

SOUČASNÁ INHALAČNÍ TERAPIE STABILIZOVANÉ CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI

prof. MUDr. Vladimír Vondra

Plicní oddělení, Zdravotnické zařízení Praha

Je podán přehled současných znalostí moderní inhalační terapie stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) v souladu se Světovou strategií diagnostiky, léčby a prevence CHOPN, která byla publikována v roce 2001 a aktualizována v roce 2003. Hlavní principy inhalační léčby závisí na druhu inhalovaných léků (suspenze, roztok v tlakové nádobce, prášková forma, roztok pro nebulizaci), tíži CHOPN, spolupráci nemocného a dalších faktorech. Několik druhů inhalovaných léků a jejich dávky jsou v přehledu uvedeny (SABA – krátce působící beta₂-adrenergní agonisté, LABA – dlouhodobě působící beta₂-adrenergní agonisté, kombinovaná bronchodilatancia, anticholinergika). V podrobné analýze jsou dokumentovány výsledky mezinárodních multicentrických studií, které se týkají dlouhodobého anticholinergika tiotropia, LABA a fixní kombinace inhalačních glukokortikoidů s LABA (Seretide, Symbicort).

Klíčová slova: formy inhalačních léků u CHOPN, SABA, LABA, kombinace léků.

MODERN INHALATION THERAPY OF STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Review of contemporary knowledge of modern inhaled COPD therapy is described in accordance with Global Strategy of Diagnosis, Management and Prevention of COPD published in 2001 and its updates from 2003. Main principles of inhaled therapy are depending on forms of inhaled drugs (suspension, solution in pressurised bottle, dry powder, solution for nebulization), the severity of COPD, cooperation of the patient and other factors. Several sorts of inhaled drugs and their dosages are mentioned (SABA – Short Acting Beta₂-adrenergic Agonists, LABA – Long Acting Beta₂-adrenergic Agonists, combined bronchodilators, anticholinergics). The results of international multicentral studies concerning long-term anticholinergic drug – tiotropium, LABA and fixed combination of inhaled glucocorticoids with LABA (Seretide, Symbicort) are documented in thorough detailed analysis.

Key words: inhalation therapy of COPD, SABA, LABA, combination of drugs.

Úvod

Do roku 2000 byly hlavními terapeutickými prostředky stabilizované CHOPN bronchodilatancia s krátkodobým účinkem. V roce 2001 byly již ve Světové strategii prevence, diagnostiky a léčby CHOPN (13) zařazeny dlouhodobě, tj. 12 hodin, působící inhalační bronchodilatancia. Základní rozdělení inhalačních bronchodilancií ukazuje tabulka 1. Souhrnně byla v těchto světových doporučeních zhodnocena bronchodilatancia následujícím způsobem:

Zásady léčby bronchodilancií u stabilizované CHOPN

- bronchodilatancia jsou hlavními léky u CHOPN
- inhalační léčbě se dává přednost
- výběr léků (beta₂ agonisté, anticholinergika, metylxantiny nebo kombinace léků)

závisí na individuální reakci, nežádoucích příznaků

- bronchodilatancia se používají ke zmírnění nebo k prevenci příznaků
- kombinace bronchodilancií může zvýšit jejich účinnost a snižovat riziko nežádoucích účinků
- dlouhodobě působící beta₂ agonisté nebo anticholinergika zlepšují spolupráci nemocných, zlepšují kvalitu života a snižují počet exacerbací

V této době byla jednoznačně doporučena pravidelná inhalace bronchodilancií u středního, těžkého a velmi těžkého stádia CHOPN. Některé školy dávaly přednost zahájení terapie anticholinergikem – ipratropiem, jiné některým z krátkodobě působících beta₂ adrenergních agonistů – SABA (fenoterol, salmeterol, terbutalin). Také bylo již navrženo

používat dlouhodobě působící beta₂ adrenergní agonisty – LABA (formoterol, salmeterol), počínaje středně těžkým stádiem CHOPN, přičemž byla zdůrazňována lepší spolupráce nemocných a možnost kombinace s LABA event. s dlouhodobě působícími teofylinovými léky podávanými per os.

