

Aktuální pohled na farmakoterapii CHOPN

doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.

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

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se dnes stala léčitelnou nemocí, zůstává však velmi vážným celosvětovým problémem. V Evropě se pohybuje prevalence mezi 4–10 % u lidí nad 40 let věku. Jedná se však o onemocnění, které je velmi poddiagnostikované, reálně se předpokládá dvojnásobný počet nemocných, navíc se stále stoupající prevalence, zejména u žen. Moderní farmakoterapie dokáže ovlivnit celou řadu parametrů, umožní nemocným kvalitnější život, zlepšuje symptomy, snižuje exacerbace a zdá se, že ovlivňuje pozitivně i mortalitu onemocnění.

Klíčová slova: CHOPN, farmakoterapie, duální bronchodilatace, fenotypy CHOPN.

Current view of the pharmacotherapy of COPD

In Europe, the prevalence ranges from 4 % to 10 % in persons over 40 years of age. However, the condition is largely underdiagnosed and the number of patients is expected to be two-fold and the prevalence has been steadily increasing, particularly among women. Modern pharmacotherapy can affect numerous parameters, improves the quality of life of patients, alleviates the symptoms, reduces exacerbations and appears to positively affect the disease-related mortality.

Key words: COPD, pharmacotherapy, dual bronchodilatation, COPD phenotypes.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je a dlouhodobě zůstane hlavním medicínským i ekonomickým problémem. Světová zdravotnická organizace (WHO) předpokládá, že do roku 2030 bude CHOPN již na druhém místě v žebříčku hlavních příčin mortality (1). Pro CHOPN je v České republice každoročně hospitalizováno přibližně 16 000 osob a z toho počtu umírá průměrně kolem 3 000 osob/rok. Dle TRN 2013, UZIS 2013: na diagnózy J 41–44 (prakticky CHOPN) zemřelo v 2013 **2 111 mužů (41/100 000) a 1 338 žen** (25/100 000), celkem 3 449 osob, celková mortalita činí v ČR 32,4/100 000.

CHOPN představuje léčitelný a klinicky heterogenní syndrom, který je charakteristický ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukcí (BO), dynamickou hyperinflací, destrukcí parenchymu a omezením průtoku vzduchu dýchacími cestami (2). Pro nemocné je typická tendence k progresivnímu poklesu plicních funkcí. Obstrukce u CHOPN vzniká pomalu během let, a to v důsledku chronického neinfekčního pro-

gredujícího zánětu dýchacích cest a plicního parenchymu u geneticky vnímavého jedince. Zánět postupně postihuje i orgány mimo plíce a vznikají mimoplicní postižení, která nacházíme hlavně v kardiovaskulárním a muskuloskeletálním systému, skeletu (osteoporóza), CNS (deprese), endokrinním systému (diabetes mellitus) i jinde. Následky onemocnění pak často splývají s jeho systémovými dopady. CHOPN je i prokázaná prekanceróza pro vznik bronchogenního karcinomu. Riziko vzniku plicní malignity ale nekoreluje s tíží průduškové obstrukce (3, 4).

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro rozvoj CHOPN je kouření cigaret, které zodpovídá zhruba za 70–80 % onemocnění, kuřáci navíc mívají závažnější symptomy a rychlejší pokles plicních funkcí v porovnání s nekuřáky. Mezi další rizikové vlivy patří pasivní kouření a expozice znečištěnému ovzduší, v rozvojovém světě navíc i domácí znečištění produkty spalování až ve 30–40 % (2).

