

# Chronická obstrukční plicní nemoc

Hana , Tomáš Hammer

Ústav humánní farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažné progredující neinfekční zánětlivé onemocnění dolních cest dýchacích se vzrůstající prevalencí. Toto onemocnění je charakteristické bronchiální obstrukcí, dušností a vede ke snížení kvality života. V posledních letech došlo ke změnám v diagnostice CHOPN, základem léčby však i nadále zůstává prevence a bronchodilatační farmakoterapie. Cílem článku je shrnout farmakologické možnosti léčby CHOPN s ohledem na nejnovější trendy a doporučení v této oblasti.

**Klíčová slova:** chronická obstrukční plicní nemoc, globální strategie, cílená léčba.

## Chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious progressive non-infectious inflammatory disease of the lower airways with increasing prevalence. This disease is characterized by bronchial obstruction, dyspnea and leads to a decrease in quality of life. In recent years there have been changes in COPD diagnosis, but prevention and bronchodilatory drugs remain the basis for therapy. The aim of this article is to summarize the pharmacological possibilities of COPD treatment with regard to the latest trends and recommendations in this field.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, global strategy, targeted treatment.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN, chronic obstructive pulmonary disease COPD) je závažné chronické onemocnění dolních cest dýchacích, které v ČR postihuje kolem 8 % populace (1). Hlavním rysem tohoto onemocnění je bronchiální obstrukce. Bronchiální obstrukce (omezený průtok vzduchu v průduškách) vzniká na podkladě zánětlivé reakce na škodlivé látky a plyny ve vdechovaném vzduchu a je pouze omezeně reverzibilní. V důsledku zánětu a dalších patofyziologických změn jsou u některých skupin pacientů v různé míře přítomny i plicní emfyzém (způsoben zánikem přepážek mezi plicními sklípky, čímž vznikají pro dýchání nefunkční prostory (2)) nebo expektorace hlenu, případně oba tyto faktory zároveň.

CHOPN je nejčastěji důsledkem kouření tabáku, včetně pasivního kouření. Mezi rizikové faktory dále patří prostředí znečištěné zplodinami, chemikáliemi nebo kouřem. Roli v rozvoji

CHOPN hrají i genetické predispozice, věk nad 40 let a respirační infekce (3, 4).

Rozvoj a průběh nemoci provází typické hlavní příznaky. Jde především o dušnost, která se nejprve objevuje při námaze, později v těžších stadiích pacienta limituje i při běžných činnostech. Často jsou přítomny kašel a únava.

Vývoj tohoto onemocnění je plíživě progredující, přičemž progresi urychlují exacerbace. Exacerbace je příhoda v průběhu nemoci, kdy dojde k výraznému zhoršení příznaků CHOPN (dušnost, kašel, expektorace) nad jejich běžnou úroveň. Nejčastější příčinou vzniků exacerbací bývají respirační infekce. Vznik exacerbace je pro pacienta často důvodem k vyhledání lékaře, přičemž těžká exacerbace může vyžadovat i hospitalizaci pacienta a nutnost intenzifikovat léčbu (4).

Mezi komplikace pacienta s CHOPN jsou zahrnovány také mimoplicní systémové komorbidity kardiovaskulárního, metabolického nebo i jiného

charakteru, které zvyšují riziko mortality. Patří mezi ně například arteriální hypertenze, zvýšené riziko infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmie, anémie z chronických chorob, osteoporózy, fraktur, diabetu II. typu, metabolického syndromu, glaukomu, depresí a úzkostných stavů, poruch spánku a bronchogenního karcinomu (5). Těžší formy CHOPN mohou být při déletrvajícím onemocnění spojeny se vznikem plicní hypertenze a následně přetížením pravého srdce (cor pulmonale).

