

Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc

Časť 2: Duálna, kombinačná alebo trojitá liečba?

Štefan Laššán², Monika Laššánová¹, Jana Tisoňová³, Peter Krištúfek⁴

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

²Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

⁴Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Aktuálne odporúčania pre liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) sa v otázke farmakologickej liečby začínajú orientovať cestou personalizovaného prístupu. Tento prístup sa týka predovšetkým protizápalových liekov, v rámci ktorých sú najrozšírenejšou skupinou inhalačné kortikoidy (ICS). Liečba ICS síce môže byť pre pacienta prínosom, ale súčasne môže viesť aj k vážnym nežiaducim účinkom. Potenciálne najnebezpečnejšie sú infekčné komplikácie v oblasti respiračného traktu (pneumónia, tuberkulóza). V bežnej praxi sa často stretávame s problémom nadliečenia, či neprimeranej indikácie ICS. U symptomatických pacientov s CHOCHP a nízkym rizikom exacerbácií je duálna bronchodilatačná liečba lepšou voľbou ako kombinačná liečba ICS s dlhodobým pôsobiacim β_2 -sympatomimetikom (LABA). V odlišnej situácii sa nachádzajú pacienti s častými exacerbáciami, u ktorých pred prípadným ukončením liečby ICS musíme prihliadať na zápalový profil exacerbácií, ich závažnosť a intenzitu eozinofilového zápalu v krvi. Pri vysadení ICS je potrebné postupovať opatrne a riziku fenoménu vynechania je možné predísť popri postupnej detrakcii ICS aj ich náhradou za alternatívne protizápalové lieky.

Kľúčové slová: inhalačné kortikoidy, kombinačná liečba LABA/ICS, trojitá liečba, ukončenie liečby ICS, alternatívna protizápalová liečba pri CHOCHP.

Summary

Current recommendations for the treatment of chronic obstructive bronchopulmonary disease (COPD) start to be oriented by the form of personalized approach. This approach is related especially to the anti-inflammatory drugs, beyond this group the most widely prescribed are inhaled corticosteroids (ICS). ICS treatment can be beneficial for the patient but it can also lead to serious adverse drug reactions. The potentially most dangerous infectious complications are related to respiratory tract (pneumonia, tuberculosis). In common clinical practice there is often problem of overtreatment or inappropriate indication of ICS. In symptomatic patients with COPD at low risk of exacerbations the dual bronchodilatory treatment is better choice than combined treatment with ICS and long acting bronchodilatory agent (LABA). Patients with more frequent exacerbations are in quite different situation, where in case of intention of stopping ICS the inflammatory profile and intensity of disease exacerbations and eosinophilic inflammation must be considered. When discontinuing an ICS caution is needed and the risk of withdrawal phenomenon is preventable by gradual detracting of ICS or its replacement with alternative anti-inflammatory drugs.

Key words: inhaled corticosteroids, combination treatment LABA/ICS, triple treatment, ICS treatment discontinuation, alternative COPD treatment.

KORRESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Štefan Laššán, PhD.

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 22–29

Článok prijat redakci: 7. 3. 2016

Článok prijat k publikaci: 4. 4. 2016

Úvod

Chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP) dnes vnímate ako komplexné a heterogénne ochorenie (1). V klinickej praxi sa preto snažíme identifikovať skupiny pacientov s podobnými charakteristikami, prognózou a možnosťami liečby. Táto stratégia zameraná na klinické fenotypy sa postupne premieta do odporúčaní zaoberajúcich sa manažmentom CHOCHP. Prvým krokom je dokument iniciatívy GOLD, podliehajúci periodickej revízii (2). Ešte ďalej postúpili fenotypovo orientované národné odporúčania v Španielsku (3) alebo v Česku (4). Trend personalizácie manažmentu CHOCHP sleduje aj výskum v oblasti farmakoterapie. Napriek smerovaniu k inovatívnym molekulám, zostane v dohľadnej budúcnosti ťažisko na overených liekových skupinách inhalačných bronchodilatancií a inhalačných kortikoidov (ICS). Aj v ich prípade prebieha vývoj názorov zameraných na terapeutickú hodnotu a mení sa stratégia pri liečbe zohľadňujúca čoraz častejšie okrem klinických charakteristík aj biomarkery. Pokiaľ inhalačné bronchodilatanciá sledujú hlavný terapeutický cieľ pri CHOCHP – zlepšenie pľúcnych funkcií, ICS sa čoraz viac posúvajú do pozície špecifického protizápalového lieku určeného pre zreteľne definovaný fenotyp s predpokladaným priaznivým pomerom prospech/riziko pri liečbe. Cieľom našich prehľadových prác je zaujatie stanoviska k aktuálnym, klinicky relevantným otázkam reflektujúcim najnovšie trendy a nenaplnené klinické potreby v oblasti bronchodilatačnej a protizápalovej liečby CHOCHP. V prvej časti sme sa zamerali na problematiku optimalizácie liečby inhalačnými bronchodilatanciami. V predkladanej druhej časti sa zameriame na úlohu ICS v kontexte ich zaradenia do režimu kombinačnej a trojitnej liečby.

Kombinačná liečba pri CHOCHP

Kombinačná liečba dlhodobo pôsobiacimi inhalačnými β_2 -sympatomimetikami (LABA) s inhalačnými kortikoidmi (ICS), najlepšie vo fixnej kombinácii (LABA/ICS), je súčasťou farmakologického manažmentu CHOCHP už takmer dve desaťročia. Početné dobre pripravené klinické štúdie potvrdili, že fixná kombinácia LABA/ICS je účinnejšia než jej monokomponenty. Prospech sa prejavuje v zlepšení pľúcnych funkcií, v redukcii výskytu exacerbácií a v zlepšení kvality života (5). Vzájomná interakcia medzi LABA a ICS je dodnes jedným z najmarkantnejších príkladov farmakologickej synergie dvoch molekúl s rôznym farmakodynamickým účinkom.

Tab. 1. Aktuálna multidimenzionálna klasifikácia CHOCHP na základe revízie dokumentu GOLD 2016 s doplnením podskupín 1 – 3 v rizikových skupinách C a D na základe splnenia kritérií, pre ktoré sú pacienti do týchto skupín zaradení (t.j. stupeň obštrukčnej ventilačnej poruchy a/alebo zvýšené riziko exacerbácií ochorenia) (2)

GOLD A	GOLD B	GOLD C1	GOLD C2	GOLD C3	GOLD D1	GOLD D2	GOLD D3
GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)	GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)	GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)
≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii
mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1	mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1

FEV₁ – objem úsilného výdychu za 1. sekundu, n.h. – náležitá hodnota, mMRC – Modified British Medical Research Council Questionnaire, CAT – COPD Assessment test, CCQ – COPD Control Questionnaire

ICS zvyšujú denzitu a senzitivitu β_2 -receptorov na povrchu bunky, čím podporujú relaxáciu bronchiálneho hladkého svalstva navodeného LABA. Súčasne LABA zlepšujú internalizáciu komplexu ICS/glukokortikoidový receptor do bunkového jadra, kde následne ICS formou regulácie exprese génov navodia svoj protizápalový účinok (6).