Hlavním cílem léčby CHOPN by měla být redukce příznaků nemoci, hlavně dušnosti

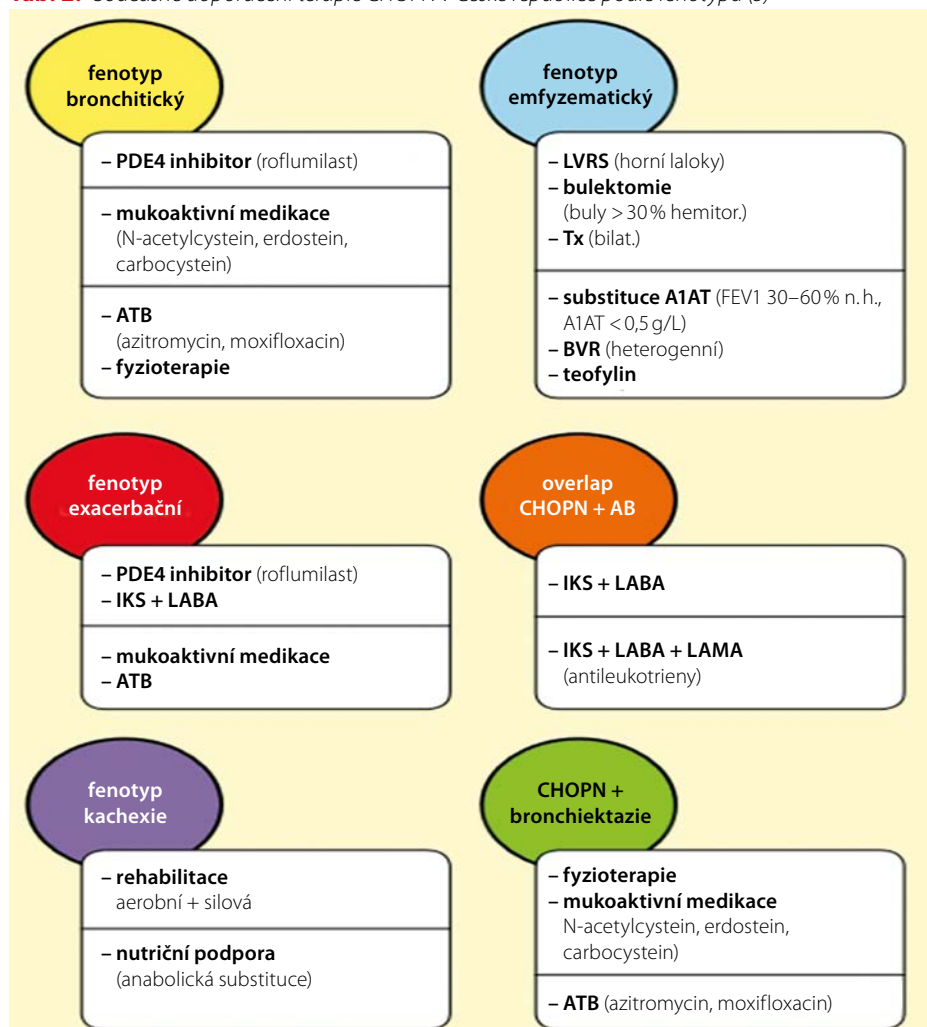
a s tím spojené zvýšení tolerance fyzické zátěže a zvýšení kvality života. Je také důležité omezit budoucí rizika, předcházet akutním exacerbacím, poklesu plicních funkcí a zabránit vzniku komplikací (2).

Diagnóza CHOPN se opírá o přítomnost rizikových faktorů a typické klinické příznaky. Správnost klinické diagnózy je vždy třeba ověřit pomocí funkčního vyšetření plic s nutným průkazem BO. Skríninkem BO je provedení spirometrického vyšetření (tzv. křivka průtok-objem) před a po podání krátkodobě působících inhalačních bronchodilatací (nejčastěji salbutamolu). K hodnocení tíže obstrukce nás zajímají především hodnoty plicních funkcí po bronchodilataci například stupeň post-BDT FEV1 (postbronchodilatační hodnota usilovně vydechnutého objemu za první sekundu). Spirometrické vyšetření je doporučováno provádět u všech symptomatických pacientů, kteří jsou či byli v inhalačním riziku (v našich podmínkách tedy hlavně u kuřáků). Základním funkčním kritériem CHOPN je

Tab. 1. Současné doporučení farmakoterapie CHOPN dle GOLD (2)

Kategorie	První volba	Alternativní volba	Další možnost
A	SAMA p.p. nebo SABA p.p.	LAMA nebo LABA nebo SABA a SAMA	teofylin
B	LAMA nebo LABA	LAMA a LABA	SABA a/nebo SAMA teofylin
C	IKS + LABA nebo LAMA	LAMA a LABA nebo LAMA a iPDE ₄ nebo LABA a iPDE ₄	SABA a/nebo SAMA nebo teofylin
D	IKS + LABA a/nebo LAMA	IKS+LABA a LAMA nebo IKS+LABA a iPDE ₄ nebo LAMA a LABA nebo LAMA a iPDE ₄	karbocystein nebo SABA a/nebo SAMA nebo teofylin

