

Tiotropio ir olodaterolio derinio vaidmuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydyme

THE ROLE OF TIOTROPIUM AND OLODATEROL COMBINATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įkvėpiamieji bronchus plečiamieji vaistai yra lėtinės obstrukcinės plaučių ligos medikamentinio gydymo pagrindas, siūlomas ir Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Obstructive Lung Disease Initiative*, GOLD). Ilgo veikimo įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) ir ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) kartu derinyje yra veiksmingesni nei įprasti trumpo veikimo vaistai, o jų farmakologiniai profiliai efektyviai vienas kitą papildo. Rezultatai, gauti atlikus dvigubos terapijos tyrimus, parodė, kad šie vaistai gali būti derinami, o kompleksinė IVMB ir IVBA terapija sustiprina gydymą poveikį. Remiantis šiais duomenimis, pradėta dešimties III fazės klinikinių tyrimų programa ToviTO, kuri plačiai ištyrė kompleksinio gydymo tiotropio su olodateroliu viename inhaliatoriuje naudą. Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys reikšmingai pagerino forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in First Second*, FEV₁) plotą po kreive (angl. *Area Under the Curve*) nuo 0 iki 3 val. (FEV₁ AUC_{0-3 val.}), FEV₁ rodiklius prieš kitos tiriamo vaisto dozės suvartojimą, gyvenimo kokybę, sumažino dusulio pojūtį bei padidino fizinio krūvio toleranciją, lyginant su monoterapija ir placebo.

Reikšminiai žodžiai: tiotropis, olodaterolis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, ToviTO programa, Respimat inhaliatorius.

Summary. Inhaled bronchodilators are the main treatment of chronic obstructive pulmonary disease and are recommended by Global Obstructive Lung Disease Initiative (GOLD). Long acting anti – muscarins (LAMA) and long acting β_2 agonists (LABA) are both more effective than regular short – acting drugs. Complementary pharmacological profiles of tiotropium and olodaterol and data from studies of double therapy showed that these medicinal products could be ideal partners. Combination therapy of LAMA and LABA increases therapeutic benefit. Based on this data, a program TOViTO, consisting of 10 third phase clinical trials, was initiated, which comprehensively investigated the benefit of treatment with fixed dose combination of tiotropium and olodaterol in single inhalator. The combination of tiotropium and olodaterol 5/5 μg significantly increased forced expiratory volume in first second (FEV₁) area under the curve from 0 to 3 hours (FEV₁ AUC_{0-3 h}), trough FEV₁ health status, tolerance of physical activity, breathlessness and improved the quality of life, comparing with mono – components and placebo.

Keywords: tiotropium, olodaterol, chronic obstructive pulmonary disease, ToviTO programme, Respimat inhalator.

ĮŽANGA

Bronchus plečiamieji vaistai yra pagrindinė farmakologinė vaistų grupė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydyme ir rekomenduojama Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (GOLD) iniciatyvos. Trumpo veikimo β_2 agonistai, β_2 agonistų derinys su muskarino receptorių blokatoriais, vartojami dusulio priepuolio metu arba pastoviai, sumažina dusulį bei pagerina plaučių funkciją, tačiau geresnis poveikis stebimas vartojant abi vaistų grupės kartu. Ilgo veikimo įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) ir ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) kartu yra veiksmingesni bei patogesni vartoti nei įprasti vienkomponenčiai vaistai. Ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai sumažina bronchų obstrukciją ir dusulį, taip pagerindami fizinio krūvio toleranciją, gyvenimo kokybę bei mažina paūmėjimų riziką.

TIOTROPIO BROMIDAS IR OLODATEROLIS

Tiotropio bromidas buvo pirmasis IVMB grupės vaistas, patvirtintas palaikomajam LOPL gydymui.

