



Farmakoterapi Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)

Esther Kristiningrum

Departemen Medical, PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah penyakit yang umum, dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan kelainan saluran napas dan/atau alveoli yang biasanya disebabkan oleh paparan signifikan terhadap partikel atau gas berbahaya. Manajemen optimal PPOK multifaset yang menggabungkan strategi non-obat dan manajemen obat. Beberapa obat seperti bronkodilator dan antiinflamasi dapat membantu pasien PPOK.

Kata kunci: Antiinflamasi, bronkodilator, inhalasi, PPOK

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common disease, preventable and treatable disease, characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and/or alveolar abnormalities, usually caused by significant exposure to noxious particles or gas. The optimal management requires a multifaceted approach which incorporates non-drug as well as drug-management strategies. Some medications such as inhalation bronchodilators and anti-inflammatory agents can help COPD patients. **Esther Kristiningrum. Pharmacotherapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.**

Keywords: Anti-inflammatory, bronchodilators, COPD, inhalation

PENDAHULUAN

Menurut GOLD (*the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2018, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit umum, dapat dicegah dan diobati yang ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan karena kelainan saluran napas dan/atau alveolus. PPOK biasanya disebabkan oleh paparan signifikan terhadap partikel atau gas berbahaya. Hambatan jalan napas pada PPOK disebabkan oleh obstruksi saluran napas kecil (obstruksi bronkiolitis) dan kerusakan parenkim paru (emfisema).¹⁻³

Menurut WHO dalam *Global Status of Non-communicable Diseases* 2010, PPOK menduduki peringkat ke-4 di antara penyakit tidak menular dengan mortalitas tertinggi setelah penyakit kardiovaskuler, keganasan, dan diabetes melitus. Selain itu menurut GOLD *Report* 2014, PPOK juga memerlukan biaya kesehatan hingga 56% total biaya penyakit respirasi, tertinggi disebabkan oleh eksaserbasi PPOK.¹⁻³

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi global PPOK pada tahun 2015 sekitar 11,7%, meningkat 44,2% dari tahun 1990, dan menyebabkan kematian pada 3,2 juta orang di 2015, meningkat 11,6% dari tahun 1990. Sedangkan prevalensi PPOK di Indonesia menurut Riskesdas 2013 adalah 3,7% (pria 4,2%, perempuan 3,3%).^{4,5} Hasil survei penyakit tidak menular oleh Ditjen PPM & PL di 5 RS provinsi (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004 menunjukkan bahwa PPOK merupakan penyumbang angka kesakitan terbesar (35%), diikuti oleh asma bronkial (33%), kanker paru (30%), dan lainnya (2%).³

Prevalensi PPOK terus meningkat dengan bertambahnya prevalensi perokok dan populasi usia lanjut, serta peningkatan polusi udara. Sedangkan berdasarkan hasil SUSENAS (Survei Sosial Ekonomi Nasional) tahun 2001, 54,5% penduduk laki-laki dan 1,2% penduduk perempuan adalah perokok, dan sebagian besar anggota rumah tangga adalah perokok pasif. Sedangkan jumlah perokok yang

berisiko PPOK atau kanker paru adalah sebesar 20-25%.³

PATOGENESIS

PPOK terjadi sekunder terhadap respons inflamasi abnormal pada paru yang disebabkan terutama oleh rokok, tetapi bisa juga karena faktor genetik, polusi udara, atau paparan terhadap gas-gas berbahaya lainnya.¹⁻³

Limitasi aliran udara kronik yang merupakan karakter PPOK disebabkan oleh inflamasi dan *remodelling* jalan napas (penyakit jalan napas kecil), kerusakan alveoli, dan penurunan elastisitas paru (destruksi parenkim), yang menyebabkan kolaps jalan napas terutama selama ekspirasi. Inflamasi paru lebih lanjut dieksaserbasi oleh stres oksidatif dan kelebihan proteinase dalam paru, yang menyebabkan perubahan patologis terkait PPOK.¹⁻³