Inhalační beta2-agonisté s krátkodobým (SABA), dlouhodobým (LABA) a ultradlouhodobým (U-LABA) účinkem a inhalační anticholinergika s krátkodobým, dlouhodobým a ultradlouhodobým účinkem (SAMA, LABA a U-LAMA). IKS – inhalační kortikosteroidy; iPDE₄ – inhibitory fosfodiesterázy 4

Tab. 2. Současné doporučení terapie CHOPN v České republice podle fenotypů (5)

přítomnost omezení výdechového proudění vzduchu. Expirační omezení proudění vzduchu vyjadřujeme a definujeme funkčně jako FEV1/VCmax < dolní limit normálních hodnot (lower limit of normal – LLN). V diagnostice CHOPN používáme celé spektrum dalších rozšiřujících metod funkčního vyšetřování, jako je měření transfer faktoru a transfer koeficientu (TLC₀, KCO), analýzu krevních plynů a vyšetření plicní hyperinflace – poměry RV/TLC a IC/TLC, zátěžové testy, například šestiminutový test chůze

(six minute walking test – 6MWT), kyvadlové testy (incremental shuttle walking test – ISWT a endurance shuttle walking test – ESWT) a spirometrii (4).

Podstatný doplňující význam pro správné určení fenotypů mají zobrazovací metody. Skiagram hrudníku je pouze skríninkem v rámci diferenciální diagnostiky, větší přínos máme z výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography – HRCT). HRCT určí přesnou distribuci a rozsah plicního

emfyzému, přítomnost bronchiektázií, popisuje postižení dýchacích cest, identifikuje i další případné formy onemocnění (fibrotické změny apod). Všichni nemocní by měli mít provedeno i EKG a případně echokardiografické vyšetření.

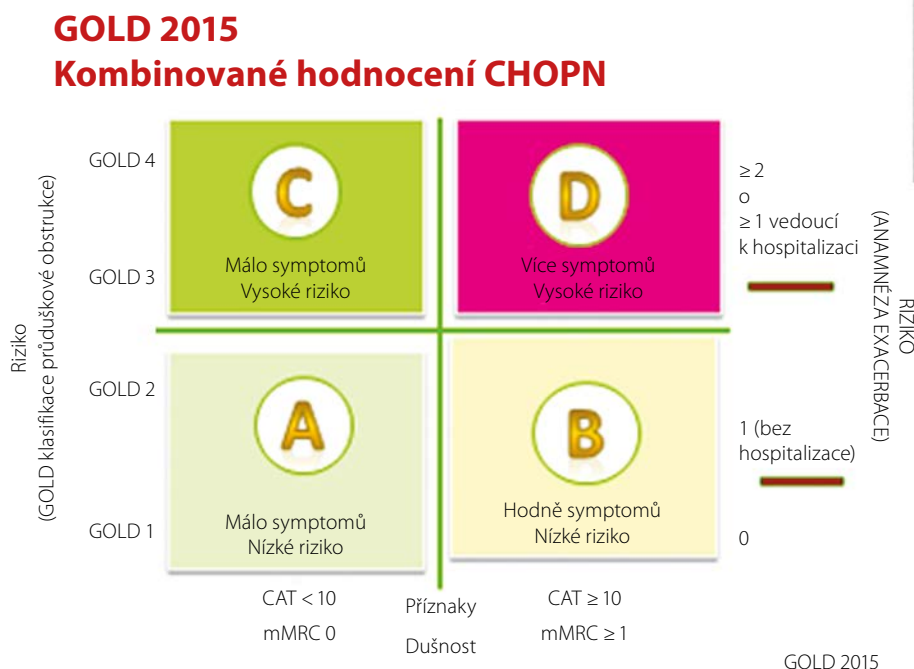
K validnímu zjištění příznaků nemoci máme k dispozici některé dotazníky. V praxi se používají dva základní. Prvním z nich je CAT neboli test hodnocení příznaků CHOPN (COPD assessment test – CAT), který je komplexní a hodnotí celou škálu příznaků, ne pouze dušnost. Mimochodem – dušnost a omezení tolerance námahy tvoří 25 % příznaků CHOPN, které CAT hodnotí. Zcela asymptomatický jedinec má hodnotu 0, za málo symptomatického jedince považujeme hodnoty CAT do 10, maximální skóre je 40. Druhým dotazníkem je mMRC – modifikovaná škála dušnosti (modified medical research council dyspnea scale – mMRC), jejíž úkolem je kvantifikovat pouze úroveň dušnosti. Hodnota mMRC škály je od 0 do 4 (4 – dušnost nejvýraznější).