## Diagnostika a klasifikace CHOPN

Diagnóza CHOPN se odvíjí od hodnot plicních funkcí zjištěných spirometrickým vyšetřením. Podle výsledků vyšetření lze dělit CHOPN do čtyř stadií (I – lehké, II – středně těžké, III – těžké a IV – velmi těžké). Klasifikace čistě podle spirometrie je však nedostatečným prediktorem stavu a prognózy onemocnění, proto v posledních le-

tech dochází k implementaci klasifikace dle více faktorů. Pacienti se dle charakteru nemoci dělí na 4 skupiny – A, B, C a D (Obr. 1) (3). Pacienti kategorie A mají pouze lehkou bronchiální obstrukci bez častých exacerbací, jsou bez výraznějších klinických projevů a jejich terapie spočívá především v dodržování režimových opatření. U kategorie B již pozorujeme výraznější klinické projevy spojené se střední bronchiální obstrukcí. Pacienti kategorie C trpí těžkou bronchiální obstrukcí, možnými častějšími exacerbacemi, ale minimálními symptomy. Osoby zařazené do kategorie D zpravidla mají velmi těžkou bronchiální obstrukci, výrazné klinické symptomy a vysoké riziko morbidit a mortality. Některá národní doporučení (včetně českého) dále specifikují různé klinické formy CHOPN, tzv. fenotypy (viz Tab. 1). Někteří pacienti trpí dominantně jedním z fenotypů, jiní jsou postiženi jejich kombinací.

## Strategie léčby CHOPN

Cíle terapie jsou zmírnění příznaků, zabránění progresi onemocnění, prevence exacerbací, zlepšení celkového stavu a fyzické výkonnosti a snížení úmrtnosti (3). Při léčbě CHOPN je třeba brát v úvahu charakter onemocnění, dušnost pacienta a počet exacerbací.

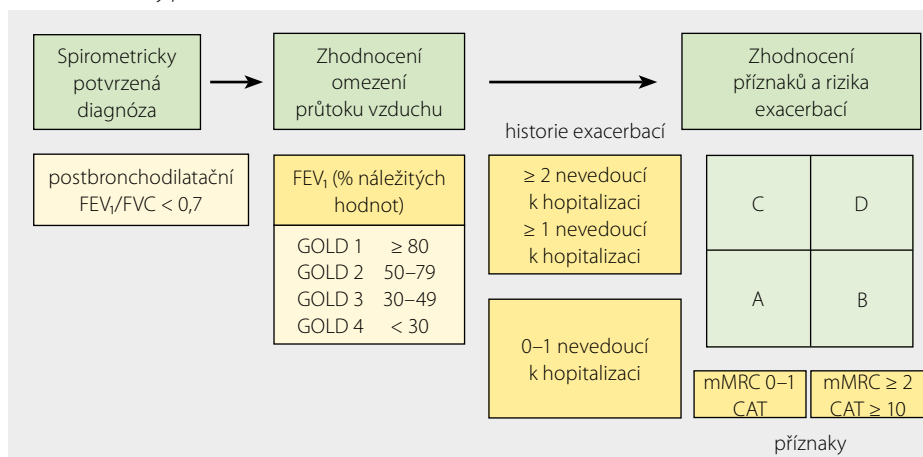
**Prvním** krokem při léčbě CHOPN jsou preventivní opatření. Hlavní roli hraje snížení expozice rizikovým vlivům, proto je vždy nutné podpořit pacienta v odvykání kouření.

**Druhým** krokem je paušální léčba, ze které profitují všichni pacienti bez ohledu na tíži onemocnění. Základem farmakologické léčby jsou dlouhodobě působící inhalační bronchodilatační (viz Obr. 2). Krátkodoběji působící látky mají význam jako úlevová terapie, případně u lehčích forem onemocnění. Z nefarmakologických intervencí mají velký význam i režimová opatření (zdravá výživa, fyzická aktivita), plicní rehabilitace a vakcinace proti chřipce a pneumokokové infekci. Kromě terapie samotné CHOPN je současně potřeba terapeuticky řešit i případně komorbidity.

**Třetím** krokem u pacientů s již vyhraněným fenotypem (především kategorie B a D) je kromě paušální medikace i systematicky zvážit reálné možnosti fenotypicky zaměřené terapie. Stručný přehled je uveden v Tab. 1.

