

Krzysztof Kuziemski<sup>1</sup>, Ryszarda Chazan<sup>2</sup>, Anna Doboszyńska<sup>3</sup>, Joanna Domagała-Kulawik<sup>2</sup>,  
Ewa Jassem<sup>1</sup>, Maria Porzezińska<sup>1</sup>, Piotr Kuna<sup>4</sup>, Krzysztof Kędziora<sup>5</sup>, Dariusz Ziора<sup>6</sup>,

<sup>1</sup>Katedra Pneumologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

<sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego w Łodzi

<sup>5</sup>VI Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc, Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku

<sup>6</sup>Oddział Pulmonologiczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Terapia trójlekowa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z jednego inhalatora a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Praca powstała dzięki wsparciu i grantowi edukacyjnemu firmy Chiesi

### Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi istotny problem zdrowotny i ekonomiczny, który wiąże się ze zwiększoną chorobowością i umieralnością. Prowadzi do rozwoju niewydolności oddechowej i inwalidztwa oddechowego. Celem wczesnego wykrycia POChP jest zmniejszenie powikłań oddechowych oraz sercowo-naczyniowych. Prawidłowa farmakoterapia zmniejsza nasilenie objawów choroby, poprawia tolerancję wysiłku fizycznego oraz zmniejsza liczbę i stopień ciężkości zaostrzeń. Istotną rolę w procesie terapii chorych na POChP odgrywają długodziałające leki rozszerzające oskrzela ( $\beta$ -mimetyki i cholinolityki). W zaawansowanych postaciach POChP (grupa C i D) możliwe i wskazane jest dodanie do leczenia wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS). Takie postępowanie jest korzystne, szczególnie gdy chorzy na POChP mają częste zaostrzenia choroby, wysoką eozynofilię krwi obwodowej lub nakładanie się astmy na POChP. W 2017 roku zarejestrowano pierwszy potrójny lek złożony (w jednym inhalatorze typu pMDI) przeznaczony do leczenia POChP — TRIMBOW (dipropionian beklometazonu/formoterol/bromek glikopirynium). Terapia potrójna w jednym inhalatorze LAMA/LABA/wGKS zmniejsza objawy POChP, poprawia status zdrowotny i czynność płuc oraz zmniejsza ryzyko zaostrzeń w porównaniu z monoterapią LAMA i terapią LABA/wGKS.

Celem pracy było przedstawienie możliwości terapeutycznych stosowania LAMA/LABA/wGKS w jednym inhalatorze w codziennej praktyce klinicznej.

**Słowa kluczowe:** POChP, leczenie POChP, zaostrzenia, terapia inhalacyjna

**Adv. Respir. Med. 2018; 86 (supl. I): 42–49**

### Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest istotnym, powszechnie występującym problemem zdrowotnym, związanym ze zwiększoną chorobowością i umieralnością na świecie [1]. Choroba zajmuje drugie miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie i jest przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia

chorych [2]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc charakteryzuje się powolnym, postępującym upośledzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Wynika z interakcji pomiędzy czynnikami osobniczymi (predyspozycje genetyczne, nadreaktywność oskrzeli i rozwój płuc w dzieciństwie) i środowiskowymi. Głównym czynnikiem środowiskowym odpowiedzialnym za rozwój POChP jest palenie tytoniu w różnej

**Tabela 1. Cele postępowania w stabilnej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) według Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**

Postępowanie w stabilnej POChP	
Zmniejszenie objawów choroby	Zmniejszenie ryzyka choroby
Zmniejszenie nasilenia objawów	Spowolnienie postępu choroby
Poprawa tolerancji wysiłku	Zapobieganie (i leczenie) zaostrzeniom
Poprawa jakości życia	Zmniejszenie śmiertelności

formie (czynne i bierne). Dym tytoniowy prowadzi do rozwoju przewlekłego, ogólnoustrojowego procesu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego, które pełnią główną rolę w patogenezie zarówno POChP, jak i wielu chorób towarzyszących, w tym sercowo-naczyniowych [3]. Zapalenie prowadzi do nieodwracalnego zwężenia dróg oddechowych oraz częstych zaostrzeń choroby, co przyczynia się do inwalidztwa oddechowego [4].

### Leczenie farmakologiczne POChP — terapia inhalacyjna

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) leczenie POChP jest ukierunkowane na kontrolę objawów i zapobieganie przyszłemu ryzyku zaostrzeń (tab. 1) [5].

Leczenie inhalacyjne jest kluczowe w terapii POChP, ponieważ pozwala na dostarczenie leczniczej substancji aktywnej bezpośrednio do dróg oddechowych [6]. Umożliwia również stosowanie mniejszych dawek leków o mniejszym działaniu ogólnoustrojowym w porównaniu z innymi drogami podania leku. Skuteczność aeroterapii zależy od jakości generowanego aerozolu i poprawnej techniki inhalacji. W terapii POChP ogromne znaczenie odgrywa indywidualizacja leczenia. Leczenie indywidualizowane powinno uwzględniać nasilenie objawów, ryzyko zaostrzeń, reakcję na stosowany lek i jego ewentualne działania niepożądane, preferencję chorego, choroby współistniejące i fenotyp POChP.

