

# Exacerbace chronické plicní nemoci: srovnání dvou terapeutických přístupů – studie INSPIRE

MUDr. Jaromír Zatloukal | Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF UP, Olomouc

## Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je jednou z hlavních příčin morbidity a mortality v celosvětovém měřítku a významně se podílí na nákladech na zdravotní péči.<sup>1-3</sup> Řada pacientů s CHOPN prodělává opakované exacerbace, které se projevují zhoršením jejich obtíží v důsledku akutního snížení ventilačních funkcí<sup>4</sup> a prohloubení zánětu dýchacích cest při respirační infekci nebo znečištění ovzduší.<sup>5,6</sup> Tyto exacerbace zhoršují celkový zdravotní stav pacienta,<sup>7,8</sup> zvyšují náklady na hospitalizaci<sup>9</sup> a vedou ke zvýšení mortality.<sup>10</sup>

Lékaři mají k dispozici postupy, které mohou riziko vzniku exacerbací snižovat.<sup>11</sup> Patří mezi ně podávání dlouhodobě účinných bronchodilancí, např. salmeterolu<sup>12</sup> nebo tiotropia,<sup>13</sup> a léčba inhalačními kortikosteroidy (IKS), aplikovanými buď samostatně,<sup>14</sup> nebo v kombinaci s dlouhodobě účinnými  $\beta$ -mimetiky (long-acting beta-agonists – LABA).<sup>15,16</sup> Dosud však nebyla srovnávána účinnost fixní kombinace IKS/LABA s účinností tiotropia v prevenci exacerbací ani nebyl sledován jejich účinek na plicní funkce a celkový stav pacientů s CHOPN v průběhu delšího období.

Proto byla provedena studie INSPIRE, jejímž cílem bylo porovnat účinek fixní kombinace IKS/LABA (salmeterolu/fluticason propionátu) a anticholinergika (tiotropium bromidu), na četnost středně těžkých a těžkých exacerbací v průběhu dvou let.

## Pacienti a metodika

V době od června 2003 do února 2004 byla ve 179 centrech ve 20 zemích zahájena studie INSPIRE, již se účastnili pacienti s těžkým nebo velmi těžkým stadiem CHOPN (III.–IV. stadium) ve věku 40–80 let. Šlo o kuřáky nebo bývalé kuřáky s anamnézou kouření nejméně 10 balíčkoroků, u nichž činil jednosekundový usilovný výdech ( $FEV_1$ ) po bronchodilataci méně než 50 % náležitých hodnot a reverzibilita po inhalaci 400  $\mu$ g salbutamolu byla 10 %

$FEV_1$  nebo méně. Podle hodnocení Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale měli zařazení pacienti skóre  $\geq 2$ . Z účasti ve studii byli vyloučeni pacienti, kteří měli jakékoli jiné respirační onemocnění kromě CHOPN nebo potřebovali dlouhodobou domácí oxygenoterapii více než 12 hodin denně. Studie byla prováděna v souladu s doporučeními správné klinické praxe a doporučeními Helsinské deklarace, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a protokol studie byl schválen příslušnými etickými komisemi nebo institucemi, které jim v jednotlivých zemích odpovídají.

Studie INSPIRE byla dvouletá multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie. Pacienti nejprve absolvovali dvoutýdenní zahajovací období, kdy jim byla ukončena dosavadní medikace CHOPN a namísto ní dostávali perorálně prednison 30 mg denně a inhalačně salmeterol 50  $\mu$ g 2x denně. Tímto způsobem bylo docíleno standardizace jejich klinického stavu před randomizací, což odpovídá přístupu popsanému v dřívějších studiích týkajících se CHOPN. Pacienti pak byli randomizováni do dvou větví studie – pacienti v jedné větvi dostávali inhalačně kombinaci salmeterol 50  $\mu$ g a fluticason propionát 500  $\mu$ g 2x denně aplikovanou pomocí Diskus/Accuhaleru, pacienti ve druhé větvi do-

stávali jednou denně tiotropium bromid aplikovaný inhalačně pomocí Handihaleru. Kvůli zachování zaslepenosti studie dostávali pacienti léčeni kombinací salmeterol/fluticason také placebo aplikované Handihalerem, a naopak pacienti s tiotropiem dostávali placebo pomocí Diskus/Accuhaleru. Compliance pacientů byla sledována při každé návštěvě zaznamenáváním počtu nespotebovaných dávek, které zbyly v každém vráceném inhalačním aplikátoru. Kromě studijní medikace směli pacienti v průběhu studie jako úlevový lék používat inhalační krátkodobě účinná  $\beta$ -mimetika a k léčení exacerbací CHOPN směly být použity perorální systémové kortikosteroidy a/nebo antibiotika.

