

Nauji įrodymai LOPL paūmėjimų prevencijai

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, Vidaus ligų skyrius, Pulmonologijos poskyris

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – progresuojanti kvėpavimo takų liga, sutrikdanti jų pralaidumą ir dujų apykaitą plaučiuose bei audiniuose. Ligos paūmėjimai sparčiau blogina plaučių funkciją [1-3], gyvenimo kokybę [4], lemia dažnesnį hospitalizavimą dėl ligos [5] ir didina mirtingumą [6]. LOPL paūmėjimai sukelia didelę ekonominę naštą [7], todėl pastarųjų profilaktika yra vienas svarbiausių LOPL gydymo tikslų [8]. Iki šiol skirtingų klasių bronchų plečiamųjų vaistų derinio vieta LOPL paūmėjimų prevencijoje nebuvo aiški, nors nauda simptomų varginamiems, bet mažą LOPL paūmėjimų riziką turintiems pacientams jau buvo įrodyta. Prestižiniame NEJM žurnale paskelbtoje FLAME tyrimo publikacijoje pateikiami nauji palyginamieji duomenys skaitytojui įgalina palyginti šiuo metu LOPL gydymo gairėse sunkia ir labai sunkia liga sergantiems ir paūmėjimų riziką turintiems pacientams rekomenduojamo pirmaeilio gydymo IGK/IVBA deriniu ir alternatyvaus gydymo IVBA/IVMB deriniu efektyvumą. Tyrimo rezultatais autoriai pagrindė indakaterolio/glikopironio derinio pranašumą mažinant LOPL paūmėjimų dažnį riziką turinčioje populiacijoje. Tad FLAME tyrimas yra naujas žingsnis formuojant požiūrį į sergančiųjų LOPL gydymą bei paūmėjimų profilaktiką.

LOPL gydymo gairėse, kaip pirmos eilės gydymas esant didelei ligos paūmėjimų rizikai, rekomenduojamas ilgo veikimo beta 2 agonisto (IVBA) su įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (IGK) derinys arba ilgai veikiantis muskarininių receptorių blokatorius (IVMB) [8]. Įkvėpiamieji ilgai veikiantys bronchų plečiamieji vaistai ne tik kontroliuoja simptomus, bet ir padeda išvengti LOPL paūmėjimų [9-12]. Taip pat žinoma, kad IGK mažina LOPL paūmėjimų dažnį ir buvo tiriami šia liga sergantiems pacientams derinyje su IVBA [11, 13, 14]. Viename klininių tyrimų nustatyta, kad fiksuotų dozių IVBA ir IGK derinys (salmeterolis/flutikazono propionatas) ir inhaliuojamasis IVMB tiotropio bromidas sukėlė panašų poveikį vertinant LOPL paūmėjimų dažnį pacientams, anamnezėje patyrusiems ligos paūmėjimų [15]. Tuo remiantis LOPL gydymo gairėse siekiant užkirsti kelią paūmėjimams suformuota rekomendacija didelės LOPL paūmėjimų rizikos pacientams gydymui skirti IVBA/IGK derinį arba IVMB [8]. Kadangi ilgalaikis IGK vartojimas susijęs su nors ir nedidele, tačiau svarbia pneumonijos rizika [16, 17], kitais nepageidaujamais reiškiniais [18], siekiant užkirsti kelią LOPL paūmėjimams didelės rizikos pacientams, kaip gydymo IVBA ir IGK deriniu alternatyva, gali būti skiriamas

dvigubas gydymas bronchų plečiamaisiais vaistais – IVBA ir IVMB deriniu [19]. FLAME klinikiniame tyrime lygintas IVBA indakaterolio ir IVMB glikopironio derinio, skiriamo 1 k./d., veiksmingumas palyginti su IVBA salmeterolio ir IGK flutikazono propionato deriniu, skiriamu 2 k./d., siekiant išvengti LOPL paūmėjimų. Remiantis tyrimų rezultatais, keliami prielaida, kad IVBA/IVMB derinys gali būti efektyvesnis nei IVBA/IGK pacientams, sergantiems LOPL ir turintiems didesnę paūmėjimų riziką [20].

