislým předpovědním faktorem přežití u pacientů s CHOPN (Pinto-Plata et al. 2004).

Doposud však existuje relativně málo srovnání fyziologické odpovědi na fyzickou zátěž mezi oběma testy (Troosters et al. 2002). Předpokládá se však, že jsou doprovázeny odlišnou ventilační i respirační odpovědí (Chlumsky et al. 2004). Právě proto, že v běžné klinické praxi nelze v průběhu 6-MWT provádět komplexní měření fyziologické odpovědi organismu na fyzickou zátěž, snahou této práce bylo alespoň zčásti odpovědět na otázku, proč má 6-MWT ve srovnání s bicykloergometrií lepší předpovědní význam.

Cílem této práce bylo 1) zjistit průběh změn základních ukazatelů mechaniky dýchání při bicykloergometrii a šestiminutovém testu chůze u pacientů s CHOPN a porovnat je, 2) zjistit, jaké funkční parametry nejvíce ovlivňují a eventuelně předurčují toleranci jednotlivých typů fyzické zátěže, zejména 6-MWT a 3) zjistit, zda některé z funkčních

parametrů nekorelují s 6-MWT natolik, že by mohly být použitelné pro předpověď tolerance zátěže, kvality života a prognózy těchto nemocných.

2. Metodika

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů s lehkým až velmi těžkým stadiem CHOPN (2.-4. stadium podle Global Initiative for COPD/WHO), kteří byli účastníky programu ambulantní plicní rehabilitace. Vstupní kritéria zahrnovala: a) postbronchodilatační hodnoty $FEV_1/IVC < 75\%$, b) postbronchodilatační hodnoty $FEV_1 < 80\%$ náležitých hodnot, c) vzestup FEV_1 po podání kombinovaného bronchodilatans (200 μ g salbutamolu a 100 μ g ipratropia inhalované dávkovanými aerosoly přes objemový nástavec) $< 12\%$ oproti výchozí hodnotě a < 200 ml v absolutní hodnotě a d) anamnézu kouření cigaret > 10 balíčkoků. Vylučovací kritéria zahrnovala anamnézu astmatu, atopie, závažných srdečních onemocnění nebo jiných onemocnění, které by mohly ovlivnit výsledek zátěžového testu. Pacienti byli záměrně vybráni tak, aby jejich hodnoty FEV_1/IVC a FEV_1 reprezentovaly široké spektrum bronchiální obstrukce. Základní demografické údaje pacientů jsou uvedeny v tabulce č.1.

	průměr	SE	Rozmezí
Počet	20	-	-
Věk	64,6	3,243	51-77
pohlaví (m/ž)	14/6	-	-
FEV ₁ (%normy)	38,9	3,219	14-60
FEV ₁ /IVC (%)	37,6	2,975	17-57
PI _{max} (%normy)	90,8	9,341	42-164
RV/TLC (%)	57,6	1,826	41-71
DL _{co} (%normy)	62,7	4,968	26-102
6-MWD (metry)	483,3	22,02	243-629

Tabulka č.1. Demografická data pacientů. Legenda: FEV₁ - objem vzduchu vydechnutý během 1.vteřiny usilovného výdechu, FEV₁/IVC - poměr FEV₁ k inspirační vitální kapacitě, PI_{max} - maximální statická síla inspiračních svalů měřená v ústech, RV/TLC - poměr reziduálního objemu k totální plicní kapacitě, DL_{co} - difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý, 6-MWD - vzdálenost ušlá během šestiminutového testu chůzí.

Tato průřezová studie sestávala ze standardního fyzikálního vyšetření pacienta, včetně měření vitálních funkcí, funkčních vyšetření plic a dvou zátěžových testů. Vyšetření proběhla ve 2 po sobě následujících dnech, první den pacienti podstoupili rutinní vyšetření, včetně měření plicních funkcí, a 6-MWT. Druhý den ve stejnou denní dobu pacienti podstoupili spirometrické vyšetření, včetně bronchodilatačního testu. V případě, že se postbronchodilatační hodnoty FEV₁, FEV₁/IVC a IVC nelišily od hodnot z předešlého dne o více jak 5%, pacienti podstoupili bicykloergometrii. V opačném případě byli pozváni k opakovanému vyšetření na následující den. Maximální

rozpětí mezi dvěma zátěžovými vyšetřeními nesměl být větší, než 7 dnů. Studie byla schválena Etickou komisí IKEM a FTNSP.