Primárním cílem studie bylo zjistit podíl exacerbací vyžadujících léčení, tedy podání perorálních kortikosteroidů a/nebo antibiotik nebo hospitalizaci. Dále byly sledovány celkový stav pacientů, měřený pomocí dotazníku SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire –, post-bronchodilatační  $FEV_1$  měřený 2 hodiny po inhalaci studijního léku a poměr pacientů vyřazených ze studie. Dalším cílem studie bylo sledování všech příčin mortality v průběhu studie a do dvou týdnů po jejím skončení. Byly zaznamenávány všechny vedlejší a nežádoucí účinky, stejně jako vyšetření orofaryngu

tabulka 1 Soubor pacientů

	Salmeterol/fluticason	Tiotropium
Počet pacientů	658	665
Průměrný věk	64 let	65 let
Mužů	81 %	84 %
$FEV_1$ postbronchodilatační	1,11	1,13
$FEV_1$ postbronchodilatační – náležitá hodnota	39,1	39,4
Reverzibilita	2,34 % náležité hodnoty	2,63 % náležité hodnoty
$\geq 1$ exacerbace za poslední rok před zahájením studie	85 %	88 %
Kuřáků v době zahájení studie	38 %	38 %
Průměr balíčkoroků u současných a bývalých kuřáků	41,3	39,5
Skóre SGRQ při zahájení studie	48,6	49,1

kvůli zjištění kandidózy a vyšetření případných spontánně vzniklých hematomů. V nultém, pátém, šestém a 104. týdnu bylo provedeno EKG vyšetření.

### Výsledky

Do studie INSPIRE bylo zařazeno 1 499 pacientů. Z nich 1 323 bylo randomizováno a dostalo studijní léčbu, z toho 658 pacientů dostávalo kombinaci salmeterol/fluticason a 665 tiotropium. Podrobnější údaje o souboru pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Výsledky studie INSPIRE je možno shrnout do následujících bodů.

– Ve skupině pacientů užívajících tiotropium byla vyšší pravděpodobnost předčasného vyřazení ze studie než u pacientů užívajících kombinaci salmeterol/fluticason (předčasně vyřazeno 232 pacientů ve skupině užívající salmeterol/fluticason a 279 ve skupině s tiotropiem). Pravděpodobnost předčasného vyřazení ze studie vypočtená podle Kaplan-Meiera činila 34,5 % ve skupině salmeterolu/fluticasonu a 41,7 % ve skupině s tiotropiem, poměr rizika pro tiotropium vůči kombinaci salmeterol/fluticason činil 1,29 (95% interval spolehlivosti – confidence interval – CI: 1,08–1,54;  $p = 0,005$ ) (obrázek 1). Rozdíl v počtu vyřazených pacientů začal být patrný ve 13. týdnu, prohluboval se až do 52. týdne a přetrvával i později. Předčasně vyřazení pacienti užívali studijní lék ve skupině salmeterolu/fluticasonu průměrně 561 dnů, ve skupině s tio-

tabulka 2 Komorbidity a medikace

Medikace	Salmeterol/fluticason (n = 658)	Tiotropium (n = 665)
Jakákoliv respirační medikace	504 (77 %)	525 (79 %)
Krátkodobě účinná $\beta_2$ -mimetika	341 (52 %)	376 (57 %)
Dlouhodobě účinná $\beta_2$ -mimetika	284 (43 %)	309 (46 %)
Inhalační kortikosteroidy	319 (48 %)	340 (51 %)
Krátkodobě účinná anticholinergika	250 (38 %)	259 (39 %)
Dlouhodobě anticholinergika	84 (13 %)	92 (14 %)
Systémové kortikosteroidy	22 (3 %)	26 (4 %)
Xantiny	121 (18 %)	126 (19 %)
<b>Komorbidity</b>		
Jakákoliv komorbidita	464 (71 %)	89 (74 %)
Kardiovaskulární	299 (45 %)	316 (48 %)
Muskuloskeletární	108 (16 %)	112 (17 %)
Endokrinní a metabolická	88 (13 %)	90 (14 %)
Gastrointestinální	78 (12 %)	75 (11 %)
Oční	58 (9 %)	53 (8 %)
Otorhinolaryngologická	45 (7 %)	45 (7 %)
Urologická	44 (7 %)	50 (8 %)
Neurologická	40 (6 %)	37 (6 %)

tropiem průměrně 519 dnů. Na předčasné vyřazení pacientů užívajících tiotropium neměla vliv skutečnost, zda před zahájením studie užívali inhalační kortikosteroidy.

