

# Uus peatükk kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis: LABA ja LAMA kombinatsioon

Alan Altraja<sup>1,2</sup>

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on üldlevinud haigus, mille ravi tõhusdamisel ei ole liigne ükski jõupingutus. Järjest laieneva kasutusega ravimirühmaks on osutunud ülipika ja pika toimeajaga  $\beta_2$ -agonistide ja antikolinergiliste ainete fikseeritud kombinatsioonravimid. Ülevaates on käsitletud KOKi ravi peamisi põhimõtteid, bronhodilatatsiooni tagamaid, bronhodilatatsiooni mehhanisme, sh  $\beta_2$ -agonistide ja antikolinergiliste ainete koostoime üksikasju molekulaarsel tasandil ning ülipika- ja pikatoimeliste  $\beta_2$ -agonistide ja antikolinergiliste ainete fikseeritud kombinatsioonravimite kohta eri tüüpi ja raskusastmega KOKi ravis, sh hiljuti avaldatud ravijuhtnõoides. Samuti on antud ülevaade seni kasutatavate või kasutusele tulevate fikseeritud kombinatsioonide indakaterooli-glükopürrooniumi, vilanterooli-umekliidiini, olodaterooli-tiotroopiumbromiidi ja formoterooli-akliidiini võrdlusuuringutest muu aktiivraviga, enamasti monokomponentidega.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on väga levinud haigus, mida iseloomustab püsiv või üksnes vähesel määral pöörduv õhuvoolutakistus hingamisteedes ehk obstruktsioon (1). Kuigi see on välditav ja osaliselt ka ravitav haigus, on KOK üldjuhul progresseeruv. Haiguse teke ja püsiostruktsiooni progresseerumine on tingitud tugevnenud kroonilisest põletikulisest vastusest sissehingatud kahjulikele osakestele või gaasidele, praktikas peamiselt sigaretisuitsule, mille tulemusena tekib väikeste hingamisteede püsiv ahenemine koos kroonilise ülemäärase limaproduktsiooniga (nn hingamisteede tüüpi KOK) ja/või kopsuparenhüümi ensümaatilise destruktiooniga (nn emfüseemi tüüpi KOK) (2).

KOK on maailmas tõusvalt juhtiv haigestumise ja surmade põhjus ning KOKi ägenemised ja kaasuvad haigused, nagu kardiovaskulaarsed haigused, diabeet, depressioon, mõjutavad suures ulatuses KOKi raskusastet ning haige elukvaliteeti (3). KOKi-puhused muutused hingamisteedes on pöördumatud ning ravi eesmärgiks saab seetõttu olla üksnes 1) sümptomite leevendamine ja 2) tulevikuriskide maandamine (haiguse progresseerumise pidurdamine, ägenemiste ärahoidmine ja suremuse vähendamine) (1).

Stabiilsele KOKile omane põletik on resistentne põletikuvastaste ravimite, sh inhaleeritavate glükokortikosteroidide (IKS) toime suhtes (4). Seepärast kuulub KOKi farmakoteraapias põhiline koht pikatoimelistele (toime kestusega vähemalt 12 tundi ja seega annustamissagedusega 2 korda ööpäevas) ja ülipikatoimelistele (toime kestusega vähemalt 24 tundi ja annustamissagedusega 1 kord ööpäevas) bronhodilataatoritele (5). Pika- ja ülipikatoimelistest bronhodilataatoritest on kasutusel kahte suurde rühma kuuluvad bronhodilataatorid, antikolinergilised ained ja  $\beta_2$ -adrenoretseptoritesse toimivad agonistid ( $\beta_2$ -agonistid). Esmapilgul võib tunduda, et bronhodilataatorid on suutelised üksnes piiratud ulatuses laiendama kroonilisest põletikust rigiidseid perifeerseid hingamisteid, ometi ulatuvad nende ravimite toimed spiromeetrilise kopsufunktsiooni parandamisest ja sümptomite leevendamisest märksa kaugemale (5), hõlmates soodsat mõju ägenemistele ja elukvaliteedile (6).

