

Diagnostika a terapie překryvu astmatu a CHOPN (ACO)

doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Na Bulovce a 3. LF UK Praha

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a asthma bronchiale (AB) jsou obě chronická zánětlivá onemocnění především průdušek, ale jsou to i značně heterogenní syndromy, které mohou koexistovat a vytvářet zvláštní fenotypy. V současnosti víme, že existuje zastřešující překryv CHOPN a astmatu, v anglosaské literatuře s označením asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). Je velkou snahou pneumologů najít nějaký univerzální návod, jak tento překryv pojmenovat, diagnostikovat a následně léčit. Mezi obstrukčními plicními nemocemi je jeho výskyt asi v 7–20 %. Nemocní mají často větší potíže, než je tomu u pacientů pouze s astmatem či CHOPN, rizika pro ACO jsou kombinací rizik pro CHOPN i průduškové astma, věkově jsou pacienti mladší než u CHOPN, mají větší počet a těžší exacerbace, a proto farmakoterapeutické intervence vyžadují integrovanější přístup. Co je naprosto nezbytné, je plánování prospektivních randomizovaných studií pro ACO, protože doposud klinické studie naprosto ignorovaly tento překryv a striktně oddělovaly pacienty s CHOPN od astmatu a naopak. V současnosti máme také v České republice národní doporučení, jak fenotyp překryvu astmatu a CHOPN diagnostikovat a léčit.

Klíčová slova: ACO, CHOPN, GINA, GOLD, IKS, LABA, LAMA, léčba ACO.

Diagnosis and treatment of asthma-COPD overlap (ACO)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma are both chronic inflammatory diseases primarily of the bronchi, but there are heterogeneous syndromes which may coexist and produce atypical phenotypes of the diseases. Currently, we know of asthma-chronic obstructive disease overlap (ACO). There have been great efforts by pneumologists to develop universal guidelines on how to name, diagnose, and treat this condition. Among obstructive pulmonary diseases, the prevalence of ACO is estimated to be between 7 and 20%. These patients often have more symptoms than those who have just bronchial asthma or COPD, with the risks of ACO being a combination of COPD and asthma risks. The patients tend to be younger than those with COPD, and the number and severity of their exacerbations are greater; therefore, pharmacotherapeutic interventions require a more integrated approach. It is vital to plan prospective and randomized studies for ACO, as until now studies have ignored this overlap and strictly separated patients with COPD from those with bronchial asthma. Currently, in the Czech Republic, there are national guidelines on how to diagnose and treat the ACO phenotype.

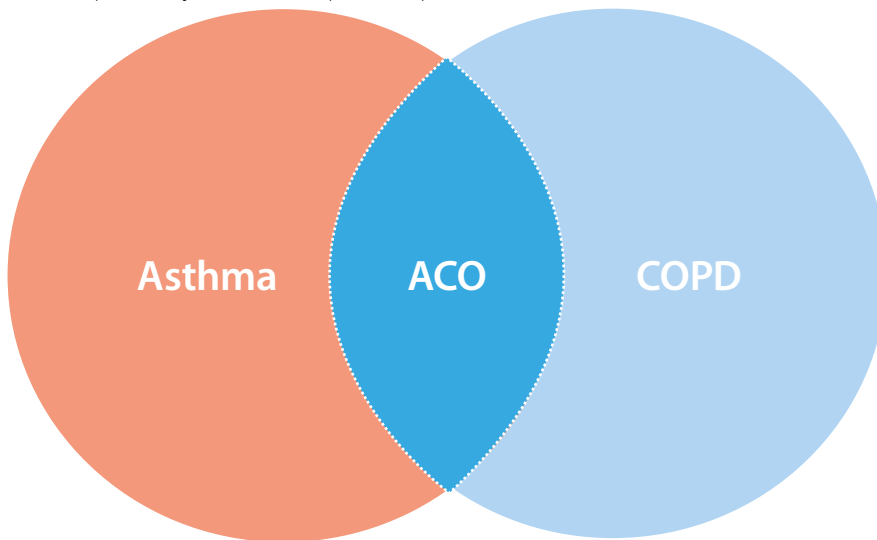
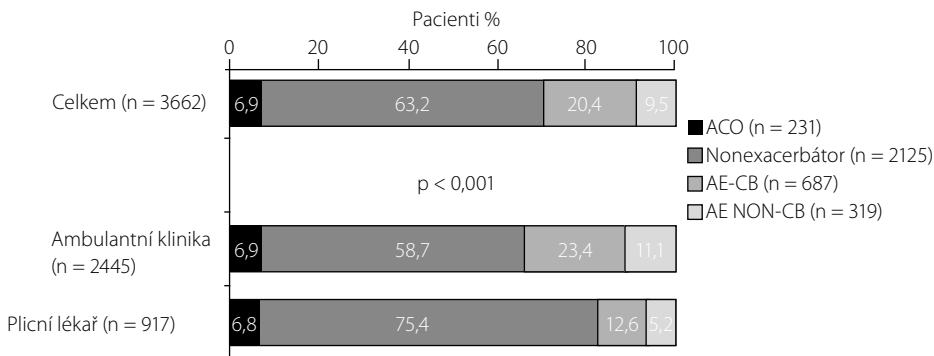
Key words: ACO, COPD, GINA, GOLD, ICS, LABA, LAMA, ACO treatment.

