

Použití inhalačních kortikosteroidů u různých typů bronchiálních obstrukcí

Vladimír Koblížek, Vratislav Sedlák
Plicní klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Přehledný článek pojednává o využití inhalačních kortikosteroidů v léčbě nemocných s bronchiální obstrukcí. Hlavní indikací inhalačních kortikosteroidů i dnes zůstává zejména bronchiální astma. U osob trpících chronickou obstrukční plicní nemocí je patrný klinický přínos této inhalační léčby pouze u některých specifických fenotypů (u pacientů s opakovanými akutními exacerbacemi, u osob s těžkým stupněm bronchiální obstrukce, u nemocných s vyšší mírou reverzibility bronchiální obstrukce a také u jedinců se současnou přítomností chronické obstrukční nemoci i bronchiálního astmatu). Předmětem mnoha debat zůstává využití inhalačních steroidů u nemocných s bronchiektáziemi, cystickou fibrózou a sarkoidózou. Používání inhalačních steroidů v léčbě chorob dolních dýchacích cest je stále aktuálním tématem mnoha vědeckých prací. Proto se lze jen těšit na další informace upřesňující náš pohled na tuto problematiku.

Klíčová slova: inhalační kortikosteroidy, chronická obstrukční plicní nemoc, bronchiální astma, cystická fibróza, bronchiektázie.

Utilization of inhalational corticosteroids in various types of bronchial obstruction

This review article discusses the utilization of inhalational corticosteroids in treatment of the patients with bronchial obstruction. The main indication of inhalational corticosteroids still remains mainly bronchial asthma. In people suffering from chronic obstructive pulmonary disease, the clinical benefit of inhaled therapy is evident only for some specific phenotypes (in patients with recurrent acute exacerbations, in patients with severe bronchial obstruction, in patients with a higher degree of reversibility of bronchial obstruction and in individuals with the simultaneous chronic obstructive disease and asthma). Topic of many debates remains the use of inhalational steroids in patients with bronchiectasis, cystic fibrosis and sarcoidosis. Utilization of inhalational steroids in the treatment of lower respiratory tract is still a topical issue of many scientific papers. Therefore, we can only look forward to further information clarifying our view on this issue.

Key words: inhalational corticosteroids, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cystic fibrosis, bronchiectasis.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 80–84

Úvod

Tématům chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a bronchiálního astmatu (AB) jsou každodenně ve světě věnovány stovky článků. Otázkou bronchiálních obstrukcí se zabývají sdělení poukazující na typické rysy obou chorob a popisující více či méně vhodné způsoby jejich terapie. I přesto se stále setkáváme se špatně (nedostatečně, případně nadbytečně) indikovanou farmakoterapií a s minimálním využíváním nefarmakologické léčby (zejména plicní rehabilitace). Kromě jiného se během péče o nemocné s postižením dolních dýchacích cest a plic velmi často předepisují inhalační kortikosteroidy. A právě jejich užívání u nemocných s bronchiálními obstrukcemi tvoří náplň tohoto stručného souhrnného sdělení (graf 1).