INHALIUOJAMŲJŲ GLIUKOKORTIKOIDŲ IR BRONCHUS PLEČIANČIŲ VAISTŲ VIETA GYDANT LOPL

Dabartiniam susiformavusiam LOPL farmakologiniam gydymui įtakos turėjo astmos gydymo rekomendacijos, kadangi šios abi ligos priklauso lėtinėms obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms. Tačiau šių dviejų būklių patofiziologija skiriasi, o terapinė nabejotina IGK nauda gydant astmą mažiau aiški sergant LOPL. Palyginti mažesnis IGK veiksmingumas gydant LOPL, nepageidaujamų poveikių rizika nulėmė nusistovėjusias korekcijas gydymo rekomendacijose – IGK gydyti LOPL siūlomi tik tiems pacientams, kurių LOPL sunkesnė

ir kartojasi paūmėjimai [8, 21, 22]. Nepaisant to, neretai IGK skiriami ir esant lengvesnei ligos formai [23-29]. Neseniai atliktoje sisteminėje apžvalgoje bendradarbiaujant su *Cochrane* lyginti IVBA ir IGK. Nustatyti panašūs rezultatai įvairioms gydymo baigtims, tarp jų ir LOPL paūmėjimams, nepaisant to, koks gydymas buvo skiriamas [30]. Vienerių metų trukmės TRISTAN tyrime nustatyta, kad gydymas flutikazono propionatu (1000 µg per dieną), salmeteroliu ir salmeterolio/flutikazono propionato deriniu [31] suretino LOPL paūmėjimus lyginant su placebo grupe. Tačiau salmeterolio (1,04 paūmėjimai per metus) ir salmeterolio/flutikazono propionato derinio grupėse (0,97 paūmėjimai per metus) paūmėjimų dažnis reikšmingai nesiskyrė. Salmeterolio derinys su flutikazono propionatu suretino vidutinio sunkumo paūmėjimus, lyginant su tais, kurie inhaliavo tik salmeterolį, tačiau neturėjo jokios įtakos sunkiems LOPL paūmėjimams. Salmeterolio ryšys su ženkliai mažesniu mirštamumu (dažnio santykis (angl. *rate ratio*) 0,83 (95 proc. PI 0,74–0,95); santykinė rizika (SR) 0,81 (95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) 0,70–0,94) įrodytas TORCH tyrime, tuo tarpu flutikazono propionato komponentas neturėjo įtakos mirštamumui (dažnio santykis ir SR buvo 1,00) [32,33], nors buvo

susijęs su didesne pneumonijų rizika. Tad ar visada gydymas IGK ir IVBA deriniu yra pagrįstas kliniškai nauda bei pasveriamas naudos ir rizikos santykis?

TORCH, INSPIRE TYRIMAI

Vieni didžiausių LOPL klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas gydymo veiksmingumas pacientams, turintiems didesnės paūmėjimų rizikos LOPL ir neabejotinai padarę įtaką formuojant LOPL gydymo gaires, buvo TORCH ir INSPIRE klinikiniai tyrimai.

