

Małgorzata Farnik

Katedra i Klinika Pneumonologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Terapia LABA/LAMA w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc na podstawie najnowszych wyników badań

LABA/LAMA in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on the latest research results

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co prowadzi do stopniowego ograniczenia tolerancji wysiłku. Leki rozszerzające oskrzela stanowią podstawową terapię POChP. W przewlekłym leczeniu stabilnej POChP zgodnie z aktualnymi wytycznymi zaleca się przede wszystkim długo działające leki antymuskarynowe (*long-acting muscarinic antagonists* – LAMA) oraz długo działające beta-mimetyki (*long-acting beta-agonist* – LABA). Jak wskazują badania, długo działające leki rozszerzające oskrzela (LABA, LAMA) istotnie poprawiają parametry czynnościowe, ogólny stan kliniczny chorego, zmniejszają duszność oraz ryzyko zaostrzeń. W ostatnich latach opublikowano szereg prac odnoszących się do skuteczności stosowania leków długo działających (LABA lub LAMA) w monoterapii, a ostatnio także w terapii łączonej (LABA/LAMA). Terapia łączona LABA i LAMA w większym stopniu wpływa na ograniczenie częstości zaostrzeń niż zastosowanie pojedynczego leku lub terapia łączona LABA i glikokortykosteroidami (LABA/GKS). Łączne stosowanie leków rozszerzających oskrzela wraz z GKS wziewnym (terapia trójlekowa LAMA/LABA/GKS) jest wskazane u chorych z nasiloną dusznością i zaostrzeniami – dwa i więcej w ciągu ostatniego roku.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by progressive irreversible airflow limitation and exercise intolerance. Bronchodilators are the first-choice treatment in COPD. According to the guidelines in stable COPD treatment, long-acting bronchodilators – long-acting muscarinic antagonists (LAMA) and long-acting beta-agonists (LABA) – are recommended. It was found that LAMA and LABA improve lung function, and decrease dyspnoea and exacerbation risk. Recently published data compare different treatment options including bronchodilator monotherapy and bronchodilator combination (LABA/LAMA) as well as some different options of combination treatment. Combination bronchodilator therapy compared to monotherapy or LABA/GCS was found to be more effective in the context of exacerbations. Triple therapy (bronchodilators plus GCS) should be indicated in patients with dyspnoea and exacerbations – at least in the past two years.

Key words

chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchodilator, long-acting muscarinic antagonists, long-acting beta-agonists, combination therapy

Słowa kluczowe

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP),
leki bronchodylatacyjne, długo działające leki
antymuskarynowe, długo działające beta-mimetyki,
terapia łączona

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest coraz bardziej istotnym problemem zdrowia publicznego zarówno w Polsce, jak i w skali globalnej. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na utrzymywanie się w ostatnich dziesięcioleciach tendencji wzrostowej w zakresie zarówno zachorowań na POChP, jak i jej znaczenia jako przyczyny zgonu [1]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc charakteryzuje się postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co prowadzi do stopniowego ograniczenia tolerancji wysiłku. Może to powodować niewydolność oddechową i często jest przyczyną inwalidztwa oddechowego. Leki rozszerzające oskrzela stanowią podstawową terapię POChP. Rozwój farmakoterapii, zwłaszcza wprowadzenie długo działających leków antymuskarynowych (*long-acting muscarinic antagonists* – LAMA) oraz długo działających beta-mimetyków (*long-acting beta-agonist* – LABA), pozwala na bardziej efektywne niż do tej pory przeciwdziałanie długoterminowym skutkom choroby.

Zgodnie z wytycznymi Światowej Inicjatywy Zwalczania POChP 2018 (*Global Initiative for COPD* – GOLD) celem leczenia POChP jest złagodzenie objawów, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń oraz poprawa tolerancji wysiłku [1]. Leki bronchodylatacyjne pozwalają na złagodzenie objawów, poprawiają tolerancję wysiłku i zmniejszają dynamiczną hiperinflację, zwłaszcza u chorych w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Lekiem doraźnym zalecanym przez wytyczne GOLD jest krótko działający lek rozszerzający oskrzela – beta-mimetyk (*short-acting*

beta-agonists – SABA) lub antymuskarynowy (*short-acting muscarinic antagonists* – SAMA). Leki te są zalecane zarówno w stadium początkowym, jak i w zaawansowanych stadiach choroby. Zastosowanie pojedynczego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela często stanowi pierwszy krok w terapii przewlekłej. W leczeniu stabilnej postaci POChP zalecane jest stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela: LABA oraz LAMA.