**Čtvrtým** krokem je léčba respirační nedostatečnosti formou kyslíkové terapie, neinvazivní ventilační podpory či transplantace plic. V přípa-

**Obr. 1.** Schéma diagnostiky a klasifikace CHOPN podle doporučení GOLD 2018; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 s; FVC – usilovná vitální kapacita, mMRC – skóre dušnosti dle Medical Research Council, CAT – test aktivity pacienta s CHOPN (COPD Assessment Test)



dě postupu onemocnění do terminální fáze je možno pacientům podat opiáty nebo monitorovaně benzodiazepiny (sedace, útlum anxiety a bolesti). Léčba nevladatelné dušnosti může být podpořena inhalační léčbou furosemidem a několika dalšími nefarmakologickými postupy.

## Farmakoterapie

Farmakoterapie CHOPN je pouze symptomatická. Cílem je snížení frekvence symptomů a exacerbací a zlepšení celkového stavu pacienta. Upřednostňují se inhalační lékové formy, častá je i kombinace léčiv.

## Inhalační beta2-mimetika

Bronchodilatační látky, jako jsou β<sub>2</sub>-sympatomimetika, patří k základům léčby CHOPN.

Slouží jako úlevová terapie v případě potřeby (např. při námaze) nebo pro preventivní podání. S ohledem na možný výskyt systémových sympatomimetických účinků je preferováno inhalační podání, ačkoli některá uvedená léčiva existují i v perorálních lékových formách.

## Mechanismus účinku

Stimulace β<sub>2</sub> receptorů v dýchacích cestách vede k relaxaci hladké svaloviny a k bronchodilataci.

## Nežádoucí účinky

- Vyplyvají především z agonistických účinků na β receptory – tachykardie, dysrytmie, palpitace, prodloužení QT-intervalu, třes, bolest hlavy, periferní vazodilatace

**Tab. 1.** Klinicky relevantní fenotypy CHOPN a jejich fenotypicky cílená terapie (upraveno dle 4)

Fenotyp CHOPN	Dominantní klinický projev	Fenotypově cílená léčba
<b>Bronchitický</b>	Produktivní kašel	Roflumilast Mukolytika, ATB (azitromycin, moxifloxacin) Fyzioterapie
<b>Emfyzematický</b>	Dušnost bez produktivního kašle, predominance plicního emfyzému	LVRS (plicní volumredukcí terapie), bulektomie, substituce α <sub>1</sub> -antitrypsinu, bronchoskopická volumredukce
<b>Fenotyp CHOPN s bronchiektáziemi</b>	Vykašlávání hnisavého sputa s příměsí krve, opakované infekce DCD	Fyzioterapie Mukolytika, ATB (azitromycin, moxifloxacin)
<b>Překryv CHOPN a astma</b>	Kombinace obou diagnóz	Inhalační kortikoidy (spolu s bronchodilatačními)
<b>Fenotyp frekventní exacerbace</b>	Časté akutní exacerbace	Roflumilast Inhalační kortikoidy (spolu s bronchodilatačními) Mukolytika, ATB (azitromycin, moxifloxacin)
<b>Fenotyp plicní kachexie</b>	Pokles hmotnosti s úbytkem svalové hmoty	Rehabilitace Nutriční podpora

- Vzácně může dojít k paradoxnímu bronchospasmu – řeší se vysazením  $\beta$ -mimetika a podáním jiné bronchodilatační látky
- Hypokalemie - hrozí v kombinaci s kortikoidy, xantiny nebo diuretiky

### Možné interakce

- Beta-blokátory
- Pacienti s kardiálním (ICHS, srdeční selhání, arytmie, hypertrofická kardiomyopatie a další), cévním (ateroskleróza), metabolickým (diabetes mellitus) onemocněním nebo onemocněním štítné žlázy
- Xantiny – kombinace těchto látek dochází k potenciaci účinku a zvýšení rizika hypokalemie.
- Diuretika, kortikoidy, digoxin – riziko hypokalemie.
- Levodopa, levotyroxin, tricyklická antidepresiva, inhibitory monoaminoxidáz, alkohol – potencují sympatomimetické účinky.