Úvod

Průduškové astma i CHOPN jsou v klinické praxi velmi častá onemocnění, mající sama o sobě řadu fenotypů, ale obě skupiny nemocí se od sebe zásadně liší v rizicích, typu zánětu, následcích, terapii i prognóze. Astma i CHOPN se ale mohou vyskytnout současně u jednoho pacienta jako překryv (asthma-COPD overlap,

ACO). V roce 2017 GINA doporučila používat termín ACO (místo dřívějšího ACOS, kde S na konci vyjadřuje slovo syndrom), a to z důvodu, aby se tento překryv nemocí mylně neinterpretovat jako jediná nemoc z podstaty definice syndromu (1). Ono opravdu nejde o jediné onemocnění, ale pravděpodobně heterogenní onemocnění, kde jsou různou měrou zastoupeny rysy astmatu

a CHOPN s jejich fenotypickými odlišnostmi u konkrétního pacienta. Předpokládá se, že tento překryv se v populaci vyskytuje v rozmezí 7–20 % dle kohort pacientů, které studujeme (obr. 1). Právě v kohortě pacientů s těžšími formami CHOPN je zastoupení podle dat pacientů ze střední a východní Evropy podstatně menší, a to kolem 6,9 % (obr. 2) (2).

Obr. 1. ACO představuje 7–20% zastoupení mezi plicními obstrukcemi**Obr. 2.** Četnost ACO(S) u 3 362 pacientů mezi různými fenotypy CHOPN ve střední a východní Evropě (Eur Respir J 2014; 49: 1601446 (2))

Fenotypy CHOPN ve střední a východní Evropě (n = 3362). Hodnoty p byly vypočítány pomocí Fisherova exaktního testu. ACO: překryv astmatu a CHOPN; AE-CB: frekventní exacerbátor s chronickou bronchitidou; AE NON-CB: frekventní exacerbátor bez chronické bronchitidy.

Obr. 3. Hranice překryvů astmatu a CHOPN není ostrá hranice podle GINA 2017 (1)

DIAGNÓZA	Astma	Některé rysy astmatu	Rysy obou	Některé rysy CHOPN	CHOPN
SPOLEHLIVOST DIAGNÓZY	Astma	Astma	Mohlo by jít o ACO	Možná CHOPN	CHOPN