Vaistas gali būti skiriamas sausų miltelių pavidalu per HandiHaler inhaliatorių (18 μg vieną kartą per parą) arba išpurškiamo tirpalo per smulkią miglą formuluojantį inhaliatorių (angl. *Soft Mist Inhaler*) Respimat (du įkvėpimai po 2,5 μg vieną kartą per parą) forma. Jis veiksmingas vartojant vieną kartą per parą dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko, palyginus su kitais IVMB (27–45 val. po inhaliacijos, lyginant su pvz., akclidiniu, kurio pusinės eliminacijos laikas tik 2–3 val.). Per pastarąjį dešimtmetį tiotropis tapo vienu iš svarbiausių vaistų ilgalaikiame LOPL ligos gydyme.

Olodaterolis yra vieną kartą per dieną įkvėpiamas IVBA grupės vaistas, veikiantis 24 val. bei pasižymintis selektyviu poveikiu β_2 adrenoreceptoriams. Įkvėpus šio vaistinio preparato, jis prisijungia prie β_2 receptorių ir juos aktyvuoja. Kvėpavimo takuose šie receptoriai aktyvinami, nes stimuliuojama viduląstelinė adenilatciklazė – fermentas, kuris yra ciklinio 3,5 adenosinmonofosfato (cAMP) sintezės tarpininkas. Padidėjusi cAMP koncentracija atpalaiduoja kvėpavimo takų ly-

Farmakoterapija

giųjų raumenų ląsteles ir išplečia bronchus. Jo poveikis prasideda tuoj pat ir trunka ne trumpiau kaip 24 val.

Olodaterolis daugiausia metabolizuojamas per kepenis, o jo metabolitai išskiriami su išmatomis, tuo tarpu tiotropis pirmiausia pašalinamas per inkstus. Nors nenurodoma tiotropio bei tiotropio su olodateroliu derinio dozės korekcija, esant inkstų pažeidimui, tačiau rekomenduojama, kad pacientams, turintiems sunkių inkstų pažeidimą, tiotropio ir tiotropio su olodateroliu derinys būtų skiriamas atidžiau.

IVMB ir IVBA grupių vaistai veikia per skirtingus veikimo mechanizmus. Vartojami kartu, jie stiprina bronchus plečiamąjį poveikį. Išplėstinė klinikinių tyrimų programa ToviTO buvo sukurta norint ištirti gydymo tiotropio ir olodaterolio deriniu RespiMAT inhaliatoriuje poveikį, lyginant su vienkomenčiais preparatais (tiotropiu arba olodateroliu). Dviejų vaistų derinys viename inhaliatoriuje yra patogesnis vartoti, padidina vaisto dalelių patekimą giliai į plaučius ir padeda mažesne vaisto doze pasiekti geriausią gydymąjį poveikį, ypač jei tai yra RespiMAT – smulkią miglą formuojantis inhaliatorius. Šioje programoje dalyvavo per 15 tūkst. pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir labai sunkia LOPL iš daugiau nei 50 šalių.

TONADO KLINIKINIAI TYRIMAI

Du pakartotiniai, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, lygiagrečių grupių Tonado 1 ir 2 klinikiniai tyrimai įvertino tiotropio ir olodaterolio derinio RespiMAT inhaliatoriuje ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą, vartojant vieną kartą per dieną bei lyginant su gydymu tik tiotropiu arba olodateroliu pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL. Tyrimuose dalyvavo vyresni kaip 40 metų LOPL sergantys ir rūkantys asmenys (arba buvę rūkoriai), turintys ilgesnį kaip 10 pakmečių rūkymo stažą ir kurių podilatacinis forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in First Second*, FEV₁) buvo mažesnis kaip 80 proc., FEV₁ ir forsuitos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) santykis – mažiau nei 70 proc. Pacientai buvo suskirstyti į penkis pogrupius: fiksuotos dozės tiotropio ir olodaterolio derinys 2,5/5 μg arba 5/5 μg; tiotropis 2,5 μg arba 5 μg bei olodaterolis 5 μg vieną kartą per dieną per RespiMAT inhaliatorių 52 savaites. Pirminės vertinamosios tyrimo baigtys: FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas po 24 savaitių, FEV₁ pokytis nuo tyrimo pradžios (“trough” FEV₁ – reikšmių vidurkis atlikus matavimus 1 val. ir 10 min. prieš pirmąją tiriamojo preparato dozę ir tyrimo pabaigoje (24 sav.) bei Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *St. George’s Respiratory Questionnaire*, SGRQ) įvertinimas po 24 savaitių.