### Leczenie farmakologiczne POChP — problemy ze stosowaniem leków wziewnych

Istotą współpracy chorego na POChP z lekarzem jest przestrzeganie zaleceń lekarskich. W procesie przestrzegania zaleceń lekarskich można wyróżnić dwa pojęcia [7, 8]:

— *compliance* — przestrzeganie zaleceń lekarskich w odniesieniu do odsetka przyjmowanych dawek leku,

— *adherence* — oznacza stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami uzgodnionymi z pracownikiem medycznym.

W procesie przestrzegania zaleceń lekarskich oraz efektywnej współpracy pomiędzy chorym a lekarzem można wyróżnić cztery etapy, które są konieczne dla prawidłowego leczenia POChP. Należą do nich:

1. Zrozumienie zaleceń otrzymanych od lekarza oraz ich akceptacja.
2. Zrealizowanie recept w aptece.
3. Rozpoczęcie terapii farmakologicznej, prawidłowa technika inhalacji, zwrócenie uwagi na działania niepożądane leków.
4. Kontynuowanie terapii — w przypadku POChP bezterminowo lub do czasu modyfikacji leczenia.

W praktyce klinicznej zastosowanie u chorego na POChP kilku rodzajów inhalatorów nakłada konieczność przyswojenia różnych technik prawidłowej inhalacji leków z odmiennych urządzeń [6]. Niewłaściwa technika inhalacji wpływa istotnie na skuteczność leczenia, nawet w sytuacji gdy chory stosuje jeden rodzaj inhalatora. Problemy z prawidłowym przyjmowaniem leków inhalacyjnych ulegają zwielokrotnieniu po wprowadzeniu do leczenia u tego samego chorego kolejnych inhalatorów wymagających zastosowania odmiennych technik inhalacji leku [9, 10]. Do najczęstszych przyczyn odpowiedzialnych za nieprzestrzeganie zaleceń należy zaliczyć [11]:

- kłopoty z obsługą inhalatora,
- brak wyjaśnienia zasady stosowania i działania leków,
- skomplikowany schemat leczenia,
- koszty leczenia,
- złe nastawienie pacjenta do leku lub lekarza,
- duża odległość od apteki i/lub lekarza,
- obawa przed działaniami niepożądanymi leków podawanych drogą wziewną,
- brak systematyczności przyjmowania leków przez chorych.

Makela i wsp. [11] przypomina również wyniki analizy *post-hoc* badania *Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH), w którym wykazano, że „dobre” stosowanie się pacjentów do zalecanej terapii było związane z niższą śmiertelnością w porównaniu grup pacjentów „źle” stosujących się do zalecanej terapii (11,3% v. 26,4%) w okresie 3 kolejnych lat bez względu na rodzaj leczenia. W grupie chorych przyjmujących wGKS/LABA „dobrze” spełniających zalecenia śmiertelność

**Tabela 2. Niezależne wskaźniki wpływające na przestrzeganie terapii u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [zmodyfikowano na podstawie tabeli 4 z: 17]**

Liczba stosowanych dziennie leków/inhalatorów	OR (95% CI)	p
1	–	1,00
2	0.090 (0.017–0.461)	0,004
≥ 3	0.050 (0.004–0.669)	0,024
Liczba dziennych dawek		
1–4	–	1,00
5–8	0.105 (0.026–0.424)	0,002
≥ 9	0.019 (0.003–0.118)	≤ 0,001

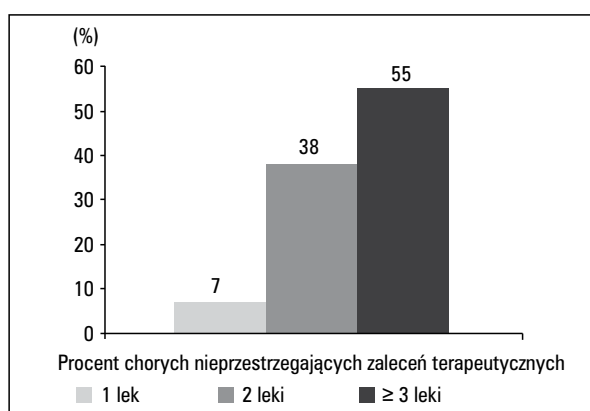
CI (confidence interval) — przedział ufności; OR (odds ratio) — iloraz szans

wynosiła 9,5% v. śmiertelność 24,9% w grupie chorych „źle” stosujących się do zalecanej terapii [11].