Spirometrie před i po podání bronchodilatacia byla měřena metodou průtok-objem kalibrovaným spirometrem ZAN 100, ke kterému byl připojen pneumotachograf ZAN flowhandy II (ZAN, SRN). Statické plicní objemy a kapacity byly měřeny metodou rovnovážného stavu pomocí diluce Helia systémem SensorMedics 2200 (SensorMedics, USA). Měření difúzní kapacity plic bylo provedeno jednodochovou metodou měření změny koncentrace oxidu uhelnatého (DL_{co}, SB) systémem SensorMedics 2200 (SensorMedics, USA). Náležitě hodnoty parametrů plicních funkcí byly odvozeny od standardu Evropské společnosti pro uhlí a ocel

(Standardized lung function testing. Report working party. 1983).

Okluzní tlaky, P_{0,1} (tlak měřený v ústech 100 ms po začátku klidného nádechu) a PI_{max} (tlak v ústech měřený při maximálním nádechovém úsilí), byly měřeny současně se spirografickým záznamem, používaným k hodnocení dechového vzoru, pomocí pneumotachografu ZAN flowhandy II s připojeným automatickým shutterem (ZAN, SRN) (ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing 2002). PI_{max} byl měřen v úrovni RV alespoň 3x, náležité hodnoty byly použity podle Blacka (Black and Hyatt 1969). Funkce dýchacích svalů byla hodnocena podle neinvazivního indexu dechové práce inspiračních svalů (TT_{mus}), který byl vypočten podle vzorce: $TT_{mus} = T_I/T_{tot} \times PI/PI_{max}$, kde T_I je čas nádechu, T_{tot} je čas celého dechového cyklu, $PI = 5 P_{0,1} \times T_I$.

6-MWT byl prováděn podle standardního protokolu na uzavřené nemocniční chodbě dlouhé 40 metrů. Pacient měl za úkol chodit po chodbě od jedné strany ke druhé po dobu 6 minut co nejrychleji tak, aby ušel co nejdelší vzdálenost. Rychlost chůze byla určována pouze obtížemi pacienta. Pacient nesměl být povzbuzován, byl pouze informován o čase a ušlé vzdálenosti. V průběhu testu byla kontinuálně měřena tepová frekvence (TF) a saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO₂) pulzním oxymetrem s rychlou odpovědí NonIn Onyx 9500 (NonIn, USA) a ventilační hodnoty (viz níže). Na konci testu (vrcholu zátěže) byl změřen stupeň dušnosti pomocí vizuální analogové škály (VAS).

Bicykloergometrie byla prováděna na elektronicky bržděném bicyklovém ergometru Ergoline 500 (Ergoline, SRN) podle standardu ATS/ACCP. Po adekvátní přípravě, pacient šlapal bez zátěže po dobu 2-3 minut rychlostí 60 otáček/minutu, počáteční zátěž byla stanovena na 0,5W/kg s následným vzestupem 0,15W/kg/min. V průběhu testu byla kontinuálně měřena tepová frekvence (TF) a saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO₂) pulzním oxymetrem s rychlou odpovědí NonIn Onyx 9500 (NonIn, USA). Na vrcholu zátěže (konci testu) byl změřen stupeň dušnosti pomocí vizuální analogové škály (VAS).

V průběhu obou testů fyzické zátěže byly kontinuálně měřeny: průtok vzduchu při dýchání a z něj odvozené objemy, spotřeba kyslíku (VO₂) a výdej oxidu uhličitého (VCO₂) pomocí přenosného

spiroergometrického systému Oxycon Mobile (Jaeger-Toennis, SRN).

