

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1.LÉKAŘSKÁ FAKULTA

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

Disertační práce

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

i. Seznam použitých zkratk:	4
ii. Poděkování	7
1. Úvod	8
1.1. Patofyziologie bronchiální obstrukce u CHOPN – omezení rychlosti vydechovaného vzduchu	11
1.2. Funkce inspiračních dýchacích svalů	18
1.3. Omezení ventilace v průběhu fyzické zátěže	21
2. Cíle	25
3. Metodika	27
3.1. Pacienti a protokol studie	27
3.2. Vyšetření plicních funkcí	29
3.3. Zátěžové testy	32
3.4. Statistická analýza	33
4. Výsledky	35
4.1. Základní ventilační vyšetření souboru	35
4.2. Odpověď na ergometrii	36
4.3. Odpověď na 6-MWT	43
4.4. Tolerance ergometrie a její vztah k plicním funkcím	51
4.4.1. Vztah ergometrie ke klidovým plicním funkcím	51
4.4.2. Vztah ergometrie k plicním funkcím měřeným v průběhu zátěže	53
4.5. Tolerance 6-MWT a její vztah k plicním funkcím	54
4.5.1. 6-MWT a jeho vztah ke klidovým plicním funkcím	54
4.5.2. 6-MWT a jeho vztah k plicním parametrům měřeným v průběhu zátěže	58
4.6. Srovnání obou zátěžových testů	59
5. Diskuse	67
5.1. Výběr pacientů	68
5.2. Použitá metodika	69
5.3. Respirační odpověď na fyzickou zátěž	70
5.2. Ventilační odpověď na fyzickou zátěž	73
6. Závěr	78
7. Publikace autora vztahující se k tématu	79
7.1. Články v oponovaných časopisech	79
7.2. Publikovaná abstrakta z kongresů	80
8. Seznam použité literatury	83

i. Seznam použitých zkratek:

B_f - dechová frekvence

BMI - body mass index

CHOPN - chronická obstrukční plicní nemoc

CO_2 - oxid uhličitý

DH - dynamická hyperinflace

DL_{CO} - difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý

DL_{CO}/V_A - difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý vztažená k alveolárnímu objemu (transferkoeficient)

EELV - objem vzduchu na konci výdechu

EILV - objem vzduchu na konci nádechu

EPP - bod tlakového vyrovnání

ERV - expirační rezervní objem

FDA - Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu léčiv Spojených Států Amerických)

FEV_1 - usilovně vydechnutý objem vzduchu v průběhu 1.vteřiny

FRC - funkční reziduální kapacita

FTNSP - Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou

FVC - usilovně vydechnutá vitální kapacita

IC - inspirační kapacita

IKEM - Institut klinické a experimentální medicíny

IRV - inspirační rezervní objem

ISWT - incremental shuttle walking test (test chůze se stoupající rychlostí)

IVC - inspirační vitální kapacita

K_{CO} - transferkoeficient

LTx - transplantace plic

LVRs - volumreduktivní operace plic

O_2 - kyslík

P_{alv} - alveolární tlak

P_{atm} - atmosférický tlak

peak VO_2 - vrcholová spotřeba kyslíku

peak VCO_2 - vrcholový výdej oxidu uhličitého

P_{el} - elastický tlak

PEEP - pozitivní tlak na konci výdechu

P_{eos} - tlak v jícnu při klidném nádechu

$P_{eos(max)}$ - maximální inspirační tlak měřený v jícnu

PI - střední inspirační tlak

PI_{max} - maximální inspirační tlak

P_{pl} - pleurální tlak

$P_{0,1}$ - tlak v ústech měřený 100 ms po začátku klidného nádechu

RV - reziduální objem

SE - standardní chyba

Sp O_2 - saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzním oxymetrem

TF - tepová frekvence

T_I - doba nádechu

TLC - totální plicní kapacita

TT $_{mus}$, TT $_{0,1}$ - indexy práce dýchacích svalů

T_{tot} - doba celého dechového cyklu

VAS - vizuální analogová škála

VC - vitální kapacita

VCO₂ - aktuální spotřeba oxidu uhličitého

V_E - minutová ventilace

VO₂ - aktuální spotřeba kyslíku

V_T - dechový objem

6-MWT - šestiminutový test chůzí

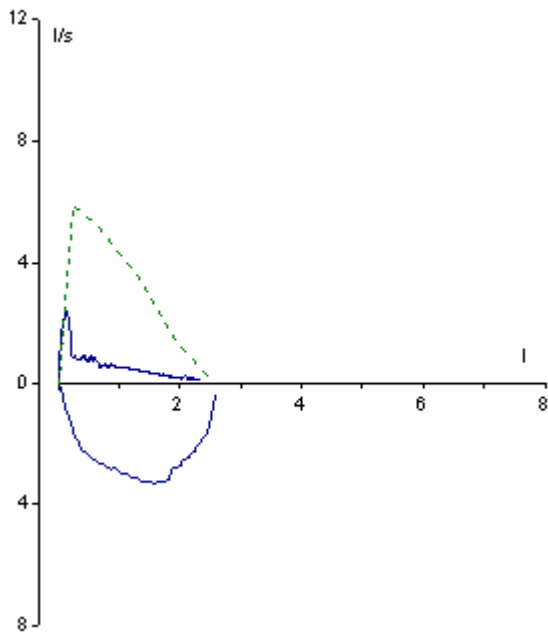
6-MWD - vzdálenost ušlá při šestiminutovém testu chůzí

ii. Poděkování

Velice rád bych tímto způsobem poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Martinu Vízkovi, CSc. za konzultace v průběhu celého postgraduálního studia a množství cenných rad a připomínek k textu práce. Bez jeho podpory a odborného vedení by má práce nemohla být vůbec realizována. Chtěl bych také poděkovat sestře Jitce Kamarýtové z Pneumologické kliniky FTN za pomoc při vyšetřování pacientů. Mé rodině patří má omluva.

1. Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažnou invalidizující chorobou, která vede neodvratně k předčasnému úmrtí pacienta. Je definována ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou, která s postupem doby progreduje. Proto je spirometrie, prováděná obvykle metodou měření křivky průtok-objem (obr.č.1), u pacientů s CHOPN zatím považována za základní diagnostické i monitorovací vyšetření, přičemž usilovně vydechnutý objem vzduchu v průběhu první vteřiny (FEV_1) je standardně používán k hodnocení stupně obstrukční ventilační poruchy, efektu podávané léčby, určení tíže a prognózy onemocnění i invalidity (Celli 1997).



Obr.č.1. Křivka průtok-objem pacienta s CHOPN a zdravého jedince, osa x: objem (l), osa y: průtok vzduchu (l/s), pod průsečíkem s osou x - inspirační část, nad průsečíkem s osou x - expirační část. Plná čára: pacient s bronchiální obstrukcí, čárkovaná čára: expirační část křivky zdravého jedince.

CHOPN je charakterizována zpomalením průtoku vzduchu průduškami v průběhu výdechu, způsobeným komplexem ireverzibilních strukturálních změn bronchů a plicního parenchymu, které jsou příčinou jejích 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). V posledních letech však stále přibývá důkazů o tom, že FEV_1 koreluje relativně slabě se stupněm dušnosti, tolerancí fyzické zátěže i kvalitou života pacientů s CHOPN (Wijkstra et al. 1994; Chlumsky et al. 2002). To je důvodem k hledání

vhodnějšího parametru, který by byl schopen lépe předpovědět stupeň dušnosti, omezení tolerance zátěže a prognózu onemocnění. Toleranci zátěže je možné u těchto pacientů testovat i přímo, za předpokladu, že použijeme jednoduchý, pacientem snadno zvládnutelný a přitom reprodukovatelný test. Fyzická zátěž je představována řadou dějů, které zabezpečují energetické potřeby pracujícího svalstva. Mezi hlavní se řadí ventilace, včetně výměny plynů v plicích, srdeční výdej a průtok krve svalstvem, transport plynů do tkání (a opačným směrem) a metabolické procesy v mitochondriích svalových buněk. Žádný ze systémů není většinou sám o sobě odpovědný za limitaci fyzické zátěže. Mezi hlavní symptomy, které jsou odpovědné za ukončení fyzické zátěže patří: únava, dušnost a bolest. Únava se obvykle objeví v okamžiku, kdy nejsou splněny nároky pracujících svalů na dodávku kyslíku. Přesný mechanismus svalové únavy není znám, ale předpokládá se, že v něm hrají úlohu intracelulární děje vznikající v důsledku laktátové acidózy. Dušnost, jako jeden z nejčastějších příznaků u respiračních onemocnění, se obvykle objevuje při snížené efektivitě ventilace. Ventilace je v průběhu fyzické zátěže určována kontrolou pH arteriální krve, případně kompenzací hypoxemie. Může však být limitována změnou mechaniky dýchání. Bolest je obvykle projevem ischemie v pracujícím svalu, nejčastěji myokardu nebo svalech dolních končetin. Je nejčastější příčinou ukončení zátěže u pacientů

s aterosklerotickým postižením koronárních tepen či tepen dolních končetin.

Omezení tolerance fyzické zátěže je u pacientů s CHOPN multifaktoriální a mezi nejdůležitější vlivy patří: 1. dušnost spojená s fyzickou zátěží, 2. omezení ventilace následkem změny mechaniky dýchání a dysfunkce dýchacích svalů, 3. dysbalance ventilace a perfuze se zhoršením okysličení krve, 4. dysfunkce periferních svalů, 5. kardiální insuficience a 6. kombinace zmíněných faktorů. U jednotlivých pacientů mohou tyto faktory přispívat k limitaci fyzické zátěže různou měrou a dokonce se v průběhu času měnit, přičemž u pacientů s pokročilejšími formami CHOPN hraje nepochybně největší úlohu omezení ventilace.

1.1. Patofyziologie bronchiální obstrukce u CHOPN - omezení rychlosti vydechovaného vzduchu

Základní známkou bronchiální obstrukce je zpomalení proudu vydechovaného vzduchu, které je obvykle vyšetřováno při usilovném expiračním manévru. Proudová rychlost je při tomto manévru dána poměrem mezi hnacím tlakem a odporem kladeným proudícímu vzduchu. Tyto veličiny jsou přitom určovány řadou mechanických vlastností plíce a funkcí dýchacích svalů. Plíce má přirozenou tendenci se smršťovat, zatímco hrudní stěna

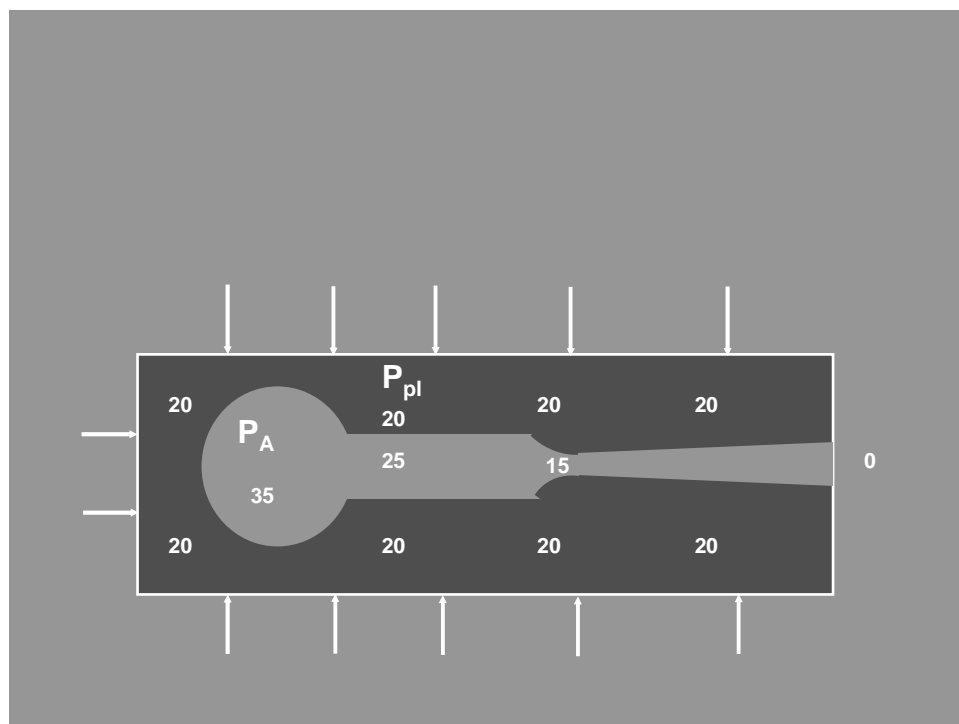
rozpínat. Objem plic, při kterém se oba proti sobě působící tlaky plíce a hrudní stěny vyrovnají, je označován jako klidová dechová poloha. V tomto bodě je tlak v pleurální dutině negativní, kolem $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$, přičemž při nádechu dále klesá. U zdravého jedince je výdech pasivním procesem. Relaxace inspiračních dýchacích svalů na konci nádechu vede ke zvýšení pleurálního tlaku (P_{pl}), který spolu s retrakční silou plic (vyjadřovanou elastickým tlakem plic - P_{el}) zvyšuje tlak v alveolech ($P_{alv} = P_{pl} + P_{el}$). Tím vzniká tlakový gradient mezi alveoly a atmosférou (P_{atm}), který představuje hnací tlak pro proudění vydechovaného vzduchu. V průběhu výdechu klesá spolu s objemem plic i P_{alv} , až dojde k vyrovnání s P_{atm} a výdechový proud ustane. K tomu dojde buď při úplné deflaci plic na úroveň funkční reziduální kapacity (klidové dechové polohy) nebo nástupem inspiračního úsilí, které je dostatečně veliké, aby překonalo P_{el} při vyšším objemu plic, než je funkční reziduální kapacita (FRC). K dosažení maximálního proudění vzduchu při výdechu musí předcházet dostatečně veliké úsilí inspiračních svalů, které zaručí úplnou inflaci plic a tudíž maximální P_{el} . Následná kontrakce expiračních dýchacích svalů (při usilovném manévru) dále zvýší P_{pl} a vede k dosažení maximálního hnacího tlakového gradientu ($P_{alv} - P_{atm}$).

Průsvit menších dýchacích cest, které nemají ve stěně zpevňující struktury, závisí na poměru mezi tlaky uvnitř a vně těchto cest. Tlak v určitém místě v dýchacích cestách je u zdravých lidí alveolárním tlakem, zmenšeným o tlak

spotřebovaný na proudění vzduchu mezi alveoly a daným místem, a proto s rostoucí vzdáleností od alveolů klesá. Tlak vně průdušek je v celé plíci v podstatě stejný a je dán silou, kterou na plíci působí hrudní stěna, tedy úměrný tlaku pleurálnímu. Zužování periferních dýchacích cest brání tah struktur, které se na ně upínají z vnějšku. Tento tah je úměrný míře okamžitého roztažení plic a poddajnosti těchto struktur - je tím větší, čím více je plíce rozepjata a poddajnost plicní tkáně menší.

Důsledkem CHOPN je celé spektrum morfologických změn dýchacích cest a plicního parenchymu, které vedou ke zpomalení výdechového proudu. Nejdůležitější se zdá poškození alveolů a úbytek elastických vláken, zvyšující elasticitu plicní tkáně a snižující jejich retrakční tlak. Výsledkem je snížení P_{el} a tedy i P_{alv} a hnacího tlaku. Na omezení výdechového proudu se podílí i zúžení kolapsibilních bronchiolů a zvýšení odporů v dýchacích cestách. Zvýšení poddajnosti totiž omezuje oporu, kterou okolní plicní tkáň poskytuje kolapsibilním dýchacím cestám. V průběhu výdechu se snižují plicní objemy a zmenšuje se elastický tlak plic. V případě usilovného výdechu dochází v určitém okamžiku k vyrovnání tlaku v dýchacích cestách s tlakem vně dýchacích cest. Tento bod tlakového vyrovnání (EPP - equal pressure point) se v průběhu výdechu posouvá od centrálních dýchacích cest směrem k periferním a dosáhne-li úrovně kolapsibilních bronchiolů, dojde k jejich zúžení a zvýšení odporů v dýchacích cestách (Obr.č.2). Za takových

podmínek může být zvyšování expiračního úsilí neúčinné. Hnacím tlakem vydechovaného proudu vzduchu se stává rozdíl mezi P_{alv} a P_{pl} v úrovni EPP a zvýšení expiračního úsilí vede k rovnoměrnému vzestupu obou tlaků, a proto se hnací tlak dále nemění a rychlost vydechovaného proudu vzduchu je na úsilí nezávislá (Mead et al. 1967).

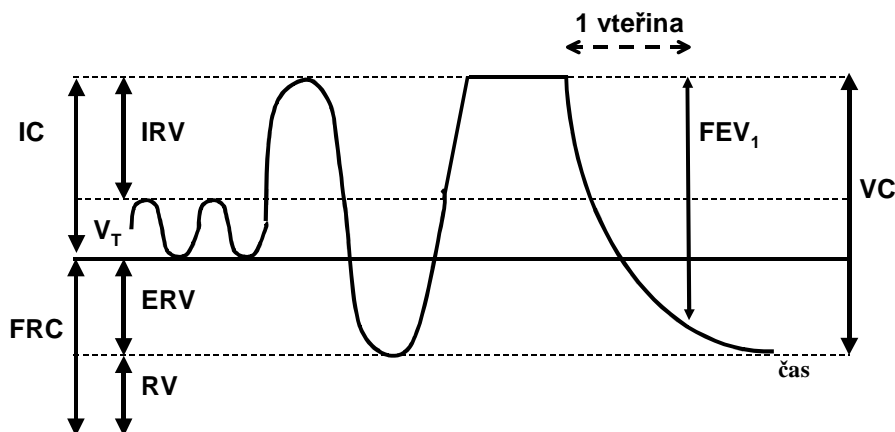


Obr.č.2. Kolaps periferních dýchacích cest při dosažení EPP. EPP: bod tlakového vyrovnání mezi P_{pl} a P_{alv} . P_{pl} : pleurální tlak, P_{alv} alveolární tlak.

