

# Miejsce terapii trójlekowej w leczeniu chorób obturacyjnych

The place of triple-drug therapy in the treatment of obstructive diseases (asthma and COPD)

## S U M M A R Y

Combination products, also known as fixed-dose drug combinations (FDCs), are combinations of two or more active drugs in a single dosage form, such as a tablet or inhaler. Fixed-dose combination products are allowed only if the dose of each component meets the requirements of a specific population group and if the combination has a proven advantage over single compounds administered separately in terms of therapeutic effect, safety or compliance with regulations authorizing the drug product for marketing. According to a Cochrane Database Review analysis, the use of triple-drug therapy in asthma patients is of limited interest. Triple therapy (with medium-dose [MD] or high-dose [HD] ICS) has been shown to reduce the number of asthma exacerbations requiring steroids, but not the number of asthma-related hospitalizations, compared with MD-ICS/LABA, especially in patients with a history of asthma exacerbations in the previous year. Triple-drug therapy is being used as a matter of urgency even in patients with asthma or COPD with a mild course and remaining on such treatment despite no exacerbations. In patients in whom LABA/LAMA therapy is inadequate, the first steps to be taken before changing therapy are to check patient compliance, inhaler compatibility/technique, alternative LABA/LAMA combinations and the correctness of the patient's inhalation technique. In conclusion, the introduction of triple drug therapy in a single inhaler in everyone with asthma and/or COPD without exception is a mistake.

.....

Produkty łączone, znane również jako kombinacje leków o ustalonej dawce (FDC), to kombinacje dwóch lub więcej aktywnych leków w jednej postaci dawkowania np. w tabletkach lub w inhalatorze. Produkty złożone o stałych dawkach są dopuszczalne tylko wtedy, gdy dawka każdego składnika spełnia wymagania określonej grupy populacji i gdy połączenie ma udowodnioną przewagę nad pojedynczymi związkami podawanymi osobno pod względem efektu terapeutycznego, bezpieczeństwa lub zgodności z przepisami dopuszczającymi produkt leczniczy do obrotu. Według analizy Cochrane Database Review zastosowanie terapii trójlekowej u chorych na astmę ma ograniczone znaczenie. Wykazano, że potrójna terapia (z wGKS o dawce średniej [MD] lub wysokiej [HD]) zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy wymagających podawania steroidów, ale nie liczbę hospitalizacji związanych z astmą, w porównaniu z MD-ICS/LABA, szczególnie u osób z historią zaostrzeń astmy w poprzednim roku. Terapia trójlekowa jest nagminnie stosowana nawet u chorych na POChP o łagodnym przebiegu, podobnie jest z pozostawianiem chorych na takim leczeniu pomimo nieświadzenia zaostrzeń. U pacjentów, u których leczenie LABA/LAMA nie jest wystarczające, pierwsze kroki, jakie należy podjąć przed zmianą terapii, to sprawdzenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta, kompatybilności/techniki inhalatora, alternatywnych kombinacji LABA/LAMA i poprawności techniki inhalacyjnej u chorego. Podsumowując, wprowadzenie potrójnej terapii lekowej w jednym inhalatorze u wszystkich bez wyjątku na astmę i/lub POChP jest błędem.

Pirożyński M.: Miejsce terapii trójlekowej w leczeniu chorób obturacyjnych. *Alergia*, 2024, 2; 11-15

## Wstęp

Produkty łączone, znane również jako kombinacje leków o ustalonej dawce (FDC), to kombinacje dwóch lub więcej aktywnych leków w jednej postaci dawkowania np. w tabletkach lub w inhalatorze. Produkty złożone o stałych dawkach są dopuszczalne tylko wtedy, gdy dawka każdego składnika spełnia wymagania określonej grupy populacji i gdy połączenie ma udowodnioną przewagę nad pojedynczymi związkami podawanymi osobno pod względem efektu terapeutycznego, bezpieczeństwa lub zgodności z przepisami dopuszczającymi

mi produkt leczniczy do obrotu. Podawanie wielu leków jednocześnie stało się potrzebne w celu kontrolowania przewlekłych chorób płuc, takich jak astma i POChP, stąd konieczność wprowadzenia do obrotu kilku leków w jednym inhalatorze. Podawanie leków w zmiennych dawkach z różnych inhalatorów prowadzi do pogarszającej się adherencji, a w efekcie złej kontroli procesu chorobowego. W związku z tym opracowano produkty zawierające leki łączone, które mają być dostarczane za pomocą jednego inhalatora, aby poprawić przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, zmniejszyć różną