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr \pm SE. Opakovaně změřené parametry v průběhu obou typů fyzické zátěže byly v rámci jednotlivých zátěží hodnoceny nejprve analýzou ANOVA pro opakovaná měření a porovnání rozdílů mezi jednotlivými měřeními bylo provedeno Bonferroniho testem pro více měření. Rozdíly mezi oběma typy zátěže u stejných pacientů byly hodnoceny párovým t-testem. Korelace mezi měřenými parametry byly spočteny Pearsonovým korelačním koeficientem. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

3. Výsledky

3.1. Odpověď na ergometrii

Omezení tolerance fyzické zátěže je běžným jevem u pacientů s CHOPN a podobně tomu bylo i ve studované skupině. Třetí minuty zátěže dosáhli všichni pacienti, čtvrté minuty 18 pacientů, páté minuty 15 pacientů a šesté minuty 11 pacientů. Subjektivní vnímání dušnosti před ukončením zátěže hodnocené podle VAS bylo v průměru 6,39 (\pm 0,41). Vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO_2) dosažená těsně před ukončením testu byla 1025 (\pm 70) ml/min, respektive 14,5 (\pm 0,5) ml/min/kg. Vrcholový výdej oxidu uhličitého (peak VCO_2) dosáhl 1100 (\pm 83) ml/min. Pacienti dosáhli minutové ventilace (V_E) 38,6 (\pm 2,7) l/min při dechovém objemu (V_T) 1,45 (\pm 0,1) l. Saturace hemoglobinu kyslíkem v klidu před započtím testu měřená neinvazivně pulzním oxymetrem byla 96,8 (\pm 0,4)% a v průběhu ergometrie dosáhla hodnoty 94,6 (\pm 0,3)%, rozdíl mezi hodnotami nebyl statisticky významný.

Průběh ergometrie byl charakterizován obvyklým vzestupem VO_2 i oxidu uhličitého (VCO_2). Minutová ventilace (V_E) v průběhu testu stoupala rovněž téměř lineárně. Přes prakticky rovnoměrný vzestup V_E , stoupal dechový objem pomaleji a od čtvrté minuty zátěže již nevykazoval významné změny. Vzestup minutové ventilace byl proto od čtvrté minuty zajištěn zejména vzestupem dechové frekvence. Ve snaze zjistit změnu plicní hyperinflace v průběhu zátěže byl během testu opakovaně proveden manévr měření IVC, jako nepřímý ukazatel hodnoty

reziduálního objemu (RV). Poslední měřená hodnota před ukončením ergometrie byla považována za maximální změnu plicní hyperinflace. Před započtím ergometrie byla průměrná hodnota IVC 3,43 \pm 0,19 l a v průběhu ergometrie klesla na konečnou hodnotu 2,96 \pm 0,15 l, což znamenalo průměrný pokles IVC o 13,7 \pm 2,5% oproti výchozí hodnotě. Tato změna byla statisticky významná ($p = 0,0005$, 95%CI 0,2403 - 0,7019).

3.2. Odpověď na 6-MWT

Průměrná hodnota vzdálenosti ušlé v průběhu testu byla 483,3 \pm 22,0 metry, což byl relativně dobrý výsledek ve vztahu k tíži onemocnění pacientů. Subjektivní vnímání dušnosti před ukončením testu hodnocené podle VAS bylo 6,31 (\pm 0,48). Vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO_2) dosažená v poslední minutě testu chůze byla 1050 (\pm 72) ml/min, respektive 15,0 (\pm 0,7) ml/min/kg. Výdej oxidu uhličitého měřený před ukončením testu (peak VCO_2) dosáhl 973 (\pm 74) ml/min. Pacienti dosáhli minutové ventilace (V_E) 34,8 (\pm 2,4) l/min při dechovém objemu (V_T) 1,28 (\pm 0,1) l. Saturace hemoglobinu kyslíkem v klidu před započtím 6-MWT měřená neinvazivně pulzním oxymetrem byla 96,7 (\pm 0,5)% a v průběhu ergometrie vykazovala pokles o 6,8 (\pm 0,3)% (obr.č.12), který byl statisticky významný ($p < 0,0001$, 95%CI 5,746 - 7,809).

Průběh 6-MWT byl doprovázen strmým vzestupem VO_2 , která dosáhla maxima v druhé minutě testu a dále se již nezvyšovala. Podobný

