Protizápalová liečba stabilnej CHOCHP – aktuálne trendy a odporúčania pre klinickú prax

Expertné stanovisko

Štefan Laššán¹, Marta Hájková¹, Monika Laššánová²

¹Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, komplexné a heterogénne ochorenie pľúc s celosvetovo zvyšujúcou sa morbiditou a mortalitou. Inhalačné bronchodilatanciá ako dlhodobé pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov (LAMA) a dlhodobé pôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov (LABA) predstavujú najčastejšie a najdôležitejšie liekové skupiny používané na liečbu CHOCHP. U pacientov s perzistujúcimi symptómami alebo častými exacerbáciami sú používané tiež protizápalové lieky (inhalačné kortikoidy, selektívne inhibítory fosfodiesterázy 4, niektoré antibiotiká a mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom). Miesto liekov s protizápalovým účinkom je v oblasti personalizovanej liečby užšie definovaných skupín pacientov (špecifikované feno- a endo-typy ochorenia), kde sa potvrdila ich účinnosť a bezpečnosť. Najdôležitejším prospechom, ktorý môžu pacienti s CHOCHP vďaka protizápalovej liečbe získať, je zníženie frekvencie a závažnosti akútnych exacerbácií.

Cieľom našej práce je zaujať stanovisko k aktuálnym trendom v protizápalovej farmakologickej liečbe CHOCHP. Okrem súhrnu aktuálnych poznatkov sme sa snažili uviesť rozhodovacie kritériá a klinické algoritmy pre indikáciu základných liekových skupín v oblasti protizápalovej liečby CHOCHP s poukázaním na potenciálne riziká. V rámci dlhodobej liečby sa pri tom uplatňujú ako postupy v zmysle „krok nahor“ v snahe o zlepšenie klinickej kontroly ochorenia, tak aj „krok nadol“ pri absencii účinnosti alebo výskyte nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: chronická obštrukčná choroba pľúc, dlhodobé pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov, dlhodobé pôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov, inhalačné kortikoidy, selektívne inhibítory fosfodiesterázy 4, mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom.

Anti-inflammatory treatment of stable COPD – current trends and recommendations for clinical practice

Experts statement

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, complex and heterogeneous lung disease with increasing morbidity and mortality worldwide. Inhaled bronchodilators, long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMAs) and long-acting beta2-agonists (LABAs), are the most common and important drugs used for the treatment of COPD. In individuals with persistent symptoms or frequent exacerbations anti-inflammatory drugs (inhaled corticosteroids, selective inhibitor of the enzyme phosphodiesterase-4, some antibiotics, mucolytic and antioxidant drug) are also used. In the field of personalized medicine, it's important to differentiate patients into groups based on the pheno- and exo-types of the underlying disease. This allows us to evaluate the effectiveness and safety of treatment with Anti-Inflammatory drugs. The most important benefit the patient receives from treatment with Anti-Inflammatory drugs is lowering both the frequency and intensity of acute exacerbations. The goal of our work is to gain a more thorough knowledge of current trends in the Pharmacological treatment of COPD. Besides acquiring knowledge of current trends we also intend to create decision criteria and clinical algorithms for the indication

ZLEPŠUJE RANNÍ, DENNÍ A NOČNÍ PŘÍZNAKY CHOPN ^{1,*}

Aclidinium + formoterol¹

- **Rychlý nástup účinku** ^{1,**}
- **Přetrvávající bronchodilatace** ^{1,†}
- **Snadno použitelný inhalátor** ⁴

Přípravek Brimica® Genuair® je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).¹

Vedoucí k lepší kvalitě života ^{1,3,††}

* vs. placebo; ** do 5 minut od první inhalace vs. placebo (p<0,0001)¹

† „Ve studiích fáze 3 zůstaly během intervalu dávkování zachovány klinicky významné bronchodilatační účinky... Ve studiích fáze 3 o délce šesti měsíců a jednoho roku byl zjištěn přetrvávající účinek v čase.“^{1,††} vs. placebo (p<0,0001)

† „Ve studiích fáze 3 zůstaly během intervalu dávkování zachovány klinicky významné bronchodilatační účinky...“

1. Brimica® Genuair®: Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu únor 2017.

2. Singh D, et al. BMC Pulm Med. 2014;14:178. Prospektivní, aktivně a placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovnávající účinnost a bezpečnost acilidinia/formoterolu 400 mg/12 mg, 400 mg/6 mg, acilidinia 400 mg, formoterolu 12 mg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN (n = 1 729, 2:2:2:2:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. acilidinium 400 mg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 mg od počátku do 24. týdne.

3. D'Urzo AD, et al. Respir Res. 2014;15(1):123. Prospektivní, aktivně a placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovnávající účinnost a bezpečnost acilidinia/formoterolu 400 mg/12 mg, 400 mg/6 mg, acilidinia 400 mg, formoterolu 12 mg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN (n = 1 692, 1:1:1:1:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. acilidinium 400 mg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 mg od počátku do 24. týdne.