U pacientů hodnotíme počty akutních exacerbací (AE) přítomných v posledním roce a zvláště pak i ty, které vyžadovaly hospitalizaci. Pomocí všech těchto parametrů zařazujeme nemocné do jedné ze čtyř kategorií nazývaných A, B, C a D (2). Vše je shrnuto v obrázku 1.

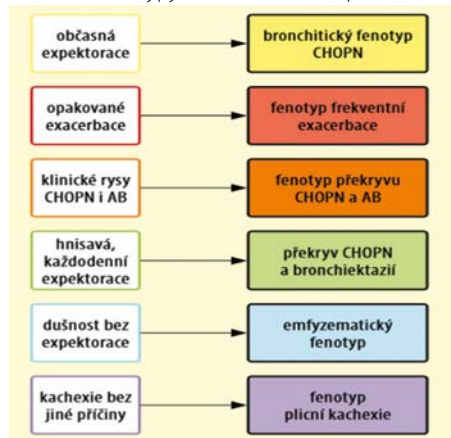
Do kategorie A a B řadíme pacienty s lehkou (1. stupeň post-BDT FEV1 > 80 % náležitých hodnot) až střední (2. stupeň dle post-BDT FEV1 50–80 % náležitých hodnot) bronchiální obstrukcí, a to bez častých exacerbací. A je kategorií žádných či jen minimálních subjektivních symptomů, naopak kategorie B je spjata s četnými příznaky. Nemocní v kategorii C, resp. D, mají již těžkou (3. stupeň dle post-BDT FEV1 30–50 % náležitých hodnot), resp. velmi těžkou (4. stupeň dle post-BDT FEV1 < 30 % náležitých hodnot) bronchiální obstrukci **a/nebo** mají časté exacerbace v posledním roce, či jednu exacerbaci, která vyžadovala hospitalizaci. Kategorie C je téměř bezpříznaková a kategorie D má četné příznaky (2).

Nemocné s kategorií A většinou může dispenzarizovat praktický lékař a hlavní léčbou je především eliminace rizik (kouření). V C kategorii je reálně velmi málo pacientů, jsou to ti, kteří mají málo příznaků, ale současně mají těžší poškození plicních funkcí a/nebo opakované exacerbace. Farmakoterapie je individuální a často neobsahuje nutně všechny lékové skupiny, navíc nejsou cílené klinické

Obr. 1. Kategorie CHOPN dle GOLD (2)



Obr. 2. Fenotypy CHOPN v České republice (5)



studie pro tuto skupinu. Pozornost pneumologů je zaměřena hlavně na skupiny B a D. B kategorie má relativně zchovalé plicní funkce, ale tito symptomatictí pacienti mají vysokou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, léčba je cílená především na symptomy. V kategorii D mají symptomatictí pacienti navíc kromě velmi špatných plicních funkcí také exacerbace, jsou to nemocní s vysokou respirační morbiditou a mortalitou a léčba zde musí být maximalizovaná. I tato skupina je značně heterogenní. V kategoriích B i D se mají lékaři vždy všemi dostupnými metodami snažit pátrat i po specifickém fenotypu, léčba kategorií B, C a D je v ČR v rukou pneumologů (5, 6, 7).

Strategie léčby v České republice vychází z doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) a zahrnuje **čtyři po-**

stupné kroky (5). Problematika farmakoterapie CHOPN je přehledně shrnuta také v české učebnici Pneumologie (4).