LABA/ICS sú jedinou liekovou skupinou, ktorá preukázala v dlhodobých klinických štúdiách s rizikovou populáciou pacientov s CHOCHP potenciál k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia na základe spomalenia poklesu pľúcnych funkcií (7). Klinicky významný prospech sa však dostavuje len počas dlhodobej liečby u citlivých pacientov. Po vysadení ICS sa môžeme stretnúť s fenoménom vynechania – ročná miera poklesu FEV₁ sa urýchli v porovnaní s pacientmi pokračujúcimi v liečbe (8). Pôvodne veľké očakávania v oblasti redukcii mortality kombinačná liečba zatiaľ nezaplnila. Kľúčové štúdie v tejto oblasti, 3-ročná štúdia TORCH (pacienti s CHOCHP s FEV₁ < 60% náležitej hodnoty/n.h. a s ≥ 1 stredne ťažkou až ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku) a ani štúdia SUMMIT (pacienti s FEV₁ 50 – 70% n.h. a s rizikom kardiovaskulárnej komorbidity) svoj primárny cieľ nespĺnili (7, 9). Kľúčovým zistením v štúdii TORCH bol štatisticky nesignifikančný, no zreteľný, trend ku zníženiu mortality o 17,5% v porovnaní s placebom (10). Tento výsledok je plne porovnateľný napríklad so všeobecne priaznivo prijímaným znížením celkovej mortality o 15% u pacientov s CHOCHP, ktorí prestali fajčiť (11). Naopak, početné observačné štúdie a metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií s rozmanitejším a menej striktným výberom pacientov s CHOCHP potvrdzujú, že zníženie mortality vďaka liečbe LABA/ICS môže nadobudnúť aj štatistickú významnosť (12, 13, 14).

Najsilnejšou stránkou kombinačnej liečby nepopierateľne zostáva redukcia rizika exacerbá-

cií CHOCHP v celom spektre ich závažnosti (7). Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča liečbu LABA/ICS u pacientov s ťažkým stupňom obštrukčnej ventilačnej poruchy (postbronchodilatačný FEV₁ < 50% n.h.) a so zvýšeným rizikom exacerbácií (≥ 2 akékoľvek exacerbácie v uplynulom roku alebo ≥ 1 exacerbácia vedúca ku hospitalizácii) (2). To znamená, že okrem pacientov s ACOS (Overlap syndróm astmy s CHOCHP) je liečba LABA/ICS určená pre pacientov v skupinách C a D podľa aktuálnej multidimenzionálnej klasifikácie GOLD, ktorí boli do nich zaradení kvôli riziku exacerbácií (tzv. skupiny C2-3 a D2-3) (tabuľka 1).

Duálna verus kombinačná liečba pri CHOCHP

Hoci sa podiel častých exacerbátorov v rozsiahlych kohortách (COPDgene, Copenhagen, ECLIPSE) pohybuje len okolo 30 % (15), v bežnej každodennej praxi sa stretávame s liečbou ICS respektíve LABA/ICS oveľa častejšie. Napríklad, na základe údajov z epidemiologického prieskumu SEVERCA, v Slovenskej republike síce máme najvyšší podiel pacientov liečených ICS v tzv. rizikových skupinách D (60%) a C (36,45%), ale ICS sa často objavujú aj u pacientov v skupinách GOLD B (24,7%) a dokonca A (4,7%) (16). S podobným problémom potenciálne neprimeranej preskripcie ICS u pacientov s nízkym rizikom exacerbácie CHOCHP sa stretávame aj v iných krajinách (17).

Ako vyznieva kombinačná terapia pri porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou v rôznych segmentoch pacientov s CHOCHP? V klinických programoch väčšiny fixných kombinácií LABA + LAMA (dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká) bolo opakovane preukázané, že u populácii symptomatických pacientov bez zvýšeného rizika exacerbácie (väčšinou zo skupiny GOLD B) predstavuje duálna broncho-

Tab. 2. Manažment stabilnej CHOCHP: farmakoterapia inhalačnými bronchodilatanciami a inhalačnými kortikoidmi v skupinách C a D (2)

Pacient	Odporúčaná prvá voľba	Alternatívna voľba	Ďalšia možná liečba
A	SAMA p.p. alebo SABA p.p.	LAMA alebo LABA alebo SABA a SAMA	Teofylin
B	LAMA alebo LABA	LAMA a LABA	SABA a/alebo SAMA Teofylin
C	ICS+LABA alebo LAMA	LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄ alebo LABA a iPDE ₄	SABA a/alebo SAMA alebo Teofylin
D	ICS+LABA a/alebo LAMA	ICS+LABA a LAMA alebo ICS+LABA a iPDE ₄ alebo LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄	Karbocystein alebo SABA a/alebo SAMA alebo Teofylin

LAMA – dlhodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE₄ – inhibítory fosfodiesterázy 4, SAMA – krátkodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, SABA – krátkodobopôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká

dilatačná liečba lepšiu alternatívu než kombinovaná liečba LABA/ICS predovšetkým v oblasti ovplyvnenia pľúcnych funkcií a symptómov/spotreby záchranej liečby (18, 19, 20, 21). V menšej 6-mesačnej klinickej štúdii dokonca dosiahla duálna liečba relatívnu redukciu exacerbií o 31 % v porovnaní s LABA/ICS (22).

V odlišnej situácii sú pacienti z rizikových skupín vo vzťahu k exacerbiám (C a D), kde možno indikovať v rámci odporúčanej prvej alebo alternatívnej voľby liečbu LAMA, kombináciu liečby LABA + ICS, duálnu liečbu LAMA + LABA i trojitú liečbu LAMA + LABA + ICS (v skupine D) (tabuľka 2) (2). Pri rozhodovaní nám môže pomôcť zohľadnenie viacerých okolností. V prípade, že ide o pacienta s ACOS (t.j. s Overlap syndrómom astma/CHOCHP), je indikácia farmakoterapeutického režimu s využitím ICS jasná (23). Ako sa však rozhodnúť u ostatných pacientov? Problémom je veľká inter- aj intra-individuálna variabilita dokumentujúca heterogenitu CHOCHP ako syndrómu, a nie jednotlivého ochorenia. Najspoľahlivejšou pomôckou sa v súčasnosti javí zohľadnenie etiológie exacerbií, stupňa závažnosti exacerbií, miery eozinofilovej komponenty zápalu v krvi a anamnéza nežiaducich účinkov (predovšetkým pneumónií) pri liečbe ICS.