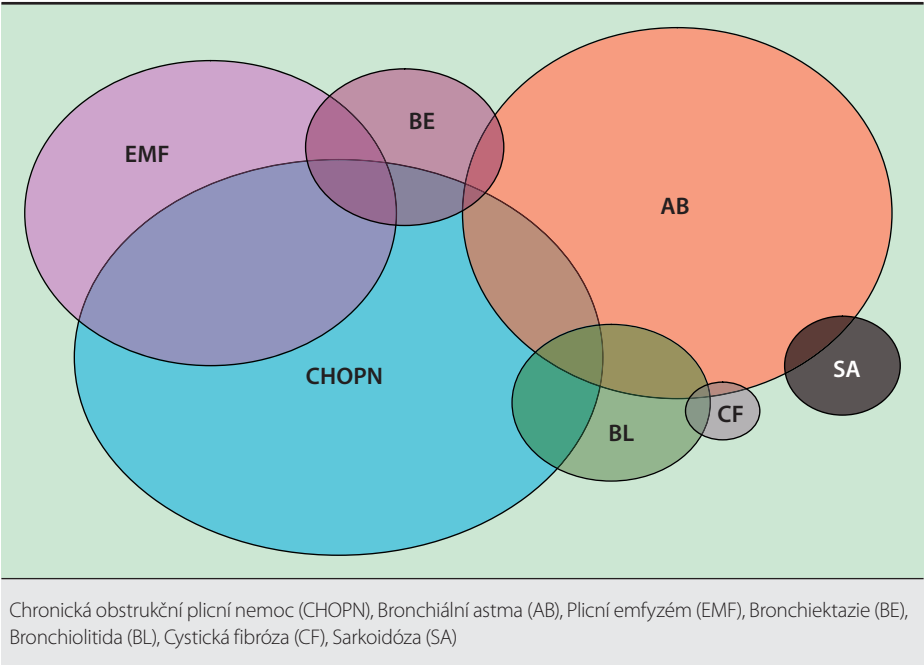
Bronchiální obstrukce

Bronchiální, případně bronchiolární, obstrukce je v podstatě termínem funkční diagnostiky. Jako bronchiální obstrukci lze označit přítomnost omezeného průtoku vzduchu v dolních dýchacích cestách zjištěný pomocí spirometrie (případně jiných metod funkčního vyšetření plic). V klinické praxi se s bronchiální obstruk-

cí setkáváme zejména u osob trpících CHOPN a bronchiálním astmatem. V posledních 2 dekádách také přibývá dospělých pacientů s cystickou fibrózou. Ne zcela raritně se u nemocných postižených obstrukcí setkáváme s bronchiek-

táziemi (i když jejich výskyt není v ČR nijak systematicky mapován). Samostatnou kapitolou jsou pak bronchiolitidy, jejichž prevalence je zcela nejasná – většina bronchiolitid je projevem CHOPN, jindy mohou být asociovány s virovými

Graf 1. Různé typy bronchiálních obstrukcí



Tabulka 1. Přehled inhalačních kortikosteroidů používaných v pneumologii a jejich ekvivalentních dávek (volně dle 1)

Název IKS	Forma	Relativní receptorová afinita (v porovnání s dexametazonem)	Nízká dávka (µg)	Střední dávka (µg)	Vysoká dávka (její překročení = riziko systémových účinků)	Poznámky
beklometazon	MDI	0,5 (prodrug) 13 (aktivní lék)	CFC 168–504 HFA 80–240	CFC 504–840 HFA 240–480	> 840 > 480	vůbec první IKS, „prodrug“
budesonid	DPI, NEB	9,4	200–600	600–1 200	> 1 200	lipidová konjugace (1xD)
flunisolid	MDI	1,8	500–1 000	1 000–2 000	> 2 000	
flutikazon	MDI, DPI	18	MDI 88–264 DPI 100–300	MDI 264–660 DPI 300–600	> 660 > 600	
mometazon	MDI	2 200	220–440	440–660	> 660	dosud nejúčinnější IKS
ciclesonid	MDI	0,1 (prodrug) 12 (aktivní lék)	80–160	160–320	> 320	„prodrug“ lipidová konjugace (1xD)
triamcinolon	MDI	3,6	400–1 000	1 000–2 000	> 2 000	lipidová konjugace (1xD)

MDI – dávkovaný aerosol, DPI – prášková forma, NEB – nebulizační forma, 1xD – možné podávat 1x denně

či mykobakteriálními infekcemi, s postižením pojiva, se stavy po transplantacích orgánů atd. Se sekundární bronchiální a/nebo bronchiolární obstrukcí se pak shledáváme také mezi nemocnými se sarkoidózou a dalšími chorobami predominantně postihujícími plicní parenchym (třeba exogenní alergickou alveolitidou).

