

Postavení inhalačních anticholinergik v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)

Jaromír Musil

Pneumologická klinika Univerzity Karlovy a 2. lékařské fakulty a FN Motol, Praha

Cholinergní účinek na dýchací cesty je zprostředkován muskarinovými receptory v cílových buňkách dýchacích cest. V hladkých svalech bronchů vede aktivace těchto receptorů ke kaskádě biochemických pochodů, které vedou k bronchokonstrikci. Muskarinové receptory též zprostředkují sekreční odpověď na stimulaci n. vagus. Cholinergní agonisté mají velkou sekreční aktivitu a tím stimulují sekreci hlenu z podslizničních žláz a z pohárkových buněk v epitelu, které jsou hlavním zdrojem hlenu v periferních dýchacích cestách.

Proto mají v léčbě CHOPN velký význam jak krátkodobě, tak dlouhodobě působící anticholinergika.

Klíčová slova: CHOPN, cholinergní účinek, anticholinergika.

Role of inhaled anticholinergics in treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

The cholinergic effect on the airways is mediated by muscarinic receptors in the target airway cells. The activation of these receptors in bronchial smooth muscles initiates a cascade of biochemical events that result in bronchoconstriction. Muscarinic receptors also mediate the secretory response to vagal nerve stimulation. Cholinergic agonists have a high secretory activity thereby stimulating the secretion of mucus from the submucosal glands and epithelial goblet cells, the main sources of mucus in the peripheral airways.

Therefore, both short- and long-acting anticholinergics are of major significance in the treatment of COPD.

Key words: COPD, cholinergic effect, anticholinergics.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 75–79

Úvod

CHOPN je léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet. CHOPN má významné mimoplicní účinky, které mohou přispívat k celkové závažnosti onemocnění u jednotlivých nemocných. Její plicní složka je charakterizována omezeným průtokem vzduchu v průduškách (dále bude používán zkrácený název bronchiální obstrukce), který není úplně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny.

Bronchiální obstrukce typická pro CHOPN vzniká společným postižením drobných dýchacích cest (obstrukční bronchiolitidou) a destrukcí plicního parenchymu (emfyzémem). Poměr stupně postižení těmito dvěma složkami je individuální (1).

Zánět postihuje velké i malé bronchy i plicní parenchym. Zánětlivé změny zahrnují metaplastii pohárkových buněk, zmnožení a hypertrofii hlenových žláz, hypervaskularizaci a hypertrofii hladké svaloviny a změny v extracelulární matrix společně s hromaděním zánětlivých buněk. Tyto změny ve velkých dýchacích cestách přispívají k projevům CHOPN jako je kašel a hypersekrece hlenu, ne však ke vzniku obstrukční ventilační poruchy.

Malé bronchy jsou hlavní příčinou zvýšení odporů v dýchacích cestách. Tyto bronchy jsou infiltrovány zánětlivými buňkami, stěna je edematózní. Epitel bývá metaplastický a mohou

se hromadit hlenové zátky. Bronchiální stěny jsou fibrotické. Dochází k hromadění myofibroblastů a kolagenu. Podobně jako u všech fibrotických tkání, dochází ke kontrakci.

Destrukce plicního parenchymu, která je vyvolána zánětlivými procesy, vede ke ztrátě vazby alveolů na drobné dýchací cesty a tím ke snížení zpětného elastického napětí plic. Tyto změny tedy snižují schopnost dýchacích cest, aby zůstaly otevřené v průběhu výdechu. Vzniklé zúžení je pravděpodobně hlavní příčinou fixované bronchiální obstrukce.

U stabilní CHOPN se zahajuje léčba podle zjištěného stadia CHOPN.

Zanechání kouření je nejúčinnějším opatřením v léčbě CHOPN, které dokáže zpomalit pokles usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1. sekundu (FEV₁).

V léčbě CHOPN mají významnou roli anticholinergika, která se podávají již od 1. stadia nemoci.

Historie

Léčba anticholinergiky má dlouhou historii. Inhalace alkaloidů s anticholinergickými vlastnostmi byla v řadě kultur po mnoho století základním kamenem v lidové i tradiční medicíně (2).

