

Léčba CHOPN

doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.

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

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje léčitelný a preventabilní klinicky heterogenní syndrom s dominujícími plicními projevy a s různě vyjádřenými asociovanými komorbiditami. Článek se zabývá hlavně farmakologickou léčbou stabilní CHOPN dle současných doporučení GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) a platných doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti. Farmakoterapie CHOPN je založena především na inhalačních bronchodilatancích s dlouhodobým účinkem (LABD). Jedná se o skupinu inhalačních dlouhodobě (či ultradlouhodobě – U) působících anticholinergik (LAMA, event. U-LAMA) a inhalačních dlouhodobě působících β 2-agonistů (LABA, event. U-LABA) či jejich duální kombinace. Hledá se pozice inhalačních kortikosteroidů (IKS) v terapii CHOPN, v současnosti je doporučeno kortikosteroidy přidat k bronchodilatační léčbě v případě fenotypů častých exacerbací a u fenotypu překryvu CHOPN s astmatem (ACO). Podmínkou úspěšné léčby je eliminace vyvolávajících inhalačních rizik. Komplexní léčebný přístup k nemocným s CHOPN využívá kromě farmakologických postupů celou řadu nefarmakologických přístupů včetně plicní rehabilitace a řeší i terminální péči o tyto nemocné, včetně indikací domácí léčby kyslíkem a neinvazivní ventilace a indikace k transplantaci plic. Nefarmakologická léčba není v tomto článku podrobně diskutována.

Klíčová slova: CHOPN, LAMA, LABA, inhalační kortikosteroidy (IKS), duální bronchodilatační fixní kombinace (DBFK), triple kombinace.

COPD treatment

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a treatable, preventable and clinically heterogeneous syndrome which manifests with various lung symptoms and is associated with various comorbidities. This article deals mainly with the pharmacological treatment of stable COPD according to the current recommendations of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and the valid recommendations of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. Pharmacotherapy of COPD is primarily based on long-term inhaled bronchodilators (LABD). It is a group of long-term (or ultra-long-term) inhaled anticholinergics (LAMA or U-LAMA) and inhaled long-acting β 2-agonists (LABA, or U-LABA). The position of inhaled corticosteroid (ICS) in treatment of stable COPD is currently unsure, it is recommended that corticosteroids be added to bronchodilation therapy for phenotypes of frequent exacerbations and COPD – asthma overlap phenotype (ACO). Successful treatment can be reached only by the elimination of inhalation risk factors. The comprehensive treatment approach to COPD patients uses, in addition to pharmacological, a variety of non-pharmacological approaches including pulmonary rehabilitation. Terminal care including indications of home oxygen treatment, non-invasive ventilation and indication for lung transplantation needs to be addressed as well. Non-pharmacological treatment is not described in detail in this article

Key words: COPD, LAMA, LABA, inhaled corticosteroids (ICS), fixed-dosed bronchodilator therapy, triple combination therapy.

Úvod

CHOPN je časté onemocnění, ale přesné údaje o její celosvětové prevalenci nejsou k dispozici. Výskyt se různí v závislosti na geografické poloze, věku, pohlaví a kouření. Nemoc je

spojena s významnou mortalitou, v současné době je CHOPN celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí a očekává se, že v roce 2020 se posune na třetí místo (1). Ve stárnoucí populaci, která je trvale vystavována rizikovým faktorům

CHOPN, je vysoká pravděpodobnost, že celosvětové břímě CHOPN bude nadále vzrůstat (1). V České republice (ČR) činí dle posledních odhadů prevalence CHOPN v dospělé populaci 8 %, čísla ale předpokládáme podstatně vyšší.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D., norbert.pauk@bulovka.cz
Klinika pneumologie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 00 Praha

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(4): 15–20
Článek přijat redakcí: 13. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2018

Každoročně je v ČR hospitalizováno pro CHOPN přes 20 000 osob a ročně zemře asi 3 500 osob. CHOPN má nepochybně významné celospolečenské sociální a ekonomické dopady. CHOPN je nezávislým rizikovým faktorem karcinomu plic.