Pokles elastického retrakčního tlaku plicní tkáně má za následek dřívější vyrovnání P_{alv} a P_{pl} (EPP) v průběhu výdechu, které vede k časnému kolapsu periferních dýchacích cest a uvěznění nadměrné části vydechovaného vzduchu v plicích.

Dochází-li k tomuto jevu i při klidném dýchání, bývá označován jako omezení průtoku vzduchu (flow limitation).

Elastické vlastnosti plic a hrudní stěny, odpor a případný kolaps periferních dýchacích cest určují nejen rychlost proudění vydechovaného vzduchu, ale i velikost důležitých plicních objemů. Funkční reziduální kapacita (FRC) představuje objem vzduchu v plicích na konci pasivního výdechu, kdy dochází k vyrovnání elastického tlaku plic s elastickým tlakem hrudní stěny (Leith and Brown 1999). K zachování tohoto objemu není nutná aktivita dýchacích svalů (obr.č.3).

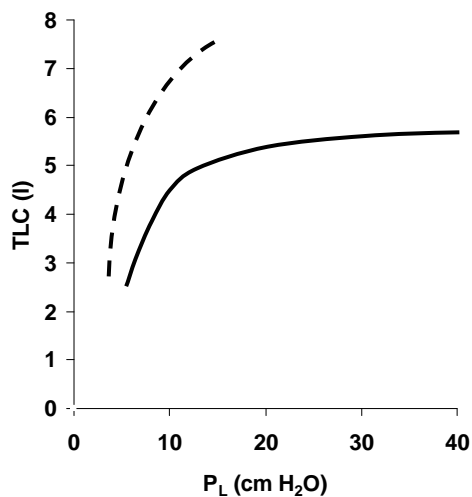


Obr.č.3. Spirogram znázorňující základní plicní objemy a kapacity. VC: vitální kapacita, FEV_1 : usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 vteřinu, IC: inspirační kapacita, FRC: funkční reziduální kapacita, V_T : dechový objem, IRV: inspirační rezervní objem, ERV: expirační rezervní objem, RV reziduální objem.

Totální plicní kapacita (TLC) je definována jako objem vzduchu v plicích při jejich maximální inflaci. TLC je proto ovlivněna zvláště elastickým tlakem plic a proto jakákoliv změna elasticity plicní tkáně vede ke změně TLC a FRC (Gibson 2001). Reziduální objem (RV) je definován jako objem vzduchu v plicích při jejich maximální deflaci. RV je ovlivněn hlavně elasticitou hrudní stěny a/nebo uzávěrem periferních dýchacích cest, kdy v průběhu výdechu dochází při poklesu plicních objemů ke snížení zevního tlaku elastické tkáně udržující průsvit periferních dýchacích cest, které pak přechodně kolabují.

Když se následkem poškození alveolů a elastické tkáně plíce stává více poddajnou, zvýší se jejich compliance, která udává snadnost roztážení plic [$\Delta V_L / \Delta (P_A - P_{P1})$]. Plíce se pak při maximálním nádechu více rozepnou a zvětší se TLC. Tento jev („overdistension“) nebývá přítomen u všech pacientů s CHOPN, protože je k němu nutné významné snížení plicní elastance (Leith and Brown 1999; Gibson 2001). Plicní elastance, která je převrácenou hodnotou compliance a určuje naopak snahu plicní tkáně o návrat do výchozí polohy, se nemění v krátkých časových intervalech a není závislá na rychlosti vydechovaného vzduchu a proto faktory, které akutně mění expirační průtoky vzduchu dýchacími cestami neovlivňují významně hodnotu TLC, alespoň pokud nedojde k větší změně plicní poddajnosti (compliance) (Yan, Kaminski, and Sliwinski 1997). Vzhledem k tomu, že dochází k posunu křivky závislosti tlaku na objemu

doleva a nahoru (obr.č.4), nastává vyrovnání elastických sil plic a hrudní stěny při větším objemu vzduchu v plicích. Následkem toho dochází k posunu FRC směrem do inspira, jevu označovaném jako plicní hyperinflace (Gibson 1996). V případě, že je přítomno omezení proudění vzduchu při výdechu (výše popsaným mechanismem), nemusí být pacient schopen plně vydechnout před zahájením následujícího inspira (Pellegrino and Brusasco 1997). Dochází-li k nedostatečnému výdechu opakovaně, posouvá se dále poloha konce výdechu směrem k TLC a zvyšuje se RV jako následek nadměrného uvěznění vzduchu v plicích („air trapping“). Vzhledem k tomu, že je tento jev pozorován dynamicky zvláště při fyzické zátěži, je aktuální poloha výdechu označována jako objem vzduchu na konci výdechu (EELV - end expiratory lung volume) (O'Donnell and Webb 1993). Air trapping se zvýšením RV a poměru RV/TLC může následně vést k dalším změnám plicní poddajnosti a druhotně ovlivňovat sklon křivky závislosti transpulmonálního tlaku na plicním objemu a následně i polohu FRC (obr.4).



Obr.č.4. Statické expirační křivky závislosti tlaku na objemu u zdravého jedince (plná čára) a pacienta s emfyzémem plic (přerušovaná čára). TLC: celková plicní kapacita (l), P_L: retrakční tlak plic (cm H₂O).

1.2. Funkce inspiračních dýchacích svalů

V důsledku dynamického kolapsu periferních dýchacích cest při EPP zůstává tlak v alveolech na konci výdechu pozitivní. Tento jev je označován jako intrinsic positive end-expiratory pressure (vnitřní PEEP) a představuje tlakový práh, který musí inspirační svaly při každém nádechu překonat, aby mohl vzduch proudit do plic. Tato tlaková nálož představuje u pacientů s CHOPN spolu s odporovou náloží značný nárůst mechanické práce a spotřeby kyslíku na danou úroveň ventilace (O'Donnell et al. 1997).

Dynamická hyperinflace (DH) vede u pacientů s CHOPN k ventilaci na horní, nelineární části závislosti vztahu tlak-objem, což vede ke zvýšené elastické zátěži při dýchání. Tachypnoe spojená se zvýšenou elastickou zátěží znamená nutnost zvýšit rychlost stahu svalových vláken, což nezadržitelně vede k rozvoji funkční slabosti inspiračních svalů. Tachypnoe při fyzické zátěži vede rovněž ke snížení dynamické plicní poddajnosti, která má u pacientů s CHOPN výraznou závislost na dechové frekvenci. DH mění vztah délky a napětí inspiračních svalů, zvláště bránice, a snižuje tak jejich schopnost vytvářet tlak. Následkem oslabení inspiračních svalů a neúměrné mechanické zátěži utvářené převážně vnitřním PEEP a změnou předpětí svalových vláken představuje inspirační tlak dosahovaný při dechovém cyklu velkou část maximální statické síly inspiračních svalů (Killian and Jones 1988). Navíc DH disproporcionálně zvyšuje intratorakální objem vzduchu na konci výdechu, což pravděpodobně snižuje efektivitu musculi sternocleidomastoidei a musculi scaleni. DH proto může snížit efektivitu a zvýšit energetickou náročnost práce dýchacích svalů (Grimby, Bunn, and Mead 1968). Příмым důsledkem růstu DH při zátěži u pacientů s CHOPN je progresivní omezení odpovědi dechového objemu (V_T) na zvyšující se zátěž. Poměr inspiračního úsilí $P_{es}/P_{I_{max}}$ (poměr tlaku v jícnu při klidovém dýchání k maximálnímu inspiračnímu tlaku) k ventilační odpovědi (V_T/VC nebo V_T/VC v % normy) je na daném stupni zátěže nebo ventilace

u pacientů s CHOPN významně vyšší, než u zdravých jedinců (O'Donnell et al. 1997).

Funkce inspiračních dýchacích svalů je nejčastěji vyjadřována parametrem maximální statické síly inspiračních svalů (PI_{max}) měřeném při usilovném maximálním nádechu. PI_{max} je závislá na stupni plicní hyperinflace a významně koreluje s maximální zátěží dosažené při bicykloergometrii (Wijkstra et al. 1994; Chlumsky et al. 2002). Do značné míry rovněž dokáže toleranci zátěže předpovědět.

V posledních letech se stále více používají tlakově časové indexy dýchacích svalů (TT_{mus} , $TT_{0,1}$), které slouží nejen k odhadu jejich únavy, ale i posouzení jejich globální aktivity a energetické náročnosti jejich práce (Hayot et al. 2000). Vyjadřují inspirační úsilí v závislosti na dechovém vzoru: $TT_{0,1} = P_{0,1}/PI_{max} \times T_I/T_{tot}$ (kde $P_{0,1}$ označuje tlak v ústech měřený 100 ms po začátku nádechu, T_I je doba nádechu a T_{tot} je doba dechového cyklu) a umožňují tak hodnotit i kompenzační mechanismy dechového vzoru při zvýšeném inspiračním úsilí. Ačkoliv je měření PI_{max} i obou indexů validizováno i při fyzické zátěži a neinvazivní metodikou, jsou k predikci tolerance zátěže častěji užívány jejich klidové hodnoty. TT_{mus} i $TT_{0,1}$ jsou stejně jako PI_{max} ve vztahu se stupněm plicní hyperinflace a předpovídají, alespoň do určité míry, vzdálenost, kterou jsou pacienti schopni ujít při šestiminutovém testu chůzí (Chlumsky, Smolikova, and Salajka 2003).

1.3. Omezení ventilace v průběhu fyzické zátěže

Fyzická zátěž představuje typickou situaci vyžadující zvýšenou dodávku kyslíku tkáním na niž se podílí zvýšená minutová ventilace. U zdravého jedince je zvýšená minutová ventilace představovaná především zvýšením dechového objemu a teprve následně mírným zvýšením dechové frekvence.

Pacienti s CHOPN rovněž zvyšují na počátku zátěže dechový objem, ale rychlost vydechovaného proudu vzduchu je následkem snížení elastického tlaku plic snížena při předčasném kolapsu periferních dýchacích cest. Doba jejich výdechu je neúměrně prodloužena a objem plic není schopen dosáhnout rovnovážného bodu, tj. relaxačního objemu respiračního systému (FRC). Objem vzduchu na konci výdechu (EELV), měřený pomocí změny inspirační kapacity (IC), je od počátku zátěže určován dynamickými změnami, kdy je EPP dosahováno čím dál časněji po začátku výdechu, a postupně se posouvá směrem k TLC (O'Donnell, Revill, and Webb 2001). EELV je proto vysoce variabilním parametrem, který se může v průběhu fyzické zátěže výrazně měnit, v některých případech až o více než 1 litr. V důsledku progresivního zvyšování EELV se snižuje inspirační rezervní objem (IRV) a inspirium je tak mechanicky limitováno výší TLC (Johnson et al. 1999b). Ačkoliv nemusí k posunu EELV dojít v každém případě, přibližně 80% pacientů s CHOPN vykazuje v průběhu bicykloergometrie významnou změnu EELV. Ve

srovnání se zdravými jedinci stoupá u pacientů s CHOPN mnohem výrazněji také dynamický objem plic na konci nádechu (EILV - end-inspiratory lung volume) (O'Donnell, Lam, and Webb 1998). Dechový objem (V_T) zůstává u pacientů s CHOPN významně nižší a poměr V_T/IC významně vyšší. V_T je tudíž na jedné straně omezen velikostí TLC a na druhé straně stoupající hodnotou EELV (O'Donnell, Revill, and Webb 2001; O'Donnell, Lam, and Webb 1998). Dochází tak k mechanické limitaci V_T a minutové ventilace (V_E). Změna EELV bývá s ohledem na patofyziologický mechanismus označována u pacientů s CHOPN jako dynamická hyperinflace (DH).

Vzhledem k technické náročnosti byla většina dosud publikovaných měření prováděna při bicykloergometrii. Opakovaně se podařilo prokázat, že maximální V_T koreluje významně s klidovou IC (Eltayara et al. 1996) a její změnou v průběhu fyzické zátěže (O'Donnell, Revill, and Webb 2001). Tolerance fyzické zátěže, vyjadřovaná jako vrcholová spotřeba kyslíku při zátěži ($peakVO_2$), souvisí významně s V_T , klidovou IC i maximální IC v průběhu fyzické zátěže. V jedné ze studií byl V_T (standardizován jako % z normy vitální kapacity - VC) odpovědný za 47% variability $peakVO_2$ (O'Donnell, Revill, and Webb 2001).

V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny testy chůzí, zvláště pro svoji jednoduchost, reprodukovatelnost a nově zjišťovaný klinický význam. Nejrozšířenější z těchto testů, šestiminutový test chůzí (6-MWT, 6-minute walk test) je

jednoduchým testem prováděným na uzavřené chodbě, při kterém je hlavním hodnotícím parametrem vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít za dobu 6 minut, přičemž rychlost chůze je limitována pouze jeho obtížemi (Solway et al. 2001). Za normální hodnotu je na základě provedených studií považována vzdálenost větší než 500 metrů pro ženy a větší než 600 metrů pro muže, při zohlednění věku vyšetřovaného vyjadřujeme vzorcem: $6\text{-MWD} = 800 - (5,4 \times \text{věk})$ (ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test 2002; Enright and Sherrill 1998). Většinou je 6-MWT používán v souvislosti s terapeutickou intervencí, v tomto případě se má test provádět ve stejnou denní dobu. Klinicky významná změna v dosažené vzdálenosti se mírně liší mezi pacienty s různými diagnózami, pro pacienty s CHOPN je udávána hodnota 50-55 metrů. Vzdálenost dosažená při 6-MWT (6-MWD, 6-minute walking distance) je závislá především na stupni plicní hyperinflace, poměru ventilace a perfuze, difúzní kapacitě plic pro oxid uhelnatý (D_{LCO}) a funkci dýchacích svalů. 6-MWD je evidentně významně závislá i na stupni dynamické plicní hyperinflace, která je však u testů tohoto typu prakticky obtížně měřitelná, a proto obvykle zjišťovaná podle změny IC měřené po ukončení testu (Marin et al. 2001). 6-MWD je dobře reprodukovatelná a citlivá na terapeutické zásahy, jako např. plicní fyzioterapii (Celli 1995), volum reduktivní operace plic (LVRS, lung volume reduction surgery) (Geddes et al. 2000) a plicní transplantaci (LTx, lung transplantation). Bylo prokázáno, že 6-MWT je

nezávislým předpovědním faktorem přežití u pacientů s CHOPN (Celli et al. 2004b). Při poklesu 6-MWD pod 300 metrů výrazně stoupá riziko úmrtí na CHOPN, které se ve dvouletém období pohybuje kolem 40%, zatímco pacienti s 6-MWD menší než 100 metrů mají 80% riziko úmrtí (Pinto-Plata et al. 2004). Na rozdíl od bicykloergometrie koreluje 6-MWT u pacientů s CHOPN s kvalitou života a stupněm dušnosti a má tak užší vztah k běžným denním aktivitám, které poměrně dobře odráží (Chlumsky et al. 2002). Relativně málo je však známo o fyziologické odpovědi na 6-MWT u pacientů s CHOPN. Bylo prokázáno, že ve srovnání s bicykloergometrií dosahují pacienti s CHOPN při chůzi srovnatelných hodnot peakVO_2 , přičemž hodnoty vrcholového výdeje oxidu uhličitého (peakVCO_2) a laktátu v arteriální krvi jsou v průběhu chůze nižší (Palange et al. 2000). Některými autory je dále popisován rozdíl v saturaci hemoglobinu kyslíkem (SpO_2) mezi těmito dvěma testy, jehož důvod nebyl dosud sledován (Poulain et al. 2003). Z našich pilotních výsledků lze říci, že 6-MWT je doprovázen výraznější dynamickou plicní hyperinflací (měřenou pomocí změny IVC v průběhu testu) a mechanickou limitací V_E . Navíc změna IVC v průběhu testu chůze koreluje dobře se změnou SpO_2 , z čehož lze usuzovat, že případná desaturace je nejspíš způsobena prohloubením nepoměru ventilace a perfuze při výraznější dynamické plicní hyperinflaci (Chlumsky et al. 2004). 6-MWT, při kterém nízká hladina laktátu v krvi představuje nižší intenzitu zátěže a při menší nutnosti

respirační kompenzace metabolických změn pravděpodobně určuje i nižší VCO_2 , je proto považován za sice submaximální, ale vytrvalostní test.

2. Cíle

Tolerance zátěže a dušnost s fyzickou zátěží spojená jsou hlavními příznaky pacientů s pokročilejšími formami CHOPN. Předpovědní význam běžně měřených dynamických ventilačních parametrů (zejména FEV_1 a FVC) pro dušnost a toleranci fyzické zátěže je relativně omezený. 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. Bicykloergometrie, donedávna nejčastější způsob testování tolerance fyzické zátěže, však ve srovnání s šestiminutovým testem chůzí (6-MWT) velmi málo koreluje s kvalitou života a pravděpodobně neodráží limitaci každodenních fyzických aktivit pacientů s CHOPN. Doposud však existuje relativně málo srovnání fyziologické odpovědi na fyzickou zátěž mezi oběma testy. Předpokládá se však, že jsou doprovázeny odlišnou ventilační i respirační odpovědí. 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 chůzí u pacientů s CHOPN a porovnat je, 2) zjistit, jaké funkční parametry nejvíce ovlivňují a případně 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.