trend jako VO_2 ukazoval i vývoj výdeje oxidu uhličitého (VCO_2) v průběhu 6-MWT. VCO_2 stoupal poměrně strmě do třetí minuty testu chůzí a nadále se již do konce testu neměnil. Minutová ventilace (V_E) v průběhu 6-MWT stoupala rovněž relativně strmě a dosáhla maxima ve třetí minutě testu a dále se již pak významně neměnila. Dechový objem stoupal v průběhu 6-MWT rovněž dosti strmě a dosáhl maxima ve druhé minutě testu, dále se již nezvyšoval. Vzestup minutové ventilace do třetí minuty testu chůzí byl proto zajištěn dalším mírným vzestupem dechové frekvence, která se však od třetí minuty 6-MWT, stejně jako V_E , dále nezvyšovala. Pro posouzení změny plicní hyperinflace v průběhu 6-MWT byl během testu opakovaně proveden manévr měření IVC, sloužící jako nepřímý ukazatel reziduálního objemu (RV). Před započatím chůze byla průměrná hodnota IVC $3,40 \pm 0,20$ l a před koncem 6-MWT klesla na konečnou hodnotu $2,48 \pm 0,17$ l, což znamenalo pokles IVC o $26,6 \pm 3,6\%$ oproti výchozí hodnotě. Tato změna byla statisticky významná ($p < 0,0001$, $95\%CI$ $0,6419 - 1,215$).

3.3. Tolerance ergometrie a její vztah k plicním funkcím

3.3.1. Vztah ergometrie ke klidovým plicním funkcím

Maximální dosažená zátěž, vyjádřená ve wattech/kg, nevykazovala jakýkoliv významný vztah k dynamickým ventilačním parametrům, parametrům funkce dýchacích svalů, stupni dušnosti vnímané při zátěži ani saturaci krve kyslíkem.

Významná korelace byla prokázána mezi maximální zátěží a transferkoeficientem (K_{CO} , % normy, $r = 0,4908$, $p = 0,0386$) (obr.č.19). Statisticky významný byl i vztah maximální dosažené zátěže ke stupni plicní hyperinflace vyjádřený pomocí RV (% normy, $r = -0,5128$, $p = 0,0295$).

3.3.2. Vztah ergometrie k plicním funkcím měřeným v průběhu zátěže

Významná korelace byla prokázána mezi maximální dosaženou zátěží a maximálním poklesem IVC v průběhu ergometrie, jako nepřímým ukazatelem vzestupu plicní hyperinflace (% , $r = -0,6283$, $p = 0,0052$). Dalším parametrem, velmi těsně korelujícím s maximální zátěží při bicykloergometrii, byla maximální minutová ventilace ($r = 0,6624$, $p = 0,0052$).

3.4. Tolerance 6-MWT a její vztah k plicním funkcím

3.4.1. 6-MWT a jeho vztah ke klidovým plicním funkcím

Při sledování vztahu mezi tolerancí 6-MWT a plicními funkcemi změřenými před zátěžovým testem nebylo možno prokázat statisticky významnou souvislost mezi 6-MWD a dynamickými ventilačními parametry, které jsou v běžné praxi používány ke sledování klinického stavu pacientů a jejich funkční kapacity. Se vzdáleností ušlou v průběhu 6-MWT koreloval stupeň plicní hyperinflace, bez ohledu na to, zda byl vyjádřen poměrem RV/TLC (% , $r = -0,7301$, $p = 0,0006$) (obr.č.23) nebo samotným parametrem RV (% normy, $r = -0,6085$, $p = 0,0074$) (obr.č.24). Ostatní statické ventilační parametry, IVC, IC či TLC, bez ohledu na způsob vyjádření (v absolutní hodnotě nebo v procentu náležitých hodnot) se vzdáleností ušlou v průběhu 6-MWT nekorelovaly. Parametry maximální statické síly inspiračních svalů ($90,8 \pm 9,3$ %normy) a indexu dechové práce ($0,15 \pm 0,02$) byly v průměru v normě a nevykazovaly žádný vztah k 6-MWD. Body mass index (BMI), klidová saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO_2) ani stupeň dušnosti vnímaný v průběhu 6-MWT nevykazovaly jakoukoliv významnou souvislost s 6-MWD. Difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (DL_{CO}) nekorelovala se vzdáleností ušlou při 6-MWT, zatímco DL_{CO} vztažená k alveolárnímu objemu, tzv. transferkoeficient (DL_{CO}/V_A , K_{CO}) vykazoval mírnou, ale statisticky významnou korelaci s 6-MWD (% normy, $r = 0,4695$, $p = 0,0493$).