Komplexní léčebná intervence využívá celou škálu farmakologických a nefarmakologických postupů (5). **Prvním krokem** je nutné snížení všech expozičních inhalačních škodlivin, v našich podmínkách hlavně nekouření cigaret. **Druhým krokem** je paušální medikace indikovaná pro všechny nemocné s CHOPN. Tato léčba obsahuje i léčbu zaměřenou proti všem přítomným komorbiditám (hlavně ischemické choroby srdeční, kardiální selhávání, osteoporóze, vředové choroby gastroduodena, depresi a syndromu spánkové apnoe). Ve **třetím kroku** se zaměřujeme na již specifická léčebná opatření zaměřená na varianty CHOPN konkrétního pacienta se svým fenotypem (obrázek 2). Fenotypy se mohou překrývat a u konkrétního jedince jich můžeme diagnostikovat více najednou. **Čtvrtý, poslední krok** řeší terapii respiračního selhávání a specifickou péči, jak přistupovat k terminální léčbě CHOPN.

Léčba nemocných s CHOPN se tedy globálně řídí dle kategorií (A–D) (tabulka 1) a v České republice, pokud jsou vyhraněny fenotypy (u kategorií B a D) také fenotypově orientovanou léčbou (tabulka 2). U některých pacientů, kteří ještě nejsou zcela fenotypově vyhraněni, je léčba modulována pouze prvním a druhým krokem. Pacienti s vyhraněným fenotypem a s případnou

respirační insuficiencí jsou léčeni všemi kroky. Současná terapie CHOPN se tedy stále více personalizuje (5, 6, 8).

1. krok – eliminace rizik

Hlavním klíčem k úspěchu v tomto kroku je především přestat kouřit cigarety, jen tak může být ovlivněn nepříznivý vývoj CHOPN. Je prokázáno, že intervence mají význam u pacientů s jakýmkoliv stadiem nemoci. Léčba nikotinové závislosti je možná pomocí cílené a hlavně opakované edukace. Efektivita se zvyšuje, je-li edukace opakovaná, častá a čím déle, tím lépe. Používáme i nikotinovou substituci (pastilky, žvýkačky, nikotinové ústní inhalátory a nosní spreje, náplastě aj.) a psychofarmakoterapii s cílem ovlivnění abstinčních příznaků. Z farmak máme k dispozici bupropion a vareniklin.

2. krok – paušální léčba pro všechny nemocné s CHOPN

Paušální bronchodilatační léčba je indikována u všech symptomatických nemocných bez ohledu na fenotyp. Základem léčby pro všechny pacienty s CHOPN jsou inhalační bronchodilatační, které dělíme na beta2-agonisty s krátkodobým (SABA s 4–6hodinovým), dlouhodobým (LABA s 12hodinovým s nutností podávat 2krát denně) a ultradlouhodobým (U-LABA s 24hodinovým s podáváním 1krát denně) účinkem. Druhou skupinou inhalačních bronchodilatací jsou anticholinergika (9, 10). Dělíme je opět na anticholinergika s krátkodobým, dlouhodobým a ultradlouhodobým účinkem (SAMA, LAMA a U-LAMA). Nejmodernějším přístupem léčby je podávání inhalačních bronchodilatací s dlouhodobým či ultradlouhodobým účinkem (LAMA, U-LAMA či LABA, U-LABA) buď v monoterapii, nebo lépe ve vzájemné volné či fixní kombinaci (v ČR jsou nebo brzy budou dostupné fixní kombinace indakaterol/glykopyrronium (11), umeklidinium/vilanterol, aclidinium/formoterol a tiotropium/olodaterol. Tyto léčivé kombinace využívají pozitivního efektu duální bronchodilatace (12–14). LAMA ovlivňují tonus hladkých svalů v dýchacích cestách nepřímo, působí na muskarinových receptorech parasympatiku mechanismem inhibice bronchokonstrikce, navíc snižují i produkci hlenu (15–18). LABA aktivují β_2 -receptory, jejich stimulace vyvolává přímou relaxaci hladkých svalů a s tím spojenou bronchodilataci (19). Mechanismus

účinku obou typů bronchodilatací se vzájemně doplňuje, a proto není překvapivý úspěch kombinace LAMA/LABA v terapii symptomatické CHOPN (20, 21, 22). Léčba kombinací LAMA/LABA prokazatelně vede k výraznému zlepšení hodnot plicních funkcí a především u aktivních pacientů je pozitivně ovlivněna dušnost, tolerance námahy, pacienti mají lepší kvalitu života (23–31). Prokázán je i efekt na snížení exacerbací. Probíhají studie, které hodnotí dopad na exacerbace fixních kombinací inhalačních kortikosteroidů (IKS) a LABA versus právě duální bronchodilatace kombinací LAMA+LABA.