Dostępne dane wyraźnie pokazują, że stosowanie kilku inhalatorów w porównaniu z jednym rodzajem inhalatora wywiera niekorzystny wpływ na skuteczność leczenia. Prowadzi to do utraty kontroli nad objawami choroby [10]. Co więcej, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych powoduje wzrost częstości zaostrzeń, hospitalizacji i zwiększa śmiertelność wśród chorych na POChP [12, 13]. W analizie wyników badania TORCH zaobserwowano 2–3-krotne zwiększenie ryzyka zgonu u chorych na POChP niestosujących się do zaleceń lekarskich [14, 15].

Brak prawidłowej techniki inhalacji wpływa bezpośrednio na wielkość depozycji leku w jamie ustnej, a to z kolei przekłada się na bezpieczeństwo terapii. Lek pozostający w jamie ustnej może zostać wchłonięty przez błonę śluzową, wywierając niepożądane działanie miejscowe, lub ogólnoustrojowe. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych w perspektywie długoterminowej wpływa niekorzystnie na stan zdrowia chorych na POChP wyraźnie zwiększając koszty leczenia i opieki zdrowotnej w tej grupie chorych [16]. Efektem takiego postępowania jest odstawienie części leków, co prowadzi do utraty kontroli nad chorobą. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych wśród chorych na POChP jest częstym zjawiskiem. Wśród czynników istotnie statystycznie z tym związanych są: wiek chorych, status palenia tytoniu, liczba różnych leków w postaci inhalatorów, częstość dawkowania na dobę [17].

Liczba inhalatorów oraz liczba inhalacji wykonywanych dziennie przez chorego to niezależne czynniki wpływające na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ryc. 1) [17]. Odsetek chorych, którzy nie stosują się do zaleceń, zwiększał się znacząco wraz z liczbą przyjmowanych

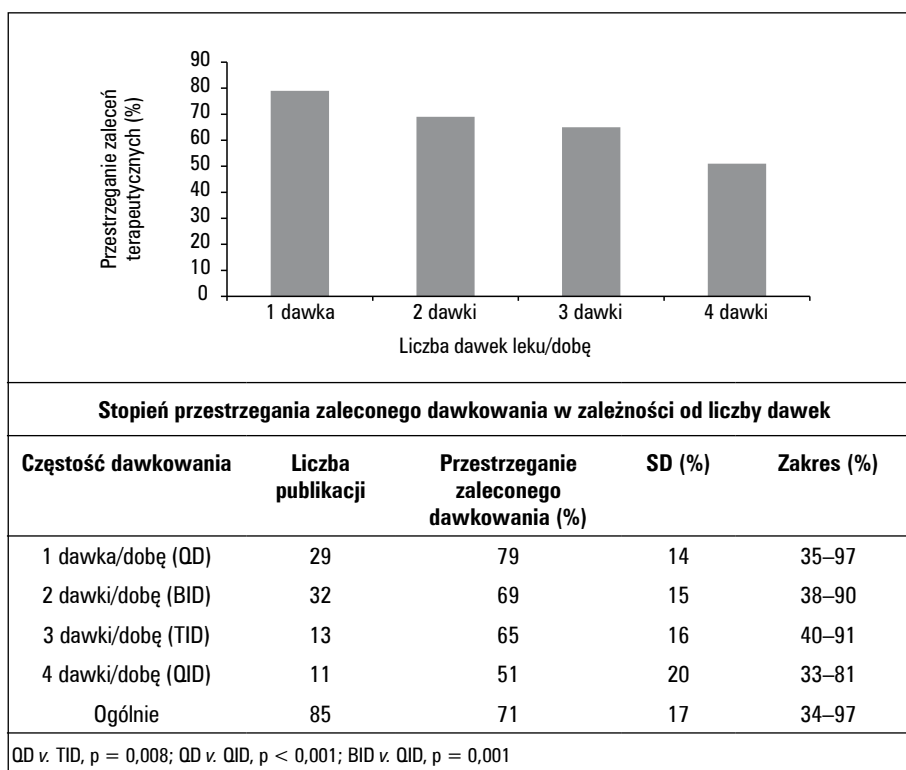


**Rycina 1.** Wpływ liczby stosowanych inhalatorów na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w leczeniu schorzeń układu oddechowego [na podstawie: 17]

leków. Wśród osób stosujących jeden lek było ich 7%, u używających 2 leków — 38%, a przy co najmniej 3 preparatach liczba osób, które nie przestrzegały zaleceń lekarskich wynosiła aż 55% [17] (tab. 2).