TORCH – tai trejų metų trukmės dvigubai aklas placebo kontroliuotas daugiacentris tyrimas. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtys nuo bet kurios priežasties gavusiųjų kompleksinį LOPL gydymą (IGK+IVBA) grupėje ir placebo grupėje. Taip pat vertintas ligos paūmėjimų dažnis, sergančiųjų sveikatos būklė, spirometrijos duomenys [34]. Lygia greta vertintas ir salmeterolio/flutikazono propionato bei jo sudedamųjų dalių saugumas [35]. Tiriamąją populiaciją sudarė 6184 LOPL sergantys pacientai (vidutinis amžius 65 metai, 76 proc. – vyrai, vidutinis apskaičiuotas FEV1 po bronchodilatorių inhaliacijos – 44 proc.; obstrukcijos grįžtamumas po salbutamolio – 3,7 proc.; 43 proc. – rūkantieji). Visi tiriamieji atsitiktine tvarka suskirstyti į keturias gydymo grupes: 1542 iš jų gydyti 50 µg salmeterolio; 1552 – 500 µg flutikazono propionatu; 1546 – 500/50 µg salmeterolio/flutikazono propionatu; 1544 – placebo du kartus per dieną. Ligos paūmėjimo dažnis, gydant salmeterolio/flutikazono propionatu, buvo reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje. Bendras nurodytų šalutinių poveikių dažnis (per gydymo metus) grupėse buvo panašus. Tikimybė per trejus metus susirgti plaučių uždegimu, kaip šalutinis gydymo poveikis, buvo nurodyta 19,6 proc. salmeterolio/flutikazono propionato grupėje, lyginant su 12,3 proc. placebo grupėje ($p < 0,001$). Tačiau mirštamumas nuo plaučių uždegimo tarp šių gydymo grupių buvo panašus (salmeterolio/flutikazono propionato grupėje 8, placebo – 9 atvejai). Remiantis šiais tyrimo rezultatais, suformuluota išvada, kad sal-

meterolio ir flutikazono propionato derinys, skiriamas 50/500 µg 2 k./d., užtikrina efektyvų ir gerai toleruojamą LOPL sergančių pacientų gydymą, palankiai veikia mirtingumą (mirštamumas dėl visų priežasčių salmeterolio ir flutikazono propionatu gydytų asmenų grupėje reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės), sveikatos būklę, ligos paūmėjimus (palyginti su placebo grupe, kompleksinio gydymo grupėje metinis paūmėjimų dažnis pasikeitė nuo 1,13 iki 0,85), pagerina plaučių funkciją lyginant su placebo ($p < 0,001$) [34]. Kadangi TORCH tyrime lygintas vaistas su placebo, suformuluotos išvados, kad salmeterolis/flutikazono propionatas turi palankų ilgalaikės naudos/rizikos santykį lyginant su placebo. Tačiau jau nagrinėjant TORCH tyrimo duomenis pradėta diskutuoti dėl naudos/rizikos santykio lyginant ilgai veikiantį bronchus plečiantį vaistą ir jo derinį su IGK. Pasirodė duomenų, kad gydymas IGK (vertintas 3 metų gydymo laikotarpis) didina pneumonijų riziką (nustatytas 52 proc. didesnis plaučių uždegimo dažnis gydant vienu flutikazono propionatu ar derinyje su salmeteroliu) lyginant su IVBA (pvz., salmeteroliu) ar placebo (SR 1,52; 95 proc., PI 1,32–1,76) [16, 36]. Remiantis tyrimo rezultatais, suformuota išvada, kad reikalingi 44 pacientai, 3 metus vartosiantys flutikazono propionatą ir salmeterolį, lyginant su vienu salmeteroliu, siekiant išvengti vieno LOPL paūmėjimo, lyginant su 16 pacientų, kuriems bus sukelta pneumonija [36].

INSPIRE – tai Europoje vykdytas dvejų metų trukmės daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas dvigubai maskuotas kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 1323 pacientai, skirta salmeterolio ir flutikazono propionato derinio 50/500 µg du kartus per parą bei tiotropio bromido 18 µg kartą per parą poveikiui paūmėjimų dažniui sunkia ir labai sunkia LOPL sergantiems pacientams palyginti [37]. Nustatyta, kad abu gydymai turi panašų poveikį paūmėjimų dažniui. INSPIRE – pirmas perspektyvusis tyrimas, kuriuo nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo mirtingumo santykinės rizikos skirtumas tarp dviejų taikomų LOPL gydymų. INSPIRE tyrime pirmą kartą ištirti paūmėjimų