Stopa moderních quaternárních anticholinergik sahá až k rostlinným preparátům získaným z lilkovitých rostlin (Solanaceae). Kořeny, stonky i semena těchto rostlin uvolňují při hoření řadu

alkaloidů včetně atropinu, který je základem všech antimuskarinových přípravků. Vdechování tohoto kouře bylo po mnoho století osvědčenou léčbou obstrukčních nemocí.

Durman (*Datura*) patří mezi lilkovité. Ve světě rostou různé druhy. V Evropě a Severní Americe je nejrozšířenější *Datura stramonium*. V České republice roste na jižní Moravě.

Není známo, kdy byly tyto rostliny poprvé užity k léčbě onemocnění dýchacích cest, ale po tisíce let jim byly přikládány léčebné vlastnosti. Neobsahují jen alkaloid atropin, ale též hyoscyamin a skopolamin. V dávnověku byly používány jako halucinogeny, ale též jako vražedný prostředek (3). Zřejmě nejstarší popis jejich užití je zaznamenán v Homérově *Odysseu* (2). Jako první použili anticholinergika v plicním lékařství Egypťané. Papyrus z druhého tisíciletí před naším letopočtem popisuje užití anticholinergik u poruchy dýchání, jejíž popis se podobá astmatu. Dva tisíce let před Kristem obyvatelé údolí Indu rovněž léčili plicní onemocnění vdechováním par a kouře z *Datury*. Inhalační léčba byla známa i řeckým lékařům za éry Hippokrata. Hippokrates tvrdil, že lék se má dostat přímo na postižené místo a tak doporučoval nemocným inhalaci par (4). Do Evropské medicíny se kouření *Datury* dostalo v 19. století z Indie. První použil Durman v léčbě astmatu v r. 1802 Dr. Simps (5) ve Velké Británii.

V r. 1808 objevil Reisseissen cirkulární svaly v bronších. Předpokládal, že konstrikce těchto

svalů vede k zúžení bronchů. V r. 1830 Eberle vypracoval teorii, podle které může být astma vyvoláno reflexní konstrikcí svaloviny díky podráždění vagu. V r. 1842 Longet toto tvrzení potvrdil, když demonstroval bronchokonstrikci u králíka po galvanické stimulaci vagu. V r. 1833 izolovali Geiger a Hess atropin z *Datura stramonium* a tak našli farmakologickou látku, která ovlivňuje tuto vagem zprostředkovanou bronchokonstrikci (5).

Cholinergní mechanismy v patogeneze bronchiální obstrukce

Cholinergní účinek na dýchací cesty je zprostředkován muskarinovými receptory v cílových buňkách dýchacích cest (6). Rozlišuje se několik typů muskarinových receptorů, což umožňuje vyvinout selektivnější anticholinergika. V hladkých svalech bronchů vede aktivace muskarinových receptorů k rychlé hydrolyze fosfoinositolu (7) a tvorbě inositolu (1, 4, 5) trifosfátu, který uvolňuje kalcium z intracelulárních zásob. Aktivace muskarinových receptorů inhibuje adenylcyklázu a tím snižuje cyklický AMP v hladkých svalech dýchacích cest (8). Muskarinové receptory též zprostředkují sekreční odpověď na stimulaci n. vagus. Cholinergní agonisté mají velkou sekreční aktivitu a tím stimuluji sekreci hlenu z podslizničních žláz a z pohárkových buněk v epitelu, které jsou hlavním zdrojem hlenu v periferních dýchacích cestách (9).

