

Kai dvigubos terapijos nebepakanka: flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinys gydant LOPL

WHEN DUAL THERAPY IS NO LONGER SUFFICIENT: FLUTICASONE FUROATE/UMECLIDINIUM/VILANTEROL IN THE TREATMENT OF COPD

SABINA GASPEROVIČ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Kai dviguba terapija yra nepakankama lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) kontroliuoti ir nustatomas trigubos terapijos poreikis, svarbu pasirinkti ne tik veiksmingą, bet ir kuo paprastesnį gydymo režimą. Paprastesnis režimas gali padėti pacientui geriau laikytis paskirto gydymo. Vienas iš galimų trigubos terapijos variantų – flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo (FF, UMEC ir VI) derinys, vartojamas vienu „Ellipta“ inhaliatoriumi, vienu įkvėpimu kartą per parą. Straipsnyje aptariama dozavimo dažnio ir inhaliatorių skaičiaus reikšmė gydymo režimo laikymuisi, apžvelgiami IMPACT ir INTREPID tyrimų bei įprastos klinikinės praktikos duomenys. Jie pagrindžia FF, UMEC ir VI veiksmingumą mažinant LOPL paūmėjimų dažnį ir gerinant plaučių funkciją bei sveikatos būklę. Individualiai įvertinus įkvėpiamojo gliukokortikoido naudą ir riziką bei paciento gebėjimą tinkamai naudoti inhaliatorių, vieno įkvėpimo kartą per parą režimas yra racionalus pasirinkimas stiprinant LOPL gydymą nuo dvigubos iki trigubos terapijos.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, flutikazono furoatas / umeklidinas / vilanterolas, gydymo režimas, dozavimas kartą per parą.

Summary. When dual therapy does not provide adequate control of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and triple therapy is indicated, it is important to choose a treatment regimen that is not only effective but also as simple as possible. A simpler regimen may help patients adhere more closely to the prescribed treatment. One available triple-therapy option is the combination of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (FF/UMEC/VI), administered via a single Ellipta inhaler as one inhalation once daily. This article reviews the relevance of dosing frequency and the number of inhalers to treatment adherence, together with evidence from the IMPACT and INTREPID trials and real-world studies. The available data support the effectiveness of FF/UMEC/VI in reducing COPD exacerbations and improving lung function and health status. Following an individualized assessment of the benefits and risks of inhaled corticosteroid treatment and the patient's ability to use the inhaler correctly, a once-daily single-inhaler regimen may be a rational option when escalating from dual to triple therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, treatment regimen, once-daily dosing.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1975>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – heterogeniška plaučių liga, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo sistemos simptomai ir nuolatinė, dažnai progresuojanti kvėpavimo takų obstrukcija [1]. Pacientams, kuriems vartojant ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) derinį pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas, rekomenduojama apsvarstyti stiprinti gydymą iki trigubos terapijos, papildomai skiriant įkvėpiamąjį gliukokortikoidą (IGK) [1]. Vienas iš galimų trigubos terapijos variantų – flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo (FF, UMEC ir VI) derinys viename inhaliatoriuje. Pagal preparato charakteristikų santrauką šis derinys skirtas vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL

sergančių suaugusiųjų palaikomajam gydymui, kai gydymas IGK ir IVBA arba IVBA ir IVMB deriniu yra nepakankamas [2]. FF, UMEC ir VI derinys vartojamas vienu „Ellipta“ inhaliatoriumi po vieną 92, 55 ir 22 μ g įkvėpimą kartą per parą [2]. Jo veiksmingumas pagrįstas atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų ir realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenimis [3, 4].

Vis dėlto gydymo rezultatus lemia ne tik pasirinkto vaistų derinio veiksmingumas, bet ir gydymo režimo laikymasis. Jį gali bloginti kelių inhaliatorių naudojimas, skirtinga jų vartojimo technika ir dažnesnis dozavimas [1, 5]. Šiame straipsnyje apžvelgiamas FF, UMEC ir VI veiksmingumas ir gydymo vienu inhaliatoriumi kartą per parą reikšmė pereinant nuo dvigubos prie trigubos LOPL terapijos.