Obecně tedy léčivům s delším působením dáváme u pacientů s CHOPN přednost před pravidelným podáváním inhalačních bronchodilatací s krátkodobým účinkem (SAMA či SABA), které užíváme a doporučujeme pouze jako úlevový lék. Je volbou pneumologa, jakou skupinou LAMA či LABA (popř. U-LAMA a U-LABA) při léčbě symptomatického pacienta začne. Obecně se zatím postupuje tak, že pokud nedosáhneme klinického zlepšení po monoterapii inhalačního bronchodilatace určité skupiny, přidáváme léčivo skupiny druhé. Značnou roli hraje i volba inhalačního systému a minimalizace chybovosti jejich užívání (32). Je prokázáno, že duální bronchodilatační účinek inhalačních beta2-agonistů a inhalačních anticholinergik se potencuje a současně snižuje nežádoucí účinky a vede ke zvýšení bezpečnosti (14, 21, 22). Praxe ukazuje, že u vysoce symptomatického pacienta kategorie B je ideální kombinovaná duální terapie, která se pravděpodobně stane první volbou paušální terapie u aktivních pacientů, kteří maximální potenciál této terapie využijí (24–28).

3. krok – fenotypicky cílená farmakoterapie (5, 7)

Fenotypicky cílená farmakoterapie je možná v případě přesného určení fenotypu, což je možné hlavně u kategorií B a D. Zde k paušální léčbě přidáváme další léčiva, například roflumilast. Ten je indikován v případě **bronchitického a exacerbačního fenotypu**. Roflumilast je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 4 (iPDE4) působící přímo proti neutrofilnímu zánětu. Podává se perorálně v jedné denní dávce 500 µg. Roflumilast snižuje počet a tíži exacerbací CHOPN (33, 34). Výhodná je pak jeho kombinace s již zavedenou bronchodilatační léčbou (LABA, LAMA). Roflumilast je tím i léčivem fenotypu čas-

té exacerbace. Kombinace roflumilastu a léčby perorálními teofyliny s pomalým uvolňováním, není pro zvýšený výskyt nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt doporučena. Léčbu roflumilastem je doporučeno nasadit po 5 denním přerušení léčby teofylin.

Bronchitický a bronchiektatický fenotyp léčíme také dlouhodobě podávanými mukolytiky a expektorancii. Používáme hlavně ty s antioxidačním působením. tj. N-acetylcystein (NAC) a hlavně erdosteine, který má antibakteriální účinky, používá se také v léčbě bakteriálních exacerbací CHOPN a zvyšuje účinnost ampicilinu. U častých exacerbací vyvolaných bakteriálními infekcemi se podávají antibiotika preventivně v určitých cyklech (makrolidy, chinoliny).

Fenotyp emfyzematický – substituční léčba alfa1-antitrypsinem (AAT) je indikována u nemocných s vrozeným nedostatkem enzymu v případě prokázaného emfyzému. Léčba emfyzému je možná i nefarmakologicky, výběrově se pacienti mohou indikovat k bronchopulmonálním vylučovacím výkonům nebo je indikována chirurgická cesta, včetně kandidátů pro transplantaci plic (7).

Fenotyp frekventních exacerbací – zde je indikováno podání fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu (IKS) plus LABA či U-LABA v jednom inhalačním systému a/nebo léčba iPDE4 (33, 34). Je možné přidat i mukolytika či preventivně antibiotika, jak již bylo uvedeno.