Tiotropio ir olodaterolio fiksuotų dozių derinys reikšmingai pagerino FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsaką bei FEV₁ pokytį nuo tyrimo pradžios (trough FEV₁), lyginant su

vienkomenčiais vaistais dviejuose pakartotiniuose tyrimuose. Tonado 1 klinikiniame tyrime trough FEV₁ atsakas 24 savaitę buvo reikšmingai didesnis tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinio grupėje (136 ml), palyginus su tiotropiu 5 μg (65 ml) ir olodateroliu 5 μg (54 ml) (abiem atvejais p<0,0001). Tonado 2 klinikiniame tyrime FEV₁ pokyčio atsakas 24 savaitę buvo reikšmingai didesnis tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg grupėje (145 ml), palyginus su atskirai skiriamu tiotropiu 5 μg (97 ml) ir olodateroliu 5 μg (56 ml) (abiem atvejais p<0,0001). Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinio FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas, palyginus su vienkomenčiais tiotropiu 5 μg ir olodateroliu 5 μg, reikšmingai skyrėsi (atitinkamai – 110 ml ir 128 ml, p<0,0001) (1 pav.).

Po 24 savaitių, atlikus išankstinę SGRQ balų analizę, paaiškėjo, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg (–6,8 balo) grupėje pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis nei asmenų, gydomų vien tiotropiu 5 μg (–5,6 balo) arba vien olodateroliu 5 μg (–5,1 balo), lyginant su rezultatais, gautais tyrimo pradžioje. Skirtumai tarp tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinio bei šių komponentų, skiriamų atskirai, buvo statistiškai reikšmingi (kiekvienam atveju p<0,05).

Pagrindinės antrinės Tonado vertinamosios baigtys buvo Mahler tarpinio dusulio indekso (angl. *Mahler Transition dyspnoea index*; Mahler TDI) bendras įvertis. Po 24 savaitių Mahler TDI balai tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinio grupėje buvo reikšmingai geresni nei gydant vien tik tiotropiu 5 μg arba vien tik olodateroliu 5 μg (p<0,05). 54,9 proc. pacientų, gydytų tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg deriniu, pasiekė minimalų kliniškai reikšmingą skirtumą bent vienu vienetu TDI skaičiuoklėje, lyginant su 50,6 proc. pacientų tiotropio 5 μg bei 48,2 proc. olodaterolio 5 μg grupėse.

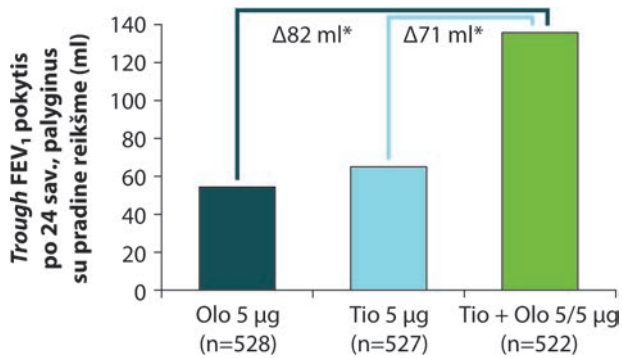
Tonado klinikiniai tyrimai netyrė tiotropio ir olodaterolio poveikio LOPL paūmėjimų dažniui, tačiau duomenys apie ligos paūmėjimus buvo renkami ir analizuojami. Pastebėta, kad vartojusiems tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinį asmenims įvyko mažiau ligos paūmėjimų nei vartojusiems vien olodaterolį arba vien tiotropį. Tai paskatino atlikti tolesnius tyrimus, vertinant tiotropio ir olodaterolio derinio veiksmingumą LOPL paūmėjimams.