3.4.2. 6-MWT a jeho vztah k plicním parametrům měřeným v průběhu zátěže

Vzdálenost ušlá při 6-MWT byla významnou měrou závislá zejména na minutové ventilaci těsně před koncem testu ($r = 0,6702$, $p = 0,0023$) (obr.č.26). Maximální dechový objem dosažený v průběhu testu měl k 6-MWD méně těsný vztah ($r = 0,5613$, $P = 0,0154$). Druhým faktorem, který rovněž koreloval s 6-MWD, byla hodnota IVC měřená před ukončením testu ($r = 0,5301$, $p = 0,0236$).

3.5. Srovnání obou zátěžových testů

Srovnání obou zátěžových testů je do určité míry ovlivněno tím, že část pacientů ukončila ergometrii před uplynutím šesti minut. Aby bylo možno posuzovat toleranci fyzické zátěže a určit předpovědní význam jednotlivých ventilačních parametrů byla do výpočtů zahrnuta celá skupina pacientů. Nicméně pro srovnání fyziologické odpovědi v průběhu obou typů fyzické zátěže musela být hodnocena pouze skupina 11 pacientů, kteří absolvovali ergometrii po dobu šesti minut.

V průběhu 6-MWT i ergometrie bylo dosaženo stejné vrcholové spotřeby kyslíku ($51,22$, 95%CI -25,41 až 127,9, $p = 0,1765$), i když trend vzestupu se v průběhu obou testů lišil. Při ergometrii bylo maxima VO_2 dosaženo v poslední minutě testu, zatímco v průběhu 6-MWT se hodnota VO_2 pohybovala okolo maximálních dosažených hodnot od druhé minuty testu. I když trend vzestupu VCO_2 se v rámci jednotlivých zátěžových testů

nelišil od trendů spotřeby kyslíku, $peakVCO_2$ byla při 6-MWT signifikantně menší (-93,22, 95%CI: -185,5 až -0,9523, $p = 0,0479$). Pakliže však byl VCO_2 vztažen na minutovou ventilaci (VCO_2/V_E) nebyl mezi oběma testy statisticky významný rozdíl (-0,4050, 95% CI -1,476 až 0,6665, $p = 0,4331$).

Při srovnání ventilačních parametrů v průběhu zátěže se ukázalo, že maximální dosažený dechový objem byl navíc ve srovnání s ergometrií signifikantně nižší v průběhu 6-MWT (-0,1706, 95%CI: -0,2474 až -0,09383, $p = 0,0003$). Vzhledem k tomu, že kompenzace dechovou frekvencí nebyla úplná, byl rovněž prokazatelný rozdíl v maximální minutové ventilaci mezi oběma testy (-3,825, 95%CI: -6,577 až -1,073, $p = 0,0097$).

Srovnáním hodnot maximální inspirační vitální kapacity (použité pro odhad změny RV) před koncem obou testů, které v případě ergometrie nebyly měřeny nutně v šesté minutě, protože ergometrie byla některými pacienty tolerována kratší dobu, než 6 minut, byla průměrná IVC při 6-MWT signifikantně nižší (-0,4544, 95%CI: -0,5729 až -0,3360, $p < 0,0001$).

Maximální pokles inspirační vitální kapacity oproti výchozí hodnotě před 6-MWT a ergometrií vyjádřený v procentech se mezi oběma testy rovněž signifikantně lišil a byl významnější při testu chůzí (-12,89, 95%CI: -17,50 až -8,274, $p < 0,0001$).

6-MWT byl ve srovnání s ergometrií rovněž provázen významnou hyposaturací hemoglobinu kyslíkem (-4,556, 95% CI -5,378 až -3,734, $p < 0,0001$). Pro 6-MWT byla navíc prokázána těsná korelace mezi poklesem IVC a SpO_2 ($r = 0,5405$, $p = 0,0206$).

Pro porovnání dynamiky změn popisovaných parametrů byl posuzován rozdíl jejich průměrů ve dvouminutových intervalech v průběhu obou testů s použitím testu dvojcestné ANOVY. Průběh vzestupu dechového objemu se v průběhu obou testů lišil, i když u obou testů dosáhl maxima před ukončením zátěže. V průběhu 6-MWT dosáhl V_T maxima ve druhé minutě testu, zatímco v průběhu ergometrie až ve čtvrté minutě. Minutová ventilace (V_E) vykazovala v průběhu každého testu zcela odlišný průběh, zatímco v průběhu ergometrie stoupala téměř lineárně, v průběhu 6-MWT dochází k největšímu vzestupu do druhé minuty testu a následné zvýšení je již nepatrné. Rozdíly průměrů hodnot byly mezi testy významné ($p = 0,0004$).