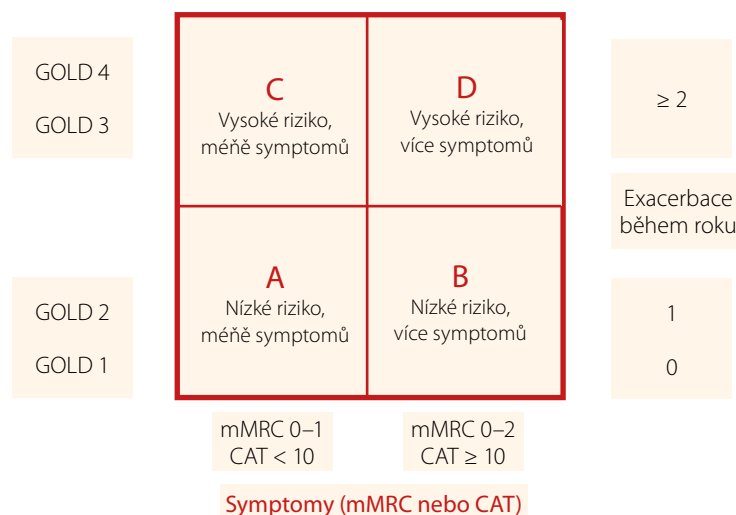
Léčba CHOPN se celosvětově řídí mezinárodním doporučením léčebné strategie GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (2). Tato Globální iniciativa vydala svoji první strategii již v roce 2001 a byla několikrát revidována. Velká změna přišla v roce 2011, kdy došlo ke změně klasifikace tíže do té doby založené čistě na parametru obstrukce FEV1 (objem vzduchu vydechnutý usilovným výdechem za první sekundu), který získáme měřením spirometrie. Tento parametr není dostatečným prediktorem stavu a prognózy onemocnění. Proto přicházejí na svět kategorie A, B, C, D. Do popředí se dostávají prognosticky důležitější faktory, a tím jsou symptomy a exacerbace. V roce 2015 se ve společném dokumentu GOLD a GINA (Globální iniciativa pro astma) (3) hovoří o překryvném syndromu CHOPN a bronchiálního astmatu (ACOS, Astma-COPD Overlap syndrom), od roku 2017 pouze ACO (Astma-COPD Overlap), poslední zásadní změnou je rok 2017, kdy GOLD upravuje definici CHOPN a inovuje klasifikaci ABCD, v terapii se objevuje strategie eskalace a de-eskalace léčby. V strategii GOLD se čím dál více objevují fenotypické projevy CHOPN, které jsou jasně zakotveny v našich doporučeních.

V léčbě CHOPN v souladu s dosavadní klinickou praxí, mezinárodními a našimi doporučeními mají vedoucí úlohu inhalačně podávaná bronchodilatancia. Inhalační bronchodilatancia dělíme na inhalační β_2 -agonisty (β_2 -agonist, BA) a inhalační anticholinergika (muscarine antagonist, MA). Podle délky účinku se dělí na látky s krátkodobým (short-acting, SA), s dlouhodobým (long-acting, LA) nebo s ultradlouhodobým (ultra-long-acting, U-LA) účinkem. Podle toho je také podáváme: SA 4–6x denně, LA 2x denně nebo u U-LA 1x denně. Takto vznikly již známé zkratky SABA, LABA, U-LABA, SAMA, LAMA a U-LAMA. Tonus dolních cest dýchacích je řízen sympatickým i parasympatickým nervovým systémem, které se vzájemně doplňují a vyvažují. Relaxace hladkých svalových buněk je dána jednak potlačením účinků acetylcholinu na přítomných muskarinových receptorech a jednak stimulací β_2 -adrenergických receptorů, spřaže-

Tab. 1. Přehled DBFK na trhu v ČR v roce 2018

Složení (dávka v μ g)	Farmakologická skupina	Inhalační systém
acilidinium/formoterol (340/12)	LAMA/LABA	Genuair
indacaterol/glykopyrronium (85/43)	U-LAMA/U-LABA	Breezhaler
umeclidinium/vilanterol (55/22)	U-LAMA/U-LABA	Ellipta
tiotropium/olodaterol (2,5/2,5)	U-LAMA/U-LABA	Respimat