W opinii chorych na POChP terapia wziewna powinna być prosta, a urządzenie dozujące lek wielodawkowe i dające pewność prawidłowego przyjęcia dawki leku [18]. Chorzy przyjmujący leki drogą wziewną preferują dawkowanie jeden raz na dobę. Również chorzy na astmę podobnie jak chorzy na POChP preferują uproszczone schematy dawkowania leków. W badaniu *Respiratory Patients Opinion Survey* (RESPONSE) około 80% chorych na astmę, niezależnie od wieku deklarowało, że chce używać mniej leków przeciw astmatycznym, najlepiej jeden lek i o ile to możliwe z jednego inhalatora [19].

Duże znaczenie dla przestrzegania zaleceń terapeutycznych ma wpływ częstość dawkowania leku w ciągu dnia. W przeglądzie systematycznym 76 badań dotyczących *compliance* stosowania leków Claxton i wsp. [20] zidentyfikowali, że przy



Rycina 2. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w zależności od liczby dawek leku na dobę [na podstawie tabeli 2 z: 20]

przyjmowaniu leku raz na dobę, *compliance* był zachowany w prawie 80% chorych, natomiast gdy lek należało przyjmować cztery razy na dobę, wówczas *compliance* był znacząco niższy i wynosił nieco ponad 51% (ryc. 2).

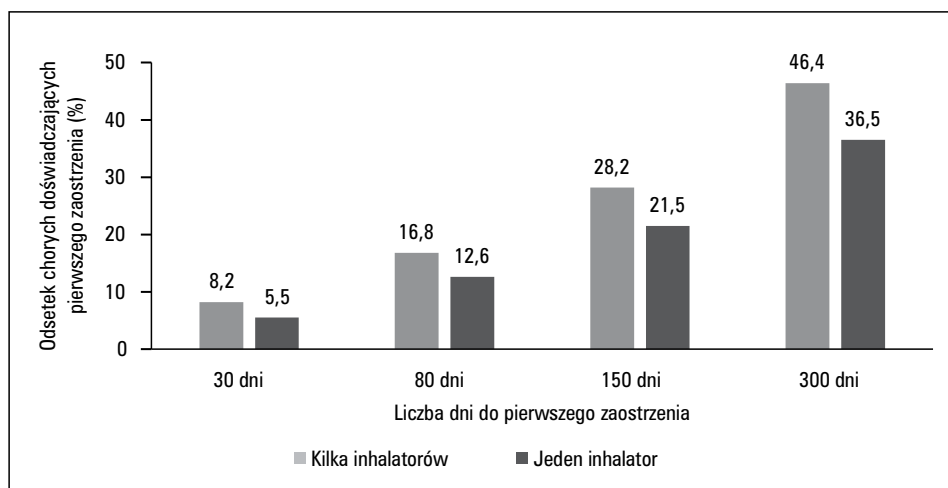
Dodatkowo Straka i wsp. [21] wykazali, że chorzy preferują przyjmowanie leku (*isosorbide dinitrate*) w godzinach porannych lub wieczornych. Natomiast tylko 46% chorych preferowało przyjmowanie leku w godzinach popołudniowych [21]. W badaniu opublikowanym w 2017 roku Sulaiman i wsp. [22] zaobserwowali jednak, że chorzy wypisywani ze szpitala po zaostrzeniu POChP w ciągu 1 miesiąca od wypisu średnio 22,6% dawek leku przyjęli zgodnie ze wcześniejszym przeszkoleniem. W tej grupie tylko 6% chorych przyjęło ponad 80% zalecanych dawek leku. Pomimo wcześniejszego instruktażu przez personel szpitalny jak prawidłowo używać inhalator aż 50,1% pacjentów popełniała błędy techniczne podczas inhalacji [22].

### Skutki braku adherencji chorego do zaleceń terapeutycznych

Dowiedziano, że połączenie co najmniej 2 substancji aktywnych w jednym inhalatorze zmniejsza o połowę liczbę inhalacji w ciągu

doby, czyniąc terapię mniej skomplikowaną [23]. Chorzy na POChP stosujący kilka inhalatorów w codziennej terapii znacznie częściej odstawiali zaleczone leczenie w porównaniu z chorymi stosującymi jeden inhalator (HR = 1,40,  $p < 0,0001$ ) [23]. Ryzyko zaprzestania terapii z dwóch inhalatorów było w tej grupie chorych o 40% większe w porównaniu z grupą stosującą tylko jeden inhalator. W populacji ponad 11 000 chorych na POChP, pacjenci stosujący kilka inhalatorów nie przestrzegali zaleceń w większym stopniu niż osoby stosujące jeden inhalator. Liczba dni w roku, kiedy chorzy stosowali zaleczone leczenie, była znacznie większa w grupie chorych stosujących jeden inhalator (PDC [*proportion of days covered*] 0,51 [SD = 0,279] v. 0,55 [SD = 0,279]  $p < 0,0001$ ) [24]. Co więcej, chorzy na POChP stosujący kilka inhalatorów doświadczyli średnio 1,55 ( $\pm 3,59$ ) zaostrzeń w porównaniu z 1,03 ( $\pm 2,63$ ) zaostrzeń w grupie chorych stosujących jeden inhalator ( $p < 0,0001$ ) (ryc. 3) [25].