Tonado klinikinių tyrimų metu gydymas tiotropio ir olodaterolio vaistų deriniu buvo gerai toleruojamas ir saugumu prilygo monoterapijoms. Nepageidaujamų reiškinų dažnis fiksuotų dozių derinio grupėje buvo panašus kaip ir grupėse, kuomet buvo skirti vienkomenčiai vaistiniai preparatai.

OTEMTO KLINIKINIS TYRIMAS

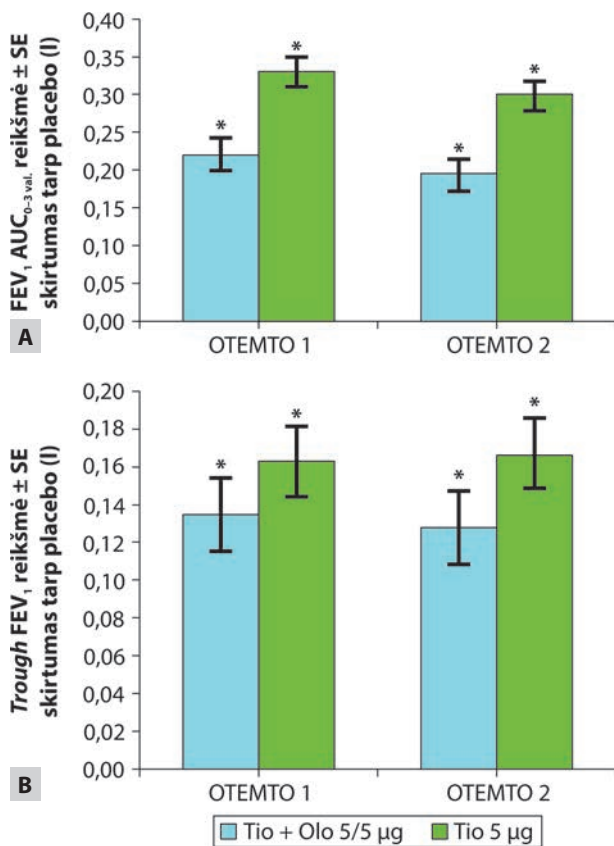
Tonado klinikiniai tyrimai truko ilgai, todėl placebo grupės buvo atsisakyta etikos sumetimais. Tačiau palyginti monoterapijos ir fiksuotų dozių derinio sukeltus

Farmakoterapija



Δ – vidutinis pokytis, *p<0,0001

1 pav. TONADO klininis tyrimas. FEV₁ pokytis po 24 gydymo savaitių



p<0,001 vs. placebo

2 pav. Otemto klininis tyrimas: (A) FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas po 12 savaitių; (B) Trough FEV₁ atsakas po 12 savaitių

šalutinius poveikius su placebo grupe yra labai svarbu. Šiuo tikslu vykdytas Otemto klininis tyrimas. Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas aktyvių grupių kontroliuojamasis tyrimas. Pagrindinis Otemto klininio tyrimo tikslas – įvertinti tiotropio ir olodaterolio derinio *Respimat* inhaliatoriuje veiksmingumą ir saugumą, skiriant vaistą vieną kartą per dieną pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL bei palyginti su placebo, monoterapija olodateroliu arba tiotropiu 12 savaitių laikotarpiu. Šis klininis tyrimas turėjo tris pirminius tikslus: FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas (pokytis nuo gydymo

pradžios iki 12 gydymo savaitės), FEV₁ atsakas (*trough* FEV₁ – pokytis nuo gydymo pradžios iki 12 gydymo savaitės) bei SGRQ bendras vertinimas (2 OTEMTO tyrimų rezultatai po 12 gydymo savaitių).