3. Metodika

3.1. Pacienti a protokol studie

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů s lehkým až velmi těžkým stadiem CHOPN (6 pacientů 2. stadia, 8 pacientů 3. stadia a 6 pacientů 4. stadia 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 balíčkoroků. 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
SpO ₂ (%)	96,7	2,1	90-98

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 dosažená během šestiminutového testu chůzí, SpO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzním oxymetrem.

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.

3.2. Vyšetření plicních funkcí

Spirometrie byla měřena metodou průtok-objem kalibrovaným spirometrem ZAN 100, ke kterému byl připojen pneumotachograf ZAN flowhandy II (ZAN, SRN). Pacient dýchal do náustku připojeného k pneumotachografu, přičemž nosní průduchy měl uzavřeny nosní svorkou. Po několika klidných dechových cyklech byl pacient instruován, aby zcela klidně vydechl veškerý vzduch a posléze provedl maximální nádech ke zjištění IVC. Po maximálním nádechu následoval manévr usilovného výdechu (Miller et al. 2005). Celé vyšetření bylo provedeno 3x a nejlepší z manévrů byl zaznamenán (obr.č.1). Spirometrie byla dále stejným způsobem provedena 30 minut po aplikaci kombinovaného bronchodilatancia (Standardized lung function testing. Report working party. 1983).

Statické plicní objemy a kapacity byly měřeny metodou rovnovážného stavu pomocí diluce Helia systémem SensorMedics 2200 (SensorMedics, USA). Po provedení maximálních klidových manévrů ke zjištění V_T , IVC, IC, ERV a IRV, byl pacient připojen k vaku naplněného směsí syntetického vzduchu a Helia. Klidová ventilace probíhala do doby, než nová (menší, než

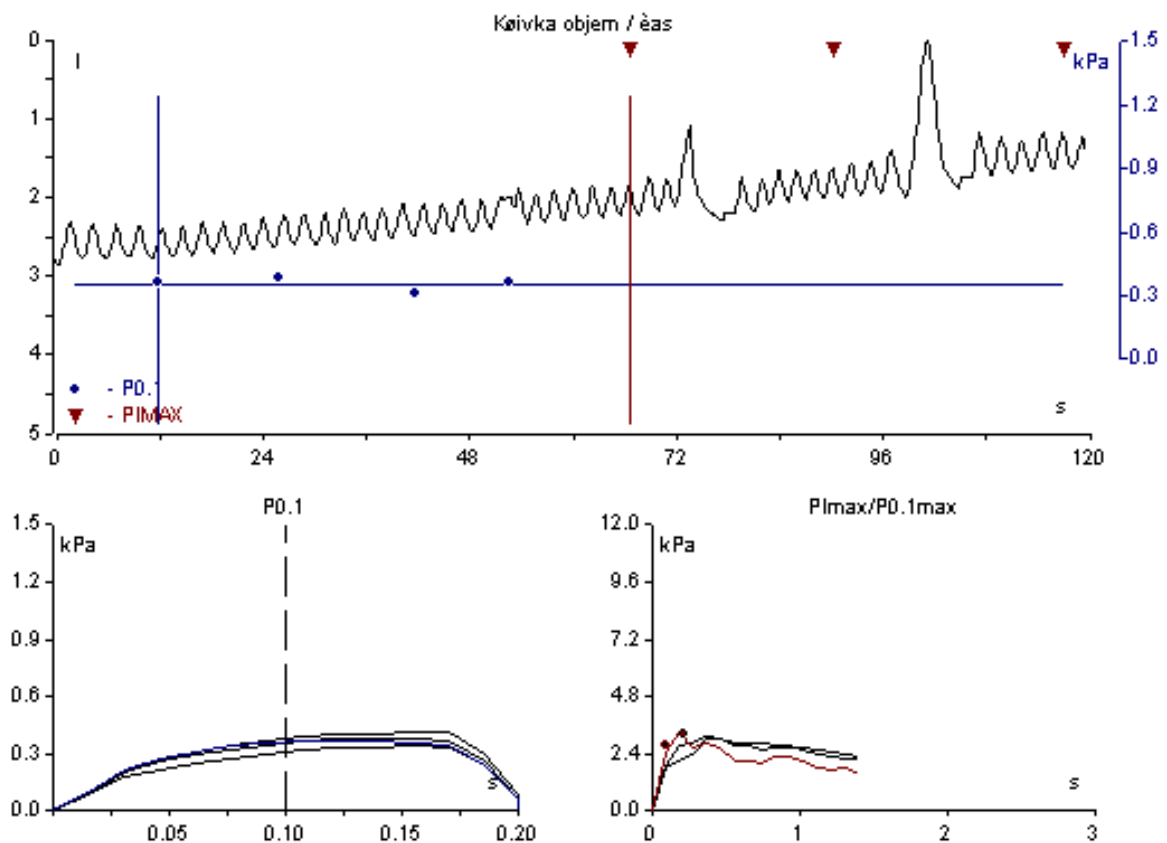
původní) koncentrace Helia neklesala o více, než 2% v průběhu posledních 2 minut klidného dýchání. Statické parametry byly dopočítány podle standardních algoritmů (Wanger et al. 2005).

Měření difuzní kapacity plic bylo provedeno po jednomnádechu měřením změny koncentrace oxidu uhelnatého (DL_{CO} , SB) systémem SensorMedics 2200 (SensorMedics, USA). Po několika klidových dechových cyklech pacient vydechl k úrovni RV, zhluboka nadechl směs syntetického vzduchu, Helia a oxidu uhelnatého k úrovni TLC, zadržel dech na 8-10 vteřin a posléze opět pomalu vydechl k úrovni RV. Rozdíl mezi koncentracemi nadechovaného a vydechovaného CO byl použit ke standardnímu výpočtu DL_{CO} (MacIntyre et al. 2005).

Náležité hodnoty parametrů plicních funkcí byly odvozeny od standardu Evropské společnosti pro uhlí a ocel (Quanjer et al. 1993).

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). Na obrázku č.5 je znázorněn záznam neinvazivního měření jednotlivých parametrů funkce dýchacích svalů. Funkce dýchacích svalů byla hodnocena podle neinvazivního indexu

dechové práce inspiračních svalů (TT_{mus}), který byl vypočten podle následujícího vzorce (Hayot et al. 2000): $TT_{mus} = T_I/T_{tot} \times PI/PI_{max}$, kde T_I je čas nádechu, T_{tot} je čas celého dechového cyklu, $PI = 5 P_{0,1} \times T_I$.



Obr.č.5. Neinvazivní měření funkce dýchacích svalů.

Horní obrázek spirogram, se záznamem základních parametrů ventilace, včetně dechového vzoru. Dolní levý obrázek znázorňuje měření $P_{0,1}$. Pravý dolní obrázek znázorňuje měření maximálního okluzního inspiračního tlaku (P_{Imax}), který je středně těžce snížen. Vypočtený neinvazivní index dechové práce je zvýšen. $P_{0,1}$ - tlak v ústech 100 ms po zahájení klidného nádechu.

3.3. Zátěžové testy

6-MWT byl prováděn podle standardního protokolu na uzavřené nemocniční chodbě dlouhé 40 metrů (ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test 2002). 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 dosažené vzdálenosti. V průběhu testu byla kontinuálně měřena tepová frekvence (TF) a saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO_2) 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 (ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing 2003). 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 (SpO_2) 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 (VO_2) a výdej oxidu uhličitého (VCO_2) pomocí přenosného spiroergometrického systému Oxycon Mobile (Jaeger-Toennis, SRN). Zařízení sestává ze dvou kompaktních modulů, které má pacient připevněny popruhem na záda (o váze 900 g včetně baterií a popruhů), sensorbox obsahuje elektrochemickou buňku zaznamenávající O_2 s rychlou odpovědí měření (80ms po digitální filtraci) a analyzátor CO_2 s rychlostí odpovědi $< 80ms$. Měření objemu vzduchu je zabezpečeno lehkým obousměrným digitálním objemovým převodníkem, umístěným přímo u úst pacienta, jež není citlivý na vodní páry a dýchané plyny, mrtvý prostor má 30 ml. Druhý modul (data exchange unit) zprostředkuje bezdrátový přenos dat do pevné stanice připojené k počítači, kde jsou přenášena data graficky i číselně znázorňována. Zařízení získalo povolení ke klinické aplikaci od FDA (Food and Drug Administration).

3.4. Statistická analýza

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr \pm SE. Normalita rozložení popisovaných veličin byla sledována Kolmogorovým-Smirnovovým testem. 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. Parametry se signifikantní korelací byly posléze zařazeny do stupňovité mnohočetné lineární regresní analýzy ke zjištění nejvýznamnějších prediktivních parametrů jednotlivých typů fyzické zátěže. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Ke statickému zpracování byl použit program GraphPad Prism 4, Verze 4.00.

4. Výsledky

4.1. Základní ventilační vyšetření souboru

Do studie bylo postupně zařazeno 22 pacientů s CHOPN lehkého až velmi těžkého stupně (II.-IV.stupně podle GOLD) se záměrem pokrýt pokud možno, co nejširší spektrum tíží bronchiální obstrukce (tab.č.1). Dva pacienti byli vyřazeni, jeden pro bolesti dolních končetin při ergometrii, které limitovaly toleranci fyzické zátěže, druhý pacient nebyl při ergometrii schopen udržet konstantní rychlost šlapání. Hodnoceno bylo proto 20 pacientů, jejichž základní demografická data jsou uvedena v tabulce č.1. Jak je patrné z tabulky, zařazení pacienti vykazovali středně těžkou až těžkou obstrukční ventilační poruchu (hodnoceno podle poměru FEV_1/IVC), doprovázenou lehkým až středně těžkým stupněm plicní hyperinflace (hodnoceno podle poměru RV/TLC , pouze jeden z pacientů měl těžký stupeň plicní hyperinflace, hodnocený podle parametru RV). Maximální statická síla inspiračních dýchacích svalů byla v průměru pro celou skupinu v mezích normy a pouze 6 pacientů vykazovalo snížení P_{Imax} , které dosahovalo klinické významnosti. Nejširší rozpětí měřených hodnot vykazovala difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý, jejíž hodnoty se pohybovaly od normálních po těžce snížené (tab.č.1), i když $DL_{CO} < 50\%$ normy mělo jen 6 pacientů.

Tolerance zátěže hodnocená podle 6-MWD byla v této skupině relativně dobrá s poměrně malou směrodatnou chybou (tab.č.1), pouze jeden z pacientů ušel v průběhu testu méně než 300 metrů. Hodnocení pacienti snesli velmi dobře oba testy tolerance zátěže, v průběhu testů nebyly zaznamenány žádné komplikující příhody.

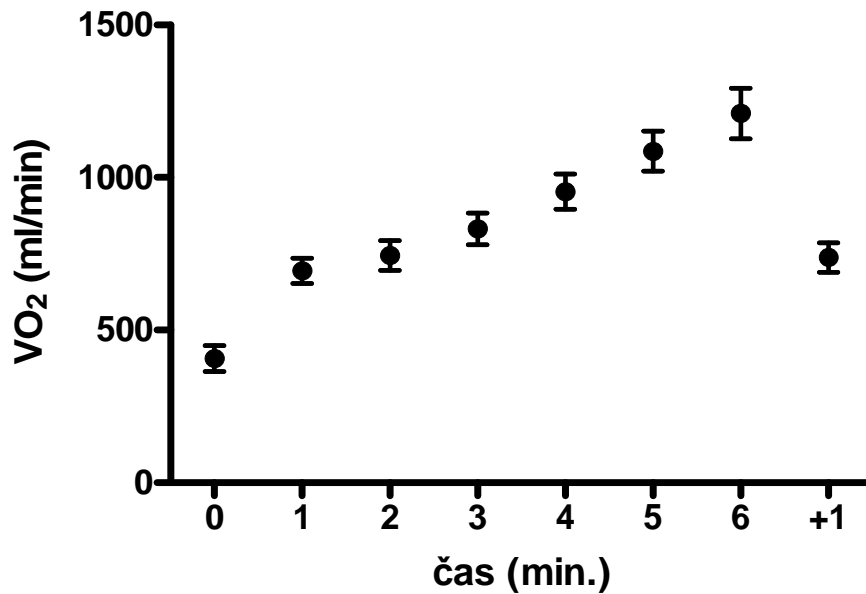
Hodnocení dynamiky ventilačních a respiračních parametrů v průběhu ergometre a srovnání jejich změn u obou zátěžových testů je do určité míry ovlivněno tím, že část pacientů ukončila ergometrii před uplynutím šesti minut (viz kapitola: 4.2. Odpověď na ergometrii). Aby bylo možno posuzovat toleranci fyzické 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 alespoň po dobu šesti minut.

4.2. 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.

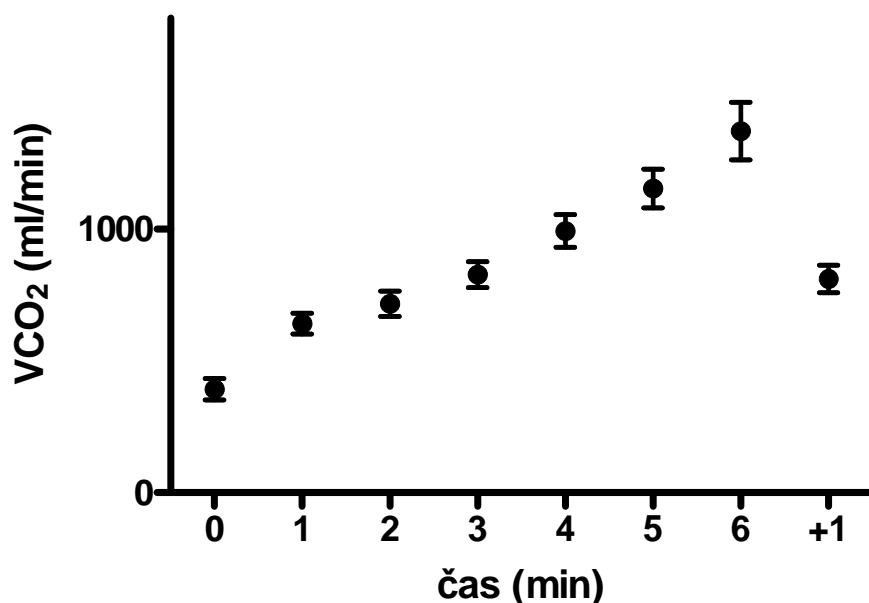
Subjektivní vnímání dušnosti před ukončením zátěže hodnocené podle VAS bylo v průměru 6,39 (\pm 0,41). Vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO_2) dosažená těsně před ukončením testu byla v průměru 1025 (\pm 70) ml/min, respektive 14,5 (\pm 0,5) ml/min/kg. Vrcholový výdej oxidu uhličitého (peak VCO_2) dosáhl v průměru 1100 (\pm 83) ml/min. Pacienti dosáhli průměrné 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 započítáním testu měřená neinvazivně pulzním oxymetrem byla v průměru 96,8 (\pm 0,4)% a v průběhu ergometrie poklesla na 94,6 (\pm 0,3)%, rozdíl mezi hodnotami nebyl statisticky významný.

Průběh ergometrie byl charakterizován obvyklým vzestupem VO_2 (obr.č.6). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně liší ($p < 0,0001$). Doplněný Bonferroniho test pro mnohočetné srovnání neprokázal rozdíl mezi hodnotami měřenými v první a druhé minutě a mezi hodnotami měřenými ve druhé a třetí minutě, měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně lišila ($p < 0,05$ pro hodnoty měření v jednotlivých minutách mezi sebou, $p < 0,001$ při srovnání s výchozími hodnotami). Minutu po skončení zátěže VO_2 významně klesla na téměř 50% vrcholové hodnoty.



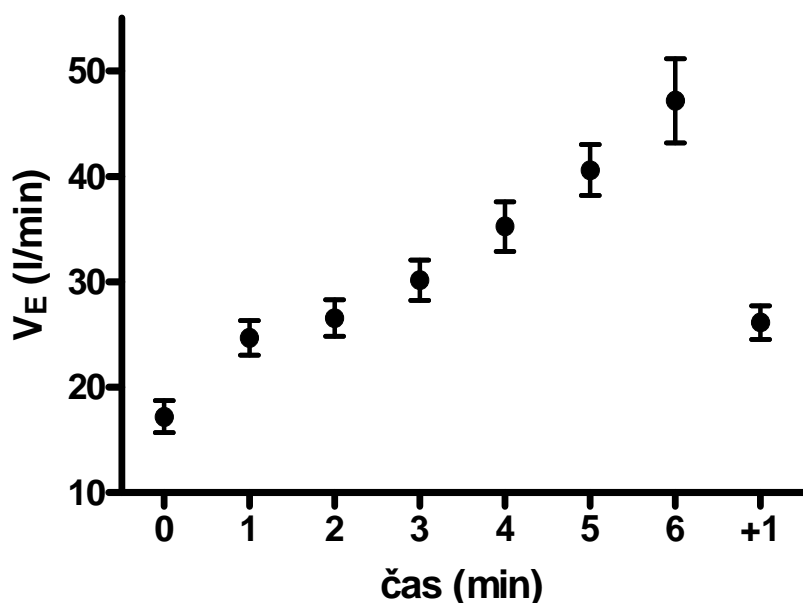
Obr.č.6. Vývoj spotřeby kyslíku v průběhu ergometrie.
 Legenda: VO₂ (ml/min) - aktuální spotřeba kyslíku, test ANOVA pro opakovaná měření, n = 11, p < 0,0001.

Podobný vývoj jako VO₂ ukazoval i výdej oxidu uhličitého (VCO₂) v průběhu ergometrie (obr.č.7). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně liší (p < 0,0001). Mnohočetným srovnáním nebyl prokázán statisticky významný rozdíl pouze mezi hodnotami měřenými v první a druhé minutě, měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně lišila (p < 0,05 pro hodnoty měření v jednotlivých minutách mezi sebou, p < 0,001 při srovnání s výchozími hodnotami). Minutu po skončení zátěže VCO₂ významně klesla.