Viac ako 70 % exacerbií je zapríčinených respiračným infektom, asi 10 % znečistením ovzdušia a zvyšok často pripadá na neidentifikované príčiny (24). Exacerbácie CHOCHP sú

heterogénne nielen z pohľadu etiológie, ale aj prevládajúceho charakteru zápalu. Môžeme identifikovať minimálne 4 zreteľné biologické klastre: baktériovo-, vírusovo- a eozinofilovo-predominantný, ktoré dopĺňa paucinflamatórny (25). Nakoľko eozinofilovo-predominantný fenotyp najlepšie odpovedá na liečbu kortikoidmi (vrátane inhalačných) (26), títo pacienti sú kandidátmi na liečebný režim s ICS. Už v štúdii INSPIRE sa prejavil diferenciálny účinok LAMA a LABA/ICS v oblasti redukcie exacerbií podľa biologickej povahy zápalu. Pokiaľ v skupine liečenej LAMA boli zaznamenané častejšie exacerbácie vyžadujúce systémové kortikoidy, exacerbácie u pacientov liečených LABA/ICS vyžadovali skôr antibiotiká. To znamená, že LABA/ICS potlačili eozinofilovo-predominantné exacerbácie (27). V tejto súvislosti Siva a kol. zistili, že preventívna intervencia cielená na eozinofilový zápal v dýchacích cestách vedie k signifikantnému zníženiu výskytu ťažkých exacerbácií (28). Najjednoduchšie stanoviteľným a dobre výpovedným biomarkerom vo vzťahu k eozinofilovému zápalu pri CHOCHP je počet eozinofilov v periférnej krvi. V rámci štúdie ECLIPSE bol relatívny podiel eozinofilov v periférnej krvi > 2 % pravidelným nálezom až u 37,4 % pacientov s CHOCHP (29). V takomto prípade (respektíve pri absolútnom počte eozinofilov $\geq 300/\mu\text{l}$) môžeme očakávať, že LABA/ICS účinnejšie znížia riziko exacerbácie než monoterapia bronchodilatátorom, alebo

duálna liečba LAMA + LABA (30). S narastajúcim počtom eozinofilov sa prospech z liečby LABA/ICS dokonca progresívne zvyšuje (31, 32, 33). Je zaujímavé, že prahová hodnota na úrovni absolútneho počtu eozinofilov ≥ 200 až $300/\mu\text{l}$ predpovedá účinnosť nielen ICS, ale aj cielennej biologickej liečby, čo vyplynulo zo skúseností s monoklonálnou protilátkou proti receptorom α pre interleukín 5, benralizumabom (34). Do akej miery eozinofília v krvi reflektuje patofyziologickú podstatu klinických dôsledkov CHOCHP nie je úplne jasné. Nejde o klasický prípad alergického, s/bez IgE mediovaného zápalu. Eozinofily menej podliehajú eferocytóze makrofágmi, majú spomalenú apoptózu, rozpadajú sa priamo v tkanive pľúc s uvoľnením toxických mediátorov, čím prispievajú k perpetuácii a agravácii zápalu (35). Eozinofily pravdepodobne hrajú kľúčovú úlohu aj v dlhodobom poklese pľúcnych funkcií kvôli účasti na remodelačných procesoch (36).

Stanovenie počtu eozinofilov v periférnej krvi ako biomarkera alebo posudzovanie etiológie exacerbácie môže byť v bežnej klinickej praxi spojené s viacerými problémami. Ako logický postup sa núka prevencia exacerbácií podľa stupňa ich závažnosti. Na základe odporúčaní ATS/ERS pre klinické skúšanie, môžeme exacerbácie CHOCHP rozdeliť do 3 kategórií. Lhké, ktoré sa vyznačujú nárastom respiračných symptómov a možno ich zvládnuť navýšením bežnej medikácie. Stredne ťažké, ktoré vyžadujú prídanie systémových kortikoidov a/alebo antibiotík. Ťažké, ktoré vyžadujú hospitalizáciu alebo návštevu na pohotovosti (37). Aktuálne odporúčenie zamerané na prevenciu exacerbácií podľa stupňa ich závažnosti uvádzame v tabuľke 3 (38).

Napriek týmto záverom nemusia byť začlenené ICS do režimov preventívnej inhalačnej liečby u pacientov s vysokou frekvenciou a závažnosťou exacerbácií celkom jednoznačné. Liečba ICS je totiž u niektorých pacientov s CHOCHP spojená s rizikom vzniku nefatálnej pneumónie (pri flutikazónpropionáte nárast až o 78%) (39). Pokiaľ nebudú k dispozícii výsledky štúdie FLAME (40) (duálna liečba LAMA + LABA verus kombinovaná liečba LABA/ICS) zameranej na rizikovú skupinu pacientov ($\text{FEV}_1 < 60\%$ a s prekonanou ≥ 1 stredne ťažkou alebo ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku), zostanú ICS v rámci kombináčnej alebo trojitej liečby liekmi voľby pri prevencii exacerbácií u pacienta s CHOCHP v skupinách C a D.

Inhalačné kortikoidy a riziko infekčných ochorení respiračného traktu

ICS sú široko využívanou liekovou skupinou v respirológii. Imunomodulačný účinok ICS je zdokumentovaný v oblasti redukcie lymfocytového zápalu (CD4+ a CD8+ lymfocyty) v bronchiálnej stene a potlačenie neutrofilového aj lymfocytvého zápalu v bronchoalveolárnej lavážnej tekutine (41). Tieto protizápalové a imunosupresívne účinky môžu mať dosah popri priaznivom ovplyvnení patofyziologických procesov pri CHOCHP aj na patogenézu pneumónie a sprievodné klinické dôsledky. Randomizované klinické, ako aj početné observačné štúdie sa zhodujú na zvýšenom výskyt pneumónií u pacientov s CHOCHP liečených ICS (42, 43, 44, 45, 46), hoci bez zvýšenia mortality (39, 46). Na druhej strane, protizápalové účinky ICS môžu priaznivo zasiahnuť do úspešnosti liečby a znížiť riziko komplikácií pri ťažkej pneumónii (47). Riziko pneumónie je preto dôležité posudzovať v kontexte prospechu pre pacienta, ktorý prináša samotná liečba LABA/ICS. Pri správnej indikácii vo väčšine prípadov redukcia rizika exacerbácií významne prevažuje riziko vzniku pneumónie počas liečby. Napríklad, liečba fixnou kombináciou vilanterol/flutikazónfuroát dokázala zabrániť 10-násobne väčšiemu počtu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií, než prispela k prepuknutiu pneumónie (Number needed to treat – NNT pre stredne ťažkú/ťažkú exacerbáciu 3,3 verzus Number needed to harm – NNH pre pneumóniu 23) (48). Pre potreby bežnej klinickej praxe preto musíme ICS (respektíve LABA/ICS) indikovať správne a počas liečby postupovať opatrne u pacientov najviac ohrozených vznikom pneumónie. Podľa klastrovej analýzy poolovaných výsledkov z dvoch 1-ročných klinických štúdií sledujúcich účinnosť a bezpečnosť fixnej kombinácie vilanterol/flutikazónfuroát (viac ako 3 200 pacientov s CHOCHP), sa ako rizikové faktory prejavili narastajúci stupeň obštrukčnej ventilačnej poruchy ($FEV_1/FVC < 46\%$) v kombinácii buď s nízkym body-mass-indexom ($< 19\text{ kg/m}^2$ (7,8-násobné riziko) alebo s anamnézou prekonanej pneumónie v minulosti v koincidencii s kardiovaskulárnymi/metabolickými komorbiditami (4,8-násobné riziko) (49). Analýza prediktívnych faktorov vo vzťahu k pneumónii u pacientov liečených ICS (vo fixnej kombinácii LABA/ICS) v dlhodobých klinických štúdiách TORCH a INSPIRE označila za rizikový: vek (≥ 55 rokov), stupeň obštrukcie ($FEV_1 < 50\%$), prekonanie ≥ 1 exacerbácie v uplynulom roku, pro-