Faktor Risiko^{1-3,5,6}

- Perokok, baik perokok aktif maupun perokok pasif, merupakan faktor risiko



- terpenting
- Genetik, kekurangan *alpha-1 antitrypsin*, protein yang berperan menjaga elastisitas paru.
 - Polusi udara/paparan terhadap partikel berbahaya
 - Stres oksidatif
 - Tumbuh kembang paru yang kurang optimal
 - Status sosioekonomi yang rendah
 - Riwayat penyakit respirasi (terutama asma)
 - Riwayat PPOK atau penyakit respirasi lain di keluarga
 - Riwayat eksaserbasi atau pernah dirawat di RS untuk penyakit respirasi

DIAGNOSIS

Anamnesis gejala PPOK seperti sesak napas, peningkatan usaha bernapas, rasa berat saat bernapas, atau *gaspings*, batuk - biasanya kronik (dengan atau tanpa disertai dahak), mudah lelah, dan terganggunya aktivitas fisik.^{1,3,5,6}

Pada pemeriksaan fisik tahap awal, bisa tidak ditemukan kelainan, namun pada PPOK berat, dapat ditemukan mengi dan ekspirasi memanjang. Selain itu, bisa ditemukan tanda hiperinflasi seperti *barrel chest*, sianosis, kontraksi otot-otot aksesoris pernapasan, *pursed lips breathing*, serta tanda-tanda penyakit kronik (*muscle wasting*, kehilangan berat badan, berkurangnya jaringan lemak) yang merupakan tanda progresivitas PPOK.^{1,3,5,6}

Pemeriksaan penunjang untuk diagnosis PPOK antara lain:

- Spirometri, merupakan pemeriksaan definitif untuk diagnosis PPOK, yaitu dengan mengetahui nilai FEV1 (*forced expiration volume in 1 second*) dan FVC (*forced vital capacity*). Pada PPOK, FEV1/FVC < 0,7.
- Analisis gas darah, dapat mengukur pH darah, kadar O₂, dan CO₂ darah.
- Radiografi
- *CT scan* untuk melihat emfisema alveoli
- Kadar α -1 antitripsin

PPOK sering sulit dibedakan dari asma bronkial; perbedaan PPOK dan asma seperti pada tabel 1.⁶

Klasifikasi

PPOK dapat diklasifikasikan berdasarkan gejala dan spirometri (nilai FEV1) setelah pemberian bronkodilator pada rasio FEV1/FVC < 0,7.^{1,3,6}

Selain itu, PPOK juga dapat diklasifikasikan berdasarkan mMRC (*Modified British Medical Research Council*) (Tabel 3), CAT (*COPD Assessment Test*) (Gambar 2) serta riwayat eksaserbasi (Gambar 3).¹

PPOK juga dibedakan menjadi PPOK stabil dan eksaserbasi akut.

Kriteria PPOK stabil:³

- Tidak dalam kondisi gagal napas akut pada gagal napas kronik
- Dapat dalam kondisi gagal napas kronik stabil, yaitu hasil analisis gas darah PCO₂ < 45 mmHg dan PO₂ > 60 mmHg
- Dahak jernih tidak berwarna
- Aktivitas terbatas tidak disertai sesak sesuai derajat berat PPOK (hasil spirometri)
- Penggunaan bronkodilator sesuai rencana pengobatan
- Tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan

Eksaserbasi PPOK didefinisikan sebagai perburukan gejala pernapasan akut yang memerlukan terapi tambahan. Eksaserbasi

dapat dipicu oleh beberapa faktor, yang paling sering infeksi saluran pernapasan. Penyebab lainnya adalah polusi udara, kelelahan, dan adanya komplikasi.^{1,3}