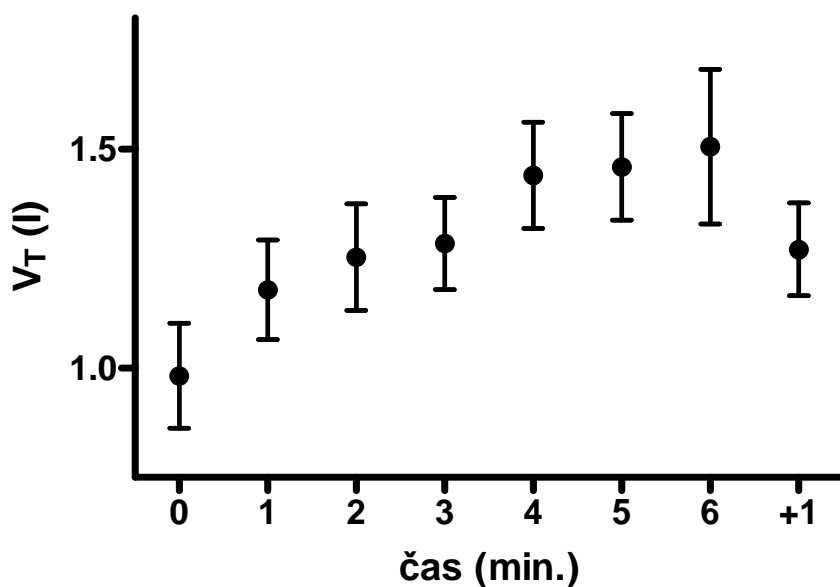
Obr.č.7. Vývoj výdeje oxidu uhličitého v průběhu ergometrie.
 Legenda: VCO₂ (ml/min) - aktuální výdej oxidu uhličitého, test ANOVA pro opakovaná měření, n = 11, p < 0,0001.

Minutová ventilace (V_E) v průběhu testu stoupala rovněž téměř lineárně (obr.č.8). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně liší (p < 0,0001). Doplněný Bonferroniho test pro mnohočetné srovnání neprokázal statisticky významný rozdíl pouze mezi hodnotami měřenými v první a druhé minutě, měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně lišila (p < 0,05 pro hodnoty měření v jednotlivých minutách mezi sebou, p < 0,001 při srovnání s výchozími hodnotami). Minutu po skončení zátěže V_E významně klesla.



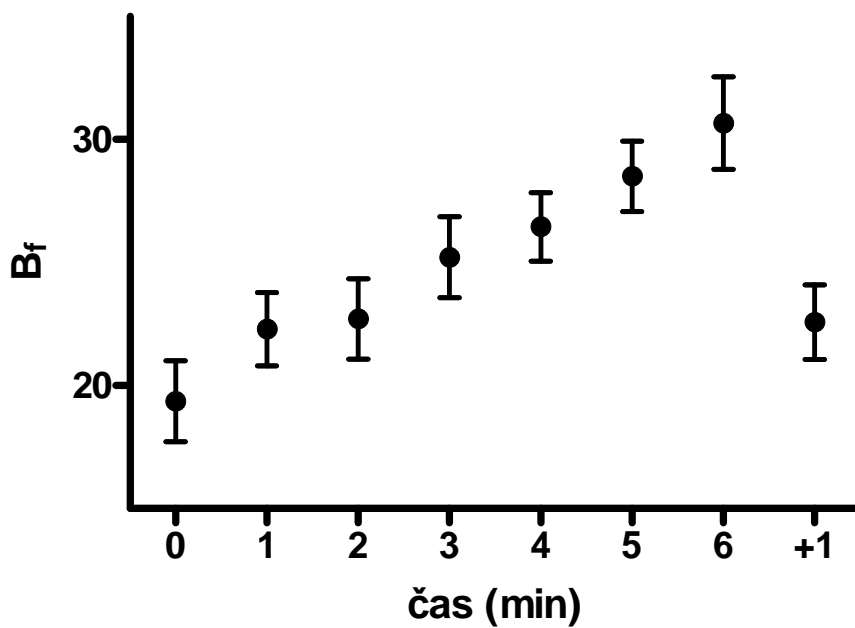
Obr.č.8. Vývoj minutové ventilace v průběhu ergometrie.
 Legenda: V_E (l/min) - aktuální minutová ventilace, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 11$, $p < 0,0001$.

Přes prakticky rovnoměrný vzestup V_E , stoupal dechový objem pomaleji a od čtvrté minuty zátěže již nevykazoval významné změny (obr.č.9). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p < 0,0001$). Mnohočetné srovnání prokázalo statisticky významný rozdíl pouze mezi hodnotami měřenými v klidu a v první minutě, a mezi hodnotami ve třetí a čtvrté minutě ($p < 0,01$), měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně nelišila. Minutu po skončení zátěže V_T významně klesla.



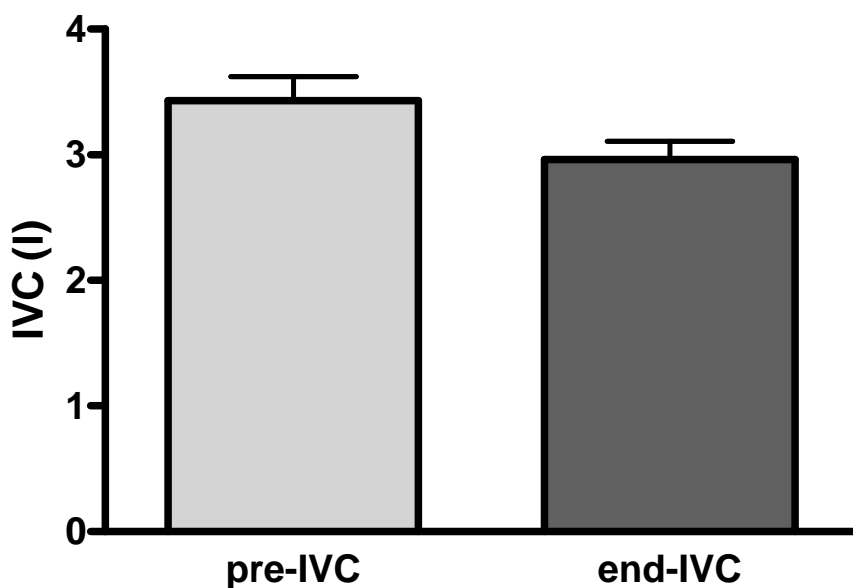
Obr.č.9. Vývoj dechového objemu v průběhu ergometrie.
 Legenda: V_T (l) - aktuální dechový objem, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 11$, $p < 0,0001$.

Vzestup minutové ventilace byl proto od čtvrté minuty zajištěn zejména vzestupem dechové frekvence (obr.č.10). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p = 0,0001$). Mnohočetným srovnáním nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi sousedícími hodnotami měřenými v průběhu zátěže. Při srovnání s klidovými hodnotami byl prokázán statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$). Minutu po skončení zátěže B_f významně klesla.



Obr.č.10. Vývoj dechové frekvence v průběhu ergometrie.
 Legenda: B_f - aktuální dechová frekvence, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 11$, $p = 0,0001$.

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 započítím 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 (obr.č.11), což znamenalo průměrný pokles IVC o $13,7 \pm 2,5\%$ oproti výchozí hodnotě. Tato změna byla statisticky významná ($p = 0,0005$, 95%CI $0,2403 - 0,7019$).



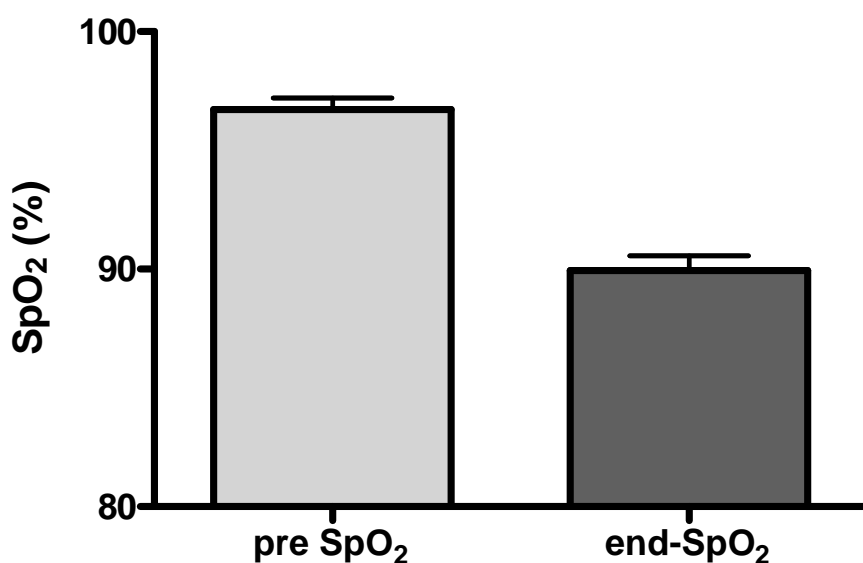
Obr.č.11. Maximální změna IVC v průběhu ergometrie.

Legenda: IVC - inspirační vitální kapacita, pre-IVC - inspirační vitální kapacita měřená před zahájením ergometrie, end-IVC - inspirační vitální kapacita měřená před ukončením ergometrie, $n = 20$, $p = 0,0005$.

4.3. Odpověď na 6-MWT

6-MWT byl dobře tolerován, dokončili jej všichni pacienti, možnou přestávku nevyužil nikdo z nich. Průměrná hodnota vzdálenosti dosažené 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 v průměru $6,31 (\pm 0,48)$. Vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO_2) dosažená v poslední minutě testu chůzí byla v průměru $1050 (\pm 72)$ ml/min, respektive $15,0 (\pm$

0,7) ml/min/kg. Výdej oxidu uhličitého měřený před ukončením testu (peak V_{CO_2}) dosáhl v průměru 973 (\pm 74) ml/min. Pacienti dosáhli průměrné 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 v průměru 96,7 (\pm 0,5)% a v průběhu ergometrie vykazovala průměrný pokles o 6,8 (\pm 0,3)% (obr.č.12), který byl statisticky významný ($p < 0,0001$, 95%CI 5,746 - 7,809).

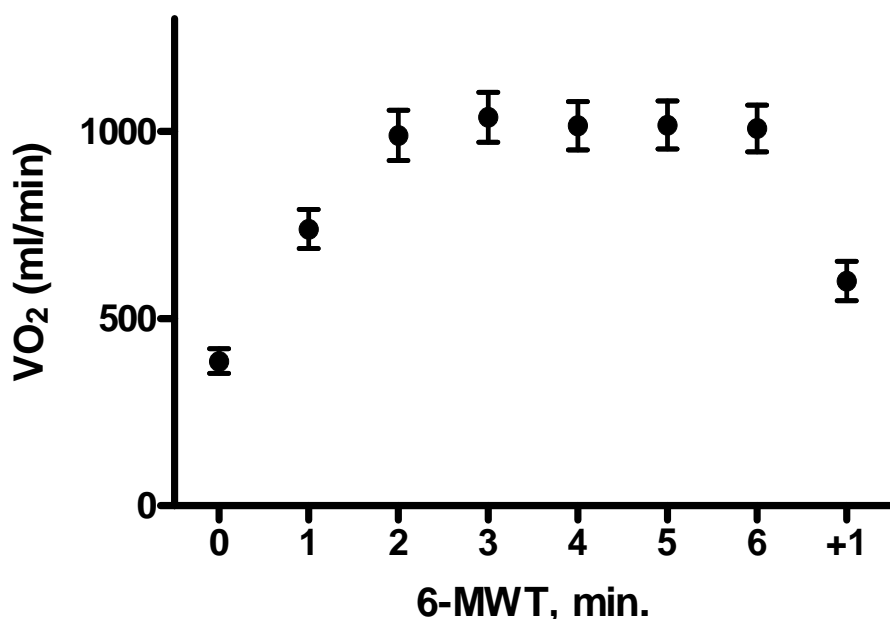


Obr.č.12. Maximální změna SpO₂ v průběhu 6-MWT.

Legenda: SpO₂ - inspirační vitální kapacita, pre-SpO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem měřená před zahájením 6-MWT, end-SpO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem před ukončením 6-MWT, n = 20, p < 0,0001.

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

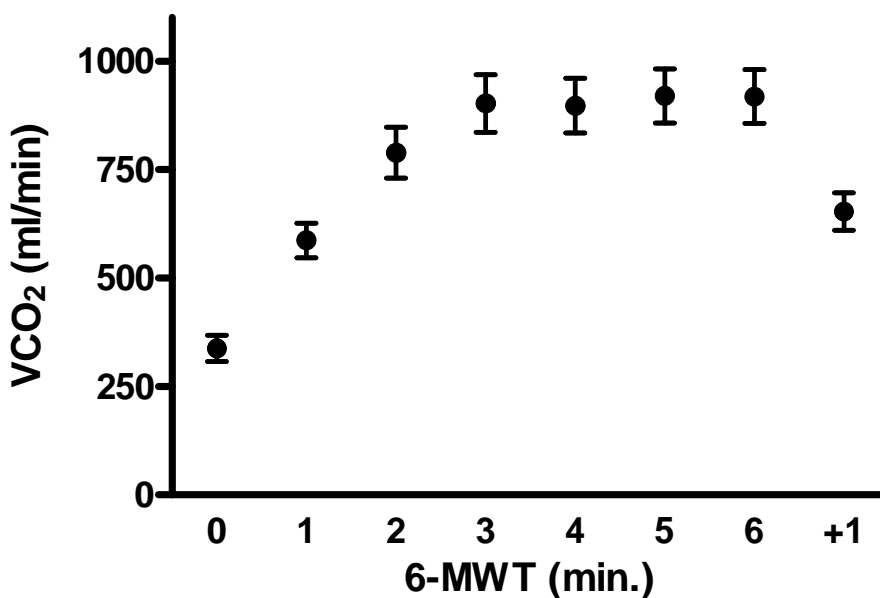
(obr.č.13). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p < 0,0001$). Doplněný Bonferroniho test pro mnohočetné srovnání prokázal rozdíl mezi hodnotami měřenými v klidu a v první minutě a mezi hodnotami měřenými v první a druhé minutě ($p < 0,001$), měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně nelišila ($p > 0,05$ pro hodnoty měření v jednotlivých minutách mezi sebou, $p < 0,001$ při srovnání s výchozími hodnotami). Minutu po skončení zátěže VO_2 významně klesla na téměř 50% vrcholové hodnoty.



Obr.č.13. Vývoj spotřeby kyslíku v průběhu testu chůzí.

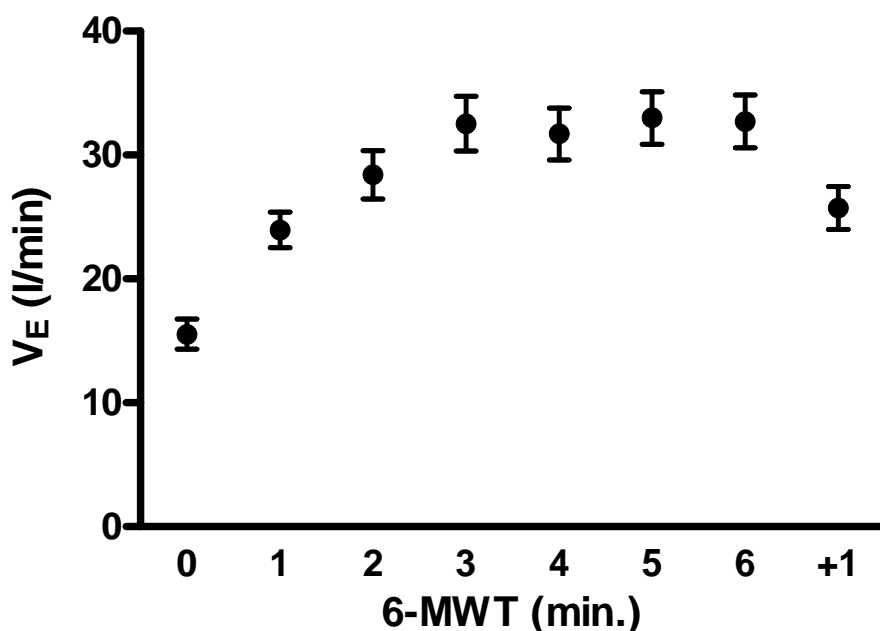
Legenda: VO_2 (ml/min) - aktuální spotřeba kyslíku, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 20$, $p < 0,0001$.

Podobný trend jako VO_2 ukazoval i vývoj výdeje oxidu uhličitého (VCO_2) v průběhu 6-MWT (obr.č.14). VCO_2 stoupal poměrně strmě do třetí minuty testu chůzí a nadále se již do konce testu neměnil. Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p < 0,0001$). Mnohočetným srovnáním byl prokázán statisticky významný rozdíl pouze mezi hodnotami měřenými v klidu a v první minutě testu, mezi hodnotami v první a druhé minutě ($p < 0,001$ pro obě srovnání) a mezi hodnotami ve druhé a třetí minutě ($p < 0,05$), měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně nelišila. Minutu po skončení zátěže VCO_2 významně klesla.