4. Chrystyn H, Niederlaender C. Int J Clin Pract. 2012;66:309–17.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Zkrácená informace o přípravku: Brimica Genuair 340 mikrogramů /12 mikrogramů, prášek k inhalaci **Složení:** Jedna dávka vydaná z náustku obsahuje 396 mikrogramů acilidiniu bromidu (ekvivalent 340 mikrogramů acilidiniu) a 11,8 mikrogramů formoterolu fumarátu dihydrátu. To odpovídá odměřené dávce 400 mikrogramů acilidiniu bromidu (ekvivalent 343 mikrogramů acilidiniu) a odměřené dávce 12 mikrogramů formoterolu fumarátu dihydrátu. **Indikace: Udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s CHOPN.** Dávkování: Jedna inhalace přípravku Brimica Genuair 340 mikrogramů /12 mikrogramů dvakrát denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není zapotřebí žádná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na mono/dydrát laktosy. **Upozornění a opatření pro použití:** Neužívat při astmatu. Nepoužívat k úlevě při akutních záchvatech bronchospasmů. Při paradoxním bronchospasmu nutno léčbu přípravkem ukončit a zvážít nasazení jiné léčby. S opatrností je nutné podávat přípravek pacientům, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, mají nestabilní anginu pectoris nebo během posledních 3 měsíců u nich byla nově diagnostikována arytmie, mají QTc delší než 470 ms, případně kteří byli během posledních 12 měsíců hospitalizováni kvůli srdečnímu selhání s funkční třídou III a IV podle NYHA, neboť byli vyloučeni z klinického hodnocení. Agonisté β₂ adrenergických receptorů mohou u některých pacientů způsobovat zvýšení tepové frekvence a krevního tlaku a změny EKG, jako je zploštění T vlny, deprese ST segmentu a prodloužení intervalu QTc. Pokud se

tyto účinky objeví, bude možná nutno přerušit léčbu. Dlouhodobě působící agonisté β₂ adrenergických receptorů se musí používat s opatrností u pacientů, kteří mají v anamnéze či prokázány prodloužený interval QTc nebo jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími interval QTc. Přípravek je nutno používat opatrně u pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami, konvulzivními poruchami, tyreotoxikózou a feochromocytomem. Po vysokých dávkách agonistů β₂ adrenergických receptorů lze pozorovat metabolické účinky, jako je hyperglykémie a hypokalemie. Přípravek se musí používat s opatrností u pacientů se symptomatickou hyperplazií prostaty, s retencí moči nebo s glaukomem s uzavřeným úhlem. Suchost v ústech, která byla pozorována ve spojitosti s anticholinergní léčbou, může být při dlouhodobém přetrvávání spojena s výskytem zubního kazu. Obsahuje laktózu - pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, hereditární deficiencí laktázy nebo glukosylgalaktosou malabsorpci nesmí přípravek užívat. Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výskyt rozostřeného vidění nebo závratí může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Současné podávání přípravku s jinými léčivými přípravky obsahujícími anticholinergika a/nebo dlouhodobě působícími agonisty β₂ adrenergických receptorů nebylo hodnoceno a nedoporučuje se. Podání současně s jinými léčivými přípravky k léčbě CHOPN včetně bronchodilátorů - krátkodobě působících agonistů β₂ adrenergických receptorů, methylxantinu a perorálně i inhalací podávaných steroidů bylo bez klinických známek lékových interakcí. Studie in vitro prokázaly, že při podávání v terapeutické dávce se nepředpokládají interakce acilidinia nebo jeho metabolitů s léky, které jsou substráty P-glykoproteinu ani s léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (CYP450) a esterázami. Formoterol neinhibuje enzymy CYP450 při terapeutické

relevantních koncentracích. Souběžná léčba methylxantiny deriváty, steroidy nebo diuretiky nešetřícími draslík může zesílit možný hypokalemický účinek agonistů β₂ adrenergických receptorů. V případě nutnosti použití β₂ adrenergických blokátů se preferují kardioselektivní betaadrenergní blokátory. Přípravek je nutno podávat s opatrností pacientům léčeným přípravky prodlužujícími QTc interval, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, antihistaminika nebo makrolidy, protože tyto léčivé přípravky mohou zesílit účinek formoterolu na kardiovaskulární systém. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek se smí užívat během těhotenství pouze za předpokladu, že očekávaný přínos je vyšší než potenciální rizika. Není známo, zda se acilidinium (a/nebo jeho metabolity) nebo formoterol vylučují do lidského mateřského mléka. Před podáním přípravku kojícím ženám je nutno zvážít, zda je očekávaná prospěšnost pro ženu vyšší než možné riziko pro dítě. **Nežádoucí účinky:** Časté: zánět nosohltanu, infekce močových cest, sinusitida, absces zubů; nespavost, úzkost; bolest hlavy, závrať, třes; kašel; průjem; nevolnost, sucho v ústech; myalgie, svalové křeče; periferní edém; zvýšená krevní kreatinfosfokináza. Méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Uchovávání:** Inhalátor Genuair uchovávejte v zataveném sáčku až do doby, kdy začnete podávat lék. Použít do 60 dnů po otevření sáčku. **Balení:** 1 inhalátor s 60 dávkami. **Držitel registrace:** AstraZeneca, Södertälje, Švédsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/963/001 **Poslední revize:** Únor 2017. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

materiál schválen: duben 2017, materiál platný do: duben 2019, kód materiálu: CZ-BRI-003-2017.03.27-v02-advert

Berlin-Chemie/A. Menarini Česka republika s. r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle

tel.: 267 199 333, fax: 267 199 336, e-mail: office@berlin-chemie.cz

of treatment of COPD with basic groupings of anti-inflammatory medications. We also noted indications of potential risks associated with specific treatments. When we speak of long term treatment with Anti-Inflammatory medications, we must consider the modern approach based on achievement/maintaining the best reachable level of clinical control of the disease. However, we cannot forget potential risks associated with a lack of expected effectiveness or the risk of side effects associated with the underlying medication.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, LABA, long-acting β_2 -adrenoceptor agonists, LAMA, long-acting muscarinic receptor antagonists, ICS, inhaled corticosteroid, selective inhibitor of the enzyme phosphodiesterase-4, mucolytic, antioxidant drug.

Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, komplexné a heterogénne pľúcne ochorenie so vzrastajúcou chorobnosťou a úmrtnosťou nielen svetovej, ale aj európskej populácie. Základ súčasného farmakologického prístupu v manažmente CHOCHP predstavujú inhalačné bronchodilatanciá, a to dlhodobo pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov (LAMA) a dlhodobo pôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov (LABA). Obe skupiny bronchodilatátorov opakovane preukázali zlepšenie pľúcnych funkcií, patientskych ukazovateľov, ako aj zníženie výskytu akútnych exacerbácií (1). Hoci maximalizácia bronchodilatácie zostáva hlavným cieľom, v súčasnosti sú inovatívne prístupy založené na optimalizácii farmakoterapie s priaznivým pomerom účinnosť-bezpečnosť. Miesto liekov s protizápalovým účinkom je v oblasti personalizovanej liečby užšie definovaných skupín pacientov, kde sa potvrdila ich účinnosť a bezpečnosť. Dodnes neexistuje jednoznačný konsenzus ohľadne optimálnej metodológie na hodnotenie efektu protizápalových liekov na pľúcne funkcie pri CHOCHP. Najdôležitejším prospechom, ktorý môžu pacienti s CHOCHP vďaka protizápalovej liečbe získať, je zníženie frekvencie a závažnosti akútnych exacerbácií. V relatívne menšej miere je možné očakávať vplyv na zmiernenie symptómov, zvýšenie záťažovej kapacity, zlepšenie kvality života, nárast pľúcnych funkcií a spomalenie rýchlosti ich poklesu. Otázny ostáva priaznivý dopad na komorbidity CHOCHP a riziko mortality (obrázok 1).

Stratégia protizápalovej liečby

Pokiaľ bronchodilatanciá prinášajú prospech širokému spektru pacientov s CHOCHP, protizápalová liečba smeruje do špecifických fenotypov ochorenia (obrázok 2). Prediktívne faktory signalizujúce očakávaný prospech z liečby sa môžu

Obr. 1. Potenciálny prospech protizápalovej liečby u pacienta s CHOCHP

Vysvetlenie: Najdôležitejším prospechom z protizápalovej liečby v rámci dlhodobého manažmentu stabilnej CHOCHP je redukcia rizika exacerbácií. Protizápalovú liečbu je potrebné personalizovať na základe prediktívnych faktorov vo vzťahu k ich očakávanej účinnosti u príslušnej skupiny či fenotypu

Obr. 2. Vymedzenie indikácie najdôležitejších skupín protizápalových liekov pri CHOCHP

Vysvetlenie: V dlhodobom manažmente stabilnej CHOCHP majú kľúčový význam inhalačné dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá. Pridanie protizápalových liekov je potrebné posudzovať individuálne so zohľadnením príslušných prediktívnych faktorov vo vzťahu k očakávanej účinnosti a bezpečnosti liečby. ICS sú určené predovšetkým pacientom s ACOS. Z liečby ICS ďalej profituje veľká časť tzv. exacerbátorov a pacientov s rýchlym poklesom pľúcnych funkcií. Ako pomocný faktor podporujúci preskripciu ICS môže slúžiť potvrdenie eozinofilovej komponenty zápalu. Samotná eozinofília v krvi či v spute však nestačí pre indikáciu ICS, musí byť súčasne splnená podmienka častých exacerbácií či rýchleho poklesu pľúcnych funkcií v anamnéze. U exacerbátorov s chronickou bronchitídou, ťažkou až veľmi ťažkou obštrukciou dýchacích ciest je možné zvážiť pridanie roflumilastu do pravidelnej liečby ku inhalačným bronchodilatanciam s/bez ICS.

IPDE₄ – inhibitory fosfodiesterázy 4, „Rapid decliner“ – pacient s rýchlym poklesom pľúcnych funkcií ako prejav aktivity ochorenia, ICS – inhalačné kortikoidy, „ACOS“ – Syndróm prekrytia astmy a CHOCHP, „Exacerbátor“ – pacient s prekonanými ≥ 2 akýmikoľvek respektíve ≥ 1 exacerbáciou vyžadujúcou hospitalizáciu v uplynulom roku, „Chronická bronchitída“ – pacient s chronickým kašľom trvajúcim aspoň 3 mesiace v dvoch po sebe nasledujúcich rokoch a s produkciou sputa

pri jednotlivých liekových skupinách líšiť. Z pohľadu farmakoterapie CHOCHP majú teda protizápalové lieky postavenie prídátnej medikácie u pacienta s CHOCHP s pretrvávajúcim vysokým rizikom, napriek vyťaženej liečbe bronchodilatanciami – tzv. „krok nahor“ (obrázky 3 a 4). Naopak, v prípade absencie terapeutického efektu príslušného protizápalového lieku alebo nežiaducich účinkov je možné uvažovať aj o prerušení či vysadení z liečby – tzv. „krok nadol“ (obrázok 4). Najviac skúseností s takýmto prístupom máme k dispozícii pre liekovú skupinu inhalačných kortikoidov (ICS) (2). K tomuto kroku však nepristupujeme paušálne, ale len v prípade dlhodobo stabilného ochorenia, za podmienky pravidelného prehodnocovania klinickej kontroly v období po vysadení lieku a optimalizácie inhalačnej bronchodilatačnej liečby (3).