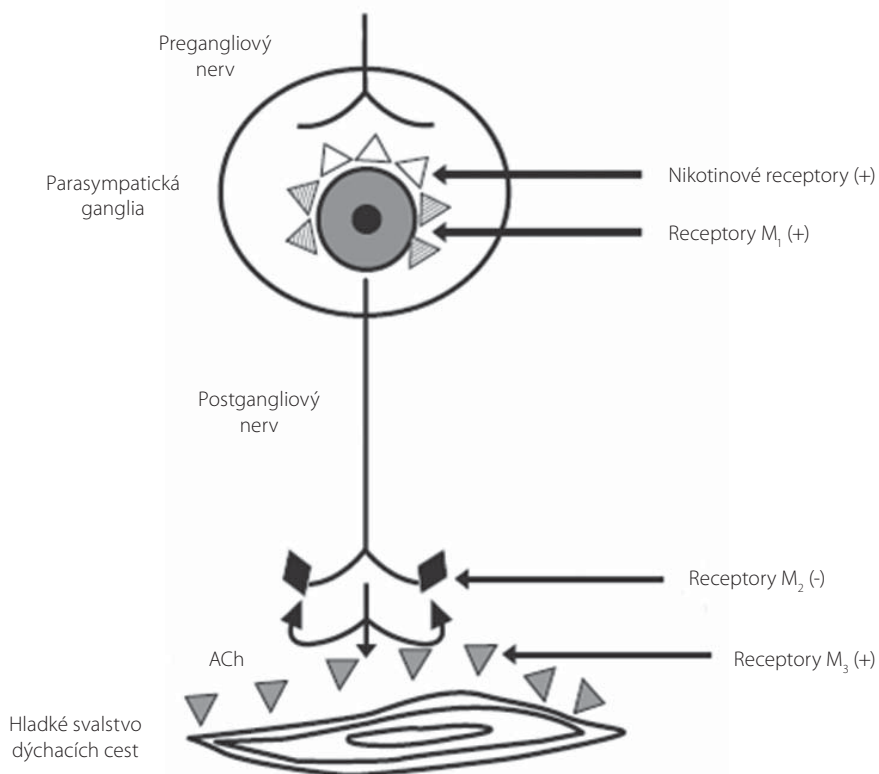
Řada podnětů je schopna vyvolat reflexní cholinergní bronchokonstrikci. Senzorická aferentní zakončení, která zahrnují dráždivé receptory a nemyelinizovaná nervová zakončení (C – vlákna) se nacházejí v epitelu dýchacích cest, hrtanu a nazofaryngu (10). Senzorické receptory mohou být stimulovány řadou podnětů, jako je prach, cigaretový kouř, mechanické dráždění a chemické mediátory jako je histamin, prostaglandiny a bradykinin. Podráždění vyvolá reflexní bronchokonstrikci.

Ačkoli je již známo 5 typů muskarinových receptorů, u lidí se uplatňují jen typy M_1 , M_2 , M_3 . Tyto všechny tři typy byly nalezeny v dýchacích cestách, ale jejich vztah k postižení dýchacích cest a léčbě není dosud objasněn (11). M_1 jsou lokalizovány v parasympatických gangliích, M_2 v postganglionárních cholinergních nervech, M_3 v hladkých svalech dýchacích cest (obrázek 1).

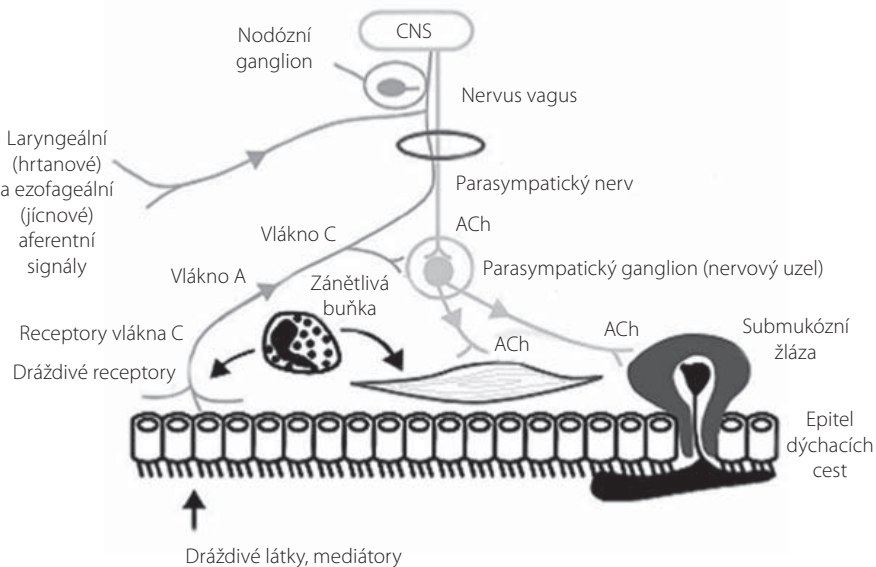
Acetylcholin je uvolňován ze zakončení postgangliových nervů. Aktivuje M_3 receptory, což vyvolá bronchokonstrikci. Acetylcholin má zároveň zpětný tlumivý vliv na vlastní produkci, což je zprostředkováno M_2 receptory. Aktivace M_2 tlumí další produkci acetylcholinu.