V průběhu testu byl opakovaně prováděn manévř IVC pro odhad změny reziduálního objemu v průběhu zátěže. V průběhu ergometrie klesala IVC prakticky lineárním způsobem, zatímco v průběhu 6-MWT došlo k nejvýraznějšímu poklesu v druhé minutě testu a dále se IVC měnila jen velmi málo (obr.č.1). Průměry hodnot IVC během zátěže se mezi sebou významně lišily, $p = 0,0006$.

4. Závěr

Výsledky studie přinesly několik zásadních zjištění:

1. Tolerance zátěže je u pacientů s CHOPN významně omezena, přičemž různé typy zátěže jsou tolerovány značně rozdílně. Hlavní limitací obou typů zátěže však zůstává nemožnost zvyšovat V_T (a následně V_E) v odpovědi na zvýšený ventilační drive doprovázející fyzickou zátěž.
2. Limitace vzestupu V_T (a následně V_E) je určována stupněm plicní hyperinflace a její změnou v průběhu zátěže samotné, která se dá při absenci náročné přístrojové techniky nepřímo odhadovat podle hodnot IC nebo IVC.
3. 6-MWT je na rozdíl od ergometrie doprovázen rychlejším nárůstem dynamické plicní hyperinflace, která je odpovědná za významnou poruchu oxygenace. Proto lépe, než jiné testy tolerance fyzické zátěže odráží schopnost běžných denních aktivit.

5. Summary

In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) expiratory flow-limitation is frequently present during exercise or even at rest, leading to dynamic hyperinflation (DH) with concurrent decrease of the inspiratory capacity (IC). Development of dynamic lung hyperinflation, increased central output and ineffective inspiratory muscle response are thought to contribute to the development of exertional dyspnea and limitation of physical activity. The 6-minute walk test (6-MWT) has been extensively used in the clinical evaluation of patients with chronic cardiac and pulmonary diseases. It is recognised that this test better reflects functional status than FEV_1 and adds prognostic information useful to the staging of patients with COPD. However, up to now little is known about physiological responses to this test.

20 patients with moderate to very severe COPD (FEV_1 $38,9 \pm 3,219\%$ pred., RV/TLC $57,6 \pm 1,826\%$) underwent measuring of pulmonary function tests (F-V curve, static lung volumes), occlusion mouth pressures and breath-by-breath measurement of flow, volumes and O_2 and CO_2 concentration during the 6-MWT.

Both tests were related to pulmonary hyperinflation expressed by RV/TLC and maximal changes of IVC reflecting dynamic hyperinflation. Serially measured IVC fell more rapidly and extensively during walking, which was accompanied by limited increase in V_T and V_E , which were significantly lower during

walking. During the 6-MWT VO_2 and V_T reached plateau within 2 min., while VCO_2 and V_E within 3 min. During cycling VO_2 , VCO_2 and V_E rose continuously, while V_T reached plateau within 4 min.

In conclusion, 6-MWT seems to be rather endurance test and is associated with more pronounced dynamic lung hyperinflation and mechanical constrain of maximum minute ventilation in comparison with cycling.

6. Publikace autora vztahující se k tématu

6.1. Články v oponovaných časopisech

1. CHLUMSKÝ, J. - FILIPOVÁ, P. - TEŘL, M. Non-invasive Assessment of Respiratory Muscle Function and its Relationship to Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Intern. Med. Res.*, 2006, 34(3): 240-246.
2. CHLUMSKÝ, J. - STŘÍŽ, I. - TEŘL, M. - VONDRÁČEK, J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J. Intern. Med. Res.* 2006, 34(2): 129-139.
3. CHLUMSKÝ, J. Tolerance fyzické zátěže u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 6: 372-376.
4. CHLUMSKÝ, J. - TEŘL, M. - SMOLÍKOVÁ, L. Neinvazivní hodnocení funkce dýchacích svalů u pacientů s CHOPN a její vztah k ventilačním parametrům a toleranci fyzické zátěže. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 2004, sv. 64, č. 6, s. 263-267.
5. CHLUMSKÝ, J. - ŠTĚRBOVÁ, L. - SMOLÍKOVÁ, L. - MATOUŠ, M. - SALAJKA, F. Vztah ventilačních plicních parametrů, tolerance fyzické zátěže a kvality života u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Vnitř. Lék.*, 2002, sv. 48, č. 4, s. 320-324.