Tab. 3. Odporúčenie zamerané na prevenciu exacerbácií CHOCHP podľa stupňa ich závažnosti (upravené podľa 38)

Závažnosť exacerbácie	Definícia závažnosti	Odporúčaná preventívna liečba
Lahká	Nárast respiračných symptómov a možno ich zvládnuť navýšením bežnej medikácie	LAMA+LABA
Stredne ťažká	Vyžaduje pridanie systémových kortikosteroidov a/alebo antibiotík	LABA+ICS alebo LAMA+LABA*
Ťažká	Vyžaduje hospitalizáciu alebo návštevu na pohotovosti	LAMA+LABA+ICS alebo LAMA+LABA+iPDE ₄ **alebo LAMA+LABA+ICS+iPDE ₄ **

*pri zvýšenom riziku pneumónií zvážiť uprednostnenie LABA+LABA pred LABA+ICS

**iPDE₄ sú indikované u pacientov s $FEV_1 < 50\%$ n. h., ≥ 2 exacerbáciami v uplynulom roku a fenotypickými znakmi chronickej bronchitídy

LAMA – dlhodobá pôsobiacia inhalačná anticholinergiká, LABA – dlhodobá pôsobiacia inhalačná β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE₄ – inhibítory fosfodiesterázy 4

trahovaný priebeh exacerbácie (ktorý predchádzal aktuálnu pneumóniu), vysokú intenzitu dýchavice (podľa skóre mMRC – Modified British Medical Research Council Questionnaire), horší výživový stav ($BMI < 25\text{ kg/m}^2$) a hladinu CRP $> 10\text{ mg/l}$ odzrkadľujúcu sprievodnú infekciu (50, 51). V ďalšom prospektívnom sledovaní hospitalizovaných pacientov kvôli exacerbáciám CHOCHP sa ako rizikové ukázalo prekonanie pneumónie v minulosti a časté (≥ 2 ročne) alebo ťažké (≥ 1 ročne) exacerbácie komplikujúce priebeh ochorenia (52). Typickým kandidátom na prepuknutie pneumónie pri liečbe ICS je teda starší, symptomatický pacient, s pokročilejším ochorením, s horším stavom výživy, s komorbiditami a anamnézou častých exacerbácií s/bez pneumónií v minulosti.

ICS však vedú aj k zvýšeniu rizika iných infekčných ochorení respiračného traktu, medzi ktorými zaujíma zvláštne postavenie tuberkulóza. Expozícia ICS pacientov s CHOCHP, predovšetkým vo vysokých dávkach (ekvivalent flutikazónpropionátu $\geq 1\,000\text{ }\mu\text{g/deň}$), zvyšuje riziko prepuknutia tuberkulózy o 26%. V prípade aktuálneho užívania ICS narastá riziko až o 48%. Tento údaj priniesla kanadská populačná case-control štúdia v kohorte viac ako 400 tisíc pacientov (53). Kórejská sieťová case-control štúdia v populácii viac ako 850 tisíc pacientov s inhalačnou medikáciou, poukázala na zvýšenie rizika tuberkulózy o 20% u pacientov liečených ICS, pričom sa potvrdil nárast rizika so zvyšujúcou sa dávkou (54). Vysoká dávka ICS ($> 500\text{ }\mu\text{g}$ flutikazónpropionátu/deň) a predchádzajúca tuberkulózná infekcia, zvýšila riziko aktívnej pľúcnej tuberkulózy pri retrospektívnom hodnotení liečby 554 pacientov s CHOCHP (55). Iná, menšia retrospektívna štúdia (778 pacientov s CHOCHP) na základe multivariačnej regresie identifikovala užívanie ICS ako rizikový faktor pre manifestnú pľúcnu tuberkulózu u pacientov

hlavne s predchádzajúcim röntgenovým (RTG) nálezom konzistentným so špecifickým procesom (56). A nakoniec, systematický review s metaanalýzou 25 klinických štúdií v trvaní aspoň 6 mesiacov s takmer 24 tisícmi pacientov, potvrdil obavy zo zvýšenia rizika tuberkulózy u pacientov s CHOCHP užívajúcich ICS na úrovni 2,29-násobného nárastu rizík (57). Za hlavnú príčinu súvislosti medzi liečbou ICS a zvýšeným rizikom tuberkulózy sa v súčasnosti považuje širokospektrálna supresia imunitného systému, ktorú navodzujú kortikoidy pri dlhšom užívaní. Mnohé aspekty tohto účinku zasahujú do obranných mechanizmov proti špecifickým infekciám typu *M. tuberculosis*. Kortikosteroidy navodzujú monocytopeniu v periférnej krvi, inhibujú funkcie monocytov (chemotaxiu, baktericídnu aktivitu), znižujú produkciu interleukínu 1 a predovšetkým TNF α (58). Navyše, dochádza k zníženiu aktivity T-lymfocytov indukovanej cytokínmi a ich redistribúcia z cirkulácie rezultuje do periférnej lymfocytopenie (59). Vzhľadom na to, že ICS preukázali popri lokálnom aj systémový imunosupresívny účinok (napríklad inhalačný flutikazónpropionát verzus prednizolón na úrovni 1 : 10 pri ekvivalentnej dávke), neprekvapuje možnosť prepuknutia manifestnej infekcie (60). Hromadiace sa epidemiologické údaje o súvislosti medzi liečbou ICS a rizikom respiračnej tuberkulózy odôvodňujú realizáciu RTG hrudníka a mykobakteriologického vyšetrenia (najlepšie kultivačnou a mikroskopickou analýzou spúta poprí prípade podporenou o dôkaz formou PCR alebo IGRA testu) pred nasadením ICS do liečby u pacientov s CHOCHP.

Čo možno očakávať po vysadení inhalačného kortikoidu z trojitej liečby?

