

Ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo pagrindas

LONG-ACTING BRONCHODILATORS ARE THE KEY OF THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Stabilios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) medikamentinio gydymo pagrindas – ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai. Atsižvelgiant į paciento fenotipą ir ligos sunkumą, svarbu ne tik pritaikyti tinkamiausią vaistą, vaistų derinį, laiku paskirti gydymą ar jį intensyvuoti, bet ir parinkti jam labiausiai tinkantį inhaliatorių. Daugelio klinikinių tyrimų duomenys parodė teigiamą monoterapijos tiotropiu poveikį didinant plaučių laidumą, mažinant simptomus, o ypač retinant paūmėjimus. Tačiau tiotropio/olodaterolio tyrimai įrodė gydymo deriniu, palyginus su monoterapija, pranašumą gerinant plaučių funkciją, mažinant simptomus, hiperinflaciją, didinant fizinį aktyvumą ir išvermę, retinant LOPL paūmėjimus, patvirtino ankstyvo gydymo dviejų bronchus plečiančiųjų vaistų deriniu naudą, išlaikė panašų saugumo profilį bei užtikrino geresnę pacientų gyvenimo kokybę. LOPL gydymui yra labai svarbus ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimas. Patobulintas kartotinio naudojimo Respimat® – tai unikalus inhaliatorius, kurio generuojamos smulkios dalelės patenka giliai į plaučius bei užtikrina 24 val. trunkantį bronchus plečiantį poveikį, tinka daugumai pacientų, sergančių LOPL. Galimybė naudoti tą patį inhaliatorių su 6 užtaisais padės reikšmingai sumažinti aplinkos taršą.

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

Summary. Long-acting bronchodilators are the main treatment choice of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Depending on phenotype and severity of COPD, it is important to select not only the most appropriate medication, start treatment on the time, but also choose the most suitable inhaler. The clinical trials demonstrated the good effect of tiotropium monotherapy in reducing COPD symptoms and especially ratio of exacerbations. Combination of tiotropium/ olodaterol have showed the benefit improving lung function, reducing symptoms, hyperinflation, increasing physical activity and endurance, reducing exacerbations of COPD, confirmed the safety and better life quality. Reusable inhaler Respimat® is unique inhaler which provides high lung deposition, environmentally friendly and ensure 24 hour acting bronchodilation for patients with COPD. Opportunity to use the same inhaler with 6 cartridges will help significantly reduce environmental pollution.

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

ĮVADAS

Svarbiausi paciento, sergančio lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), gydymo tikslai yra ligos sukeliamų simptomų palengvinimas ir LOPL paūmėjimų rizikos sumažinimas. Stabilios LOPL farmakologinio gydymo pagrindas – įkvėpiamieji bronchus plečiantieji vaistai. Labai svarbu ligoniui parinkti ne tik tinkamą bronchus plečiantįjį vaistą arba jų derinį, laiku skirti gydymą, bet ir išrinkti tinkamiausią inhaliatorių. Svarbu, kad ligonis gebėtų ir mokėtų juo tinkamai naudotis, suformuotų adekvačią įkvėpimo srovę, koordinuotų judesius bei įkvėpimo pastangas [1]. Daugelis pacientų nemoka tinkamai naudotis inhaliatoriumi: nesuformuoja pakankamos įkvėpimo srovės, įkvepia pernelyg lėtai arba pernelyg greitai, o tai lemia netinkamą ligos kontrolę, sąlygoja dažnesnius paūmėjimus. Atsiradęs naujas kartotinio

naudojimo švelnios dulksnos inhaliatorius Respimat® ne tik padidino sėkmingo įkvėpimo tikimybę, bet ir prisidėjo prie aplinkos taršos mažinimo.

STABILIOS LOPL GYDymo PRINCIPAI

Svarbiausi LOPL gydymo uždaviniai: rizikos veiksmų šalinimas (vienas svarbiausių – mesti rūkyti), bronchų laidumo gerinimas, bronchų sekreto evakuacijos užtikrinimas, kvėpavimo nepakankamumo mažinimas, fizinio aktyvumo skatinimas, kvėpavimo takų uždegimo mažinimas. Pagrindinės stabilios LOPL gydymui skiriamų vaistų grupės – tai įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai, β_2 agonistai ir gliukokortikoidai. Pirmojo pasirinkimo vaistai yra ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai. Įkvėpimo gliukokortikoido (IGK) poveikis, sergant LOPL, gali būti veiksmingas esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui, kai yra dažni

Farmakoterapija

neinfekcinės kilmės paūmėjimai ir padidėjęs kraujo eozinofilų skaičius [2].

