

Tinkamo inhaliatoriaus ir vaistų derinio parinkimas – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo pagrindas

THE IMPORTANCE OF CHOOSING THE RIGHT INHALER AND DRUG COMBINATION FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) medikamentinio gydymo pagrindas yra įkvepiamieji bronchus plečiantys vaistai. Tačiau, parenkant gydymą, svarbu ne tik pritaikyti tinkamiausią vaistą arba vaistų derinį, laiku skirti gydymą arba jį intensyvinti, bet ir parinkti pacientui labiausiai tinkamą inhaliatorių. Tiotropio/olodaterolio tyrimai įrodė gydymo deriniu, palyginus su monoterapija, pranašumą gerinant plaučių funkciją, mažinant simptomus, hiperinfliaciją, didinant fizinį aktyvumą ir ištvermę, retinant LOPL paūmėjimus, patvirtino ankstyvojo gydymo dviejų bronchus plečiančių vaistų deriniu naudą, išlaikė panašų saugumo profilį bei užtikrino geresnę pacientų gyvenimo kokybę. Respimat® smulkia migtą sukuriantis inhaliatorius – tai unikalus prietaisas, generuojantis lėtai judančią, švelnią ir ilgai išliekančią dulksną bei užtikrinantis ypač didelę vaisto dalelių depoziciją smulkiausių kvėpavimo takuose bei visą parą trunkančią bronchodiliataciją. Kartotinio naudojimo Respimat®, kurį galima naudoti su šešiais užtaisais, reikšmingai prisideda prie aplinkos taršos mažinimo.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, kartotinio naudojimo inhaliatorius Respimat®, ilgo veikimo β_2 agonistas, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius, švelnios dulksnos inhaliatorius.

Summary. The main treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is inhaled bronchodilators. Depending on phenotype and severity of COPD, it is important to select not only the most appropriate medication, start treatment on time, but also choose the most suitable inhaler. Combination of tiotropium/ olodaterol has shown the benefit of improving lung function, reducing symptoms, hyperinflation, increasing physical activity and endurance, reducing exacerbations of COPD, confirmed the safety and better life quality. Respimat® soft mist inhaler is a unique device that provides extremely high deposition of drug particles even in the smallest airways, is environmentally friendly and ensures twenty-four hours acting bronchodilation for patients with COPD.

Keywords: COPD, reusable inhaler Respimat®, long-acting β_2 agonist, long-acting muscarinic receptor antagonist, soft mist inhaler.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai liga, kurią sąlygoja įkvepiamų žalingų dalelių arba dujų ilgai trunkantis poveikis kvėpavimo takams. Dažniausiai ši liga susijusi su ilgalaikiu tabako rūkymu. LOPL būdingas kosulys, dusulys, skrepliavimas bei bronchų obstrukcija. Svarbiausia patogenezės grandis – smulkiųjų kvėpavimo takų spindžio obstrukcija bei „oro spąstų“ fenomenas, dėl kurio sutrinka oro pasišalinimas iš plaučių, išsivysto hiperinfliacija, mažėja įkvėpimo talpa. Todėl pacientus vargina dusulys, kuris ir riboja fizinį krūvį [1]. Itin svarbu parinkti pacientui ne tik adekvatų medikamentinį gydymą, bet ir jam tinkamiausią inhaliatorių, kuris užtikrintų veiksmingą vaisto patekimą į obstrukcijos vietą – smulkiuosius kvėpavimo takus ir depoziciją plaučiuose.

STABILIOS LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi LOPL gydymo principai: rizikos veiksnių šalinimas (vienas svarbiausių – mesti rūkyti), bronchų

sekreto evakuacijos užtikrinimas, kvėpavimo nepakankamumo korekcija, fizinio aktyvumo skatinimas, kvėpavimo takų uždegimo slopinimas. Įkvepiamieji muskarino receptorių blokatoriai, β_2 agonistai ir gliukokortikoidai – tai pagrindiniai stabilios LOPL gydymo vaistai. Pirmojo pasirinkimo vaistai – ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai. Esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui, kai yra dažni neinfekcinės kilmės paūmėjimai ir padidėjęs kraujo eozinofilų skaičius (≥ 300 ląst./ μ l), reikėtų apsvarstyti įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IGK) skyrimą [2]. Ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai – β_2 adrenoreceptorių agonistai (IVBA) ir muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) pagerina LOPL sergančiųjų plaučių funkcijos rodiklius, mažina dusulį, gerina gyvenimo kokybę, didina fizinę ištvermę, retina paūmėjimų dažnį bei mažina trumpo veikimo bronchus plečiančių vaistų poreikį. Dėl šių priežasčių turėtų būti vartojami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai stabiliai LOPL gydyti [3].