Gejala eksaserbasi akut PPOK:^{1,3}

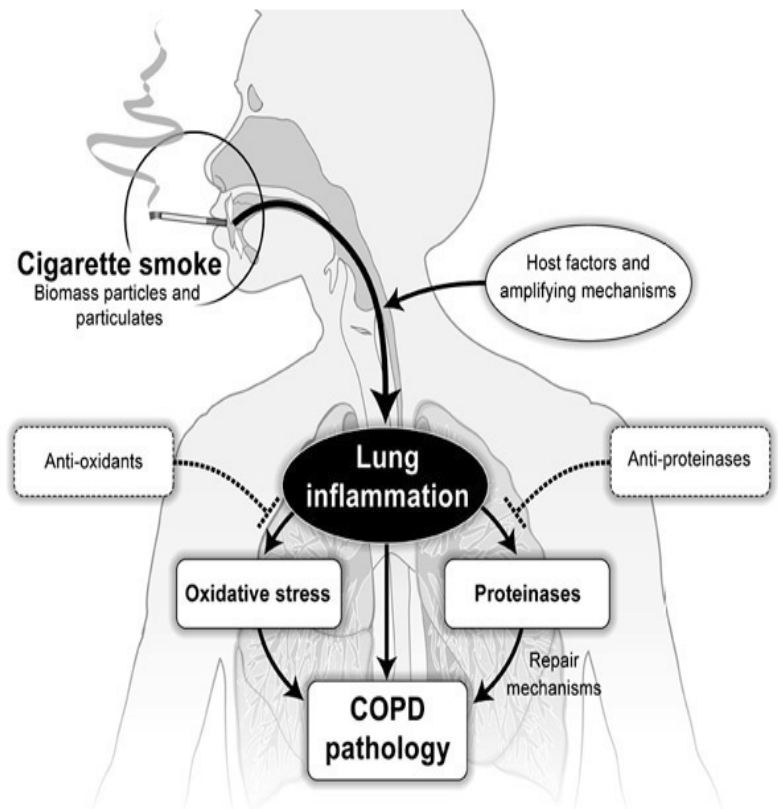
- Sesak napas bertambah
- Produksi sputum meningkat
- Perubahan warna sputum

Eksaserbasi akut dibagi menjadi:^{1,3}

- Tipe I (eksaserbasi berat), memiliki 3 gejala di atas
- Tipe II (eksaserbasi sedang), memiliki 2 gejala di atas
- Tipe III (eksaserbasi ringan), memiliki 1 gejala di atas ditambah infeksi saluran napas atas lebih dari 5 hari, demam tanpa sebab lain, peningkatan batuk, peningkatan mengi atau peningkatan frekuensi pernapasan lebih dari 20% basal, atau frekuensi nadi lebih dari 20% basal

Komplikasi

Jika tidak ditangani dengan baik, PPOK dapat menyebabkan komplikasi seperti:³



Reprinted with permission from the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

Gambar 1. Patogenesis PPOK¹



- **Gagal napas**
 - Gagal napas kronik (Hasil analisis gas darah PO₂ <60 mmHg dan PCO₂ >60 mmHg, dengan pH darah normal)
 - Gagal napas akut pada gagal napas kronik, dengan gejala: sesak napas dengan atau tanpa sianosis, sputum bertambah dan purulen, demam dan kesadaran menurun
- **Infeksi berulang**
Imunitas rendah disertai produksi sputum berlebihan dapat mempermudah koloni kuman dan menyebabkan infeksi berulang
- **Kor pulmonal**
Ditandai dengan P pulmonal pada EKG, hematokrit > 50%, dan dapat disertai gagal jantung kanan

- Mengurangi gejala
- Mencegah progresivitas penyakit
- Meningkatkan toleransi latihan
- Meningkatkan status kesehatan
- Mencegah dan menangani komplikasi
- Mencegah dan menangani eksaserbasi
- Menurunkan kematian

Penatalaksanaan umum PPOK meliputi:^{1,3,5,6}

- Edukasi
- Berhenti merokok
- Obat-obatan
- Rehabilitasi
- Terapi oksigen
- Ventilasi mekanik
- Nutrisi

Beberapa bukti yang mendukung pencegahan dan terapi pemeliharaan GOLD 2018:¹

- Kuncinya adalah berhenti merokok, yaitu dengan farmakoterapi atau pengganti

- nikotin
- Terapi farmakologi bersifat individual
- Teknik inhalasi yang perlu dinilai secara teratur
- Vaksin influenza bisa menurunkan kejadian infeksi saluran napas bawah dan kematian pada PPOK
- Vaksin pneumokokus menurunkan kejadian infeksi saluran napas bawah, direkomendasikan untuk pasien PPOK berusia ≥ 65 tahun
- Rehabilitasi paru untuk memperbaiki gejala, kualitas hidup, partisipasi fisik dan emosi penderita PPOK dalam aktivitas harian
- Terapi oksigen jangka panjang dapat memperbaiki tingkat kelangsungan hidup pasien hipoksemia kronik berat saat istirahat, tetapi sebaiknya tidak rutin pada PPOK stabil dan desaturasi sedang
- Ventilasi non-invasif jangka panjang menurunkan mortalitas dan perawatan di rumah sakit pasien hiperkapnia kronik berat dan perawatan karena gagal napas akut
- Intervensi bedah atau bronkoskopi bermanfaat pada emfisema lanjut refrakter
- Pendekatan paliatif efektif mengontrol gejala PPOK lanjut

