

# Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravi: aeg on üle vaadata raviskeem

Kaiu Prikk<sup>1,2</sup>

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on krooniline hingamisteede progresseeruv haigus, mis põhjustab nii töövõimetust kui ka järjest suurenevaid tervishoiukulutusi. Viimase paari aasta jooksul on arusaam haigusest ning seega KOKi käsitus ja ravi muutunud. Lisandunud on uued pikatoimelised kombineeritud bronhodilataatorid ja nii on ravivõimalused laienenud ning ka paranenud.

Ülevaates on käsitletud KOKi peamisi ravivõtteid ja arutletud inhaleeritavate pikatoimeliste  $\beta_2$ -agonistide ja antikolinergiliste fikseeritud kombinatsioonravimite rolli üle erineva raskusastmega KOKi-haigete raviskeemis. Käsitletud on ka inhaleeritavate kortikosteroidide näidustusi ja kõrvaltoimeid KOKi ravis.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on krooniline hingamisteede progresseeruv haigus, mis põhjustab nii töövõimetust kui ka järjest suurenevaid tervishoiukulutusi (1, 2). KOK on aladiagnoositud ning KOKi varajane diagnostika puudulik (1, 3, 4). KOKi kliinilise diagnoosi kinnitab spiromeetria tulemus. KOKi saab diagnoosida, kui bronhodilataator testi järgne esimese sekundi jooksul väljahingatava õhu mahu (FEV<sub>1</sub>) ja forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) mahu suhe on alla 0,7 (1).

KOKi diagnoosimine hilineb sageli ja selle üheks põhjuseks on, et spirogrammi tegemise võimalus ei ole piisavalt kättesaadav (5). Samas tuleks arvestada, et KOKile iseloomulikud kaebused ja kopsukoe struktuursed muutused koos kopsude hüperinflatsiooni olemasoluga ning kopsude difusioonivõime võimaliku halvenemisega võivad esineda tunduvalt varem, kui spirogrammis tekib KOKile iseloomulik obstruktiivne muutus (6). Vaadates Eesti Haigekassa andmeid, on ka Eestis KOK aladiagnoositud, kuigi viimase 3 aasta jooksul on KOKi diagnoosiga haigete arv suurenenud (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni koodid J44, J43) (vt joonis 1).

KOKi-haigete ravimisel on üheks kitsaskohaks halb ravisoostumus. Uuringud on näidanud, et alla 50% KOKi-haigetest kasutab regulaarselt ravimeid, olenemata haiguse raskusastmest (7, 8). Siiski on

näidatud, et soostumus on parem vanemaalistel sümptomaatilistel ja sagedaste ägenemistega haigetel (7). Seega, et saavutada parem ravitulemus ja -soostumus, peab KOKi raviskeem olema lihtne, inhaleeritavate ravimite kasutamine kerge ja soovitatavalt üks kord päevas.

Viimase paari aasta jooksul on arusaam haigusest ning selle käsitus ja ravi muutunud. Lisandunud on uued kombineeritud pikatoimelised bronhodilataatorid ja sellega on ravivõimalused paranenud (9). Sümptomaatilistel KOKi-haigetel on baasraviks pikatoimelised antikolinergilised bronhilõõgastid (*long-acting muscarinic antagonist*, LAMA) või  $\beta_2$ -agonistid (*long-*

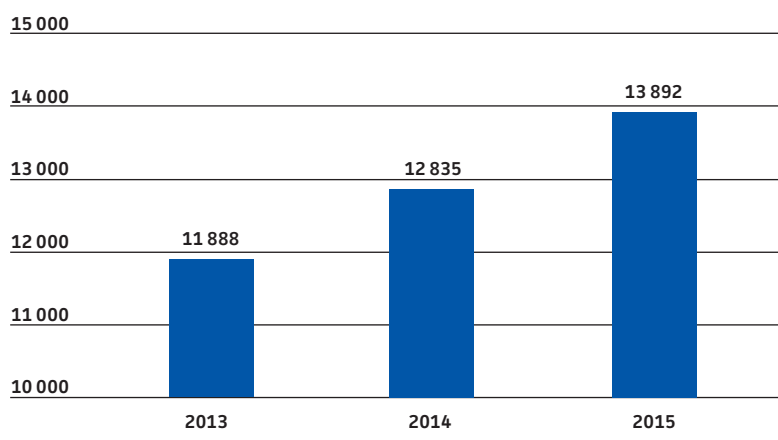
Eesti Arst 2016; 95(5):315–322

Saabunud toimetusse: 07.03.2016  
Avaldamiseks vastu võetud: 19.04.2016  
Avaldatud internetis: 27.05.2016

<sup>1</sup> AS Medicum,  
<sup>2</sup> TTÜ kardiovaskulaarse meditsiini Instituut