GYDYMO STIPRINIMAS IKI TRIGUBOS TERAPIJOS

Prieš stiprinant LOPL gydymą rekomenduojama įvertinti paciento simptomus ir paūmėjimų riziką, patikrinti inhaliatoriaus naudojimo techniką, gydymo režimo laikymąsi bei galimą gretutinių ligų įtaką [1]. Sprendžiant dėl IGK įtraukimo į gydymo planą, svarbu atsižvelgti į ankstesnius paūmėjimus, kraujo eozinofilų skaičių, padedantį įvertinti tikėtiną IGK naudą, ir pneumonijos riziką [1, 2]. Nustačius trigubos terapijos poreikį, svarbu pasirinkti ne tik veiksmingą vaistų derinį, bet ir paciento gebėjimus bei poreikius atitinkantį inhaliatorių ir kuo paprastesnį dozavimo režimą.

GYDYMO REŽIMO SUDĖTINGUMAS IR JO LAIKYMASIS

Nepakankamas gydymo režimo laikymasis yra viena svarbiausių kliūčių siekiant optimalios LOPL kontrolės. Jis siejamas su blogesne simptomų kontrole, dažnesniais paūmėjimais, didesniu sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu ir didesne mirtingumo rizika [1, 5]. Gydymo režimo laikymąsi lemia daugelis veiksnių, tačiau dalį jų galima koreguoti parenkant pacientui tinkamiausią inhaliatorių ir kuo paprastesnį dozavimo režimą.

Naudojant kelis inhaliatorius pacientui gali tekti išmokyti skirtingų jų paruošimo ir įkvėpimo technikų, vaistus vartoti skirtingu paros metu ir atlikti daugiau įkvėpimų. Kuo daugiau dozių reikia suvartoti per parą, tuo didesnė tikimybė praleisti bent dalį paskirto gydymo. Tai ypač aktualu vyresniems pacientams, kai vartojama įvairių vaistų (polifarmacija), esant kognityviniams arba motorikos sutrikimams. Trijų veikliųjų medžiagų derinimas viename inhaliatoriuje sumažina gydymo režimo sudėtingumą ir leidžia vieno vartojimo metu įkvėpti visus trigubos terapijos komponentus [5].

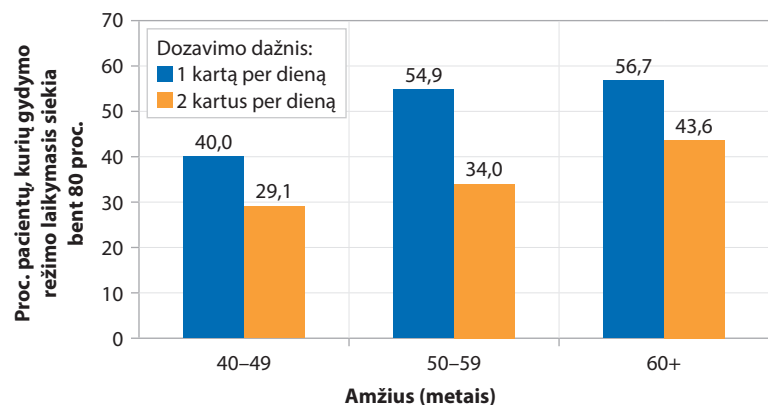
Dozavimo dažnio reikšmę gydymo režimo laikymuisi 2023 m. vertino De Keyser ir kt., elektroniniais inhaliatorių monitoriais 90 d. stebėję 1 791 LOPL sergantį pacientą. Vieną kartą per parą vaistus vartojusių pacientų gydymo režimo laikymosi mediana siekė 83,3 proc., o vartojusių du kartus per parą – 64,7 proc. ($p < 0,001$). Ne mažesni kaip 80 proc. gydymo režimo laikymosi rodiklį pasiekė atitinkamai 54,8 proc. ir 38,6 proc. pacientų. Šis skirtumas išliko ir atsižvelgus į galimus rezultatus įtakos turinčius veiksnius – amžių, pradinį LOPL vertinimo testo (angl. *COPD Assessment test*, CAT) balą, įtraukimo į stebėsenos programą metus ir tyrimo centrą (1 pav.). Koreguotoje analizėje vieną kartą per parą vaistus vartojusių pacientų šansai pasiekti ne mažesni kaip 80 proc. gydymo režimo laikymosi rodiklį buvo 73 proc. didesni nei vaistus vartojusių du kartus per parą

(šansų santykis – 1,73; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 1,38–2,17; $p < 0,001$) [6].