Protizápalové lieky využívané pri CHOCHP

Protizápalové lieky využívané pri CHOCHP tvoria heterogénnu skupinu z pohľadu farmakologických vlastností, spôsobu aplikácie (liekovej formy) či základného mechanizmu účinku. V súčasnosti majú miesto v indikácii protizápalovej liečby inhalačné kortikoidy (ICS) – využívané prednostne vo fixnej kombinácii s dlhodobo pôsobiacimi β_2 -sympatomimetikami (LABA), inhibitor fosfodiesterázy 4 – roflumilast, antibiotiká (najmä makrolidové) a mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom. Postavenie biologik v liečbe CHOCHP (s výnimkou omalizumabu pri ACOS) ešte nie je vyjasnené. Jedná sa o monoklonálne protilátky zasahujúce do patofyziologických procesov sprostredkovaných interleukínom 5 (mepolizumab a benralizumab). V prípade ďalších liekových skupín sa nepodarilo preukázať prospech pre pacientov s CHOCHP respektíve ohľadne ich použitia nebolo sformulované jednoznačné usmernenie (nedokromil, antileukotriény, monoklonálna protilátka proti TNF α infliximab, statíny, pulzná liečba moxifloxacinom, suplementácia vitamínom D a pod.) (1). Na rozdiel od krátkodobej liečby pri akútnych exacerbáciách, dlhodobá liečba systémovými kortikoidmi nie je indikovaná pri stabilnej CHOCHP na základe nepriaznivého pomeru medzi účinnosťou a profilom početných nežiaducich účinkov (1). Steroidná myopatia navodená systémovými kortikoidmi prispieva u pacientov s veľmi ťažkou CHOCHP

Obr. 3. Úloha protizápalovej liečby v manažmente CHOCHP

Vysvetlenie: Protizápalové lieky majú v dlhodobom manažmente stabilnej CHOCHP postavenie prídátnej liečby k inhalačným dlhodobo pôsobiacim bronchodilatanciam.

LAMA – dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE $_4$ – inhibitory fosfodiesterázy 4

k svalovej slabosti, poklesu funkčnosti a respiračnému zlyhaniu (4).

Inhalačné kortikosteroidy

Pravidelná liečba ICS užívanými samostatne nemá zreteľne priaznivý vplyv na zníženie mortality a ani rýchlosť poklesu pľúcnych funkcií pri CHOCHP (31). V kontexte prínosu a rizika nežiaducich účinkov preto monoterapia ICS nie je v pravidelnej dlhodobej liečbe CHOCHP indikovaná (1).

Kombinačná liečba LABA s ICS najlepšie vo fixnej kombinácii (LABA/ICS) je súčasťou farmakologického manažmentu CHOCHP už dve desaťročia. Združenie LABA s ICS v 1 inhalátore prináša prospech pre pacienta v zlepšení komfortu a liečby a významne zvyšuje adhérenciu k liečbe. Súčasne sa môže prejavovať pozitívna molekulárna interakcia obidvoch zložiek, ktorá zvyšuje účinnosť liečby (5). 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 (6). Pri dlhodobej liečbe rizikovej populácie pacientov s CHOCHP, LABA/ICS dokonca preukázali potenciál k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia, na základe spomalenia poklesu pľúcnych funkcií (7, 8). Pôvodné očakávania v oblasti redukcie mortality kombinačná liečba zatiaľ nenaplnila. Kľúčové štúdie v tejto oblasti, 3-ročná štúdia

TORCH (pacienti s CHOCHP s FEV $_1$ < 60 % náležitej hodnoty/n.h. a s ≥ 1 stredne ťažkou až ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku) a ani štúdia SUMMIT (pacienti s FEV $_1$ 50–70 % n.h. a s rizikom kardiovaskulárnej komorbidity) svoj primárny cieľ nespĺnili (7, 8, 9). Najsilnejšou stránkou kombinačnej liečby zostáva redukcia rizika exacerbácií CHOCHP v celom spektre ich závažnosti predovšetkým u pacientov s FEV $_1$ < 70 % náležitej hodnoty, ktorí nie sú kontrolovaní pri liečbe inhalačnými dlhodobo pôsobiacimi bronchodilatanciami. Nedávno publikovaná pragmatická randomizovaná kontrolovaná štúdia poukázala na redukcii frekvencie exacerbácií o 8,4 % u pacientov liečených fixnou kombináciou LABA/ICS s 24-hodinovým účinkom (s/bez LABA) v porovnaní s liečbou aplikovanou v bežnej klinickej praxi (10). Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča kombinačnú liečbu LABA/ICS okrem fenotypu ACOS aj v skupinách C a D, t.j. u pacientov so zvýšeným rizikom exacerbácií (≥ 2 akékoľvek exacerbácie v uplynulom roku alebo ≥ 1 exacerbácia vedúca ku hospitalizácii) (1).