Předpokládáme, že jak stoupají počty nemocných s astmatem a CHOPN, tak budou i počty nemocných s ACO stoupat také. Dále je potřeba zdůraznit, že tito nemocní mají větší potíže než pacienti se samotnou CHOPN nebo s astmatem. Jde o mladší generaci nemocných s častými a těžkými exacerbacemi. Existují pacienti s astmatem s komponentou CHOPN, kteří mohou mít přítomnou těžkou hypoxii vzhledem k významné fixní irreverzibilní průduškové obstrukci se sníženou difúzní plicní kapacitou díky emfyzematické komponentě, ale pak jsou pacienti s CHOPN s astmatickou složkou, tedy ti, co mají typickou ponámahovou dušnost, ale i paroxysmální pískoty a dušnost přicházející

v noci nebo časně nad ránem. ACO je potřeba nějakým způsobem dobře klinicky definovat tak, aby chom se mohli rozhodnout správně pro cílenou léčbu, která stále nemá léčbu definovanou podle důkazů (evidence-based medicine). Je naprosto nezbytné plánovat prospektivní randomizované studie pro ACO, protože doposud klinické studie naprosto ignorovaly a striktně oddělovaly pacienty s CHOPN od astmatu a naopak.

Definice ACO

Americká hrudní společnost již v roce 1962 použila pojem astmatická bronchitida jako překryvný syndrom CHOPN a astmatu (3). Vedle současného

českého doporučení se překryvným syndromem zabývají i jiná národní doporučení například ve Španělsku, Kanadě a třeba i v Japonsku (4–6).

V klinické praxi je často úplné oddělení astmatu od CHOPN obtížné vzhledem k celé řadě překryvných rysů, hranice není vůbec ostrá (obr. 3). Řada současných doporučení pro astma a CHOPN ještě nezahrnuje vlastní heterogenitu obou nemocí včetně ACO (1).

Česká pneumoftzeologická společnost (ČPFS) vydala v roce 2016 nový národní doporučený postup pro diagnostiku a léčbu CHOPN (standard CHOPN 2016), která mimo jiné specifikuje léčbu CHOPN dále podle určení konkrétního fenotypu (7). Patří sem i fenotyp překryvu CHOPN s astmatem. Za diagnostický nález tohoto fenotypu je považován nález 2 hlavních nebo 1 hlavního a 2 vedlejších kritérií.

Hodnocení překryvu CHOPN s astmatem (ČPFS 2016) (7)

Hlavní kritéria

- Výrazně pozitivní nález bronchodilatačního testu (BDT), znamená (vzestup FEV1 > 15 % + > 400 ml)
- Pozitivní bronchokonstrikční test
- Zvýšení eosinofilů ve sputu nad 3 % nebo zvýšení FENO nad 45–50 ppb
- Bronchiální astma v anamnéze

Vedlejší kritéria

- Pozitivní BDT (vzestup FEV1 > 12% + > 200 ml)
- Zvýšení celkového IgE
- Anamnéza atopie

Hodnocení GINA a GOLD pro ACO

Globální iniciativa pro astma (GINA) a Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD) původně hovořily o překryvném syndromu astmatu a CHOPN (ACOS, nyní ACO), kde byla navržena pojetí definice ve třech krocích. Prvním z nich je doklad anamnézy chronického onemocnění dýchacích cest (chronický nebo rekurentní kašel, produkce sputa, pískoty nebo opakované záněty dolních dýchacích cest). V druhém kroku pak typické nálezy pro astma a CHOPN (věk začátku onemocnění, charakter příznaků, výsledky funkčního vyšetření plic a nálezy na zobrazovacích metodách). Navržená doporučení

měla být jednoduchá zejména pro všeobecné lékaře a praktiky, ale byla kritizována pro malou objektivitu a měřitelnost (tab. 1), hranice mezi vlastním astmatem a CHOPN je naprosto neostrá (viz obr. 3). Ve třetím kroku pak průkaz ireverzibilní obstrukční poruchy ($FEV_1/FVC < 0,70$ post-BD) (1).

Hodnocení ACO podle prof. Sin

V roce 2016 navrhl Sin s kolektivem (8) další přesnější definici založenou na třech hlavních a třech vedlejších kritériích s tím, že ACO je diagnostický, pokud jsou 3 hlavní a alespoň jedno z vedlejších kritérií naplněna.