Kadangi tai buvo stebimasis tyrimas, kuriame vertinti įvairūs įkvėpiamieji vaistai, jo rezultatai neleidžia patvirtinti priežastinio ryšio tarp dozavimo dažnio ir gydymo režimo laikymosi. Vis dėlto nustatyta sąsaja rodo, kad mažesnis dozavimo dažnis gali padėti geriau laikytis paskirto gydymo režimo. FF, UMEC ir VI derinys leidžia sustiprinti gydymą iki trigubos terapijos nepridedant papildomo inhaliatoriaus, nes visos trys veikliosios medžiagos vartojamos vienu įkvėpimu kartą per parą [2].

FF, UMEC IR VI VEIKSMINGUMAS: IMPACT TYRIMAS

FF, UMEC ir VI veiksmingumas, palyginti su dviguba terapija, vertintas 52 sav. trukmės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame III fazės IMPACT tyrime. Jame dalyvavo 10 355 simptomus jaučiantys LOPL pacientai, kuriems per ankstesnius metus buvo pasireiškę paūmėjimų. FF, UMEC ir VI grupėje metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 15 proc. mažesnis nei FF ir VI grupėje ir 25 proc. mažesnis nei UMEC ir VI grupėje (abiems palyginimams $p < 0,001$). Po 52 sav. forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) pokytis buvo atitinkamai 97 ir 54 ml didesnis, o kliniškai reikšmingą, ne mažesnę kaip 4 balų, Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendrojo įverčio sumažėjimą pasiekė 42 proc. FF, UMEC ir VI grupės ir po 34 proc. abiejų dvigubos terapijos grupių pacientų. Vis dėlto gydytojo diagnozuotos pneumonijos rizika FF, UMEC ir VI grupėje buvo didesnė nei UMEC ir VI grupėje (rizikos santykis – 1,53; 95 proc. PI – 1,22–1,92; $p < 0,001$), tačiau nesiskyrė nuo FF ir VI grupės. Kaip ir skiriant kitą IGK turintį gydymą, numatomą naudą svarbu individualiai įvertinti atsižvelgiant į pneumonijos riziką [3].



1 pav. Lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių pacientų procentinė dalis, kurių vidutinis gydymo režimo laikymosi rodiklis yra bent 80 proc., pagal amžių ir inhaliuojamo vaisto dozavimo dažnį (pritaikyta pagal De Keyser ir kt. [6])

FF, UMEC IR VI VEIKSMINGUMAS: INTREPID TYRIMAS

IMPACT tyrimas patvirtino FF, UMEC ir VI veiksmingumą, palyginti su dviguba terapija, kontroliuojamojo klinikinio tyrimo sąlygomis. INTREPID tyrime vertinta, ar vienu inhaliatoriumi kartą per parą vartojamas FF, UMEC ir VI derinys užtikrina veiksmingą gydymą ir realiajai klinicinei praktikai artimomis sąlygomis, palyginti su gydytojo pasirinkta triguba terapija keliais inhaliatoriais. Tai buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, atviras, 24 sav. trukmės IV fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 3 092 LOPL sergantys pacientai. Tiriamiesiems atsitiktinai skirtas FF, UMEC ir VI derinys viename „Ellipta“ inhaliatoriuje kartą per parą ($n = 1\,545$) arba gydytojo pasirinkta triguba terapija keliais kitais inhaliatoriais ($n = 1\,547$) [7].