Kuigi nii pikatoimelistel M-kolinoretseptoritesse toimivatel  $\beta_2$ -agonistidel (*Long-Acting Beta-Agonists*, LABA) kui ka antikolinergilistel ainetel (*Long-Acting Muscarinic Antagonists*, LAMA) on ka monoteraapiana

Eesti Arst 2015;  
94(2):83–88

Saabunud toimetusse:  
26.01.2015  
Avaldamiseks vastu võetud:  
30.01.2015  
Avaldatud internetis:  
27.02.2015

<sup>1</sup> TÜ kopsukliinik  
<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi kopsukliinik

Kirjavahetajaautor:  
Alan Altraja  
[alan.altraja@kliinikum.ee](mailto:alan.altraja@kliinikum.ee)

Võtmesõnad:  
KOK, bronhodilataatorid,  
antikolinergilised ained,  
 $\beta_2$ -agonistid, koostoime,  
sünergism, fikseeritud  
kombinatsioonravimid,  
ravijuhtnõoid

soodne, tihti kliinilises praktikas isegi piisav toime KOKi-haigetele (ülevaateks vt (7)), võimaldab LAMA ja LABA kombineerimine rünnata obstruktsiooni kahe erineva mehhanismiga. Patsiendi vaatevinklist aitab fikseeritud LABA ja LAMA kombinatsioonravim mõlemat eelnimetatud ravieesmärki paremini täita (7). Nüüdisaegsete seisukohtade järgi (6) võib erineva toimemehhanismi ja -ajaga bronhodilataatoreid põhimõtteliselt kombineerida suhteliselt vabalt, kui üks bronhodilataator ei anna piisavalt tulemusi (8). Erandiks on siinjuurse üksnes LAMA kombineerimine lühitoimeliste antikolinergiliste ainetega (*Short-Acting Muscarinic Antagonists, SAMA*), kuna sellise variandi korral on täheldatud kõrvaltoimete, sh urotrakti obstruktsiooni ülemäärast võimendumist (9). LABA ja LAMA kombinatsiooniga seevastu saavutatakse KOKi püsivis suhteliselt soodsam kõrvaltoimete profiil võrreldes sama toimerühma ravimite kasutamisega (1, 7).

LABA ja LAMA kombinatsiooni aditiivse ja sünergilise toime molekulaarseid aluseid on viimastel aastatel põhjalikumalt selgitatud. Teatavasti inhibeerivad antimuskariinergilised ained (sh LAMA) atsetüülkoliini bronhokonstriktorset toimet juhtehingamisteedes ganglionäärse ülekande eest vastutavate M1-kolinoretseptorite ning silelihasrakkudel paiknevate M3-kolinoretseptorite blokaadi kaudu (10). Lisaks esinevad nii M1- kui ka M3-kolinoretseptorid ka bronhinäärmetel ning nende blokeerimise tulemuseks on sekretsiooni pidurdumine (11).  $\beta_2$ -retseptorite aktivatsioon bronhiolides põhjustab stimuleeriva G-proteiini kaudu adenülaadi tsüklaasi (AC) aktivatsiooni, mille tulemusena suureneb rakus tsüklilise adenosiinmonofosfaadi (cAMP) sisaldus (12). Järgneb proteiinkinaasi (PK) aktivatsioon ning tulemuseks on silelihase relaksatsioon ning bronhodilatatsioon (12).  $\beta_2$ -retseptoreid leidub kolinergiliste lõppsünapside läheduses, kus nende stimulatsioon pidurdab atsetüülkoliini vabanemist (11). Selliselt avaldavad  $\beta_2$ -agonistid antikolinergilistele ainetele sünergistlikku toimet.

Lisaks aga astuvad mängu M2-kolinergilised retseptorid, millel on vähemalt kaks vastuolulist funktsiooni. Nad toimivad tagasiside inhibiitoritena postganglionis ning nende stimulatsioon vähendaks atse-

tüülkoliini vabastamist, vältides liigset silelihaskontraktsiooni, blokaad aga töötaks vastu LAMA oodatavatele toimetele. Teiselt poolt inhibeerivad M2-retseptorid silelihasraku membraanil AcD ja seeläbi cAMP sünteesi, mille tagajärjeks on vastutoime  $\beta_2$ -agonistidele – relaksatsiooni inhibeerimisele (13). Veel aktiveerib atsetüülkoliin M3-retseptorite kaudu proteiinkinaasi C (PKC) ning tulemuseks on  $\beta_2$ -retseptori signaalraja lahtiseondumine AC aktivatsioonilt ja bronhokonstriksioon (10).

