

Fixní kombinace v pneumologii

V. Kašák

Oddělení respiračních nemocí, LERYMED spol. s r.o., Praha

Souhrn

Farmakoterapie je základním pilířem léčby nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí, kam patří asthma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc a jejich přesah označený jako ACOS syndrom. V přehledném článku je diskutována role klasických fixních kombinací, tj. inhalační kortikosteroid plus β_2 -agonista s dlouhodobým účinkem (LABA), resp. ultradlouhodobým účinkem (U-LABA) a role nových fixních kombinací s duálním bronchodilatačním účinkem. Navíc, inhalační cesta podání léků je metodou první volby v léčbě chronické bronchiální obstrukce. Léky jsou dostupné v různých inhalačních systémech, které mají různé charakteristiky a vyžadují odlišnou inhalační techniku, proto je velmi důležitá kontinuální edukace pacientů ve správné inhalační technice.

Klíčová slova

farmakoterapie CBO – CHOPN – asthma bronchiale – fixní kombinace – duální bronchodilatační fixní kombinace

Fixed-dose combination in pulmonology

Abstract

Pharmacotherapy is one of the cornerstones of the treatment for patients with chronic bronchial obstruction – CBO, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the overlap of asthma and COPD syndrome (ACOS). The overview article discusses the role of traditional fixed-dose combination therapy, i.e. inhaled corticosteroid (ICS) plus a long-acting β_2 -agonist (LABA) or ultra-long-acting β_2 -agonist (U-LABA) and novel fixed-dose dual bronchodilators for maintenance treatment of COPD. Furthermore, the inhaled route is the first-choice administration method in the management of CBO. Inhaled medications for CBO are available in different devices with different characteristics and inhalation techniques. Therefore it is very important to continuously educate the patients on the correct inhalation technique.

Keywords

pharmacotherapy of CBO – COPD – asthma – fixed-dose combination – fixed-dose dual bronchodilators therapy

Úvod

Ve farmakoterapii chronických nemocí s bronchiální obstrukcí označených zkratkou **CBO** (resp. **CHBO**), tj. astmatu, **chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)** anebo jejich přesahu, tzv. **syndromu ACOS** (asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome), se bronchodilatacia (inhalační β_2 -agonisté nebo inhalační anticholinergika), inhalační kortikosteroidy (IKS) anebo fixní kombinace (FK) preferenčně podávají inhalační cestou [1–6]. Tím se problematika FK podávaných perorálně či parenterálně v interní medicíně. V tab. 1 je pro rychlou orientaci uvedena základní terminologie bronchodilatačních látek, vč. jejich zkratk, které jsou převzaty z odborné terminologie v angličtině. β_2 -agonisté (β -agonist – BA) a inhalační anticholinergika (muscarine antagonist – MA) se podle délky účinku dělí na látky s krátkodobým (short-acting – SA), dlouhodobým (long-acting – LA) nebo ultradlouhodobým (ultra-long-acting – U-LA) účinkem. Doba

účinku predikuje frekvenci jejich podávání, tj. u SA 4–6x denně, u LA 2x denně nebo u U-LA 1x denně.

Farmakoterapie CBO v doporučených postupech

České národní doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu CHOPN [3], astmatu [4] a ACOS [3,4] vydané v roce 2013 [3], resp. v roce 2015 [4], reflektují a respektují mezinárodní dokumenty naposledy vydané v elektronické podobě v roce 2016 [5,6]. Globální iniciativa pro CHOPN (Global initiative for chronic obstructive lung disease – GOLD) a Globální iniciativa pro astma (Global initiative for asthma – GINA) však přinášejí některé odlišnosti. Mezinárodní dokumenty jsou primárně cíleny na praktické lékaře, resp. na lékaře v linii prvního kontaktu, kdežto léčba CBO je v ČR tradičně v rukou specialistů, tj. pneumologů (astma, CHOPN) a alergologů (astma), kteří mají k dispozici plnou škálu diagnostických, monitorovacích a terapeutických nástrojů a modalit.