Pridanie LAMA ku kombinačnej liečbe LABA + ICS (trojitá liečba) môže napomôcť

k zlepšeniu pľúcnych funkcií, kvality života a súčasne aj k zníženiu rizika exacerbácií CHOCHP (2). V bežných klinických podmienkach sa často stretávame s využitím trojitej liečby LAMA + LABA + ICS. Napríklad, podľa databázy údajov o liekovej preskripcii v Spojenom kráľovstve užíva trojitú liečbu 19%, 28%, 37% a 46% pacientov v skupinách A, B, C a D podľa klasifikácie GOLD (61). Na Slovensku liečime trojitou liečbou predovšetkým pacientov v skupinách C a D (20,5% respektíve 45%) (16). V kontexte zastúpenia fenotypu častého exacerbátora v bežnej populácii pacientov s CHOCHP, ako aj prediktívnych faktorov vo vzťahu k predpokladanému benefitu/riziku pri liečbe ICS, predpokladáme, že minimálne u časti pacientov je na zváženie deeskalačná liečba „step-down“, s vynechaním ICS.

Ako postupovať pri vysadení ICS z kombinanej alebo z trojitej liečby? V prvom rade sa musíme zamyslieť nad tým, či je klinická stabilita s dlhodobou absenciou exacerbácií dôsledkom úspešnej liečby ICS, alebo či ide o pacienta, ktorý prirodzene prekonáva exacerbácie zriedkavo. Vzhľadom na to, že väčšina pacientov s CHOCHP užíva ICS dlhodobo (často aj viac ako 10 rokov), je údaj o dôvode prvej indikácie ICS často nedostupný. Skúsenosti z rôznych krajín poukazujú na to, že stimulom na pridanie ICS k bronchodilatanciám býva častejšie vysoká intenzita symptómov než riziko exacerbácií, čo je v rozpore s platnými odporúčaniami (61, 62). To znamená, že ak nejde o fenotyp „frekventného exacerbátora“, respektíve pacient za uplynulé obdobie minimálne 1 roka neprekoná žiadnu stredne ťažkú, alebo ťažkú exacerbáciu, môžeme uvažovať o ukončení liečby ICS.

Na tomto mieste treba pripomenúť, že niektorí respondéri napriek dlhšej klinickej stabilite reagujú citlivo na ukončenie liečby ICS. Ide najmä o zvýšenie rizika prepuknutia exacerbácie CHOCHP, zhoršenia pľúcnych funkcií a symptómov ochorenia (63). Príkladom, ako sa môže vyvíjať ochorenie po náhlom ukončení liečby ICS, je osud pacientov v 2,5-ročnej štúdii GLUCOLD. Počas štúdie sa ukázalo, že subfenotyp steroid-naivných pacientov so stredne ťažkou obštrukciou dýchacích ciest a bronchiálnou hyperreaktivitou je citlivý k priaznivým účinkom dlhodobej liečby ICS. V rámci protokolu bola v jednom z ramien liečba ICS ukončená po 6 mesiacoch, čo malo za následok opätovné vzplanutie zápalu a zhoršenie klinických ukazov

vateľov (horší zdravotný stav, akcelerácia poklesu FEV₁) (64). Nedávno publikovaná práca s využitím gémovej analýzy v súbore pacientov zo štúdie GLUCOLD uvádza, že priaznivá odpoveď na liečbu ICS súvisela s vyšším tzv. T2 score (The T helper type 2 signature score), vyšším zastúpením eozinofilov v bronchiálnej stene a v krvi. Nakoľko do štúdie neboli zaradení astmatici, steroid-senzitívni pacienti s CHOCHP zrejme odzrkadľujú významné prekryvanie klinického obrazu a gémovej exprese, ktorá je spoločná pre určité skupiny pacientov s CHOCHP a bronchiálnou astmou (65).

Väčšina skúseností v rôznorodých populáciách pacientov s CHOCHP má skôr opačný charakter. Rozsiahla metaanalýza klinických štúdií z databáz MEDLINE, EMBASE a CINAHL obavy z rizika deteriorácie CHOCHP po prerušení užívania ICS nepotvrdila. Nárast rizika exacerbácie bol hodnotený ako minimálny, na úrovni 11% v prvom roku po vysadení (66). Randomizovaná klinická štúdia INSTEAD potvrdila, že u stabilných pacientov s CHOCHP (FEV₁ > 50% n. h., bez exacerbácie v uplynulom roku) možno bezpečne prejsť z liečby LABA/ICS na monoterapiu indakaterolom, moderným LABA s 24-hodinovým účinkom. Po zmene liečby sa neobjavili žiadne významné rozdiely v oblasti stupňa dýchavice, zdravotného stavu, spotreby záchranných liekov alebo výskytu exacerbácií počas 26 týždňov sledovania (67). K rovnakému záveru dospela prospektívna real-life štúdia OPTIMO, v ktorej bol tiež prechod z kombinanej liečby LABA/ICS na monoterapiu alebo duálnu bronchodilatačnú liečbu bezpečný (pacienti s FEV₁ > 50% n. h., < 2 exacerbáciami v uplynulom roku) (68). Z uvedených skúseností vyplýva, že pri relatívne málo rizikových pacientoch s CHOCHP (bez známok klinického prekryvania s astmou) sa nemusíme v každodennej praxi obávať urobiť krok smerom k postupnému vysadeniu ICS za podmienky, že u pacienta vyťažíme bronchodilatačnú liečbu.

Platia podobné závery aj pre pacientov s významne vyššou úrovňou rizika (FEV₁ < 50% n. h. a s ≥ 1 exacerbáciou v uplynulom roku)? Na túto skupinu pacientov sa zamerali autori 12-mesačnej randomizovanej klinickej štúdie s paralelnými skupinami WISDOM (69). Počas nábehovej fázy boli všetci pacienti liečení trojitou liečbou (salmeterol 50 µg dvakrát denne, flutikazónpropionát 500 µg dvakrát denne a tiotropium 18 µg jedenkrát denne). Následne pokračovalo jedno rameno štúdie s trojitou liečbou celých 12 mesiacov, pokiaľ v dru-