Ent olukord on veelgi keerulisem. PKC võib inhibeerida  $\beta_2$ -retseptori toimet kokku kolme mehhanismiga:

- 1)  $\beta_2$ -retseptori otsese fosforüülimise teel;
- 2) stimuleeriva G-proteiini  $\alpha$ -alaühiku fosforüülimise kaudu, mis resulteerub  $\beta_2$ -retseptori lahtiseondumises ja signaalraja katkemises ning
- 3) G-proteiiniga seotud kinaasi 2 aktivatsiooni teel, mis fosforüülib omakorda  $\beta_2$ -retseptori ja mille tulemuseks on seondumine  $\beta$ -arrestiiniga ja edasise signaalraja inhibeerimine (14).

Seega on ka  $\beta_2$ -retseptori signaalsüsteemi edukaks toimimiseks vajalik ennekoike M3-, osalt ka M2-kolinoretseptorite blokeerimine. Lisaks erinevatele mehhanismidele pakuvad M-kolinergilised antagonistid ja  $\beta_2$ -agonistid bronhodilatatsiooni hingamisteede eri osades erisugusel määral. Põhjus seisneb vastavate retseptorite erinevas kontsentratsioonis. Kolinergilised retseptorid silelihastel esinevad kõikjal juhtehingamisteedes, ent suurem tihedus on siiski suurema kaliibriga hingamisteedes. Seevastu on  $\beta_2$ -retseptorite üldine kontsentratsioon suurem perifeerias, kuid silelihasel paiknevate retseptorite tihedus on ühtlane kõikidel juhtehingamisteede tasemetel (15, 16).

Lühidalt kokku võttes on LAMA ja LABA kombineerimise edu tagamaad seotud järgmiste asjaoludega: 1) nad n-ö katavad erinevaid mehhanisme, 2) neil on nii aditiivne kui ka sünergistlik toime ning 3) nad töötavad erinevates juhtehingamisteede osades veidi erinevalt ja teineteist täiendavalt (erinevad toimepaikmed).

Järjest suurenev uuringute hulk annab kinnitust, et LABA ja LAMA kombinatsioon annab võimaliku maksimaalse bronhodilatatsiooni. Siiski ei saa üldjuhul loota, et kui üks (esimesena kasutatud, kindla

toimemehhanismiga) bronhodilataator on oma toime avaldanud, siis teise lisamine kahekordistaks esimese toimet (17–19). Põhjusi on nii mehhaanilisi kui ka farmakoloogilisi. Esiteks on bronhidil (haigusest tulenevalt) oma maksimaalne laienemiskapatsiteet (nn lagi). Esimesena raviskeemi rakendatud ja optimaalselt doseeritud dilataator n-ö haarab suure osa laienemiskapatsiteedist ja teine dilataator suudab mõjutada vaid seda osa, mis esimene oma omaduste tõttu dilateerimata jättis. Kolmanda bronhodilataatori efekt, kui selline leiduks, oleks absoluutskaalas veelgi väiksem jne. Erandolukordades võib aga mõnel isikul üht tüüpi dilatatsioonimehhanism mingil põhjusel mitte toimida või toimida eeldatust piiratumalt ning sellisel juhul n-ö katab teise mehhanismiga bronhodilataator puuduva efekti. Lisaks võib ülipikatoimelistel ravimitel olla mõni integraalse iseloomuga tulemusnäitaja (näiteks  $FEV_1$   $AUC_{0-24}$ ) parem kui teistel, tihedamat annustamist nõudvatel ravimitel. Tagatipuks on teada, et isegi ühe ja sama bronhodilataatori toime varieerub samal indiviidil päevast päeva (20).

Praegu on maailmas kasutusel või kasutusele tulemas neli LABA ja LAMA fikseeritud kombinatsioonravimit: indakaterool ja glükopürroonium, vilanterool ja umekliidiin, olodaterool ja tiotroopiumbromiid ning formoterool ja aklidiin. Kolm esimest neist on üks kord päevas manustatavad ülipikatoimelised ravimid, millega tehtud võrdlusuuringutest muu aktiivraviga on alljärgnevalt antud lühiülevaade.