K dispozici nyní máme fixní kombinace budesonid/formoterol v inhalačním systému Turbuhaler v odměřené dávce 200/6 µg a 400/12 µg, budesonid/formoterol v inhalačním systému Spiromax v podané dávce 160/4,5 µg a 320/9 µg, beklometason/formoterol v inhalačním systému aerosolový dávkovač v odměřené dávce 100/6 µg, salmeterol/ flutikason propionát v inhalačním systému Diskus v odměřené dávce 50/500 µg, salmeterol/flutikason propionát v inhalačním systému Forspiro v odměřené dávce 50/500 µg a flutikason furoát/vilanterol v inhalačním systému Ellipta v podané dávce 92/22 µg (3, 32). U pacientů s CHOPN léčených IKS, zvláště flutikasonem, je prokázáno vyšší riziko výskytu pneumonií bez signifikantního vlivu na mortalitu. V současné době je znovu diskutována otázka, jaký vliv na průběh CHOPN má vysazení IKS, kterými byli dosud pacienti s CHOPN léčeni. Podávání systémových kortikosteroidů v léčbě CHOPN mimo exacerbace není dlouhodobě doporučováno (2, 5).

Fenotyp přesahu CHOPN a astmatu (ACOS) – farmakoterapie ACOS představuje vzájemný přesah farmakoterapie astmatu a CHOPN. Nemocný je léčen IKS v kombinaci s LABA, resp. U-LABA, nebo IKS v kombinaci s LABA, resp. U-LAMA, anebo trojkombinací IKS + LABA (U-LABA) + LABA (U-LAMA), resp. fixní kombinací (IKS + LABA, resp. U-LABA) + LABA (U-LAMA), protože fixní kombinace všech tří komponent v jednom inhalačním systému není zatím na trhu, ale probíhají klinická zkoušení. Jedinou molekulou ze skupiny inhalačních anticholinergik s ultradlouhodobým účinkem, která má klinické studie na léčbu syndromu ACOS nebo astmatu, je tiotropium (35).

Léčba terminální fáze a respirační insuficience u CHOPN – sem řadíme indikované s nutností perfektní dokumentace podávání opiátů a benzodiazepinů. Opiáty zde působí sedativně analgeticky a tlumí pocit nezvladatelné dušnosti. Dušnost může být ovlivněna i inhalačním podáváním diuretika furosemidu. Patří sem i léčba sekundární kachexie. V případě preterminální péče je důležitá mezioborová spolupráce a úzký kontakt s rodinou.

Indikace kyslíkové terapie v případě respirační insuficience, indikace domácí neinvazivní ventilace se řídí pravidly úhrady a našimi doporučeními (5).

Závěr

Farmakoterapie CHOPN je jedním ze základů komplexní terapie CHOPN. Za posledních několik let se prudce rozvinula. Do terapie přicházejí stále nové molekuly nebo jejich kombinace. Vývoj vidíme i v oblasti nových inhalačních systémů (32). Moderní farmakoterapie pacientů s CHOPN by měla být účelná, efektivní a z hlediska farmakoekonomického by měla přinášet úspory celému sociálně-zdravotnímu systému. U CHOPN rozhoduje včasná (36) a správná diagnóza a rychle nasazená léčba již v kategorii B, kde se hlavní početná část našich ambulantních pacientů nachází. Dosavadní výsledky krátkodobých i dlouhodobých studií prokázaly, že léčba kombinací LABA/LAMA je dostatečně přínosná bez nárůstu nežádoucích účinků. Potvrdily se tak „evidence based“ indikace užití kombinace LABA a LAMA u symptomatických nemocných se středně těžkou, těžkou i velmi těžkou CHOPN, kteří při léčbě jedním z uvedených léků nedosáhli požadovaného zlepšení. Přednosti fixních

kombinací LABA a LAMA obecně lze tedy považovat za prokázané. Duální bronchodilatační léčba vede k lepší kontrole symptomů, včetně ranních a časných denních, lepší toleranci zátěže, zlepšení kvality života nemocných a díky ovlivnění plicní hyperinflace také snížení budoucích rizik, hlavně exacerbací. Racionální je podávat fixní kombinace LAMA+LABA v jednom inhalačním systému. Upevnilo se a stále se hledá

postavení inhalačních kortikosteroidů v léčbě stabilní CHOPN. V současnosti jsou to pouze 2 indikace, a to syndrom ACOS a fenotyp časté exacerbace. Role roflumilastu je dána fenotypem časté exacerbace, bronchitickým fenotypem a stupněm tíže bronchiální obstrukce.