TATALAKSANA

Penatalaksanaan PPOK bertujuan untuk:^{1,3,5,6}

Tabel 1. Perbandingan antara asma dan PPOK

	Asma	PPOK
Dimulai pada usia muda	++	-
Sakit mendadak	++	-
Riwayat merokok	+/-	+++
Riwayat atopi	++	+
Sesak dan mengi berulang	+++	+
Batuk kronik berdahak	+	++
Hiperaktivitas bronkus	+++	+
Reversibilitas obstruksi	++	-
Variabilitas harian	++	+
Eosinofil di sputum	+	-
Neutrofil di sputum	-	+
Makrofag di sputum	+	-

Tabel 2. Klasifikasi PPOK berdasarkan gejala dan FEV1

Klasifikasi	Gejala	Spirometri
PPOK ringan (GOLD 1)	Dengan atau tanpa batuk kronik dan sputum produktif	FEV1 yang diprediksi ≥80%
PPOK ringan (GOLD 2)	Dengan keluhan napas pendek, terutama saat latihan fisik, kadang-kadang disertai batuk dan sputum produktif	FEV1 yang diprediksi 50-<80%
PPOK ringan (GOLD 3)	Keluhan napas pendek bertambah, kemampuan latihan berkurang, lelah, eksaserbasi berulang, hingga mempengaruhi kualitas hidup pasien	FEV1 yang diprediksi 30-<50%
PPOK ringan (GOLD 4)	Gagal jantung kanan/kor pulmonal, kualitas hidup sangat terganggu, eksaserbasi yang bisa menyebabkan kematian	FEV1 yang diprediksi <30%

Tabel 3. Formulir kuesioner Modified British Medical Research Council (mMRC)

Centang kotak yang sesuai dengan kondisi pasien (hanya 1 kotak saja)	
mMRC Grade 0	Saya hanya susah bernapas jika aktivitas berat
mMRC Grade 1	Napas saya menjadi pendek jika naik tangga dengan bergegas atau berjalan ke tanjakan
mMRC Grade 2	Saya berjalan lebih lambat dibandingkan teman sebaya karena susah bernapas, atau saya harus berhenti untuk mengambil napas ketika berjalan di tangga
mMRC Grade 3	Setelah berjalan 100 meter atau beberapa menit di tangga, saya harus berhenti untuk mengambil napas
mMRC Grade 4	Saya tidak bisa keluar rumah karena susah bernapas atau tidak bisa mengganti baju karena susah bernapas

Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi digunakan untuk mengurangi gejala, menurunkan frekuensi dan tingkat keparahan eksaserbasi, serta memperbaiki toleransi terhadap latihan fisik dan status kesehatan (**Gambar 4**).

Hingga saat ini, belum ada bukti uji klinik yang menyimpulkan bahwa obat-obat yang tersedia untuk PPOK dapat memodifikasi penurunan fungsi paru jangka panjang. Pemilihan obat dalam setiap golongan obat tergantung ketersediaan dan biaya, respons klinis, dan efek samping. Setiap terapi memerlukan regimen individual terkait keparahan, limitasi aliran udara, dan tingkat keparahan eksaserbasi.^{1,2}

Kelompok A:¹

- Semua pasien diberi terapi bronkodilator berdasarkan efeknya terhadap sesak napas, bisa berupa bronkodilator kerja singkat atau kerja panjang.
- Terapi bisa dilanjutkan jika ditemukan manfaat simtomatik.



Kelompok B:¹

- Terapi awal bronkodilator kerja panjang karena lebih unggul dibanding bronkodilator kerja singkat.
- Tidak ada bukti rekomendasi salah satu bronkodilator kerja panjang untuk terapi awal gejala. Pemilihan obat tergantung persepsi pasien.
- Jika sesak napas menetap dengan monoterapi, direkomendasikan menggunakan dua bronkodilator.
- Untuk sesak napas berat, dapat direkomendasikan terapi awal menggunakan dua bronkodilator.
- Jika penambahan bronkodilator kedua tidak memperbaiki gejala, terapi dapat dikembalikan ke bronkodilator tunggal, pada kelompok ini sebaiknya diperiksa kemungkinan komorbiditas yang dapat menambah gejala dan mempengaruhi prognosis.