Zastosowanie u chorego różnych rodzajów inhalatorów wymaga umiejętności właściwej techniki inhalacji leku. Uproszczenie schematu dawkowania oraz stosowania terapii złożonej z jednego inhalatora pomaga chorym stosować się do zaleceń lekarskich.



Rycina 3. Wskaźnik zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u chorych stosujących jeden lub kilka inhalatorów [na podstawie: 25]

Raport GOLD 2017 wyraźnie wskazuje, że wybór inhalatora musi być indywidualny dla każdego chorego [5]. Przy wyborze inhalatora należy kierować się między innymi umiejętnościami chorego do wykonania inhalacji oraz jego preferencjami. To kluczowe, aby chory otrzymał właściwe instrukcje i został przeszkolony, a ze strony lekarza konieczna jest regularna weryfikacja poprawności wykonywanych przez chorego inhalacji. Poprawność wykonywanej inhalacji powinna być weryfikowana zawsze przed zmianą aktualnego leczenia z powodu nieskuteczności. W celu poprawy inhalacji i prawidłowego doboru inhalatora do leczenia POChP lub astmy warto dodatkowo wykonać pomiar szczytowego przepływu wdechowego (PIF, *peak inspiratory flow*), stosując Inspiratory Training Device In-Check™ [26, 27]. Wybór inhalatora odpowiedniego dla pacjenta może mieć istotny wpływ na przekonanie chorego do stosowania leczenia, a przez to wpłynąć korzystnie na przestrzeganie zaleceń i stan zdrowia chorych na POChP [28].

### Możliwość poprawy leczenia POChP — terapia trójlekowa w jednym inhalatorze

Zgodnie z wytycznymi GOLD [5] w leczeniu długoterminowym POChP należy uwzględnić leki rozszerzające drogi oddechowe oraz w uzasadnionych przypadkach glikokortykosteroidy wziewne (wGKS). Do tych leków należą:

- agoniści  $\beta_2$ -receptora adrenergicznego o krótkim (SABA, *short-acting  $\beta_2$ -agonist*) i długim (LABA, *long-acting  $\beta_2$ -agonist*) czasie działania,
- antagoniści receptorów cholinergicznym o krótkim (SAMA, *short-acting muscarinic*

*antagonist*) i długim (LAMA, *long-acting muscarinic antagonist*) czasie działania:

- połączeń SABA i SAMA w jednym inhalatorze,
- połączeń LABA i LAMA w jednym inhalatorze;
- c) leki przeciwzapalne, przede wszystkim:
  - glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) z LABA w jednym inhalatorze,
  - inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4) — roflumilast,
  - antybiotyki (makrolidy) i antyoksydanty.

W leczeniu POChP preferuje się tak zwaną „podwójną bronchodilatację” — podawanie, osobno lub w jednym inhalatorze, leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania. W tak dobranej terapii wykorzystuje się oddziaływanie na receptory  $\beta$ -adrenergiczne oraz receptory muskarynowe M3, co przynosi korzystny efekt rozszerzający oskrzela. W niektórych postaciach ciężkiej POChP (grupy C i D) możliwe i wskazane jest dodanie do leczenia wGKS. Takie postępowanie jest korzystne, szczególnie gdy chorzy na POChP mają częste zaostrzenia choroby, wysoką eozynofilię krwi obwodowej lub nakładanie się astmy na POChP (ACO, *asthma-COPD overlap*) [29]. Wziewne GKS w połączeniu z LABA skuteczniej niż monokomponenty poprawiają czynność układu oddechowego oraz zmniejszają częstość zaostrzeń u chorych z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli. Należy zauważyć, że leczenie z użyciem wGKS zwiększa w niewielkim stopniu ryzyko zapalenia płuc, a monoterapia wGKS nie jest zalecana w POChP.

Przy stosowaniu wGKS u chorych na POChP warto również mieć na uwadze komunikat Euro-

pejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), który poprzez Komitet Doradczy ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) jasno określił, że korzyści z przyjmowania kortykosteroidów w postaci wziewnej w leczeniu POChP nadal przewyższają związane z nimi zagrożenia i nie należy zmieniać sposobu stosowania tych leków. Chorzy na POChP i lekarze powinni prowadzić obserwację pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc, pamiętając, że kliniczne objawy zapalenia płuc mogą być identyczne z objawami zaostrzenia pierwotnej choroby [30].