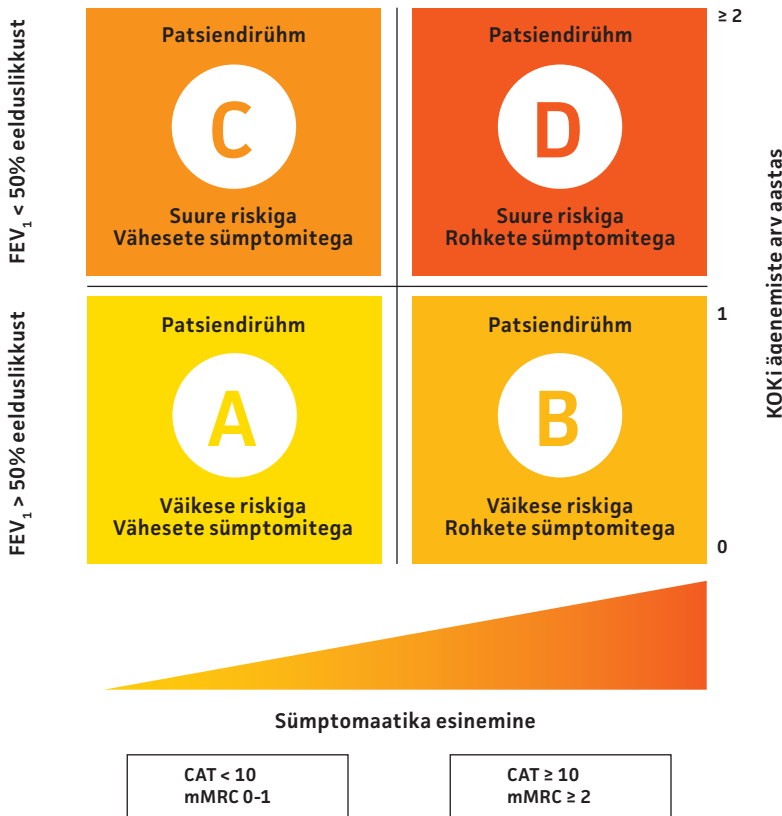
Kirjavahetajaautor:  
Kaiu Prikk  
kaiu.prikk@gmail.com

Võtmesõnad:  
krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, ravi, pikatoimelised bronhilõõgastid, inhaleeritav glükokortikosteroid



Joonis 1. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega haigete arv Eestis 2013–2015 (Eesti Haigekassa andmed).

# ÜLEVAADE



acting  $\beta_2$  adrenergic receptor agonist, LABA) kas monoterapiana või kombinatsioonis (1). KOKi ravi on LAMA ja LABA kõige tõhusamad haigusest tingitud kaebuste vähendamiseks, kopsufunktsiooni parandamiseks ja ägenemiste vähendamiseks ning seeläbi ka elukvaliteedi parandamiseks (1, 9, 10).

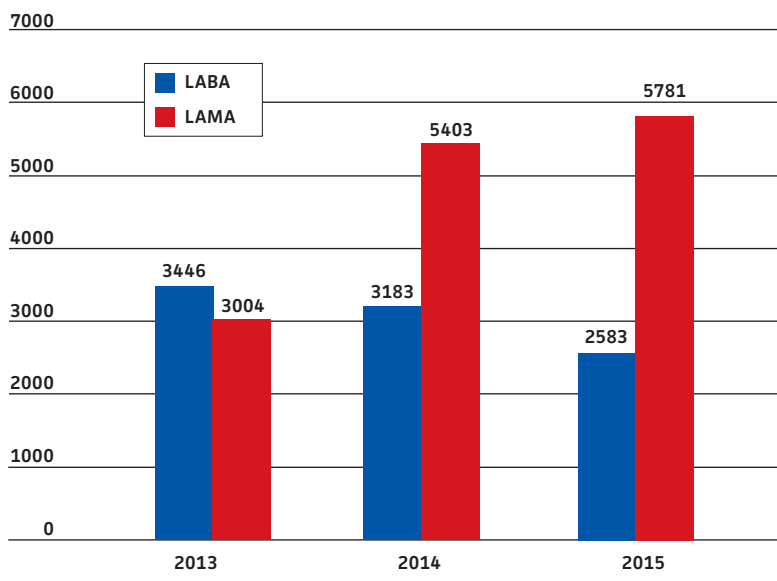
Rahvusvahelise GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ravijuhendi kohaselt põhineb KOKi ravi kaebustel, ägenemiste riski hindamisel, fenotüübi määramisel, hingamisteede obstruktsiooni astmel ja kaasuvate haiguste hindamisel (1). Alates 2011. aastast on GOLD ravijuhendis klassifitseeritud KOKi-haiged 4 kategooriasse (A, B, C ja D):

- 1) A-rühm: vähem sümptomaatilised ja väikse ägenemisriskiga;
- 2) B- või D-rühm: sümptomaatilised KOKi-haiged;
- 3) C- ja D-rühm: suurema riskiga patsiendid, kelle FEV<sub>1</sub> on väiksem kui 50% normväärtusest või kellel anamneesis on ägenemised (1) (vt joonis 2).