Kelompok C:¹

- Terapi awal bronkodilator kerja panjang tunggal. LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) lebih unggul dibanding LABA (*long acting beta-2 agonist*) dalam mencegah eksaserbasi, sehingga LAMA lebih direkomendasikan untuk terapi awal kelompok ini.
- Penambahan bronkodilator kerja panjang kedua (LABA/LAMA) atau kombinasi LABA dengan *corticosteroid* inhalasi (ICS) dapat bermanfaat pada pasien dengan eksaserbasi menetap. Mengingat ICS dapat meningkatkan risiko pneumonia, pilihan utama adalah kombinasi LABA/LAMA.

Kelompok D:¹

Direkomendasikan terapi awal menggunakan kombinasi LABA/LAMA karena:

- Studi menunjukkan LABA/LAMA lebih unggul dibanding obat tunggal. LAMA lebih dipilih untuk mencegah eksaserbasi dibandingkan dengan LABA.
- Kombinasi LABA/LAMA lebih unggul dibanding kombinasi LABA/ICS dalam mencegah eksaserbasi.
- Pasien kelompok D mempunyai risiko pneumonia lebih tinggi jika mendapat terapi ICS.
- Pada beberapa pasien, pilihan pertama

untuk terapi awal adalah kombinasi LABA/ICS, seperti pada riwayat dan/ atau penemuan yang menunjukkan tumpang tindih antara asma dengan

PPOK. Tingginya eosinofil darah juga dipertimbangkan sebagai parameter yang mendukung penggunaan ICS, meskipun masih diperdebatkan.

Bagaimana PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronik) Anda? Lakukan Uji Penilaian PPOK™ (CAT) Anda.

Kuesioner ini akan membantu Anda dan Dokter Anda untuk menilai dampak PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronik) terhadap kesejahteraan dan kehidupan Anda sehari-hari. Jawaban-jawaban dan nilai skor Anda dapat digunakan untuk membantu memperbaiki penanganan PPOK dan untuk mendapatkan manfaat terbaik dari pengobatan.

Untuk masing-masing butir di bawah ini, berilah jawaban yang tepat untuk menggambarkan kondisi Anda saat ini dengan memberi tanda silang (X) pada kotak. Pastikan Anda hanya memilih satu jawaban untuk masing-masing pertanyaan.

Contoh: Saya sangat gembira 0 1 2 3 4 5 Saya sangat sedih

Saya tidak pernah batuk 0 1 2 3 4 5 Saya selalu batuk

Tidak ada dahak (riak) sama sekali 0 1 2 3 4 5 Dada saya penuh dengan dahak (riak)

Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada 0 1 2 3 4 5 Dada saya terasa berat (tertekan) sekali

Ketika saya jalan mendaki / naik tangga, saya tidak sesak. 0 1 2 3 4 5 Ketika saya jalan mendaki / naik tangga, saya sangat sesak.

Aktivitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas 0 1 2 3 4 5 Aktivitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas

Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru 0 1 2 3 4 5 Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya

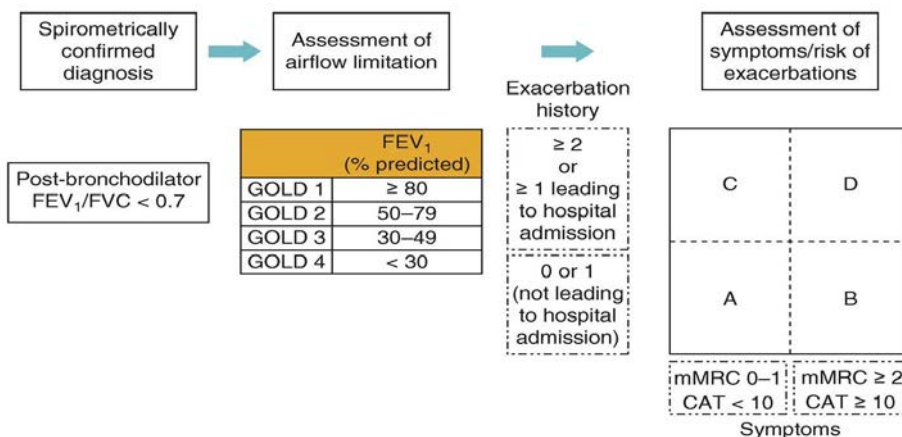
Saya dapat tidur dengan nyenyak 0 1 2 3 4 5 Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya

Saya sangat bertenaga 0 1 2 3 4 5 Saya tidak punya tenaga sama sekali

TOTAL SKOR

COPD Assessment Test dan logo CAT merupakan merek dagang dari GlaxoSmithKline group of companies. © 2009 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved. Last Updated: February 24, 2012.

Gambar 2. Formulir COPD Assessment Test (CAT)³



Gambar 3. Klasifikasi PPOK¹



- Pasien eksaserbasi lebih lanjut dengan terapi LABA/LAMA dianjurkan untuk:
 - Eskalasi ke kombinasi LABA/LAMA/ICS untuk mencegah eksaserbasi.
 - Beralih ke kombinasi LABA/ICS, namun tidak ada bukti hal ini dapat lebih baik mencegah eksaserbasi. Jika terapi LABA/ICS tidak berdampak positif, dapat ditambahkan LAMA.
- Jika pasien dengan terapi LABA/LAMA/ICS masih mengalami eksaserbasi, pilihan berikut:
 - Ditambahkan *roflumilast*, yang dapat dipertimbangkan pada pasien dengan FEV1 diprediksi <50% dan bronkitis kronik, khususnya jika mengalami minimal sekali perawatan di rumah sakit untuk sekali eksaserbasi dalam tahun sebelumnya.
 - Ditambahkan *macrolide*. Pilihan terbaik adalah *azithromycin*. Pertimbangkan juga perkembangan resistensi organisme.
 - Penghentian terapi ICS. Kurangnya laporan efikasi dan peningkatan risiko efek samping (termasuk pneumonia) dan bukti yang tidak menunjukkan bahaya bermakna penghentian ICS, mendukung rekomendasi ini.

Bronkodilator^{1-3,5,6}

Bronkodilator merupakan obat yang meningkatkan FEV1 dan/atau memperbaiki variabel spirometri lainnya dengan mempengaruhi tonus otot polos jalan napas dan memperbaiki aliran udara ekspirasi, yang mencerminkan pelebaran jalan napas daripada perubahan elastisitas paru. Bronkodilator cenderung menurunkan hiperinflasi dinamik saat istirahat ataupun selama latihan fisik, serta memperbaiki performa latihan. Besarnya perubahan ini, khususnya pada pasien dengan PPOK berat dan sangat berat, tidak mudah diprediksi dari perbaikan FEV1 saat istirahat.

Peningkatan dosis bronkodilator, khususnya yang diberikan dengan nebulizer, tampaknya memberikan manfaat subjektif pada episode akut, tetapi tidak membantu pada penyakit stabil. Obat bronkodilator paling sering diberikan reguler untuk mencegah atau mengurangi gejala. Namun, penggunaan bronkodilator kerja singkat pada basis reguler secara umum tidak dianjurkan.¹

Bronkodilator yang digunakan pada PPOK adalah agonis β_2 dan antikolinergik (antagonis muskarinik)

1. Agonis β_2

Kerja utama agonis β_2 adalah merelaksasi otot polos jalan napas dengan menstimulasi reseptor adrenergik beta-2, yang meningkatkan cAMP dan menghasilkan antagonisme fungsional terhadap bronkokonstriksi. Efek samping berupa sinus takikardia saat istirahat dan berpotensi mencetuskan gangguan irama jantung, dan tremor somatik.

Agonis β_2 terdiri dari *short-acting* (SABA) dan *long-acting* (LABA) *beta2-agonist*.

