

Tiotropium v léčbě CHOPN – čím dříve, tím lépe

MUDr. Vratislav Sedlák, MUDr. Vladimír Koblížek

Plicní klinika FN Hradec Králové

CHOPN je chronické progredující onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou a narůstající prevalencí. Léčba této nemoci je založena na prevenci a zvládání exacerbací, snížení mortality, ovlivnění symptomů nemoci a dlouhodobé prognózy. Nejdůležitější je včas zachytit nemocné v časných stádiích nemoci, kde lze léčebně zpomalit progresi onemocnění. Tato práce shrnuje úlohu dlouhodobě působícího anticholinergika tiotropia v léčbě CHOPN a zejména v léčbě časných stadií nemoci, kde je možné ovlivnit pokles plicních funkcí v čase.

Klíčová slova: CHOPN, anticholinergika, tiotropium.

Tiotropium in COPD – the early therapy, the better results

COPD is chronic progressive disease associated with high morbidity and mortality and increasing prevalence. Management of COPD is based on prevention and treatment of exacerbations, decreasing of mortality, alleviating of symptoms and influence of long-term prognosis. The most important part of this strategy is to identify patients with early stages, where is a potential for slowing the disease progression. This review summarizes role of long-acting muscarinic antagonist tiotropium in current COPD management and especially its impact on declination of lung function.

Key words: COPD, anticholinergics, tiotropium.

Interní Med. 2009; 11(5): 245–249

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) – epidemiologie, mortalita, kvalita života

CHOPN je chronické progredující onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou a narůstající prevalencí. Jde o druhé nejrozšířenější

neinfekční onemocnění na světě s prevalencí 4–10 % v Evropské unii u lidí nad 40 let věku. Ročně celosvětově na toto onemocnění zemře

4,7 milionů lidí. Prevalence v ČR je 8% dospělých, reálně ale dvakrát více nemocných, jde o poddiagnostikované onemocnění. Roční finanční náklady na CHOPN v Evropské unii jsou 38,6 miliardy eur. Finanční náklady stoupají s tíží (stadiem) nemoci a exacerbacemi. Nejdražší je léčba exacerbací, která spotřebovává až 50–70% ročních přímých nákladů na léčbu CHOPN. Cíle léčby této nemoci jsou prevence a léčba exacerbací, snížení mortality, ovlivnění symptomů nemoci. Nejdůležitější je včas zachytit nemocné v časných stádiích nemoci, kde lze léčebně zpomalit progresi onemocnění.

Léčebné prostředky

Diagnostické a léčebné postupy stanovuje doporučený postup dle GOLD (Světová iniciativa proti obstrukční plicní nemoci). Lékem první volby jsou bronchodilatancia (tabulka 1). U mírného stupně nemoci je doporučováno podávání krátkodobě-působících beta-2-mimetik. Od II. stadia CHOPN je indikováno podávání dlouhodobě působících bronchodilatacíí, nejvhodnější je dlouhodobě působící anticholinergikum, možné jsou kombinace s dlouhodobě působícími beta-2-mimetiky. Cílem tohoto přehledu je rekapitulace klinických zkušeností s anticholinergiky v léčbě CHOPN.

Důvod pro podávání anticholinergik u CHOPN

I u zdravého člověka přetrvává v hladké svalovině dýchacích cest klidový mírný acetylcholinem indukovaný svalový tonus. Podání anticholinergika i zdravým tedy vede k mírné bronchodilataci. U pacientů s CHOPN je klidový vagový bronchomotorický tonus výrazně zvýšený. Je prokázán výrazně lepší bronchodilatační efekt anticholinergika oproti beta-2-mimetiku u pacientů s CHOPN (1). Přidání beta-2-mimetika po předchozí inhalaci anticholinergika již bronchodilataci nezvýší, pokud je pořadí podaných léků opačné, pak následná inhalace anticholinergika po beta-2-mimetiku vede k další bronchodilataci. Parasympatická aktivita je tedy u CHOPN dominantní reverzibilní komponentou obstrukce dýchacích cest (2, 3). Prvním anticholinergikem v léčbě CHOPN bylo *ipratropium*. Jde o krátkodobě působící anticholinergikum („short-acting muscarinic antagonist“ – SAMA), které je užíváno v léčbě stabilní CHOPN v dávkování 4x denně. Ipratropium je neselektivním inhibítorem muskarinových receptorů s délkou působení kolem 6 hodin. SAMA jsou v léčbě CHOPN užívány k akutní léčbě bronchospazmu i k pravidelné bronchodilatační léčbě. Po podání