Indakaterooli ja glükopürrooniumi kombinatsioon on osutunud KOKi-haigetel spiromeetrilise kopsufunktsiooni parandamisel (17, 21–26), sümptomite skoori kahandamisel (26) ja hooravimite kasutuse vähendamisel (26) tõhusamaks kui tema monokomponendid üksinda või tiotroopiumbromiid. Düspnoe leevendamisel osutus indakaterooli-glükopürrooniumi kombinatsioon ühes uuringus tiotroopiumbromiidist efektiivsemaks, kusjuures indakaterooli ega glükopürrooniumiga võrreldes erinevust ei ilmnenu (17). Eriti oluline on indakaterooli-glükopürrooniumi kombinatsiooni ajas püsivalt parem efekt KOKi ägenemiste ärahoidmisel võrreldes tiotroopiumbromiidi monoterapiaga (17, 24). Indakaterooli ja glükopürrooniumi kombinatsioon on osutunud tõhusamaks ka võrd-

luses LABA-IKSi kombinatsiooni salmeterooli-flutikasoonpropionaadiga (27). Efekt seisnes kogu päeva kopsufunktsiooni ( $FEV_1$   $AUC_{0-12}$ ) parandamises, aga ka hooravimi kasutamise ja düspnoe vähendamises (27). Käimas on mitmed uuringud, kus võrreldakse indakaterooli-glükopürrooniumi kombinatsiooni ning LABA-IKSi võimet vähendada ägenemisi (28).

Vilanterooli ja umekliidiini kombinatsioon on osutunud ühes uuringus spiromeetrilise kopsufunktsiooni parandamist silmas pidades efektiivsemaks nii vilanteroolist monoterapiana (18, 19) kui ka umekliidiinist (18, 19). Ent võrdlused umekliidiiniga on kopsufunktsiooni ja elukvaliteedi parandamisel, samuti sümptomite ägenemiste vähendamisel näidanud ka statistiliselt mitteolulist erinevust (29). Samuti ei ole vilanterooli-umekliidiini kombinatsioon alati osutunud efektiivsemaks umekliidiinist monoterapiana düspnoe leevendamises (19). Teises uuringus parandas vilanterooli-umekliidiini kombinatsioon kopsufunktsiooni aga mõlema komponendiga võrreldes eraldi manustatuna (30). Düspnoe ja hooravimi kasutamise võrdluses osutusid vilanterooli-umekliidiini kombinatsioon ja vilanterool ühtviisi tõhusaks (19, 29, 31). Võrdluses tiotroopiumbromiidiga monoterapiana parandas vilanterooli-umekliidiini kombinatsioon spiromeetrilist kopsufunktsiooni oluliselt enam (29–32). Sarnast erinevust on leitud ka sümptomite skoori (32) ja düspnoe (33), ent mitte elukvaliteedi näitajate (29) parandamise osas. LABA-IKSi kombinatsiooni salmeterooli-flutikasoonpropionaat võrdluses vilanterooli ja umekliidiini kombinatsiooniga paraneb spiromeetriline kopsufunktsioon oluliselt paremini viimasega (33).

Olodaterooli ja tiotroopiumbromiidi kombinatsioon on võrreldes vastavate monokomponentidega osutunud tõhusamaks sümptomite vähendamisel ja kopsufunktsiooni parandamisel (34). Käimas on olodaterooli-tiotroopiumbromiidi kombinatsiooni võrdlusuuring LABA-IKSi kombinatsiooni salmeterooli-flutikasoonpropionaadiga (7).

Kaks korda päevas manustatav formoterooli-aklidiini kombinatsioon on osutunud tõhusamaks võrreldes mõlema monokomponendiga spiromeetrilise kopsufunktsiooni parandamisel (5).

Huvipakkuv küsimus on, kuidas LABA ja LAMA kombinatsioonravimid kui bronhodilataatorid vähendavad KOKi ägenemisi. On välja pakutud, et 1) nad n-ö seadistavad ümber sümptomite ja kopsufunktsiooni lävendi, mille juures ägenemine tekib; 2) püsiv bronhodilatatsioon, samuti kopsude hüperinflatsiooni ja düspnoe vähenemine muudab patsiendid ägenemiste vallandajate suhtes vähem haavatavaks ning 3) on olemas otsesed ja kaudsed mehhanismid, mille kaudu LABA ja LAMA kombinatsioonravimid mõjutavad põletikku kopsudes ja süsteemselt (viimase kliiniline tõendus on vähene, ent siiski olemas) (35).