dažnio ir su juo susijusių rezultatų vartojant du vaistus, kurie paprastai skiriami gydant LOPL, skirtumai. INSPIRE tyrimo pirminis tikslas buvo paūmėjimų dažnio santykinis sumažėjimas. Įdomu tai, kad nors dviejose tyrimo grupėse nustatytų paūmėjimų skaičius reikšmingai nesiskyrė: bendrasis paūmėjimų rodiklis skiriant salmeterolį ir flutikazono propionatą buvo 1,28, o tiotropio bromidą – 1,32 ($p = 0,656$), koduotame tyrime tyrėjų pasirinktos ūmių paūmėjimų gydymo terapijos buvo skirtingos. Antibakterinio gydymo esant LOPL paūmėjimui dažniau prireikė gydomiems salmeteroliu ir flutikazono propionatu, sisteminių gliukokortikoidų – vartojusiems tiotropio bromidą. Tai įgalina daryti prielaidą, kad paūmėjimų pobūdis buvo skirtingas, o LOPL gydymas negali būti visiems vienodas. Tolesni INSPIRE tyrimo duomenys taip pat parodė, kad salmeterolį ir flutikazono propionatą vartojusiems pacientams 52 proc. sumažėjo bendrojo mirtingumo rizika, palyginti su tiotropio bromidu besigydytais ($p = 0,012$), pagerėjo gyvenimo kokybė pagal Šv. Jurgio ligoninės klausimyną, tačiau tyrime lygintas sudėtinis gydymas su monoterapija.

FLAME KLINIKINIS TYRIMAS

Kadangi LOPL yra lėtinė progresuojanti obstrukcinė plaučių liga, vienas iš gydymo tikslų yra paūmėjimų rizikos mažinimas, įdomus dvigubo gydymo bronchų plečiamaisiais vaistais, gairėse rekomenduojamo kaip alternatyvaus, poveikis paūmėjimams lyginant su IVBA ir IGK deriniu. Šiuo tikslu atliktas FLAME tyrimas. Tai 52 savaičių trukmės atsitiktinių imčių dvigubai aklas, dvigubai maskuotas neprastesnio poveikio (angl. *non-inferiority*) klininis tyrimas, kuriame lygintas indakaterolio/glikopironio derinys su salmeterolio/flutikazono propionato deriniu [20]. Pacientai (ne jaunesni kaip 40 metų), sergantys LOPL ir patyrę ne mažiau kaip vieną ligos paūmėjimą per praėjusius metus (kai jų gydymui skirti sisteminiai gliukokortikoidai, antibiotikai arba abu), pagal mMRC klausimyną (angl. *modified Medical Research Council scale*,

modifikuoto britų medicinos mokslų tarybos klausimyno) surenkantys ≥ 2 balus, turintys podilatacinį FEV1 (angl. *forced expiratory volume in first second*, liet. forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) 25–60 proc. būtiną dydžio ribose, FEV1/FVC santykis $< 0,70$ (FVC – angl. *forced vital capacity*, liet. forsuita gyvybinė talpa), buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes, skiriant gydymą IVBA/IVMB deriniu indakateroliu/glikopironiu (110 $\mu\text{g}/50 \mu\text{g}$) 1 k./d. arba IVBA/IGK deriniu salmeteroliu/flutikazono propionatu (50 $\mu\text{g}/500 \mu\text{g}$) 2 k./d. Pagrindinė vertinamoji baigtis – metinis visų LOPL paūmėjimų kiekis. Indakaterolio/glikopironio grupėje gydyti 1680 asmenų, salmeterolio/flutikazono propionato grupėje – 1682 (pacientų charakteristikos pateikiamos lentelėje). Indakaterolio ir glikopironio derinys pagal FLAME tyrimo [1] rezultatus ne tik kad nenusileido veiksmingumu salmeterolio ir flutikazono deriniui mažinant metinį LOPL paūmėjimų dažnį, bet ir pranoko lūkesčius. Indakaterolio ir glikopironio grupėje LOPL paūmėjimai buvo 11 proc. retesni nei salmeterolio ir flutikazono propionato grupėje (3,59 lyginant su 4,03; paūmėjimų santykis (angl. *rate ratio*) 0,89; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,83–0,96; $p = 0,003$). Indakateroliu/glikopironiu gydyti pacientai pirmąjį paūmėjimą patyrė vėliau nei vartojantys salmeterolį/flutikazono propionatą (71 diena, 95 proc. PI 60–82) palyginti su 51 diena, 95 proc. PI 46–57); santykinė rizika (SR) 0,84, 95 proc. PI 0,78–0,91; tai atitinka 16 proc. mažesnę riziką, $p < 0,001$) [20]. Metinis vidutinio sunkumo ar sunkių paūmėjimų dažnis taip pat buvo mažesnis indakaterolio/glikopironio grupėje nei salmeterolio/flutikazono propionato grupėje (atitinkamai 0,98 ir 1,19; paūmėjimų santykis 0,83; 95 proc. PI 0,75–0,91; $p < 0,001$), kaip ir ilgesnis laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo (SR 0,78; 95 proc. PI 0,70–0,86, $p < 0,001$) ir laikas iki pirmo sunkaus paūmėjimo (SR 0,81; 95 proc. PI 0,66–1,00; $p = 0,046$) (pav.) [20].