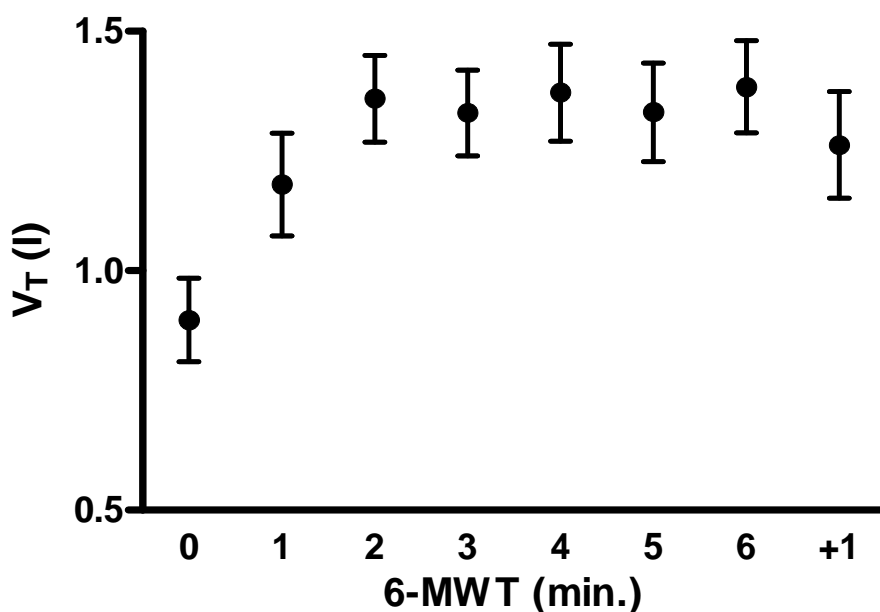
Obr.č.14. Vývoj výdeje oxidu uhličitého v průběhu testu chůzí. Legenda: VCO_2 (ml/min) - aktuální výdej oxidu uhličitého, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 20$, $p < 0,0001$.

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 (obr.č.15). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p < 0,0001$). Mnohočetné srovnání prokázalo statisticky významný rozdíl pouze mezi hodnotami měřenými v klidu a v první minutě testu ($p < 0,001$), mezi hodnotami v první a druhé minutě ($p < 0,01$) a mezi hodnotami ve druhé a třetí minutě ($p < 0,05$), měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně nelišila. Minutu po skončení zátěže V_E významně klesla.



Obr.č.15. Vývoj minutové ventilace v průběhu testu chůzí.
 Legenda: V_E (l/min) - aktuální minutová ventilace, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 20$, $p < 0,0001$.

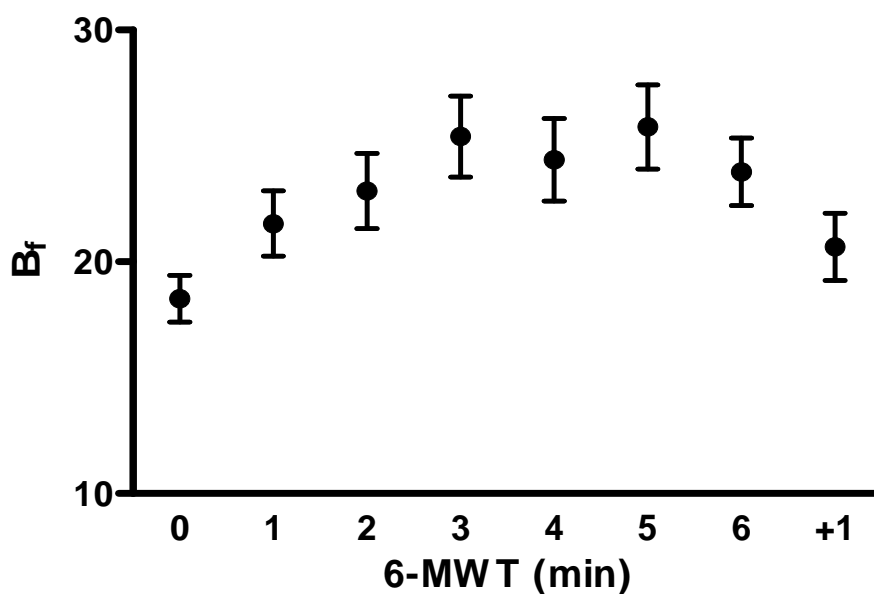
Dechový objem stoupal v průběhu 6-MWT rovněž dosti strmě a dosáhl maxima ve druhé minutě testu, dále se již nezvyšoval (obr.č.16). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p < 0,0001$). Mnohočetné srovnání prokázalo rozdíl mezi hodnotami měřenými v klidu a v první minutě ($p < 0,001$), měření v ostatních minutách testu se mezi sebou významně lišila ($p > 0,05$ pro hodnoty měření v jednotlivých minutách mezi sebou, $p < 0,001$ při srovnání s výchozími hodnotami). Minutu po skončení zátěže V_T významně neklesl.



Obr.č.16. Vývoj dechového objemu v průběhu testu chůzí.

Legenda: V_T (l) - aktuální dechový objem, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 20$, $p < 0,0001$.

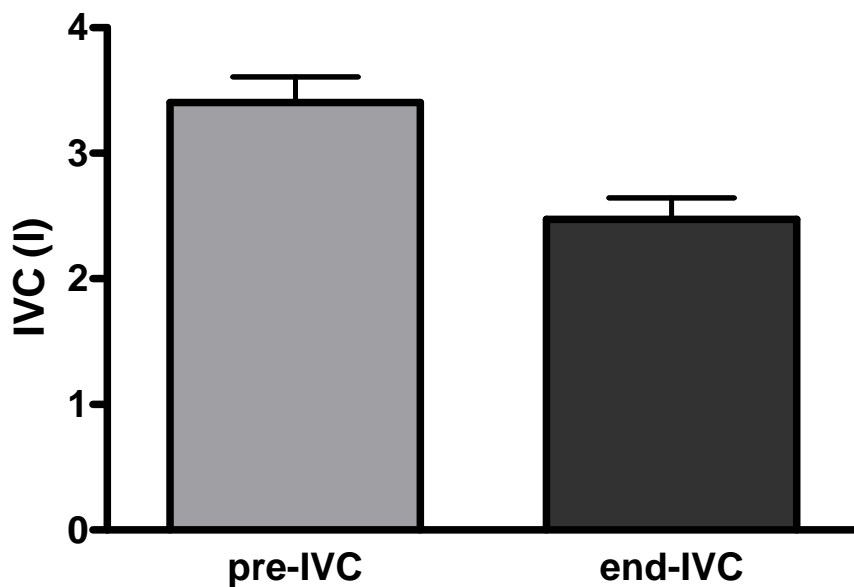
Vzestup minutové ventilace do třetí minuty testu chůzí byl proto zajištěn dalším mírným vzestupem dechové frekvence, která se však od třetí minuty 6-MWT, stejně jako V_E , dále nezvyšovala (obr.č.17). Test ANOVA pro opakovaná měření prokázal, že průměry naměřených hodnot se mezi sebou statisticky významně lišily ($p = 0,0001$). Test pro mnohočetné srovnání neprokázal statisticky významný rozdíl mezi sousedícími hodnotami měřenými v průběhu zátěže. Minutu po skončení zátěže B_f významně klesla.



Obr.č.17. Vývoj dechové frekvence v průběhu testu chůzí.
 Legenda: B_f - aktuální dechová frekvence, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, test ANOVA pro opakovaná měření, $n = 20$, $p < 0,0001$.

Pro posouzení změny plicní hyperinflace v průběhu 6-MWT byl během testu opakovaně proveden manévr měření IVC, sloužící

jako nepřímý ukazatel reziduálního objemu (RV). Poslední měření bylo provedeno v šesté minutě chůze a jeho hodnota byla považována za maximální změnu plicní hyperinflace. Před započítím 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 (obr.č.18), což znamenalo průměrný 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).



Obr.č.18. Maximální změna IVC v průběhu 6-MWT.

Legenda: IVC - inspirační vitální kapacita, pre-IVC - inspirační vitální kapacita měřená před zahájením 6-MWT, end-IVC - inspirační vitální kapacita měřená v 6.minutě testu chůze, $n = 20$, $p < 0,0001$.

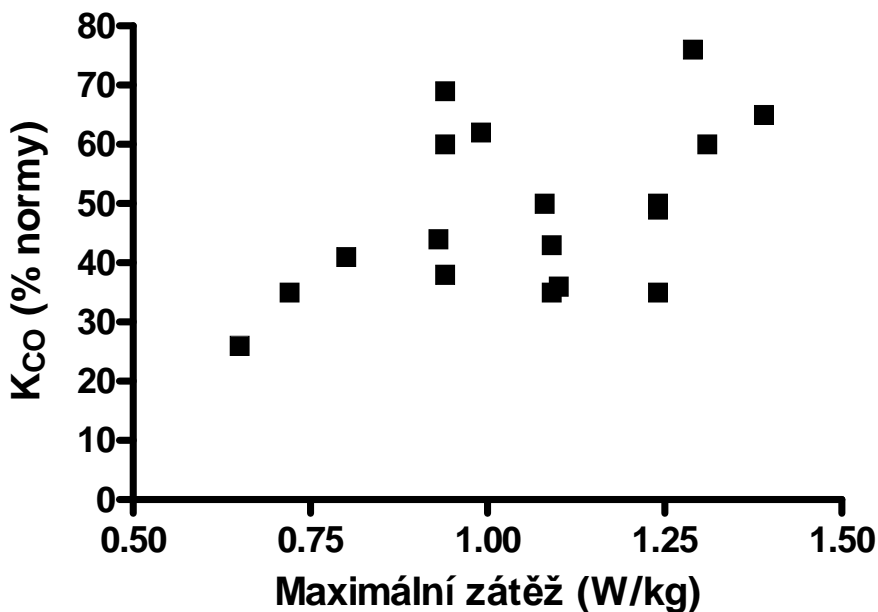
4.4. Tolerance ergometrie a její vztah k plicním funkcím

4.4.1. Vztah ergometrie ke klidovým plicním funkcím

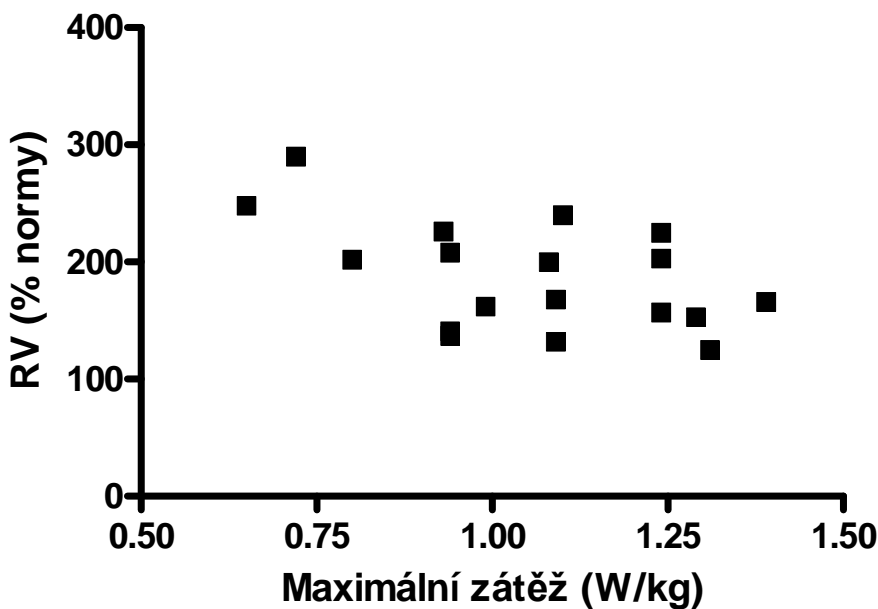
Hlavním sledovaným parametrem při ergometrickém vyšetření byla maximální dosažená zátěž vyjádřená ve wattech na kilogram tělesné hmotnosti (W/kg), přičemž průměrná hodnota dosažené zátěže byla $1,054 \pm 0,04921$ W/kg. Bicykloergometrie ve stanoveném protokolu trvala ve srovnání s 6-MWT v průměru kratší dobu. Všichni pacienti udávali dušnost jako hlavní důvod k ukončení zátěžového testu. Jen 11 pacientů dosáhlo šesti minut zátěže, přičemž nejkratší doba zátěže byla tři minuty, dva pacienti ukončili zátěž ve čtvrté minutě a pět pacientů v páté minutě testu.

Maximální dosažená zátěž 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, $r = -0,5128$, $p = 0,0295$) (obr.č.20).



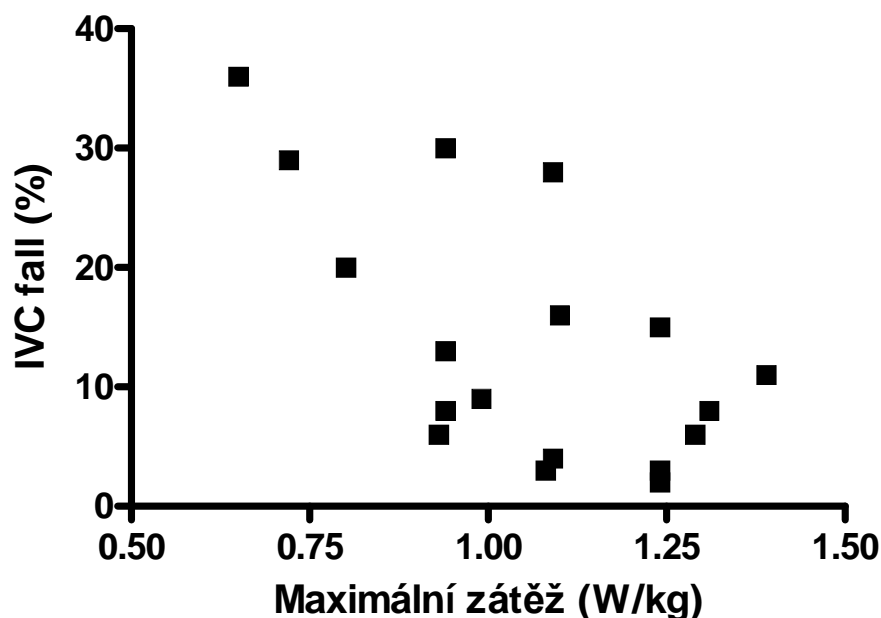
Obr.č.19. Vztah mezi maximální dosaženou zátěží při ergometrii a Kco. Legenda: W/kg - watt/kilogram tělesné hmotnosti, Kco (% normy) - transferkoeficient, n = 20, p = 0,0386.



Obr.č.20. Vztah mezi maximální zátěží při ergometrii a RV. Legenda: W/kg - watt/kilogram tělesné hmotnosti, RV (% normy) - reziduální objem, n = 20, p = 0,0295.

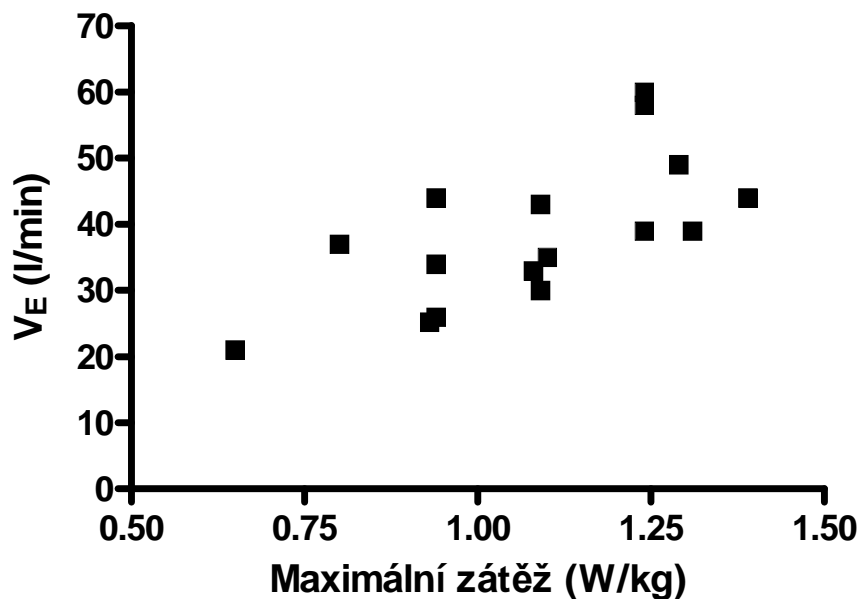
4.4.2. Vztah ergometrie k plicním funkcím měřeným v průběhu zátěže

Významná korelace byla prokázána mezi maximální dosaženou zátěží a maximálním poklesem IVC v průběhu ergometrie (obr.č.21), jako nepřímým ukazatelem vzestupu plicní hyperinflace (% , $r = -0,6283$, $p = 0,0052$).



Obr.č.21. Vztah mezi maximální dosaženou zátěží při ergometrii a maximálním poklesem IVC v průběhu testu. Legenda: W/kg - watt/kilogram tělesné hmotnosti, IVC fall (%) - maximální pokles inspirační vitální kapacity, $n = 20$, $p = 0,0052$.

Dalším parametrem, velmi těsně korelujícím s maximální zátěží při bicykloergometrii, byla maximální minutová ventilace ($r = 0,6624$, $p = 0,0052$) (obr.č.22).



Obr.č.22. Vztah mezi maximální zátěží při ergometrii a V_E .
 Legenda: W/kg - watt/kilogram tělesné hmotnosti, V_E (l/min.) -
 minutová ventilace, n = 20, p = 0,0052.