Po 24 sav. kliniškai reikšmingą CAT įverčio sumažėjimą bent dviem balais pasiekė 47 proc. FF, UMEC ir VI grupės ir 40 proc. kelių inhaliatorių trigubos terapijos grupės pacientų. FF, UMEC ir VI grupės pacientų šansai pasiekti tokį atsaką buvo 31 proc. didesni (šansų santykis – 1,31; 95 proc. PI – 1,13–1,51; $p < 0,001$). FEV₁ padidėjimas FF, UMEC ir VI grupėje buvo vidutiniškai 50 ml didesnis nei kelių inhaliatorių trigubos terapijos grupėje (atitinkamai 77 ir 28 ml; 95 proc. PI – 26–73 ml; $p < 0,001$). Sunkių nepageidaujamų reakcijų ir pneumonijos dažniai abiejose grupėse buvo panašūs [7].

INTREPID tyrimo sąlygos buvo artimos kasdienei klinicinei praktikai, tačiau gydymo režimo laikymasis jame tiesiogiai nebuvo vertintas. Be to, grupėse skyrėsi ne tik inhaliatorių skaičius ir dozavimo dažnis, bet ir veikliosios medžiagos bei inhaliatorių tipai, todėl negalima nustatyti, kokią rezultatų skirtumo dalį lėmė kiekvienas iš šių veiksnių. Vis dėlto tyrimas parodė, kad vienu inhaliatoriumi kartą per parą vartojamas FF, UMEC ir VI realiajai klinicinei praktikai artimomis sąlygomis buvo susijęs su didesniu sveikatos būklės ir plaučių funkcijos pagerėjimu nei gydytojo pasirinkta triguba terapija keliais inhaliatoriais [7].

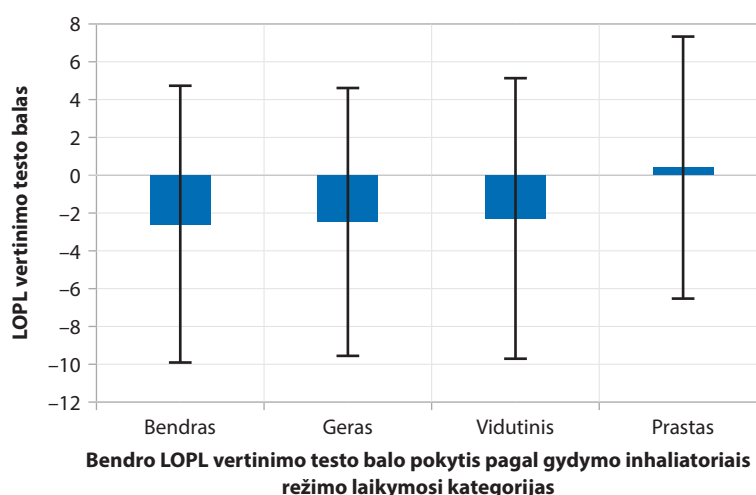
FF, UMEC IR VI VEIKSMINGUMAS REALIOJOJE KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

INTREPID tyrimo rezultatus papildė 12 mėn. trukmės prospektyviojo, daugiacentrio, neintervencinio ELLITHE tyrimo duomenys. Jame vienu „Ellipta“ inhaliatoriumi kartą per parą vartojamo FF, UMEC ir VI veiksmingumas vertintas 906 LOPL sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant ankstesnio palaikomojo

gydymo, išliko LOPL simptomų. Daugumai tiriamųjų (63,9 proc.) gydymas buvo sustiprintas nuo dvigubos terapijos, o 18 proc. pacientų anksčiau vartojo trigubą terapiją keliais inhaliatoriais. Viena dažniausių FF, UMEC ir VI skyrimo priežasčių buvo siekis supaprastinti gydymą (42,3 proc.) [4].