Obr. 1. Individuální hodnocení CHOPN dle kategorií



CAT – COPD Assessment Test, test na ohodnocení CHOPN; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; GOLD – Globální strategie pro diagnózu, management a prevenci CHOPN; mMRC – Modified British Medical Research Council, modifikovaná škála dušnosti

ných s G-proteinem. Klidový tonus je zprostředkován parasympatickým nervovým systémem cestou nervus vagus, cholinergní receptory se přitom nacházejí hlavně ve velkých, méně malých dýchacích cestách, v buňkách glandulárních i epitelálních. Sympatická nervová vlákna jsou přítomna v submukózní tkáni a plicních cévách, ovlivňují činnost zánětlivých buněk a hladkých svalových buněk. Jejich cílená stimulace vyvolává bronchodilataci, na rozdíl od muskarinových receptorů je hustota β_2 -adrenergických receptorů větší v malých dýchacích cestách (na periférii). V roce 2004 pak bylo Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA – Food and Drug Administration) pro terapeutické využití u nemocných s CHOPN schváleno tiotropium, jež se oproti do té doby dostupnému ipratropiu liší nejen poněkud odlišnou selektivitou vůči jednotlivým podtypům muskarinových receptorů, ale především výrazně delším trváním svého účinku. Díky těmto vlastnostem zaujalo tiotropium prakticky ve všech vyspělých zemích na celé desetiletí pevnou vedoucí pozici v léčebném schématu pro CHOPN. Situace se však začala pozvolna měnit v roce 2012, kdy FDA schválil další dlouhodobě působící antimuskarinikum (LAMA – long-acting antimuscarinic antagonist), akilidinium.

Následovaly pak i další látky – umeclidinium a glykopyrronium s ultradlouhodobě působícím účinkem (U-LAMA).

Teprve v polovině 20. století byly vyvinuty první specificky působící β_2 -mimetika s cílem eliminovat, nebo alespoň výrazně omezit riziko nežádoucích účinků vyvolaných stimulací β_1 -adrenergických receptorů. Postupně se vyvíjely látky s dlouhodobým účinkem (LABA – long-acting β_2 -agonists) – salmeterol a formoterol. Později byl do klinické praxe zaveden indacaterol, lék s 24hodinovým účinkem, nejnověji jsou k dispozici vilanterol a olodaterol (tzv. U-LABA).

Kombinace LAMA/LABA představují racionální vyústění desítky let trvajícího vývoje v léčbě CHOPN. Nejmodernějším přístupem léčby je podávání bronchodilancií s dlouhodobým či s ultradlouhodobým účinkem (LAMA, U-LAMA či LABA, U-LABA) ve vzájemné volné, lépe však v duální bronchodilatační fixní kombinaci (DBFK), jak naznačuje tabulka 1.

DBFK jsou k dispozici v různých inovativních inhalačních systémech (IS). Mechanismy účinku obou typů bronchodilancií se tedy vzájemně doplňují, a proto není překvapivý úspěch kombinace LAMA (U-LAMA)/LABA (U-LABA) v terapii symptomatické CHOPN.

Prokazatelně výrazně zlepšují hodnoty plicních funkcí (včetně stupně hyperinflace), čímž je hlavně ovlivněna dušnost, tolerance námahy, pacienti mají lepší kvalitu života. Největší prospěch z této léčby mají aktivní lidé (nejvíce pocítí změnu k lepšímu). Prokázán je také účinek na významné snížení exacerbací.

Strategie léčby GOLD (2)