Neselektivní muskarinový antagonisté blokují M_3 receptory, ale též M_2 receptory, čímž přerušují zpětnou vazbu a zvyšují uvolňování

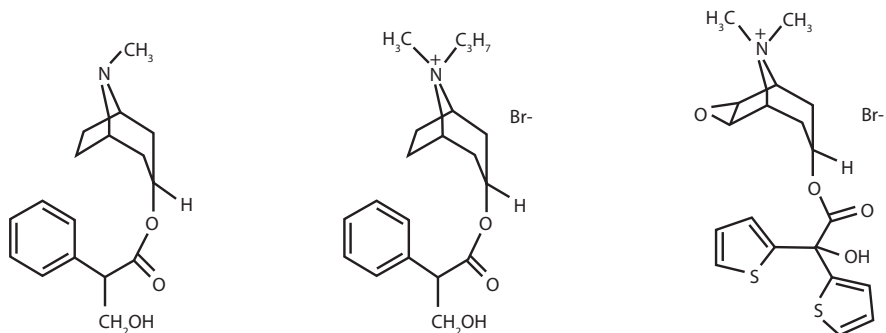
Obrázek 1A. Podtypy muskarinových receptorů v dýchacích cestách (34)



Obrázek 1B. Cholinergní dráhy (34)



Obrázek 2. Zleva doprava je to atropin, ipratropium a poté tiotropium



acetylcholinu. Proto je účinnější selektivní antagonist M_1 a M_3 receptorů.

Atropin, ipratropium bromid a oxitropium bromid jsou neselektivní anticholinergické léky, protože blokují stejnou měrou prejunkční (M_2) a postjunkční (M_3) receptory. Inhibice těchto receptorů může vést k tomu, že stimulací cholinergních nervů může být uvolněno více acetylcholinu, což vede k překonání postjunkční blokady. Proto jsou tyto léky méně účinné než selektivní antagonisté M_3 receptorů. Blokádá muskarinových receptorů léky jako je ipratropium bromid může být příčinou některých případů paradoxní bronchokonstrikce, které se vyskytly po inhalaci anticholinergik u nemocných s CHOPN (12).

Krátkodobě působící anticholinergika (SAMA)

Jako první anticholinergikum v léčbě CHOPN bylo v klinické praxi použito ipratropium. Jde o krátkodobě působící anticholinergikum, které je užíváno v léčbě stabilní CHOPN. Doporučuje se podávat je po 6 hodinách. Ipratropium je k dispozici ve formě dosovaného aerosolu a roztoku k inhalaci. Biochemické složení předurčuje ipratropium, stejně jako další inhalační anticholinergika, k velmi dobré bezpečnosti a minimálním vedlejším účinkům. Ipratropium je neselektivním inhibitorem 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 dochází k bronchodilataci velkých dýchacích cest, zlepšení inspirační kapacity a ke zlepšení parametru FEV_1 . 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 (13).

Souhrn zkušeností s ipratropiem a srovnání s účinkem beta-2-agonistů u CHOPN poskytla Rennardova práce (14) sledující data ze 7 podobných studií o celkovém počtu 1 445 nemocných. Dlouhodobé podání ipratropia vedlo ke zlepšení plicních funkcí (FEV_1 28 ml, $p < 0,01$, usilovné vitální kapacity (FVC) (FVC/131 ml, $p < 0,01$), zatímco dlouhodobé podávání beta-2-agonistů nezměnilo plicní funkce vůbec. Největší zlepšení ventilačních parametrů bylo u bývalých kuřáků. V čase klesala u skupiny pacientů léčených beta-

2-agonisty schopnost akutní bronchodilatace po podání léku, ve skupině léčených ipratropiem byla bronchodilatační odpověď zachována po celou dobu trvání studie (90 dnů). Závěr této práce potvrdil lepší účinnost anticholinergik než beta-2-agonistů v dlouhodobé léčbě CHOPN. Anticholinergika měla lepší bronchodilatační účinky a též snížila počet exacerbací.

V dvojité slepé randomizované placebem kontrolované zkřížené studii provedené u stabilních nemocných s CHOPN zlepšilo nebulizované ipratropium spirometrické hodnoty (FVC, FEV_1 , inspirační kapacity/IC/), výkonnost při zátěži a námahovou dušnost (15). Tyto parametry korelovaly se zvýšením inspirační kapacity, tedy s omezením hyperinflace.