KOKi ravijuhendis on määratud esmase ravina LAMA või LABA sümptomaatilistel väikese ägenemisriskiga keskmise raskusega KOKi-haigetel (B-rühm) (1). Eelistatud on LAMA, sest LAMA on võrreldes LABAga efektiivsem, et vähendada keskmisi ja raskeid ägenemisi (10). Seega, esmasdiagnoosiga sümptomaatilisele KOKi-haigele, kelle FEV<sub>1</sub> ≥ 50% normist, oleks eelistatud valikravim LAMA ning kaebuste püsimise korral LAMA-ravi foonil on soovitatav ravijuhendi kohaselt paralleelselt kasutada LABA ja LAMA (1). Ka hiljutine retrospektiivne uuring Inglismaalt näitas, et LAMA on kõige eelistatum ravivorm pikatoimelist bronhilõõgastite rühmas (7). Uuringusse kaasatud 17 528 KOKi-haigest 47% (n = 8282) sai raviks pikatoimelist bronhilõõgastit, kusjuures LAMA oli eelistatud ravivorm (81%) (7). Sarnased tulemused avaldati Saksamaa uuringus, kus haiged jaotati KOKi hindamise testi ehk CAT (*COPD Assessment Test*) järgi A, B, C ja D rühma ning LAMA oli kõige enam kasutatud bronhilõõgasti (11).

Ka Eesti Haigekassast 2016. aastal päringu teel saadud andmetel on LAMA kasutajate arv viimase 2 aastaga suurenenud ning alates 2014. aastast on LAMA enim väljakirjutatud ravi pikatoimelist bronhilõõgastite rühmas (vt joonis 3). Võrreldes muu maailmaga on Eestis LAMA kasutamine väiksem ja selle põhjuseks on ravimi hilisem

**Joonis 2.** Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) kombineeritud hinnangusüsteem. Sümptomaatika hindamine CAT (*COPD Assessment Test*) ja mMRC (*modified Medical Research Council*) hingeldusskaala järgi. Modifitseeritud vastavalt: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. <http://www.goldcopd.org>.



**Joonis 3.** Kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust põdevate inimeste arv Eestis viimase 3 aasta jooksul, kes kasutavad pikatoimelist inhaleeritavat  $\beta_2$ -agonisti (LABA) ja antikolinergilist bronhilõõgastit (LAMA) monoterapiana (Eesti Haigekassa 2016. aasta andmed).

kasutamise algus Eestis, sest alles 2012. aasta alguses lisati esimene LAMA-tüüpi ravim soodusravimite nimekirja.

Alates 2015. aastast on võimalik Eestis kasutada LABA ja LAMA kombinatsioonravi ning uuringud (12, 13) on näidanud LABA ja LAMA kombinatsioonravi tõhusust ja ohutust võrreldes monoterapiaga või inhaleeritava kortikosteroidi (IKS) ja LABA kombinatsioonraviga. Metaanalüüs, kus analüüsiti 23 kliinilist uuringut ( $n = 27\,172$ ), näitas, et LABA ja LAMA kombinatsioonravi vähendab oluliselt kaebusi, parandab kopsufunktsiooni ja patsientide elukvaliteeti võrreldes monoterapiaga (LABA või LAMAg) (12). Lisaks vähendab LABA ja LAMA kombinatsioonravi keskmisi ning raskeid ägenemisi võrreldes LABAg, kuid mitte võrreldes LAMAg (12). Samas näitas Wedzicha kaasautoritega, et LABA ja LAMA kombinatsioonravi vähendas 14% summaarselt võetuna kõiki ägenemisi võrreldes LAMAg (14). KOKi 2016. aasta ravijuhendis ei ole LABA ja LAMA kombinatsioonravi veel näidustatud esmase ravina, vaid on teiseseks ehk alternatiivseks võimaluseks (1).

LABA ja LAMA kombinatsioonravi on praegu näidustatud alles siis, kui LAMA või LABA foonil kaebused püsivad (B-rühm) (1). Puudub konsensus, kas võrreldes monoterapiaga on efektiivsem alustada kohe LABA ja LAMA kombinatsioonravi sümptomaatilistel keskmise raskusastmega KOKi-haigetel, kellel näiteks  $FEV_1$  on alla 60% normist (nt B-rühma haigetel) või on LABA ja LAMA kombinatsioonravi esmasravi valikuna näidustatud suurema riskiga haigetel (C- ja D-rühm). Isikliku kogemuse põhjal ning tuginedes avaldatud uuringutele (14–18) võin väita, et LABA ja LAMA kombinatsioonravi alustamine esmase ravina keskmise või raske raskusastmega sümptomaatilistel KOKi-haigetel annab kiirema kaebuste vähenemise koos kopsufunktsiooni ning elukvaliteedi paranemisega.