Tabulka 1. Strategie léčby CHOPN dle GOLD

Primární prevence	I: Mírná	II: Středně těžká	III: Těžká	IV: Velmi těžká CHOPN
Aktivní snižování vlivu rizikových faktorů, očkování proti chřipce.				
		Přidat krátkodobě působící bronchodilatancia dle potřeby.		
		Přidat pravidelnou léčbu jedním nebo více dlouhodobě působícími bronchodilatacií.		
		Přidat dechovou rehabilitaci.		
			Přidat inhalační kortikosteroidy v případě opakovaných exacerbací.	
				Přidat dlouhodobou domácí oxigenoterapii u respiračního selhávání, rozvaha o chirurgické léčbě emfyzému.

dochází k bronchodilataci velkých dýchacích cest, zlepšení inspirační kapacity a mírnějšímu zlepšení parametru FEV₁. Zlepšení inspirační kapacity odpovídá zmírnění air-trappingu a statické hyperinflace, tím dochází ke zmírnění pocitu dušnosti a zlepšení mechaniky práce dechových svalů, zejména bránice, mění se i hemodynamické parametry – zlepšuje se plnění pravé komory i diastolická funkce levé komory srdeční (4). SAMA jsou dobře tolerovanými léky, nejčastějším nežádoucím účinkem je suchost v ústech, nedochází k ovlivnění mukociliární clearance, dlouhodobé užívání nevede k toleranci (1). O'Donnel publikoval v roce 2008 zkušenosti s použitím ipratropia u symptomatických pacientů s CHOPN I. st. dle GOLD. Jeho práce sledovala vliv ipratropia na změnu klidových a ponámaňových parametrů ventilace. Zjistil snížení reziduálního objemu (p < 0,05) oproti placebo, zlepšení dynamické inspirační kapacity a dechového objemu, snížení pocitu dušnosti. Hlavní nevýhodou ipratropia je krátkodobá účinnost léku, která vede ke špatné compliance pacientů a kolísání bronchodilatační odpovědi. Objev tiotropia – dlouhodobě působícího anticholinergika s trvalou kvalitní bronchodilatační odpovědí v prvních 24 hodinách od aplikace – přinesl nemocným s CHOPN novou naději na lepší kvalitu života. Tiotropium má oproti krátkodobě působícím anticholinergikům řadu unikátních, klinicky velmi významných farmakologických vlastností. Jde zejména o schopnost ovlivnit frekvenci a délku exacerbací CHOPN, zlepšení kvality dušnosti, zmírnění pocitu dušnosti, zlepšení tolerance zátěže a cvičební kapacity. Pozitivní klinické zkušenosti s tiotropiem motivují farmaceutický výzkum a v brzké době lze očekávat nástup dalších farmak z této lékové skupiny. Tiotropium blokuje M3 cholinergní receptory. Stimulace cholinergních receptorů M1 a M3 vyvolává bronchokonstrikci, M2 receptor tyto

projevy blokuje. Oproti ipratropiu má tiotropium zcela jiné vlastnosti. Tiotropium se rychle uvolňuje z M2 receptorů a pomalu z M3. Tím dochází ke snížení klidového bronchomotorického tonu, relaxaci hladké svaloviny dýchacích cest a dlouhodobé bronchodilataci. Tiotropium pro své unikátní vlastnosti řadíme mezi lékovou skupinu tzv. LAMA (long acting antimuscarinic antagonists) dlouhodobě působících anticholinergik. Práce Vinckena (9) srovnávala efekt jednoletého podávání tiotropia oproti ipratropiu po dobu 12 měsíců v designu randomizované placebo kontrolované dvojité zaslepené studie u 288 pacientů u CHOPN. Výsledky prokázaly jednoznačně lepší vlastnosti tiotropia, kdy již po 7denním podání tiotropia došlo ke zlepšení FEV1 o 140 ml, u ipratropia ke zhoršení o 20 ml, tento rozdíl přetrvával i po 12 měsících, kdy tiotropium zlepšilo FEV1 o 120 ml, u skupiny s ipratropiem došlo ke zhoršení o 30 ml (p<0,001). Podobně odlišné výsledky byly zaznamenány i ve vrcholové výdechové rychlosti (p<0,01), kvality života (p=0,001). Podstatná jsou data výskytu exacerbací, které byly u tiotropia méně časté (p=0,014). Tiotropium ve srovnání s ipratropiem vede nejenom k prodloužení doby do první exacerbace, ale i ke snížení frekvence exacerbací a délky hospitalizace pacientů s CHOPN. **Klinické zkušenosti s podáváním tiotropia v kontextu ostatních léčebných možností** Tiotropium bylo do klinického užívání uvedeno v roce 2004. Od té doby bylo dosud publikováno velmi mnoho dat z randomizovaných placebo kontrolovaných studií, potvrzujících větší efektivitu tiotropia v mnoha oblastech, a to nejen ve srovnání s podáváním placebo, ale i ve srovnání s dlouhodobě působícími beta-2-mimetiky i jejich kombinací s inhalačními steroidy.