Hlavní

- Trvalá průdušková obstrukce (postbronchodilatační $FEV_1/FVC < 0,70$ nebo LLN u osob nad 40 let, LLN je preferováno (LLN – dolní limit normy, mění se s věkem)
- Nejméně 10 balíčkoroků vykouřených cigaret nebo ekvivalentní zatížení vnitřním či vnějších znečištěním (spalování biomasy)
- Dokumentovaná anamnéza astmatu před 40. rokem života nebo BDT ≥ 400 ml v FEV1

Vedlejší

- Anamnéza atopie nebo alergické rýmy
- BDT $FEV_1 \geq 200$ ml a 12 % oproti vstupním hodnotám ve 2 a více návštěvách
- Periferní eozinofilie ≥ 300 buněk v μ l.

Diagnostika ACO dle španělského doporučení (obr. 4)

Klinické rysy pacientů s ACO (ve srovnání se samotným CHOPN a astmatem):

- Rychlá ztráta plicních funkcí
- Špatná kvalita života
- Velmi četné exacerbace
- Vyšší stupeň reverzibility
- Větší dušnost
- Lepší odpověď na IKS proti CHOPN
- Větší spotřeba zdravotní péče
- Pravděpodobně – vyšší mortalita

Klinická charakteristika nemocného

Pacienti s ACO jsou mladší než pacienti s CHOPN, tak mezi 50–65 lety, jde většinou

Tab. 1. Základní rozdíly mezi astmatem a CHOPN (1)

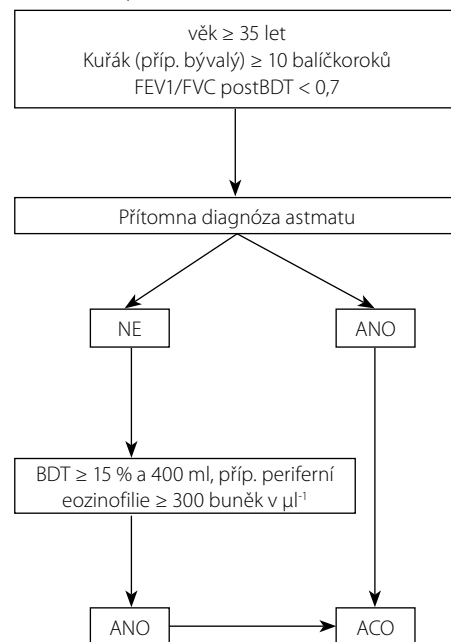
Parametr	Asthma	CHOPN
Věk začátku	Před 20. rokem života	Po 40. roce života
Příznaky	<ul style="list-style-type: none"> ■ Variabilita během minut, hodin, dnů ■ Zhoršení v noci a časně nad ránem ■ Spouštěči – námaha, emoce, smích, prach, alergen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trvalé příznaky i přes terapii ■ Dobré a špatné dny, ale trvalé denní příznaky a ponámahová dušnost ■ Chronický kašel, produkce sputa nezávisle na spouštěčích
Plicní funkce	Variabilní průdušková obstrukce (spirometrie, PEF)	Trvalá obstrukce ($FEV_1/FVC < 0,7$ post-BD)
Plicní funkce v příznakovém mezidobí	Normální	Abnormální
Anamnéza včetně rodinné	<ul style="list-style-type: none"> ■ Předchozí dg astmatu ■ Rodinná anamnéza astmatu, atopie, alergické rýmy, ekzému 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Předchozí dg CHOPN, chronické bronchitidy a emfyzému ■ Rizikové faktory – kouření cigaret, spalování biomasy
Průběh	<ul style="list-style-type: none"> ■ Příznaky se nehorší v čase, pouze sezónně, variabilní ■ Zlepšení spontánně, nebo rychle po bronchodilatačních nebo po IKS po několika týdnech 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Příznaky se pomalu horší v čase (progredují) ■ Rychle působící bronchodilatacia způsobí jen částečnou úlevu
Skiagram hrudníku	Normální	Těžká hyperinflace