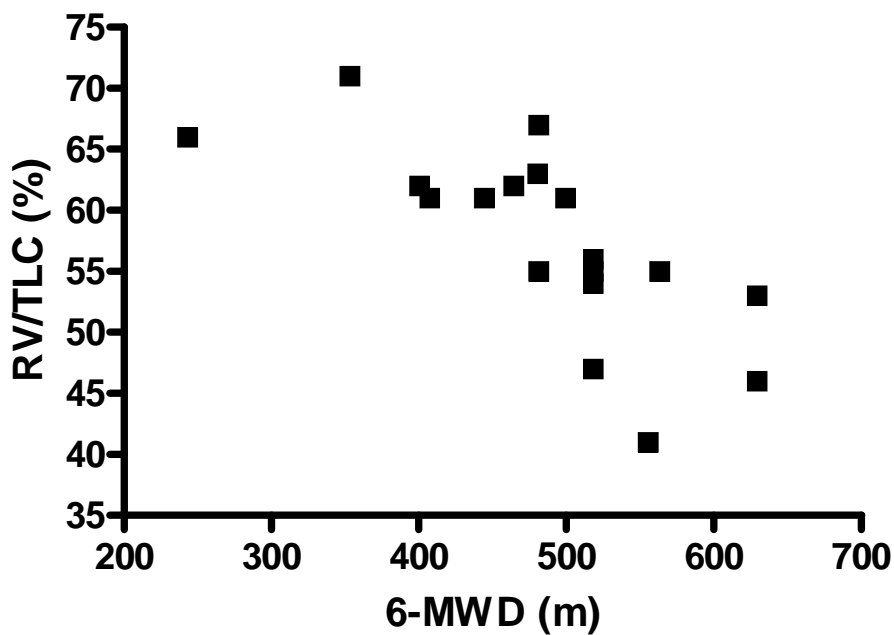
4.5. Tolerance 6-MWT a její vztah k plicním funkcím

4.5.1. 6-MWT a jeho vztah ke klidovým plicním funkcím

Hlavním sledovaným parametrem byl pacientův výkon vyjádřený ve vzdálenosti, kterou ušel v průběhu šestiminutového testu chůze. Tolerance 6-MWT byla v průměru pro skupinu dobrá a vzdálenost, kterou pacienti ušli, dosáhla 483,3 (\pm 22,0) metrů. Někteří pacienti dosáhli v průběhu testu vzdálenost odpovídající normě dané demografickými parametry. Pouze jeden pacient ze souboru ušel méně než 300 metrů. Žádný pacient

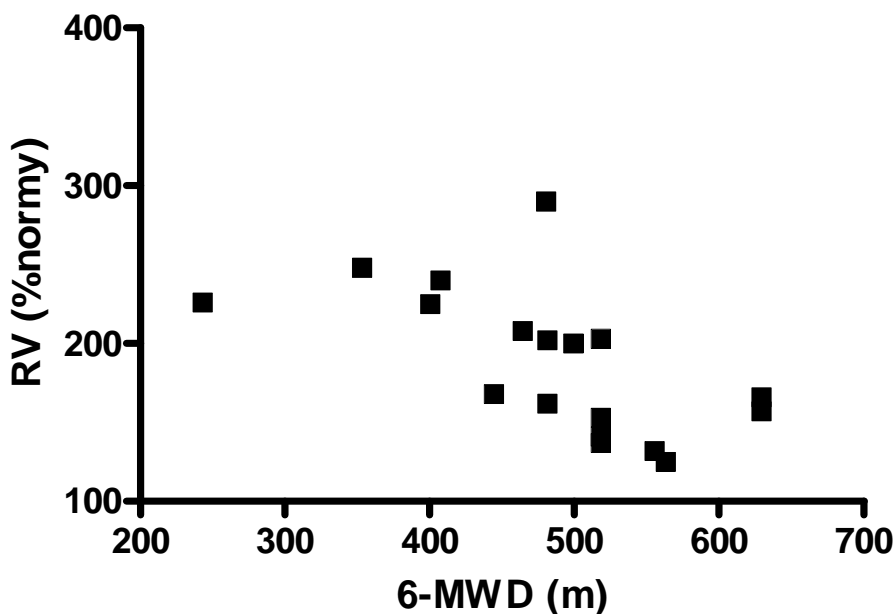
nepotřeboval v průběhu testu přestávku a průměrný stupeň dušnosti hodnocený podle VAS byl 6,3 (\pm 0,5).

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 ventilační funkční kapacity. Se vzdáleností dosaženou 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 dosaženou v průběhu 6-MWT nekorelovaly.



Obr.č.23. Vztah mezi 6-MWD a plicní hyperinflací.

Legenda: 6-MWD - vzdálenost ušlá v průběhu šestiminutového testu chůzí, RV/TLC (%) - poměr mezi reziduálním objemem a celkovou plicní kapacitou, n = 20, p = 0,0006.



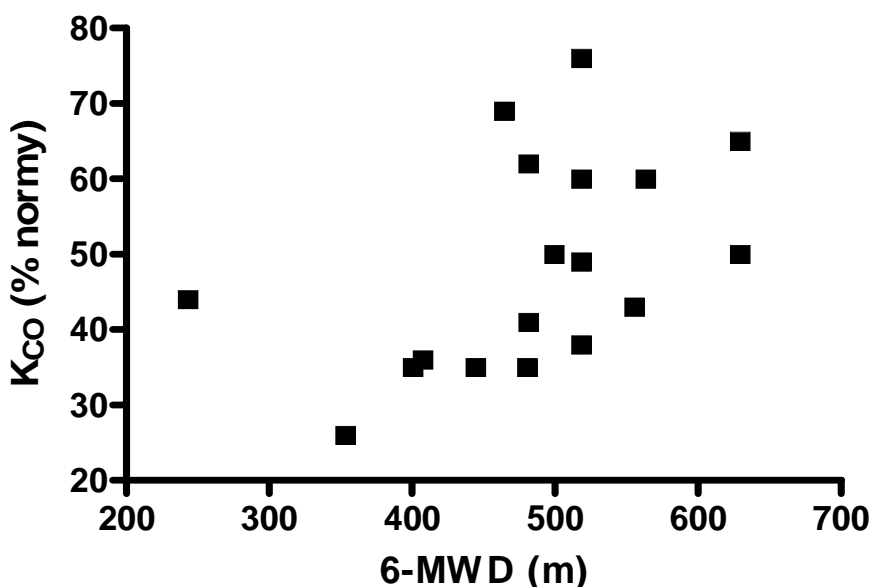
Obr.č.24. Vztah mezi 6-MWD a reziduálním objemem.

Legenda: 6-MWD - vzdálenost ušlá v průběhu šestiminutového testu chůzí, RV (% normy) - reziduální objem, n = 20, p = 0,0074.

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 krve 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 dosaženou 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, $r = 0,4695$, $p = 0,0493$) (obr.č.25).

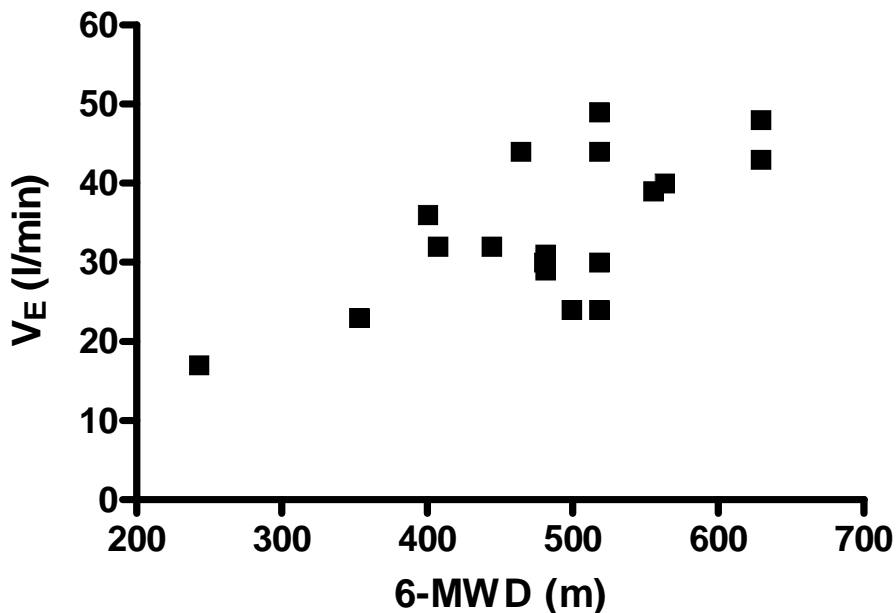


Obr.č.25. Vztah mezi 6-MWD a transferkoeficientem.

Legenda: 6-MWD - vzdálenost ušlá v průběhu šestiminutového testu chůzí, K_{CO} (% normy) - transferkoeficient, $n = 20$, $p = 0,0493$.

4.5.2. 6-MWT a jeho vztah k plicním parametrům měřeným v průběhu zátěže

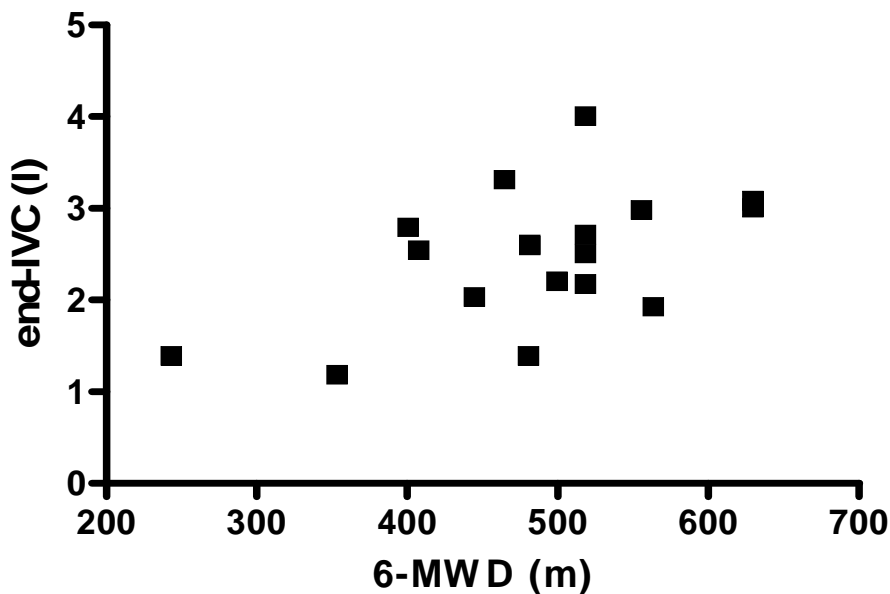
Vzdálenost dosažená při 6-MWT byla významnou měrou závislá zejména na minutové ventilaci těsně před koncem testu ($r = 0,6702$, $p = 0,0023$) (obr.č.26). Maximální dechový objem dosažený v průběhu testu měl k 6-MWD méně těsný vztah ($r = 0,5613$, $P = 0,0154$).



Obr.č.26. Vztah mezi 6-MWD a minutovou ventilací.

Legenda: 6-MWD - vzdálenost ušlá v průběhu šestiminutového testu chůzí, V_E (l/min) - minutová ventilace měřená před koncem testu, $n = 20$, $p = 0,0023$.

Druhým faktorem, který rovněž koreloval s 6-MWD, byla hodnota IVC měřená před ukončením testu ($r = 0,5301$, $p = 0,0236$) (obr.č.27).



Obr.č.27. Vztah mezi 6-MWD a poslední měřenou hodnotou IVC v průběhu testu. Legenda: 6-MWD - vzdálenost ušlá v průběhu šestiminutového testu chůzí, end-IVC (l) - poslední naměřená hodnota IVC před ukončením zátěže, $n = 20$, $p = 0,0236$.

4.6. 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 (tab.č.2). Nicméně pro srovnání fyziologické odpovědi v průběhu obou typů fyzické zátěže musela být hodnocena pouze skupina 11 pacientů, kteří absolvovali ergometrii alespoň po dobu šesti minut.

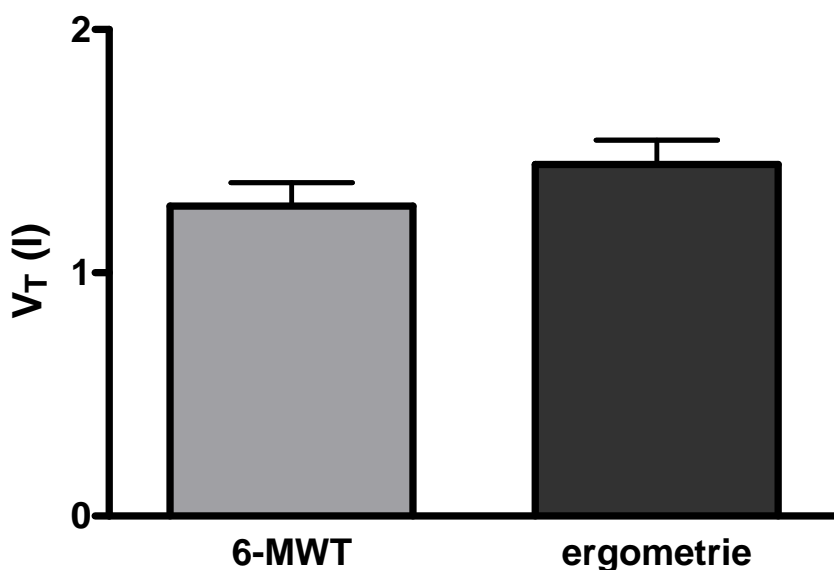
	Ergometrie	6-MWT	Rozdíl
Délka zátěže (minuty)	4,84	6,0	P=0,0009
TFmax (tep/minutu)	129±2,135	125±1,976	P=0,3252
VO ₂ max (ml/min)	1006±66,54	1058±64,4	P=0,1765
VO ₂ max/kg (ml/kg/min)	14,2±0,5699	15,1±0,6178	P=0,1387
RER	1,1±0,02409	0,92±0,01681	P<0,0001
O ₂ puls/kg (ml/tep/kg)	0,1171±0,005	0,1206±0,005	P=0,1197
VEmax (l/min)	38,58±2,747	34,75±2,416	P=0,0097
V _T (ml)	1,446±0,1007	1,275±0,09563	P=0,0003
V _D /V _T	28,57±1,459	29,22±1,483	P=0,561
O ₂ ekvivalent	36,93±0,7512	32,36±1,272	P=0,0006
CO ₂ ekvivalent	34,49±0,6572	35,87±1,046	P=0,0908
ΔSpO ₂ (%)	2,2±0,3084	6,8±0,4888	P<0,0001

Tabulka č.2. Základní měřené parametry v okamžiku ukončení zátěže. 6-MWT: šestiminutový test chůzí, TFmax: maximální tepová frekvence, VO₂max: maximální spotřeba kyslíku, RER: poměr VCO₂/VO₂, O₂puls: spotřeba kyslíku vztažená na tepovou frekvenci, VEmax: maximální minutová ventilace, V_T: dechový objem, V_D/V_T: poměr mrtvého prostoru k dechovému objemu, O₂ ekvivalent: minutová ventilace vztažená ke spotřebě kyslíku, CO₂ ekvivalent: minutová ventilace vztažená k výdeji oxidu uhličitého, ΔSpO₂: změna saturace krve kyslíkem.

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

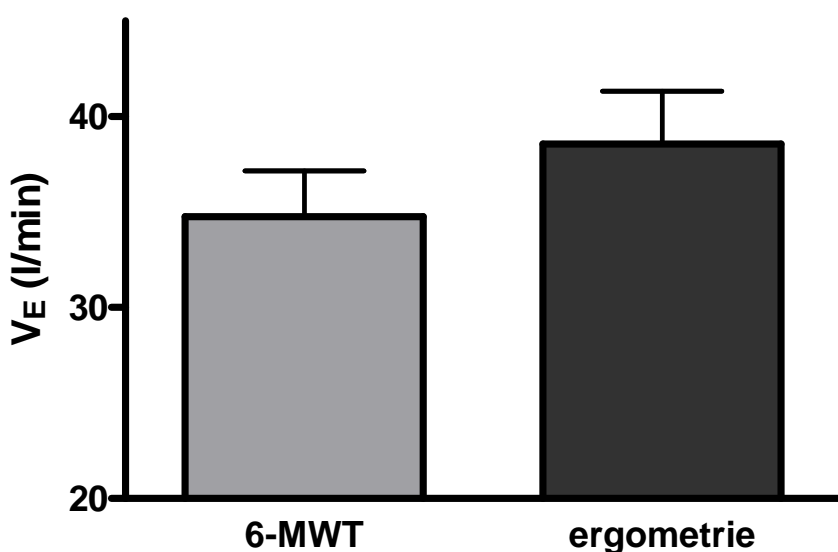
když trend vzestupu se v průběhu obou testů lišil. Při ergometrii bylo maxima VO_2 dosaženo v poslední minutě testu, zatímco v průběhu 6-MWT se hodnota VO_2 pohybovala okolo maximálních dosažených hodnot od druhé minuty testu. I když trend vzestupu VCO_2 se v rámci jednotlivých zátěžových testů nelišil 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, $p = 0,0003$) (obr.č.28).



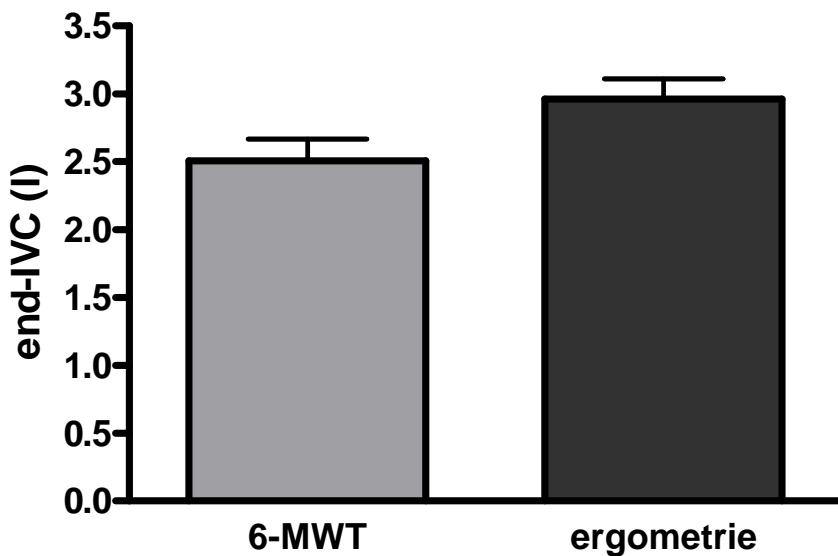
Obr.č.28. Srovnání maximálního dechového objemu při 6-MWT a ergometrii. Legenda: V_T - dechový objem, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, $n = 20$, $p = 0,0003$.