Práce vanNoorda (5), Vinckena (6) prokázala zlepšení spirometrických hodnot po léčbě tiotropiem oproti placebo. Briggs et al (20) sledoval bronchodilatační odpověď tiotropia oproti salmeterolu (LABA) u skupiny 653 pacientů s CHOPN po užívání jednoho nebo druhého léku. Tiotropium po 3měsíční léčbě statisticky signifikantně předčilo salmeterol ve zlepšení parametru FEV_1 . Podobný výsledek prokázal Donohue (10) po 6měsíčním podávání tiotropia či salmeterolu u pacientů s CHOPN III. stadia. U léčených tiotropiem došlo ke statisticky významnému rozdílu ve vzestupu FEV_1 (o 140 mL) oproti salmeterolové větvi (o 90 mL) ($p < 0,01$), zlepšení kvality života dle SGRQ po 6 měsících léčby ($p < 0,0001$).

Zkušenosti z řady menších studií s tiotropiem a dlouhodobě působícími beta-2-mimetiky u CHOPN shrnulo několik metaanalýz. Barr et al publikovali metaanalýzu studií sledující tiotropium oproti placebo či ipratropiu po dobu déle než 3 měsíců. Data 8002 nemocných prokázala lepší efekt tiotropia na vzestup FEV_1 a FVC po 6–12 měsících používání, než bylo pozorovatelné u LABA (11).

Plicní rehabilitace je doporučována pro všechna stadia CHOPN. Zlepšuje toleranci zátě-

že a dlouhodobou prognózu pacientů. Snížením inspirační kapacity dochází k redukci hyperinflace. U tiotropia byla zjištěna schopnost synergie efektu s plicní rehabilitací. Studie O'Donnella potvrdila u léčených tiotropiem statisticky významné zlepšení tolerance zátěže, prodloužení doby cvičební, snížení dušnosti než u pacientů v plicní rehabilitaci bez tiotropia (12). Cassaburi potvrdil, že současné užívání tiotropia zlepšilo dobu cvičení o více než 5 minut resp. 35 % oproti placebo, navíc efekt plicní rehabilitace přetrvával i po ukončení aktivního cvičení.

Dlouhodobě působící bronchodilatační a prevence exacerbací

Redukci výskytu exacerbací u léčených tiotropiem potvrdila již Vinckenova práce z roku 2002, který potvrdil snížení výskytu exacerbací o 24 % oproti tiotropiu (6). První prací primárně zaměřenou na výskyt exacerbací u léčených tiotropiem byla Niewoehnerova dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná randomizovaná studie u 1829 pacientů s těžkou CHOPN. Léčba tiotropiem snížila počet pacientů s jednou a více exacerbacemi oproti placebo ($p = 0,037$) a snížila i počet přijetí pro CHOPN do nemocnice ($p = 0,056$).

Také studie OPTIMAL sledovala 1leté podávání tiotropia a výskyt exacerbací u pacientů se středně těžkým až těžkým CHOPN. Tiotropium prokázalo stejnou efektivitu na výskyt exacerbací jako salmeterol s fluticasonem (13). Podobné zaměření měla studie INSPIRE, kde byl srovnáván efekt léčby 1323 pacientů tiotropiem nebo fixní kombinací salmeterol/fluticason. Výsledky potvrdily již známý fakt, že tiotropium je schopné poskytnout stejnou bronchodilataci jako fixní kombinace, výskyt exacerbací nebyl v obou větších studiích statisticky rozdílný. Tiotropium i fixní kombinace inhalační steroid/LABA jsou efektivními léky v ovlivnění plicních funkcí u pacientů s CHOPN. Tiotropium má však výhodu podávání 1x denně, chybějících rizik z dlouhodobě užívaných inhalačních kortikosteroidů a lepší poměr nákladů k efektivitě než fixní kombinace salmeterol/fluticason. Proto je tiotropium z dlouhodobě působících bronchodilatací lékem volby.