6.2. Publikovaná abstrakta z kongresů

1. Chlumský, J. - Filipová, P. - Anton, J. Physiological responses to walking and cycling in patients with COPD. *Eur.Respir.J.*, 2006, sv. 28 (Suppl.50), s.173.
2. CHLUMSKÝ, J. - NOVOTNÁ, Š. - ANTON, J. Physiological responses to the 6-minute walk test in patients with COPD. *Eur.Respir.J.*, 2005, sv. 26 (Suppl.49), s.110.
3. CHLUMSKÝ, J. - NOVOTNÁ, Š. - ANTON, J. - ROKOS, T. Physiological responses to the 6-minute walk test and the incremental cycling differ in patients with COPD. *Eur.Respir.J.*, 2004, sv. 24 (Suppl.48), s.215.
4. CHLUMSKÝ, J. - SMOLÍKOVÁ, L. - SALAJKA, F. Non-invasive assessment of respiratory muscle function and its relationship to exercise tolerance in patients with chronic obstructive airway disease. *Chest* 2003, 124, 4 (Suppl.), 98S.
5. CHLUMSKÝ, J. - ŠTĚRBOVÁ, L. - SMOLÍKOVÁ, L. - MATOUŠ, M. - SALAJKA, F. Vztah různých typů fyzické zátěže k ventilačním parametrům a kvalitě života pacientů s CHOPN. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 2002, sv. 62, (Suppl.1), s. 39.
6. CHLUMSKÝ, J. - RIDZON, P. Funkce dýchacích svalů u pacientů s bronchiální obstrukcí. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 2002, sv. 62 (Suppl.1), s. 39.

7. CHLUMSKÝ, J. - ŠTĚRBOVÁ, L. - SMOLÍKOVÁ, L. - MATOUŠ, M. - SALAJKA, F. Relationship of different types of exercise tests to pulmonary function and quality of life in patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2002, sv. 20, (Suppl.38), s. 68.
8. CHLUMSKÝ, J. - ŠTĚRBOVÁ, L. - SMOLÍKOVÁ, L. - MATOUŠ, M. - SALAJKA, F. The effect of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with COPD. Preliminary data. *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 18, (Suppl. 33.), s. 223.

7. Seznam použité literatury

1. Standardized lung function testing. Report working party. 1983 *Bull Eur Physiopathol Respir* 19 Suppl 5: 1-95.
2. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, no. 1: 111-17.
3. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. 2002 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, no. 4: 518-624.
4. Black, LF, and RE Hyatt. 1969. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 99, no. 5: 696-702.
5. Celli, B. R. 1997. ATS standards for the optimal management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2 Suppl 1: S1-4.
6. Chlumsky, J, S Novotna, J Anton, and T Rokos. 2004. Physiological responses to the 6-minute walk test and the incremental cycling differ in patients with COPD. *Eur Respir J (Suppl.)* 215s.
7. Chlumsky, J, L Sterbova, L Smolikova, M Matous, and F Salajka. 2002. [Relation between pulmonary ventilation parameters, exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive lung disease]. *Vnitřní Lek.* 48, no. 4: 320-4.
8. Ketelaars, C. A., M. A. Schlosser, R. Mostert, H. Huyer Abu-Saad, R. J. Halfens, and E. F. Wouters. 1996. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 51, no. 1: 39-43.
9. O'Donnell, DE, and KA Webb. 1993. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 148, no. 5: 1351-7.
10. Pinto-Plata, VM, C Cote, H Cabral, J Taylor, and BR Celli. 2004. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. 23, no. 1: 28-33.
11. Troosters, T., J. Vilaro, R. Rabinovich, A. Casas, J. A. Barbera, R. Rodriguez-Roisin, and J. Roca. 2002. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 20, no. 3: 564-69.
Notes: 10.1183/09031936.02.02092001
12. Wijkstra, P. J., E. M. TenVergert, T. W. van der Mark, D. S. Postma, R. Van Altena, J. Kraan, and G. H. Koeter. 1994. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 49, no. 5: 468-72.