Praegu arutletakse IKS-i kasutamise näidustuste üle KOKi ravis (10). Varasemate uuringute põhjal on teada, et IKS-i toime KOKi-puhuse põletikulise mehhanismi moduleerimisel on vastuoluline ning vähene (1, 19, 20).

GOLD ravijuhendis on formuleeritud IKS ja LABA kombinatsioonravi näidustus esmase ravina sümptomaatilistel ja sagedaste ägenemistega patsientidel, kelle kopsufunktsiooni  $FEV_1$  on alla 50%, seega C- ja

D-rühmas (1). Alates 01.01.2016. aastast on Eesti Haigekassa juhendi järgi IKS-i ja LABA kombinatsioonravi näidustatud KOKi puhul järgmiselt: ravimi esmase väljakirjutamise õigus on pulmonoloogil III–IV staadiumi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (J43, J44) patsientidele, kellel on esinenud vähemalt 3 süsteemse glükokortikoidiga ravitud haiguse ägenemist viimase 3 aasta jooksul (<http://www.sm.ee/et/ravimid>).

Eri uuringutes on välja toodud, et IKS lisatakse KOKi raviskeemi ka haigetele, kellel GOLD ravijuhendi järgi IKS-ravi ei ole vaja (7, 11). Esmastele KOKi-haigetele kirjutatakse väga kergekäliselt IKS-raviskeem kui vaadata Saksamaal käimasoleva uuringu esialgseid andmeid (11). Uuringusse kaasatud 5924 KOKi-haiget rühmitati CAT küsimustiku põhjal A, B, C ja D rühma. Ligikaudu 30% A- ja B-rühma KOKi-haigete raviskeem sisaldas IKS-i ja märkimisväärne on see, et 21,5% (A-rühm) ja 24,9% (B-rühm) sai kolmikravi: IKS + LABA + LAMA (11). IKS-i liigkasutamist ehk kasutamist väljaspool ravijuhendi näidustusi KOKi ravis kinnitavad ka varem avaldatud eri riikide retrospektiivsed uuringud (7, 21, 22). Inglismaa retrospektiivne uuring näitas, et uuringusse kaasatud 17 529 haigest 53% sai esmaravina IKS-i ja LABA kombinatsiooni (7). Price kaasautoritega näitas samuti, et 49% keskmise raskusega KOKi-haigete ( $n = 13\,557$ ) raviskeem sisaldas IKS-i (21). Hispaanlaste uuringus sai 45% uuringusse kaasatud 41 492 KOKi-haigest IKS-i (22). Need eespool kirjeldatud uuringud kinnitavad, et IKS-i kasutamine KOKi ravis prevaleerib või on porportsionaalselt suur. Autorina arvan, et Eestis ei kasutata IKS-i A- ja B-rühma KOKi-haigetel, sest esmane soodusravimina väljakirjutamise õigus on kopsuarstidel. Arvan, et Eestis sisaldab paljude C- ja D-rühma haigete raviskeem IKS-i, nagu ravijuhendis ette nähtud.