### Zástupce dělíme podle délky účinku:

#### $\beta$ 2-mimetika s krátkodobým účinkem (SABA – short acting beta agonist)

- Slouží především jako úlevová terapie.
- Jejich účinek nastupuje již do 5 minut a účinkují cca 4–6 hodin.
- Salbutamol, fenoterol.

#### $\beta$ 2-mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA – long acting beta agonist)

- Slouží k prevenci bronchospasmu.
- Jejich účinek přetrvává cca 12 hodin, podávají se 1–2x denně.
- Formoterol, salmeterol, terbutalin, klenbuterol.
- Některá LABA účinkují až po dobu 24 hodin, označují se proto jako ultraLABA (ultra long acting beta agonist) (6,7): indakaterol, vilanterol.

### Inhalační anticholinergika

Inhalační anticholinergika (parasymptolytika) patří vedle  $\beta$ 2-mimetik k léčivům první volby.

### Mechanismus účinku

Jedná se o kompetitivní antagonisty acetylcholinu na M1, M2, a M3 receptorech v bronších. Brání tak navození bronchokonstrikce a zmír-

ňují produkci hlenu v submukózních žlázkách. Jednotliví zástupci vykazují různou selektivitu k muskarinovým receptorům.

### Nežádoucí účinky

- Vyplyvají především z anticholinergních účinků na muskarinových receptorech: suchost v ústech, nauzea, bolest hlavy, zácpa, retence moči, vyrážka, svědění, rozostřené vidění, mydriáza, palpitace, tachykardie, fibrilace síní...
- Paradoxní bronchospasmus.

### Možné interakce

- Beta-agonisté a xantiny zesilují účinek.
- Opatrnost je třeba u pacientů s glaukodem, obstrukcemi močových cest, poruchami motility GIT a sníženou funkcí ledvin.
- Stejně tak je třeba opatrnost u léčiv s anticholinergním působením – tricyklická antidepresiva, antiparkinsonika, antihistaminika, antipsychotika.
- Díky lokálnímu působení je však potenciál lékových interakcí inhalačních anticholinergik značně omezen.

### Zástupce opět dělíme podle délky účinku:

- Anticholinergika s krátkodobým účinkem (SAMA - short acting muscarinic antagonist)
- ipratropium (bromid).
- 1–2 vdechy 3–4x denně.
- Anticholinergika s dlouhodobým účinkem (LAMA – long acting muscarinic antagonist).
- Tiotropium (bromid), glykopyrronium (bromid), aklnidium (bromid), umeklnidium (bromid).
- Účinek nastupuje v řádu desítek minut (u glukopyrronia už v řádu minut) a přetrvává 12–36 hodin, lze je proto dávkovat 1–2 denně.

### Inhalační kortikosteroidy

Na rozdíl od terapie astma bronchiale jsou kortikoidy indikovány až v léčbě těžších stadií CHOPN. Jejich účinek je zde méně významný, studie ale prokázaly, že snižují počet a tíži exacerbací (8). Užívají se často v kombinaci se sympatomimetiky (nejčastěji LABA) u pacientů trpících častými exacerbacemi. U pacientů

s překryvem CHOPN a bronchiálního astmatu jsou kombinace LABA + IKS léčbou 1. volby.

Svou roli také krátkodobě (< 14 dnů) hrají systémově podávané kortikoidy při akutním řešení probíhající exacerbace (4).

### Mechanismus účinku

Inhibicí fosfolipázy A blokují tvorbu kyseliny arachidonové a dále prostaglandinů a leukotrienů, které jsou mediátory zánětu.

### Nežádoucí účinky

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří místní orální, případně orofaryngeální kandidózy, kterým lze předejít výplachem úst po inhalaci.