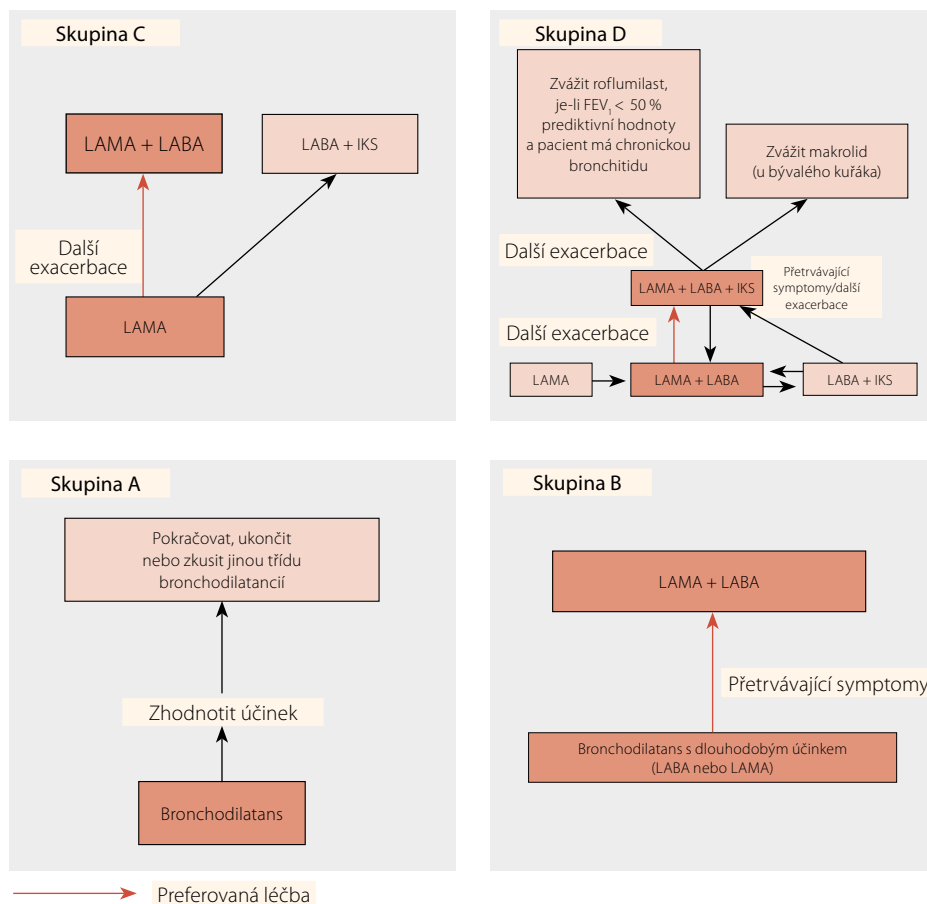
GOLD v minulých letech odstranil důležitost funkčního nálezu spirometrie pro farmakoterapeutické rozhodování. Kategorizace ABCD je nyní založena pouze na symptomech (hodnotíme hlavně dotazníkem CAT) a exacerbacích v předchozím roce (viz obrázek 1). V kategorii D je nyní možné uplatit step-up a step-down farmakoterapii. Preferovaným přístupem k léčbě je nyní podání LAMA, nebo kombinace LAMA/LABA (obrázek 2). Do popředí se dostala především duální fixní bronchodilatační terapie (DBFK). Užití inhalačních kortikosteroidů (IKS) v kombinaci s LABA je dle nové strategie GOLD 2017 určeno pro pacienty s fenotypem častých exacerbací. Tito nemocní jsou zařazeni do kategorie C a především do kategorie D, kam patří pacienti s výraznými symptomy. Kombinace IKS/LABA je ještě doporučena v léčbě pacientů se současným výskytem překryvu astmatu a CHOPN (ACO-asthma-COPD overlap). V porovnání s předchozí zvyklostí v užití IKS/LABA při léčbě CHOPN je v současnosti jejich aplikace rezervována pro uvedené dva fenotypy. Samotné užití IKS není doporučeno. V obrázku 2 je uvedeno i postavení roflumilastu a zvážení podání makrolidů ve skupině D. V léčbě CHOPN se stále více uplatňuje personalizovaná terapie (4), která je velmi akcentovaná v podobě fenotypů (5) v našich národních doporučeních (6).

Strategie léčby CHOPN v ČR (6)

V ČR vnímáme trochu jinak pohled na CHOPN, a to jako na nemoc značně heterogenní a fenotypově vyhraněnou. Cílem je poskytnout pacientovi maximálně individualizovanou léčbu cílenou na jeho konkrétní postižení. U nás máme v současnosti 6 fenotypů, které se mohou různě kombinovat (obrázek 3).