hom ramene sa počas 3 mesiacov postupne až do vysadenia znižovala dávka flutikazónpropionátu tak, že zvyšných 9 mesiacov zostali pacienti na duálnej liečbe salmeterol + tiotropium. U týchto pacientov sa potom prejavila tendencia k zhoršenej kvalite života a k poklesu pľúcnych funkcií. Rozdiel nastal síce bezprostredne v týždňoch po vysadení ICS, potom sa ďalej neprehlbil, ale ani sa nezmenšoval. Veľkosť rozdielu trough FEV₁ medzi ramenami s duálnou a trojitou liečbou predstavoval po 52 týždňoch zdanlivo nevýznamných 43 ml. Táto hodnota však zodpovedá približnému 1-ročnému poklesu pľúcnych funkcií u väčšiny pacientov s CHOCHP (70). Samozrejme, primárnym objektom pozornosti v štúdii WISDOM boli exacerbácie CHOCHP. Približne polovica príhod nastala v prvých 3 mesiacoch, keď boli ešte všetci pacienti *de facto* na trojitej liečbe. Počas ďalších 9 mesiacov sa potom už rozdiel medzi trojitou a duálnou liečbou neprejavil. Napriek rôznym možnostiam interpretácie, štúdia WISDOM potvrdila koncepciu, podľa ktorej je postupné vysadenie ICS z trojitej liečby u väčšiny pacientov bezpečné za podmienky pokračovania v duálnej bronchodilatačnej liečbe. Tento záver si osvojila aj aktuálna revízia dokumentu GOLD v kapitole venovanej liečbe ICS (2). Ako sme uviedli, pokles pľúcnych funkcií po detrakcii ICS v štúdii WISDOM bol v rozpore s nezmeneným rizikom exacerbácií. Podobný signál nie je ojedinelý. Aj v štúdii COSMIC došlo po vysadení ICS po predchádzajúcej 3-mesačnej liečbe u pacientov s CHOCHP (FEV₁ 30 – 70% n. h., ≥ 2 stredne ťažké exacerbácie v uplynulom roku) k bezprostrednému a pretrvávajúcemu poklesu FEV₁, ktorý nebol opäť sprevádzaný zvýšeným počtom exacerbácií (71). Silnejú hlasy zastávajúce názor, že v rizikovom segmente pacientov (FEV₁ < 50% n. h. a s ≥ 1 exacerbáciou v uplynulom roku) treba pred vysadením ICS prihliadať skôr na zlepšenie symptómov a pľúcnych funkcií, ktoré pacienti dosiahli vďaka ICS, než na prevenciu exacerbácií. Pokles pľúcnych funkcií po prerušení podávania ICS znamená pravdepodobne spirometrický dôkaz o účinnosti protizápalovej liečby a nemusí priamo súvisieť s ovplyvnením exacerbačného rizika (72).

Alternatívna protizápalová liečba ako prevencia klinickej deteriorácie po vysadení inhalačných kortikoidov?

Jednou z možností ako minimalizovať riziko deteriorácie ochorenia po vysadení ICS, môže byť

ich náhrada roflumilastom – prvým nesteroidným protizápalovým liekom špecificky dizajnovaným na liečbu pacientov s CHOCHP. Ide o prvého zástupcu liekovej skupiny inhibítorov fosfodiesterázy 4. V podmienkach *in vitro* roflumilast preukázateľne zvyšuje intracelulárnu hladinu cAMP v kľúčových celulárnych účastníkoch zápalu pri CHOCHP – v neutrofiloch, monocytoch, dendritických bunkách, CD4+/CD8+ T-lymfocytoch, epitelách dýchacích ciest, endoteli pľúcnych ciev, fibroblastoch a v menšej miere aj v bronchiálnom hladkom svalce (73). *In vivo* dokázal roflumilast oproti placebo signifikantne znížiť v indukovanom spúte u pacientov s CHOCHP celkový počet leukocytov (vrátane eozinofilov i neutrofilov) hladinu zápalových mediátorov (neutrofilová elastáza, interleukín-8, eozinofilový kationický proteín, $\alpha 2$ -makroglobulín). Liečba roflumilastom viedla aj k zníženiu uvoľňovania TNF- α z buniek periférnej krvi (74). V súhrne, všetky uvedené účinky roflumilastu vedú k priaznivému ovplyvneniu patofyziologických mechanizmov CHOCHP, čo sa prejavuje hlavne v znížení rizika exacerbácií a v menšej miere (čo však nie je prekvapivé, lebo roflumilast nie je priamy bronchodilatátor) aj v zlepšení pľúcnych funkcií. Pri podrobnej analýze dát od viac ako 5 000 pacientov zo štúdií AURA a HERMES sa ukázalo, že vďaka pravidelnej liečbe roflumilastom môže u veľkej časti pacientov dôjsť k stabilizácii ochorenia, respektíve presunu z rizikovejšieho segmentu „častých“ do stabilnejšieho segmentu „zriedkavých“ exacerbátorov (75).

Roflumilast je jedinečným príkladom personalizácie farmakoterapie CHOCHP, pretože z klinického prínosu profituje predovšetkým fenotyp chronického bronchitika z rizikových skupín GOLD C a D (podľa klasifikácie GOLD) (76). Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča pridať roflumilast k inhalačným dlhodobo pôsobiacim bronchodilatačiami u pacientov s ťažkou a veľmi ťažkou obštrukčnou ventilačnou poruchou, častými exacerbáciami a prejavmi chronickej bronchitídy, ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní pri bronchodilatačnej liečbe (2).

To znamená, že v rámci aktuálnych odporúčaní sa profiluje roflumilast ako liek určený pre najrizikovejší segment pacientov s CHOCHP. Túto skutočnosť odzrkadľuje aj bežná klinická prax. Z pridania roflumilastu do liečby profitujú aj pacienti s opakovanými exacerbáciami napriek trojitej liečbe (LABA + ICS + LAMA). V katalánskom prospektívnom registri sa podarilo zdokumentovať

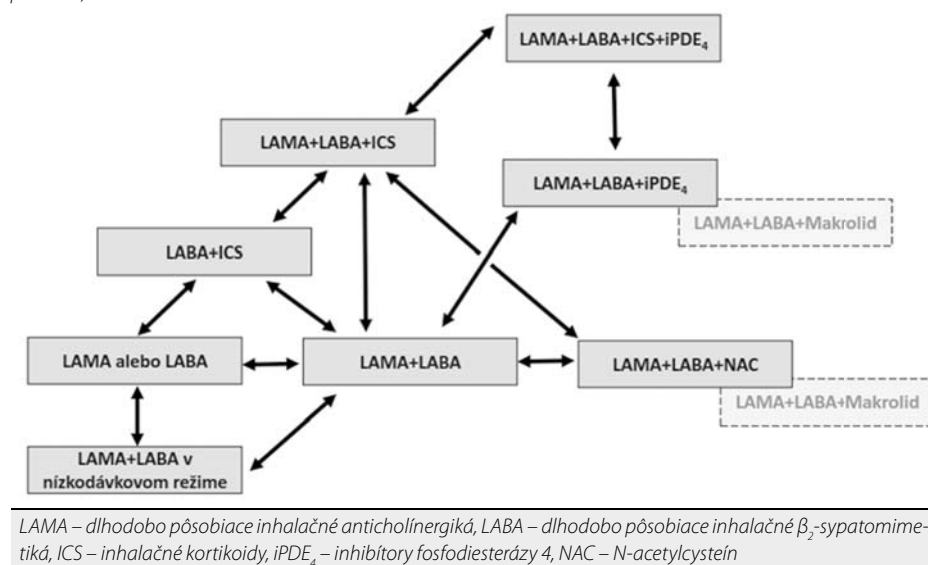
najvýraznejší prínos v skupine s ≥ 4 exacerbáciami ročne pred začiatkom liečby (redukcia z priemerne 5 exacerbácií/rok na 3,55 exacerbácií/rok pri liečbe roflumilastom) (77). V randomizovanej klinickej štúdii REACT, ktorá sa tiež zamerala na vysoko-rizikovú skupinu pacientov, znížil roflumilast po pridaní ku kombináčnej liečbe LABA + ICS alebo dokonca k trojitej liečbe LAMA + LABA + ICS výskyt akýchkoľvek exacerbácií CHOCHP vrátane ťažkých, ktoré vyžadovali hospitalizáciu (78). Nakoľko práve stredne ťažké a ťažké exacerbácie vyžadujú v preventívnom prístupe protizápalovú komponentu, náhrada ICS roflumilastom sa ponúka ako sľubná alternatíva minimálne pre skupinu chronických bronchitikov zo skupín C3 a D3 (podľa klasifikácie GOLD – tabuľka 1) so zaznamenanými nežiaducimi účinkami pri liečbe ICS. Tento koncept korešponduje so širokospektrálnym protizápalovým pôsobením roflumilastu v kontexte heterogenity „zápalového vzoru“ akútnych exacerbácií CHOCHP (25). Limitujúcim faktorom pri liečbe roflumilastom môže byť jeho tolerabilita. Hoci sú nežiaduce účinky sprevádzajúce liečbu pomerne časté, len výnimočne dosahujú závažný stupeň a vôbec sa nevyskytujú udalosti z oblasti kardiovaskulárnych príhod či infekčných komplikácií. Naopak, roflumilast priaznivo ovplyvňuje práve tieto aspekty ochorenia (79).