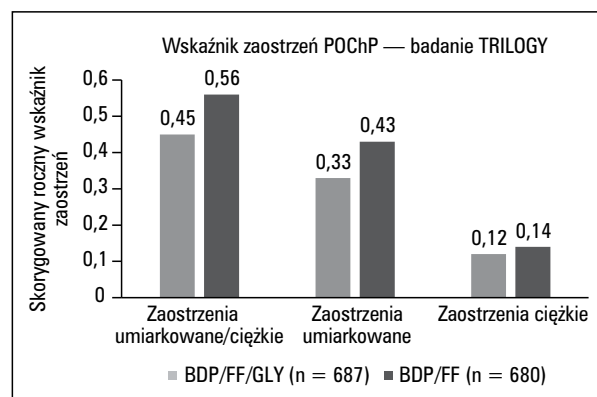
W 2017 roku zarejestrowano pierwszy potrójny lek złożony (w jednym inhalatorze pMDI) przeznaczony do leczenia POChP — TRIMBOW (dipropionian beklometazonu/formoterol/bromek glikopironium), a terapia ta została wymieniona w zaleceniach GOLD 2017 roku [5]. Skuteczność terapii trójlekowej w jednym inhalatorze udowodniono w dwóch wieloośrodkowych badaniach o akronimach TRILOGY [31] i TRINITY [32]. Singh i wsp. [31] w badaniu TRILOGY obejmującym dwie grupy chorych leczonych dipropionianem beklometazonu/formoterolem/bromkiem glikopironium BDP (100 µg)/FF(6 µg)/GLY(12,5 µg) 2 × dziennie 2 wdechy lub dipropionianem beklometazonu/formoterolem BDP (100 µg)/FF (6 µg) 2 × dziennie 2 wdechy wykazali, że skorygowany roczny wskaźnik częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w 52. tygodniu obserwacji wynosił 0,41 dla BDP/FF/GLY i 0,53 dla BDP/FF (RR 0,77 [95% CI 0 · 65–0 · 92]; p = 0,005), co odpowiadało 23-procentowej redukcji zaostrzeń w grupie otrzymującej BDP/FF/GLY w porównaniu z BDP/FF. W drugim badaniu — TRINITY Vestbo i wsp. [32] porównywali trzy sposoby leczenia BDP (100 µg)/FF (6 µg)/GLY (12,5 µg) w jednym inhalatorze (2 × dziennie 2 wdechy) do tiotropium 18 µg jeden raz dziennie lub do 100 µg BDP/6 µg FF 2 × dziennie 2 wdechy przez pMDI plus 1 × dziennie tiotropium 18 µg (pMDI). Skorygowany roczny wskaźnik częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń wyniósł 0,46 (95% CI 0,41–0,51) w grupie otrzymującej terapię potrójną BDP/FF/GLY z jednego inhalatora 0,57 (0,52–0,63) w grupie tiotropium i 0,45 (0,39–0,52) w grupie otrzymującej terapię potrójną BDP/FF plus tiotropium z oddzielnych inhalatorów, co odpowiada 20-procentowej redukcji zaostrzeń w grupie otrzymującej BDP/FF/GLY z jednego inhalatora w porównaniu z tiotropium. Stwierdzono również, że w grupie otrzymującej BDP/FF/GLY

z jednego inhalatora uzyskano 29-procentową redukcję częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w porównaniu z grupą otrzymującą terapię trójlekową BDP/FF plus tiotropium z oddzielnych inhalatorów (ryc. 4, 5).

### Możliwe działania niepożądane w trakcie stosowania terapii trójlekowej

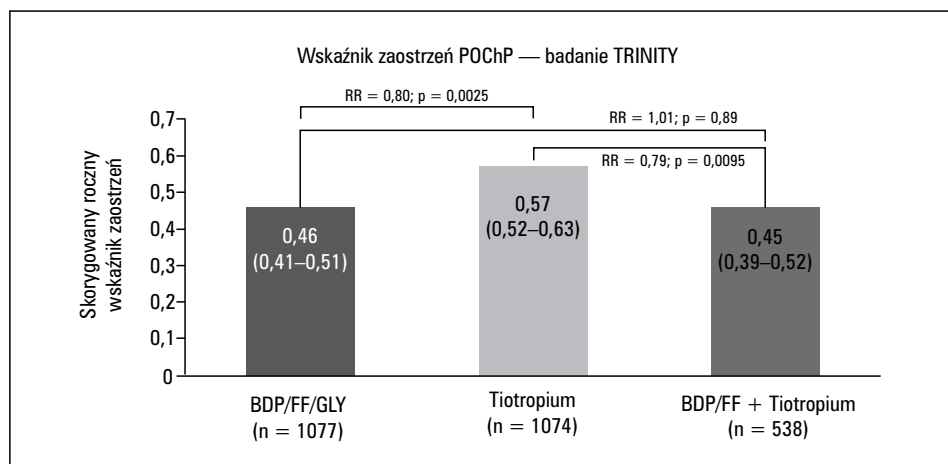
W obu badaniach nie obserwowano istotnych różnic w liczbie działań niepożądanych, w tym zapaleń płuc. W badaniu TRILOGY w obu badanych podgrupach zapalenie płuc było tak samo częste i wynosiło 3%. W badaniu TRINITY obserwowano podobny odsetek zapaleń płuc. Dodatkowo w badaniu TRILOGY obserwowano podobną liczbę zapaleń płuc jak w badaniu FLAME [33].