Po uvedení dlouhodobě působících beta-2-agonistů (LAMA) do klinické praxe, proběhlo několik studií porovnávající efekt léčby CHOPN jen LAMA a SAMA ve snaze zjistit, zda LAMA dosáhnou lepší bronchodilatace a zda dokážou ovlivnit výskyt exacerbací. Mahler (16) srovnával u 411 pacientů s CHOPN efekt salmeterolu podaného dvakrát denně oproti ipratropiu podanému čtyřikrát denně po dobu 12 týdnů v placebem kontrolované, dvojité zaslepené randomizované studii. Oba léky dosáhly zmírnění dušnosti, snížení potřeby úlevové léčby salbutamolem. Salmeterol dosáhl lepší bronchodilatace a oddálení exacerbace. Dahl publikoval na dvojnásobně větším souboru pacientů ($n = 780$) podobně navrženou studii s formoterolem (17) s podobnými výsledky. Další práce vanNoorda však přinesla důkazy o lepším účinku na snižování exacerbací a zlepšení plicních funkcí při použití kombinace salmeterolu s ipratropiem oproti podávání salmeterolu samotného u pacientů se stabilní CHOPN (18).

Dříve byla za nejvhodnější strategii léčby stabilní CHOPN považována kombinace ipratropia s LAMA (19). U pacientů s CHOPN je totiž léčba anticholinergiky považována v některých případech za výhodnější než podávání beta-2-agonistů zejména pro lepší bezpečnostní profil, ovlivnění mechanismu hyperinflace a ovlivnění výskytu exacerbací nemoci.

Dlouhodobě působící anticholinergika (LAMA)

Tiotropium působí nejméně 24 hodin. Na rozdíl od ipratropia selektivně blokuje muskarinové receptory M_1 a M_3 , zatímco receptory M_2 blokuje krátce. Tiotropium je účinnější než ipratropium, zvyšuje odolnost vůči tělesné zátěži snížením plicní hyperinflace v klidu i během tělesné zátěže, zmírňuje dušnost a zlepšuje kvalitu života. Nežádoucí

účinky jsou minimální, opatrnosti je třeba u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin.

Chemické vzorce tiotropia i ipratropia jsou uvedeny na obrázku 2.

Tiotropium bylo do klinického užívání zavedeno v roce 2004. Nyní je indikováno od II. stadia CHOPN. Prášek v kapsli se podává jedenkrát denně v dávce 18 μ g. Tiotropium je kompatibilní s jinými léky, nedoporučuje se kombinovat s jinými anticholinergiky.

Tiotropium má významné bronchodilatační účinky. Ve 12 měsících trvající studii, kde nemocní užívali tiotropium nebo placebo, bylo prokázáno, že u nemocných léčených tiotropiem došlo k většímu zmírnění obstrukce, ke zmírnění dušnosti, ke zlepšení kvality života, ke zmenšení počtu exacerbací a hospitalizací. Pocit suchosti v ústech byl ale větší u nemocných léčených tiotropiem (20). Tyto výsledky potvrdila i další studie, která navíc prokázala, že tiotropium prodlužuje čas do první exacerbace a první hospitalizace (21). Ve studii trvající 12 týdnů, kdy bylo podáváno tiotropium jednou denně a kontrolní skupina byla léčena placebem, se prokázalo, že tiotropium ve srovnání s placebem signifikantně zvětšuje plochu pod křivkou a FEV_1 po podání léku a dokonce i FEV_1 před podáním bronchodilatacia (22). Tiotropium ve srovnání s placebem zlepšuje funkční reziduální kapacitu, zmírňuje dušnost při zátěži a její toleranci. Tyto účinky korelují se zvýšením IC (23).