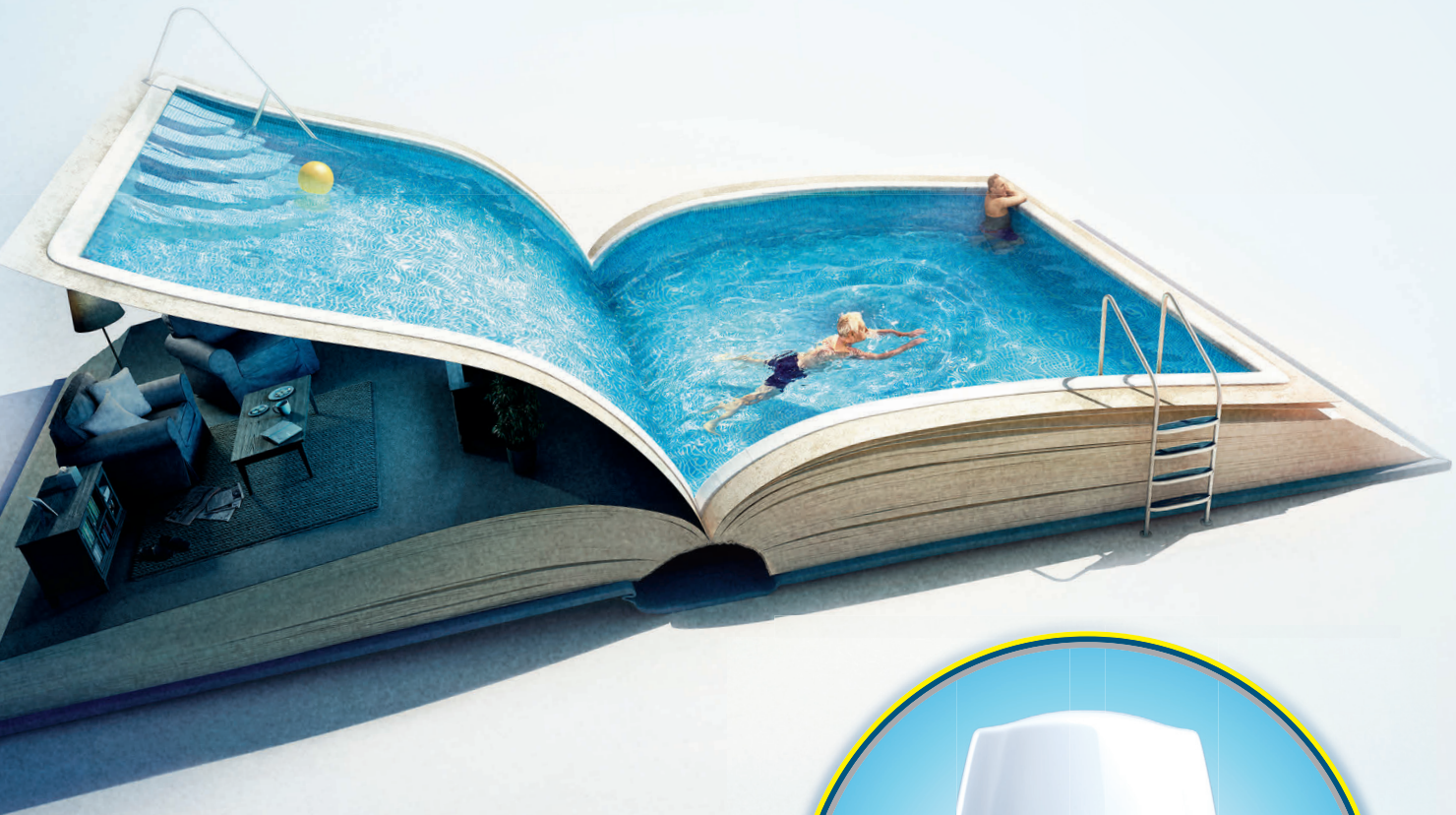
Mitte kõik GOLD ravijuhendi järgi C- ja D-rühma haiged ei vaja ravi IKSiga (23). Küsimuseks on,

- kes vajab IKS-ravi;
- kellel võib IKS-ravi ohutult ära jätta.

GOLD ravijuhendi järgi on IKS-ravi näidustatud sümptomaatilistel sagedaste ägenemistega KOKi-haigetel (1). Umbes kolmandikul KOKi-haigetest ilmnevad sagedased ägenemised (1). KOKi sagedasteks ägenemisteks peetakse neid juhtumeid, kus haige anamneesis on viimase aasta jooksul

# ULTIBRO<sup>®</sup> BREEZHALER<sup>®</sup>

(indakaterool/glükopürroonium)



Teie KOKi patsientidele

- vähendab sümptomeid
- vähendab ägenemisi

 NOVARTIS

Ultibro Breezhaler (indakaterool/glükopürroonium) inhalatsioonipulber kõvakapslis N30.  
**Näidustused:** Ultibro Breezhaler (indakaterool/glükopürroonium) on näidustatud kasutamiseks bronhe löögastava säilitusravina sümptomite leevendamiseks kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidel. **Kuuluvus: Retseptiravim. Müügiloa hoidja:** Novartis Europharm Ltd. Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ühendkuningriik.  
**Lisainformatsioon:** [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) ja müügiloa hoidja esindus Novartis Pharma Services Inc. Eesti filiaal; Delta Plaza Pärnu mnt 141, 11314, Tallinn, tel: 6 630 810 B11603450693

ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS  
**ultibro<sup>®</sup>**  
**breezhaler<sup>®</sup>**  
indakaterool/glükopürroonium  
inhalatsioonipulber

olnud 2 või rohkem KOKi ägenemist või on  $\geq 1$  hospitaliseerimist ägenemise tõttu (1)

2007. aastal avaldatud uuring TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) näitas, et IKS-i ja LABA kombineeritud ravi vähendas võrreldes LABAga oluliselt ägenemisi, kuid ei mõjutanud elulemust (24). 2014. aastal avaldatud uuringu tulemused näitasid, et IKS-i ärajätmine raviskeemist väikse ägenemisriskiga sümptomaatilistel patsientidel ( $FEV_1$  suurem kui 50%) ei suurendanud KOKi ägenemisi, kui olemasolev bronhe lõõgastav ravi säilitati või seda tõhustati (25). Lisaks näitas see uuring, et IKS-ravi ärajätmine ei põhjustanud kaebuste suurenemist (CAT skoori tulemused) ega mõjutanud kopsufunktsiooni (25). Rossi kaasautoritega tõestas, et IKS-i ärajätmine väikse ägenemisriskiga patsientidel on ohutu, ja see soovitus on lisatud ka KOKi 2016. aasta ravijuhendisse (1, 25).