Leki bronchodylatacyjne w leczeniu stabilnej przewlekłej choroby płuc na podstawie wytycznych GOLD 2018

Zalecenia dotyczące stosowania leków rozszerzających oskrzela w POChP:

- wziewne leki krótko działające (beta-mimetyki i antymuskarynowe) podawane łącznie w większym stopniu zmniejszają objawy i poprawiają parametry czynnościowe (FEV₁) niż każdy z nich podawany osobno (kategoria dowodu naukowego A),
- długo działające leki rozszerzające oskrzela (LABA, LAMA) istotnie poprawiają parametry czynnościowe, ogólny stan kliniczny chorego, zmniejszają duszność oraz ryzyko zaostrzeń (kategoria A),
- LAMA w większym stopniu niż LABA wpływają na ograniczenie zaostrzeń (kategoria A) oraz hospitalizacji (kategoria B),
- łączne zastosowanie LABA i LAMA w większym stopniu wpływa na ograniczenie częstości za-

Tabela 1. Dostępne długo działające beta-mimetyki/długo działające leki antymuskarynowe (LABA/LAMA) w jednym inhalatorze

Skład	Dawki (µg)	Rodzaj inhalatora	Czy dostępny w Polsce
formoterol/aklidynium	12/400	DPI	nie
formoterol/glikopyronium	9,6/18	MDI	nie
indakaterol/glikopyronium	27,5/15,6 110/50	DPI	tak (Ultibro Breezhaler)
wilanterol/umeklidyna	25/62,5	DPI	tak (Anoro Ellipta)
glikopyrolat/formoterol	25/62,5	MDI	nie
olodaterol/tiotropium	5/5	SMI	tak (Spiolto)

ostrzeń niż zastosowanie pojedynczego leku (kategoria B) lub terapia łączona LABA i glikokortykosteroidem (LABA/GKS) (kategoria B).

W ostatnich latach opublikowano szereg prac odnoszących się do skuteczności monoterapii lekami długo działającymi (LABA lub LAMA), a ostatnio również terapii łączonej LABA/LAMA. Zarówno LABA, jak i LAMA mogą stanowić lek pierwszego wyboru. Zgodnie z wytycznymi GOLD zarówno LABA, jak i LAMA mogą być stosowane w monoterapii, podkreśla się jednak większe ryzyko działań niepożądanych LABA. Dotyczą one układu krążenia (tachykardia, zaburzenia rytmu), hipokalemii, drżenia mięśniowego (zwłaszcza u osób starszych). Przewlekła obturacyjna choroba płuc częściej występuje u osób w starszym wieku, obciążonych chorobami układu krążenia lub ze zwiększonym ryzykiem w tym zakresie, wobec czego niewątpliwie rośnie znaczenie leków z grupy LAMA w przewlekłej terapii POChP. Terapia łączona poprawia efektywność leczenia, co potwierdzają publikowane niedawno dane, a kolejne badania z uwzględnieniem tzw. terapii potrójnej (LABA/LAMA/GKS) są spodziewane niebawem. Aktualnie dostępne są preparaty łączone zawierające w jednym inhalatorze LABA i LAMA (tab. 1).

W Polsce dostępne są również poszczególne leki długo działające zarejestrowane w leczeniu POChP: ultra-LABA (indakaterol – Onbrez, wilanterol z połączeniu z flutikazonem – Relvar) oraz LAMA (tiotropium – Spiriva, Srvivasso, Braltus; glikopyronium: Seebri; umeklidyna: Incruse). Nadal nie uzyskały rejestracji w Polsce olodaterol i wilanterol jako lek w monoterapii oraz akliodynium.