Kortikosteroidy

Fundamentální součástí moderní protizánětlivé terapie jsou stále kortikosteroidy (neboli glukokortikoidy). Kortikosteroidy využívané ve farmakoterapii jsou syntetickými molekulami odvozenými od přírodního kortizonu. Jejich používání na poli plicní medicíny sahá do počátku padesátých let (od roku 1949), avšak největšího rozmachu zaznamenala léčba kortikoidy až po zahájení rutinní výroby inhalačních forem (tabulka 1). Inhalační kortikosteroidy (IKS) minimalizovaly vedlejší účinky svých systémových „rodičů“ a zcela změnily klinický obraz a prognózu bronchiálního astmatu. Na druhé straně, i přes četné molekulární průkazy kortikoidní rezistence u chronické obstrukční plicní nemoci, se v posledních zhruba deseti letech se setkáváme se steroidní terapií rovněž u velkého procenta nemocných s CHOPN. Někteří nemocní s CHOPN z inhalačních steroidů významně profitují, u jiných však jejich klinický přínos není vůbec zřetelný, případně IKS mohou být zdrojem komplikací (pneumonie).

Inhalační systémy pro podávání kortikosteroidů

V současnosti existuje několik možností aplikace inhalačních kortikosteroidů. Nejstarším typem (dosud velmi oblíbeným například ve Velké Británii) je dávkovací aerosol (tzv. MDI). Pro dávkovací aerosol je třeba používat hnacího plynu – dříve chlorofluorokarbonu (CFC), nyní téměř

výhradně bezfreonového hydrofluoroalkanu (HFA). Pacienti mohou používat dávkovací aerosol přímo či přes inhalační nástavec (tzv. spacer). Druhou inhalační možností pro kortikosteroidy jsou práškové (tzv. DPI) formy IKS (nejčastější typy Aerolizer, Diskus a Turbuhaler). Třetí typ inhalace, výhodný zejména pro intenzivní péči, představuje nebulizace (budesonid). Výrobci IKS se neustále předhánějí ve zdůrazňování rozdílů v depozici kortikosteroidů. Dosud však nebyly prokázány signifikantní rozdíly v klinické účinnosti mezi všemi výše uvedenými typy inhalačních steroidů (1).

Farmakokinetika inhalačních kortikosteroidů

Po inhalační aplikaci IKS se pouze 10–40% podaného steroidu dostane do periferie dolních dýchacích cest a do vlastního plicního parenchymu. Navíc nemalá část tohoto do plic depovaného steroidu se posléze rovněž vstřebává do kapilární krve plic a následně proniká do systémové cirkulace (ve vazbě na krvní bílkoviny). Většina inhalačně podané dávky steroidu však ihned „končí“ na sliznici orofaryngu. Odtud je spolknuta do žaludku a posléze vstřebána. Stejně jako je tomu při perorálním podávání steroidů je nemalá část vstřebaného inhalačního kortikosteroidu metabolicky eliminována (redukována a konjugována) již při prvním průchodu játry a následně vyloučena močí (2).

Farmakodynamika (inhalačních) kortikosteroidů

Inhalační steroidy nepochybně inhibují zánět respirační sliznice (zejména u nemocných s bronchiálním astmatem), současně jsou schopné do jisté míry ovlivňovat i zánět systémový (redukcí CRP). Jejich působení je velmi komplexní a souvisí s obecnými efekty systémově podáva-