Daugumai LOPL sergančių pacientų gydymas pradedamas vienu įkvėpiamuoju bronchus plečiančiu vaistu. Vaistas parenkamas atsižvelgiant į anamnezę, LOPL fenotipą bei galimą nepageidaujamą vaisto poveikį. Neginčytinų įrodymų, kokį ilgo veikimo bronchus plečiantį vaistą skirti pradiniam LOPL gydymui, nėra. Gydymui vienu IVMB teikiamas prioritetas, kai yra dažnesni LOPL paūmėjimai, o IVBA – kai vyrauja dusulys.

Laipsniškas kvėpavimo funkcijos blogėjimas sukelia fizinio aktyvumo sumažėjimą ir gyvenimo kokybės pablogėjimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, didžiausias plaučių funkcijos rodiklių blogėjimas pasireiškia ankstyvosiose LOPL stadijose [4, 5]. Sergant LOPL, ankstyvą ir greitą plaučių funkcijos susilpnėjimą lydi reikšmingai sumažėjęs fizinis aktyvumas – jau GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, Visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva) antros grupės pacientų fizinis aktyvumas yra 30 proc. mažesnis, lyginant su sveikais asmenimis [6]. O sumažėjęs fizinis aktyvumas savo ruožtu neišvengiamai veikia kvėpavimo funkciją: susidaro užburtas ratas, lemiantis laipsnišką plaučių funkcijos ir fizinio aktyvumo silpnėjimą. Pradiniai klinikinių tyrimų duomenys rodo ankstyvojo gydymo dviejų bronchus plečiančių vaistų deriniu naudą. Šioms išvadoms galutinai patvirtinti reikalingi išsamesni, didesnės imties tyrimai, kurių dizainas sukurtas būtent šiam tikslui pasiekti [7]. Tyrimų metu nustatyta bronchus plečiančių vaistų nauda, gerinant sergančiųjų LOPL plaučių funkcijos rodiklius, po bronchus plečiančio vaisto įkvėpimo forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) prieaugis buvo statistiškai reikšmingai didesnis tiotropio grupėje, lyginant su placebo grupe [8, 9]. Nustatytas teigiamas bronchus plečiančių vaistų poveikis sergančiųjų LOPL fizinio krūvio toleravimui [6].

Svarbu laiku atpažinti, kada gydymas vienu vaistu yra nepakankamas. Didžioji dalis (apie ~80 proc.) sergančiųjų LOPL gydomi vienu bronchus plečiančiu vaistu tebejaucia ligos simptomus [10]. Skiriant vieną bronchus plečiantį vaistą ir esant nepakankamam gydomajam poveikiui, reikėtų apsvarstyti kompleksinio gydymo IVMB/IVBA vaistų deriniu galimybę [11]. Skyrus tiotropio/olodaterolio derinį, lyginant su monoterapija tiotropiu, pagerėja plaučių funkcijos rodikliai, gyvenimo kokybė, sumažėja dusulys ir paūmėjimai tampa retesni, sumažėja greitai veikiančio simptomus slopinančio gydymo poreikis [12].