W badaniu TRIBUTE [34] wykazano korzystny profil bezpieczeństwa BDP/FF/GLY. Liczba działań niepożądanych była podobna w obu grupach, a działania miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zapalenia płuc odnotowano u 28 (4%) chorych otrzymujących BDP/FF/GLY i 27 (4%) chorych otrzymujących IND/GLY. Podobna częstość występowania zapalenia płuc w grupie BDP/FF/GLY oraz IND/GLY może wskazywać, że dodanie steroidu wziewnego w postaci cząstek o bardzo drobnych rozmiarach do antagonisty receptorów muskarynowych i długodziałającego β2-agonisty nie zwiększa ryzyka wystąpienia zapalenia płuc [34]. Podobnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (44 [6%] chorych otrzymujących BDP/FF/GLY i 51 [7%] otrzymujących IND/GLY) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (11 [1%] u chorych otrzymujących BDP/FF/GLY i 29 [4%] otrzymujących IND/GLY)



**Rycina 4.** Redukcja częstości zaostrzeń u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w badaniu TRILOGY [zmodyfikowano na podstawie ryciny 3B z: 31]; BDP/FF/GLY — beklometazon/formoterol/bromek glikopironium





**Rycina 5.** Redukcja częstości zaostrzeń u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w badaniu TRINITY [zmodyfikowano na podstawie ryciny z: 32]; BDP/FF/GLY — beklometazon/formoterol/bromek glikopirynium

była niska i podobna w badanych grupach. Wśród ciężkich działań niepożądanych zawał serca wystąpił u jednego (< 1%) chorego z grupy BDP/FF/GLY i u 8 (1%) w grupie IND/GLY. Działania niepożądane prowadzące do zgonu dotyczyły 16 (2%) chorych otrzymujących BDP/FF/GLY oraz 21 (3%) chorych otrzymujących IND/GLY [34].

Niska częstość działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w obu grupach, szczególnie w grupie stosującej potrójną terapię, dodatkowo potwierdza dobrą tolerancję leczenia, biorąc pod uwagę zgłoszenia o zwiększonym ryzyku takich działań u chorych na POChP, którzy otrzymują długodziałające leki rozszerzające oskrzela, zwłaszcza u osób starszych [34].

Niska częstość działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w obu grupach, szczególnie w grupie stosującej potrójną terapię, dodatkowo potwierdza dobrą tolerancję tego rodzaju leczenia.

Autorzy konkludują, że potrójna terapia w postaci aerozolu superdrobnocząstkowego uwalnianego z inhalatora ciśnieniowego nowej generacji w technologii Modulite® HFA może przynosić znamienne korzyści w grupie chorych na POChP z ciężką i bardzo ciężką obturacją dróg oddechowych ( $FEV_1 < 50\%$ ) oraz z nawracającymi zaostrzeniami choroby.

### Podsumowanie

1. Prosty schemat leczenia POChP przynosi wymierne korzyści w odniesieniu do przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego. Im mniej skomplikowany sposób leczenia, tym większa skuteczność terapeutyczna.

2. Chorzy stosujący w terapii inhalacyjnej kilka inhalatorów doświadczają większej liczby zaostrzeń, są narażeni na większe ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń i destabilizacji choroby oraz większe ryzyko zgonu.
3. Dane ukazujące niekorzystny wpływ złożoności leczenia na kontrolę objawów oraz wydatki zasobów medycznych powinny być pomocne przy podejmowaniu optymalnych decyzji terapeutycznych. Takie postępowanie przyczynia się do zmniejszenia nasilenia objawów, częstości zaostrzeń i poprawy jakości życia chorych na POChP.
4. Terapia potrójna w jednym inhalatorze LAMA + LABA + wGKS zmniejsza objawy POChP, poprawia status zdrowotny i czynność płuc oraz zmniejsza ryzyko zaostrzeń w porównaniu z monoterapią LAMA i terapią LABA + wGKS.

### Konflikt interesów

Praca powstała dzięki wsparciu i grantowi edukacyjnemu firmy Chiesi.