ných kortikosteroidů (KS). Molekulární mechanismy vysvětlující efekt KS zahrnují jejich transport přes buněčnou membránu, vazbu na glukokortikoidní receptor-α, následné odštěpení části jejich proteinového nosiče a „cestování“ do buněčného jádra, kde se v monomerické či dimerické formě KS naváží na různé transkripční faktory (NF-κB nebo AP-1) či na přímo na DNA (v místě tzv. GRE neboli glucocorticoid response elements). Poté kortikosteroidy zasahují do regulace transkripce genů a na mnoha úrovních (převážně inhibičně) zasahují do zánětlivé reakce. Kromě působení na úrovni genové transkripce se IKS vyznačují také tzv. negenomickým efektem, tj. působením bez ovlivňování tvorby bílkovin. Jeho podstata není zcela jasná, nejspíše se týká přímého lokálního vlivu topicky (inhalačně) podaného kortikosteroidu na epitelové buňky dolních dýchacích cest a buňky hladké svaloviny bronchů a bronchiolů. IKS zde působí na úrovni receptorů přímo na buněčných membránách a také uložených v cytosolu. Přímé projevy tohoto topického působení zahrnují mimo jiné podporu vazokonstrikce ve sliznici snížením uvolňováním NO a zvyšováním vazokonstrikčního efektu endogenních katecholaminů. Velká část léčených efektů IKS v oblasti bronchiální a bronchiolární sliznice je pak způsobena kombinací genomického a negenomického působení (například pokles tvorby hlenu, snížení aktivity fibroblastů, pokles proliferace hladkých svalových buněk, zabránění zesilování bazální membrány a brzdění produkce kolagenu). V rámci celkové působení IKS na choroby dolních dýchacích cest a plic nemůžeme zapomínat na jejich vliv na leukocyty. Velmi zjednodušeně je působení IKS na leukocyty dáno zejména redukcí chemotaxe, adheze a fagocytózy a rovněž snížením produkce prozánětlivých cytokinů neutrofilů (ve svém důsledku vede

ke zvýšení počtu neutrofilů v krvi neboť je redukováno jejich „cestování“ do tkání). Současně dochází k lymfopenii (1, 3, 4).

Synergie IKS s dlouhodobě působícími inhalačními β_2 -mimetiky (LABA)

IKS zvyšují počet β_2 -receptorů a snižují riziko tachyfyaxe. Naopak inhalační β_2 -mimetika usnadňují transport IKS navázaného na glukokortikoidní receptor- α do buněčného jádra. Tyto důvody jsou podkladem současného podávání IKS + LABA v jednom inhalačním systému (tzv. kombinací léčba v ČR zejména budesonid+formoterol nebo flutikazon+salmeterol) (5).

Nežádoucí účinky IKS

Dlouhodobá terapie jakýmkoliv lékem představuje potenciální riziko pro vznik nežádoucích účinků. Jejich souhrn v případě IKS zahrnuje zejména mírnou redukci růstu (dětí) a osteoporózu (dospělí) a také rizika mykotických orofaryngeálních infekcí, dysfonií a atrofie pokožky a tvorby ekchymóz. Data studií TORCH a INSPIRE potvrdila zvýšené riziko pneumonií. Spíše raritně se můžeme při terapii vyššími dávkami setkat se steroidní myopatií, glaukomem, posteriorní subkapsulární kataraktou, snížením nadledvinové tvorby glukokortikoidů nebo CNS projevy – změny nálady a poruchy paměti (6–10).

Inhalační kortikosteroidy u různých typů bronchiálních obstrukcí

IKS a bronchiální astma

Bronchiální astma v době „před inhalačními steroidy“ představovalo obrovský zdravotní problém. Kromě ověřených metod primární (kojení, zábrana expozici tabákovému kouři těhotných), sekundární a terciální (odstranění alergenů atd.) prevence jsou naprostým základem terapie směřující ke kontrole astmatu právě IKS. Poměrně sugestivní sondou do doby bez IKS jsou ryze současné data ze severovýchodní Brazílie. Tato prokazují, že absence řádné inhalační léčby (tj. absence IKS) extrémně zvyšuje riziko nemocničních hospitalizací i fatálních konců onemocnění (4, 11, 12).

IKS a chronická obstrukční nemoc (CHOPN)

V současnosti existuje dostatek důkazů (úroveň A) pro krátkodobé systémové podávání kortikosteroidů (30–40 mg prednisolonu či jeho ekvivalentu po dobu 5–14 dnů) u osob s akut-