Długo działające beta-mimetyki

Beta-mimetyki są jedną z grup leków najdłużej stosowanych w chorobach obturacyjnych. Poprzez zablokowanie cykazy adenylowej zwiększają one stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP, a poprzez ten mechanizm wywołują rozkurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli i zapobiegają ich skurczowi. Pierwsze wprowadzone leki długo działające tej grupy cechowały się 12-godzinnym czasem działania, a najnowsze działają 24 godziny. Poprawa profilu bezpieczeństwa oraz wydłużenie czasu działania wpłynęły na zmianę ich miejsca w przewlekłej terapii POChP, a metaanaliza 27 badań dotycząca bezpieczeństwa LABA w monoterapii wskazuje, że stosowanie tych leków przewlekłe nie zwiększa u chorych ryzyka zgonu [2]. Ze względu na mniejsze ryzyko powikłań ze strony układu krążenia lepszym profilem bezpieczeństwa cechują się beta-

-mimetyki będące niepełnymi agonistami receptora beta (np. salmeterol, indakaterol).

Długo działające leki antymuskarynowe

Leki antymuskarynowe – inaczej parasympatykolityczne lub antycholinergiczne – są antagonistami receptorów muskarynowych M_1 , M_2 , M_3 , znajdujących się na gruczołach podśluzówkowych oraz mięśniach gładkich oskrzeli. Ich stymulacja prowadzi do skurczu mięśni gładkich dróg oddechowych i wydzielania śluzu. Działają one na mięśnie gładkie oskrzeli poprzez zmniejszenie ich tonicznego, spoczynkowego napięcia. Ponadto poprzez zakończenia czuciowe nerwów podśluzówkowych ograniczają stymulację procesu zapalnego. Pierwsze wprowadzone leki krótko działające (SAMA) znalazły zastosowanie głównie jako środki doraźne, natomiast leki długo działające zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD są zalecane w przewlekłej terapii stabilnej POChP.

Najdłużej stosowanym w tej grupie lekiem jest tiotropium. W wielu badaniach klinicznych wykazał on skuteczność w leczeniu stabilnej POChP. Potwierdzono też (np. w badaniach UPLIFT, POET) skuteczność tiotropium w ograniczaniu częstości zaostrzeń, zarówno umiarkowanych, jak i ciężkich, oraz w wydłużaniu okresu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia [3, 4]. Obserwacje te dotyczyły zarówno dodania leku do terapii, jak i porównania z LABA (salmeterol). Ponadto stwierdzono przewagę tiotropium nad salmeterolem w zapobieganiu zaostrzeniom POChP, również ciężkim [4].

W badaniu porównującym różne LAMA oceniano skuteczność umeklidyny 6,2 µg w porównaniu z tiotropium 18 µg u chorych z umiarkowaną do ciężkiej POChP [5]. Po 3 miesiącach terapii stwierdzono istotnie wyższy przyrost wartości FEV₁ wobec wartości wyjściowych w grupie umeklidyny w porównaniu z tiotropium ($p < 0,001$). W obu badanych grupach uzyskano porównywalne zmniejszenie nasilenia objawów (test CAT, TDI), poprawę jakości życia (Kwestionariusz Szpitala św. Jerzego – SGRQ). Profil bezpieczeństwa był porównywalny. Oceniano również stopień trudności obsługi inhalatorów Ellipta (umeklidyna) oraz HandiHaler (tiotropium). Więcej osób uznało za bardzo łatwy lub łatwy sposób użytkowania Ellipty niż HandiHalera.

Porównanie LAMA i ultra-LABA

Obecnie dostępne są preparaty o 24-godzinnym okresie działania, np. indakaterol, olodaterol, wilan-