Prof. dr hab. n. med.  
**Michał Pirożyński**  
ORCID  
0000-0003-3611-4328

Kierownik Centrum  
Alergologii,  
Pneumonologii,  
Medycyny Ratunkowej  
– Ośrodka Symulacji  
CMKP Warszawa

**Słowa kluczowe:**  
terapia inhalacyjna -  
astma - POChP  
- terapia trójlekowa

**Key words:**  
inhalation therapy  
- asthma - COPD -  
triple-drug therapy

schematy dawkowania, osiągnąć lepszą kontrolę choroby i w niektórych przypadkach zwiększyć skuteczność terapeutyczną.

Istotnym krokiem w upraszczaniu leczenia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz poprawie przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest zmniejszenie częstotliwości dawkowania do minimum niezbędnego do utrzymania kontroli choroby. Terapia skojarzona o stałej ustalonej dawce molekuł leczniczych w jednym inhalatorze (FDC) może poprawić przestrzeganie zaleceń poprzez zmniejszenie liczby leków i/lub liczby dziennych dawek (1). Takie sztywne (stałe) połączenia mają potencjał do wzmocnienia, uwrażliwienia i przedłużania działania poszczególnych molekuł. Terapia skojarzona wziewnym kortykosteroidem (wGKS) i długo działającym  $\beta$ -agonistą (LABA) jest uważana za istotną w leczeniu pacjentów chorych na astmę, u których stwierdzono ciężką postać POChP i mających częste zaostrzenia. To właśnie połączenia tych dwóch klas leków udowodniły korzystny efekt ich stosowania w leczeniu astmy oraz później w POChP.

Opracowanie systemów leków dostarczanych przez płuca wymaga szczegółowej wiedzy na temat układu oddechowego i jego części. Płuca są złożonym układem narządów składającym się z 40 różnych typów komórek o ścisłej zależności struktura-funkcja. Płuca są podzielone na dwie główne części: (i) przewodzącą i (ii) strefy oddechowe. Dostarczenie cząstek leku dwóch różnych molekuł wymaga doskonałej znajomości dotyczącej generacji aerozolu, wielkości generowanej chmury składającej się z różnych cząstek oraz miejsca docelowego deponowania tych cząstek, które mogą być odmienne dla cząstek odmiennych molekuł (np. steroidy o depozycji obwodowej a cholinolityki o depozycji centralnej).

**Opracowanie kombinacji leków do inhalacji jest ważnym krokiem w kierunku uproszczenia zarządzania i poprawy przestrzegania przepisanej terapii. Głównym celem połączenia dwóch lub więcej różnych środków terapeutycznych jest zmniejszenie dawki leku i częstotliwości jego stosowania w celu lepszej kontroli choroby.**

Istnieją trzy możliwe interakcje farmakologiczne: addytywne, antagonistyczne i synergistyczne, gdy mieszczą się dwa lub więcej aktywnych składników farmaceutycznych (API) (2). Podczas gdy głównym celem opracowania terapii skojarzonej jest poprawa wyników klinicznych, efekt farmakologiczny, który należy osiągnąć, jest głównie synergistyczny, ale czasami addytywny.

Leczenie chorób obturacyjnych obejmuje serię stopniowych terapii w zależności od ciężkości choroby.

- W przypadku chorych na astmę początkowa terapia zazwyczaj rozpoczyna się od stosowania na żądanie krótko działającego inhalatora (SABA) (krok 1). Następny krok w terapii to dodanie codziennie wziewnego steroidu w niskiej (LD) lub średniej dawce (MD) w celu lepszej kontroli astmy (krok 2). Następnie, w razie potrzeby, do steroidów wziewnych zwykle dodaje się lek rozszerzający oskrzela, znany jako

długo działający  $\beta$ 2-agonista (LABA), który powoduje rozszerzenie dróg oddechowych (etapy 3 i 4) (3-5).