Přidání LABA k tiotropiu vede u CHOPN ke zmírnění bronchiální obstrukce, statické i dynamické hyperinflace, dušnosti a spotřebě úlevové léčby (14). Rabe publikoval dvojité zaslepenou randomizovanou studii sledující efekt kombinace tiotropium s formoterolem oproti

kombinaci salmeterolu s flutikasonem u 592 pacientů s CHOPN. Po 6 týdnech léčby bylo zlepšení plicních funkcí statisticky významnější u pacientů léčených kombinací tiotropium a formoterol. Přidání formoterolu k tiotropiu tedy poskytuje lepší bronchodilatační odpověď než přidání inhalačního steroidu k formoterolu (15).

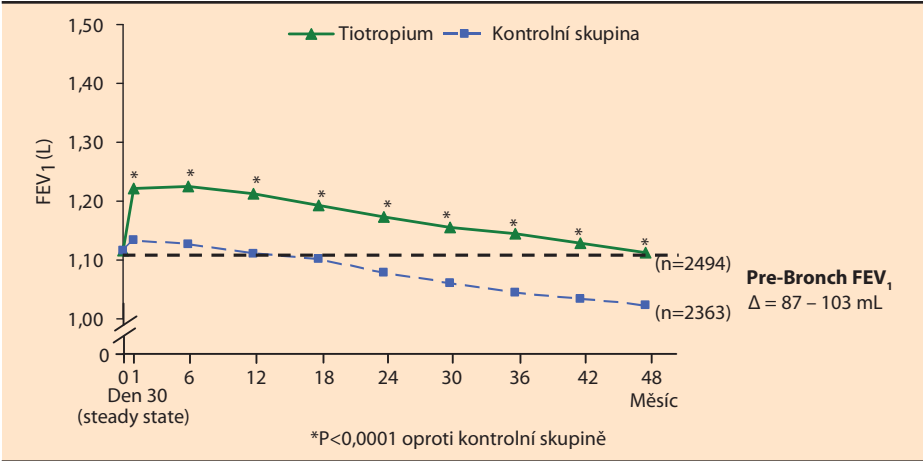
Bezpečnost tiotropia a dlouhodobě působících beta-2-mimetik, mortalitní data

Metaanalýza Drummonda (11/2008) sledovala efekt inhalačních kortikosteroidů na mortalitu na CHOPN oproti ostatní inhalační léčbě shrnutím dat 11 randomizovaných studií na 14 426 pacientech. Závěry této práce překvapivě zjistily, že léčba inhalačními steroidy nevede ke zlepšení přežití na CHOPN v období ½–3 let, byly potvrzeny závěry starších metaanalýz o 34 % vyšším riziku pneumonie, které je závislé na dávce podávaného inhalačního kortikosteroidu (16). U tiotropia tato rizika nehrozí, anticholinergika představují riziko pouze pro pacienty s glaukodem a hyperplazií prostaty, hlavním nežádoucím účinkem, který se vyskytuje asi u 16 % pacientů, je suchost v ústech. Oproti LABA nebyla zjištěna tachyfyaxe na bronchodilatační účinek tiotropia při dlouhodobém podávání.

Dlouhodobé sledování efektu tiotropia u pacientů s CHOPN v reálné praxi – studie UPLIFT

Dosud publikované krátkodobé studie sledující efektivitu tiotropia a jeho srovnání s ostatními léčebnými postupy potvrdily pozitivní vliv na snižování exacerbací, doby do první exacerbace, zlepšování plicních funkcí, tolerance zátěže, snižování pocitu dušnosti a snižování mortality na CHOPN při prokázané cost-efektivitě. Čtyřletá studie UPLIFT (Understanding the Potential Long-term Impact of Function on Tiotropium) měla ověřit dlouhodobý účinek léčby tiotropiem oproti placebo na průběh CHOPN. Význam této studie je v jejím přiblížení ke klinické realitě. Pacienti mohli v průběhu jejího trvání užívat i měnit jakoukoliv léčbu včetně dlouhodobě působících beta-2-mimetik (72 % pacientů při vstupu do studie) a inhalačních kortikosteroidů (76 % pacientů při vstupu do studie), zakázána byla jen anticholinergika. Primárním sledovaným cílem byl roční pokles FEV₁ před a po podání tiotropia. Spirometrie byla ve všech centrech prováděna jednotným způsobem a elektronicky zasílána do centra. Hodnoceno bylo 2987 pacientů v tiotropiové a 3006 pacientů v placebové skupině (8).