LABA ja LAMA kombinatsioonravimid ei ole kasutatavad kõikidel KOKiga patsientidel. Siiski on nad leidnud oma kindla koha praegu kasutusel olevates KOKi ravi- või käsitusjuhtnöörides. Nn Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease'i (GOLD) juhtnöörides on LABA ja LAMA kombinatsioonravimid esmavaliku ravimitena ainult kõige raskema klassi patsientidel (D-klass ehk rohkete sümptomitega patsiendid koos suure ägenemisriskiga) (1). B-klassi (rohkete sümptomitega patsiendid, kuid väikse ägenemisriskiga) ja C-klassi (väheste sümptomitega, kuid suure ägenemisriskiga) kuuluvatele patsientidele on LABA ja LAMA kombinatsioonravimid alternatiivne valik ning A-klassis (väheste sümptomite ja väikse ägenemisriskiga patsientidel) ei ole LABA ja LAMA kooskasutamine vajalik (1).

KOKi fenotüüpe arvestavates juhtnöörides (Hispaania, 2012–2014) (36), kus patsiendid jaotatakse 1) mitteägenejateks, 2) ägenejateks emfüseemiga, 3) ägenejateks kroonilise bronhiidiga ja 4) astma ja KOKi koosinemise sündroomiga (ACOS) patsientideks ja kõik fenotüübid omakorda nelja raskusastmesse, on LABA ja LAMA kombinatsioonravimid näidustatud ühe või enama ravimina kõikides rühmades, kuid alates II raskusastmest (ACOSi korral alates III raskusastmest). Soome äsja avaldatud juhtnöörides, kus on loobutud A–D klassifikatsioonist ja kus patsiendid jaotuvad 1) väikse ägenemisriskiga, 2) suure ägenemisriskiga ja 3) ACOSiga patsientideks, on LABA ja LAMA kombinatsioonravimid näidustatud ainult suure ägenemisriskiga KOKiga haigetel. ACOSi käsitleusega seoses tuleb rõhutada, et ravides mis tahes sünd-

roomi, mille koostisse kuulub ühe haigusena püsiastma, peab igal juhul raviskeemi kuuluma IKS (37).

Viidatud KOKi ravijuhtnööridest joonistub selgesti välja patsientide profiil, kellele IKS-i raviskeemi lisamisest on kasu ja seda ikka koos bronhodilataatoritega, sest KOKi korral ei ole IKS monoteraapiana näidustatud (1, 37). Nendeks on sümptomaatilised ja suure ägenemisriskiga patsiendid või niisugused, kellele esineb kaasuvana astma (ACOS). Sellest hoolimata võib KOKiga haigetel, kellele ei kaasne astmat, kohata IKS-i sisaldavate raviskeemide liigset kasutamist. Hiljuti avaldatud suuremahulisest rahvusvahelisest uuringust selgus, et GOLDi järgi A, B, C ja D klassi patsientidel kasutati IKS-i sisaldavaid raviskeeme vastavalt 33%-l, 38%-l, 54%-l ja 51%-l (38). Küllaltki sageli eiratakse LABA-IKS-i ordineerimisel maailmas ka sagedase ägenemise nõuet (39).