Zkušenosti z řady menších studií s tiotropiem a dlouhodobě působícími beta-2-agonisty u CHOPN shrnulo několik meta-analýz. Barr (24) shrnul data z publikací o dlouhodobě působících bronchodilatacích ze 20 odborných časopisů a běžně dostupných vyhledávacích databází (MEDLINE, EMBASE, Cochrane). Cílem bylo porovnat výsledky všech prací, kde bylo tiotropium podáváno déle než 3 měsíce a bylo srovnáváno s placebem a ipratropiem a LAMA. V 9 nalezených studiích byla shromážděna data 8 002 pacientů. Tiotropium dosáhlo statisticky významně lepšího vzestupu FEV_1 a FVC po 6–12 měsících používání než bylo pozorovatelné u LAMA. Byl zjištěn pomalejší pokles FEV_1 v čase než u placeba či ipratropia, efekt LAMA na tento parametr nebyl hodnocen pro chybějící data. Podobnou práci publikoval Rodrigo (25), který hodnotil výsledky 13 randomizovaných placebem kontrolovaných studií s tiotropiem u celkem 6 078 pacientů. Tiotropium oproti placebo vedlo k redukcí exacerbací (o 14%), přijetí do nemocnice (o 41%). Oproti ipratropiu bylo patrné zlepšení u léčených tiotropiem v plicních funkcích. Tiotropium snížilo oproti LAMA přijetí do nemocnice pro CHOPN (o 27%). Opět byl potvrzen lepší bronchodilatační

účinek u tiotropia, kde byl statisticky významný vzestup FEV₁ i FVC oproti LAMA.

V nedávné době byly zveřejněny výsledky studie cílené na ovlivnění poklesu FEV₁ podáváním tiotropia (26). V této studii bylo sledováno 5 993 nemocných po dobu 4 let. Podávání tiotropia vedlo ke zlepšení plicních funkcí, neovlivnilo však pokles FEV₁. Tiotropium prodlužuje dobu, kdy dojde k první exacerbací, snižuje celkový počet exacerbací i těch, které vedou k hospitalizaci. Výsledky studie potvrdily i bezpečnost jeho podávání. Tiotropium je velmi dobře snášeno. Nežádoucím účinkem je pouze suchost v ústech, výskyt ostatních nežádoucích účinků je stejný jako ve studiích s placebem, salmeterolem nebo ipratropiem (27).

Některé práce prokazující i protizánětlivé působení tiotropia. Bylo prokázáno, že tiotropium inhibuje acetylcholinem indukovanou proliferaci fibroblastů a myofibroblastů (28).

Ochota nemocných dodržovat inhalační léčbu je velmi závislá na frekvenci podávání léků. Krátkodobě působící inhalační látky vedou k nižší ochotě nemocných (29). Ve studii zabývající se spoluprací nemocných bylo prokázáno, že nemocní užívající tiotropium vytrvají v jeho užívání 2–3 krát více než nemocní užívající dlouhodobě působící beta-2-agonisty (30). Prospěšnost léčby tiotropiem v kombinaci s rehabilitací potvrdila i studie O'Donnella (23). Výsledky prokázaly statisticky významné zlepšení tolerance zátěže, prodloužení doby cvičení, zmírnění dušnosti u nemocných léčených tiotropiem ve srovnání s nemocnými tiotropiem neléčenými.

CHOPN je finančně nákladná nemoc jak na přímé náklady (cena za zdravotní péči zahrnující diagnostiku a léčbu), tak na nepřímé náklady (finanční důsledky invalidity, ztráta zaměstnání, předčasná úmrtí, náklady na ošetřování nebo finanční náklady způsobené nemocí) (31). V rozvinutých zemích jsou největší zátěží pro zdravotní systém exacerpace CHOPN zejména když si vyžadají hospitalizaci nemocného.

Proto je důležité, že tiotropium dokáže zmírnit četnost exacerbací. První prací primárně zaměřenou na výskyt exacerbací u nemocných léčených tiotropiem byla Niewoehnerova (32) dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná randomizovaná studie u 1 829 pacientů s těžkou CHOPN. Léčba tiotropiem snížila počet pacientů s jednou a více exacerbacemi oproti placebu a snížila i počet přijetí pro CHOPN do nemocnice. Studie Dussera, et al. (33) MISTRAL sledovala výskyt exacerbací a změnu plicních funkcí jako primární cíl u pacientů s CHOPN léčených tiotropiem oproti placebu v dvojité zaslepené randomizované studii v průběhu 12 měsíců u celkem

1 010 pacientů. Tiotropium snížilo počet nemocných s alespoň 1 exacerbací o 17 %, dobu trvání exacerpace o 37 % a také čas do první exacerpace. Zajímavé výsledky přinesla analýza efektu tiotropia na různá stadia CHOPN. U nemocných s II. st. CHOPN dle GOLD (FEV₁ > 50 % náležitých hodnot) byla redukce exacerbací statisticky významnější (1,21 verus 1,97, $p < 0,01$) než u nemocných se III. a IV. stadiem CHOPN ($p < 0,05$). Tento závěr podporuje význam včasné léčebné intervence tiotropiem u CHOPN.