Komplexní léčba není otázkou pouze farmak, ale řady nefarmakologických přístupů. U nás doporučujeme léčbu rozdělit do **čtyř postupných kroků**. První dva kroky jsou pro všechny pacienty s CHOPN identické. Prvním

Obr. 2. Doporučená farmakoterapie dle GOLD 2017 podle kategorií A–D (2)



U pacientů s velkým rozdílem mezi předpokládanou úrovní symptomů a tíží omezení průtoků vzduchu je zapotřebí další zhodnocení

krokem je významně omezit rizikové inhalační expozice. Druhým krokem je paušální léčba pro všechny nemocné s CHOPN, která zahrnuje léčbu vlastní nemoci, ale i všech komorbidit (ischemickou chorobu srdeční, osteoporózu, kardiální selhávání, deprese, syndrom spánkové apnoe aj). Třetím krokem je pak zacílení na konkrétní specifické fenotypy CHOPN, pokud je určíme. Zdůrazňuji, že se mohou fenotypy kombinovat u jediného pacienta. Ve čtvrtém kroku je zahrnuta léčba respiračního selhávání a specifická péče o terminálně nemocné (6). Nyní si kroky více představíme.

1. krok – eliminace rizik

Hlavním klíčem k úspěchu v tomto kroku je především nezačínat a případně přestat kouřit cigarety, jen tak může být ovlivněn nepříznivý vývoj CHOPN. Je prokázáno, že intervence mají význam u pacientů s jakýmkoliv stadiem nemoci. Pokračování v rizikové expozici významně urychluje progresi 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, náplasti, aj.) a psychofarmakoterapii s cílem ovlivnění abstinčních příznaků. Z farmak máme k dispozici bupropion a vareniklin. Nejlepších výsledků dosahují specializované ambulance pro léčbu závislých na tabáku, které sídlí na pneumologických klinikách a řadě pneumologických oddělení i oddělení dalších oborů.

2. krok – paušální léčba pro všechny nemocné s CHOPN

Paušální léčba je léčba indikovaná pro všechny symptomatické pacienty bez rozdílu jejich klinického fenotypu. Paušální léčba zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. Nedílnou součástí paušální léčby jsou farmakologické intervence zaměřené na klinicky důležité interní a psychické komorbidity. Základem farmakologické paušální léčby stabilní CHOPN jsou inhalační bronchodilatační, která snižují příznaky, zvyšují toleranci zátěže a zlepšují kvalitu života. Většina z nich má také příznivý

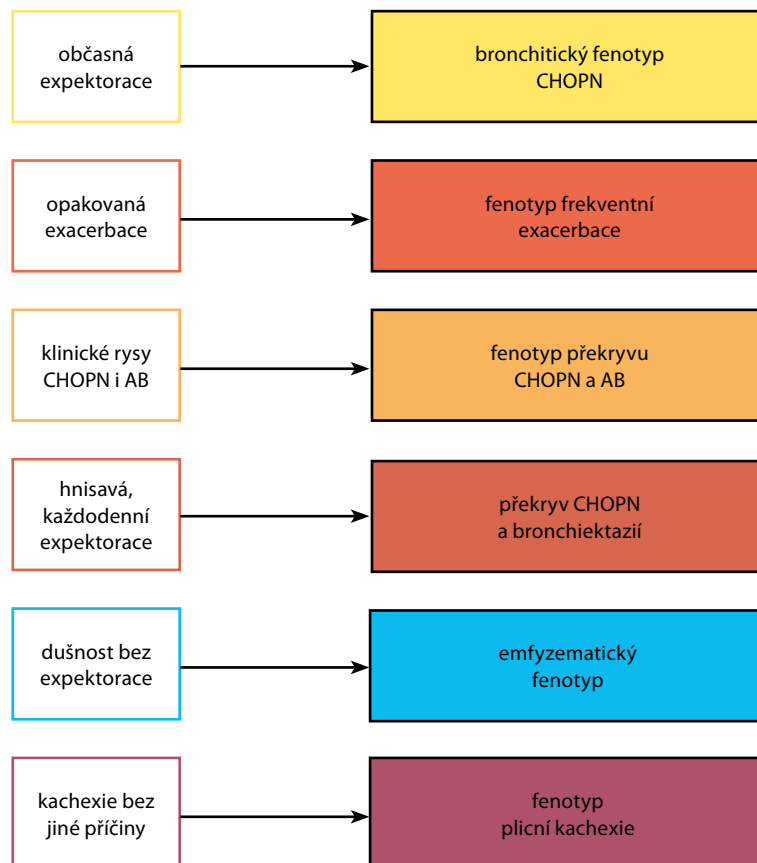
vliv na redukcí exacerbací. Ovlivnění deklinace plicních funkcí a zástava progresu nemoci či prodloužení života nebylo u těchto léčiv nespochybnitelně prokázáno, ale je pravděpodobné. Téměř všechna bronchodilatační se aplikují v inhalační formě, výhodou je jejich kombinace, jak již bylo v úvodu o bronchodilatačních zmíněno. Je zapotřebí zdůraznit nezbytnost správného zvládnutí inhalační techniky a opakované kontroly a edukace (10). Do paušální léčby patří i nefarmakologické přístupy: plicní rehabilitace, edukace, léčebná rehabilitace, ergoterapie, nutriční a psychosociální pomoc. Fyzická aktivita, nejčastěji chůze, je jednoduchý prediktor prognózy. Výhodné je užití krokoměrů (optimální cíl pro zdravé osoby je 10 000–6000 kroků denně, pro nemocné s CHOPN je to méně). Všem nemocným doporučujeme očkování proti chřipce a pneumokokovi.