Ilgą veikimo bronchus plečiantieji vaistai – tai β_2 adrenoreceptorių agonistai (IVBA) ir anticholinerginių receptorių blokatoriai (IVMB). Šie vaistai pagerina LOPL sergančiųjų plaučių funkcijos rodiklius, mažina dusulį, gerina sveikatos būklę, didina ištvėrmę atliekant fizinius pratimus, retina paūmėjimų dažnį bei mažina trumpai veikiančių bronchus plečiančiųjų vaistų poreikį, todėl turėtų būti vartojami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai stabiliai LOPL gydyti [3]. Daugumai LOPL sergančių ligonių gydymas pradedamas vienu įkvepiamu bronchus plečiančiuoju vaistu. Vaistas parenkamas atsižvelgiant į paciento skundus ir galimą vaisto šalutinį poveikį. Neginčytinų įrodymų, kokį ilgą veikimo bronchus plečiantįjį vaistą skirti pradiniam LOPL gydymui, nėra. Gydymui vienu IVMB teikiamas prioritetas, kai yra dažnesni LOPL paūmėjimai, o IVBA – kai vyrauja dusulys. Nustatyta, kad stipriausiai plaučių funkcija mažėja ankstyvosiose ligos 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) 2 grupės pacientų, kurių forsuoto iškvėpimo tūris po bronchus plečiančiojo vaisto įkvėpimo per pirmą sekundę (FEV_1 (angl. *forced expiratory volume in 1st second*) yra didesnis kaip 50 proc. būtinojo dydžio ir mažesnis už 80 proc. būtinojo dydžio, fizinis aktyvumas yra 30 proc. mažesnis, lyginant su sveikais asmenimis [6]. Uplift tyrimo metu nustatyta bronchus plečiančiųjų vaistų nauda, gerinant sergančiųjų LOPL plaučių funkcijos rodiklius: po bronchus plečiančiojo vaisto įkvėpimo FEV_1 priešais buvo statistiškai reikšmingai didesnis tiotropio grupėje, lyginant su placebo grupe [7, 8]. Didžioji dalis LOPL sergančiųjų yra gydomi vienu bronchus plečiančiuoju vaistu, tačiau nepriklausomai nuo ligos sunkumo, tebejaucia simptomus [9]. Esant nepakankamam gydymo poveikiui vienu bronchus plečiančiuoju vaistu IVMB, reikėtų apsvarstyti galimybę skirti gydymą IVMB/IVBA deriniu [10]. Paskyrus 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 [11]. Sunkios LOPL atveju ($FEV_1 < 50$ proc. būtinojo dydžio), esant retų paūmėjimų, emfizeminiam fenotipui, dažnų paūmėjimų fenotipui ar bronhektazėms, rekomenduojama iš karto pradėti gydymą dviejų bronchus plečiančiųjų vaistų IVMB/IVBA deriniu.

BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ ĮTAKA AKTYVUMUI IR FIZINIO KRŪVIO TOLERAVIMUI

Dusulys – tai bene dažniausias LOPL simptomas,

kuris trukdo atlikti kasdienius darbus, riboja kasdienės veiklos galimybes, bendravimą. Tyrimai parodė, kad apie 82 proc. LOPL sergančių pacientų patiria dusulį, nepriklausomai nuo ligos sunkumo arba skiriamo gydymo; kiek daugiau nei 78 proc. pacientų išlieka dusulys netgi gydantis vienu bronchus plečiančiuoju vaistu [12]. Todėl labai svarbu veiksmingai mažinti dusulį jau ligos pradžioje. Tarp svarbiausių LOPL gydymo tikslų yra ir fizinio aktyvumo palaikymas bei fizinio krūvio toleravimo didinimas. Troosters ir bendraautorių tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 300 pacientų, sergančių LOPL, buvo siekiama įvertinti bronchus plečiančiųjų vaistų poveikį fizinio krūvio ištvėrmės trukmei ir fiziniam aktyvumui. Tyrimo metu pastebėtas teigiamas bronchus plečiančiųjų vaistų poveikis didinant fizinio krūvio toleravimą. Tiotropio/olodaterolio grupėje fizinio krūvio ir ištvėrmės toleravimo trukmė buvo reikšmingai didesnė [6].