o bývalé nebo současné kuřáky s přítomností atopie nebo astmatu a také často i alergické rinosinuitidy. Nemocní mají značné limity fyzické aktivity a velmi časté a mnohdy těžké exacerbace více než u CHOPN samotné, zjišťujeme intermitentní nebo chronickou středně těžkou až velmi těžkou obstrukci s pozitivním bronchodilatačním testem, hodnota DLCOsb (transfer faktoru) je normální, ale i snižená a bývají hraniční hodnoty FENO > 25 –50 ppb (9). Záněť ve sliznici bývá kombinací eosinofilů a neutrofilů, CD4 a CD8 T lymfocytů se zvýšeným zastoupením alveolárních makrofágů, sliznice má hyperplazii a hypertrofii hladkého svalstva, může a nemusí být přítomen plicní emfyzém a bývá peribronchiolární fibróza. Je zvýšená aktivita IgE, IL-4, IL-5, IL-13, IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α , eotoxinu a proteáz.

Přesné určení fenotypů lze zdokonalit podrobnějšími diagnostickými metodami, jako je implementace HRCT (10), FENO, vyšetřením eosinofilie, celkových a specifických IgE, podrobnějším funkčním vyšetřením plic (bodyplethysmografie, zátěžové testy a samozřejmě měření transfer faktoru) a správným určením všech komorbidit.

HRCT je výborná metoda k diagnostice CHOPN, astmatu a ACO, a to i v časných stadiích. U CHOPN nalézáme známky emfyzému, tedy známky alveolární destrukce, u astmatických pacientů je zase rozdíl v nálezech na CT mezi nádechem a výdechem (tzv. zvýšený air-trap-

Obr. 4. Jednoduchý postup, jak diagnostikovat ACO (Eur Respir J 2017 (4))



ping) (10). U ACO pacientů nacházíme změny, které jsou také u CHOPN, air-trapping bývá u ACO výraznější než u čisté CHOPN. Difúzní kapacita plic (transfer faktor) je obvykle u pacientů s CHOPN a ACO snižená, u astmatických pacientů bývá normální nebo lehce zvýšená díky lepší perfúzi hlavně v apexech plic (11). Zvýšení FENO je typické pro astma a ACO, a je tedy odrazem přítomnosti eosinofilního zánětu v průduškách a pozitivně koreluje i se stupněm průduškové reverzibility (12–14). Americká hrudní společnost (ATS) a Evropská respirační

Obr. 5. Překryv ve farmakoterapii CHOPN a astmatu a ACO (1)

4. KROK POČÁTEČNÍ LÉČBA*	Antiastmatika Bez monoterapie LABA	Antiastmatika Bez monoterapie LABA	IKS a zvážit LABA, příp. LAMA	Léky na CHOPN	Léky na CHOPN
---------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------	---------------	---------------

*Stran doporučené léčby nahlédněte do dokumentů GINA a GOLD.

společnost (ERS) dělí eosinofilní zánět průdušek na malý (FENO < 25 ppb), střední (FENO 25–50 ppb) a velký (FENO > 50 ppb) (15).

Rizikové faktory ACO

Mezi důležitá rizika ACO patří kouření cigaret a atopie, možná i věk. Kouření cigaret ve výši > 10 balíčkoků modifikuje zánět a remodelaci malých dýchacích cest astmatika. Musíme si uvědomit, že asi 25 % astmatiků aktivně kouří. Podle HRCT hrudníku dnes není velkého rozdílu v zastoupení emfyzému u CHOPN a pacientů s překryvem. Z tohoto soudíme, že za urychleným poklesem FEV1 u ACO stojí hlavně zánět v malých dýchacích cestách. Více příznaků, rychlejší pokles plicních funkcí a horší terapeutická odpověď na inhalační kortikosteroidy jsou důsledkem kouření u astmatiků. CHOPN nemocní mohou mít alergické příznaky, ale není zcela jasné, zda nepůjde o projev pozdního vývoje atopie. Věk přímo není zřejmě rizikem pro ACO a není zřejmé, zda by měl ovlivnit progresi CHOPN či astmatu. Plicní funkce se zhoršují s věkem a někdy tedy mohou mylně vést k diagnóze ACO (1).