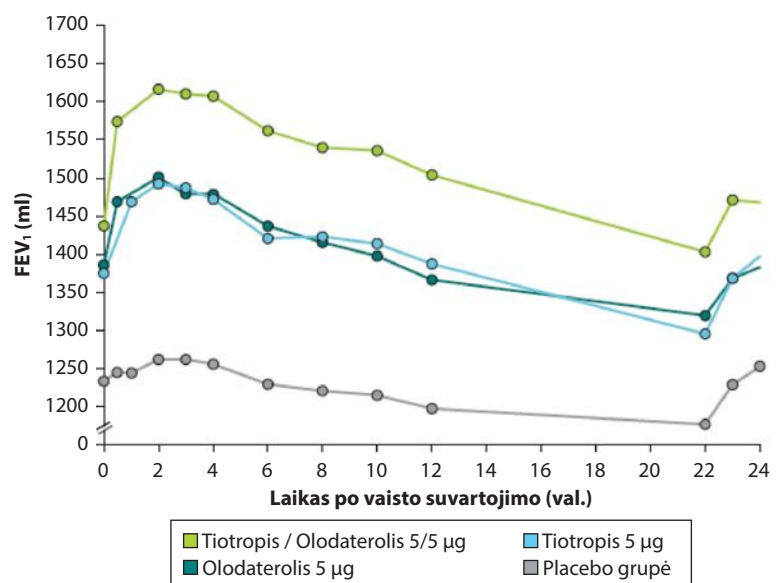
Sunkios LOPL atveju (FEV₁ < 50 proc.

būtiną dydžio), esant retų paūmėjimų, emfizeminiam fenotipui, dažnų paūmėjimų fenotipui ar bronhektazėms, rekomenduojama iš karto pradėti gydymą dviejų bronchus plečiančių vaistų IVMB/IVBA deriniu [13].

VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS

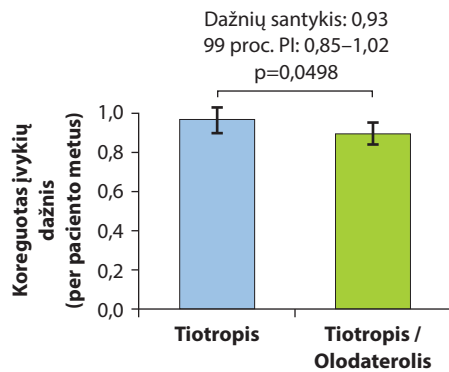
Sergant LOPL, ypač svarbu užtikrinti veiksmingą ir ilgai trunkančią bronchodilataciją nuo vieno vaisto pavartojimo iki kito, tuo tikslu ir buvo atliktas VIVACITO klininis tyrimas [13]. Šiuo tyrimu buvo siekiama įvertinti tiotropio/olodaterolio derinio įtaką kvėpavimo funkcijos rodikliams per 24 val. LOPL sergantiems pacientams. Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys statistiškai reikšmingai padidino FEV₁ prieaugį, palyginus su monoterapija tiotropiu 5 μg arba olodateroliu 5 μg (atitinkamai – 110 ml, palyginus su tiotropiu 5 μg, 115 ml – su olodateroliu 5 μg ir net 280 ml – su placebo) (1 pav.) [12]. Tiotropio/olodaterolio derinys, vartojant po du įkvėpimus 1 kartą per parą, užtikrino veiksmingą bronchodilataciją per 24 val.

Kitas svarbus LOPL gydymo aspektas – tinkama ligos kontrolė, kurios pagalba galima išvengti sunkių ligos paūmėjimų, plaučių funkcijos pablogėjimo, netgi mirties. Klinikinių tyrimų duomenimis, tiotropis yra itin veiksmingas mažinant vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų riziką. INVIGORATE klininiame tyrime [14] buvo įrodytas geresnis tiotropio poveikis metiniam paūmėjimų skaičiui, palyginus su indakateroliu. Tęsiant išsamesnius šios krypties tyrimus, buvo atliktas analogų neturintis DYNAGITO klininis tyrimas [15], kurio tikslas – nustatyti, ar IVBA derinys su tiotropiu yra veiksmingesnis retinant LOPL paūmėjimų dažnį, palyginus su monoterapija



1 pav. Įkvėpiamąjo vaisto įtaka FEV₁ rezultatui per 24 val.

Santrumpos: FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*).