Zatiaľ chýba jednoznačný konsenzus ohľadne využitia hladiny eozinofilov v spúte a/alebo v krvi ako prediktívneho faktora pre prospech z liečby ICS pri CHOCHP (1). Nakoľko eozinofilovo-predominantný fenotyp exacerbácií CHOCHP najlepšie odpovedá na liečbu kortikoidmi (vrátane inhalačných) (11), títo pacienti sú kandidátmi na liečebný režim s ICS (12). Najjednoduchšie stanoviteľným a dobre výpovedným biomar-

V rámci „kroku nahor“ (obrázok 4) v liečbe je možno pri pretrvávajúcom výskyte exacerbácií

XADOS®

bilastin

Nesedativní antihistaminikum¹

Účinnost

Bezpečnost

Účinný při alergické rinokonjunktivitidě¹

Nezpůsobuje ospalost více než placebo¹

Účinný při kopřivce¹

Neindukuje ani neinhibuje aktivitu CYP 450^{1,*}

Účinek přetrvává 24 hodin¹

Neovlivňuje psychomotorický výkon při současném příjmu alkoholu^{1,**}

Zkrácená informace o přípravku: Xados 20 mg tablety **Složení:** Bilastin 20 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Symptomatická léčba alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky. Přípravek je indikován u dospělých a dospívajících (od 12 let věku). **Dávkování:** 1 tableta denně, jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle nebo ovocné šťávě. U starších pacientů a pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávkování. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku. **Upozornění:** Studie provedená za účelem posouzení účinku bilastinu na schopnost řídit ukázala, že léčba dávkou 20 mg neovlivňuje výkon během řízení. I tak však mají být pacienti informováni, že někteří pacienti mohou velmi vzácně pociťovat ospalost, která může ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Účinnost a bezpečnost bilastinu u dětí do 12 let věku nebyla stanovena. **U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin je třeba se vyhnout současnému podávání bilastinu a inhibitorů P-glykoproteinu, jako jsou např. ketokonazol, erythromycin, cyklosporin, ritonavir nebo diltiazem.** **Interakce:** Psychomotorický výkon po současném příjmu alkoholu a 20 mg bilastinu byl podobný výkonu pozorovanému po příjmu alkoholu a placeba. Jídlo nebo současné užití 20 mg bilastinu a grapefruitové šťávy významně snižuje perorální biologickou dostupnost bilastinu o 30%. Tento účinek se může objevit také u jiných ovocných šťáv. Léčivé přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory OATP1A2, jako ritonavir nebo rifampicin, mohou snižovat plazmatické koncentrace bilastinu. Ketokonazol nebo erythromycin zvyšuje AUC bilastinu dvakrát a C_{max} 2–3krát. 60 mg diltiazemu zvýšilo C_{max} bilastinu o 50%. Hodnocení interakcí bylo prováděno pouze u dospělých. U pediatrické populace od 12 do 17 let věku je očekáván podobný rozsah interakcí s jinými léčivými přípravky i jiných forem interakce. **Nežádoucí účinky:** Incidence nežádoucích účinků u pacientů trpících alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou idiopatickou kopřivkou léčených 20 mg bilastinu, byla v klinických studiích srovnatelná s incidencí u pacientů, kteří dostávali placebo (12,7 % versus 12,8 %). Pacienti léčení bilastinem v dávce 20 mg v indikaci alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické kopřivky hlásili jako nejčastější nežádoucí účinky bolest hlavy, spavost, závratě a únavu. Tyto nežádoucí účinky se objevovaly srovnatelně často u pacientů, kteří dostávali placebo. Informace shromážděné během sledování po uvedení přípravku na trh potvrdily bezpečnostní profil pozorovaný během klinického vývoje. U dospívajících (12 až 17 let věku) byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků stejná jako u dospělých. Podrobnosti viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Balení:** 30 nebo 50 tablet. **Držitel registrace:** Menarini International Operations Luxembourg, S.A., Lucembursko. **Reg. číslo:** 24/001/11-C. **Datum poslední revize:** 15. 1. 2017. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku. **Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.**

1. SPC přípravku Xados, datum poslední revize: 15. 1. 2017
* ve studiích in vitro
** vs. placebo a alkohol

Materiál vytvořen: únor 2017
Materiál platný do: únor 2019

zvážit aj pridanie LAMA k LABA/ICS (tzv. „trojitá“ liečba) alebo roflumilastu k „trojitej“ liečbe (viď. bližšie samostatný odsek). Pridanie LAMA ku kombinácii LABA s ICS zlepšuje pľúcne funkcie a kvalitu života, môže znížiť výskyt exacerbácií a oddialiť klinicky významnú deterioráciu ochorenia (21, 22). Na posúdenie terapeutického prínosu „trojitej“ liečby v porovnaní s duálnou bronchodilatáciou LAMA + LABA alebo kombinovanou liečbou LABA + ICS očakávame výsledky viacerých prebiehajúcich klinických štúdií (23).

Užívanie ICS je pri CHOCHP spojené so zvýšeným rizikom prepuknutia nefatálnej pneumónie (24), pričom rozdiely medzi jednotlivými účinnými látkami sú spôsobené odlišnosťami v dizajne klinických štúdií a príslušnými kritériami pre diagnostiku pneumónií (25). Najviac sú ohrození pacienti vo vyššom veku (> 55 rokov), aktívni fajčiari, s nízkym BMI (< 25 kg/m²), s ťažkým stupňom obštrukcie dýchacích ciest (FEV₁ < 50 % n.h.), s vysokou intenzitou dýchavice (podľa skóre mMRC), kardiovaskulárnymi/metabolickými komorbiditami a s anamnézou prekonaných pneumónií v minulosti (26, 27, 28). Zvýšené riziko pneumónie bolo zaznamenané aj u pacientov podielom eozinofilov v periférnej krvi < 2 % (29). U týchto pacientov je nevyhnutné starostlivo zvážiť pomer medzi očakávaným prospechom a rizikom pri rozhodovaní o liečbe. Z ďalších nežiaducich účinkov sa pri liečbe ICS môže objaviť vyšší výskyt orálnej kandidózy, zachrípnutie, zníženie kostnej denzity a kožné zmeny (30, 31). Naopak, pri liečbe fixnou kombináciou LABA/ICS sa netreba obávať zvýšeného rizika kardiovaskulárnych komplikácií a liečba je bezpečná dokonca u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (8).