CHOPN je velmi heterogenní nemocí, optimální léčba nemocných s CHOPN vyžaduje multidisciplinární přístup. Současná personalizovaná

léčba CHOPN vyžaduje kvalitní diagnostiku nemocí, identifikaci rizik a všech nemocí (komorbidit), které se mohou vzájemně ovlivňovat (8, 37), vlastní farmakoterapii a další nefarmakologické postupy i s ohledem na fenotypy onemocnění, včetně zapojení komplexního rehabilitačního programu. Maximální úsilí je třeba vyvinout i na poli prevence, především nekouření cigaret, a to na všech úrovních.

LITERATURA

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442.
- Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease. GOLD Report, Revised 2016. Available from www.goldcopd.org
- Kašák V. CHOPN v České republice v roce 2013. *Postgrad Med.* 2013; 15: 321–335.
- In Kolek V, Kašák V, Vašáková M, et al. *Pneumologie*. 2. vyd. Praha: Maxdorf 2014: 126–156. 10. G
- Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. Praha: Maxdorf Jessenius, 2013: 134.
- 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, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Bio-med Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157: 189–201.
- Woodruff PG, Agustí A, Roche N, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015; 385: 1789–98.
- Beeh KM, Beier J. The Short, the Long, and the "Ultra-long": Why Duration of Bronchodilator Action Matters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Ther* 2010; 27: 150–159.
- Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149.
- Kašák V. Indacaterol/glykopyrronium bromid – první fixní kombinace s dlouhodobým duálním bronchodilatačním účinkem v léčbě CHOPN. *Farmakoterapie*, 2014; 10: 436–447.
- Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012; 67: 781–788.
- Van Noord JA, Aumann JL, Janssens, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction in a resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509–517.
- D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, et al. One year extension study of ACCORD COPD: safety and efficacy of two doses of twice daily aclidinium bromide in patients with COPD. *COPD* 2013; 10: 500–510.
- Roffel AF, Meurs H, Zaagsma J. Identification, localization and function of muscarinic receptor subtypes in the airways. *Muscarinic Receptors in Airways Diseases*. Springer Basel, Switzerland, 2001: 63–85.
- Norman P. Long-acting muscarinic M3 receptor antagonists. *Expert Opin Ther Pat.* 2006; 16: 1315–1320.
- Woods JA, Nealy KL, Barrons RW. Aclidinium bromide: an alternative long-acting inhaled anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1017–1028.
- Domínguez-Fandos D, Ferrer E, Puig-Pey R, et al. Effects of aclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50: 337–346.
- Johnson M. The β_2 -adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 146–153.
- Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 345–51.
- Cazzola M, Page C. Long-acting bronchodilators in COPD: where are we now and where are we going? *Breathe* 2014; 10: 110–120.
- Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed dose combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 14: 775–781.
- Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J COPD* 2012; 7: 729–741.
- Jones PW, Mahler DA, Gale R, et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 892–899.
- Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharm Ther* 2012; 26: 256–264.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J COPD* 2014; 9: 697–714.
- Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014; 43: 72–81.
- Donohue JF, Singh D, Munzu C, et al. Evaluating lung function response to umeclidinium/vilanterol (UMECL/VIL) 62.5/25mcg, UMECL 62.5mcg and VIL 25mcg in COPD patients. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P291.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45: 869–871.
- Celli B, Crater G, Kilbreth S, et al. Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 ug Therapy in COPD. A Randomized, Controlled Study. *Chest* 2014; 145: 981–991.
- D'Urzo A, Rennard SI, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomised, placebo-controlled AUGMENT-COPD study. *Respir Res* 2014; 15: 123–141.
- Kašák V. Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia*, 2014; 24: 315–320. 20
- Turčáni P. Roflumilast a CHOPN. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 30–37.
- Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of Roflumilast in the COPD Frequent Exacerbator Phenotype. *Chest* 2013; 143: 1302–1311.
- Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). GINA 2014, GOLD 2014. Dostupné na www.ginasthma.org.
- Decramer, M., Cooper, CB. Treatment of COPD: the sooner the better. *Thorax*, 2010; 65: 837–841.
- Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax* 2014; 69: 857–864.