Ve světě i v ČR dochází každým rokem ke změnám v široké paletě používaných bronchodilancií. Inhalační bronchodilatancia převažují, protože mají většinou rychlý nástup, dobrý účinek a malé nežádoucí vlivy. Při používání inhalačních léků je třeba respektovat určitá pravidla, aby byl zajištěn optimální účinek léku jak na to upozorňujeme v nedávné monografii (16).

V České republice jsou v současné době používány u CHOPN tři formy inhalovaných léků:

1. suspenze a roztoky v tlakových nádobkách (malých inhalátorech), označené inh. sus. pss (tj. inhalační suspenze v tlakové nádobce) a inh. sol. pss (tj. inhalační roztok v tlakové nádobce). Toto označení odpovídá dřívějšímu dos. aer. (tj. dsovaný aerosol), avšak nyní se rozlišuje, zda je stlačeným plynem poháněna suspenze nebo roztok a také, zda používaný inhalátor vyžaduje větší nebo malou spolupráci nemocného (např. Easi-Breathe systém).

Tabulka 1. Bronchodilatancia

	Působení krátkodobé	Působení dlouhodobé
Beta ₂ agonisté	*SABA (4–6 hodin)	**LABA (12 hodin)
Anticholinergika	Ipratropium (6–8 hodin)	Tiotropium (24–36 hodin)
* SABA – Short Acting Beta ₂ -adrenergic Agonists – krátce působící beta ₂ -adrenergní agonisté		
** LABA – Long Acting Beta ₂ -adrenergic Agonists – dlouze působící beta ₂ -adrenergní agonisté		

Stále více se objevují talkové inhalátory, které již neobsahují hnací plyn freon, ale hydrofluoroalkan.

2. inhalační práškové formy, které jsou zabudovány do řady inhalátorů. V ČR je těchto inhalátorů používaných u CHOPN 7 (Aeroliser, Disk, Diskus, Easyhaler, HandiHaler, M inhalátor, Turbuhaler)
3. roztokové formy, které se inhalují hlavně kompresorovými a ultrazvukovými inhalátory. V ČR je jich opět celá řada. Je třeba používat jen ty, které splňují kritéria zajišťující optimální „dodání“ aerosolu do dolních dýchacích cest. Roztokové formy se používají hlavně v nemocnicích a v odborných ambulancích.

Inhalační zásady

- Pro lékaře i ostatní pracovníky platí zásada, že po prvním předepsání inhalačního léku nemocnému nebo při změně inhalačního aplikátoru je nutné nemocnému vysvětlit, jak lék správně inhalovat. Nestačí pouze odkázat na příbalový leták, ale je nutné se přesvědčit, že jej nemocný četl, podle něj se řídí a skutečně inhaluje správně. Je nezbytné vybrat ten inhalační způsob, který bude nejlépe vyhovovat nemocnému z hlediska kooperace a účinnosti.
- U nemocných, kteří nejsou schopni zvládnout inhalační techniku dávkovanými aerosoly, je nezbytné použít práškové inhalační aplikátory nebo k dávkovaným inhalátorům přidat vhodný nástavec.

Depozice inhalovaného léku je u CHOPN snižena při nízkých inspiračních průtocích. O eventuálním použití inhalací roztoků (nebulizátorů) pro dlouhodobé užívání u CHOPN by měl vždy rozhodnout pneumolog.

Při inhalaci různými inhalátory je hlavně třeba:

1. U dázovaných aerosolů zatřepat inhalátorem, sladit pomalý asi 5vteřinový vdech se stisknutým spouštěčem a poté nejlépe až 10 vteřin zadržet dech.
2. U práškových inhalací: nevydechovat do inhalátoru, dbát na správnou hygienu inhalátoru.
3. Při používání nebulizátorů roztoků se přesvědčit, zda se aerosol dostatečně tvoří a vychází z inhalátoru, dýchat obvyklou dechovou frekvencí, provádět pravidelně hygienu inhalátoru.

Inhalační bronchodilatancia s krátkodobým účinkem (SABA)

Inhalační přípravky typu SABA (inhalační β_2 adrenergní agonisté) s krátkodobým 4–6 hodinovým účinkem jsou dobře známé

lékařské veřejnosti. Pro některé změny v ČR v letech 2003 a 2004 je uveden jejich přehled v tabulce 2.