**Jednotlivé inhalační kortikoidy se v různé míře vstřebávají do krevního řečiště, proto se při jejich aplikaci mohou vzácně vyskytnout i systémové nežádoucí účinky (9):**

- Zvýšené riziko infekcí.
- Atrofie kůže, komplikované hojení ran.
- Poruchy metabolismu sacharidů, hyperglykemie, diabetes mellitus II. typu.
- Poruchy metabolismu bílkovin, svalová atrofie a bolest svalů.
- Osteoporóza.
- Bolest hlavy, deprese, podrážděnost, únava.
- Iatrogenní Cushingův syndrom (měsíčkovitý obličej, centrální obezita, strie, osteoporóza, diabetes mellitus II. typu, hypertenze, retence sodíku, edémy, poruchy sekrece pohlavních hormonů).
- Retardace růstu u dětí.
- Při náhlém vysazení dlouhodobě podávaných systémových kortikoidů dochází k akutnímu nedostatku glukokortikoidů z důvodu jejich snížené syntézy v kůře nadledvin.

### Možné interakce

- Současné užívání perorálních kortikoidů potencuje účinek.
- Glukokortikoidy jsou substrátem CYP3A4.

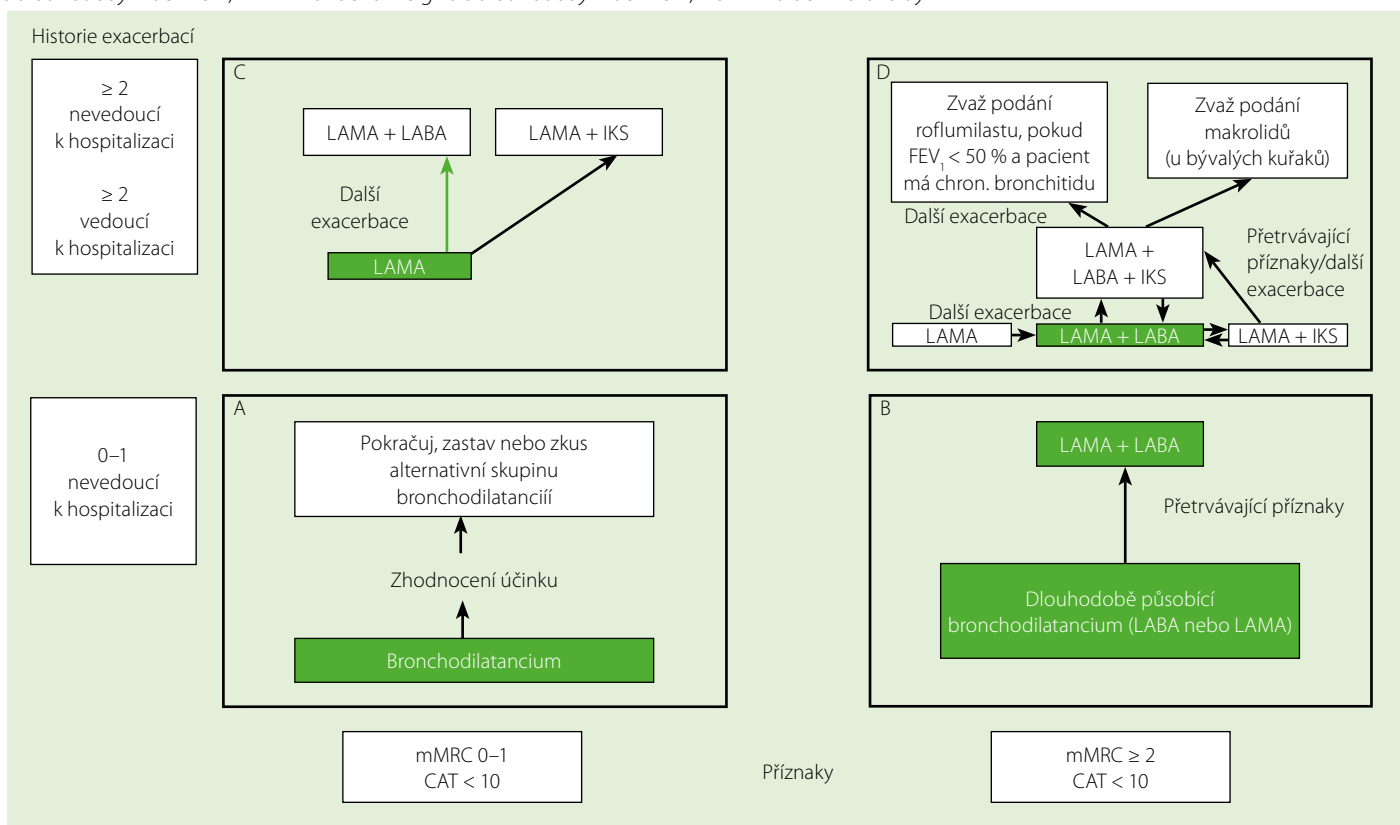
### Zástupci

- Beklometason, budesonid, flutikason, mometason, ciclesonid.

### Methylxantiny

Methylxantiny (kofein, theofylin, theobromin) lidstvo využívá po několik století v řadě

**Obr. 2.** Schéma terapie pacientů zařazených do jednotlivých skupin dle diagnostických kritérií podle doporučení GOLD 2018; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 s, modifikované MRC – skóre dušnosti dle Medical Research Council, CAT – test aktivity pacienta s CHOPN (COPD Assessment Test), LABA –  $\beta$ 2-mimetika s dlouhodobým účinkem, LAMA – anticholinergika s dlouhodobým účinkem, IKS – inhalační kortikoidy



pochutin, bronchodilatačních účinků theofylinu pak přibližně od poloviny 20. století. Jeho klinické využití je limitováno úzkým terapeutickým rozmezím a nežádoucími účinky, proto se v poslední době dává přednost inhalačním bronchodilatancím.