ní exacerbací CHOPN. Inhalační steroidy v této akutní indikaci zatím nepředstavují zcela rovnocennou alternativu (13, 14). Stran dlouhodobého léčebného podávání IKS u nemocných se stabilní fází CHOPN stále existuje celá řada kontroverzí. Od prvních zpráv o absolutní rezistenci CHOPN ke steroidní léčbě, přes jejich výrazné „protlačování“ do paušální léčby i u osob s méně výrazným stupněm bronchiální obstrukce (od $FEV_1 \leq 60\%$) až k nyní doporučovanému podávání IKS u selektovaných skupin nemocných (6,15–22). Posledně jmenovaná strategie je v podstatě cílenou léčbou reagující na skutečnost, že CHOPN je velmi různorodý syndrom. Příčinou nedostatečného efektu IKS v neselektovaných kohortách nemocných je nejspíše značná fenotypová heterogenita tohoto onemocnění (23, 24). Otázka správné selekce nemocných (tj. výběru těch u kterých bude terapie IKS efektivní) zůstává otevřená. Kromě notoricky známého benefitu u osob s opakovanými akutními exacerbacemi byl léčebný efekt IKS u CHOPN prokazatelně vyšší tam, kde byl zjištěn vyšší stupeň odpovědi na krátkodobě působící inhalační bronchodilataci (tj. u výraznější reverzibility bronchiální obstrukce) (25–27). Nemocní s dobrým efektem IKS mají většinou vyšší hodnotu eozinofilů v indukovaném sputu a také vyšší hodnotu NO ve vydechaném vzduchu. Vydechané NO současně při dobrém efektu IKS terapie klesá (28–33). Větší léčebný efekt IKS je patrný při léčbě těžších nemocných s $FEV_1 \leq 50\%$ (34). Nežádoucí efekty léčby inhalačními steroidy u osob s CHOPN jsou podrobně popsány výše. Obecně bychom u nemocných s CHOPN neměli používat vyšší dávku flutikazonu než 1 000 μ g (resp. budesonidu > 800 μ g) – srovnání ekvivalentních dávek inhalačních steroidů je uvedeno v tabulce 1.

IKS a cystická fibróza

Terapie IKS u nemocných s CF není jednoznačně doporučována ani zavržována. Je obecně akceptována zejména pro nemocné s těžší poruchou plicních funkcí ($FEV_1 \leq 40\%$) a je využívána více v EU v porovnání s USA. Jejím hlavním přínosem je snížení bronchiální hyperreakivity s poklesem dušnosti a kašle. Pouze limitovaná data máme o jejich pozitivním vlivu na deklinaci FEV_1 . Větší randomizované studie zabývající se benefitem/rizikem používání IKS u dospělých nemocných s CF bohužel zcela chybí. V této indikaci jsou dostupná zejména pediatriká data o beklometazonu, budesonidu i flutikazonu. Pro paušální využívání IKS pro dospělé (ani děti) s CF nejsou žádné silné

důkazy. Navíc několik prací dokazuje absenci klinicky významného zhoršení po náhlém ukončení dlouhodobé terapie IKS. Naopak při jejich dlouhodobé léčbě existuje měřitelné riziko pomalejšího růstu (důležité u dětí). Nelze pominout zvýšené riziko infekcí (zejména mykotických) a zvýšeného výskytu ABPA (alergické bronchopulmonální aspergilózy). Současně je třeba se vyvarovat léčebných kombinací: IKS + azitromycin či IKS + itraconazol či IKS + flukonazol. Tyto přinášejí riziko multiplikace steroidních nežádoucích účinků (Cushingův syndrom), a to i při použití poměrně nízkých dávek inhalačních steroidů (interakce makrolidu s cytochromem P 450 vede k porušení clearance kortikosteroidů). Zvýšení rizika platí pro flutikazon i budesonid (35–45).