V súčasnosti už existuje pomerne solídna báza klinických dát o úlohe makrolidov. Makrolidy vďaka svojmu komplexnému profilu účinnosti zlepšujú prognózu zápalových ochorení dýchacieho systému, akými sú cystická fibróza (80), bronchiektázie (81), difúzna panbronchiolitída (82) či ťažká

pneumónia (81, 83, 84, 85). Trieda makrolidových antibiotík poskytuje aj pacientom s CHOCHP kombináciu imunomodulačných, protizápalových a antiinfekčných vlastností (86). Randomizované i nerandomizované klinické štúdie v populácii pacientov s CHOCHP sa väčšinou zhodujú v znížení rizika prepuknutia exacerbácie pri liečbe makrolidom (erytromycín, klaritromycín, azitromycín), ktorý bol pridaný k inhalačnej liečbe (87, 88, 89). Najväčšia, 1-ročná klinická štúdia s viac ako 1 100 pacientmi s minimálne jedným rizikovým faktorom (dlhodobá domáca liečba kyslíkom, užívanie systémových kortikoidov, alebo hospitalizácia/návšteva pohotovosti v období 1 roka pred vstupom do štúdie), potvrdila, že azitromycín v dávke 250 mg trikrát v týždni predĺžil čas do prepuknutia prvej exacerbácie CHOCHP na 266 zo 174 dní, čo zodpovedá projikovanému zníženiu frekvencie exacerbácií z 1,83/pacient/rok na 1,48/pacient/rok (90). Dlhodobá liečba makrolidmi môže predstavovať tak potenciálnu možnosť na intenzifikáciu liečby s cieľom prevencie akútnych exacerbácií CHOCHP, ako aj zatiaľ neoverenú alternatívu pri deeskalačnej liečbe s vysadením ICS. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že dlhodobá liečba makrolidom môže viesť k indukcií rastu rezistentných baktérií osídľujúcich hostiteľa a k typickým nežiaducim účinkom viazaným na túto liekovú skupinu (91).

Vzhľadom na to, že žiadny súčasný farmakoterapeutický režim neposkytuje v klinickej praxi úplnú ochranu pred exacerbáciami CHOCHP, pokračuje hľadanie ďalších účinných možností. Pozornosť sa obracia na N-acetylcysteín, ktorý by mohol plniť úlohu náhrady za ICS alebo roflumilastu u časti

Obr. 1. Potenciálne možnosti pri eskalačnej („step-up“) a deeskalačnej („step-down“) liečbe CHOCHP (upravené podľa 38)



pacientov. Dôkazy o prevencii exacerbácií pri liečbe N-acetylcysteínom naznačujú potenciál tejto molekuly pri dlhodobom užívaní vysokých dávok (≥ 1200 mg/deň) (92). Kanadsko-americké smernice ACCP/CTS už dokonca zaradili N-acetylcysteín medzi odporúčané lieky pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ktorí prekonalí aspoň dve akútne exacerbácie v uplynulých 2 rokoch (93).

Účinnosť ICS v prevencii exacerbácií, a v ďalších klinických ukazovateľoch CHOCHP, priamo úmerne narastá s intenzitou eozinofilového zápalu. Čo však s pacientmi bez zvýšeného počtu eozinofilov v periférnej krvi (relatívny počet $\leq 2\%$)? Pre túto skupinu pacientov sa ponúkajú okrem roflumilastu aj ďalšie alternatívy. Novú možnosť by mohol predstavovať prvý predstaviteľ novej liekovej skupiny p38 MAPK inhibítorov – lozmapimod. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP je lozmapimod v prevencii stredne ťaž-

kých a ťažkých exacerbácií účinný len v prípade počtu eozinofilov v periférnej krvi $\leq 2\%$ (94).

Možnosti deeskačného prístupu s využitím náhrady ICS niektorým z alternatívnych protizápalových liekov (roflumilast, N-acetylcysteín a makrolidy) uvádzame na obrázku 1. K takémuto kroku však musíme pristupovať s opatrnosťou, keďže chýbajú jednoznačné usmernenia, pre ktoré skupiny pacientov zvoliť ktorý konkrétny liek, respektíve v akej dávke a na ako dlho.

Záver

Aktuálne odporúčania pre liečbu CHOCHP sa postupne v otázke farmakologickej liečby začínajú orientovať cestou personalizovaného prístupu. Z hľadiska stratégie sú dobre overené postupy smerom k intenzifikácii liečby v prípade nedostatočnej kontroly ochorenia („step-up“). CHOCHP je však vo väčšine prípadov dynamické

ochorenie, v ktorom sa striedajú obdobia relatívnej stability s obdobiami deteriorácie, či dokonca s prepuknutím prognosticky závažných udalostí – akútnych exacerbácií. Takáto oscilácia intenzity, respektíve dosahu ochorenia vytvára priestor na neprimerané kvantitatívne a/alebo kvalitatívne zloženie farmakologickej liečby s príslušnými následkami (deteriorácia pri podliečení verzus riziko nežiaducich účinkov a nadmerných nákladov pri nadliečení). Preto sa aktuálnym trendom vo farmakoterapii CHOCHP stáva optimalizácia namiesto doterajšej zaužívanej stratégie vedúcej k maximalizácii. Na rozdiel od duálnej bronchodilatácie, ktorá sa zrejme stane zlatým štandardom v liečbe prevažnej väčšiny pacientov s CHOCHP, protizápalové lieky (ICS, iPDE₄, biologiká a pod.) budú čoraz viac smerovať do špecifických podskupín pacientov s preukázaným priaznivým pomerom medzi účinnosťou a bezpečnosťou.