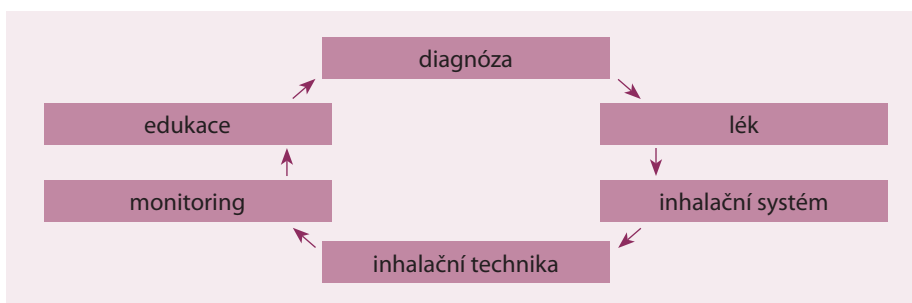
Inhalační aplikace

Inhalačně podané léky působí přímo v dýchacích cestách, kde ve srovnání s perorálním podáním dosahují vyšších koncentrací s významně nižším rizikem kontraindikací a s rychlejším nástupem účinku. Inhalační léky jsou k dispozici v různých **inhalačních systémech (IS)**, které mají odlišné charakteristiky a vyžadují odlišnou inhalační techniku. Pro každého pacienta s CBO je nutno léčbu individualizovat, tj. vybrat vhodný lék, vhodnou dávku i vhodný léčebný režim, ale vybrat i vhodný IS (inhalátor), naučit pacienta správnou inhalační techniku a tu je nutno pravidelně kontrolovat (obr. 1). V současné době je na trhu v ČR k dispozici 16 IS, které můžeme rozdělit do tří skupin: na aerosolové dávkovače (metered dose inhalers – MDI), inhalátory pro práškovou formu léku (dry powder inhalers – DPI) a nebulizátory.

MDI jsou souhrnně označovány jako pasivní IS, které ke své činnosti využívají a potřebují energii hnacího propelentu, dnes jsou používány nefreonové hydrofluoroalkany (HFA) nebo energií stlačené pružiny. Do skupiny MDI

Tab. 1. Rozdělení a terminologie inhalačních bronchodilatancí.

Zkratka	Anglicky	Česky	Molekula
SABA	short-acting β_2 -agonist	inhalační β_2 -agonista s krátkodobým účinkem	fenoterol salbutamol terbutalin formoterol
LABA	long-acting β_2 -agonist	inhalační β_2 -agonista s dlouhodobým účinkem	formoterol salmeterol
U-LABA	ultra-long-acting β_2 -agonist	inhalační β_2 -agonista s ultra dlouhodobým účinkem	indakaterol odaterolvilanterol
RABA	rapid-acting β_2 -agonist	inhalační β_2 -agonista s rychlým nástupem účinku	fenoterol salbutamol terbutalin formoterol
SAMA	short-acting antimuscarinic agonist	inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem	ipratropium
LAMA	long-acting antimuscarinic agonist	inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem	aclidinium
U-LAMA	ultra-long-acting antimuscarinic agonist	inhalační anticholinergikum s ultra dlouhodobým účinkem	glykopyrronium tiotropium umeclidinium
MABA	bifunctional muscarinic antagonist and β_2 -agonist	inhalační dvoj funkční muskarinový antagonist a β_2 -agonista	GSK-961081



Obr. 1. Řetězec efektivity inhalační léčby.

řadíme i MDI se zabudovaným inhalačním nástavcem (*Synchroner Inhaler*), dechem aktivovaný aerosolový dávkovač (breath-actuated inhalers – BAI) (*Easi-Breathe*) a aerosolový dávkovač produkující jemnou mlžinu (soft mist inhaler – SMI) (*Respimat*). **DPI** jsou označovány jako aktivní IS, které ke své činnosti potřebují aktivní respirační úsilí, jsou dechem aktivované. DPI obsahují mikrokrystallickou laktózu, která působí jako nosič aktivního léku. V současné době jsou na trhu v ČR z jednodávkových DPI *Aerolizer*, *Breezhaler* a *HandiHaler*, z mnohodávkových DPI *Diskus*, *Ellipta* a *Forspiro* a z rezervoárových DPI, *Easyhaler*, *Genuair*, *Spiromax*, *Turbuhaler* a *Twisthaler*. **Nebulizátory**, které generují tzv. nebulizované aerosoly – vlhký aerosol, se dělí na kompresorové (tryskové) a ultrazvukové. Inhalační technika z MDI a DPI se liší, pro MDI platí vdechnout z IS pomalu a zhluboka (slowly and deeply – SD) a pro DPI vdechnout z IS rychle a zhluboka (quickly and deeply – QD).