Gydytų pacientų skaičius (n)	3940	3939
Bendras vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius (n)	2975	2937

2 pav. Gydomo tiotropio/olodaterolio deriniu įtaka vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažniui

SP – standartinė paklaida, PI – pasikliaujamasis intervalas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

tiotropiu. Tiotropio/olodaterolio derinys, lyginant su monokomponentu tiotropiu (palyginamuoju preparatu), dar 7 proc. sumažino paūmėjimų riziką (vidurkis – 0,93; 99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,85–1,02; $p=0,0498$), tačiau nebuvo pasiekta tikslinio 0,01 reikšmingumo lygmens pranašumui įvertinti. Pasirinkus įprastą 95 proc. reikšmingumo lygį, nustatyti reikšmingai retesni LOPL paūmėjimai (2 pav.). Tyrime įvertintas ir galimas nepageidaujamas vaistų poveikis, kuris buvo minimalus ir beveik nesiskyrė tarp pacientų grupių (tiotropio/olodaterolio grupėje nepageidaujamas poveikis buvo nustatytas 810 pacientų (21 proc.) ir 862 (22 proc.) gydytų vien tiotropiu grupėje), todėl galima teigti, kad vaistai yra pakankamai saugūs ilgalaikiam vartojimui. Apibendrinus DYNAGITO tyrimo duomenis, prie vartojamo tiotropio papildomai skyrus dar vieną bronchus plečiantį vaistą IVBA olodaterolį statistiškai reikšmingai sumažėjo LOPL paūmėjimų dažnis. Taip pat vartojant tiotropio ir olodaterolio derinį, pasiektas reikšmingas sveikatos būklės pagerėjimas, o vaistai yra pakankamai saugūs ilgai vartoti [15].

TINKAMIAUSIO INHALIATORIAUS PARINKIMAS

Sėkmingas obstrukcinių kvėpavimo takų ligų gydymas priklauso net tik nuo skiriamo vaisto veikliosios medžiagos ir jos dozės, bet ir nuo inhaliatoriaus parinkimo konkrečiam pacientui. Šiais laikais inhaliatorių pasirinkimas gana platus, todėl itin svarbu parinkti tinkamiausią inhaliatorių. Priešingu atveju tai gali turėti įtakos klinikiniam LOPL gydymo rezultatams. Nustatytas ryšys tarp netinkamo inhaliatoriaus naudojimo ir LOPL paūmėjimų dažnio. Prieš skiriant gydymą įkvėpiamaisiais vaistais, svarbu įvertinti paciento galimybes suformuoti pakankamą įkvėpimo srovę, koordinuoti judesius bei įkvėpimo pastangas. Idealus inhaliatorius turėtų būti lėtai generuojantis

vaisto dozę (per >1 sek.), sukuriantis nedideliu greičiu judančią smulkių dalelių (<5 μm) frakciją nepriklausomai nuo paciento pastangų, paprastas naudoti, užtikrinantis tikslų dozavimą ir turintis dozių indikatorių, neturintis propelento, atsparus mikrobinei taršai, daugiadozis, o įkvėpiamo vaisto dozė turėtų nepriklausyti nuo paciento inhaliavimo veiksmų. Obstrukcinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams suformuoti pakankamą vaisto įkvėpimo srovę yra gana sudėtinga, todėl jiems dažnai netinka sausųjų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry-powder inhaler*, DPI) [14, 16]. Naudojant suslėgtų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metereddose inhaler*, pMDI), dažna problema yra nekoordinuotas ir su įkvėpimu nesuderintas pMDI inhaliatoriaus aktyvinimas – su tuo dažnai susiduria vyresnio amžiaus pacientai. Šias problemas išsprendžia švelnios dulksnos inhaliatorius Respimat® (angl. *soft mist inhaler*, SMI), pasižymintis unikaliu veikimo mechanizmu, dėl kurio ore dalelės išsilaiko 6–10 kartų ilgiau, lyginant su pMDI. Respimat® generuojama švelni migla juda nedideliu greičiu – apie 0,8 m/sec., lyginant su kitais pMDI, kurių generuojamų dalelių greitis yra didesnis ir siekia apie 2,0–8,4 m/sec. Svarbi aerolinio inhaliatoriaus savybė – generuojama didelė smulkiųjų dalelių frakcija. Dėl šios priežasties Respimat® užtikrina tinkamą vaisto patekimą į obstrukcijos vietą plaučiuose (nes LOPL yra smulkiųjų kvėpavimo takų liga). Respimat® inhaliatoriuje iki 77 proc. lašelių yra smulkiųjų dalelių (<5,8 μm) frakcijos [3, 15]. Taigi, visos šios savybės: nedidelis aerolinio greitis, jo patvarumas, didelė smulkiųjų dalelių frakcija padeda užtikrinti, kad vaistas su įkvėpimo srove pateks giliai į kvėpavimo takus, nenusės burnoje arba ryklėje. Tai lemia didesnę sėkmingo įkvėpimo galimybę ir pagerėjusią vaisto depoziciją plaučiuose. A. M. Ciciliani su bendraautorais ištyrė vaistų depozicijos skirtumus naudojant skirtingo tipo inhaliatoriaus. *In vitro* kompiuterinio modeliavimo tyrime buvo palyginti keturi skirtingi inhaliatoriai: Respimat®, Breezhaler®, Genuair® ir Ellipta™. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti aerolinio kaupimąsi burnaryklėje ir plaučiuose. Vaisto dalelių kaupimosi dozė buvo vertinta modeliuojama dozė į plaučius (angl. *modeled dose to the lung*, mDTL) vidutinio sunkumo ir labai sunkia LOPL sergančių pacientų pogrupiuose. Pagrindinėse šio tyrimo išvadose teigiama, kad į plaučius įkvėpiama vaisto dozė vidutinio sunkumo ir labai sunkia LOPL sergančių pacientų pogrupiuose buvo didesnė, o vaisto nusėdimas burnoje ir ryklėje mažesnis, įkvėpiant per Respimat® inhaliatorių, nei per Breezhaler® arba Genuair® inhaliatorius [16].