Kadangi naujausiuose klinikiniuose tyrimuose [23–25] kalbama, kad LOPL paūmėjimų profilaktika IGK gali būti susijusi su kraujo eozinofilų skaičiumi, šiuo tikslu FLAME tyrime perspekty-

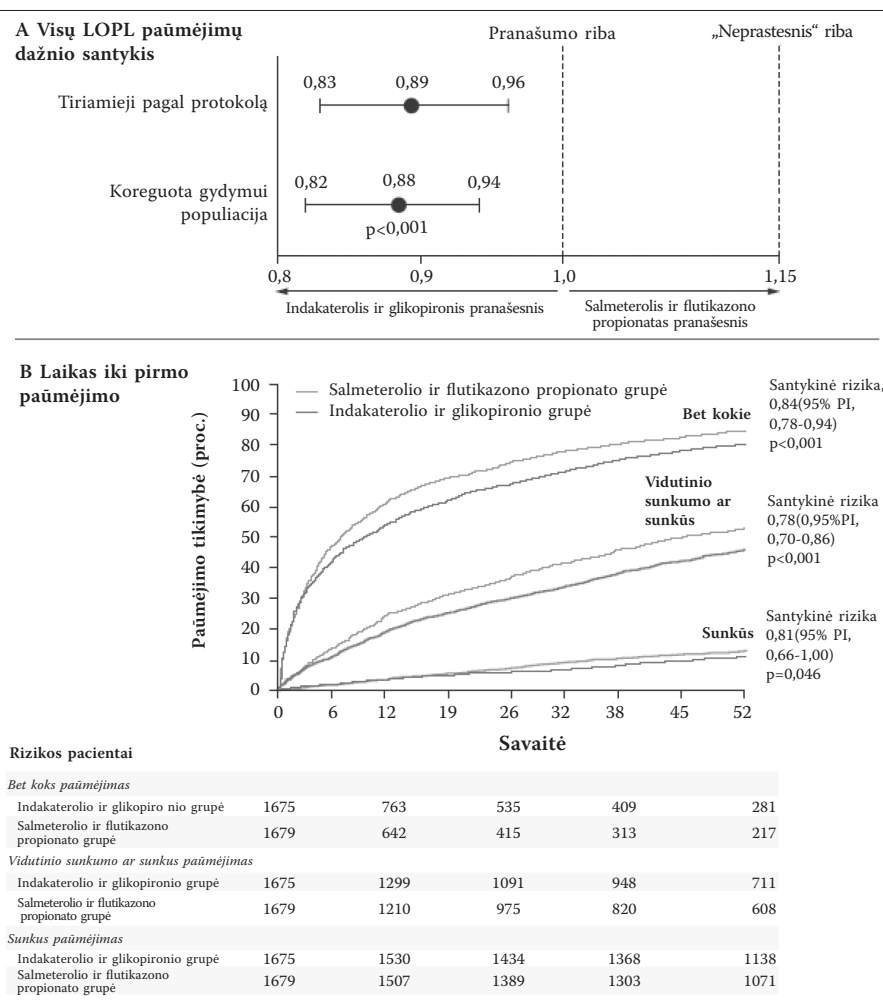
Lentelė. Tiriamųjų charakteristikos [20]