Fixní kombinace

FK by obecně měla obsahovat látky se stejnou dobou účinku. V současné době zažíváme i na trhu v ČR v indikaci léčby CBO vstup nových molekul, nových FK nebo osvědčených molekul či FK, ale v nových či inovovaných IS, a/nebo nové léky přinášejí zjednodušená léčebná schémata.

Klasická FK označuje IKS plus LABA, resp. U-LABA v jednom IS. Kvalitativní přínos klasické FK spočívá v synergickém působení IKS (protizánětlivý účinek) plus LABA, resp. U-LABA (bronchodilatační účinek) [7,8]. První FK vstoupily do léčby astmatu v roce 2000 (*salmeterol/flutikason* v IS – *Diskus*), resp. v roce 2001 (*budesonid/formoterol* v IS – *Turbuhaler*).

Základem **farmakoterapie astmatu**, která je pětistupňová a vychází z úrovně kontroly nad astmatem, je protizánětlivá léčba. Lékem první volby ve skupině kontrolujících antiastmatik jsou IKS, lékem druhé volby jsou LABA,

resp. U-LABA ve FK, neboť LABA není doporučeno podávat v monoterapii bez IKS [4,6]. Pro reálnou klinickou praxi je velmi přínosný tzv. režim SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy), kdy z jednoho IS je FK obsahující *formoterol* (LABA) podávána základní dávka kontrolujícího antiastmatika a současně podle potřeby dávka úlevová, což léčbu zjednodušuje a ve srovnání s konvenčním režimem podávání FK (FK plus úlevová léčba bronchodilatancii) i snižuje celkovou nálož IKS [4,6]. V tomto režimu, který je určen pouze pro léčbu dospělých pacientů, je v současné době na trhu v ČR k dispozici FK *budesonid/formoterol* v odměřené dávce 100/6 μ g a 200/6 v IS *Turbuhaler* a identická FK v podané dávce 160/4,5 μ g v IS *Spiromax* a FK *beklometason/formoterol* v odměřené dávce 100/6 μ g v IS MDI.

Základem paušální **farmakoterapie CHOPN**, která vychází z multifunkční klasifikace CHOPN a ze zařazení pacienta do jedné ze čtyř diagnosticko-léčebných kategorií (A–D), je symptomatická bronchodilatační léčba od kategorie B inhalačními bronchodilatancii s dlouhodobým, resp. ultradlouhodobým účinkem. Podle českého doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu CHOPN patří klasická FK do fenotypově specifické léčby pro fenotyp častých exacerbací a fenotyp ACOS [4]. **Farmakoterapie ACOS** představuje racionální namíchání farmakoterapie astmatu a CHOPN, tedy protizánětlivou léčbu IKS plus léčbu in-

halačními bronchodilatancií s dlouhodobým či ultradlouhodobým účinkem či jejich kombinace [3–6,9]. V tab. 2 je uveden přehled FK dostupných na trhu v ČR ke konci března 2016.

Duální bronchodilatační FK (DBFK) obsahuje β_2 -agonistu plus inhalační anticholinergikum. Na trhu v ČR se vyskytují kombinace SABA/SAMA, LABA/LAMA a U-LABA/U-LAMA v různých IS. Základním mechanismem působení DBFK je vzájemné posílení bronchodilatačního účinku β_2 -agonisty (stimulace β -adrenergního receptoru) a anticholinergika (kineticky selektivní blokáda cholinergních, muskarinových receptorů, především M_1 a M_3), což vede ke snížení intenzity a četnosti denních i nočních příznaků, ke snížení především dynamické hyperinflace a z toho rezultující zlepšení tolerance fyzické námahy, ke snížení počtu exacerbací a ke zlepšení kvality života [9–12]. Všechny čtyři DBFK, které jsou registrovány na našem trhu, mají prokázanou lepší klinickou účinnost ve srovnání se svými monokomponentami či s monokomponentními komparátory, kterým je nejčastěji tiotropium (U-LAMA). V reálné klinické praxi bude nutno nalézt odpověď na otázku, kdy zahájit léčbu monokomponentním lékem a kdy DBFK. Je zřejmé, že větší přínos z léčby DBFK budou mít aktivní pacienti [13]. Který léčivý přípravek vybrat bude záležet na individuálním přístupu ke každému pacientovi, bude zde hrát roli nejen kombinace účinných látek, ale i IS, včetně pacientových předchozích zkušeností a preferencí. V tab. 3 je uveden přehled DBFK registrovaných na trhu v ČR k 31. březnu 2016.