Pastaraisiais metais globalių klimato pokyčių fone itin didelę reikšmę turi ir naujų aplinkai draugiškų medicinos prietaisų panaudojimas klinikinėje praktikoje. Taip stengiamasi dar labiau sumažinti taršos

poveikį aplinkai. Idėją sukurti švelnios dulksnos inhaliatorių Respimat® be ozono sluoksnį ardančių cheminių medžiagų, tokių kaip chlorofluorokarbonas (CFS) arba hidrofluoroalkanas (HFA) paskatino ne tik siekis išspręsti aukščiau minėtas problemas, susijusias su tradiciniais aerozoliniais inhaliatoriais, bet ir poreikis sumažinti aplinkos taršą. Respimat® inhaliatorius neturi propelento – pagalbinės medžiagos, kuri ne tik ardo ozono sluoksnį, bet ir apsunkina vaisto dalelių patekimą į apatinius kvėpavimo takus [16, 17].

Kitas svarbus žingsnis, siekiant apsaugoti gamtą – sukurti daugkartinio naudojimo inhaliatorių. Buvo sukurtas pirmasis kartotinio naudojimo inhaliatorius. Kaip ir ankstesnis (vienkartinio naudojimo) Respimat® inhaliatorius šis medicinos prietaisas generuoja tomis pačiomis savybėmis pasižymintį aerosolį. Tačiau ši inhaliatorių galima naudoti su keliais vaisto užtaisais. Jei anksčiau įprastai sunaudojus visas inhaliatoriuje esančias vaisto dozes prietaisas kartu su vaistų užtaisu buvo išmetamas, pakartotinio naudojimo inhaliatorių galima naudoti iki 6 mėn. su šešiais vaisto užtaisais. Taip per metus pacientas sunaudos tik du inhaliatorius (vietoje įprastų 12) [18, 19].

Manoma, kad sveikatos apsaugos sektoriuje anglies dvideginio (CO₂) tarša sudaro 3–10 proc. pasaulio CO₂ emisijos [19]. Vienkartinio naudojimo Respimat®, kuris neturi propelento, anglies junginių emisija yra 20 kartų mažesnė nei daugumos pMDI. Naujo pakartotinio naudojimo Respimat® inhaliatoriaus anglies junginių emisija yra dar 50–63 proc. mažesnė už vienkartinio naudojimo Respimat® ir net iki 98,5 proc. mažesnė, lyginant su pMDI. Atsižvelgiant į LOPL sergančiųjų skaičių, statistika dar reikšmingesnė. Jei kiekvienas LOPL sergantis pacientas gydymui naudotų kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatorių 6 mėn., tai padėtų sutaupyti 2,51 milijardo inhaliatorių ir leistų sumažinti CO₂ emisiją daugiau nei 17,5 mln. tonų [20].