VAISTŲ DERINIŲ ĮTAKA LOPL PAŪMĖJIMAMS

LOPL paūmėjimai reikšmingai blogina pacientų sveikatos būklę, gyvenimo kokybę, sunkina ligos eigą, todėl labai svarbu lėtinti ligos progresavimą arba stabilizuoti jos eigą, užkirsti kelią paūmėjimams, prireikus – veiksmingai juos gydyti bei mažinti mirštamumą. LOPL paūmėjimų gydymui tenka reikšminga medicininių išlaidų dalis. Pasaulio mastu tai sudaro apie 1,8 mlrd. eurų. Ilgą laiką vyravo nuomonė, kad pagrindiniai medikamentai, veiksmingai mažinantys paūmėjimų riziką, yra IGK. Tai lėmė perteklinį šių vaistų skyrimą ir vartojimą [13]. Pastaraisiais metais įrodyta, kad paūmėjimų riziką galima veiksmingai sumažinti skiriant ilgą veikimo bronchus plečiančiuosius vaistus arba jų derinius. Wedzicha su bendraautoriais atlikto tyrimo metu pastebėjo, kad pacientams, sergantiems sunkia arba labai sunkia LOPL, paūmėjimų dažnis tiek IVMB tiotropiu, tiek IVBA/IGKS salmeteroliu/flutikazonu gydytų pacientų grupėse nesiskyrė [14]. Duomenų analizė parodė, kad ilgesnė trukmė iki pirmo LOPL paūmėjimo nustatyta IVBA/IVMB grupėje, lyginant su IVBA/IGK deriniu (71 diena, palyginus su 51 diena); be to, vartojantiems IVBA/IVMB, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 17 proc. mažesnis. Cochrane analizės duomenimis, IVBA/IVMB deriniai veiksmingiau mažina paūmėjimų dažnį, lyginant su IVBA/IGK [15]. Įrodyta, kad IGK gali būti naudingi tik nedidelei daliai sergančiųjų LOPL esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui. WISDOM aposteriorinė (angl. *post-hoc*) analizė parodė, kad paūmėjimų dažnis po IGK nutraukimo, paliekant gydymą dviejų bronchus plečiančiųjų vaistų deriniu, padidėjo tik tiems pacientams, kurių kraujyje rastas padidėjęs eozinofilų skaičius. Triguba terapija (IVBA/IVMB/IGK) gali būti papildomai naudinga tik tiems sunkia ir labai sunkia LOPL sergantiems pacientams, kurie patiria ≥ 2 paūmė-

jimų per metus, o kraujo eozinofilų skaičius ≥ 300 ląst./ μ l [16]. Svarbu žinoti, kad nuolatinis IKG vartojimas susijęs su padidėjusia pneumonijos, cukrinio diabeto rizika arba jo pablogėjimo, tuberkuliozės, kaulų lūžių, odos suplonėjimo, burnos kandidozės rizika [15].