### Piśmiennictwo:

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006; 27(2): 397–412, doi: [10.1183/09031936.06.00025805](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805), indexed in Pubmed: [16452599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452599/).
2. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
3. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 73–83, doi: [doi: 10.1016/S2213-2600\(12\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70060-7), indexed in Pubmed: [15665324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665324/).
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60(11): 925–931, doi: [10.1136/thx.2005.040527](https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527), indexed in Pubmed: 16055622.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org> (20.03.2017).
  6. Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev*. 2005; 14(96): 102–108, doi: [10.1183/09059180.05.00009605](https://doi.org/10.1183/09059180.05.00009605).
  7. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008; 63(9): 831–838, doi: [10.1136/thx.2007.086041](https://doi.org/10.1136/thx.2007.086041), indexed in Pubmed: 18728206.
  8. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J*. 1994; 7(3): 504–509, indexed in Pubmed: 8013609.
  9. Holmes MS, Seheult JN, O'Connell P, et al. An Acoustic-Based Method to Detect and Quantify the Effect of Exhalation into a Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015; 28(4): 247–253, doi: [10.1089/jamp.2014.1169](https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1169), indexed in Pubmed: 25393346.
  10. Al-Showair RAM, Tarsin WY, Assi KH, et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*. 2007; 101(11): 2395–2401, doi: [10.1016/j.rmed.2007.06.008](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.008), indexed in Pubmed: 17629471.
  11. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013; 107(10): 1481–1490, doi: [10.1016/j.rmed.2013.04.005](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.005), indexed in Pubmed: 23643487.
  12. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008; 63(9): 831–838, doi: [10.1136/thx.2007.086041](https://doi.org/10.1136/thx.2007.086041), indexed in Pubmed: 18728206.
  13. Osthoff M, Leuppi JD. Management of chronic obstructive pulmonary disease patients after hospitalization for acute exacerbation. *Respiration*. 2010; 79(3): 255–261, doi: [10.1159/000235721](https://doi.org/10.1159/000235721), indexed in Pubmed: 19690402.
  14. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med*. 2014; 9(1): 60, doi: [10.1186/2049-6958-9-60](https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-60), indexed in Pubmed: 25485108.
  15. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(8): 775–789, doi: [10.1056/NEJMoa063070](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070), indexed in Pubmed: 17314337.
  16. World Health Organization: Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, World Health Organization 2003: 1–45.
  17. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011; 82(4): 328–334, doi: [10.1159/000324453](https://doi.org/10.1159/000324453), indexed in Pubmed: 21454953.
  18. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7: 495–502, doi: [10.2147/COPD.S32674](https://doi.org/10.2147/COPD.S32674), indexed in Pubmed: 22888221.
  19. Ståhl E. Respiratory Patients Opinion Survey (RESPONSE): Market Research from Asthma Patients in Europe. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: A105.
  20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8): 1296–1310, indexed in Pubmed: 11558866.
  21. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, et al. Magnitude and nature of noncompliance with treatment using isosorbide dinitrate in patients with ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36(7): 587–594, indexed in Pubmed: 8844440.
  22. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(10): 1333–1343, doi: [10.1164/rccm.201604-0733OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0733OC), indexed in Pubmed: 27409253.
  23. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care*. 2005; 50(10): 1346–56; discussion 1357, indexed in Pubmed: 16185370.
  24. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011; 14(4): 486–496, doi: [10.3111/13696998.2011.594123](https://doi.org/10.3111/13696998.2011.594123), indexed in Pubmed: 21679019.
  25. Yu AP, Guérin A, de Leon DP, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med*. 2011; 105(12): 1861–1871, doi: [10.1016/j.rmed.2011.07.001](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.001), indexed in Pubmed: 21807487.
  26. Kuziemski K. Which dry powder inhaler should be chosen? *Respiration*. 2009; 78(3): 356; author reply 357–8, doi: [10.1159/000228907](https://doi.org/10.1159/000228907), indexed in Pubmed: 19602872.
  27. von Berg A, Kremer HJ, Ellers-Lenz B, et al. Peak inspiratory flow rates generated through the Novolizer and the Turbuhaler dry powder inhaler devices by children with stable asthma. *J Aerosol Med*. 2007; 20(1): 50–58, doi: [10.1089/jam.2006.0558](https://doi.org/10.1089/jam.2006.0558), indexed in Pubmed: 17388753.
  28. Amin AN, Ganapathy V, Roughley A, et al. Confidence in correct inhaler technique and its association with treatment adherence and health status among US patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 1205–1212, doi: [10.2147/PPA.S140139](https://doi.org/10.2147/PPA.S140139), indexed in Pubmed: 28744110.
  29. Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J*. 2017; 49(2), doi: [10.1183/13993003.02200-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02200-2016), indexed in Pubmed: 28179443.
  30. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-17052016-r-w-sprawie-zako%C5%84czenia-oceny-kortykosteroid%C3%B3w-w-postaci-wziewnej>.
  31. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10048): 963–973, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X), indexed in Pubmed: 27598678.
  32. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10082): 1919–1929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5), indexed in Pubmed: 28385353.
  33. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016; 374(23): 2222–2234, doi: [10.1056/NEJMoa1516385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385), indexed in Pubmed: 27181606.
  34. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018; 391(10125): 1076–1084, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30206-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30206-x).