Kvôli nepomeru medzi zastúpením fenotypu častého exacerbátora a vysokému podielu pacientov užívajúcich ICS v bežnej populácii (32, 33, 34) predpokladáme, že u časti pacientov možno zvážiť „krok nadol“ s vynechaním ICS. V prípade splnenia kritérií dlhodobej klinickej kontroly CHOCHP môžeme bez neprimeraného rizika pristúpiť k vysadeniu ICS z liečby za podmienky vyťaženej dlhodobej medikácie založenej na inhalačných bronchodilatanciách (35, 36, 37, 38). Dlhodobú klinickú kontrolu hodnotíme na základe výskytu exacerbácií a poklesu pľúcnych funkcií (FEV₁) v uplynulých 12 mesiacoch, vývoja symptómov a dopadu ochorenia v ostatných 3 mesiacoch (dotazníky mMRC

respektíve CAT/CCQ; farba a množstvo spúta) so zohľadnením miery eozinofilového zápalu (39, 40, 41, 42, 43). Prípadnému fenoménu vynechania sa dá predísť postupným znižovaním dávky ICS v priebehu 3 mesiacov (38). Ak dôjde v nadväznosti na „krok nadol“ ku klinickému zhoršeniu, je potrebné tento postup kriticky prehodnotiť. Odporúčame 3-mesačný interval na sledovanie zmeny kontroly ochorenia (3). V niektorých prípadoch je možné pristúpiť k náhrade ICS alternatívnymi protizápalovými liekmi, akými sú roflumilast, N-acetylcysteín alebo makrolidy. K takémuto kroku je potrebné pristupovať s opatrnosťou, keďže chýbajú jednoznačné usmernenia, pre ktoré skupiny pacientov zvoliť ktorý konkrétny liek respektíve v akej dávke a na ako dlho (2).

Inhibitory fosfodiesterázy 4

Zatiaľ jediným zástupcom tejto liekovej skupiny, ktorý je schválený na liečbu stabilnej CHOCHP, je roflumilast. Roflumilast sa užíva orálne jedenkrát denne (v dávke 500 µg) vždy ako prídavná liečba k inhalačným bronchodilatanciám (s alebo bez ICS). Jedná sa o prvý systémovo účinkujúci nesteroidný protizápalový liek špecificky dizajnovaný pre liečbu pacientov s CHOCHP (44, 45). Roflumilast síce nemá priamy bronchodilatačný účinok, no navodzuje mierne zlepšenie pľúcnych funkcií (nárast trough-FEV₁ o 50–80 ml), symptómov (dýchavica) i zníženie spotreby záchranej liečby nepriamo – prostredníctvom potlačenia zápalu a klinickej stabilizácie ochorenia (46, 47). Meta-analýza 14 randomizovaných klinických štúdií poukázala aj na priaznivý vplyv roflumilastu na kardiovaskulárne riziko vo forme zníženia rizika kompozitného ukazovateľa MACE (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová porážka) (48). Doteraz nie sú jednoznačné dôkazy o významnom a konzistentnom ovplyvnení kvality života v širokom spektre pacientov s CHOCHP liečených roflumilastom (46).

Najdôležitejším prospechom pri liečbe roflumilastom je zníženie rizika exacerbácií, ktoré je sprevádzané znížením potreby hospitalizácií. Takýto priaznivý efekt sa počas klinického programu dostavil u pacientov s klinickými prejavmi chronickej bronchitídy, s ťažkým stupňom obštrukcie dýchacích ciest a častými exacerbáciami (49, 50). Preto je roflumilast v súlade s konceptom

personalizovanej liečby CHOCHP indikovaný práve na liečbu tejto skupiny pacientov. Liečba pacientov nespĺňajúcich tieto kritériá nie je odôvodnená.

Pridanie roflumilastu k inhalačnej liečbe LABA alebo LAMA vedie k redukcii frekvencie exacerbácií približne o 20 % a po pridaní k ICS u pacientov liečených inhalačnými dlhodobými pôsobiacimi bronchodilatanciami o viac ako 30 %. Vďaka roflumilastu môže dôjsť u veľkej časti pacientov ku presunu z rizikovejšieho segmentu „častých“ do stabilnejšieho segmentu „zriedkavých“ exacerbátorov (51). Účinnosť roflumilastu narastá úmerne stupňu rizika z pohľadu frekvencie exacerbácií, stupňa obštrukcie dýchacích ciest i symptómov (dotazníky CAT, mMRC) (52). Pridanie roflumilastu ku kombinácii liečby LABA/ICS alebo ku „trojitej“ liečbe u symptomatických pacientov s ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP a s ≥ 2 exacerbáciami v uplynulom roku vedie ku redukcii ťažkých exacerbácií, exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu a rehospitalizácií z dôvodu relapsu exacerbácie. Ochranný efekt roflumilastu sa prejavil najmä u pacientov, ktorí prekonali ≥ 3 exacerbácie v uplynulom roku (53, 54).