Avaldatud 3 võrdlusuuringut, kus IKS-i ja LABA kombineeritud ravi asendati LABAga või LABA ja LAMA kombinatsioonraviga, näitasid, et IKS-i ärajätmine ei suurenda keskmise ega raske kuluga ägenemisi (26–28). Seega on ohutu kasutada IKS-i vaba kombinatsioonravi sümptomaatilistel KOKi-haigetel, kellel on ägenemisrisk väike ja kelle  $FEV_1$  on alla 50%, kui säilitatakse ja/või tõhustatakse bronhodilateerivat ravi. Samas on kahes uuringus (COSMIC ehk *COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization* ning WISDOM ehk *Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimised bronchodilator Management*) toodud välja statistiliselt oluline kopsufunktsiooni vähenemine: 50 ml (COSMIC (26)) ja 43 ml (WISDOM (28)). Küsimus tekib siin, kas  $FEV_1$  vähenemine 43–50 ml on ohtlik patsiendile, kuigi kaebused neil KOKi-haigetel ei suurenenud. Võib oletada, et  $FEV_1$  vähenemine 50 ml ei ole ohtlik haigele pärast IKS-i ja LABA kombineeritud ravi asendamist LABA ja LAMA kombinatsioonraviga, aga soovitatav on neil haigetel jälgida kopsufunktsiooni 3–6 kuu järel, sest uuringute kaugtulemused ei ole veel teada. Seega võib viimaste uuringute (13, 28) valguses väita, et nii C- kui ka D-rühma haigetel tuleks esmalt saavuta maksimaalne bronhide lõõgastus LABA ja LAMA kombinatsioonraviga ning alles siis kaaluda IKS-i lisamist raviskeemi (23).

Kindel IKS-ravi näidustus on neil KOKi-haigetel, kellel kaasuvana esineb astma ehk astma ja KOK esinevad koos ehk ACOS

(*Asthma-Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Overlap Syndrome*) (1). Kirjanduse andmetel on keskmiselt kuni 25%-l KOKi-haigetest kaasuvalt astma (29). Erinevad epidemioloogilised uuringud on näidanud, et ACOSi esinemine varieerub 12–55%-ni ning suur varieeruvus on tingitud peamiselt KOKi ja astma diagnoosimise kriteeriumitest (30). Hiljuti avaldatud Inglismaa kohordi uuring näitas, et uuringusse kaasatud 17 500 KOKi-haigest sai 53% ( $n = 9246$ ) ravi IKS-i ja LABAga, kuid ainult 38%-l nendest haigetest esines ACOS, mis on kindel IKS-i ja pikatoimelise bronhilõõgasti kooskasutamise näidustus (7). Lisaks ainult 45%-l esines viimase 12 kuu jooksul KOKi keskmine-raske ägenemine, seega 55%-l selle rühma haigetest on IKS-i ja LABA koos kasutamine küsitav ega olnud vastavuses ravijuhendiga (7).

Eosinofiiliat on peetud üheks IKS-ravi näidustuseks KOKi-haigetel. Uuringud on viidanud, et keskmiselt 30%-l KOKi-haigetest esineb veres eosinofiilia (31–33). Vaieldav on aga, millist eosinofiilide piirväärtust kasutada, kas eosinofiilide protsendarvu või hoopis eosinofiilide absoluutarvu. Pavord kaasautoritega analüüsis kolme ravimiuuringu andmeid ja leidis, et haiged, kes said flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli kombinatsioonravi ja kellel esines vereanalüüsis  $\geq 2\%$  eosinofiile, oli oluliselt vähem ägenemisi võrreldes vilanteroolravi saanud rühmaga (33). Hiljutised uuringud (34, 35) on viidanud, et eosinofiilide absoluutarvu oleks parem kasutada eosinofiilia markerina protsendarvu asemel. Eosinofiilide absoluutarv  $\geq 300$  rakk/mm<sup>3</sup> võiks olla näitaja, mille puhul KOKi-haigete raviskeemis võiks IKS-i kasutada (34, 35). Kindlasti on vaja edasisi uuringuid eosinofiilide piirarvu kindlaksmääramiseks. Samuti tuleb eraldi käsitleda iga KOKi-haiget, kelle vereanalüüsis eosinofiilide arv on suurenenud, ning seejuures tuleks mõelda astma kaasuvale esinemisele, arvestada ägenemise ja IKS-i kasulikkuse ja/või kahjulikkuse riske.