Charakteristika	Indakaterolio/ glikopironio grupė (n = 1680)	Salmeterolio/ flutikazono propionato grupė (n = 1682)	Visi pacientai (n = 3362)
Amžius, metais \pm SN	64,6 \pm 7,9	64,5 \pm 7,7	64,6 \pm 7,8
Vyriškoji lytis, skaičius (proc.)	1299 (77,3)	1258 (74,8)	2557 (76,1)
LOPL trukmė, metais \pm SN	7,2 \pm 5,3	7,3 \pm 5,5	7,3 \pm 5,4
Atrankos vizito metu vartojantieji IGK, skaičius (proc.)	954 (56,8)	939 (55,8)	1893 (56,3)
Esami rūkoriai, skaičius (proc.)	664 (39,5)	669 (39,8)	1333 (39,6)
LOPL sunkumas, skaičius (proc.) [†]			
A grupė	2 (0,1)	0	2 (0,1)
B grupė	400 (23,8)	422 (25,1)	822 (24,4)
C grupė	1 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,1)
D grupė	1265 (75,3)	1249 (74,3)	2514 (74,8)
Podilatacinis FEV1, litrais \pm SN	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	1,2 \pm 0,3
Podilatacinis FEV1, proc. b. d. \pm SN	44,0 \pm 9,5	44,1 \pm 9,4	44,1 \pm 9,5
Podilatacinis FEV1/FVC santykis, proc. \pm SN	41,7 \pm 9,8	41,5 \pm 9,9	41,6 \pm 9,9
Bendras Šv. Jurgio klausimyno balas, \pm SN [‡]	47,3 \pm 15,8	47,2 \pm 15,9	47,3 \pm 15,8

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai, FEV1 (angl. *forced expiratory volume in first second*) – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; b. d. – būtiną dydžio; FVC (angl. *forced vital capacity*) – forsuita gyvybinė talpa, SN – standartinis nuokrypis.

[†] – LOPL sunkumas pagal 2015 metų Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomendacijas: A grupė – maža paūmėjimų rizika, lengvi simptomai; B grupė – maža paūmėjimų rizika, ryškūs simptomai; C grupė – didelė paūmėjimų rizika, lengvi simptomai; D grupė – didelė paūmėjimų rizika, ryškūs simptomai.

[‡] – balai pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, skalėje nuo 0 iki 100. Reikšmingu skirtumu laikomas 4 balų pokytis.



Pav. FLAME tyrimo rezultatai [20]

PI – pasikliautinis intervalas.

viai vertintas ryšys tarp pradinio kraujo eozinofilų skaičiaus ir paūmėjimų. Indakaterolio/glikopironio veiksmingumas LOPL paūmėjimų dažniui, lyginant su salmeterolio ir flutikazono propionato poveikiu, nebuvo priklausomas nuo pradinio kraujo eozinofilų skaičiaus. Nepageidaujamų įvykių ir mirčių dažnis abiejose grupėse buvo panašūs, tačiau skyrėsi pneumonijų dažnis: 3,2 proc. indakaterolio/glikopironio grupėje ir 4,8 proc. salmeterolio/flutikazono propionato grupėje ($p = 0,02$) [20].

Indakaterolio/glikopironio derinys, FLAME klinikinio tyrimo duomenimis, yra veiksmingesnis nei salmeterolis/flutikazono propionatas LOPL paūmėjimų profilaktikai pacientams, per paskutinius metus patyrusiems LOPL paūmėjimų [20].