Nové FK pro léčbu CBO na trhu v ČR

Je samozřejmé, že všechny nové léky mají za sebou celou škálu preklinických a klinických studií, které prokázaly jejich účinnost a bezpečnost a vedly k registraci lékovými agenturami, což bylo a je ve světové i v české odborné literatuře kontinuálně publikováno. Následné krátké hodnocení nových léků v tomto článku je psáno především z pohledu reálné klinické praxe [14], pro kterou je přínosné, že v současné době již jsou téměř sjednoceny podmínky úhrady ze zdravotního pojištění (tzv. P) jak pro FK, tak i pro DBFK.

Klasické FK

Budesonid/formoterol (IKS/LABA) v IS pro práškovou formu léku *Spiromax* v podaných dávkách 160/4,5 μ g a 320/9 μ g. Rezervoárový IS

Tab. 2. Přehled klasických fixních kombinací dostupných na trhu v ČR k 31. 3. 2016.

Složení (dávka v μ g)	Inhalační systém	Režim SMART	Indikace CHOPN (dávka)
budesonid/formoterol (100/6; 200/6)	Turbuhaler	ano	ano (200/6)
budesonid/formoterol (400/12)	Turbuhaler	ne	ano
budesonid/formoterol (160/4,5)	Easyhaler	ne	ne
budesonid/formoterol (320/9)	Easyhaler	ne	ne
budesonid/formoterol (160/4,5)	Spiromax	ano	ano
budesonid/formoterol (320/9)	Spiromax	ne	ano
beklometazon/formoterol (100/6)	MDI	ano	ano
flutikason p./formoterol (50/5; 125/5)	MDI	ne	ne
flutikason p./formoterol (250/10)	MDI	ne	ne
salmeterol/flutikason p. (25/50)	MDI	ne	ne
salmeterol/flutikason p. (25/125; 25/250)	MDI	ne	ne
salmeterol/flutikason p. (50/100)	Diskus	ne	ne
salmeterol/flutikason p. (50/250)	Diskus	ne	ne
salmeterol/flutikason p. (50/500)	Diskus	ne	ano
salmeterol/flutikason p. (50/250)	Forspiro	ne	ne
salmeterol/flutikason p. (50/500)	Forspiro	ne	ano
flutikason f./vilanterol (92/22; 184/22)	Ellipta	ne	ano (92/22)

MDI – aerosolový dávkovač, p. – propionát, f. – furoát, SMART – Single Maintenance and Reliever Therapy, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

Tab. 3. Přehled inhalačních duálních bronchodilatačních fixních kombinací (DBFK) určených k paušální bronchodilatační léčbě CHOPN – registrace v ČR k 31. 3. 2016.

Složení (dávka v μ g)	Farmakologická skupina	Inhalační systém
fenoterol/ipratropium (0,05/0,02)	SABA/SAMA	MDI
aclidinium/formoterol (340/12)	LAMA/LABA	Genuair
indakaterol/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

SABA – inhalační β_2 -agonisté s krátkodobým účinkem, SAMA – inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem, LABA – inhalační β_2 -agonisté s dlouhodobým účinkem, U-LABA – inhalační β_2 -agonisté s ultradlouhodobým účinkem, LAMA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem, U-LAMA inhalační anticholinergika s ultradlouhodobým účinkem, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

Spiromax byl na našem trhu již v minulosti do roku 2008 pro inhalaci *budesonidu*, má velmi jednoduchou inhalační techniku, která je v podstatě intuitivní, což garantuje minimální chybovost v inhalační technice. Součástí IS *Spiromax* je počítadlo dávek, které se posouvá po dvou použitých dávkách.

Beklometazon/formoterol (IKS/LABA) v IS MDI v odměřené dávce 100/6 μ g je v indikaci léčba astmatu dostupný na trhu v ČR již mnoho let,

nově získal úhradu ze zdravotního pojištění i pro léčbu CHOPN. Výhodou je možnost jeho podávání přes inhalační nástavec u pacientů, kteří nezvládají inhalační techniku z DPI.