IKS-i kasutamisel võivad tekkida lokaalsed ja süsteemsed kõrvaltoimed (36). KOKi-haigetel on IKS-i kasutamist seostatud suurema riskiga haigestuda kopsupõletikku (24, 36). Esimene uuring, mis viitas IKS-i kasutamisele ja kopsupõletiku seosele, oli uuring TORCH (24). Uuringute tulemusel on selgunud, et kopsupõletikku haigestumise risk on suurem vanemaealistel suitsetavatel

UUS  
LAMA + LABA  
KOMBINATSIOON

## KOK'I RAVI - RAJATUD KINDLALE ALUSELE

Üks kord päevas inhaleeritav kombinatsioonravim (tiotropium + olodaterool) KOK'i bronhodilateerivaks säilitusraviks



5 min

kiire toime algus peale inhaleerimist<sup>1</sup>



24 tundi

paranenud kopsufunktsioon, mis kestab 24 tundi<sup>1</sup>



parem elukvaliteet<sup>1</sup>

Üks kord päevas  
**SPIOLTO<sup>®</sup>**  
**RESPIMAT<sup>®</sup>**  
TIOTROOPIUMBROMIID/OLODATEROOL

**SPIOLTO<sup>®</sup> - PAREM TULEMUS KOHE**  
*tiotropium/olodaterool*

Retseptiravim. Spiolto® Respimat® 2,5 mikrogrammi tiotropiumi (bromiidmonohüdraadina) ja 2,5 mikrogrammi olodaterooli (vesinikklooriidina), inhalatsioonilahus.

Näidustus: Bronhodilateeriv säilitusravi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanutel sümptomite leevendamiseks.

Müügiloa hoidja: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksamaa.

Tootja esindus ja täiendav teave: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaal, Pärnu mnt. 141, 11314 Tallinn, [esteti.info@boehringer-ingelheim.com](mailto:esteti.info@boehringer-ingelheim.com) või [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) ET/SPI/0516/00012

Viide:

1. Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterool) toote omaduste kokkuvõte 2015.

 **Boehringer  
Ingelheim**

väikse kehamassiindeksiga (KMI) ja hingamisteede raske obstruktsiooniga haigetel, kellel on anamneesis olnud kopsupõletik ning kel esinevad kaasuvad haigused (37, 38). Kanadas tehtud uuring näitas, et IKSi ärajätmine vähendas 37% riski haigestuda raskesse kopsupõletikku (hospitaliseerimine kopsupõletiku tõttu) (39). Samas tõi Rennard kaasautoritega välja, et KOKi-haigete risk haigestuda kopsupõletikku on seotud hingamisteede obstruktsiooni astmega ja inhaleeritav budesoniid ei suurendanud kopsupõletikku haigestumise riski võrreldes budesoniidi mittesaavate haigetega (40). Nende uuringute (37–40) tulemusi arvestades tuleks mõelda, et sümptomaatilistel KOKi-haigetel, kellel FEV<sub>1</sub> on alla 50% ning kellel on anamneesis kopsupõletik ja/või sagedased bakteriaalsed infektsioonid, mis on vajanud korduvaid antibakteriaalseid ravikuure, võiks LABA ja LAMA kombinatsioonravi olla eelistatud ravivorm IKSi ja LABA kombineeritud ravi asemel.

Seega on IKSi ravimikombinatsioonid näidustatud järgmistele KOKi-haigetele: a) sümptomaatilised KOKi-haiged, kelle FEV<sub>1</sub> on alla 50% ja kellel on anamneesis korduvad mittekakteriaalsed ägenemised (D-rühm); b) KOKile kaasuva haigusena esineb astma.

Peamine küsimus on, kuidas lõpetada IKS-ravi KOKi-patsientidel, kellele see ravi pole näidustatud (23, 41).

Soovitatakse kohest asendamist LABA ja LAMA kombinatsioonraviga, mis on kõige lihtsam viis (41). Hiljutises uuringus soovitati samm-sammult IKSi annust vähendada ning esmalt hinnata IKSi ja LABA kombineeritud kasutamise õigsust raviskeemis (41). Tähtis on mõelda astma kui kaasuva haiguse esinemisele ja astmat siis ka diagnoosida, lähtudes juhendist. Edasi tuleks hinnata ägenemiste riski ja vähendada IKSi doosi iga 3–6 kuu järel (41). Pärast IKS-ravi lõpetamist ja optimaalse bronhe lõõgastava ravi määramist tuleks esimese aasta jooksul patsiente jälgida iga 3 kuu järel, hinnates kaebusi, kopsufunktsiooni ja ägenemise riske (41). Samas leian, et sümptomaatilistel väikese ägenemiseriskiga ja kopsufunktsiooni raske halvenemisega (FEV<sub>1</sub> < 50% normist) KOKi-haigetel on kohene IKSi ja LABA kombinatsioonravi vahetamine LABA ja LAMA kombinatsioonraviga ohtu, kuid neid patsiente tuleb jälgida soovitatavalt iga 3–6 kuu järel.

## KOKKUVÕTE

Kokkuvõtvalt võib öelda, et KOKi ravi alustamisel sümptomaatilistel haigetel on valikravimiks LABA või LAMA vastunäidustuse korral LABA (B-rühm) (1). Sümptomaatilistel ja väikse ägenemiseriskiga patsientidel, kellel FEV<sub>1</sub> on väiksem kui 50% normist, võiks soovitatavalt valikraviks olla LABA ja LAMA kombinatsioon IKSi ja LABA kombinatsioonravi asemel. IKS ei kuulu esmasravina KOKi raviskeemi. IKS-ravi määramisel tuleks enne pikemalt mõelda, sest pärast IKSi määramist on tunduvalt raskem ravi lõpetada (23).