Inhibitory fosfodiesterázy majú viac nežiaducich účinkov ako inhalačné lieky určené pre CHOCHP (55). Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú nauzea, znížená chuť do jedla, bolesti brucha, hnačka, poruchy spánku a bolesti hlavy. Nežiaduce účinky viedli k vyššiemu počtu ukončení liečby počas klinických štúdií v skupine s roflumilastom. Nežiaduce účinky sa zvyknú vyskytovať po začatí liečby, sú reverzibilné a ustupujú pri dlhšom užívaní. V kontrolovaných štúdiách bol zistený pokles hmotnosti o 2 kg a počas liečby roflumilastom sa preto odporúča u pacientov s nízkou hmotnosťou monitorovanie hmotnosti. Strata telesnej hmotnosti je priamo úmerná telesnej hmotnosti, to znamená, že najvyšší pokles sa zaznamenal u pacientov s nadmernou telesnou hmotnosťou. K úbytku dochádza predovšetkým z celkovej masy tukového tkaniva, pokiaľ tzv. aktívna telesná hmota (fat-free mass) je ovplyvnená minimálne. Roflumilast by sa mal opatrne používať aj u pacientov s depresiou a neodporúča sa jeho podanie u pacientov s nekontrolovaným psychiatrickým ochorením. Roflumilast a teofylín by sa nemali podávať spoločne, aj keď dôkazy o závažných následkoch takejto liečby nie sú jednoznačné.

Antibiotiká

Dlhodobá liečba kontinuálna alebo pulzná antibiotikami pri CHOCHP nemá vplyv na klinické ukazovatele, predovšetkým na frekvenciu exacerbácií (56, 57). V ostatnom období sa však objavujú dôkazy o potenciálnom prospechu liečby makrolidovými antibiotikami. Indikáciu dlhodobej liečby makrolidovým antibiotikom môžeme zväziť u pacientov s CHOCHP, u ktorých naďalej dochádza k infekčným exacerbáciám vyvolaným baktériami napriek „trojit“ liečbe (1). Makrolidy majú špecifické postavenie medzi antibiotikami vďaka imunomodulačným vlastnostiam, ktoré dopĺňajú ich antibakteriálne účinky (58, 59, 60, 61). Veľké systematické review randomizovaných klinických štúdií poukázali na významnú redukciu exacerbácií CHOCHP pri liečbe makrolidom (57). Najviac údajov je k dispozícii pre azitromycín (60, 62), hoci optimálne dávkovanie rovnako ako profil cieľovej skupiny pacientov ostáva nejasný (58). Ukazuje sa, že profitovať z liečby by mohli starší pacienti s miernejším ochorením a bývalí fajčiari. Azitromycín v dávke 250 mg/deň alebo 500 mg trikrát v týždni podávaný počas 1 roka znížil výskyt exacerbácií v porovnaní s bežnou liečbou (60, 63). Medzi potenciálne riziká liečby patrí poškodenie sluchu a predĺženie QT-intervalu na EKG zázname. Preto je vhodné pristupovať k liečbe pacientov s rizikom srdcovej arytmie s opatrnosťou alebo liečbu nezačať vôbec (64, 65, 66). Navyše, dlhodobá liečba azitromycínom môže viesť ku selekcii nazofaryngeálnej bakteriálnej

flóry rezistentnej na toto antibiotikum a to už po 3 mesiacoch liečby (60, 67).

Mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom

U pacientov s CHOCHP, ktorí neužívajú ICS, môže pravidelná liečba mukoaktívnymi látkami (N-acetylcysteín, karbocysteín) znížiť frekvenciu exacerbácií a mierne zlepšiť zdravotný stav (68). Podobne ako v prípade makrolidov, aj v prípade mukoaktívnych liečiv zostáva optimálne dávkovanie rovnako ako profil cieľovej skupiny pacientov nejasný. Na druhej strane, prakticky všetky liečivá zo skupiny mukoaktívnych látok sú dobre tolerované a frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je podobná ako pri placebe.

Cieľovou skupinou pre N-acetylcysteín by mohli byť pacienti s chronickou bronchitídou a stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ktorí prekonali ≥ 2 exacerbácie v uplynulých 2 rokoch. Pri užívaní N-acetylcysteínu vo vysokej dávke $\geq 1\,200$ mg/deň sa podarilo u nich predísť exacerbáciám (69, 70). Ochranný účinok N-acetylcysteínu sa objavuje už v dávke od 600 mg/deň (71). Erdosteín má popri mukolytických, antioxidačných a protizápalových účinkoch aj schopnosť interferovať s adhéziou patogénnych baktérií na respiračný epitel. Vďaka týmto vlastnostiam znižuje v dávke 600 mg/deň výskyt a dĺžku trvania exacerbácií u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP a s ≥ 2 prekonanými exacerbáciami v uplynulom roku (72). Liečba erdosteínom v dávke 900 mg/deň,

ktorý bol pridaný k bežnej liečbe, znížila v nedávno publikovanej štúdií potrebu rehospitalizácie z dôvodu relapsu exacerbácie a predĺžila čas do ďalšej stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie CHOCHP (73).

Záver

Cieľom našej prehľadnej práce bolo zaujať stanovisko k aktuálnym trendom v protizápalovej farmakologickej liečbe CHOCHP. Vďaka dynamickému pokroku v ostatnom období nadobúda farmakologická liečba v manažmente tohto fatálneho a progresívneho ochorenia kľúčový význam. Preto je cieľom vyťažiť liečbu u pacientov trpiacich týmto ochorením tak, aby z nej mali čo najväčší prospech pri minimalizácii rizík. Základom liečby je a aj v budúcnosti bude snaha o maximalizáciu a optimalizáciu bronchodilatácie pre celú populáciu pacientov s CHOCHP. Protizápalové lieky smerujú do stále užšie špecifikovaných fenotypov ochorenia, kde pacienti významne profitujú z liečby a priaznivý pomer benefit/riziko sa ešte viac zväčšuje. Okrem súhrnu aktuálnych poznatkov sme sa snažili uviesť rozhodovacie kritériá a klinické algoritmy pre indikáciu základných liekových skupín v oblasti protizápalovej liečby CHOCHP s poukázaním na potenciálne riziká. V rámci dlhodobej liečby sa pri tom uplatňujú ako postupy v zmysle „krok nahor“ v snahe o zlepšenie klinickej kontroly ochorenia, tak aj „krok nadol“ pri absencii účinnosti alebo výskyte nežiaducich účinkov.