3. krok – fenotypicky cílená farmakoterapie

Přehled aktuální možné fenotypicky cílené léčby CHOPN uvádí obrázek 4.

Fenotypicky cílená léčba je možná v případě přesného určení fenotypu, což je možné hlavně u pokročilejší nemoci hlavně v kategoriích B a D. U pacientů se současnou přítomností bronchitického fenotypu spolu s fenotypem častých exacerbací v případě poklesu $FEV_1 \leq 50\%$ n.h. se ukazuje jako vhodná perorální 1x denně podávaná medikace roflumilastem – selektivním inhibitorem fosfodiesterázy 4. Bronchitický a bronchiektatický fenotyp a časté exacerbace můžeme léčit i dlouhodobě podávanými mukolytiky a expektorancii. Používáme hlavně ty s antioxidačním působením, tj. N-acetylcystein (NAC) a hlavně erdostein, který má antibakteriální účinky, používá se také v léčbě bakteriálních exacerbací CHOPN a zvyšuje účinnost řady antibiotik. Využívá se vyšších dávek (1200 mg N-acetylcysteinu či 600 mg erdosteinu denně). Diskutovanou otázkou je paušální dlouhodobé podávání antibiotik. Zatím nejsou důkazy velkých randomizovaných studií a také vyvolávají obavy mikrobiologů z nárůstu rezistencí. Terapie antibiotiky mohou přinášet úspěch u třech fenotypů – bronchitického, hlavně tam, kde jsou časté exacerbace, a dále u CHOPN s bronchiektáziemi. Pozitivní data jsou z užití makrolidů, hlavně azitromycinu, méně u kla-

Obr. 3. Fenotypy CHOPN v ČR (6)



ritromycinu. Některé práce ukazují na benefit moxifloxacinu.

Fenotyp emfyzematický – pacienti s heterogenním typem plicního emfyzému, který postihuje horní laloky plic, jsou indikováni k provedení plicní volum-redukující operace (LVRS). U pacientů, kteří nejsou schopni a/ nebo ochotni postoupit chirurgickou metodu léčby, nebo kde chirurgická metoda není možná, v případě poškození dolních laloků, bychom měli zvažovat indikaci bronchoskopických technik snižujících plicní hyperinflaci – tzv. EVR (endoskopická volumredukce) nebo BVR (bronchoskopická volumredukce). V současnosti je nejvíce dat pro využití intrabronchiálních chlopní, eventuálně metalických tělísek s tvarovou pamětí tzv. coilů. Substituční léčba alfa1-antitrypsinem (AAT) je indikována u nemocných s vrozeným nedostatkem enzymu v případě prokázaného emfyzému.