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, $p = 0,0097$) (obr.č.29).



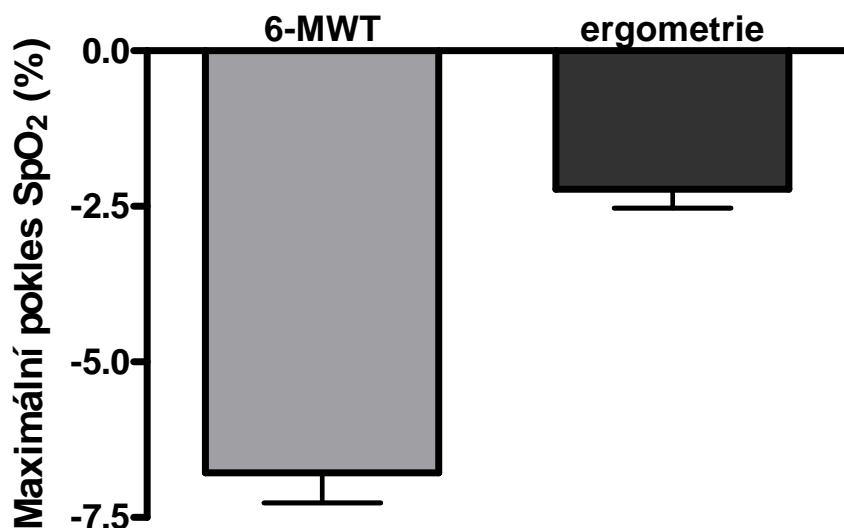
Obr.č.29. Srovnání maximální minutové ventilace při 6-MWT a ergometrii. Legenda: V_E - minutová ventilace, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, $n = 20$, $p = 0,0097$.

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, $p < 0,0001$) (obr.č.30).



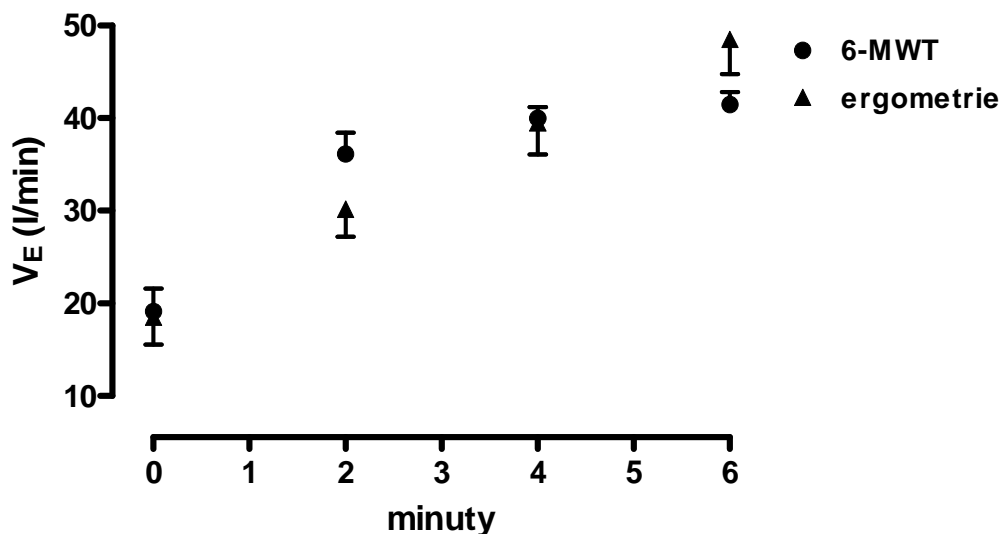
Obr.č.30. Srovnání maximální IVC před ukončením 6-MWT a ergometrie. Legenda: IVC - inspirační vitální kapacita, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, n = 20, p < 0,0001.

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 významným poklesem saturace krve kyslíkem (-4,556, 95% CI -5,378 až -3,734, p < 0,0001) (obr.č.31). Pro 6-MWT byla navíc prokázána těsná korelace mezi poklesem IVC a SpO₂ (r = 0,5405, p = 0,0206).



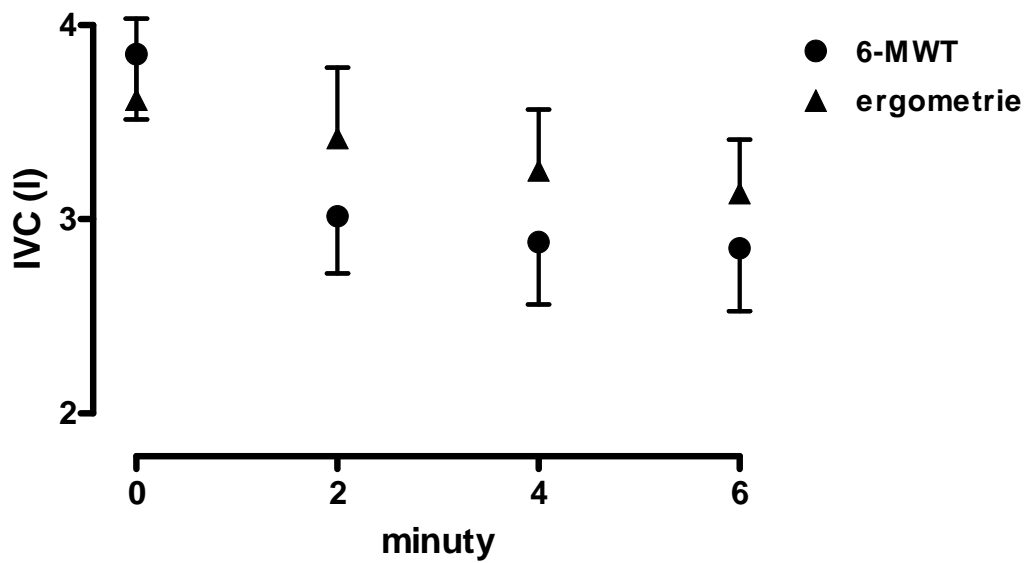
Obr.č.31. Srovnání maximálního poklesu SpO₂ před ukončením 6-MWT a ergometrie. Legenda: SpO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem, 6-MWT - šestiminutový test chůze, n = 20, p < 0,0001.

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 (obr.č.32). 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).



Obr.č.32. Srovnání minutové ventilace v průběhu 6-MWT a ergometrie. Legenda: V_E - minutová ventilace, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, $n = 11$, $p = 0,0004$.

V průběhu testu byl opakovaně prováděn manévr IVC pro odhad změny reziduálního objemu v průběhu zátěže. Rozdíl hodnot IVC se před začátkem obou testů významně nelišil, což byl jeden z předpokladů pro zahájení testu ($0,06222$, $95\%CI: -0,2137$ až $0,3382$, $p = 0,6403$). 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.33). Průměry hodnot IVC během zátěže se mezi sebou významně lišily, $p = 0,0006$.



Obr.č.33. Srovnání IVC v průběhu 6-MWT a ergometrie.
 Legenda: IVC - inspirační vitální kapacita, 6-MWT - šestiminutový test chůzí, n = 11, p = 0,0006.

5. Diskuse

Výsledky provedené studie potvrzují předpoklady vycházející z úvodu této práce: tolerance fyzické zátěže u pacientů s CHOPN je omezena a odpověď na 6 minutový test chůzí (6-MWT) a bicykloergometrii je rozdílná. Ventilační i metabolické parametry se mění rychleji v průběhu 6-MWT, kdy záhy dosahují maximálních hodnot a pak se po zbytek testu významně nemění. Tato studie je první, která hodnotila dynamické změny mechaniky dýchání v průběhu chůze a mohla tedy ukázat, že 6-MWT je doprovázen větší dynamickou hyperinflací a tudíž výraznějším omezením dechového objemu a minutové ventilace. Přinejmenším stejný význam má rozdílná dynamika změn mechaniky dýchání, a tudíž i omezení minutové ventilace v průběhu ergometrie a 6-MWT. 6-MWT a bicykloergometrie mají vztah k rozdílným ventilačním parametrům. Korelují-li některé ventilační parametry s oběma typy fyzické zátěže, těsnost vztahu je v tom případě rozdílná.

Omezení tolerance fyzické zátěže, spolu s dušností, kterou pacienti s CHOPN v průběhu zátěže samotné pocítují, začíná být chápána jako hlavní příznak této pozvolna progredující nemoci (van Stel et al. 2001). Vzhledem k tomu, že u průměrného člověka funkční kapacita plic převyšuje denní potřebu ventilace, dostaví se zmíněné příznaky nemoci obvykle v době, kdy jsou již ventilační parametry značně omezeny.

Tyto nálezy mohou mít význam pro diagnostiku i monitorování léčby CHOPN, které se dosud opírají o měření a hodnocení dynamických ventilačních parametrů, zvláště pak o usilovně vydechnutý objem vzduchu v první vteřině výdechu (FEV_1) (Celli et al. 2004a). Tento parametr má nespornou výhodu široké dostupnosti a je tudíž bezpochyby velmi užitečným při screeningovém vyhledávání nemocných. Značné pochybnosti však existují o užitečnosti a validitě FEV_1 jako parametru k monitorování léčby CHOPN, zvláště proto, že jeho vztah ke stupni dušnosti a toleranci fyzické zátěže je velmi slabý, pokud vůbec nějaký (Bestall et al. 1999). Navíc akutní změna FEV_1 po farmakologické intervenci neodráží dlouhodobý efekt podaného léku (Casaburi et al. 2002; O'Donnell et al. 2004).

5.1. Výběr pacientů

Všichni pacienti zařazení do této studie byli postupně vybráni z těch, kteří vstoupili do programu ambulantní plicní rehabilitace na Pneumologické klinice 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou. Pacienti tudíž podstoupili 6-MWT několikrát v minulosti v rámci pravidelného sledování a hodnocení efektu podávané léčby, včetně plicní rehabilitace. Vzhledem k tomu, že jsme uspokojivou reprodukovatelnost 6-MWT prokázali od třetího provedení testu, nemuseli pacienti během popisované studie podstupovat tento

test opakovaně. Výběr pacientů byl náhodný a umožnil tak získat nemocné s širokým rozpětím tíže obstrukční ventilační poruchy. Účast našich pacientů v programu ambulantní plicní rehabilitace, poskytované v rámci komplexní péče o pacienty s CHOPN, však byla pravděpodobně důvodem relativně dobré funkce dýchacích svalů a dosažení téměř normálních hodnot 6-MWD. Schopnost našich pacientů zvládnout větší dechovou práci, než dokáží pacienti nezařazení do rehabilitačních programů, mohla ovlivnit námi sledovaný vztah mezi funkcí inspiračních svalů a tolerancí fyzické zátěže. Rehabilitace se již ovšem stala běžnou součástí moderní léčby CHOPN a je tedy nutné s ní počítat i při hodnocení vývoje této nemoci. Přesto, že se jednalo o skupinu pacientů zvyklých nadstandardnímu monitorování jejich klinického stavu a efektu poskytované léčby, nepodařilo se od většiny z nich získat souhlas k invazivnějším metodám vyšetření (např. měření jícnových tlaků balónkovou sondou), což znemožňovalo použití některých vyšetřovacích postupů (viz níže).

5.2. Použitá metodika

Ve studii byly použity standardní metodiky vyšetření plicních funkcí i tolerance fyzické zátěže. Jedinou odchylkou bylo použití IVC namísto IC k hodnocení změn mechaniky dýchání v průběhu zátěžových testů. Hlavním důvodem byl poměrně vysoký

rozptyl hodnot IC měřených za klidových podmínek. Vzhledem k tomu, že většina pacientů nedala souhlas k měření jícnových tlaků balónkovou sondou, nebylo možno zjistit ovlivnění objemu vzduchu v plicích na konci výdechu expiračním úsilím pacientů a tedy změřit IC spolehlivě. Navíc omezená softwarová nabídka systému Oxycon Mobile činila odečet a hodnocení IC relativně složitými. V našem uspořádání se měření IVC ukázalo jako spolehlivější, v průběhu zátěžových testů nebyla ovšem hodnocena změna EELV, ale RV. Přesto, že měření IVC za použití standardní metodiky vyžadovalo náročnější dechové manévry, nebyly jimi ovlivněny výsledky ergometre ani 6-MWT, které s předešlými testy vykazovaly uspokojivou reprodukovatelnost ($r = 0,89$).

5.3. Respirační odpověď na fyzickou zátěž

Bicyklová ergometrie je považována za standardní způsob vyšetření tolerance fyzické zátěže, zejména proto, že je v průběhu zátěže možno sledovat a měřit řadu ventilačních, respiračních a metabolických parametrů (ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing 2003). Bicykloergometrie je doporučována pro vyšetřování patofyziologické odpovědi na zátěž u pacientů s CHOPN, přinejmenším zčásti pro možnost kontinuálního měření vztahu VO_2 a práce v průběhu celého testu. V případě 6-MWT však není možno pracovní nálož přesně měřit,

příčemž energetické nároky na tento test jsou převážně určeny tělesnou hmotností a rychlostí chůze během testu (Palange et al. 2000). Vzhledem k tomu, že rychlost chůze je u většiny pacientů prakticky konstantní (Swerts, Mostert, and Wouters 1990; Butland et al. 1982), je možno vyvodit, že pracovní zátěž je v průběhu celého 6-MWT rovněž stejná (Troosters et al. 2002). Je pravděpodobné, že pacienti sami volí takovou rychlost, aby pracovní zátěž s ní spojenou byli schopni vydržet požadovanou dobu testu (Turner et al. 2004).

Studie prokázala, že VO_2 dosahuje plateau ve třetí minutě testu chůzí, svědčící pro to, že konstantní VO_2 je specifickým rysem tohoto testu u většiny pacientů se středně těžkou až velmi těžkou formou CHOPN, kteří jsou schopni dokončit bez přerušování 6-MWT. Srovnání mezi 6-MWT a ergometrií ukázalo dosažení prakticky identické vrcholové spotřeby kyslíku. Z toho lze usuzovat, že 6-MWT vytváří vysoké, i když ne maximální, metabolické nároky. VO_2 je, na rozdíl od ergometrie, v průběhu testu chůzí ovlivněno větším množstvím svalové hmoty, která je do práce zapojena. Proto je VO_2 , vztažená na množství pracující svalové hmoty, v průběhu chůze přibližně konstantní rychlostí menší (Miles, Critz, and Knowlton 1980; Troosters et al. 2002). Jsou-li však porovnávány 2 testy chůzí, 6-MWT a chůze s postupně se zvyšující rychlostí (ISWT, incremental shuttle walking test), je ve srovnání s 6-MWT VO_2 v průběhu ISWT významně vyšší (Onorati et al. 2003). Tento fakt může vysvětlovat, proč jsou pacienti v průběhu 6-MWT schopni udržet

VO_2 , která odpovídá vrcholové spotřebě O_2 dosažené při ergometrii.

V současné práci bylo ve shodě s publikovanými údaji zjištěno, že test chůze je ve srovnání s ergometrií doprovázen menším výdejem oxidu uhličitého a nižší minutovou ventilací. V publikované literatuře bylo doposud omezení VCO_2 vysvětlováno nižšími hladinami laktátu v arteriální krvi při menší svalové práci v průběhu testů chůze (Baarends et al. 1998; Palange et al. 2000). Tento argument je podpořen nižším poměrem výdeje oxidu uhličitého ke spotřebě kyslíku (RER). Při testu chůze nedosahuje RER hodnoty 1,0, z čehož lze nepřímo usuzovat na absenci laktátové acidózy a tudíž i nutnosti její ventilační kompenzace. Na druhou stranu, snížení výdeje oxidu uhličitého je úměrné úrovni minutové ventilace, což je patrné z hodnot ventilačního ekvivalentu pro CO_2 , který se mezi oběma typy zátěžových testů neliší. Přesto, že nároky na ventilaci jsou v průběhu testu chůze vyšší, zřejmě vlivem větší dysbalance ventilace/perfuze a následnému zhoršení okysličení krve, pro což svědčí vyšší poměr V_D/V_T (Troosters et al. 2002), je maximální minutová ventilace v průběhu chůze nižší. Výsledky této studie ukazují (jak je samostatně diskutováno níže), že V_E je však na rozdíl od ergometrie v průběhu 6-MWT více limitována dynamickou hyperinflací. Je proto možné se domnívat, že omezení V_E je pro limitaci VCO_2 hlavní determinantou.

Je-li 6-MWT prováděn za standardních podmínek, je velmi pravděpodobné, že představuje maximální fyzický výkon pacientů s CHOPN, který jsou schopni udržet po dobu šesti minut (Casas et al. 2005). Přesto, že vzdálenost dosažená pacientem v průběhu 6-MWT úzce souvisí s vrcholovou VO_2 , každý z těchto parametrů závisí na odlišných proměnných. Zatímco 6-MWD je v úzkém vztahu především ke stupni plicní hyperinflace, VO_2 je více určen transportními charakteristikami kyslíku, jakými jsou DL_{CO} a K_{CO} , které přinejmenším zčásti odráží nepoměr ventilace a perfuze. Oba parametry jsou však výrazně ovlivněny maximální dosaženou minutovou ventilací v průběhu testu samotného, což dokazuje význam minutové ventilace jako limitujícího faktoru tolerance zátěže chůzí u pacientů s CHOPN (Neder et al. 2000).