Kokku võttes võib väita, et LAMA ja LABA kombinatsioonil on eelised üksikkomponentide ees tänu aditiivsele ja sünergistlikule toimele, samuti vastavate retseptorite erinevale kontsentratsioonile juhtehingamisteede eri osades. LAMA ja LABA kombinatsioonravimitel on efekt sümptomitele, kopsufunktsioonile, elukvaliteedile ja ägenemistele, neil on soodsam ohutusprofiil ning nende osakaal KOKi ravijuhendites tulevikus pigem kasvab kui väheneb. On olemas otsesed ja kaudsed mehhanismid, mille kaudu LAMA ja LABA mõjutavad ägenemisi ning (ilmselt) ägenemiste kasvavat raskusastet (24, 35). Ka sümptomite paremat kontrolli KOKiga patsientidel, sh LABA ja LAMA kombinatsioonravimitega, ei saa alahinnata. Kui patsientidel on palju sümptomeid, siis võib see mõjutada ägenemisi, ägenemiste kasvav sagedus aga on kindlalt seotud läheneva surmaga (40). Hiljutises uuringus näidatigi, et GOLDi järgi B ja C klassi patsientidel on sarnane suremus (B-klassil isegi kõrgem kui C-l), ehkki B-klassi patsientidel on parem kopsufunktsioon ja vähem ägenemisi (41). Järelikult võib osutada tõeks, et suremust määrab pigem sümptomaatilisus kui kopsufunktsioon. Samuti on patsientidel kahest sümptomaatilisemast klassist (GOLDi järgi B ja D) rohkem kaasuvaid haigusi ja süsteemset põletikku, ka seetõttu on neil rohkem hospitaliseerimisi ja suurem

suremus (41). Miks siis ei võiks LABA ja LAMA kombinatsioonravimitega saada vähendada ka suremust? Täpse vastuse annavad tuleviku-uuringud.

### HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autor on saanud viimase viie aasta jooksul loengutasud ja reisitoetusi ravimite tootjalt nagu AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline ja Novartis, kelle ravimeid artikkel puudutab, ning osalenud nende ravimite tootjate nõuandvate kogude töös. Ülevaates on materjali käsitletud neutraalselt ja sõltumatult, lähtudes meditsiinikirjanduses avaldatud andmetest.

### SUMMARY

#### A new chapter in management of chronic obstructive pulmonary disease: LABA/LAMA combination

Alan Altraja<sup>1,2</sup>

Because of the progressive nature of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), almost no effort is redundant to upgrade the means of its treatment. The use of fixed combinations of ultra-long- and long-acting  $\beta_2$ -agonists and anticholinergic drugs in the treatment of COPD has become increasingly widespread. This review focuses on the major principles of management of COPD, background of bronchodilation, molecular mechanisms of interactions and synergy between the bronchodilators, as well as the rationale of combining and the place for combining these two classes of drugs in the management of COPD of various degrees of severity in the context of the recently published COPD guidelines. Comparison of the available fixed combinations indacaterol/glycopyrronium, vilanterol/umeclidinium, olodaterol/tiotropium bromide, and formoterol/aclidinium with the monocomponents or other active comparators is reviewed in particular.

### KIRJANDUS/REFERENCES

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2014. <http://www.goldcopd.org> [Accessed in January 2014].
2. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest* 2013;143:1436–43.
3. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379:1341–51.
4. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636–45.
5. Singh D. New combination bronchodilators for COPD: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2014.
6. Kankaanranta H, Harju T, Kilpelainen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, Peisa T, Meinander T, Lehtimäki L. Diagnosis and

Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines Guidelines of the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Respiratory Society. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014.

7. Montuschi P, Ciabattini G. Bronchodilating Drugs for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Status and Future Trends. *J Med Chem* 2015.
8. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001387.
9. Cole JM, Sheehan AH, Jordan JK. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2012;46:1717–21.
10. Roux E, Molimard M, Savineau JP, Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. *Gen Pharmacol* 1998;31:349–56.
11. Cazzola M, Tashkin DP. Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. *Copd* 2009;6:404–15.
12. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S146–53.
13. Brown SM, Koarai A, Sturton RG, Nicholson AG, Barnes PJ, Donnelly LE. A role for M(2) and M(3) muscarinic receptors in the contraction of rat and human small airways. *Eur J Pharmacol* 2013;702:109–15.
14. Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, Halayko AJ, Zaagsma J, Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:145–55.
15. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:345–51.
16. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, Nishimune A, Itoh H, Muramatsu I. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and beta-adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol* 2012;166:1804–14.
17. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484–94.
18. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, Church A. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014.
19. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538–46.
20. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659–64.
21. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, Banerji D. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGTH study. *Respir Med* 2014;108:584–92.
22. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107:1558–67.
23. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, Chen H, Gallagher N, Kulich K, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599–609.
24. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. 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.
25. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:501–8.
26. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014;146:309–17.
27. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51–60.
28. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014;74:465–88.
29. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two

<sup>1</sup> Department of Pulmonology, University of Tartu, Tartu, Estonia  
<sup>2</sup> Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Alan Altraja [alan.altraja@kliinikum.ee](mailto:alan.altraja@kliinikum.ee)

**Keywords:** COPD, bronchodilators, anticholinergics,  $\beta_2$ -agonists, dual bronchodilation, synergy, fixed combinations, management guidelines.

- multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472–86.
30. Scott LJ, Hair P. Umeclidinium/Vilanterol: first global approval. *Drugs* 2014;74:389–95.
  31. Matera MG, Rogliani P, Rinaldi B, Cazzola M. Umeclidinium bromide + vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:35–41.
  32. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. 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;108:1752–60.
  33. Blair HA, Deeks ED. Umeclidinium/Vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2015;75:61–74.
  34. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, Flezar M, Hebert J, McGarvey L, Pizzichini E, Reid J, Veale A, Gronke L, Hamilton A, Korducki L, Tetzlaff K, Waitere-Wijker S, Watz H, Bateman E. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015.
  35. Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TA. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1545–54.
  36. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Pinera P, Simon A, Rodriguez-Hermosa JL, Marco E, Lopez D, Coll R, Coll-Fernandez R, Lobo MA, Diez J, Soriano JB, Ancochea J. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50 Suppl 1:1–16.
  37. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2014. <http://www.ginasthma.org> (Accessed in January 2014).
  38. Small M, Broomfield S, Higgins V. Quantification and Treatment Patterns of Real-World Patients Classified by the GOLD 2011 Strategy. *Thorax* 2012;67(Suppl. 2):A144–A5.
  39. Roche N, Pribil C, Van Ganse E, Serrier P, Housset B, Poirier D, Texier N, Schuck S, Boucot I. Real-life use of fluticasone propionate/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a French observational study. *BMC Pulm Med* 2014;14:56.
  40. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957–63.
  41. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Mullerova H, Lomas DA, Wouters E, Bakke P, Rennard S, Crim C, Miller BE, Coxson HO, Yates JC, Tal-Singer R, Vestbo J. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636–46.

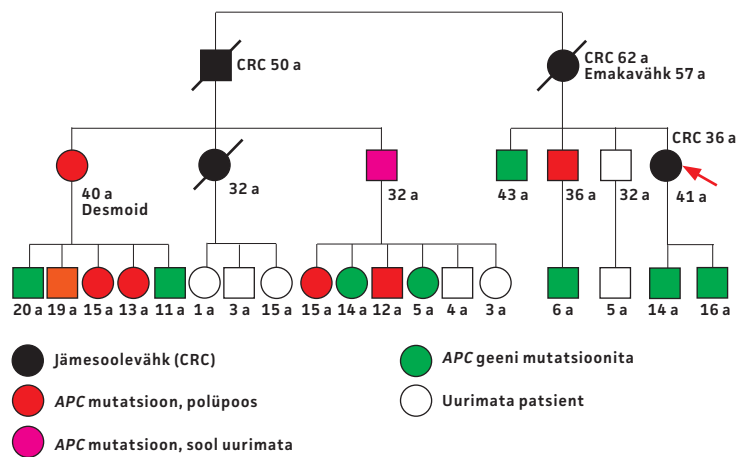
## Erratum

Eesti Arsti 2015. aasta jaanuarinumbris avaldatud artikli „Perekondlik adenomatoosne polüpoos: ülevaade ja ühe perekonna haigusjuht“ joonisel 2 on mõned puudujäägid.

Sugupuus oli ära jäänud nool, mis tähistas probandi ehk esmaselt konsulteeritud isikut.

Lisaks olid sugupuu joonisel ekslikult ühendatud kokku kolme pere järeltulijad.

Avaldame alljärgnevalt korrektse joonise. Toimetus palub autoritelt vabandust.



**Joonis 2.** Perekondliku adenomatoosse polüpoosiga perekond. Ruut tähistab meessugu, ring naissugu. Numbrid sümbolite juures märgivad isiku praegust vanust või surnud isikul kasvujasse haigestumise vanust. Noolega on tähistatud proband ehk esmaselt uuritud isik. Läbikiirpsutatud isikud on surnud.