Flutikason propionát/formoterol (IKS/LABA) v IS MDI v odměřených dávkách 50/5 μ g, 125/5 μ g a 250/10 μ g. MDI pro tuto FK má již počítadlo dávek, které se posouvá po deseti dávkách. Indikací je zatím jen léčba astmatu, obě nižší dávky pro pacienty od 12 let věku.

Režim SMART nelze u této FK použít, doporučené konvenční dávkování je 2-0-2, což je v reálné klinické praxi při dosažení kontroly nad astmatem porušováno ve smyslu snížení dávky.

Salmeterol/flutikason propionát (LABA/IKS) v IS MDI v odměřených dávkách 25/125 µg a 25/250 µg zaceluje v indikaci léčby astmatu od dvanácti let věku mezery v portfoliu originálního léku, který má na trhu v ČR reálně dostupnou dávku jen 25/50 µg. Nechybí počítadlo dávek posouvající se po 20 dávkách, doporučené dávkování dle SPC je 2-0-2, které, jako u předchozího léku, není v reálné klinické praxi vždy dodržováno.

Salmeterol/flutikason propionát (LABA/IKS) v multidávkovém IS pro práškovou formu léku Forspiro, v odměřené dávce 25/250 µg a 50/500 µg kopíruje svůj originální lék v IS Diskus. Ve srovnání s originálním lékem má však dohodnutou nižší cenu. IS Forspiro má viditelný hliníkový strip s číselně označenými blistry, což slouží jako počítadlo dávek. Červeně je zvýrazněno posledních deset dávek a dále postranní okénko sloužící pro vizuální kontrolu, zda byla celá dávka inhalována. Léč byl uveden na náš trh v polovině roku 2015 a osobní zkušenosti s jeho používáním jsou dobré.

Flutikason furoát/vilanterol (IKS/U-LABA) v mnohodávkovém IS pro práškovou formu léku *Ellipta* v podaných dávkách 92/22 µg a 182/22 µg představuje novou FK [15]. Obě komponenty flutikason furoát a vilanterol (U-LABA) byly vyvinuty pouze pro podání ve FK. Indikací je léčba astmatu pacientů od 12 let věku a léčba dospělých pacientů s CHOPN, pro které je určena pouze nižší dávka. Hlavními výhodami této FK je rychlý nástup účinku trvající 24 hod, což umožňuje podávání 1× denně, a intuitivní IS *Ellipta* s jednoduchou inhalační technikou, samozřejmě je počítadlo dávek posouvající se po jedné. Léč je dodáván v ochranném obalu ve tvaru vaničky obsahující vysoušedlo a po jeho vyjmutí je doporučeno jej spotřebovat do 60 dnů. Proto je nutno pacientům doporučit, aby otevřeli a spotřebovali vždy jen jedno balení.

Duální bronchodilatační FK

Acilidinium/formoterol (LAMA/LABA) v mnohodávkovém IS pro práškovou formu *Genuair* v podané dávce 322/12 µg vyžaduje podávání 2× denně, což je zvláště pro pacienty s nočními či ranními příznaky přínosné [16,17]. Obě komponenty mají rychlý nástup účinku a během 6 hod jsou eliminovány ze systémového řečiště, i když jejich klinický účinek trvá. IS *Genuair* je

příjemně robustní, má počítadlo dávek, které se snižuje po 20 dávkách, má okénko umožňující automatickou kontrolu, zda měl nádech odpovídající nádechový průtok (zelená barva se při úspěšné inhalaci změni na červenou). Léč je uložen v ochranném sáčku, po jeho otevření by měl být spotřebován do 90 dnů. Tato FK je v současné době uváděna na trh. V IS *Genuair* je k monoterapii dostupné acilidinium.

Indakaterol/glykopyrronium (U-LABA/U-LAMA) v jednodávkovém IS pro práškovou formu léku *Breezhaler* v podané dávce 85/43 µg 1× denně je první BDFK, která se objevila na trhu v ČR v roce 2014 [12]. Potenciace vzájemného bronchodilatačního účinku *indakaterolu* a *glykopyrronia* umožňuje v jejich FK použít menší dávku *indakaterolu* (110 µg), než je dávka při jeho monokomponentní léčbě (150 µg, resp. 300 µg), což snižuje možnost výskytu nežádoucích účinků. Obě komponenty této FK mají rychlý nástup účinku do 5–15 min a minimálně 24hod trvání účinku bez rozvoje tachyfyaxe [12]. V IS *Breezhaler* jsou k monoterapii dostupné obě komponenty.