IKS a bronchiektazie

Základem efektivní terapie bronchiektazií jsou následující léčebné intervence: a) antibiomatická léčba akutních exacerbací a následná prevence akutních exacerbací intermitentní redukcí bakteriální populace kolonizující bronchiektazie vše s přihlédnutím k rezistenci zjištěných patogenů (velmi podobný postup jako u osob s cystickou fibrózou), b) zvýšení schopnosti expectorace respiračních sekretů z dolních dýchacích cest pomocí komplexní respirační fyzioterapie a současně i racionálně indikované mukoaktivní medikace, c) případná chirurgická intervence s odstraněním nejvíce postižených lokalit (zejména pokud se nejedná o difúzní onemocnění), d) prevence žaludečního refluxu a opakovaných aspirací, e) péče o případné hemoptýzy, f) terapie základních onemocnění podmiňujících vznik bronchiektazií. V neposlední řadě se lékaři zabývající se péčí o osoby s bronchiektaziemi snaží působit také protizánětlivé působícími léky. V rámci posledně jmenovaného léčebného postupu mají své místo kortikosteroidy (KS). Jedná se o systémovou KS terapii v době akutních exacerbací jejímž cílem je zejména inhibice excesivního polymorfonukleárního zánětu bronchiální sliznice. Podávání inhalačních kortikosteroidů je druhou (pravděpodobně účinnou) možností protizánětlivé léčby akutních exacerbací, navíc se s podáváním IKS můžeme setkat rovněž během stabilního stavu onemocnění (zde zejména beklometazon a flutikazon). Pozitivní efekt IKS byl nalezen v poklesu množství expectorovaného sputa, redukci kašle a poklesu bronchiální hyperreakivity. Rozsáhlé randomizované studie jednoznačně podporující pravidelné paušální podávání inhalačních kortikosteroidů u pacientů s bronchiektaziemi, ale neexistují a navíc stále

trvají značné obavy z prohloubení lokální imunosuprese a ze zvýšení rizika bakteriálního růstu ve sliznici postižených bronchů (46–49).

IKS u jiných onemocnění dolních dýchacích cest

Obecná doporučení pro používání IKS u non-CHOPN bronchiolitid či u sarkoidózy asociované s bronchiální obstrukcí nejsou. Před inhalačními zde mají většinou přednost systémově podávané kortikosteroidy (nejčastěji perorálně aplikovaný prednison či methylprednison).

Závěr

Glukokortikoidy jsou obecně nejdéle používanými protizánětlivými léky se širokým využitím v mnoha podoborech vnitřního lékařství pneumologii nevyjímaje. Jejich inhalační forma je metodou první volby u většiny nemocných s bronchiálním astmatem. Použití u osob trpících neastmatickými záněty dolních dýchacích cest: tj. chronickou obstrukční plicní nemocí, bronchiektaziemi a cystickou fibrózou, je také jednou z potenciálních léčebných modalit – nikoliv však paušálně pro všechny nemocné. Využívání inhalačních steroidů u nemocných se sarkoidózou je spíše alternativou klasické terapie systémovými steroidy. Ve výše uvedených „neastmatických“ indikacích je vždy třeba zvážit reálně očekávaný přínos a riziko případných nežádoucích účinků (zejména při používání vyšších léčebných dávek). Jasnější doporučení snad přinesou až budoucí data.

Podpořeno VZ MSM0021620820.