Otemto 1 ir 2 klinikiniuose tyrimuose tiotropis ir olodaterolis 5/5 µg reikšmingai padidino FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsaką per 12 gydymo savaitių, palyginus su placebo (atitinkamai – 0,331 l ir 0,299 l; p<0,0001) (2 pav. A). Otemto 1 ir 2 tyrimų duomenimis, tiotropis ir olodaterolis 5/5 µg taip pat reikšmingai pagerino FEV₁ pokyčio atsaką nuo gydymo pradžios per 12 savaitių 0,162 l ir 0,166 l, palyginus su placebo (p<0,0001) (2 pav. B). Vertinant šio klininio tyrimo SGRQ balus, SGRQ bendrieji balai buvo reikšmingai geresni tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (37,6) grupėje, palyginus su tiotropio 5 µg (39,7) ir placebo (42,3) grupėmis (atitinkamai – p<0,01 ir p<0,0001) (3 pav.). Antrinis tyrimo tikslas – TDI įvertinimas. TDI balai buvo reikšmingai aukštesni tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (1,7) grupėje, palyginus su tiotropio 5 µg (1,1) arba placebo (0,1) grupėmis (atitinkamai – p<0,01 ir p<0,0001). Tyrimo Otemto aposteriorinė analizė parodė, kad didžiausią naudą gydymas fiksuotų dozių deriniais suteikia pacientams, kuriems ligos simptomai išreikšti. Svarbu pažymėti, kad nepageidaujamų poveikių dažnis visose gydymo grupėse buvo labai panašus.

TORRACTO KLINIKINIS TYRIMAS

Pastaraisiais metais klinikiniuose tyrimuose pradėtas vartoti dozuoto fizininio krūvio mėginys, leidžiantis įvertinti ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų veiksmingumą pacientams, sergantiems LOPL. Kompleksinių bronchus plečiamųjų vaistų gydymą poveikį fizinio krūvio tolerancijai įvertino Torracto klininis tyrimas. Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, trukęs 12 savaitių. Tyrimo dalyvavo 404 pacientai, sergantys LOPL, kuriems spiroergometrijos metu buvo skirtas tiotropio ir olodaterolio derinys skirtingomis dozėmis (2,5/5 µg bei 5/5 µg) per *Respimat* inhaliatorių, taip pat buvo vertinama fizinio krūvio tolerancija ir ištvermė. Ištvermės laiko geometrinis vidurkis spiroergometrijos metu, skiriant tiotropį ir olodaterolį 5/5 µg, buvo 527,51 s (14 proc.) didesnis nei skiriant placebo (p = 0,021).

Tyrimo rezultatai rodo, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinys reikšmingai pagerino plaučių funkciją: padidino talpą, kuri pagerina paciento galimybes atlikti įvairius pratimus. Rezultatas reikšmingas pacientams, sergantiems LOPL, kuriems dėl dusulio yra sunku atlikti įprastas kasdienes užduotis, reikalaujančias fizinio darbo.

VIVACITO KLINIKINIS TYRIMAS

Siekiant įvertinti 24 val. kvėpavimo funkciją asmenimis, sergantiems LOPL ir vartojantiems tiotropio ir