- Gdy astma nie jest kontrolowana za pomocą średnich dawek wziewnych steroidów i podwójnej terapii wziewnej LABA aktualne wytyczne zalecają zwiększenie dawki wziewnych steroidów lub dodanie innego leku rozszerzającego oskrzela, znanego jako długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) (tj. potrójna terapia wziewna) (krok 5). Dla tej grupy chorych wskazane jest stosowanie terapii trójlekowej w jednym inhalatorze (4, 6).

W ostatnich latach wiele mitów i nieporozumień narosło wokół stosowania terapii inhalatorami zawierającymi trzy składniki aktywne w leczeniu chorób obturacyjnych. Bardzo często leczenie chorych rozpoczyna się terapią inhalatorem zawierającym trzy składniki lecznicze tzw. terapią trójlekową (Tabela 1). Jest to działanie niewłaściwe.

## Astma

**Astma jest niejednorodną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych.**

Definiuje się ją na podstawie historii objawów oddechowych, takich jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, które zmieniają się w czasie i nasileniu, wraz ze zmiennym ograniczeniem wydechowego przepływu powietrza.

Definicja ta została ustalona w drodze konsensusu, w oparciu o rozważenie cech typowych dla astmy przed rozpoczęciem leczenia zawierającego ICS, które odróżniają ją od innych chorób układu oddechowego. Należy jednak pamiętać, że ograniczenie przepływu powietrza może jednak utrzymywać się w późniejszym okresie choroby.

Celem leczenia jest osiągnięcie możliwie najlepszych długoterminowych wyników leczenia astmy u danego pacjenta, w tym zarówno długoterminowej kontroli objawów, jak i długoterminowej minimalizacji ryzyka zaostrzeń, pogorszenia czynności płuc i działań niepożądanych leków (w tym długoterminowych działań niepożądanych ICS).

**Od 2021 r. preferowaną opcją leczenia jest włączenie jak najwcześniej sztywnego połączenia ICS-formoterol w małej dawce, stosowanego wyłącznie w razie potrzeby. GINA odradza leczenie wyłącznie SABA (4).**

Według analizy Cochrane Database Review zastosowanie terapii trójlekowej u chorych na astmę ma ograniczone znaczenie. Wykazano, że potrójna terapia (wGKS o dawce średniej [MD] lub wysokiej [HD]) zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy wymagających podawania sterydów, ale nie liczbę hospitalizacji związanych z astmą, w porównaniu z MD-ICS/LABA, szczególnie u osób z historią zaostrzeń astmy w poprzednim roku. Potrójna terapia wysokimi dawkami (HD ICS) jest prawdopodobnie lepsza niż potrójna terapia MD w zmniejszeniu



szaniu liczby zaostrzeń astmy wymagających podawania steroidów. Jednak wydaje się mało prawdopodobne, aby potrójna terapia spowodowała klinicznie znaczącą poprawę objawów lub jakości życia w porównaniu z podwójną terapią (6).

Potrójna terapia wysokimi dawkami, ale nie terapia potrójna MD, skutkuje zmniejszeniem liczby zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny i prawdopodobnie zmniejsza liczbę rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z MD-ICS/LABA. Potrójna terapia powoduje niewielką lub żadną różnicę w SAE związanych z astmą w porównaniu z podwójną terapią.

Jest mało prawdopodobne, aby HD-ICS/LABA przyniosła jakiegokolwiek znaczące korzyści lub szkody w porównaniu z MD-ICS/LABA, chociaż długoterminowe bezpieczeństwo wyższych niż MD-ICS/LABA dawek ICS nie zostało jeszcze wykazane.

Powyższe ustalenia mogą pomóc w podjęciu decyzji o wyborze opcji leczenia, gdy astma nie jest kontrolowana za pomocą MD-ICS/LABA. Potrójna terapia średniodawkowa (MD) i wysokodawkowa (HD) zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy wymagających sterydów, ale nie

liczbę hospitalizacji związanych z astmą, w porównaniu z MD-ICS/LABA.

## POChP

**Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest niejednorodną chorobą płuc charakteryzującą się przewlekłymi objawami oddechowymi (duszność, kaszel, wydzielanie płociny i/lub zaostrzenia) spowodowanymi nieprawidłowościami dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików) i/lub pęcherzyków płucnych (rozedma płuc), które powodują trwałe, często postępujące, utrudnienie przepływu powietrza.**

Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) zwykle obejmuje połączenie długo działających leków rozszerzających oskrzela, w tym  $\beta$ 2-agonistów (LABA) i antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA). U chorych u których po raz pierwszy rozpoznano POChP leczenie rozpoczyna się od długodziałających  $\beta$  mimetyków lub długodziałających leków muskarynowych (cholinolityków) (5).