IŠVADOS

Stabilios LOPL farmakologinio gydymo pagrindas – įkvepiamieji ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai. Daugumai LOPL sergančių ligonių gydymas pradedamas vienu bronchus plečiančiu vaistu, tačiau daugiau nei 78 proc. šių pacientų vis tiek jaučia dusulį. Esant nepakankamam monoterapijos poveikiui, rekomenduojama nedelsti ir skirti dvigubą derinį. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad tiotropio ir olodaterolio derinys greitai ir patikimai padidina bronchų laidumą, pagerina simptomų kontrolę, fizinio krūvio toleranciją, sumažina hiperinfliaciją ir paūmėjimų riziką. Papildomas Respimat® privalumas – unikalus inhaliatorius, generuojantis nedideliu greičiu judantį bei ilgai išliekantį aerosolį, kurį sudaro didelė smulkiųjų dalelių frakcija. Respimat® ne tik paprasta ir patogu

naudoti, bet jo savybių pagalba užtikrinama didelė vaisto depozicija plaučiuose – tai lemia ilgą ir veiksmingą bronchus plečiantį poveikį. Svarbu atkreipti dėmesį ir į tai, kad tiotropis monoterapijoje bei derinyje su olodateroliu yra iširtas ir pakankamai saugus naudoti ilgalaikiam gydymui. Kartotinio naudojimo Respimat® galima panaudoti su šešiais užtaisais, dėl šios priežasties reikšmingai prisidedama prie aplinkos taršos mažinimo.

*Straipsnis remiamas Boehringer Ingelheim
RCV GmbH & Co KG Lietuvos filialo
PC-LT-100477*

Parengimo data: 2020-08

LITERATŪRA

1. **Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D.** The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res.* 2019; 20(1):49.
2. **Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Bagdonas K, Biekšienė K.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diag-nostika ir gydymas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2019. p. 27-9.
3. **Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C.** The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009; 103(1):22-9.
4. **Tantucci C, Modina D.** Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7:95-9.
5. **Welte T, Vogelmeier C, Papi A.** COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. *Int J Clin Pract.* 2015; 69(3):336-49.
6. **Troosters T, Maltais F, Leidy N, Lavoie KL, Sedeno M, Janssens W, et al.** Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(8):1021-32.
7. **Barrecheguren M, Monteagudo M, Miravittles M.** Population-based study of LAMA monotherapy effectiveness compared with LABA/LAMA as initial treatment for COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018; 28(1):36.
8. **Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin D P.** Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9696):1171-8.
9. **Zhou Y, Zhong N, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al.** Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(10):923-35.
10. **Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al.** Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(3):210-23.
11. **Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al.** Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015; 45(4):969-79.
12. **Ferguson G, Flezar M, Korn S, Korducki L, Grönke L, Abrahams R, et al.** Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther.* 2015; 32(6):523-36.
13. **Koblížek V, Svoboda M.** Nová fixní kombinace tiotropium a olodaterol - její role v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci v České republice [Current position of new fixed-dose combination of tiotropium and olodaterol - its role in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the Czech Republic]. *Vnitř Lek.* 2016; 62(12):1011-20.
14. **Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouas-**

Farmakoterapija

- soux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(7):524-33.
15. Calverley P, Anzueto R, Carter K, Gronke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(5):337-44.
16. Beeh KM, LaForce C, Gahlemann M, Wenz A, Toorawa R, Fležar M. Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate different dosing regimens of olodaterol delivered via Respimat® in patients with moderate to severe persistent asthma. *Respir Res.* 2015; 16(1):87.
17. Wedzicha J, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2222-34.
18. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:1565-77.
19. Malik A, Lanzen M, McAlister S, McGain F. The carbon footprint of Australian health care. *Lancet Planet Health.* 2018; 2(1):27-35.
20. Sustainable Development Unit. Pilot scheme for NHS Trusts - Recycle inhalers through the Complete the Cycle scheme. 2019. Available at: <https://www.sduhealth.org.uk/news/240/pilot-scheme-for-nhs-trusts--recycle-inhalers-through-thecomplete-the-cycle-scheme>.