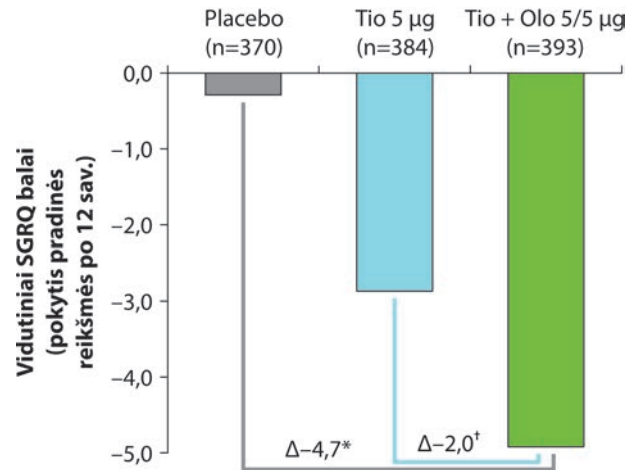
olodaterolio derinį Respimat inhaliatoriuje, atliktas Vivacito kliniškinis tyrimas. Šiame tyrime dalyvavę pacientai tiotropį su olodateroliu vartojo vieną kartą per parą, kontrolines grupes sudarė pacientai, įkvepiantys placebo arba vienkomponenčius preparatus – tiotropį Respimat inhaliatoriuje arba olodaterolį Respimat inhaliatoriuje. Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuotas, šešių pogrupių, keturių periodų, nepilnai kryžminis tyrimas, trukęs šešias savaites. Šio tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti FEV_1 AUC_{0-24} val. atsaką. Tyrimas parodė, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys reikšmingai didina FEV_1 AUC_{0-24} val., palyginus su monoterapijomis tiotropiu 5 μg bei olodaterolio 5 μg (4 pav.). Gydytas vaistų deriniu kliniškai reikšmingai pagerino gydymo rezultatus, palyginus su placebo: 110 ml lyginant su tiotropiu 5 μg ($p < 0,0001$), 115 ml palyginus su olodateroliu 5 μg ($p < 0,0001$) ir 280 ml palyginus su placebo ($p < 0,0001$). Taigi, galima daryti išvadą, kad tiotropio ir olodaterolio derinys reikšmingai pagerina kvėpavimo funkciją, vertinant 24 val. FEV_1 atsaką lyginant su vienkomponenčiais preparatais. Tyrimo metu gydymas buvo gerai toleruojamas ir jo saugumo profilis buvo panašus kaip gydant monoterapija.

DYNAGITO KLINIKINIS TYRIMAS

Dynagito kliniškinio tyrimo tikslas – įvertinti tiotropio ir olodaterolio derinio bei tiotropio veiksmingumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Svarbu pabrėžti, kad 44 proc. tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas tiotropio ir olodaterolio derinys, ir 43 proc., kuriems buvo skiriamas tik tiotropis, diagnozuota vidutiniškai sunki arba sunki LOPL (atitiko GOLD 2017 C ir D pogrupius). Tai buvo dvigubai aklas, aktyviai kontroliuotas, lygiagrečių grupių tyrimas, trukęs 52 savaites. Per 2015–2016 m. į tyrimą buvo įtraukti 9009 pacientai, kurių vidutinis FEV_1 – 44,5 proc. (standartinis nuokrypis (SN) 23,7). 3939 iš jų buvo skiriamas tiotropio ir olodaterolio derinys, 3941 – tik tiotropis. Vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis buvo mažesnis kompleksinio gydymo grupėje, lyginant su monoterapija tiotropiu (dažnio santykis (DS) 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, nustatytas statistiškai reikšmingas LOPL paūmėjimų retėjimas. Abejose grupėse gydymas buvo gerai toleruojamas ir saugus.

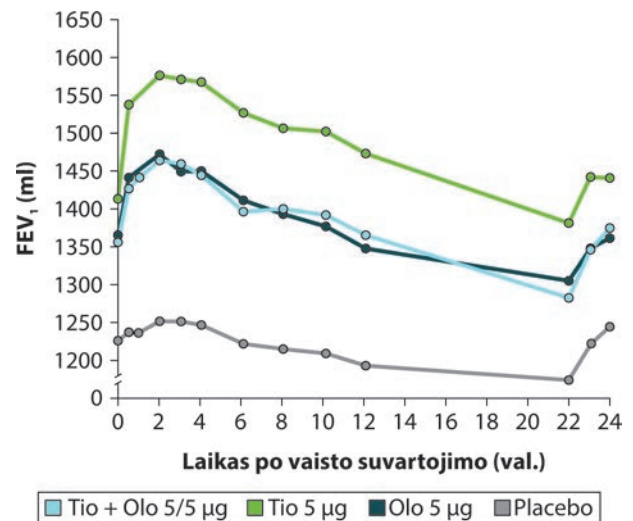
MEDICININIO PRIETAISO RESPIMAT PRIVALUMAI

Respimat medicininis prietaisas – tai inhaliatorius, kuriuo tirpalas išpurškiamas formuojant smulkią miglą. Ciciliani AM *in vitro* tyrime buvo palyginti keturi skirtingi inhaliatoriai: Respimat, Breezhaler,