– Přidružená onemocnění a medikace pacientů v okamžiku zařazení do studie jsou uvedeny v tabulce 2.

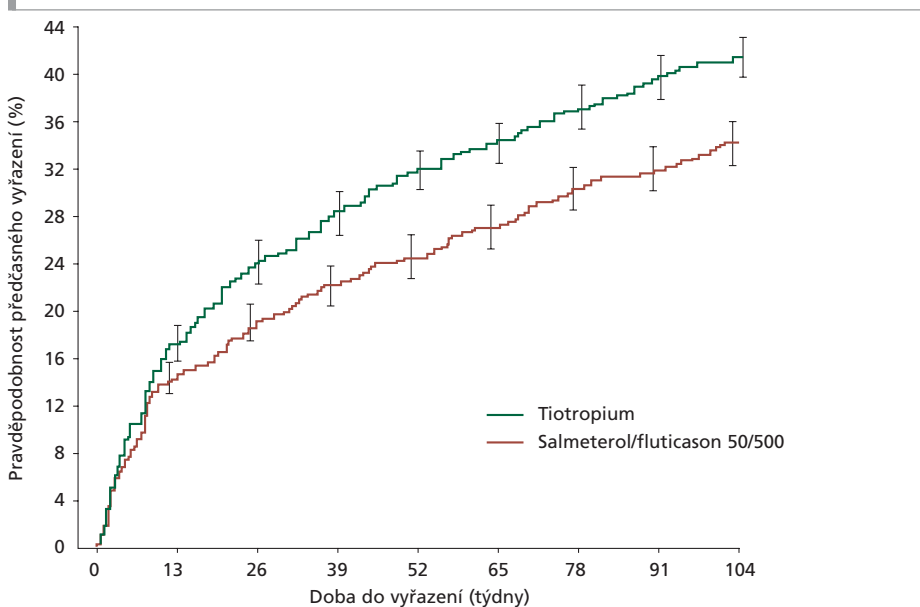
– Medián adherence ke správnému užívání studijního léku byl v obou skupinách > 99 %.

Nejméně jednu exacerbaci, která by vyžadovala léčebnou intervenci, prodělalo

v průběhu dvouletého trvání studie celkem 62 % pacientů ze skupiny se salmeterolu/fluticasonu a 59 % pacientů ze skupiny s tiotropiem. Vypočtený celkový počet exacerbací činil 1,28 za rok u salmeterolu/fluticasonu a 1,32 za rok u tiotropia; nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi celkovými počty exacerbací v obou skupinách (vzájemný poměr činil 0,967; 95% CI: 0,836–1,119;  $p = 0,656$ ). Exacerbace vyžadující antibiotika se vyskytovaly častěji ve skupině se salmeterolem/fluticasonem (salmeterol/fluticason 0,97/rok, tiotropium 0,82/rok;  $p = 0,028$ ), naopak exacerbace vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy byly ve skupině salmeterolu/fluticasonu méně časté (salmeterol/fluticason 0,69/rok, tiotropium 0,85/rok;  $p = 0,039$ ) (tabulka 3). Výskyt exacerbací vyžadujících hospitalizaci byl 16 % ve skupině salmeterolu/fluticasonu a 13 % ve skupině s tiotropiem ( $p = 0,085$ ).