terol. W badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych porównano skuteczność i bezpieczeństwo tiotropium oraz indakaterolu w dawce 150 µg u chorych z ciężką POChP [6]. W badaniu wzięło udział 3444 chorych z utrwalonymi zaburzeniami wentylacji (wartości należne FEV₁ minimalne 30%, maksymalne 50%) oraz udokumentowanym przynajmniej jednym umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem wymagającym zastosowania doustnie GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Punktami końcowymi badania były ocena parametrów czynnościowych (FEV₁), subiektywna ocena nasilenia duszności (*Baseline Dyspnea Index* – BDI, *Transition Dyspnea Index* – TDI), częstość zaostrzeń oraz jakość życia chorych (SGRQ). Stwierdzono porównywalną skuteczność obu preparatów w zakresie poprawy wyników badań czynnościowych, zmniejszenia poczucia duszności oraz poprawy jakości życia. Profil bezpieczeństwa był również porównywalny w obu grupach, zarówno pod względem ogółu zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń zaklasyfikowanych jako ciężkie. W grupie tiotropium obserwowano niższy odsetek zaostrzeń w ciągu roku w porównaniu z indakaterolem (0,61 vs 0,79), jednak czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia był krótszy u chorych leczonych tiotropium. W badaniu potwierdzono, że spełniono kryterium *non-inferiority* indakaterolu wobec tiotropium.

Porównanie terapii pojedynczym lekiem długo działającym i terapii łączonej LABA/LAMA

Porównanie monoterapii LABA z terapią łączoną LABA/LAMA

Przeprowadzono metaanalizę (baza Cochrane) dotyczącą monoterapii LABA oraz tiotropium, a także porównania tego leczenia z terapią łączoną [7]. Uwzględniono 10 badań, w których autorzy podsumowali dane dotyczące olodaterolu i indakaterolu. Dane dotyczące formoterolu oraz salmeterolu uznano za niewystarczające. Ogółem w analizowanych badaniach wzięło udział ponad 10 tys. chorych na POChP w stadium od umiarkowanego do ciężkiego. We wszystkich badaniach stosowane było tiotropium oraz LABA (4 badania: olodaterol, 3 badania: indakaterol, 2 badania: formoterol, 1 badanie: salmeterol), w 4 badaniach porównano terapię łączoną z LABA. Terapię łączoną w porównaniu z monoterapią tiotropium pozwalała na uzyskanie większej poprawy jakości życia [5 badań, SGRQ, średnia różnica (MD) –1,34; 95% CI: –1,87, –0,80; 6709 uczestników]. Stwierdzono większą poprawę parametrów czyn-

nościowych – FEV₁ (10 badań, MD 0,06; 95% CI: 0,05, 0,07; 9573 uczestników). Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych – zaostrzeń wymagających hospitalizacji oraz śmiertelności. Również drugorzędowe punkty końcowe, tj. częstość zaostrzeń, nasilenie objawów, zdarzenia niepożądane, zarzucenie leczenia przez chorego, kształtowały się podobnie w grupach tiotropium oraz terapii łączonej. Autorzy wskazują jednak na znaczną heterogenność grup i konieczność dalszych badań porównawczych monoterapii oraz terapii łączonej. Dodanie tiotropium do LABA pozwala na ograniczenie częstości zaostrzeń w porównaniu z monoterapią LABA, natomiast dodanie LABA do tiotropium nie zmienia istotnie częstości zaostrzeń w porównaniu z monoterapią tiotropium. Autorzy podkreślają potrzebę kontynuacji badań w tym zakresie. Można jednak wstępnie wskazać na przewagę terapii łączonej LABA/LAMA u chorych z umiarkowaną do ciężkiej POChP, przy wyraźnie większej liczbie danych potwierdzających zasadność dodania tiotropium do dotychczasowej terapii LABA, zwłaszcza w odniesieniu do ograniczenia zaostrzeń.

W publikowanym ostatnio badaniu, w którym porównano terapię łączoną z monoterapią oraz placebo, wykazano przewagę LABA/LAMA. W badaniu z udziałem chorych na POChP od postaci umiarkowanej do bardzo ciężkiej zastosowano nową cząsteczkę – glikopyrolat (GP) 18 µg – oraz formoterol (FF) 9,6 µg. W grupie GP/FF stwierdzono większą poprawę parametrów czynnościowych (FEV₁) przed podaniem leku bronchodylatoryjnego w porównaniu z monoterapią i placebo, natomiast ryzyko działań niepożądanych było we wszystkich grupach porównywalne [8].