* $p < 0,0001$, † $p < 0,01$

3 pav. Otemto kliniškinis tyrimas. Bendrieji SGRQ balai



SGRQ – Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyno (angl. *St. George respiratory Respiratory Questionnaire*)

4 pav. Vivacito kliniškinis tyrimas. FEV_1 atsakas 24 val. po vaisto vartojimo

Genuair ir Ellipta, kurie buvo prijungti prie Alberta „gerklės modelio“. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti vaisto dalelių kaupimąsi gerklėje (eksperimentiškai *in vitro*) ir plaučiuose (per kompiuterinę simuliacijos sistemą). Vaisto dalelių kaupimosi dozė buvo vertinta modeliuojama dozė į plaučius (angl. *Modeled Dose to the Lung*, mDTL). Panaudojus Respimat inhaliatorių, vaisto dalelių kaupimasis vidutinio sunkumo LOPL imituojančiam plaučių simuliacijos modeliui buvo 59 proc. (SN 5 proc.), o labai sunkios LOPL atveju – 67 proc. (SN 5 proc.). Vertinant Breezhaler inhaliatorių, mDTL vidutinio sunkumo LOPL buvo 43 proc. (SN 2 proc.), o sunkiam LOPL – 51 proc. (SN 2 proc.). Panašūs duomenys gauti ir su Genuair inhaliatoriumi: vidutinio sunkumo LOPL – 32 proc. (SN 2 proc.), o sunkaus – 42 proc. (SN 1 proc.). Ellipta vilanterolio dalelių mDTL matmuo buvo 49 proc. (SN 3 proc.) vidutinio sunkumo ir 55 proc. (SN

Farmakoterapija

2 proc.) – labai sunkios LOPL simuliacijos atveju. Tuo tarpu Eliipta flutikazono mDTL – 33 proc. (SN 3 proc.) ir 41 proc. (SN 2 proc.) atitinkamai vidutiniam ir sunkiam LOPL (4 pav.). Oro srovės patekimo matavimai parodė, kad dalelės daugiausia kaupiasi smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Apibendrinus galima teigti, kad Respimat inhaliatorius parodė mažesnę dalelių kaupimąsi burnos-gerklės srityje, tuo tarpu plaučių simuliacijos modelyje – vaisto dalelių susikaupė žymiai daugiau.

IŠVADOS

Pacientams, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki LOPL ir reikalingas palaikomasis gydymas, siekiant pagerinti plaučių funkciją bei su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, turi būti apsvarstytas tiotropio ir olodaterolio derinio skyrimas. Atliktų klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad tiotropio ir olodaterolio derinys reikšmingai pagerino plaučių funkciją (FEV₁ rodiklį), palengvino dusulį bei pagerino gyvenimo kokybę, kliniškai reikšmingai sumažino LOPL paūmėjimų dažnį. Gydymas tiotropio ir olodaterolio vaistų deriniu buvo gerai toleruojamas ir saugumu prilygo monoterapijoms. Tad tiotropio ir olodaterolio vaistų derinys yra saugus ir veiksmingas ilgalaikiam LOPL gydymui, o Respimat inhaliatorius

užtikrina vaisto dalelių patekimą iki pačių smulkiųjų kvėpavimo takų.

LITERATŪRA

1. **Halpin D.** The role of tiotropium+olodaterol dual bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018; 81(1):13–8.
2. **Maltais F, O'Donnell D, Bautista J, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, et al.** Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465818755091.
3. **LaForce C, Derom E, Bothner U, Kloer IM, Trampisch M, Buhl R.** Long-term safety of tiotropium/olodaterol Respimat in patients with moderate-to-very severe COPD and renal impairment in the TONADO studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:1819-31.
4. **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.
5. **Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, et al.** Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015; 109(10):1312-9.
6. **Calverley PMA, Anzueto AR, 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.
7. **Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hebert J, Gronke L, Hamilton A, et al.** The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 32:53-9.