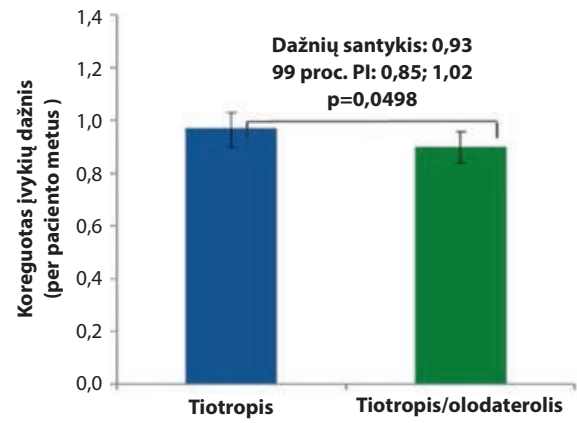
Paūmėjimų dažnį mažinantis IVBA/IVMB derinio poveikis, lyginant su monoterapija IVMB, buvo tiriama Dynagito tyrimo metu, kuriame dalyvavo 7903 dalyviai iš 51 pasaulio šalies. Šis tyrimas išsiskyrė tuo, kad tiriamųjų populiaciją sudarė asmenys, kuriems nustatyta stabili bronchų obstrukcija, o po bronchus plečiančiojo vaisto įkvėpimo FEV₁ buvo mažesnis kaip 60 proc. būtinojo dydžio. Pažymėtina ir tai, kad 44 proc. tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas tiotropis/olodaterolis, ir 43 proc., kuriems buvo skiriamas tik tiotropis, diagnozuota vidutiniškai sunki arba sunki LOPL. Gauti rezultatai parodė, kad tiotropio/olodaterolio grupėje vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis, lyginant su vartojusiais tiotropį, buvo 7 proc. mažesnis (pav.) [16].

Minėtame tyrime įvertintas ir šalutinis vaistų poveikis, kuris beveik nesiskyrė abiejose tiriamųjų grupėse: tiotropio/olodaterolio grupėje šalutinis poveikis buvo nustatytas 810 pacientų (21 proc.) ir 862 (22 proc.) gydytų vien tiotropiu grupėje.

TINKAMIAUSIO INHALIATORIAUS PARINKIMAS

Sėkmingam LOPL gydymui svarbu tinkamai parinkti inhaliatorių. Nustatyta reikšminga netinkamo inhaliatoriaus naudojimo ir LOPL paūmėjimų dažnio tarpusavio sąsaja. Prieš skiriant gydymą įkvėpimaisiais vaistais, svarbu įvertinti paciento galimybes suformuoti pakankamą įkvėpimo srovę, koordinuoti judesius bei įkvėpimo pastangas. Idealus inhaliatorius turėtų būti lėtai generuojantis vaisto dozę (per >1 s), suformuojantis <5 μ m nedidelio greičio aerozolio daleles nepriklausomai nuo paciento pastangų, paprastas naudoti, užtikrinantis tikslų dozavimą ir turintis dozių indikatorius, neturintis propelento, atsparus mikrobiam užteršimui, daugiadozis, o įkvėpimo vaisto dozė turėtų nepriklausyti nuo paciento inhaliavimo veiksmų.

Obstrukcinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams suformuoti pakankamą vaisto įkvėpimo srovę yra gana sudėtinga, todėl jiems netinka sausų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry-powder inhaler*, DPI) [17]. Naudojant suslėgtų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered-dose inhaler*, pMDI), dažna problema yra nekoordinuotas ir su įkvėpimu nesuderintas pMDI inhaliatoriaus aktyvinimas, su kuo dažnai susiduria vyresnio amžiaus pacientai. Švelnios dulksnos inhaliatorius (angl. *soft mist inhaler*, SMI) pasižymi unikaliu veikimo mechanizmu, dėl kurio ore dalelės išsilaiko apie šešis kartus ilgiau, lyginant su pMDI, ir tai lemia padidėjusią sėkmingo įkvėpimo galimybę, pagerėjusią vaisto depoziciją plaučiuose ir sumažėjusį nusėdimą



Gydytų pacientų skaičius (n)	3941	3939
Bendras vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius (n)	2975	2937

Pav. Gydymo tiotropio/olodaterolio deriniu įtaka vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažniui

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

ryklėje. Pastaruoju metu globalių klimato pokyčių fone itin didelę reikšmę turi ir naujų aplinkai draugiškų medicinos prietaisų kūrimas bei įdiegimas, stengiamasi kiek galima labiau sumažinti poveikį aplinkai. Idėją sukurti daugkartinio naudojimo švelnios dulksnos inhaliatorių Respimat® be ozono sluoksnį ardančių cheminių medžiagų, tokių kaip chlorofluorokarbonas (CFS) arba hidrofluoroalkonas (HFA), paskatino noras išspręsti problemas, susijusias su tradiciniais inhaliatoriais – pMDI ir DPI bei siekis sumažinti aplinkos taršą.