LITERATÚRA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2017. Dostupné 8.2.2017: <http://www.goldcopd.org/>
- Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75: 1575–1585.
- Laššán Š, Laššánová M, Hájková M, et al. Súčasné postavenie inhalovaných kortikoidov v manažmente CHOCHP a návrh algoritmu na eskaláciu/deeskaláciu farmakoterapie inhalacími kortikoidmi na základe klinickej kontroly ochorenia. *Stud Pneumol Phthisiol* 2016; 76(3): 124–134.
- Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975–994.
- Cazzola M, Dahl R. Inhaled Combination Therapy With Long-Acting β_2 -Agonists and Corticosteroids in Stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting β_2 -agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003794.
- 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.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–1826.
- Johnson M, Agusti 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.
- Vestbo J, Leather D, Bakerly ND, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate – Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375: 1253–1260.
- Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations. *J COPD* 2008; 5: 282–290.
- Laššán Š, Laššánová M, et al. Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii Chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Časť 2: Duálna, kombinovaná alebo trojitá liečba? *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(1): 22–29.
- 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 SJ, 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.
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–398.
- 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.

19. Wedzicha JA. Eosinophils as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 938–939.
20. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Evaluating blood eosinophils and exacerbation history to predict ICS response in COPD. *Eur Respir J* 2016; 48 (suppl 60) OA1973; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA1973.
21. Kwak MS, Kim E, Jang EJ. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J COPD* 2015; 10: 2365–2376.
22. Siler TM, Kerwin E, Tombs L, et al. Triple therapy of Umeclidinium + Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2 Agonists for patients with COPD: Pooled results of randomized placebo-controlled trials. *Pulm Ther* 2016; 2: 43–58.
23. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J* 2016; DOI: 10.1183/13993003.02165–2015.
24. Festic E, Bansal V, Gupta E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis. *J COPD* 2016; 13(3): 312–326.
25. 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
26. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med* 2012; 106: 1124–1133.
27. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, et al. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD. *Chest* 2013; 144(4): 1134–1142.
28. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27–34.
29. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 731–741.
30. Hutyrá B. Inhalační kortikosteroidy v léčbě bronchiálního astmatu – máme se jich bát, nebo být rádi za jejich efekt? *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(3): 105–107.
31. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
32. 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.
33. White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013; 144(3): 758–765.
34. Solovič I, Laššán Š, Smolková K. SEVERCA – nové zhodnotenie závažnosti CHOCHP. *Respiro* 2014; 2: 70–79.
35. 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.
36. 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.
37. 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. (Rossi 2014 – 2)
38. 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.
39. Soler-Cataluña JJ, Alcazar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(4): 1072–1075.
40. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1118–1128.
41. Miravittles M, García-Sidro P, Fernández-Nistal A, et al. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 147.
42. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, et al. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006; 7: 62.
43. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J COPD* 2014; 14(9): 469–479.46.
44. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The pre-clinical pharmacology of roflumilast – A selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for COPD. *Pulm Pharm Ther* 2010; 23(4): 235–256.
45. European Medicines Agency. Daxas: EPAR – Product Information. 2010.
46. Luo J, Liu D, Liang MB, et al. Can roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, improve clinical outcomes in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Respir Res* 2016; 17: 18–32.
47. Rennard SJ, Sun SX, Tourkodimitris S, et al. Roflumilast and dyspnea in patients with moderate to very severe COPD: a pooled analysis of four clinical trials. *Int J COPD* 2014; 9: 657–673.
48. White P, Thornton H, Pinnock H, et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: Cross-sectional observational study. *PlosOne* 2013; 8(10): e75221.
49. Rennard SJ, Calverley PMA, 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: 18–28.
50. Yan JH, Gu WJH, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Pulm Pharm Ther* 2014; 27: 83–89.
51. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013; 143(5): 1302–1311.
52. Yu T, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax* 2014; 69: 616–622.
53. Martinez FJ, Calverley PMA, 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.
54. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE2SPOND). *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559–567.
55. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
56. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
57. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
58. Parameswaran GI, Sethi S. Long-term macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 2014; 186: 1148–1152.
59. Gualdoni GA, Lingscheid T, Schmetterer KG, et al. Azithromycin inhibits IL-1 secretion and non-canonical inflammasome activation. *Sci Rep* 2015; 5: 12016.
60. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
61. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotic/ICS for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0121257.
62. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 361–368.
63. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1503–1508.
64. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–1890.
65. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013; 368: 1704–1712.
66. Albert RK, Schuller JL, Network CCR; COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1173–1180.
67. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, et al. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 930–938.
68. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001287.
69. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest* 2014; 146: 611–623.
70. 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.
71. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 187–194.
72. Dal Negro RI, Calverley PMA. Efficacy and safety of erdosteine in COPD: Results of a 12-month prospective, multinational study. Presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2015; Amsterdam, The Netherlands, 26–30 September 2015 (Abstract PA1495). 2015.
73. Moretti M, Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. *Int J COPD* 2015; 10: 2319–2325.
74. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, et al. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res* 2016; 17: 112–127.
75. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.