Porównanie monoterapii LAMA z terapią łączoną LAMA/LABA

Znacznie mniej jest prac dotyczących porównania LAMA z preparatami łączonymi. Niektóre badania jeszcze trwają lub niedawno zostały zakończone – będą one przedmiotem publikacji w najbliższym okresie. W 24-tygodniowym badaniu porównano połączenie bromku umeklidyny z wilanterolem (62,5/25 µg raz dziennie) z monoterapią tiotropium. Uczestniczyło w nim 905 chorych na POChP od postaci umiarkowanej do bardzo ciężkiej [9]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena parametrów czynnościowych (FEV₁) w 169. dniu terapii, a punkty drugorzędowe obejmowały średnie wartości FEV₁ po podaniu leku (0–6 godzin) w 168.

dniu terapii. Wyniki tej analizy wskazują na istotnie większą poprawę FEV₁ w 169. dniu (0,112 L; 95% CI: 0,081, 0,144; $p < 0,001$) oraz średniej ważonej wartości FEV₁ po podaniu leku w 168. dniu terapii (0,105 L; 95% CI: 0,071, 0,140; $p < 0,001$) dla połączenia umeklidyny z wilanterolem w porównaniu z monoterapią tiotropium. W tej grupie uzyskano też większą poprawę wartości FVC (od drugiej wizyty poprzez kolejne wizyty w programie) (0,124 L; 95% CI: 0,073, 0,174). W grupie LABA/LAMA w porównaniu z LAMA stwierdzono również większą poprawę jakości życia (SGRQ) oraz mniejsze zapotrzebowanie na lek doraźny. Częstość działań niepożądanych była podobna dla obu grup, nie stwierdzono znamienności statystycznej w tym zakresie.

W badaniu SPARK [10] u chorych na ciężką do bardzo ciężkiej POChP oceniano terapię łączoną (indakaterol/glikopiryonium) w porównaniu z glikopiryonium. W grupie leczonej LABA/LAMA obserwowano istotnie mniejszą częstość zaostrzeń, zarówno umiarkowanych, jak i ciężkich, w porównaniu z terapią LAMA. Do badania włączono chorych z przynajmniej jednym zaostrzeniem w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagającego stosowania antybiotykoterapii i/lub GKS systemowo.

W badaniu BLAZE [11] oceniano wpływ terapii LABA/LAMA na nasilenie duszności (ocena w wersji cyfrowej BDI/TDI) u chorych na POChP od postaci umiarkowanej do ciężkiej. Po 6 tygodniach leczenia w grupie indakaterolu/glikopiryonium stwierdzono istotnie mniejsze nasilenie duszności w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) oraz tiotropium ($p = 0,021$), a ponadto niższe zapotrzebowanie na lek doraźny w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) oraz tiotropium ($p = 0,002$).

Porównanie różnych terapii łączonych

Większość badań porównujących różne połączenia LABA/LAMA opublikowano niedawno, zwykle dotyczyły one chorych, u których zaostrzenia nie występowały często, a główne punkty końcowe obejmowały zmniejszenie nasilenia objawów (duszności) oraz poprawę parametrów czynnościowych. Przeprowadzono bardzo ciekawe badanie porównawcze terapii łączonych umeklidyna/wilanterol oraz olodaterol/tiotropium [12]. Wyjątkowy charakter tego badania polega na tym, że po okresie randomizacji u chorych stosowano najpierw pierwszy wylosowany wariant terapii, a po 8 tygodniach zastępowano go wariantem alternatywnym. Każdy pacjent miał zatem możliwość leczenia analizowa-