Anticholinergika

Anticholinergika jsou dlouhodobě doporučována pouze v inhalační formě, neboť u ní je použití velmi bezpečné. Nežádoucí účinky inhalovaných anticholinergik jsou řídké (hořkost nebo sucho v ústech). Pokud dojde při nebulizaci roztoku obličejovou maskou k jejímu posunutí může vzniknout akutní glaukom. Anticholinergika nepůsobí zhoršení mukociliárního čištění ani snížení tenze kyslíku v arteriální krvi, dilatační účinek se nesnižuje s věkem nemocných. Dávka dázovaného aerosolu ipratropia za 24 hodin by měla být nejméně 160 μ g, tj. 4x2 vdechy (16). Perspektivním derivátem ipratropia je tiotropium, které působí dlouhodobě, což zlepší spolupráci nemocných. Tiotropium (SPIRIVA) je již od února 2004 v České republice k dispozici. Tabulka 3 ukazuje nejčastěji používaná anticholinergika ve světě i nově uvedeně tiotropium, které je prvním anticholinergikem s dlouhodobým účinkem, tj. 24–36 hodin.

Dlouhodobě působící anticholinergikum (tiotropium)

Ačkoliv se o tiotropiu objevují zprávy zhruba od roku 1990 (Gross, Barnes a další) rozsáhlé práce potvrzující jeho klinický význam, u CHOPN jsou uveřejňovány až po roce 2000. Vazební studie prokázaly na plicích morčat a bronších lidí, že tiotropium má selektivně mnohonásobně větší inhibiční vliv na muskarinové receptory M_3 a M_1 a pomalejší disociaci než ipratropium a atropin. Tiotropium působí nejméně 24 hodin, trvání účinku je i po 12 měsíční léčbě stejné, nežádoucí účinky jsou nevýznamné a vyskytují se většinou stejně jako po ipratropiu nebo placebu (4). Tiotropium bylo uvedeno v roce 2003 do praxe ve více než 30 zemích světa a od února 2004 je také v České republice.

Dlouhodobě působící β_2 adrenergní agonisté (LABA)

Obecně považuje poslední doporučení z r. 2003 (7) dlouhodobě působící bronchodilatancia (jak β_2 adrenergní agonisty tak anticholinergikum) za účinnější a výhodnější pro spolupráci nemocného než krátkodobě

Tabulka 2. β_2 agonisté s krátkodobým účinkem

Lék	Forma	Obvyklá jednotlivá dávka	Obvyklá terapeutická dávka za 24 hod	Maximální terapeutická dávka za 24 hod
Fenoterol	inh. sol. pss.	100–200 g	400–800 g	800 g
Salbutamol	inh. susp. pss	100–200 g	400–800 g	800 g
	inh. sol. pss.	100–200 g	400–800 g	800 g
	inh. plv. dos. 100, 200 g	200–400 g	400–1 600 g	1 600 g
	inh. sol.	2,5–5,0 mg	4 x denně 5 mg	20 mg
Terbutalin	inh. plv. dos.	500 g	2–4 000 g	6 000 g

Generické a (OBCHODNÍ) názvy inhalačních přípravků v České republice

Fenoterol (BEROTEC N inh.sol.pss.)

Salbutamol (BUVENTOL EASYHALER 100 a 200 g inh.plv.dos., SALAMOL INHALER inh.sus.pss., SALAMOL EASI-BREATHE inh.sus.pss., SALAMOL EASI-BREATHE TRIO inh.sus.pss., VENTOLIN INHALER inh.sus.pss., VENTOLIN INHALER N inh.sus.pss., VENTODISK 200 a 400 g inh.plv.dos., VENTOLIN ROZTOK K INHALACI inh. sol.), ECOSAL INHALER inh.sus.pss., ECOSAL EASI-BREATH inh.sus.pss., ECOSAL EASI-BREATH TRIO inh.sus.pss.

Terbutalin (BRICANYL TURBUHALER inh.plv.dos.)