Obrázek 1. Pre- a postbronchodilatační FEV1 ve studii UPLIFT během 4 let trvání studie



Tabulka 2. Rychlost poklesu plicních funkcí v čase v dlouhodobých studiích

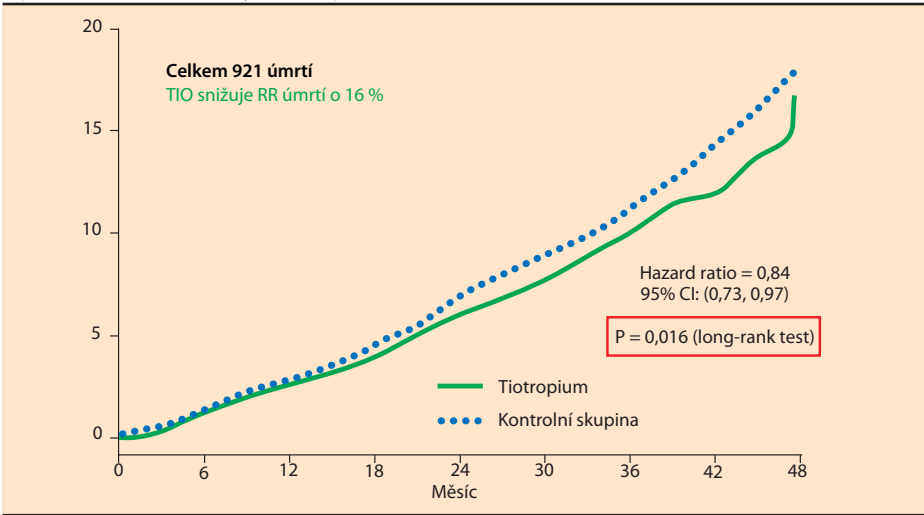
Studie (trvání) pořadí odpovídá roku publikace	Aktivní kuřáci	Vstupní FEV 1 % n.h.	Sledova- né léky ve studii	Roční pokles FEV1 (mL/rok)		
				Sledova- ný lék	Placebo	Placebo*+
EUROSCOP 3 roky	100 %	~ 79 %	Budesonid	57	69	-
ISOLDE 3 roky	36–39 %	~ 50 %	Flutikason	50	59	-
LHS II 3,3 roky	90 %	~ 68 %	Triamcino- lon	44	47	-
BRONCUS 3 roky	41–51 %	~ 57 %	NAC	54	47	-
TORCH 3 roky	43 %	~ 48 %	Salmeterol Flutikason oboje	42 42 39	55	-
UPLIFT 3 roky	30 %	~ 47 %	Tiotropium	37	-	42
UPLIFT 4 roky	30 %	~ 47 %	Tiotropium	40	-	42

* Povolena veškerá plicní léčba kromě inhalačních anticholinergik – real life design studie

Primární cíl studie – roční pokles FEV₁ v čase – nebyl tiotropiem ovlivněn. Avšak signifikantní zlepšení všech ventilačních parametrů trvalo po dobu 4 let studie (obrázek 1), než došlo k jejich deklinaci na úroveň odpovídající vstupu do studie. Pokles plicních funkcí v čase byl ve studii UPLIFT pomalejší, než byl zaznamenán např. ve studii TORCH se salmeterolem/flutikasonem (tabulka 2). **Tiotropium navíc statisticky významně ovlivnilo deklinaci FEV₁ u podskupiny pacientů, kteří dostali tiotropium jako lék první volby a nebyli dosud léčeni inhalačním steroidem ani LABA. Velmi podstatným zjištěním je schopnost zpomalit deklinaci FEV₁ u II. stadia CHOPN, kde je pokles plicních funkcí v čase nejrychlejší. UPLIFT prokázal zpomalení FEV₁ o 6 ml/rok (p=0,02)** (tabulka 3). Další data sledující tuto skupinu nemocných, která je nejvíce poddiagnostikovaná a přitom nejvíce ohrožená rychlým poklesem plicních funkcí v čase, dosud nebyla publikována.