Po 12 mėn. CAT įvertis vidutiniškai sumažėjo 2,6 balo ($p < 0,0001$), taigi vidutinis pokytis atitiko kliniškai reikšmingo pagerėjimo kriterijų. Ryškiausias pagerėjimas nustatytas pacientams, kurių pradinis CAT įvertis buvo didesnis nei 20 balų. Šioje grupėje jis sumažėjo vidutiniškai 4,6 balo. FEV₁, palyginti su pradine reikšme, padidėjo vidutiniškai 93 ml ($p < 0,0001$). Pagal gydymo inhaliatoriais režimo laikymosi klausimyną (angl. *test of adherence to inhalers*, TAI) gerai gydymo režimo besilaikančių pacientų dalis padidėjo nuo 62,5 iki 77,1 proc. Gerai arba vidutiniškai gydymo režimo besilaikiusių pacientų CAT įvertis sumažėjo atitinkamai 2,5 ir 2,3 balo, o prastai gydymo režimo besilaikiusių pacientų grupėje sveikatos būklės pagerėjimo nenustatyta (2 pav.). Tyrimo pabaigoje 68,2 proc. pacientų savo gebėjimą naudoti „Ellipta“ inhaliatorių įvertino gerai arba labai gerai [4].

2022 m. Mannino ir kt. atliko retrospektyvųjį kohortinį tyrimą, kuriame dalyvavo 1 904 pacientai. Jame vertinta, ar FF, UMEC ir VI vartojimo pradžios laikas po LOPL paūmėjimo buvo susijęs su vėlesnių paūmėjimų dažniu ir sveikatos priežiūros išlaidomis. 529 pacientai pradėjo vartoti FF, UMEC ir VI per 30 d. po vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, o 1 375 – po 31–180 d. Atliekant statistinę



2 pav. CAT balo pokytis tyrimo laikotarpiu pradėjus vieną kartą per dieną vartoti trigubos terapijos inhaliatorių. Pacientai suskirstyti į tris TAI kategorijas. CAT įverčio pokyčiai įvertinti kiekvienai gydymo režimo laikymosi kategorijai nuo pradinio iki paskutinio vizito. Per paskutinį vizitą gerai arba vidutiniškai gydymo režimo besilaikiusių pacientų CAT įvertis sumažėjo labiau nei blogai gydymo režimo besilaikiusių pacientų (atitinkamai -2,5 ir -2,3, palyginti su +0,4)

*Vidutinio CAT įverčio pokyčio palyginimas tarp grupių ($p < 0,05$) (dispersinė analizė, ANOVA). (pritaikyta pagal Beeh ir kt. [4]).
CAT – LOPL vertinimo testas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TAI – gydymo inhaliatoriais režimo laikymosi klausimynas.

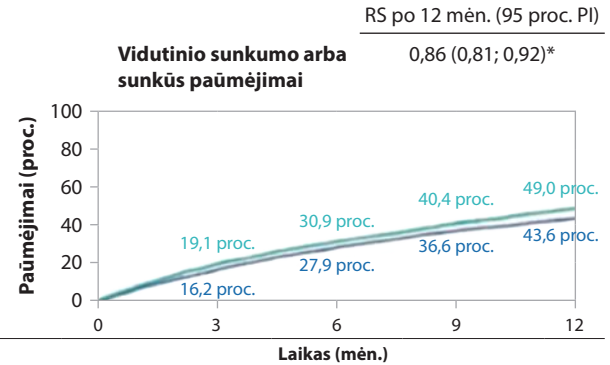
analizę, atsižvelgus į pradines pacientų charakteristikas, nustatytas anksti gydymą pradėjusių pacientų bendras paūmėjimų dažnis buvo 21 proc., o sunkių paūmėjimų dažnis – 43 proc. mažesnis nei gydymą pradėjusiųjų vėliau. Anksti gydymą pradėjusių pacientų grupėje taip pat nustatytos mažesnės bendrosios ir su LOPL susijusios sveikatos priežiūros išlaidos [8].