Celkový stav pacientů byl hodnocen podle dotazníku SGRQ. Počet pacientů, kteří v průběhu dvou let studie dosáhli klinicky významného snížení skóre SGRQ, tedy zlepšení, byl větší ve skupině salmeterolu/fluticasonu (32 %) než ve skupině s tiotropiem (27 %). Při zahájení studie se v obou skupinách hodnoty SGRQ signifikantně nelišily (48,0 jednotek ve skupině salmeterolu/fluticasonu, resp. 48,2 jednotek ve skupině s tiotropiem), v průběhu celé studie však bylo ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason skóre SGRQ nižší,

obrázek 1 Doba do vyřazení ze studie



tabulka 3 Hodnoty plicních funkcí

	Změna FEV <sub>1</sub> , průměrná změna		Rozdíl	95% interval spolehlivosti	Statistická významnost p =
	Salmeterol/fluticason	Tiotropium			
Návštěva 3	0,04	0,06	-0,02	-0,03, 0,01	0,349
Návštěva 4	0,04	0,06	-0,02	-0,05, 0,01	0,118
Návštěva 5	0,03	0,06	-0,03	-0,06, -0,00	0,038
Návštěva 6	0,03	0,06	-0,03	-0,06, 0,00	0,056
Návštěva 7	0,00	0,04	-0,04	-0,07, -0,01	0,015
Návštěva 8	-0,01	0,05	-0,06	-0,09, -0,03	p < 0,001
Návštěva 9	-0,00	0,05	-0,04	-0,08, -0,00	0,026
Návštěva 10	-0,00	0,04	-0,04	-0,07, -0,00	0,031
Návštěva 11	-0,00	0,01	-0,02	-0,05, 0,02	0,374
Návštěva 12	-0,01	0,01	-0,02	-0,06, 0,01	0,218

tropiem. Závažné nežádoucí účinky byly uváděny u 30 % pacientů s kombinací salmeterol/fluticason a 24 % pacientů s tiotropiem. Pneumonie byly signifikantně častější ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason, a to u 8 % pacientů, zatímco ve skupině s tiotropiem se vyskytly u 4 % pacientů. Relativní riziko vzniku pneumonie v průběhu dvouleté studie činilo u kombinace 1,94 (95% CI: 1,19–3,17; p = 0,008) oproti tiotropiu. Četnost dalších nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 5.

**Co přináší studie INSPIRE**

Studie INSPIRE je první rozsáhlou studií zaměřenou na zhodnocení vlivu dvou roz-

a tedy lepší. Hodnoty SGRQ naměřené ve 32., 56., 80. a 104. týdnu v obou skupinách jsou uvedeny na obrázku 2. Ve 104. týdnu činil rozdíl mezi fixní kombinací a tiotropiem -2,1 jednotky (95% CI: -4,0 až -0,1, p = 0,038).

V obou skupinách bylo v průběhu studie pozorováno zlepšení FEV<sub>1</sub>, více ve skupině s tiotropiem. V průběhu celé dvouleté studie nebyl rozdíl statisticky významný, pokud by se studie hodnotila jako celek. Avšak přibližně v polovině jejího trvání, mezi 44. a 80. týdnem, dosáhlo zlepšení FEV<sub>1</sub> ve skupině s tiotropiem statistické významnosti (tabulka 3).

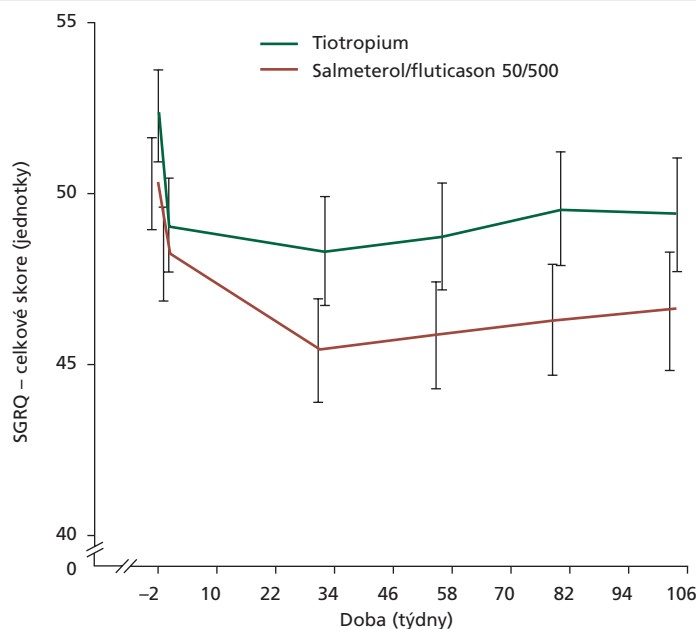
Mortalita byla statisticky významně nižší ve skupině léčené kombinací salmeterol/fluticason. V průběhu studie zemřelo 21 (3 %) pacientů ze skupiny s kombinací salmeterol/fluticason a 38 (6 %) pacientů ze skupiny s tiotropiem (p = 0,032). Míra rizika úmrtí pro salmeterol/fluticason v porovnání s tiotropiem byla 0,48 (95% CI: 0,28–0,82; p = 0,012) (obrázek 3), což v průběhu dvouleté studie znamená 52% snížení rizika všech příčin úmrtí ve skupině fixní kombinace oproti tiotropiu. Srdeční příhody vedoucí k úmrtí byly zaznamenány u 9 (1 %) pacientů s kombinací salmeterol/fluticason a 19 (3 %) pacientů s tiotropiem (tabulka 4). Z pacientů, kteří již před zahájením studie měli kardiovaskulární onemocnění, zemřelo 9 (3%) ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason a 24 (8 %) ve skupině s tiotropiem. Klinicky významné poruchy EKG neměla v průběhu studie v žádné skupině více než 2 % pacientů.