1

Tab.

### Dostępne inhalacyjne leki trójskładnikowe w jednym inhalatorze

Inhalator trójskładnikowy (podmiot odpowiedzialny)	Skład	USA	EU	Wskazanie astma	Wskazanie POChP
Enerzair® Breezhaler		(-)	(+)	tak	nie
Zimbus® Breezhaler (Novartis)	indakaterol 114 mcg glikopirynium 46 mcg mometazon 136 mcg				
Trelegy® Ellipta		(+)	(+)	nie	tak
Elebrato® Ellipta (GSK)	flutikazon 92 mcg umeclidinum 55 mcg vilanterol 22 mcg			tak w USA	
Trimbow®		(+)	(+)	tak	tak
Riarity® (Chiesi)	beklometazon 88 mcg formoterol 5 mcg glikopirynium 9 mcg				
Trimbow® (Chiesi)		(-)	(+)	tak	nie
	beklometazon 172 mcg formoterol 5 mcg glikopirynium 9 mcg				
Trimbow®NEXThaler		(-)	(+)	nie	tak
Tridonis® (Chiesi)	beklometazon 88 mcg formoterol 5 mcg glikopirynium 9 mcg				
Trixeo® Aerosphere®		(-)	(+)	nie	tak
Breztri® Aerosphere®	formoterol 5 mcg				
Riltrava® Aerosphere® (AstraZeneca)	glikopirynium 7.2 mcg budesonid 160 mcg				

stan na dzień 17.06.2024

Początkowa strategia leczenia farmakologicznego u nowo zdiagnozowanych pacjentów z POChP polega na określeniu stanu chorego.

### **Zindywidualizowana ocena objawów i ryzyka zaostrzeń zgodnie ze schematem ABE, a także uwzględnienie liczby eozynofili w krwi**

Od 2023 i danych zawartych w GOLD 2023 leczenie POChP rozpoczynamy od LABA/LAMA (7). Jeśli chodzi o dalsze leczenie, GOLD zaleca dodanie ICS (LABA / LAMA / ICS), jeśli pacjenci nadal mają zaostrzenia pomimo monoterapii LAMA lub LABA (jeśli eozynofile we krwi 300 komórek /  $\mu$ L) lub podwójnej terapii LABA / LAMA (jeśli eozynofile we krwi 100 komórek /  $\mu$ L).

### **Jednak u pacjentów z utrzymującą się dusznością pomimo stosowania LABA/LAMA nie zaleca się dodawania ICS. Należy rozważyć zmianę typu inhalatora lub molekuli.**

Leki rozszerzające oskrzela LABA i LAMA są obecnie dostępne w pojedynczych inhalatorach. U osób z uporczywymi objawami lub częstymi zaostrzeniami, wziewne kortykosteroidy (ICS) są również stosowane w połączeniu z inhalatorami LABA i LAMA. Jednak korzyści i ryzyko związane z dodaniem ICS do inhalatorów LABA/LAMA jako potrójnej terapii nadal pozostają niejasne (8).

Początkowo terapia trójlekowa była stosowana w leczeniu podtrzymującym w przewlekłej chorobie obturacyjnej płuc (5). Terapia ta składa się z trzech molekuł o różnym działaniu – długo działającym  $\beta$  mimetyku, długo działającym cholinolityku oraz steroidzie (Tabela 1).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się postępującym pogorszeniem czynności płuc i ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. Długotrwałe leczenie podtrzymujące jest wymagane w celu złagodzenia objawów, z których najbardziej charakterystycznym jest przewlekła i postępująca duszność. POChP może być również przerywana okresami ostrego pogorszenia objawów oddechowych, zwanymi zaostrzeniami (9).

### **Podstawą leczenia POChP jest wziewna terapia lekami rozszerzającymi oskrzela, w tym długo działającymi antagonistami receptorów muskarynowych (LAMA) i długo działającymi beta2-agonistami (LABA) w skojarzeniu (5).**

Jednym z pierwszych połączeń dwóch molekuł w jednym inhalatorze było połączenie krótko działającego  $\beta$  2 mimetyku i cholinolityku (fenoterol + bromek ipratropium). Połączenie to znalazło zastosowanie w leczeniu astmy jak i POChP.