### Mechanismus účinku

Není přesně znám, spekuluje se o neselektivní a slabé inhibici fosfodiesterázy (PDE), tento efekt je ovšem patrný až při vysokých plazmatických koncentracích, které s sebou nesou riziko nežádoucích účinků. Dále je neselektivním inhibitorem adenosinových receptorů. Tímto mechanismem se vysvětlují nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém. Theofylin také aktivací histon deacetylázy podporuje protizánětlivý účinek kortikoidů (2).

### Nežádoucí účinky

- Nauzea, zvracení, průjem
- Bolesti hlavy, neklid, podrážděnost, nespavost, svalové záškuby, křeče
- Palpitace, tachykardie, hypertenze, dysrytmie, oběhové selhání.
- Hypokalemie, hyperglykemie, hyperurikémie, hyperkalcinemie, zvýšený kreatinin.

### Možné interakce

- Beta-mimetika a ostatní xantiny potencují účinek.
- Theofylin je substrátem CYP1A2.

- U dětí a kuřáků (cigaretový kouř je induktorem CYP450) je jeho metabolismus rychlejší.

**Tab. 2.** Diferenciální diagnostika CHOPN (upraveno dle 2, 3, 4)

Charakteristické znaky
<b>CHOPN</b>
Nástup onemocnění ve středním věku Příznaky a obtíže se postupně zhoršují Anamnéza kouření tabáku nebo expozice jiným druhům kouře
<b>Astma</b>
Začátek v mladším věku Příznaky se významně mění ze dne na den Příznaky jsou horší večer anebo brzo ráno Současný výskyt alergie, rinitidy, ekzému Výskyt astmatu v rodině
<b>Městnavé srdeční selhání</b>
Skiagram hrudníku ukazuje dilatované srdce, plicní edém funkční vyšetření plic prokáže restriční, nikoli obstrukční ventilační poruchu
<b>Bronchiektazie</b>
Velký objem vykašlavaného, často purulentního, sputa obvykle je spojeno s bakteriální infekcí
<b>Tuberkulóza</b>
Nástup v jakémkoli věku Skiagram hrudníku ukáže infiltrát Mikrobiologický průkaz etiologického agens
<b>Obliterující bronchiolitida</b>
Nástup v mladším věku, u nekuřáků Možná anamnéza revmatoidní artritidy nebo akutní expozice kouři Může se vyskytnout po transplantaci kostní dřeně nebo plic

- Kvůli úzkému terapeutickému oknu je vhodným kandidátem pro TDM (Therapeutic Drug Monitoring).
- Prochází placentou a do mateřského mléka.