Závěr

Anticholinergika jak krátkodobě, tak dlouhodobě působí mají výjimečné postavení v léčbě CHOPN. Dlouhodobě působící anticholinergika jsou indikována od II. stadia CHOPN. Mají schopnost potencovat efekt dechové rehabilitace a udržovat její prospěšný účinek v čase, ovlivňují výskyt exacerbací a mají příznivý bezpečnostní profil u nemocných s kardiovaskulárními komorbiditami.

Literatura

- Musil J, Kos S, Vondra V, et al. Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci: Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence chronické obstrukční plicní nemoci. Vltavín, Praha 2007; 164 (překlad).
- Chapman KR. History of anticholinergic treatment in airways disease. In: Gross, NJ. Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Franklin Scientific Publications, London 1993; 9–17.
- Tramontana JA, Marderosian AH. Anti-asthmatic drugs as hallucinogens. Pennsylvania Medicine. 1967; 70: 58–60.
- McFadden ER, Jr. Inhaled aerosol bronchodilators. Baltimore, MD., Williams and Wilkins, 1986: 1–5.
- Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. Postgraduate Medical Journal 1975; 5: 13–20.
- Barnes PJ. Muscarinic receptors in airways: recent developments. J. Appl. Physiol. 1990; 68: 1777–1785.
- Grandordy BM, Cuss FM, Sampson AS, et al. Phosphatidylinositol response to cholinergic agonists in airway smooth muscle: relationship to contraction and muscarinic receptor occupancy. J. Pharm. Exp. Therapy, 1986; 238: 273–279.
- Jones CA, Madison JM, Tom-May M, et al. Muscarinic cholinergic inhibition of adenylate cyclase in airway smooth muscle. Am. J. Physiol. 1987; 253: C97–C104.
- Tokuyama K, Kuro HP, Rohde JA. Neural control of goblet cell secretion in guinea pig airways. Am. J. Physiol. 1990; 259: L108–L115.
- Sant'Ambrogio G. Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. Physiol. Rev. 1982; 62: 531–569.
- Barnes PJ. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross NJ. Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Franklin Scientific Publications, London, 1993: 88–104.
- Connolly CK. Adverse reaction to ipratropium bromide. Br. Med. J. 1982; 285: 934–935.
- 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.
- Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 1996; 110: 62–67.

- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 542–549.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957–965.
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. On behalf of the Formoterol in COPD I (FICOPD I) Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 778–784.
- 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.
- Musil J, Vondra V, Kos S. Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence chronické obstrukční plicní nemoci, Vltavín, 2001: 208 (překlad).
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 1: 217–224.
- Vincken W, van Noord A, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19: 209–216.
- Johansson G, Lindberg A, Romberg K, et al. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. Primary Care Resp J 2008; 17: 169–175.
- O'Donnell D, E, Fluege T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Resp. J 2004; 23: 832–840.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. Thorax 2006; 61: 854–862.
- Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of the stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis. Pulm Pharmacol Therap 2006; 2: 1–8.
- Tashkin D, Celli B, Senn S, et al. A 4 – year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. NEJM 2008; 359: 1543–1554.
- Keam S, Ketings J, Gilliani M. Tiotropium bromide. A review of its use as maintenance therapy in patients with COPD. Treat Respir Med 2004; 3: 247–268.
- Pieper MP, Chaudhary NI, Park JE. Acetylcholine – induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in vitro is inhibited by tiotropium bromide. Life Science 2007; 80: 3200–3205.
- Richter A, Anton SF, Koch P, et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. Clin Ther 2003; 25: 2307–2335.
- Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, et al. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. Respir Med 2007; 101: 1398–1405.
- European Respiratory Society. European White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd, 2003.
- Niewoehner DE, Rice K, Pulson D, et al. Prevention of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Tiotropium, a Once-Daily Inhaled Anticholinergic Bronchodilator A Randomized Trial Ann Intern Med 2005; 143: 317–326.
- Dusser D, Bravo ML, Iaconi P, et al. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD Eur Resp J 2006; 27: 547–555.
- Barnes PJ. New development in anticholinergic drugs. Eur Respir Rev, 1996; 6: 290–294.

doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
jaromirmusil@seznam.cz