Tabulka 3. Anticholinergika

Název generický (obchodní)	Forma	Obvyklá jednotlivá dávka	Obvyklá terapeutická dávka za 24 hod	Maximální terapeutická dávka za 24 hod
Krátkodobě působící (6 – 8 hodin)				
Ipratropium (ATROVENT)	aer. dos.	40–80 g	160–240 g	320–480 g
	inhal. prášek	200 g	600–800 g	1 200 g
	inhal. roztok	500 g	1 500–2 000 g	*2 000 g
**Oxitropium (OXIVENT)	aer. dos.	40–80 g	160–320 g	400 g
Dlouhodobě působící (24 – 36 hodin)				
Tiotropium (SPIRIVA)	prášek k inhalaci	18 g	18 g	18 g

* lze i 3 000 g při dohledu lékaře, ** není registrován v České republice

působící inhalační bronchodilatancia, ale také upozorňuje na zdražení léčby.

Základním nedávným důležitým zjištěním je, že pravidelná léčba inhalačními léky typu LABA je účinnější a pro nemocného pohodlnější, než inhalace krátkodobě působících léků (3). Nyní platí, že dlouhodobě i krátkodobě působící β_2 adrenergní agonisté patří do pravidelné léčby CHOPN (7). LABA (formoterol a salmeterol) jsou doporučovány u CHOPN ve stádiích středně těžkém, těžkém a velmi těžkém. V těchto stádiích se také k nim mohou přidávat podle potřeby a tolerance krátkodobě působící bronchodilatační léky. Dávky dlouhodobě působících β_2 adrenergních agonistů jsou uvedeny v tabulce 4.

Formoterol

Při aplikaci formoterolu byl potvrzen ve 12 měsíční multicentrické studii u 854 nemocných s CHOPN lepší účinek formoterolu než teofylinu s protrahovaným účinkem (11). V jiné studii (5) bylo léčeno 870 nemocných 3 měsíce formoterolem v dávkách 12–24 μg 2x denně nebo ipratropiem 40 μg 4x denně. Rovněž v této studii byl formoterol statisticky

významně účinnější než ipratropium. Rovněž FEV_1 sledovaná v průběhu celých 24 hodin byla statisticky významně lepší při inhalaci formoterolu než při inhalaci ipratropia nebo placebo (5). Formoterol působil u CHOPN v průběhu šestiměsíční léčby (bez ohledu na stupeň bronchiální obstrukce a ireverzibilitu po terbutalinu) zvýšení FEV_1 o 15% náležitých hodnot ($P < 0,001$) jestliže byl k pravidelné dávce 2x denně podáván navíc formoterol jako akutní bronchodilatační lék podle potřeby (1).

Formoterol podobně jako je popsáno u bronchiálního astmatu má rychlý nástup účinku (do 5 minut) i u CHOPN a tato rychlost nástupu se neliší od salbutamolu.

Salmeterol

Další lék ze skupiny LABA salmeterol má významný bronchodilatační účinek u CHOPN, jestliže je inhalován v obvyklé jednorázové dávce 50 μg nejen po dobu 12 hodin, ale hlavně je účinný při dlouhodobé udržovací léčbě v dávkách 2x50 μg denně (8, 12). Také byl prokázáno, že obvyklá dávka salmeterolu 2x50 μg denně je statisticky významně účinnější než fixní kombinace ipratropia s fenote-

rolem (40 μg + 100 μg 4x denně) ve skupině 201 nemocných se stabilizovanou ireverzibilní CHOPN léčenou 8 týdnů (6).

Světová iniciativa o CHOPN z roku 2001 již LABA do terapie CHOPN zařadila, ale přesně nevymezila jejich použití. Mezitím byly do současnosti uveřejněny četné práce na velkých souborech dokládajících výhody salmeterolu.

Kardiovaskulární bezpečnost salmeterolu byla doložena v 7 centrech u 4 777 lidí s CHOPN během 3–12 měsíční léčby. Incidence nežádoucích příznaků salmeterolu v dávkách 2 x 50 μg denně byla 8%, což bylo shodné s účinkem placebo (10).

Kombinace bronchodilancií

Nadále platí, že kombinace krátkodobě působícího β_2 adrenergního agonisty s krátkodobě působícím anticholinergikem patří do účinné léčby CHOPN (7, 13). Nejčastější je fixní kombinace ipratropia s fenoterolem nebo se salbutamolem v různých aplikačních formách. Rovněž kombinace inhalačních β_2 adrenergních agonistů, anticholinergik nebo také perorálních teofylinových léků může zvýšit hodnoty plicních funkcí a zlepšit zdravotní stav. Perspektivně lze předpokládat i fixní nebo nefixní kombinaci dlouhodobě působících β_2 adrenergních agonistů s dlouhodobě působícími anticholinergiky (15). Limitujícím faktorem kombinací léků je zvýšená cena, která se uplatní zvláště při pravidelné dlouhodobé léčbě (7, 13). Kombinace krátkodobě působících bronchodilancií ukazuje tabulka 5.