Vertinant šiuos rezultatus svarbu atsižvelgti į tyrimų metodologinius ypatumus. ELLITHE tyrime nebuvo kontrolinės grupės, gydymo režimo laikymasis vertintas pacientų pildytu TAI klausimynu, o ne objektyvia elektronine vaistų vartojimo stebėseną. Be to, tyrimas vykdytas COVID-19 pandemijos laikotarpiu, kai sumažėjusį LOPL paūmėjimų dažnį galėjo lemti papildomos infekcijų kontrolės priemonės ir retesni socialiniai kontaktai. Mannino ir kt. tyrimas buvo retrospektyvusis, todėl negalima atmesti fakto, kad rezultatams įtakos turėjo į analizę neįtraukti pacientų grupių skirtumai arba kiti veiksniai. Vis dėlto šie duomenys papildė kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatus ir rodo, kad realiosios klinikinės praktikos sąlygomis skiriamas FF, UMEC ir VI derinys siejamas su sveikatos būklės, plaučių funkcijos ir gydymo režimo laikymosi rodiklių pagerėjimu. Nustačius trigubos terapijos poreikį, nepagrįstas gydymo sustiprinimo atidėjimas gali būti susijęs su didesniu vėlesnių LOPL paūmėjimų dažniu [4, 8].

VIENO INHALIATORIAUS TRIGUBOS TERAPIJOS PASIRINKIMAS STIPRINANT LOPL GYDYMĄ

2025 m. Wedzicha ir kt. atliko retrospektyvųjį kohortinį tyrimą, kuriame palygino dviejų vieno inhaliatoriaus trigubos terapijos derinių veiksmingumą. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurių LOPL gydymas buvo stiprinamas nuo dvigubos iki trigubos terapijos. Remiantis JAV „Medicare“ administraciniais sveikatos draudimo duomenimis, į tyrimą įtraukti 10 093 pacientai, pradėję vartoti FF, UMEC ir VI, ir 3 926 pacientai, pradėję vartoti budezonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) derinį. FF, UMEC ir VI vartojimo režimas – vienas įkvėpimas kartą per parą, o BUD, GLY ir FORM – du įkvėpimai du kartus per parą [9].

Siekiant sumažinti pradinių pacientų charakteristikų skirtumų įtaką rezultatams, gydymo grupės buvo statistiškai subalansuotos. Per 12 mėn. vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų metinis dažnis siekė 0,80 paūmėjimo vienam pacientui FF, UMEC ir VI grupėje ir 0,98 paūmėjimo BUD, GLY ir FORM grupėje. Absoliutus skirtumas buvo 0,18 paūmėjimo



Pacientai, kuriems gresia rizika					
Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolio derinys	10 093	6 961	4 839	3 379	2 317
Budezonido, glikopironio ir formoterolio derinys	3 926	2 573	1 767	1 186	773

3 pav. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo per 12 mėn. (pritaikyta pagal Wedzicha ir kt. [9])

PI – pasikliautinas intervalas; RS – rizikos santykis.

vienam pacientui per metus, o santykinis paūmėjimų dažnis FF, UMEC ir VI grupėje buvo 18 proc. mažesnis (dažnių santykis – 0,82; 95 proc. PI – 0,77–0,88; $p < 0,001$). Panašus skirtumas nustatytas vertinant pirmojo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo riziką. Per 12 mėn. paūmėjimo rizika siekė atitinkamai 43,6 ir 49,0 proc., taigi absoliutus skirtumas buvo 5,4 procentinio punkto. FF, UMEC ir VI grupėje pirmojo paūmėjimo rizika buvo 14 proc. mažesnė (rizikos santykis – 0,86; 95 proc. PI – 0,81–0,92; $p < 0,001$) (3 pav.) [9].

Atliekant papildomą analizę per 12 mėn. apskaičiuota mirties dėl bet kurios priežasties rizika siekė 4,9 proc. FF, UMEC ir VI grupėje ir 6,0 proc. BUD, GLY ir FORM grupėje (rizikos santykis – 0,82; 95 proc. PI – 0,68–0,99; $p = 0,040$). Tiesa, mirtingumas nebuvo pagrindinis tyrimo rodiklis, todėl šio rezultato nepakanka tvirtai išvada apie mirtingumo skirtumą tarp gydymo grupių [9].