Respimat® inhaliatorius generuoja didelę homogeniškų smulkių dalelių frakciją; plaučiuose nustatyta didelė vaisto depozicija, kuri mažai priklauso nuo įkvėpimo srovės bei paties paciento pastangų; sujungia kitų inhaliatorių (SMI ir DPI) teigiamas savybes; neturi propelento! – pagalbinės medžiagos, kuri apsunkina vaisto dalelių patekimą į apatinius kvėpavimo takus; pasižymi maža vaisto depozicija burnoje/ryklėje. Manoma, kad sveikatos apsaugos sektoriuje anglies dvideginio (CO₂) tarša sudaro 3–10 proc. pasaulio CO₂ emisijos [21]. Vienkartinio naudojimo Respimat®, kuris neturi propelento, anglies junginių emisija yra 20 kartų mažesnė nei daugumos pMDI. O naujo kartotinio 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 [22].

IŠVADOS

Stabilios LOPL farmakologinio gydymo pagrindas – įkvėpiamieji ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai. Daugumai LOPL sergančių ligonių gydymas pradedamas vienu bronchus plečiančiuoju vaistu, tačiau daugiau nei 78 proc. šių pacientų vis tiek jaučia dusulį. Esant nepakankamam monoterapijos poveikiui, rekomenduojama nedelsti ir skirti dvigubą derinį. Tyrimai parodė, kad tiotropio/olodaterolio derinys, lyginant su monokomponentais, ne tik efektyviai mažino simptomus, gerino plaučių funkciją, fizinio krūvio toleravimą ir išsvermę, bet ir, lyginant su labai stiprių palyginamuoju preparatu tiotropiu, reikšmingai (7 proc.) sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų riziką. IVBA/IGK derinį rekomenduojama skirti esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui arba kaip alternatyvą IVBA/IVMB deriniui, esant dažnų paūmėjimų fenotipui, padidintam eozinofilų skaičiui. Būtina atsižvelgti į su nuolatiniu IGK vartojimu susijusią riziką.

LOPL gydymo sėkmę lemia tinkamas vaisto įkvėpimas. Per pastarąjį šimtmetį inhaliatoriai sparčiai patobulėjo, buvo sukurta ir išbandyta daug naujų inhaliatorių ir inhaliuojamųjų vaistų derinių. Kartotinio naudojimo Respimat® turi daug savybių, būdingų idealiam inhaliatoriui, pasižymi ne tik paprastu ir patogiu naudojimu, bet užtikrina ir didelę vaisto depoziciją plaučiuose – tai lemia ilgą ir veiksmingą bronchus plečiantį poveikį. Išskirtinė šio inhaliatoriaus savybė – tai kartotinis jo naudojimas, įgalinantis sumažinti išmetamų anglies junginių kiekį į aplinką, prisidėti prie aplinkos taršos mažinimo. Tai tampa ypač svarbiu pavyzdžiu globalių klimato pokyčių fone.

PC-LT-100226

LITERATŪRA

1. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M, Rendina E, Cazzola M, Matera MG. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol.* 2015; 761:168–73.
2. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Bagdonas K, Biekšienė K. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika 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. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Barbara C, Moita J, Cardoso J, Costad R, Redondeiroe R, Gaspar M. The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease — a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE Trial). *Rev Port Pneumol.* 2011; 17(3):131–8.
13. David P, Daniel W, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9:889–905.
14. 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.
15. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (2):CD012066.
16. Calverley P, Anzueto R, Carter K, Grönke 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.
17. Dekhuijzen P, Vincken W, Virchow J, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med.* 2013; 107(12):1817–21.
18. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005; 18(3):273–82.
19. Ziegler JC, Goswami U. Reading acquisition, developmental dyslexia, and skilled reading across languages: a psycholinguistic grain size theory. *Psychol Bull.* 2005; 131(1):3–29.
20. 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.
21. Malik A, Lanzen M, McAlister S, McGain F. The carbon footprint of Australian health care. *Lancet Planet Health.* 2018; 2(1):27–35.
22. 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-the-complete-the-cycle-scheme>.