Inhalační glukokortikoidy

V současné době (7, 13) dochází na podkladě rozsáhlých studií ke změnám

Tabulka 4. Dlouhodobě působící β_2 adrenergní agonisté

LÉK	Obvyklá jednotlivá dávka	Maximální jednotlivá dávka	Obvyklá terapeutická dávka za 24 hodin	Maximální terapeutická dávka za 24 hodin
formoterol				
FORADIL (prášek, Aeroliser)	12–24 μg	24–48 μg	48 μg	96 μg
OXIS (prášek, Turbuhaler)	9–18 μg	27 μg	54 μg	54 μg
salmeterol				
SEREVENT (prášek, Diskus)	50 μg	100 μg	100 μg	200 μg

Tabulka 5. Kombinace krátkodobě působících bronchodilancií

Přípravek	Složení jedné dávky	Počet vdechovaných dávek			
		Obvyklá jednotlivá dávka	Obvyklá terapeutická dávka za 24 hod	Maximální terapeutické dávky jednotlivá za 24 hod.	
Berodual (inh.sus.pss.)	fenoterol 50 g + ipratropium 20 g	1 – 2 vdechy	4 – 8 vdechů	2 vdechy	8 vdechů
Berodual N (inh.sol.pss.)	fenoterol 50 g + ipratropium 20 g	1 – 2 vdechy	4 – 8 vdechů	2 vdechy	8 vdechů
Berodual Inhaletten (inh.plv.cps.)	fenoterol 100 g + ipratropium 40 g	1 kapsle	3 – 4 kapsle	2 kapsle	8 kapslí
Berodual (inh.sol.)	(v 1 ml) fenoterol 1 mg + ipratropium 0,5 mg	1 – 2 ml (20 – 40 kapek)	0,5 – 2 ml 4x denně	4 ml	2 ml 4 x denně
*Combivent (inh.sol.pss.)	salbutamol 120 g + ipratropium 20 g	1 – 2 vdechy	4 – 8 vdechů	2 vdechy	12 vdechů

*V současné době není v České republice k dispozici

Tabulka 6. Fixní kombinace glukokortikoidů a dlouhodobě působících beta₂ adrenergických agonistů

LÉK	Obvyklá jednotlivá dávka (počet vdechů)	Maximální jednotlivá dávka (počet vdechů)	Obvyklá terapeutická dávka za 24 hodin
SYMBICORT 200/6 (200 µg budesonidu + 6 µg formoterolu)	2	2	2 x 2
SYMBICORT 400/12 (400 µg budesonidu + 12 µg formoterolu)	1	1	2 x 1
SERETIDE 50/500 (50 µg salmeterolu + 500 µg fluticazonu)	1	1	2 x 1

názorů, z nichž vyplynul závěr (7): inhalační glukokortikoidy jsou indikovány v případech CHOPN s příznaky a hodnotami FEV₁ pod 50% náležitých hodnot (tj. stádia III a IV) s opakovanými exacerbacemi, např. 3 v posledních 3 letech.

Kombinace inhalačních glukokortikoidů a beta₂ adrenergických agonistů

Při kombinacích se používají inhalace glukokortikoidů nebo adrenergických agonistů izo-

lovaně nebo v jejich fixní kombinaci. Pokud se inhalují tyto léky izolovaně je správně nejdříve inhalovat beta₂ agonistu a za 15–30 minut po té inhalační glukokortikoid. U nemocných s CHOPN bývá často zhoršení plicních funkcí hlavně ráno pro zahlenění a proto je inhalační glukokortikoid lépe „deponován“ v bronších při inhalaci v pozdních dopoledních hodinách a navečer.