5.2. Ventilační odpověď na fyzickou zátěž

Zátěžová vyšetření jsou v klinické praxi často aplikována k odhalení příčin námahové dušnosti a případně hodnocení efektu podávané terapie (Blosser et al. 1995; Casaburi et al. 2005; Martinez et al. 1997). Ačkoliv změna dušnosti po různých léčebných intervencích může být zčásti vysvětlena změnou citlivosti k respiračním stimulům (změnou sklonu ventilační odpovědi), není pochyb o tom, že větší podíl hraje změna mechaniky dýchání, zvláště snížení stupně plicní hyperinflace

(O'Donnell, Revill, and Webb 2001). Vyšetření ventilační odpovědi je v této souvislosti užitečnou metodou, která je schopna, zvláště u pacientů s CHOPN, odkrýt poruchy mechaniky dýchání v průběhu fyzické zátěže (Johnson et al. 1999a). V minulosti bylo prokázáno, že opakované měření IC v průběhu ergometrie, dosud nejpoužívanějšího testu fyzické zátěže, dovoluje neinvazivní hodnocení mechaniky dýchání (bez použití jícnové sondy k měření jícnových tlaků) a hodnocení operačních ventilačních parametrů (O'Donnell, Lam, and Webb 1998). Vzhledem k tomu, že se podle publikovaných zpráv hodnoty $Pe_{OS_{max}}$ v průběhu opakovaných manévrů IC nemění, je možné toto měření opakovaně hodnotit v průběhu fyzické zátěže (Grimby, Bunn, and Mead 1968; Johnson et al. 1999b). Validita opakovaného měření IC vychází z předpokladu, že TLC se v průběhu krátkého časového úseku nemění, a tudíž změny hodnot IC poměrně věrně odrážejí dynamicky se měnící EELV (Stubbing et al. 1980; Yan, Kaminski, and Sliwinski 1997). Za těchto okolností snižování IC znamená, že se V_T dostává do polohy blíže k aktuální TLC a výše k alineární části křivky závislosti tlaku na objemu respiračního systému, kde jsou inspirační svaly zatíženy větším elastickým odporem. Ve shodě s publikovanými studiemi (Palange et al. 2000; Troosters et al. 2002) byla zátěž na ergometru doprovázena vzestupem V_E u většiny pacientů. V_T však v průběhu ergometrie stoupal jen do čtvrté minuty testu a další vzestup V_E byl způsoben kompenzatorním zvýšením dechové frekvence, které však

nebylo adekvátní požadovanému rovnoměrnému vzestupu V_E . Na rozdíl od ergometrie stoupala v průběhu 6-MWT V_E jen do třetí minuty testu. Vzestup dechové frekvence nebyl schopen kompenzovat omezení V_T , který stoupá jen do druhé minuty, déle, než jednu následující minutu. V průběhu obou testů dochází k omezení nárůstu V_T , přičemž ve srovnání s ergometrií dosahuje při 6-MWT plateau signifikantně dříve. Omezení nárůstu V_T se odráží i ve významně větším omezení minutové ventilace v průběhu 6-MWT. Ačkoliv byl dříve vysvětlován rozdíl v minutové ventilaci mezi oběma testy nižší hladinou laktátu v arteriální krvi a nižší VCO_2 , významnějším důvodem se zdá porucha mechaniky dýchání.

Z důvodů uvedených výše nebylo možné v průběhu zátěžových testů hodnotit dynamické změny EELV, ale RV. Při hodnocení maximálních změn IVC v poslední minutě obou testů je patrný výrazný rozdíl, kdy 6-MWT je doprovázen ve srovnání s ergometrií významnějším poklesem IVC a tudíž vzestupem RV. Rozdíl mezi maximálními změnami IVC svědčí pro vývoj výraznější dynamické plicní hyperinflace v průběhu 6-MWT, než je tomu při ergometrii. Hodnocení dynamických změn RV v průběhu obou typů zátěže bylo ztíženo faktem, že tolerance ergometrie byla relativně špatná a jen část pacientů byla schopna absolvovat alespoň šest minut testu. Proto byla k porovnání dynamiky změn sledovaných parametrů použita skupina 11 pacientů, která byla schopna dokončit oba testy. Srovnáním ventilačních parametrů bylo ve shodě s ostatními

autory prokázáno (Palange et al. 2000; Troosters et al. 2002), že ke změnám V_T a V_E dochází relativně časně po zahájení chůze, ale jejich rozsah je na rozdíl od ergometrie menší. Podobná dynamika hodnot byla zaznamenána i pro opakovaně měřenou IVC, která ve srovnání s ergometrií klesá v průběhu chůze rychleji a její maximální změna je výraznější. Dá se proto usuzovat, že výraznější omezení nárůstu V_T a V_E v průběhu 6-MWT je dáno významným nárůstem dynamické hyperinflace, která je větší, než v případě ergometrie. Na základě výše uvedeného se domníváme, že větší nároky na V_E v průběhu 6-MWT vedou k většímu expiračnímu úsilí, které má za následek výraznější posun EPP směrem do inspira. Proto patrně dochází k časnějšímu kolapsu periferních dýchacích cest v průběhu výdechu a výraznějšímu nárůstu RV.

IVC se však v průběhu zátěže nemění u všech pacientů stejnoměrně, u některých je pokles minimální, zatímco u jiných mohutný (O'Donnell, Revill, and Webb 2001). Změna IVC přitom u obou typů zátěže koreluje se stupněm bronchiální obstrukce vyjádřeným poměrem FEV_1/IVC , který nepřímo odráží rychlost vyprazdňování vzduchu z plic. Podobné závislosti, např. u maximální střední výdechové rychlosti, byly prokázány i jinými autory. Na rozdíl od ergometrie, je rozsah změny IVC v průběhu 6-MWT ve významné závislosti i na hodnotě RV a K_{CO} . Ukazuje se tudíž, že rozsah poklesu IVC je, přinejmenším při ventilačně náročnějším 6-MWT, závislá na rozsahu emfysematózních změn plicní tkáně (Marin et al. 2001).

V průběhu ergometrie nebyla pozorována významná změna saturace krve kyslíkem, zatímco 6-MWT způsoboval signifikantní desaturaci (Mak et al. 1993; Poulain et al. 2003; Turner et al. 2004). Rozdíl mezi testy byl v maximálním poklesu SpO₂ vysoce významný. Významná porucha saturace krve kyslíkem byla opakovaně prokázána již v minulosti a byla vysvětlována významnou poruchou distribuce ventilace/perfuze v průběhu 6-MWT (Palange et al. 2000). Vzhledem k prokázanému vztahu mezi maximální změnou IVC a současným poklesem SpO₂ je způsobena s velkou pravděpodobností též rychle stoupajícím RV. Hypoxemie je pak zřejmě jednou z hlavních příčin enormně narůstajících nároků na V_E v průběhu 6-MWT.

Opakovaně bylo publikováno, že stupeň dušnosti, který je, stejně jako v současné studii, udáván jako hlavní důvod ukončení ergometrie, je ve vztahu ke statickým ventilačním parametrům (Marin et al. 2001). Ačkoliv někteří autoři prokázali uspokojivou reprodukovatelnost vnímání dušnosti při použití Borgovy škály, není to pravidelným zjištěním. Variabilita vnímání dušnosti v průběhu obou zátěžových testů byla výrazná, vysvětlující absenci korelace stupně dušnosti, hodnoceném podle VAS, s ventilačními i metabolickými parametry. Průměrné hodnoty VAS se přitom mezi oběma zátěžovými testy významně nelišily.

6. 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.

7. Publikace autora vztahující se k tématu

7.1. Články v oponentovaných 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. - STRÍŽ, 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.

7.2. 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. - Filipová, P. - Anton, J. Fyziologická odpověď na 6-MWT u pacientů s CHOPN. *Hradecké dny, 22.4.-23.4.2005, Sborník abstrakt.*
3. 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.
4. Chlumský, J. - Filipová, P. - Anton, J. Fyziologická odpověď na šestiminutový test chůzí u pacientů s CHOPN.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. CHLUMSKÝ, J. - RIDZONĚ, P. Funkce dýchacích svalů u pacientů s bronchiální obstrukcí. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 2002, sv. 62 (Suppl.1), s. 39.
9. 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.

10. 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.

8. 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. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing.
2003 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167, no. 2: 211-77.
5. Baarends, EM, AM Schols, R Mostert, PP Janssen, and EF Wouters. 1998. Analysis of the metabolic and ventilatory response to self-paced 12-minute treadmill walking in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 18, no. 1: 23-31.

6. Bestall, J. C., E. A. Paul, R. Garrod, R. Garnham, P. W. Jones, and J. A. Wedzicha. 1999. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54, no. 7: 581-6.
7. 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.
8. Blosser, S. A., S. L. Maxwell, M. K. Reeves-Hoche, A. R. Localio, and C. W. Zwillich. 1995. Is an anticholinergic agent superior to a beta 2-agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD? *Chest* 108, no. 3: 730-5.
9. Butland, R. J., J. Pang, E. R. Gross, A. A. Woodcock, and D. M. Geddes. 1982. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ*, 284: 1607-8.
10. Casaburi, R., D. A. Mahler, P. W. Jones, A. Wanner, G. San Pedro, R. L. ZuWallack, S. S. Menjoge, C. W. Serby, and T. Jr Witek. 2002. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic

obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 19, no. 2: 217-24.

11. Casaburi, Richard, David Kukafka, Christopher B. Cooper, Theodore J. Jr Witek, and Steven Kesten. 2005. Improvement in Exercise Tolerance With the Combination of Tiotropium and Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *Chest* 127, no. 3: 809-17.
12. Casas, Alejandro, Jordi Vilaro, Roberto Rabinovich, Anamaria Mayer, Joan Albert Barbera, Robert Rodriguez-Roisin, and Josep Roca. 2005. Encouraged 6-min Walking Test Indicates Maximum Sustainable Exercise in COPD Patients. *Chest* 128, no. 1: 55-61.
13. Celli, B. R. 1997. ATS standards for the optimal management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2 Suppl 1: S1-4.
14. Celli, B. R., W. MacNee, A. Agustí, A. Anzueto, B. Berg, A. S. Buist, P. M. A. Calverley, N. Chavannes, T. Dillard, B. Fahy, A. Fein, J. Heffner, S. Lareau, P. Meek, F. Martinez, W. McNicholas, J. Muris, E. Austegard, R. Pauwels, S. Rennard, A. Rossi, N. Siafakas, B. Tiej, J. Vestbo, E. Wouters, and R.

- ZuWallack. 2004a. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23, no. 6: 932-46.
15. Celli, Bartolome R., Claudia G. Cote, Jose M. Marin, Ciro Casanova, Maria Montes de Oca, Reina A. Mendez, Victor Pinto Plata, and Howard J. Cabral. 2004b. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 350, no. 10: 1005-12.
16. Celli, BR. 1995. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152, no. 3: 861-64.
17. 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* 24, Suppl.48: 215s.
18. 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]. *Vnitrni Lek.* 48, no. 4: 320-4.

19. Chlumsky, Jan, Libuse Smolikova, and Frantisek Salajka. 2003. Non-invasive Assessment of Respiratory Muscle Function and Its Relationship to Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Airway Disease. *Chest* 124, no. 4: 98S.
20. Eltayara, L, MR Becklake, CA Volta, and J Milic-Emili. 1996. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, no. 6: 1726-34.
21. Enright, P, and D Sherrill. 1998. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158, no. 5: 1384-87.
22. Geddes, Duncan, Michael Davies, Hiroshi Koyama, David Hansell, Ugo Pastorino, John Pepper, Penny Agent, Paul Cullinan, Stephanie J. MacNeill, and Peter Goldstraw. 2000. Effect of Lung-Volume-Reduction Surgery in Patients with Severe Emphysema. *N Engl J Med* 343, no. 4: 239-45.
23. Gibson, GJ. 1996. Pulmonary hyperinflation a clinical

- overview. *Eur Respir J* 9, no. 12: 2640-2649.
24. Gibson, GJ. 2001. Lung volumes and elasticity. *Clin Chest Med* 22, no. 4: 623-35, vii.
25. Grimby, G., J. Bunn, and J. Mead. 1968. Relative contribution of rib cage and abdomen to ventilation during exercise. *J Appl Physiol* 24, no. 2: 159-66.
26. Hayot, Maurice, Michele Ranonatzxo, Stefan Matecki, Joseph Milic-Emili, and Christian Prefaut. 2000. Noninvasive Assessment of Inspiratory Muscle Function during Exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, no. 6: 2201-7.
27. Johnson, Bruce D., Kenneth C. Beck, R. Jorge Zeballos, and Idelle M. Weisman. 1999a. Advances in Pulmonary Laboratory Testing. *Chest* 116, no. 5: 1377-87.
28. Johnson, Bruce D., Idelle M. Weisman, R. Jorge Zeballos, and Ken C. Beck. 1999b. Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise: The Exercise Tidal Flow-Volume Loop. *Chest* 116, no. 2: 488-503.
29. 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.
30. Killian, KJ, and NL Jones. 1988. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 9, no. 2: 237-48.
31. Leith, DE, and R Brown. 1999. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J* 13, no. 2: 468-72.
32. MacIntyre, N., R. O. Crapo, G. Viegi, D. C. Johnson, C. P. M. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, and J. Wanger. 2005. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 26, no. 4: 720-735.
33. Mak, VH, JR Bugler, CM Roberts, and SG Spiro. 1993. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax* 48, no. 1: 33-38.

34. Marin, J. M., S. J. Carrizo, M. Gascon, A. Sanchez, B. Gallego, and B. R. Celli. 2001. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163, no. 6: 1395-9.
35. Martinez, F. J., M. M. de Oca, R. I. Whyte, J. Stetz, S. E. Gay, and B. R. Celli. 1997. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 155, no. 6: 1984-90.
36. Mead, J., J. M. Turner, P. T. Macklem, and J. B. Little. 1967. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 22, no. 1: 95-108.
37. Miles, DS, JB Critz, and RG Knowlton. 1980. Cardiovascular, metabolic, and ventilatory responses of women to equivalent cycle ergometer and treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* 12, no. 1: 14-9.
38. Miller, M. R., J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C. P. M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D. C.

Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, and J. Wanger. 2005. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26, no. 2: 319-38.

39. Neder, J. Alberto, Paul W. Jones, Luiz E. Nery, and Brian J. Whipp. 2000. Determinants of the Exercise Endurance Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease . The Power-Duration Relationship. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, no. 2: 497-504.

40. O'Donnell, D. E., T. Fluge, F. Gerken, A. Hamilton, K. Webb, B. Aguilaniu, B. Make, and H. Magnussen. 2004. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 23, no. 6: 832-40.

41. O'Donnell, DE, JC Bertley, LK Chau, and KA Webb. 1997. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, no. 1: 109-15.

42. 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.

43. O'Donnell, Denis E., Susan M. Revill, and Katherine A. Webb. 2001. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164, no. 5: 770-777.
44. O'Donnell, Denis E., Miu Lam, and Katherine A. Webb. 1998. Measurement of Symptoms, Lung Hyperinflation, and Endurance during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158, no. 5: 1557-65.
45. Onorati, P, R Antonucci, G Valli, E Berton, F De Marco, P Serra, and P Palange. 2003. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol* 89, no. 3-4: 331-6.
46. Palange, P., S. Forte, P. Onorati, F. Manfredi, P. Serra, and S. Carlone. 2000. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol* 88, no. 5: 1715-20.

47. Pellegrino, R, and V Brusasco. 1997. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 10, no. 3: 543-49.
48. 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.
49. Poulain, Magali, Fabienne Durand, Bernard Palomba, Francois Ceugniet, Jacques Desplan, Alain Varray, and Christian Prefaut. 2003. 6-Minute Walk Testing Is More Sensitive Than Maximal Incremental Cycle Testing for Detecting Oxygen Desaturation in Patients With COPD. *Chest* 123, no. 5: 1401-7.
50. Quanjer, PH, GJ Tammeling, JE Cotes, OF Pedersen, R Peslin, and JC Yernault. 1993. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 16: 5-40.
51. Solway, Sherra, Dina Brooks, Yves Lacasse, and Scott Thomas. 2001. A Qualitative Systematic Overview of

the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain. *Chest* 119, no. 1: 256-70.

52. Stubbing, D. G., L. D. Pengelly, J. L. Morse, and N. L. Jones. 1980. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 49, no. 3: 511-15.
53. Swerts, P. M., R. Mostert, and E. F. Wouters. 1990. Comparison of corridor and treadmill walking in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther* 70, no. 7: 439-42.
54. 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.
55. Turner, Sian E., Peter R. Eastwood, Nola M. Cecins, David R. Hillman, and Sue C. Jenkins. 2004. Physiologic Responses to Incremental and Self-Paced Exercise in COPD: A Comparison of Three Tests. *Chest* 126, no. 3: 766-73.

56. van Stel, H. F., J. M. Bogaard, L. H. Rijssenbeek-Nouwens, and V. T. Colland. 2001. Multivariable assessment of the 6-min walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163, no. 7: 1567-71.
57. Wanger, J., J. L. Clausen, A. Coates, O. F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C. P. M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino, and G. Viegi. 2005. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 26, no. 3: 511-22.
58. 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.
59. Yan, Sheng, Dariusz Kaminski, and Pawel Sliwinski. 1997. Reliability of Inspiratory Capacity for Estimating End-expiratory Lung Volume Changes during Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary

Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, no. 1:
55-59.