Fenotyp frekventních exacerbací – zde je indikováno podání tzv. klasické fixní kombinace (FK) inhalačního kortikosteroidu (IKS) plus LABA či U-LABA v jednom inhalačním systému. Patří sem již zmíněná léčba roflumilastem, léčba

mukoaktivními preparáty a antibiotika. Nově se ukazuje, že DBFK mají možný lepší potenciál než klasické FK, jak prokázala multicentrická randomizovaná studie FLAME (11), která přímo porovnávala účinky DBFK a klasické FK u symptomatických pacientů s častými exacerbacemi (kategorie B a D dle GOLD). Duální bronchodilatační fixní kombinace U-LAMA/U-LABA signifikantně více snižovala četnost exacerbací proti fixní kombinaci LABA/IKS a signifikantně prodloužila dobu do první exacerbace. Závěry této klíčové studie ukazují, že dosavadní preference IKS nemusí být optimální volbou pro všechny. Ukazuje se, že vodítkem pro podání IKS u exacerbačního typu CHOPN bude periferní eozinofilie.

Fenotyp přesahu CHOPN a astmatu (ACO) – představuje vzájemný přesah farmakoterapie astmatu a CHOPN (6–8). Nemocný je léčen IKS v kombinaci s LABA, resp. U-LABA, nebo IKS v kombinaci s LAMA, resp. U-LAMA, anebo trojkombinací IKS + LABA (U-LABA) + LAMA (U-LAMA), resp. fixní kombinací (IKS + LABA, resp. U-LABA) + LAMA (U-LAMA). Terapie **fixní trojkombinací** IKS s dlouhodobě působícími bronchodilatačními LAMA + LABA bude slibná a brzy v ČR dostupná (9).

4. krok – léčba respirační nedostatečnosti a péče o terminální CHOPN

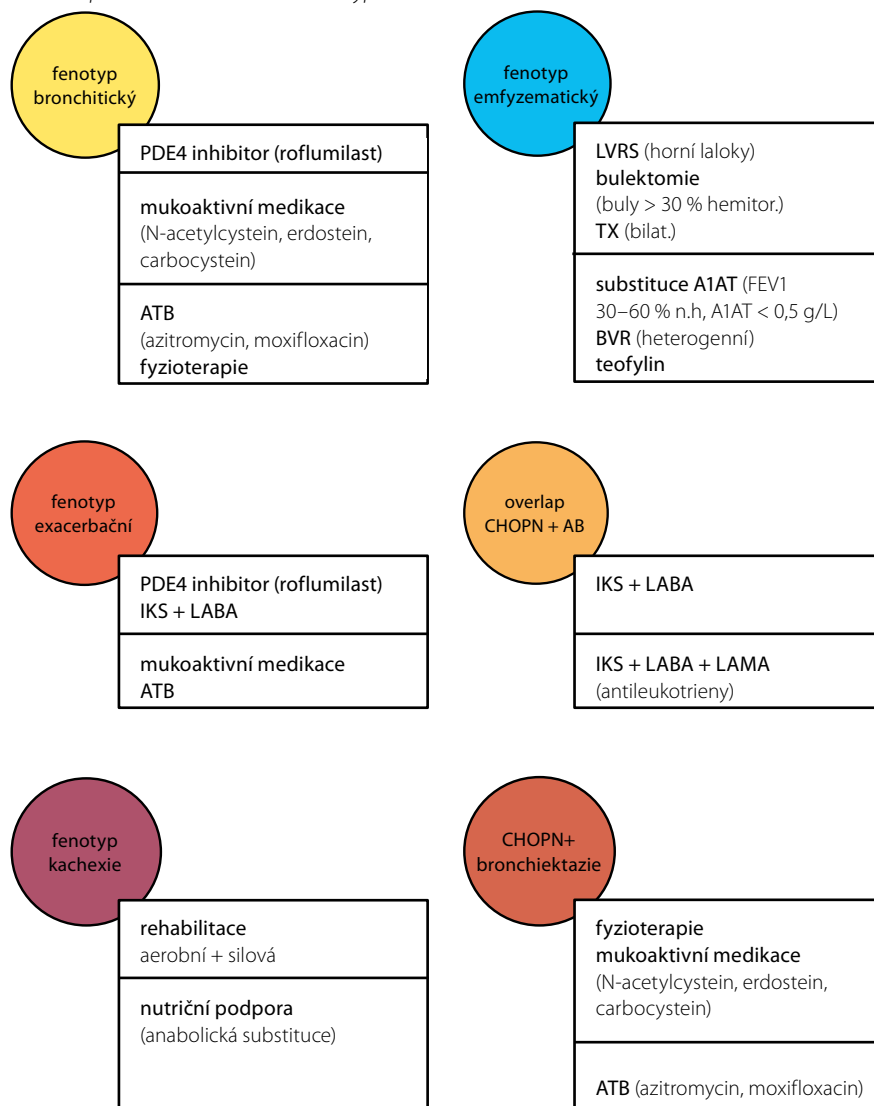
Sem řadíme kyslíkovou terapii, dlouhodobou domácí neinvazivní ventilační podporu (NIV) u pacientů se stabilní CHOPN s chronickým hyperkapnickým respiračním selháváním nejčastěji v kategorii 4/D. Další léčebnou metodou je transplantace plic.