Vedlejší nežádoucí účinky byly zaznamenány u 66 % pacientů s kombinací salmeterol/fluticason a 62 % pacientů s tio-

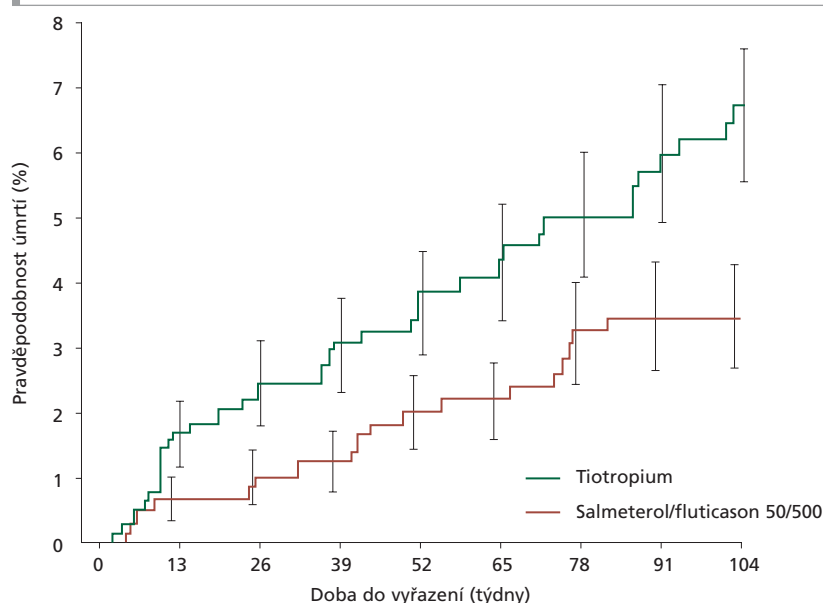
tabulka 4 Příčiny úmrtí během studie

	Salmeterol/fluticason 50/500 (n = 658)	Tiotropium (n = 665)
<b>Mortalita (všechny příčiny)</b>		
Počet všech úmrtí	21 (3 %)	38 (6 %)
Počet úmrtí během léčby	18 (3 %)	34 (5 %)
<b>Příčiny úmrtí</b>		
Kardiální	9 (1 %)	19 (3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální choroby	5 (< 1 %)	6 (< 1 %)
Nádory benigní, maligní a nespecifikované	2 (< 1 %)	7 (1 %)
Jiné	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Infekční	4 (< 1 %)	0
Neurologické	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Cévní	2 (< 1 %)	0
Gastrointestinální	0	1 (< 1 %)
Hepatobiliární	1 (< 1 %)	0

obrázek 2 Vývoj skóre SGRQ



obrázek 3 Doba do úmrtí



dílných terapeutických přístupů na exacerbace u CHOPN. V průběhu dvou let v ní byla zkoumána léčba pomocí inhalačního dlouhodobě účinného anticholinergika, které má zejména bronchodilatační účinek, a léčba fixní kombinací dlouhodobě účinného  $\beta$ -mimetika s bronchodilatačním účinkem a inhalačního kortikosteroidu s protizánětlivým účinkem.

Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém počtu exacerbací mezi skupinou s kombinací salmeterol/fluticason a skupinou s tiotropiem. Z toho lze usuzovat, že oba způsoby léčby snižují četnost exacerbací obdobným způsobem. Léčba kombinací salmeterol/fluticason byla ve srovnání s tiotropiem spojena s lepším celkovým stavem pacientů, nižším počtem předčasných vyřazení ze studie a nižší mortalitou. Naopak ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason se vyskytlo více případů pneumonie než ve skupině s tiotropiem.