### Zástupci

- Theofylin, aminofylin (kombinace theofylinu a ethylendiaminu).

### Selektivní inhibitory fosfodiesterázy 4 (PDE4)

Do této skupiny zatím patří jediná léčivá látka – roflumilast. Jde o dlouhodobě působící selektivní inhibitor PDE4 (11). Příznivě ovlivňuje celou řadu symptomů CHOPN, které jsou spojeny s rozvojem chronického neinfekčního zánětu vzniklého vlivem inhalace škodlivin. Jde například o bronchokonstrikci, hypersekreci hlenu, funkci plicního endotelu a řasinek dýchacích cest, omezuje rozsah emfyzému a činnost prozánětlivých faktorů (12, 13). Významně snižuje počet a tíži exacerbací (14). Je podáván pacientům s těžší formou CHOPN a fenotypu exacerbátor a bronchitického fenotypu.

### Mechanismus účinku

Selektivní inhibice PDE4 zvyšuje koncentraci cAMP (cyklický adenosin monofosfát) a cGMP (cyklický guanosin monofosfát). Cyklické nukleotidy potlačují aktivitu zánětlivých buněk v dýchacích cestách a zprostředkují relaxaci hladké svaloviny.

### Nežádoucí účinky

- Nausea, průjem, nechutenství, hubnutí, bolest hlavy.
- GIT potíží se předchází postupným nasazováním (nejdříve ½ tbl na noc, později 1 tbl) v horizontu cca týdne.

### Možné interakce

- Poškození jater (roflumilast je vylučován játry).
- Roflumilast je metabolizován CYP3A4 a CYP1A2.
- Theofylin (resp. methylxantiny obecně) mohou potencovat účinek.

### Zástupci

- Roflumilast.

### Mukolytika

Potenciál mukolytik jako doplňkových léčiv v léčbě CHOPN je často diskutován. Metaanalýza dostupných studií publikovaná v roce 2017 hovoří ve prospěch mukolytik při redukcí výskytu exacerbací CHOPN u pacientů s častými exacerbacemi (15). Jejich použití může zkrátit četnost a trvání exacerbace (3, 10). Doporučují se mukolytika s antioxidačním účinkem (acetylcystein, erdostein, příp. carbocystein), erdostein má navíc i protizánětlivý účinek, snižuje adhezi bakterií a zvyšuje koncentraci antibiotik ve sputu, čehož se dá využít při léčbě exacerbace bakteriálního původu. Účinnost mukolytik je nezávislá na závažnosti obstrukce dýchacích cest a použití inhalačních kortikosteroidů (15). Z přírodních mukolytik lze použít 1,8-cineol. Na základě jeho antioxidačních a protizánětlivých vlastností přináší nedávné klinické studie s 1,8-cineolem první důkazy ve prospěch jeho použití při prevenci exacerbací CHOPN a zlepšení kontroly astmatu (16). Absolutní kontraindikací je použití antitusik, kašel je v případě CHOPN protektivní faktor.

### Mechanismus účinku

Snižování viskozity hlenu jeho depolymerací a v aktivaci sekretomotorických funkcí dýchacích cest (odstraňování hlenu za součinnosti řasinek).

### Nežádoucí účinky

- Vzácné.
- GIT – nausea, průjem.
- Svědění, vyrážka (mohou zasahovat do metabolismu histaminu).

### Možné interakce

- Erdostein je KI u pacientů s renální a jaterní insuficiencí a při homocysteinurii.
- Mohou prohloubit vazodilatační účinek nitrátů.
- Potenciál k interakcím je však malý.

### Zástupci

- Erdostein, acetylcystein, carbocystein.

### Trendy v léčbě CHOPN

V posledních letech došlo k několika evolučním změnám v terapii CHOPN. Byla rozšířena diagnostická a klasifikační kritéria, která berou v úvahu více informací o symptomech pacientova respiračního onemocnění. V návaznosti na tato kritéria se mění i pohled na farmakoterapii a dochází k odklonu od prostého stupňovitého přidávání léčiv.