Terminální fáze CHOPN – stanovení individuálních limitů další péče se provádí po konsenzuální domluvě všech zdravotníků pečujících o daného nemocného s následným souhlasem rodiny. V dokumentaci je také nutné zdůvodnit podávání opiátů v orální, transdermální či parenterální formě. Indikace pro opiáty je sedace, útlum anxiety, bolest například při frakturách páteře, nezvladatelné pocity dušnosti. Léčba nezvladatelné dušnosti může být podpořena inhalační léčbou furosemidem.

Závěr

Náležitá komplexní farmakologická léčba CHOPN je založena především na inhalační bronchodilatační léčbě často podávané v duální fixní kombinaci, která snižuje bronchiální obstrukci a hyperinflaci, významně ovlivňuje příznaky, redukuje exacerpace a zvyšuje kvalitu života. Monoterapie bronchodilatací je určena hlavně pacientům, kteří nemají výrazné symptomy a exacerpace, a první volbou jsou zde hlavně LAMA. Triple kombinace je v současnosti rezervovaná a doporučovaná pacientům, kteří mají trvalý exacerpace i přes duální bronchodilatační terapii a i zde bychom měli zvažovat, kdy skupinu IKS přidat, brzy budou na trhu fixní triple kombinace. Vždy musíme mít na paměti benefit-riziko u konkrétního nemocného pro podání IKS, vzhledem k nebezpečí rizika pneumonie. Ostatní

Obr. 4. Doporučená léčba v ČR dle fenotypů



léčiva podáváme u CHOPN individuálně dle fenotypu (roflumilast, mukoaktivní léčiva, antibiotika). Důsledně diagnostikujeme a léčíme všechny komorbidity. V léčbě CHOPN využíváme řadu nefarmakologických postupů, všem nemocným doporučujeme omezit a nejlépe odstranit všechna rizika, hlavně kouření cigaret, redukovat infekční exacerpace (očkování chřipka, pneumokok), doporučujeme pohyb

pro všechny a komplexní pulmonální rehabilitaci. Máme celou řadu nových endoskopických metod, chirurgických přístupů a indikací pro transplantaci plic. Doporučení nám také dávají návod, jak postupovat v případě pokročilých a terminálních fází nemoci.

Práce byla podpořena výzkumným projektem University Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.

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 2018. Dostupné z: www.goldcopd.org.
- GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
- Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax* 2014; 69: 857–864.
- Koblizek V, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE study. *Eur Respir J.* 2017; 11: 49(5).
- Koblizek V, et al. CHOPN – Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci, Maxdorf. 2016.
- Miravittles M, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J.* 2017; 1: 49(5).
- Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is ast-

- hma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016; 48: 664e73.
- Pauk N. Triple terapie u chronické obstrukční plicní nemoci *Acta Medicinæ* 2018; 6: 22–24.
- Kašák, V. Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia*, 2014; 24: 315–320.
- Jadwiga A, Wedzicha MD, Donald Banerji MD, Kenneth R, et al. FLAME Investigators* Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD 2016; 15.