Tiotropium potvrdilo závěry předchozích kratších studií. Tiotropium snížilo výskyt akutních exacerbací kumulativně o 14 % (p<0,001) i jejich délku o 11 % (p<0,001), byla prokázána redukce všeobecné mortality o 16 % (RR 0,84, 95 % CI) (obrázek 2). Nejčastějším vedlejším účinkem léčby tiotropiem byla suchost v ústech. Byla prokázána redukce kardiovaskulární komorbidity (o 16 %), redukce rizika cévní mozkové příhody a respiračního selhání. Po zveřejnění výsledků dosud největší a nejdéle trvající studie UPLIFT sledující efekt tiotropia na plicní funkce, morbiditu a mortalitu pacientů s různými stadii CHOPN po dobu 4 let byla dále potvrzena bezpečnost anticholinergik (17). Výsledky UPLIFTu definitivně zpochybnily závěry studií prokazujících kardiovaskulární rizika podávání tiotropia u CHOPN. Studie UPLIFT naopak mimo jiné prokázala kardioprotektivní efekt tiotropia s redukcí všeobecné mortality o 14,9 % a snížení kardiovaskulárních nežádoucích příhod

Obrázek 2. Graf studie UPLIFT prokazující snížení mortality u pacientů s CHOPN léčených tiotropiem



Tabulka 3 Pokles plicních funkcí v čase ve studii UPLIFT rozdělený dle stadií CHOPN

GOLD stadium	Tiotropium (mL/rok)		Kontrolní skupina (mL/yr)		Δ Tio – Kon Mean (SE)	P hodnota
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)		
II	1218	43 (2)	1158	49 (2)	6 (3)	0.02
III	1104	39 (2)	1031	38 (2)	0 (3)	0.87
IV	194	32 (5)	185	23 (5)	-9 (7)	0.24

o 16%, výskyt infarktu myokardu byl nižší o 29%, výskyt cévních mozkových příhod byl stejný jako v placebové skupině.

Závěr

Studie UPLIFT potvrdila výjimečné postavení tiotropia v léčbě CHOPN. Jde o dlouhodobě působící anticholinergikum, které se výrazně odlišuje od krátkodobě působícího ipratropia. Poslední revize GOLD publikovaná před výsledkem studie UPLIFT umožňuje od II. stadia CHOPN podávat jak dlouhodobě působící beta-2-mimetika (LABA), tak dlouhodobě působící anticholinergika. Lékem volby podle výsledků UPLIFT je tiotropium, které oproti LABA disponuje lepším bezpečnostním profilem, schopností potencovat efekt dechové rehabilitace a udržovat její prospěšný účinek v čase. Tiotropium lépe

než LABA ovlivňuje výskyt exacerbací a snižuje mortalitu nemocných s CHOPN. Starší práce sledující podávání tiotropia v kratším období prokázaly stejnou schopnost tiotropia ovlivnit výskyt exacerbací jako léčba kombinací inhačního steroidu a dlouhodobě působících beta-2-mimetik. Studie UPLIFT prokázala schopnost tiotropia zpomalit pokles plicních funkcí v čase u dosud neléčených pacientů s CHOPN a u pacientů ve II. stadiu dle GOLD.

Literatura

1. Ashutosh K, Lang H. Comparison between long-term treatment of chronic bronchitic airway obstruction with ipratropium bromide and metaproterenol. *Ann Allergy* 1984; 53: 401–406.

2. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *New Engl J Med* 1984; 311: 421–425.

3. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, et al. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 544–547.

4. Jenkins CR, Chow CM, Fisher BL, Marlin GE. Ipratropium bromide and fenoterol by aerosolized solution. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 113–115.

5. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, et al. Long-term treatment of COPD with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878–885.

6. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 years treatment with tiotropium. *Eur. Respir J* 2002; 19: 209–216.

7. Oestenbrink JB, Rutten-van Molken MPMH, Al MJ, et al. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241–249.

8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*; 359: 1543–1554.

9. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18 (6): 397–404.

10. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langkey SJ, Lee A, et al. A 6-month, placebo controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.

11. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Thorax* 2006; 61: 854–862.

12. O'Donnel DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea, and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840.

13. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2007; 23: 146: 545–555.

14. Vincken W. Tiotropium bromide. *Pharma iv. Clinical publishing*. Oxford.

15. Rabe KF, Timmer W, Sagriotis A, Viel K. Comparison of combination of tiotropium and formoterol to salmeterol and fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2005; 26 (Suppl 49) 14 s.

16. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz W, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and Meta analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407–2416.

MUDr. Vratislav Sedlák
Plicní klinika FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
sedlak@fnhk.cz