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autor on saanud viimase viie aasta jooksul loengutasusid ja reisoetusi järgmistelt ravimitootjatelt: Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline ja Novartis, kelle ravimeid on artiklis käsitletud. Autor on osalenud ka eelmainitud ravimitootjate nõuandvate kogude töös. Artiklis on materjali käsitletud neutraalselt, lähtudes rahvusvahelises meditsiinikirjanduses avaldatud andmetest.

## TÄNUVALDUS

Autor tänab Eesti Haigekassast Kärt Velistet, kes tegi andmekaeve KOKi-ravimite kasutamise kohta.

## SUMMARY

### Treatment of chronic obstructive pulmonary disease: time to review medications

Kaiu Prikk<sup>1,2</sup>

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disease causing disability, which increases health care costs. In recent years enormous progress has been made to better understand treatment modalities for patients with COPD. This brief overview discusses the role and efficacy of combined long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) in the management of COPD. Additionally, the overview analyses the indications and side-effects associated with the use of inhaled corticosteroids for patients with COPD.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
2. Menn P, Heinrich J, Huber RM, KORA Study Group, et al. Direct medical costs of COPD – an excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med* 2012;106:540–48.
3. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015;148:971–85.

<sup>1</sup> Medicum Ltd,  
<sup>2</sup> Institute of Cardiovascular Medicine, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Correspondence to:  
Kaiu Prikk  
[kaiu.prikk@gmail.com](mailto:kaiu.prikk@gmail.com)

Keywords:  
chronic obstructive pulmonary disease, treatment, long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids

4. Labonté LE, Tan WC, Li PZ, Mancino P, et al. Canadian Respiratory Research Network and the CanCOLD Collaborative Research group. Undiagnosed COPD contributes to the burden of health care utilization: data from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; [Epub ahead of print].
5. Lyngsø AM, Gottlieb V, Backer V, et al. Early detection of COPD in primary care: the Copenhagen COPD screening project. *COPD* 2013;10:208–15.
6. Nagelmann A, Tönnov Å, Laks T, Sepper R, Prikk K. Lung dysfunction of chronic smokers with no signs of COPD. *COPD* 2011;8:189–95.
7. Punekar YS, Landis SH, Wurst K, Le H. Characteristics, disease burden and costs of COPD patients in the two years following initiation of long-acting bronchodilators in UK primary care. *Respir Res* 2015;16:141.
8. Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, et al. differences in adherence and non-adherence behaviour patterns to inhaler devices between copd and asthma patients. *COPD* 2016;1:8.
9. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:695–708.
10. Calverley P, Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology* 2016; 21:581–9.
11. Worth H, Buhl R, Crieé CP, Kardos P, Mailänder C, Vogelmeier C. The real-life COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med* 2016;111:64–71.
12. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta_2$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15–25.
13. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015–26.
14. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;3:199–209.
15. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1079–90.
16. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD. *Chest* 2015;148:397–407.
17. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312–9.
18. Medic G, Lindner L, van der Weijden M, Karabis A. Efficacy and Safety of Acclidinium/Formoterol versus Tiotropium in COPD: Results of an indirect treatment comparison. *Adv Ther* 2016; [Epub ahead of print].
19. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002;57:799–803.
20. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592–96.
21. Price D, West D, Brusselle G, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:889–904.
22. Barrecheuren M, Monteagudo M, Ferrer J, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med* 2016;111:47–53.
23. Calverley P. Knowing when to stop: inhaled corticosteroids and COPD. *Eur Respir J* 2015;46:1236–8.
24. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
25. Rossi A, Guerriero M, Corrado A; OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014;15:77.
26. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480–7.
27. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1548–56.
28. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285–94.
29. Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome. Available from: [www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS2015.pdf)
30. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med* 2016;110:1–11.
31. Singh D, Kolsam U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44:1697–700.
32. Hasegawa K, Camargo CA Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016; 21:761–4.
33. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$  agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118–25.
34. Wedzicha JA, Price D, Mezzi K, Fogel R, Banerji D. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone (SFC) on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: a pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE. *Eur Respir J* 2015;46(Suppl 59):PA1005.
35. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the Copenhagen General Population Study. *Eur Respir J* 2015;46(Suppl 59):OA2934.
36. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:92–100.
37. Di Santostefano RL, Li H, Hinds D, et al. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$  agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a cluster analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:457–68.
38. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:27–34.
39. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177–83.
40. Rennard SI, Sin DD, Tashkin DP, Calverley PM, Radner F. The relationship among COPD severity, inhaled corticosteroid use, and the risk of pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1587–9.
41. Kaplan AG. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2535–48.