LITERATÚRA

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–365.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
- Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(Suppl 1): 1–16.
- Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: XX.
- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database syst Rev* 2004; CD003794.
- Cazzola M, Dahl R. Inhaled Combination Therapy With Long-Acting b2-Agonists and Corticosteroids in Stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone propionate and survival in COPD. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775–789.
- Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389–396.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT). *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): OA3476 (Abstract).
- Johnson M, Agustí AGN, Barnes NC. Reflections on TORCH: Potential mechanisms for the survival benefit of salmeterol/fluticasone propionate in COPD patients. *J COPD* 2008; 5: 369–375.
- Anthonisen NR. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomised clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.
- Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29(8): 891–905.

- Scott DA, Woods B, Thompson JC, et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 145–158.
- Kilber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11: 56–68.
- Agustí A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013; 42: 1391–1401.
- Solovič I, Laššán Š, Smolková K. SEVERCA – nové zhodnotenie závažnosti CHOCHP. *Respiro* 2014; 2: 70–79.
- Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014; 108: 729–736.
- Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70052-8).
- Beeh KM, Derom E, Echave-Susaeta J, et al. T. ENERGIT: Efficacy and safety of once-daily combined tiotropium + olodaterol versus twice-daily combined fluticasone propionate + salmeterol. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl.59): PA4366 (Abstract).
- Vogelmeier CF, Paggairo PL, Dorca J, et al. Efficacy of acclidinium/formoterol fixed-dose combination versus salmeterol/fluticasone in COPD. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): PA2960 (Abstract).
- Singh D, Worsley S, Zhu ChQ, et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 91–103.
- Zhong N, Wang Ch, Zhou X, et al. lanTern: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD* 2015; 10: 1015–1026.
- Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap syndrome (ACOS). Based on the Global Strategy for Asthma management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, management and Prevention of COPD. 2015. Dostupné na: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_ACOS_2015.pdf.
- Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250–258.

- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662–671.
- Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations. *J COPD* 2008; 5: 282–290.
- Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26.
- Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906–913.
- Kolsum U, Brightling CE, Agustí A, et al. The Prevalence And Clinical Characteristics Associated With Eosinophilic Inflammation In COPD Patients From The ECLIPSE (Evaluation Of COPD Longitudinally To Identify Predictive Surrogate Endpoints) Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: Meeting abstracts, 2014 ATS International Conference, A2745 (Abstract).
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71: 118–125.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442.
- Wedzicha JA, Price D, Mezzi K, et al. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: A pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): PA1005 (Abstract).
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523–525.
- Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri Jr RA, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891–901.

35. Eltobli O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 112–121.
36. Brightling CE. Is the Eosinophil a Leading Villain in Lung Function Decline? *Chest* 2015; 148(4): 844–846.
37. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416–69.
38. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75: 1575–1585.
39. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2
40. Wedzicha JA, Decramer M, Vestbo J, et al. A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study. *ERS Annual Congress* 2013; P696. Abstract 2208.
41. Jen R, Rennard SJ, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD* 2012; 7: 587–595.
42. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. Inhaled drugs as risk factors for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 1080–1087.
43. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 300(20): 2407–2416.
44. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(3): 219–229.
45. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 118–122.
46. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, et al. Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162–66.
47. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 751–757.
48. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210–223.
49. DiSantostefano RL, Li H, Hinds D, et al. risk of pneumonia with inhaled corticosteroid/long-acting β_2 agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a cluster analysis. *Int J COPD* 2014; 9: 457–468.
50. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641–647.
51. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, et al. reported pneumonia in patients with COPD: Findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505–512.
52. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, et al. Pneumonic and Nonpneumonic Exacerbations of COPD. Inflammatory Response and Clinical Characteristics. *Chest* 2013; 144(4): 1134–1142.
53. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, et al. Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 675–678.
54. Lee CH, Kim K, Hyun MK, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68: 1105–1113.
55. Shu CC, Wu HD, Yu MC, et al. Use of High-Dose Inhaled Corticosteroids is Associated With Pulmonary Tuberculosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine* 2010; 89(1): 53–61.
56. Kim JH, Park JS, Kim KH, et al. Inhaled Corticosteroid Is Associated With an Increased Risk of TB in Patients With COPD. *Chest* 2013; 143(4): 1018–1024.
57. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD and the Risk of TB and Influenza. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286–1297.
58. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 219–237.
59. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976; 84: 304–315.
60. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19–26.
61. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J COPD* 2015; 10: 2207–2217.
62. Miyazaki M, Nakamura H, Takahashi S, et al. The reasons for triple therapy in stable COPD patients in Japanese clinical practice. *Int J COPD* 2015; 10: 1053–1059.
63. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2007; 8: 93.
64. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2009; 151: 517–527.
65. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma–COPD Overlap Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(7): 758–766.
66. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107–117.
67. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548–1556.
68. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15: 77.
69. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285–1294.
70. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1184–1192.
71. Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
72. Reilly JJ. Stepping down therapy in COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1340–1341.
73. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for COPD. *Pulm Pharm Ther* 2010; 23: 235–256.
74. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081–1087.
75. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013; 143: 1302–11.
76. Rennard SJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011; 12: 18.
77. Muñoz-Esquerre M, Díez-Ferrer M, Montón C, et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: A real life study. *Pulm Pharm Ther* 2014; 30: 16–21.
78. Martínez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–866.
79. Laššán Š, Laššánová M. Roflumilast a jeho klinický prínos pre pacienta s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. *Farmakoterapie* 2015; 11(1): 106–111.
80. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002203.
81. Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L, et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pum Pharm Ther* 2014; 29: 80–88.
82. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1): 1829–1832.
83. Restrepo MI, Kortensen EM, Waterer GW, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 153–159.
84. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam–Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 36: 389–395.
85. Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, et al. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia. *Respir Med* 2012; 106: 451–458.
86. Martínez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008; 3: 331–350.
87. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139–1147.
88. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, et al. Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1358–1360.
89. Pomares X, Monton C, Espasa M, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J COPD* 2011; 6: 449–456.
90. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
91. Ramos FL, Criner GJ. Use of long-term macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 153–158.
92. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015. doi: 10.1183/16000617.00002215.
93. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015; 147: 894–894.
94. Marks-Konczalik J, Costa M, Robertson J, et al. A post-hoc subgroup analysis of data from a six month clinical trial comparing the efficacy and safety of losmapimod in moderate-severe COPD patients with $\leq 2\%$ and $> 2\%$ blood eosinophils. *Respir Med* 2015; 109: 860–869.