Principy léčby

- Kontrola příznaků a snížení exacerbací bez závažných nežádoucích účinků léčby
- Bezpečná a dobře tolerovatelná léčba
- Dostupná léčba
- Léčba založená na důkazech, snižující rizika funkčního postižení astmatu a/nebo CHOPN, například snižováním exacerbací a zlepšením příznaků
- Protizánětlivé vlastnosti léčby bez ovlivnění funkcí imunitního systému
- Zlepšení kvality života
- Dávkování ne častěji než 2x denně účinným a pro pacienta jednoduchým inhalačním systémem
- Eliminace všech rizik a ostatní nefarmakologické postupy včetně plicní rehabilitace

Terapie ACO

Léčba ACO musí zahrnout jak složku CHOPN, tak astmatu (1). Dělíme ji na léčbu

s úzkým spektrem – specifická pro astma nebo jen pro CHOPN nebo širokospektrou účinnou jak na astma, tak i na CHOPN. Příkladem léčby s úzkým spektrem jsou antileukotrieny a monoklonální protilátky jako omalizumab pro astma. Mezi širokospektrá léčiva patří bronchodilatační léčba, kortikosteroidy, teofyliny a antibiotika, která jsou účinná jak pro CHOPN, tak pro astma. Cílem léčby je ovlivnění patologického procesu a jeho následků. Jde hlavně o ovlivnění zánětu malých cest dýchacích a dysfunkce hladkého svalu. Dále pak jde o ovlivnění mukociliární dysfunkce a plicního emfyzému u CHOPN. Léčebné cíle zahrnují ovlivnění parasympatických a sympatických nervových zakončení tracheobronchiálního stromu, hypertrofie hladkého svalu, komplexu cytokinové regulace aktivované infekcí a buněčné a humorálních procesů, které přispívají k zánětu a bronchokonstrikci.

Léčba nemocných s CHOPN se obecně řídí kategoriemi (A–D) a vlastním fenotypem překryvu s přihlédnutím k (ne)přítomnosti respirační nedostatečnosti (1, 7).

Ukončení rizikové expozice (hlavně kouření cigaret) přináší největší přínos na ovlivnění přirozeně nepříznivého vývoje CHOPN a astmatu. Paušální léčba pak zahrnuje farmakologické (převážně inhalační medikace + očkování proti chřipce a pneumokokům) i nefarmakologické (pohybová aktivita, pulmonální rehabilitace, edukace a trénink inhalačních technik) postupy. Nedílnou součástí paušální léčby jsou farmakologické intervence zaměřené na klinicky důležité komorbidity.

Paušální farmakologická léčba: Základem farmakologické paušální léčby stabilní CHOPN jsou inhalační bronchodilatancia. Jejich cílem je symptomatická úleva zaměřená proti pocitu dušnosti, omezené toleranci zátěže a zhoršené kvalitě života. Většina z nich má prokázán i příznivý vliv na redukci exacerbací. Příznivé ovlivnění deklinace funkce plic a progresi onemocnění včetně prodloužení života zatím nebylo u těchto léků nezpochybnitelně prokázáno, i když je pravděpodobné. U všech pa-

cientů je pak třeba pečlivě a trpělivě edukovat a opakovaně kontrolovat správnost inhalační techniky, neboť u více než 50 % pacientů je inhalační podání chybné.