Vertinant rezultatus svarbu atsižvelgti į tyrimo metodologinius ribotumus. FF, UMEC ir VI bei BUD, GLY ir FORM deriniai nebuvo tiesiogiai palyginti atsitiktinių imčių kontroliuojamajame tyrime. Statistiškai subalansuoti buvo tik duomenų bazėje užregistruoti pacientų rodikliai, tačiau joje nebuvo informacijos apie plaučių funkciją, simptomus, rūkymą ir eozinofilų skaičių. Šie veiksniai galėjo turėti įtakos tiek gydymo pasirinkimui, tiek jo rezultatams. Be to, vaisto išdavimo duomenys nepatvirtina, kad pacientas jį vartojo taip, kaip paskirta. Dėl to negalima nustatyti, kokią rezultatų skirtumo dalį lėmė veikliosios medžiagos, inhaliatoriaus tipas, dozavimo dažnis arba kiti neįvertinti pacientų skirtumai.

Nepaisant šių ribotumų, tyrimas suteikia klinicinei praktikai svarbių duomenų apie pacientus, kurių gy-

dymas stiprinamas nuo dvigubos iki trigubos terapijos. FF, UMEC ir VI vartojimas buvo susijęs su mažesniu vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažniu bei mažesne pirmojo tokio paūmėjimo rizika, palyginti su BUD, GLY ir FORM. Šie rezultatai ir tai, kad FF, UMEC ir VI vartojamas vienu įkvėpimu kartą per parą, leidžia šį derinį laikyti racionaliu pasirinkimu pacientams, pradedantiems trigubą LOPL terapiją [9].

APIBENDRINIMAS

Kai LOPL sergančiam pacientui nebepakanka dvigubos terapijos ir nustatomos trigubos terapijos indikacijos, svarbu pasirinkti ne tik veiksmingą, bet ir pacientui kuo paprastesnį gydymo režimą. FF, UMEC ir VI veiksmingumą mažinant LOPL paūmėjimų dažnį ir gerinant plaučių funkciją bei sveikatos būklę pagrindžia atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų ir įprastos klinikinės praktikos duomenys. Visų trijų veikliųjų medžiagų vartojimas vienu inhaliatoriumi vienu įkvėpimu kartą per parą sumažina gydymo režimo sudėtingumą, o tyrimai, kuriuose analizuojama retesnio dozavimo dažnio įtaka, rodo, kad toks režimas gali padėti geriau laikytis paskirto gydymo.

Individualiai įvertinus IGK naudą ir riziką bei paciento gebėjimą tinkamai naudoti inhaliatorių, FF, UMEC ir VI dėl paprasto vartojimo režimo – vieno įkvėpimo kartą per parą – gali būti vienas iš pagrindinių pasirinkimų pradedant trigubą LOPL terapiją.

LITERATŪRA

1. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2026 report. 2026. Available at: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>. Date last accessed: August 9 2026.
2. **Europos vaistų agentūra.** Trelegy Ellipta 92 mikrogramai/55 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpiamieji milteliai. Preparato charakteristikų santrauka. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trelegy-ellipta>. Date last accessed: August 9 2026.
3. **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al.** Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018; 378(18):1671–80.
4. **Beeh KM, Scheithe K, Schmutzler H, Krüger S.** Real-world effectiveness of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol once-daily single-inhaler triple therapy for symptomatic COPD: the ELLITHE non-interventional trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:205–16.
5. **Turégano-Yedro M, Trillo-Calvo E, Navarro i Ros F, Maya-Viejo JD, González Villaescusa C, Echave Sustaeta JM, et al.** Inhaler adherence in COPD: a crucial step towards the correct treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2887–93.
6. **De Keyser H, Vuong V, Kaye L, Anderson WC 3rd, Szeffler S, Stempel DA.** Is once versus twice daily dosing better for adherence in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2087–93.e3.
7. **Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, et al.** INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00950–2020.
8. **Mannino D, Bogart M, Germain G, Huang SP, Ismaila AS, Laliberté F, et al.** Benefit of prompt versus delayed use of single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:491–504.
9. **Wedzicha JA, Noorduyt SG, Di Boscio V, Le Rouzic O, Majumdar A, Paczkowski R, et al.** Comparative effectiveness of FF/UMEC/VI and BUD/GLY/FORM in patients with COPD stepping up from dual therapy. *Adv Ther.* 2025;42(9):4432–46.