nymi wariantami LABA/LAMA. W badaniu wzięło udział 236 pacjentów, kryteria włączenia obejmowały wartości FEV₁ 50–70% wartości należnej oraz ograniczenie tolerancji wysiłku (mMRC dwa punkty lub więcej). W grupie umeklidyna/wilanterol uzyskano znamienne wyższy przyrost wartości FEV₁ w 4. oraz 8. tygodniu leczenia w porównaniu z grupą olodaterol/tiotropium. Po 4 tygodniach leczenia obserwowano obniżenie wartości punktowej testu CAT; dla grupy umeklidyna/wilanterol różnica była istotnie większa, jednak w dalszym okresie obserwacji znamienności tej nie stwierdzono. W grupie umeklidyna/wilanterol obserwowano większą poprawę wartości FEV₁ (180 ml vs 128 ml dla olodaterol/tiotropium, 95% CI, $p < 0,001$), wyższy był również dwukrotnie odsetek chorych z klinicznie znamienym przyrostem wartości FEV₁ (100 ml i więcej) po 8 tygodniach w porównaniu z wartościami uzyskanymi w dniu rozpoczęcia leczenia (OR 2,05; 95% CI: 1,34–3,14). Występowanie działań niepożądanych było podobne w obu grupach badanych: 25% dla terapii umeklidyna/wilanterol oraz 31% dla olodaterol/tiotropium.

W tym roku planowane jest zakończenie badania IMPACT, w którym oceniano skuteczność terapii trójlekowej w porównaniu z połączeniami LABA/GKS oraz LABA/LAMA (flutikazon/umeklidyna/wilanterol 100/62,5/25 µg vs flutikazon/wilanterol 100/25 µg oraz vs umeklidyna/wilanterol 62,5/25 µg) u chorych na umiarkowaną i ciężką POChP. W badaniu oceniano parametry czynnościowe (FEV₁), jakość życia (SGRQ), częstości zaostrzeń, zwłaszcza ciężkich, oraz okres do wystąpienia pierwszego zaostrzenia. Produkt o nazwie Trelegy jest zarejestrowany w USA oraz od niedawna w Europie.

Podsumowanie

Rozwój farmakoterapii pozwala na bardziej efektywne leczenie przewlekłe POChP zarówno pod względem zmniejszenia nasilenia objawów, jak i profilaktyki zaostrzeń. Dodanie LAMA do terapii lub zastosowanie terapii łączonych LABA/LAMA może przynieść korzyści zwłaszcza u chorych z większym ryzykiem zaostrzenia. Wstępna analiza publikowanych w ostatnim okresie badań wskazuje na większą skuteczność nowych opcji terapeutycznych LABA/LAMA w porównaniu z dotychczas stosowanymi oraz dobry profil bezpieczeństwa. W najbliższym czasie oczekiwane są publikacje badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej LABA/LAMA/GKS, które mogą się przyczynić do dalszego rozszerzenia możliwości

terapeutycznych. Dostępne aktualnie LABA/LAMA w jednym inhalatorze są ułatwieniem dla chorego, co może pozytywnie wpłynąć na stosowanie się do zaleceń lekarskich.

Poprawa efektywności leczenia i uproszczenie terapii dzięki zastosowaniu LABA/LAMA stanowią niewątpliwie ważny krok w dążeniu do zwiększenia skuteczności leczenia POChP.

Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary lung disease; 2018 update. [https://www/goldcodp.com](https://www.goldcodp.com).
2. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133: 1079-1087.
3. Volgelmeier C, Hederer B, Glaab T i wsp. Tiotropium versus salmeterol for prevention of exacerbation of COPD. *N Eng J Med* 2011; 364: 1093-1103.
4. Tashkin M, Celli B, Senn S i wsp.; the UPLIFT Study Investigators. 4-Year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2008; 359: 1543-1554.
5. Feldman G, Maltais F, Khindri S i wsp. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. *Int J Chron Obstruc Pulmon Dis* 2016; 11: 716-730.
6. Decramer M, Chapman KR, Dahl R i wsp. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomized, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-533.
7. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD008989.
8. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT i wsp. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in patients with COPD. *Chest* 2017; 151: 340-357.
9. Maleki-Yazdi RM, Kaelin T, Richard N i wsp. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 2014; 108: 1752-1760.
10. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH i wsp. 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.
11. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A i wsp. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1599-1609.
12. Gregory J, Feldman G, Sousa A i wsp. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther* 2017; 34: 2518-2533.

Adres do korespondencji:

dr n. med., dr n. hum. Małgorzata Farnik
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
tel. +48 32 789 46 61
e-mail: mfarnik@interia.pl