Význam studie INSPIRE spočívá v jejím velkém rozsahu, dlouhé době trvání a zařazení velkého počtu pacientů s těžkým a velmi těžkým stadiem CHOPN. Díky tomu bylo možno identifikovat a zhodnotit větší počet exacerbací, což je klíčovým problémem podobných studií. Exacerbace je totiž intermitentní příhodou a někteří pacienti s CHOPN ji neprodělávají ani během tříletého sledování.<sup>14</sup> Proto byli do studie INSPIRE zařazeni pouze pacienti s anamnézou exacerbací. Předchozí exacerbace je jedním z nejvý-

znamnějších rizikových faktorů pro vznik další exacerbace v budoucnu, navíc šlo o pacienty s nejtěžšími stadii CHOPN, a bylo proto možno očekávat výskyt exacerbací v průběhu studie. Přesto 39 % pacientů ve studii INSPIRE neprodělalo žádnou exacerbaci. I když nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi počtem exacerbací v obou léčebných skupinách, ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason bylo ve srovnání s tiotropiem méně exacerbací vyžadujících podání pero-

rálních kortikosteroidů, ale více exacerbací vyžadujících antibiotika. To je nepřímým důkazem, že každý ze zkoumaných léčebných postupů zřejmě vede k odlišným klinickým důsledkům. Určení faktorů, které se na tom podílejí, bude vyžadovat další výzkumy.

Ve skupině pacientů užívajících tiotropium muselo studii předčasně ukončit více pacientů než ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason. Tento rozdíl vznikl již ve 13. týdnu studie a přetrvával až do jejího konce. Rozdíl v počtu pacientů, kteří museli předčasně ukončit studii, je nepřímým ukazatelem účinnosti terapie, protože odráží celkový zdravotní stav ve skupině pacientů užívajících daný lék.

Ve studii INSPIRE byl, podobně jako v některých jiných studiích, použit v zahajovací fázi intenzifikovaný léčebný režim, kdy všichni pacienti dostávali po dobu dvou týdnů prednison a salmeterol, a teprve poté byli pacienti rozděleni do obou studijních skupin. Tím byla zajištěna jednak eliminace vlivu předchozí medikace a jednak vyrovnání „startovací pozice“ tak, aby měly obě skupiny vyrovnané funkční a klinické parametry. Během intenzivní léčby v zahajovací fázi došlo ke zlepšení skóre dotazníku SGRQ, který odráží celkový stav pacientů, a to na stejnou úroveň v obou skupinách. Ve skupině s tiotropiem se toto zlepšení udrželo i v dalším průběhu studie, ale ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason došlo oproti tiotropiu k dalšímu zlepšení

tabulka 5 Četnost nežádoucích účinků

Nejvýznamnější nežádoucí účinky, které se objevily během léčby	Salmeterol/fluticason 50/500 (n = 658)	Tiotropium (n = 665)
Celkem	435 (66 %)	414 (62 %)
CHOPN	122 (19 %)	104 (16 %)
Nazofaryngitida	115 (17 %)	98 (15 %)
Pneumonie	50 (8 %)	24 (4 %)
Cefalea	48 (7 %)	60 (9 %)
Faryngolaryngeální bolest	34 (5 %)	26 (4 %)
Kostní onemocnění	17 (3 %)	12 (2 %)
Oční onemocnění	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Kandidóza (včetně orofarygeální)	40 (6 %)	20 (3 %)
Kontuze	8 (1 %)	2 (< 1 %)
<b>Nejvýznamnější závažné nežádoucí účinky, které začaly během léčby</b>		
Celkem	199 (30 %)	162 (24 %)
Respirační, hrudní a mediastinální choroby	111 (17 %)	87 (13 %)
Infekce	63 (10 %)	28 (4 %)
Kardiální onemocnění	23 (3 %)	34 (5 %)
Nádory benigní, maligní a nespecifikované	18 (3 %)	15 (2 %)
Gastrointestinální onemocnění	10 (2 %)	14 (2 %)

SGRQ, které bylo statisticky významné. Při individuálním hodnocení stavu jednotlivého pacienta se za klinicky signifikantní zlepšení skóre SGRQ tradičně považuje zlepšení o čtyři jednotky. Počet takových pacientů byl ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason vyšší než ve skupině s tiotropiem (32 % vs 27 %).