Teoretycznie, gdy wskazana jest terapia skojarzona, korzystne jest stosowanie leków o różnych mechanizmach działania w jednym inhalatorze (fixed dose combination - FDC).

**Łączenie leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach i czasie działania może zwiększać stopień udroźnienia oskrzeli przy mniej-**

**szym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu ze zwiększaniem dawki pojedynczego leku rozszerzającego oskrzela.**

Połączenie SABA i SAMA jest lepsze niż działanie obu monokomponentów w poprawie FEV1 (10). Zatem już w 1998 udowodniono, że stałe połączenie, w jednym inhalatorze, obu różnych molekuł o działaniu rozszerzającym oskrzela jest korzystniejsze w leczeniu chorób obturacyjnych. Podobne spostrzeżenia poczyniono, gdy łączono dwie molekuli o przedłużonym działaniu (LABA, LAMA) w jednym inhalatorze. Dostępne są liczne produkty łączące LABA i LAMA w jednym inhalatorze. Kombinacje te poprawiają czynność płuc w porównaniu z placebo lub monoterapią, a poprawa w czynności układu oddechowego jest znaczniejsza w porównaniu z obserwowaną poprawą przy stosowaniu poszczególnych molekuł w monoterapii. Ponadto zastosowanie pojedynczych inhalatorów poprawia przestrzeganie zaleceń (adherencji). Zatem współpraca chorego z lekarzem jest istotnie lepsza. Większość badań z zastosowaniem połączeń LABA+LAMA w jednym inhalatorze przeprowadzono na grupie pacjentów z niskim odsetkiem zaostrzeń. Pomimo to wykazano, że zastosowanie dwóch molekuł o przedłużonym działaniu (LAMA+LABA) jest skuteczniejsze niż monoterapia długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela w zmniejszeniu nasilenia objawów (11). Istnieją potencjalne korzyści z łączenia tiotropium i długo działającego  $\beta$ 2-agonisty w terapii skojarzonej poprzez zwiększenie jakości życia związanej ze zdrowiem i niewielką poprawę czynności płuc u pacjentów otrzymujących tę terapię skojarzoną. Dowody te nie pozwalają jednak na wyciągnięcie wniosków na temat wpływu tych terapii na śmiertelność, hospitalizację ze wszystkich przyczyn i zaostrzenia (12).

Trzecim komponentem w trójlekowych lekach inhalacyjnych stosowanych w leczeniu POChP są steroidy wziewne.

### **Dowody in vitro sugerują, że stan zapalny związany z POChP ma ograniczoną wrażliwość na kortykosteroidy. Wiadomo również, że niektóre leki stosowane w leczeniu POChP wpływają na wrażliwość komórek na steroidy, $\beta$ -mimetyki, teofilina oraz makrolidy mogą częściowo zwiększać wrażliwość na kortykosteroidy w POChP (5).**

Dane in vivo sugerują, że zależności dawka-odpowiedź i długoterminowe (> 3 lat) bezpieczeństwo stosowania ICS u osób z POChP są niejasne i wymagają dalszych badań (5) Ponieważ działanie ICS w POChP może być modulowane przez jednoczesne stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela. Te dwie opcje terapeutyczne zostały omówione osobno.

**Zarówno obecni, jak i byli palacze z POChP odnoszą korzyści ze stosowania wGKS pod względem czynności płuc i częstości zaostrzeń, chociaż skala efektu jest mniejsza u osób palących dużo lub obecnie w porównaniu z osobami palącymi mało lub byłymi palaczami (5).**



Regularne stosowanie steroidów wziewnych w monoterapii nie zmienia długoterminowego spadku FEV1 ani śmiertelności u osób z POChP. Badania i meta-analizy oceniające wpływ regularnego leczenia samymi ICS na śmiertelność u osób z POChP nie dostarczyły rozstrzygających dowodów na korzyści (5).

U pacjentów, u których stwierdzono umiarkowaną lub bardzo ciężką postać POChP z zaostrzeniami, połączenie wGKS z LABA jest bardziej skuteczne niż każdy z tych składników osobno w poprawie czynności płuc, stanu zdrowia i zmniejszeniu liczby zaostrzeń (13). W badaniach klinicznych, w których głównym wynikiem była śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, nie udało się wykazać statystycznie istotnego wpływu terapii skojarzonej na przeżycie (13).