ULTIBRO® BREEZHALER®

Ultibro® Breezhaler® yra 85 µg/43 µg įkvepiamieji milteliai (patalpinti kietosiose kapsulėse). Kiekvienoje kapsulėje yra 143 µg indakaterolio maleato, atitinkančio 110 µg indakaterolio ir 63 µg glikopironio bromido, atitinkančio 50 µg glikopironio. Kiekvienoje įkvepiamoje dozėje yra 110 µg indakaterolio maleato, atitinkančio 85 µg indakaterolio ir 54 µg glikopironio bromido, atitinkančio 43 µg glikopironio [6]. *Ultibro® Breezhaler®* yra skirtas palaikomajam bronchus plečiančiam gydymui, siekiant palengvinti ligos simptomus suaugusiems pacientams, sergantiems LOPL. Kai indakaterolio ir glikopironio skiriama kartu *Ultibro® Breezhaler®* sudėtyje, dėl skirtingo veikimo mechanizmo jungiantis prie skirtingų receptorių šios medžiagos pasižymi adityviu poveikiu lygiųjų raumenų atpalaidavimui. Dėl skirtingo β2 adrenerginių receptorių ir M3 receptorių tankio bronchuose, β2 adrenerginių receptorių agonistai turėtų veiksmingiau atpalaiduoti periferinius, o anticholinerginius receptorių veikianti medžiaga – pagrindinius bronchus [38]. Taigi β2 adrenerginių receptorių agonisto ir muskarininių receptorių blokatoriaus derinys naudingas siekiant bronchus plečiančio poveikio tiek periferiniuose, tiek pagrindiniuose bronchuose. Paskyrus indakaterolio ir glikopironio derinio *Ultibro® Breezhaler®* sudėtyje, nustatyta greita poveikio pradžia – per 5 min. nuo dozės įkvėpimo. Poveikis išlieka stabilus ištisas 24 val. – iki kitos dozės [39].

APIBENDRINIMAS

Klinikinės rekomendacijos ir strateginiai GOLD dokumentai [8, 40] pacientams, sergantiems LOPL ir turintiems didesnę ligos paūmėjimo riziką, kaip pirmos eilės gydymą siūlo skirti IVBA derinyje su IGK arba IVMB. Viename iš LOPL tyrimų nustatyta, kad LOPL paūmėjimų dažnis reikšmingai nekito lyginant gydymą IVBA/IGK deriniu ir monoterapija IVMB [15]. Tačiau neseniai atliktas FLAME tyrimas parodė, kad skiriant dvigubą bronchus plečiantį gydymą glikopironio (IVMB) ir indakaterolio (IVBA) deriniu, stebėtas ženkliai geresnis veiksmingumas retinant LOPL paūmėjimus lyginant su IVBA/IGK deriniu salmeteroliu/flutikazono propionatu [20]. Pastebėta, kad sunkia ir labai sunkia LOPL sergantiems pacientams patyrusiems

ne mažiau kaip vieną ligos paūmėjimą per praėjusius metus, gydytiems kombinuotu vaistų deriniu su IVBA/IGK ir IVMB, nutraukus IGK skyrimą ligos paūmėjimų dažnis reikšmingai neišaugo [41]. Remiantis FLAME tyrimo rezultatais, didesnės LOPL paūmėjimų rizikos pacientams IVBA/IVMB derinys efektyvesnis už IVBA/IGK, mažinant paūmėjimų riziką, nepriklausomai nuo buvusio pradinio eozinofilų kiekio kraujyje, nepageidaujamų poveikių dažnis tarp palyginamųjų grupių buvo panašus, tik išskirtinai pneumonijų buvo reikšmingai mažiau gydant indakaterolio/glikopironio deriniu, lyginant su salmeterolio/flutikazono propionato [20]. Nors ligų gydymo rekomendacijos yra bendros, sergantieji ir jų ligos eiga nėra vienoda, todėl ir gydymas turi būti parenkamas adekvačiai pagal klinikinę situaciją.

LITERATŪRA

1. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184-92.
2. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 943-50.
3. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.
5. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147: 999-1007.
6. Soler-Catalana JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
7. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD* 2010; 7: 214-28.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. December 2015, updated 2016 (<http://goldcopd.org>);
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
10. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-14.
11. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
12. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015; 109: 105-11.
13. 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.
14. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
15. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
16. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641-7.
17. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-12.
18. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 92-100.
19. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 41) redakcijoje.

B11609526075 09/2016