Zlepšení FEV<sub>1</sub> oproti zahájení studie bylo v průběhu celé studie lepší ve skupině s tiotropiem ve srovnání s kombinací salmeterol/fluticason. Rozdíl však po většinu doby trvání studie nebyl statisticky významný, s výjimkou období mezi 44. a 80. týdnem, kdy dosáhl statistické významnosti.

Třebaže byl v obou studijních skupinách podobný počet exacerbací, byla mortalita nižší ve skupině s kombinací salmeterol/fluticason, a to statisticky významně. Tento rozdíl byl přítomen, ať už byly zaznamenány všechny případy úmrtí, nebo jen úmrtí související s léčbou. Příčinou rozdílu nemohla být předchozí přidružená onemocnění, protože ta se při zahájení studie v obou skupinách nelišila. Rozdílly byly nejvýraznější u kardiovaskulárních příčin úmrtí. Údaje o mortalitě byly sledovány v průběhu celé studie a dva týdny po jejím ukončení, dále už sledovány nebyly, stejně

jako tomu bylo u studie TORCH. Podle dřívějších výzkumů tiotropium neovlivňuje mortalitu ve srovnání s placebem, jak ukazuje např. metaanalýza zahrnující 8 002 pacientů.<sup>17</sup> Z výsledků studie INSPIRE tedy lze vyvodit, že kombinace salmeterol/fluticason snižuje mortalitu u pacientů s CHOPN. K obdobnému závěru dospěla i studie TORCH.

Ve studii INSPIRE bylo zjištěno více případů pneumonie u pacientů léčených kombinací salmeterol/fluticason. Podobně bylo i ve studii TORCH zaznamenáno více pneumonií u pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy. Ani v jedné z obou těchto studií však tato skutečnost neměla vliv na mortalitu ani na celkové zhoršení stavu. Přesná povaha takto vzniklých pneumonií a další faktory, které jejich vznik ovlivňují, by měly být předmětem dalšího výzkumu.

Stále zůstává řada nezodpovězených otázek: Proč se povaha exacerbací u obou léčebných režimů liší? Má rozdílný typ exacerbací vliv na mortalitu? Jaká je biologická podstata tohoto rozdílu? A konečně, existují výhody plynoucí z léčebné kombinace salmeterolu/fluticasonu a tiotropia? Podle recentní studie by při takové kombinované

terapii patrně mohlo dojít ke zlepšení plicních funkcí, celkového zdravotního stavu a snížení počtu hospitalizací.<sup>18</sup>

## Závěr

Studie INSPIRE je první studií, která přímo porovnává kombinaci IKS + LABA (salmeterol/fluticason) a dlouhodobě účinné anticholinergikum (tiotropium) u těžkého a velmi těžkého stadia CHOPN. Oba studované způsoby léčby mají podobný vliv na počet exacerbací CHOPN, ale kombinace IKS + LABA snižuje potřebu systémových kortikosteroidů a zlepšuje celkový zdravotní stav ve srovnání s terapií anticholinergikem. Naproti tomu ve skupině s IKS + LABA byla častěji diagnostikována pneumonie a častěji byla podávána antibiotika. Studie INSPIRE je zároveň první studií, která dokazuje statisticky významný rozdíl v relativním riziku úmrtí mezi dvěma uznávanými léčebnými postupy používanými pro léčbu CHOPN – kombinací salmeterol/fluticason a tiotropiem.

Počet exacerbací byl při terapii kombinací salmeterol/fluticason a tiotropiem obdobný, lišil se však jejich mechanismus, což se projevilo rozdíly v nutnosti užití perorálních kortikosteroidů a antibiotik.

## Literatura

- GOLD 2005. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2005. Available at: www.goldcopd.com. Last accessed 21 July 2006.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397–412.
- Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
- Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;172:1510–6.
- Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, et al. Interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection at exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2006;129:317–24.
- Sethi S, Maloney J, Grove L, et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991–8.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–22.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698–702.
- Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:700–8.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925–31.
- Scott S, Walker P, Calverley PM. COPD exacerbations 4: Prevention. *Thorax* 2006;61:440–7.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957–65.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, 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;143:317–26.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
- Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1660.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. The TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854–62.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545–55.