Potrójna terapia (wGKS+LAMA+LABA) może zmniejszyć częstość zaostrzeń POChP i skutkuje poprawą jakości życia w porównaniu z połączonymi inhalatorami LABA/LAMA. Prawdopodobnie jednak wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc jako istotnego zdarzenia niepożądanego. Potrójna terapia prawdopodobnie łagodzi objawy ze strony układu oddechowego i może poprawiać czynność płuc; jednak korzyści te nie wydają się być istotne klinicznie. Potrójna terapia może zmniejszać ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z inhalatorami LABA/LAMA (8). Jednak korzyści i ryzyko związane

z dodaniem ICS do kombinacji inhalatorów LABA/LAMA jako potrójnej terapii pozostają niejasne (8).

Terapia trójlekowa jest nagminnie stosowana nawet u chorych na POChP o łagodnym przebiegu. Ta forma leczenia jest utrzymywana pomimo niestwierdzenia zaostrzeń (7). U pacjentów, u których leczenie LABA/LAMA nie jest wystarczające, pierwsze kroki, jakie należy podjąć przed zmianą terapii, to sprawdzenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta, kompatybilności/techniki inhalatora, alternatywnych kombinacji LABA/LAMA i poprawności techniki inhalacyjnej u chorego. U pacjentów leczonych LABA/LAMA, którzy nadal doświadczają objawów zaostrzenia, należy jak najszybciej rozważyć ocenę aktualnego leczenia.

**Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia, dodanie ICS do LABA/LAMA należy rozważyć, jeśli u pacjentów występują częste lub ciężkie zaostrzenia z wysoką liczbą eozynofiliów we krwi ( $\geq 300$  komórek/ $\mu$ L) lub współistniejącą astmą oraz jeśli wykluczono inne współistniejące schorzenia.**

Podsumowując, wprowadzenie potrójnej terapii lekowej w jednym inhalatorze u wszystkich chorych na astmę / POChP, niezależnie od ich stanu jest błędem.

Prace nadesłano  
17.06.2024  
Zaakceptowano do  
druku 28.06.2024

Konflikt interesów nie występuje.  
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### Wykaz skrótów

Tab.	
FDC	słała ustalona dawka molekuł leczniczych w jednej postaci leku (fixed dose combination product)
HD	wysoka dawka
ICS	wziewny glikortykosteroid
ICS/HD	wysoka dawka wziewnych glikokortykosteroidów
ICS/LABA	stałe połączenie wziewnego glikortykostreoidu i długodziałającego beta mimetyku
ICS/LABA/LAMA	stałe połączenie wziewnego glikortykostreoidu i długodziałającego beta mimetyku i długodziałającego cholinolityku
ICS/MD	średnia dawka wziewnych glikortykosteroidów
LABA	długo działające beta mimetyki
LAMA	długo działające cholinolityki
LD	niska dawka
MD	średnia dawka
POChP	przewlekła obstruacyjna choroba płuc
SABA	kótkodziałające betemimetyki
SAMA	krótko działające cholinolityki
wGKS	wziewne glikortykosteroidy

**Piśmiennictwo:** 1. Cazzola M, Matera MG. Fixed-Dose Combination Inhalers. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:117-29. 2. Banat H, Ambrus R, Csoka I. Drug combinations for inhalation: Current products and future development addressing disease control and patient compliance. *Int J Pharm.* 2023;643:123070. 3. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):589. 4. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024 2024. 5. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024. 6. Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, S. D. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022(12):1465-858. 7. Miravittles M, Acharya S, Aggarwal B, Fernandes FLA, Dreyse J, Jardim JR, et al. Clinical Concepts for Triple Therapy Use in Patients with COPD: A Delphi Consensus. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1853-66. 8. van Geffen W, Tan D, Walters J, Walters E. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023(12):1465-858. 9. Miravittles M, Matsunaga K, Dreher M. Stepwise management of COPD: What is next after bronchodilation? *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17:17534666231208630. 10. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration.* 1998;65(5):354-62. 11. Wedzicha JA, Banerji D, Vogelmeier CF. Indacaterol-Glycopyrronium for COPD. *N Engl J Med.* 2016;375(9):899-900. 12. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, C. K. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6). 13. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD006829.