Umeclidinium/vilanterol (U-LAMA/U-LABA) v mnohodávkovém IS pro práškovou formu léku *Ellipta* v podané dávce 55/22 µg podávané 1× denně byla uvedena na trh v ČR v roce 2015. Oba léky mají rychlý nástup účinku a velmi dobrý bezpečnostní profil. IS *Ellipta* má příjemně robustní tvar, dobře čitelné počítadlo dávek a intuitivní inhalační techniku. Léč je uložen ve vaničce s vysoušedlem, po jeho otevření je nutno jej spotřebovat do 60 dnů. V IS *Ellipta* je k monoterapii dostupné umeclidinium.

Tiotropium/olodaterol (U-LAMA/U-LABA) 2,5/2,5 µg v IS *Respimat* (soft mist inhaler – SMI) indikována pro léčbu CHOPN, bude nyní uvedena na trh i v ČR. IS *Respimat* klade poměrně velké nároky na edukaci ve správné inhalační technice (3 × 3 kroky), ale tento IS má velmi dobré charakteristiky, včetně vysoké plicní depozice dosahující až 55 % a jako jediný z této lékové skupiny neobsahuje laktózu. V IS *Respimat* jsou k monoterapii dostupné obě komponenty, ale *olodaterol* nemá dosud stanovenou úhradu.

Závěr

Ve farmakoterapii CBO máme v současné době možnost léčbu personalizovat, neboť výběr léků i IS je široký. Toto se týká klasických FK i FK s duálním bronchodilatačním účinkem. Pro klinickou praxi je příznivé sjednocení podmínek úhrady ze zdravotního pojištění v ČR, což je výsledkem mj. několikaletého odbor-

ného úsilí České pneumologické a ftizeologické společnosti.

Literatura

1. Kašáková E, Kašák V. Může nesprávná inhalační technika ovlivnit efektivitu léčby pacientů s chronickou bronchiální obstrukcí? *Alergie* 2015; 17: 39–44.
2. Teřl M. Inhalační léčba astmatu – cesta do průdušek i duše pacienta. *Alergie* 2015; 17: 33–36.
3. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. Praha: Maxdorf Jessenius 2013.
4. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM 2015.
5. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2016. GOLD 2016. Available from: <http://www.goldcopd.com>.
6. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2016. GINA 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
7. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182–191.
8. Bateman ED, Mahler DA, Vogelmeier CF et al. Recent advances in COPD disease management with fix dose long-acting combination therapies. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 357–379. doi: 10.1586/17476348.2014.910457.
9. Kašák V. Farmakoterapie CHOPN v roce 2015. *Postgrad Med* 2015; 17 (Příloha 1): 16–22.
10. Cazzola M, Page CP, Calzeta L et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450–504. doi: 10.1124/pr.111.004580.
11. Barjaktarevic IZ, Arrendondo AF, Cooper CB. Positioning new pharmacotherapies for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1427–1442. doi: 10.2147/COPD.S83758.
12. Kašák V. Indakaterol/glykopyrronium bromid – první fixní kombinace s dlouhodobým duálním bronchodilatačním účinkem. *Farmakoterapie* 2014; 10: 436–447.
13. Kudela O, Sedlák V, Koblížek V. Duální bronchodilatační léčba. *Acta Medicinæ* 2015; 10: 44–46.
14. Kašák V. Nové léky pro léčbu astmatu a CHOPN na našem farmaceutickém trhu. *Alergie* 2015; 17: 183–190.
15. Marel M. Nová léková kombinace Relvar Ellipta pro nemocné s CHOPN a s bronchiálním astmatem. *Studia Pneumol Phtiseol* 2014; 74: 194–200.
16. Marel M. Nová duální kombinace acilidinium bromidu a formoterol v léčbě nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Farmakoterapie* 2015; 11: 492–503.
17. Pauk N. Fixní kombinace acilidinium bromid/formoterol fumarát – vhodná duální bronchodilatační léčba CHOPN. *Stud Pneumol Phtiseol* 2015; 75: 131–135.

Doručeno do redakce: 4. 4. 2016

Přijato po recenzi: 12. 4. 2016

MUDr. Viktor Kašák
www.lerymed.cz
kasak@lerymed.cz