Literatura

- McGhen RM. Airway disease: Corticosteroids. In: Albert R, Spiro S, Jett J. Clinical Respiratory Medicine. Third edition. Mosby 2008: 483–489.
- Barnes P. How corticosteroids control inflammation. Br J Pharmacol 2006; 148: 245–254.
- Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. Eur Respir J 2006; 27: 172–187.
- Salajka F, Kašák V, Pohunek P, et al. Diagnostika, léčba a prevence průduškového astmatu v České republice. GINA 2008.
- Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J 2002; 19: 182–191.
- Caverley P, Anderson J, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NEJM 2007; 8: 775–789.
- Tashkin D, Murray H, Skeans M, et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. Chest 2004; 126: 1123–1133.
- Wedzicha J, Calverley P, Seemungal T, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. AJRCCM 2008; 177: 19–26.
- Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia: evidence for and against the proposed association. QJM 2010; 103(6): 379–385.
- Crim C, Calverley P, Anderson J, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. ERJ 2009 (doi: 10.1183/09031936.00193908).
- Souza-Machado C, Souza Machado A, Franco R, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. Eur Respir J 2010; 35: 515–521.
- Derendorf H, Nave R, Drollman A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J 2006; 28: 1042–1050.
- Aaron S, Vandemheen K, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. NEJM 2003; 348: 2618–2625.
- Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulised budesonide and oral prednisolone with placebo in treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. AJRCCM 2002; 165: 698–703.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 74–81.
- Calverley P. The role of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Semin Respir Crit Care Med 2005; 26: 235–245.
- Vestbo J, Pauwels R, Anderson J, et al. Early onset of effect salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 301–304.
- Sin D, Lacy P, York E, Man S. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. AJRCCM 2004; 170: 760–765.
- Barnes N, Qiu Y, Pavord I, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. AJRCCM 2006: 736–743.
- Barnes P, Ito K, Adcock I. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet 2004; 363: 731–733.
- Ito K, Ito M, Elliot W, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. NEJM 2005; 352: 1967–1976.
- Rodrigo G, Castro-Rodriguez J, Plaza V. Safety and Efficacy of Combined Long-Acting β -Agonists and Inhaled Corticosteroids vs. Long-Acting β -Agonists Monotherapy for Stable COPD. CHEST 2009; 136: 1029–1038.
- Rennard S, Vestbo J. Many The Many „Small COPDs”: COPD Should Be an Orphan Disease. Chest 2008; 134: 623–627.
- Vestbo J, Anderson W, Coxson H, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). Eur Respir J 2008; 31: 869–873.
- Weiner, et al. Inhaled budesonide therapy for patients with patients with stable COPD. Chest 1995; 108: 1568–1571.
- Nisar M, Earis J, Pearson M, et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 555–559.
- Mahler D, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Delivered via the Diskus Device in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. AJRCCM 2002; 166: 1084–1091.
- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. AJRCCM 2000; 162: 1773–1777.
- Ferreira I, Hazari M, Gutierrez C, et al. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. AJRCCM 2001; 164: 1012–1015.
- Brightling C, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 1480–1485.
- Leigh R, Pizzichini M, Morris M, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. Eur Respir J 2006; 27: 964–971.
- Dummer J, Epton M, Cowan J, et al. Predicting Corticosteroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Exhaled Nitric Oxide. AJRCCM 2009; 180: 846–852.
- Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. ERJ 2010; 35: 72–78.
- Jones P, Willits L, Burge P, Calverley P. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Eur Respir J 2003; 21: 68–73.
- De Wachter E, Vanbesien J, De Schutter I, et al. Rapidly developing Cushing syndrome in a 4-year-old patient during combined treatment with intranasal and inhaled budesonide. Eur J Pediatr 2003; 162: 488–489.
- De Wachter E, Malfroot A, De Schutter I, et al. Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients, due to drug inhibition of cytochrome P450. J Cyst Fibros 2003; 2(2): 72–75.
- Minicucci L, Severi G, Cresta L, et al. Impact of inhaled corticosteroids on the risk of early Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis. Acta Paediatr 2003; 92: 684–687.
- Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001915.
- Balfour-Lynn I, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009 1: CD001915.
- Balfour-Lynn I. Anti-inflammatory approaches to cystic fibrosis airways disease. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 522–528.
- Ross K, Chmiel J, Konstan M. The role of inhaled corticosteroids in the management of cystic fibrosis. Paediatr Drugs 2009; 11: 101–113.
- Ren C, Pasta D, Rasouliyan L, et al. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with cystic fibrosis. J Pediatr 2008; 15: 746–751.
- De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, et al. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? Eur J Pediatr 2007; 166: 23–28.
- Balfour-Lynn I, Lees B, Hall P, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. AJRCCM 2006; 173: 1356–1362.
- Ritz N, Ammann R, Casaulta Aebischer C, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2005; 164(9): 577–582.
- Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.
- King P. Is there a role for inhaled corticosteroids and macrolide therapy in bronchiectasis? Drugs 2007; 67: 965–974.
- Tsang K, Bilton D. Clinical challenges in managing bronchiectasis. Respirology 2009; 14: 637–650.
- Guran T, Ersu R, Karadag B, et al. Withdrawal of inhaled steroids in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Clin Pharm Ther 2008; 33: 603–611.

MUDr. Vladimír Koblížek

Plicní klinika, FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
koblizek@fnhk.cz