V rámci nejnovějších doporučení je vidět preference dlouhodoběji působících léčiv a také příklon ke kombinaci látek s různým mechanismem působení, což umožňuje snížit dávku jednotlivých léčiv a omezit tak pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Tento trend respektují i výrobci a uvádějí na trh přípravky s fixní kombinací více účinných látek (např. LABA + LAMA nebo LABA + inhalační kortikoid). Nejnověji i trojkombinace LAMA + LABA + IKS (formoterol, glykopyrronium a beklometazon) – dle klinických studií fixní kombinace zlepšuje řadu parametrů respiračních funkcí, symptomy a míru středně závažných až závažných exacerbací s dobrou tolerancí. Tato léková forma je určena pro pacienty se závažnou až velmi závažnou CHOPN s exacerbacemi (17, 18).

Rozšířena byla i paleta používaných účinných látek, především inhalačních bronchodilatancií. Do terapie se dostalo několik nových zástupců beta2-mimetik (ze skupiny ultraLABA – indakaterol, olodaterol, vilanterol) a také nová anticholinergika (opět ta dlouhodobě působící ze skupiny LAMA – glykopyrronium, aklidinium, umeklidinium). Tyto látky slouží především pro preventivní podání a zvyšují pacientův komfort, neboť umožňují podání jednou (případně dvakrát) denně. V neposlední řadě se do terapie dostal roflumilast – dlouhodobě působící selektivní inhibitor enzymu fosfodiesterázy 4 (PDE4), který významně zlepšuje prognózu a snižuje riziko exacerbací nemocných s CHOPN nejen bronchitického typu.

### LITERATURA:

1. Kašák V. Farmakoterapie stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci v České republice. Klinická farmakologie a farmacie. 2006; 20: 90–96.
2. Rang H, Ritter J, Flower R, et al. Rang and Dale's pharmacology. 8th ed. Edinburgh etc.: Elsevier, Churchill Livingstone,

2016: 354–355.

3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Dostupné z: <http://www.goldcopd.org>

4. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu exacerbace CHOPN (aktualizace 2016). Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz>

5. Vondra V. Těžká stadia chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Interní Med. 2007; 9(10): 424–428.

6. Kašák V. Indacaterol–první inhalační  $\beta_2$ -agonista s ultra-dlouhodobým účinkem (ultra-LABA) pro léčbu CHOPN. Farmakoterapie, 2010, 6.1: 40–49.
7. Domingo Ch. Ultra-LAMA, ultra-LABA, ultra-inhaled steroids? The future has landed. Archivos de Bronconeumología (English Edition), 2013, 49.4: 131–134.
8. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1999; 340: 1941–1947.
9. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Suppl 1: M2: Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. The open respiratory medicine journal, 2014, 8: 59.
10. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017, 14.5: 552–563.
11. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. British Journal of Pharmacology. 2011; 163(1): 53–67.
12. Vondra V. Roflumilast (Daxas) – nový lék v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. Praktické lékařství, 2012, 8.1: 7–10.
13. Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, et al. Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 848–853.
14. Martinez J, et al. Effect Of Roflumilast On Exacerbations In Patients With Severe COPD And A History Of Hospitalization Receiving Inhaled Combination Therapy: A Pooled Analysis Of Two Randomized Phase 4 Studies. C49. COPD: TRE-ATMENT. American Thoracic Society, 2017. p. A5724-A5724.
15. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. COPD 2017; 14 (5): 552–563.
16. Juergens U. Anti-inflammatory Properties of the Monoterpene 1.8-cineole: Current Evidence for Co-medication in Inflammatory Airway Diseases, Drug Research 2014 64 (12): 1–9.
17. Singh D, Corradi M, Spinola M, et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. Int J Chron Obstruct Pulmon, DiS. 2017; 12: 2917–2928.
18. MV-AISLP pro Windows, verze 4.2018