Krátkodobě působící inhalační léčiva (beta-2-agonisté s krátkodobým účinkem neboli SABA – salbutamol, fenoterol a inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem neboli SAMA – ipratropium) je určena pouze jako úlevová (nikoliv dlouhodobá udržovací) léčba. Mezinárodní doporučení však hovoří ve prospěch dlouhodobě nebo ultradlouhodobě (U) působících inhalačních farmak (LAMA a/nebo LABA, respektive U-LAMA a/nebo U-LABA) a jejich volných i fixních kombinací. Volba jednotlivého preparátu a inhalačního systému závisí na volbě lékaře a preferenci nemocného s event. úpravou podle individuální tolerance. U ACO je nezbytné, aby v rámci kombinací terapie byla zařazena skupina inhalačních kortikosteroidů (IKS). Vstupně se volí kombinace IKS + LABA (event. LAMA) a při trvání symptomů a exacerbací i trojkombinace IKS + LABA + LAMA, tzv. triple terapie (16).

Následně může být farmakoterapie překryvu doplněna i o teofyliny s dlouhodobým účinkem, případně i antileukotrieny. Podobně jako je neostrá hranice překryvu astmatu a CHOPN, pak také není ostrá hranice ve výběru jednotlivých farmak a i zde jsou četné překryvy (obr. 5) (1).

Závěr

Chronická obstrukční plicní nemoc a asthma bronchiale jsou chronická zánětlivá onemocnění průdušek a plic vytvářející značně heterogenní syndromy, lépe řečeno kombinace fenotypů, které se mohou velmi často překrývat. ACO je překryvem CHOPN s astmatem a sám o sobě má také řadu forem. V populaci je ACO zastoupen asi v 7–20 % případů všech obstrukčních plicních nemocí. V současnosti je na základě definic relativně dobře popsán. Nemocní ve středním věku mají často četné a intenzivní příznaky, časté a těžké exacerbace, a tedy i horší morbiditu a mortalitu než u samotné CHOPN a astmatu. V diagnostice využíváme kromě tradičních metod také podrobnější funkční vyšetření plic, stanovení FENO a periferní eosinofilie, včetně IgE a podrobné morfologické zobrazení plic pomocí HRCT hrudníku. Pátráme po všech komorbiditách. Farmakoterapeutické

intervence vyžadují integrovanější přístup. Léčivem první volby je kombinovaná inhalační léčba IKS + LABA, při nedostatečném účinku této kombinace léčebná doporučení obsahují triple terapii IKS + LABA + LAMA.

Klíčové je zvládnutí inhalační techniky. Dále pak může být farmakoterapie ACO doplněna i o teofyliny s řízeným uvolňováním, případně i antileukotrieny. Pacienti s ACO nesmí kouřit. Jsou žádoucí klinické studie, které by tuto

kombinační terapii nejlépe prověřily na základě medicíny založené na důkazech.

Práce byla podpořena výzkumným projektem University Karlovy PROGRES Q28 - Onkologie.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017, www.ginasthma.org.
2. Koblížek V, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE study. *Eur Respir J.* 2017 May 11; 49(5). pii: 1601446. doi: 10.1183/13993003.01446-2016. Print 2017 May.
3. Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. American Thoracic Society, 1962. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis* 1962; 85: 762–769.
4. Miravittles M, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines *Eur Respir J.* 2017 May 1; 49(5). pii: 1700068. doi: 10.1183/13993003.00068-2017. Print 2017 May.
5. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can. Respir. J.* 14(Suppl. B), 5 B–32 B (2007).
6. Japanese Respiratory Society. [The JRS Guidelines for the Management of ACO, Tokyo: Medical Review; 2018.
7. Koblížek V, et al. CHOPN – Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci, Maxdorf. 2016.
8. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016;48:664e73.
9. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12.
10. Hersh CP, Jacobson FL, Gill R, Silverman EK. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4: 331e7.
11. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 132e9.
12. Alving KMA. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir Mon* 2010; 49: 1.
13. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shibrebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133e5.
14. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1773e7.
15. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912e30.
16. Pauk N. Triple terapie u chronické obstrukční plicní nemoci *Acta Mediciniae* 2018; 6: 22–24.