Ačkoliv nebylo ve velkých studiích prokázáno, že by inhalace glukokortikoidů dlouhodobě zpomalovala pokles plicních funkce

FEV₁ v průběhu CHOPN, bylo v několika studiích doloženo, že glukokortikoidy v kombinaci s LABA snižují počet exacerbací, snižují tíži, prodlužují přežití nebo zvyšují FEV₁ po bronchodilatačním léku. Nejnovější strategie léčby CHOPN (7) doporučuje u CHOPN také fixní kombinaci LABA s inhalačními glukokortikoidy. Fixní kombinace glukokortikoidů s dlouhodobě působícími beta₂ adrenergickými agonisty ukazuje tabulka 6 (2, 3, 9, 14).

Závěry o inhalační farmakoterapii stabilizované CHOPN

- Hlavními léky CHOPN jsou inhalační bronchodilatační.
- Lze použít jak krátkodobě tak dlouhodobě působící bronchodilatační a účelně je kombinovat.
- Kombinovat lze mezi sebou krátkodobě působící léky nebo k dlouhodobě působícím přidávat léky s krátkodobým účinkem (například LABA s ipratropiem nebo tiotropium s některým z léků skupiny SABA).
- V terapeutických dávkách jsou kombinace léků většinou bezpečné, zvláště kombinace s anticholinergiky.

- U těžkých stádií (III. a IV.) se inhalační glukokortikoidy doporučují podávat dlouhodobě v případech CHOPN s opakovanými exacerbacemi a kombinovat je s krátkodobě působícími nebo s dlouhodobě působícími beta2 agonisty. Podmínkou účinku těchto inhalačních léků je správné ovládnutí inhalační techniky.
- Jestliže není inhalační léčba dostatečně účinná, nebo jestliže nemocný neovládne inhalační způsob léčby včetně použití nástavců z nejrůznějších důvodů, přidávají se perorální teofylinové léky s protahovacím účinkem.
- Zahájení a stupňování léčby závisí na tíži CHOPN (krok dolů se proti astmatu nepoužívá).
- Pravidelná léčba se udržuje na stejném stupni po dlouhou dobu, jestliže je dobře snášena a nedochází ke zhoršení nemoci.
- Odezva nemocného na léčbu je individuální, je třeba ji monitorovat a podle reakce jedince event. upravit.
- Moderní farmakoterapie CHOPN je finančně velmi nákladná a nejsou pro ni v současné době vytvořeny reálné podmínky.

Literatura

1. Bogdan M, Elisar A, McKinnon C, et al. Formoterol Turbuhaler is an Effective Maintenance Plus Reliever Therapy in Patients with COPD Irrespective of the Level of Lung Function Impairment and Reversibility. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20: 243.
2. Calverley PM, Boonsawat W, Czeke Z, et al. Maintenance Therapy with Budesonide and Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
3. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined Salmeterol and Fluticasone in the Treatment of COPD: A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
4. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A Long-Term Evaluation of Once-Daily Inhaled Tiotropium in COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
5. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, et al. Inhaled Formoterol Dry Powder versus Ipratropium Bromide in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778–784.
6. Daulatbaev N, Viel K, Bargon J. Salmeterol or Ipratropium Bromide /Fenoterol in Stable Mild – to – Moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 426.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2003; 100 p., ed. Nat. Inst. of Health.
8. Mahler DA, Donohue JF, Babree RA, et al. Efficacy of+ Salmeterol Xinafoate in the Treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
9. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Delivered Via the Discus Device in the Treatment of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 1084–1091.
10. Reisner C, Funck-Bretano Ch, Fischer T, et al. Cardiovascular Safety of Salmeterol in Patients with COPD. *E. Respir. J.* 2002; 20: 240.
11. Rossi A, Kryštůfek P, Levine BE, et al. Comparison of the Efficacy, Tolerability and Safety of Formoterol Dry Powder and Oral Slow-Release Theophylline in COPD. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
12. Stockey RA, Londhi S, Whitehead PJ, et al. Salmeterol 50 µg BID Significantly Improves Health Status in COPD Patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 376.
13. Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), český překlad České občanské sdružení proti CHOPN (ČOPN) vyd. Vltavín, Praha, 2001; 208 s.
14. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and Safety of Budesonide, Formoterol in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
15. Vondra V. Dlouhodobě působící inhalační beta₂ agonisté u CHOPN. *Respirace* 1999; 5: 11–15.
16. Vondra V, Musil J, Kos S, Králíková E. Chronická obstrukční plicní nemoc, Vyd. Vltavín, Praha, 2003; 64 s.