SABA (short acting beta2-agonist)

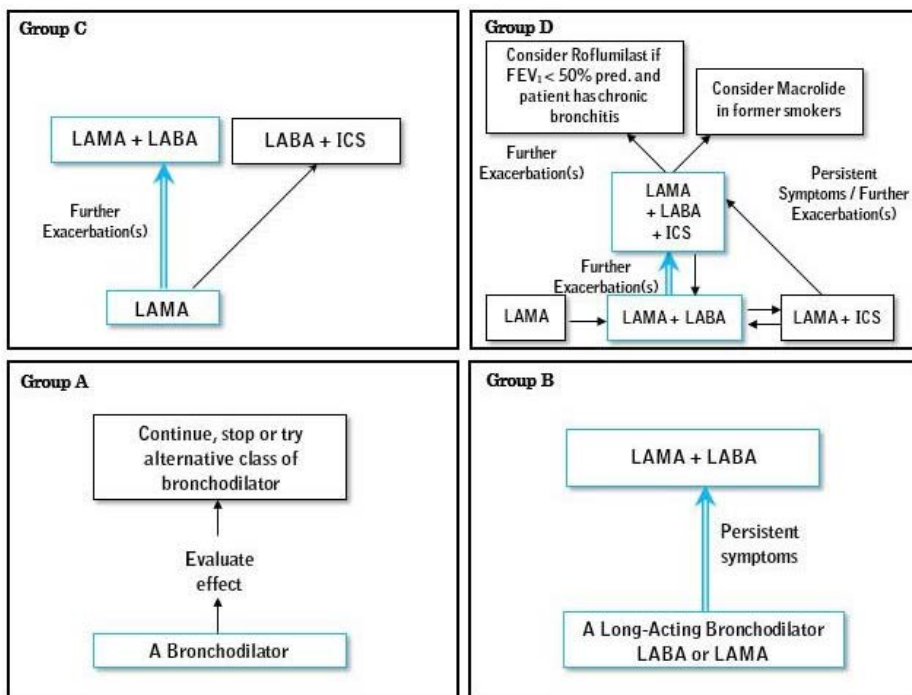
- Efek SABA biasanya hilang dalam 4-6 jam.
- Penggunaan SABA dapat memperbaiki FEV1 dan gejala.
- Contoh: *salbutamol, fenoterol*
- *Salbutamol* lebih selektif, sehingga menimbulkan lebih sedikit efek samping dibanding *fenoterol*.⁷

LABA (long acting beta2-agonist)

- Durasi kerja 12 jam atau lebih
- Contoh: *Formoterol, salmeterol, indacaterol, oladaterol, vilanterol* (inhalasi)
- *Formoterol & salmeterol* merupakan LABA yang diberikan dua kali sehari yang secara bermakna memperbaiki FEV1 dan volume paru, sesak napas, status kesehatan, frekuensi eksaserbasi dan jumlah perawatan di rumah sakit (*Evidence A*), tetapi tidak mempunyai efek dalam penurunan mortalitas dan fungsi paru.
- *Salmeterol* mengurangi risiko perawatan di rumah sakit (*Evidence B*).
- *Indacaterol* merupakan LABA sekali sehari dengan durasi kerja 24 jam dan secara signifikan memperbaiki sesak napas, status kesehatan, dan tingkat eksaserbasi (*Evidence A*). Namun beberapa pasien mengalami batuk setelah inhalasi *indacaterol*.
- *Oladaterol* dan *vilanterol* merupakan LABA sekali sehari tambahan yang memperbaiki fungsi paru dan gejala PPOK.

2. Antikolinergik/Antagonis Muskarinik

Bekerja memblokir efek bronkokonstriktor asetilkolin pada reseptor muskarinik M3 yang diekspresikan pada otot polos jalan napas. Antikolinergik inhalasi hampir tidak diabsorpsi sehingga efek samping sistemiknya lebih rendah dibanding *atropine*. Secara umum obat ini relatif aman, dengan efek samping utama mulut kering. Antikolinergik terdiri dari



Preferred treatment =

Gambar 4. Skema terapi farmakologi pada PPOK stabil¹



short-acting (SAMA) dan long-acting (LAMA) muscarinic antagonist.

SAMA (short acting muscarinic antagonist)

- Juga bekerja dengan menghambat reseptor neuron M2 yang berpotensi menyebabkan bronkokonstriksi secara vagal

- Efek bronkodilator SAMA inhalasi lebih lama dibanding SABA
- Contoh: *ipratropium, oxitropium*
- Kajian sistematis dari studi acak dengan kontrol menunjukkan bahwa *ipratropium* memberikan sedikit manfaat lebih dibanding SABA dalam fungsi paru, status kesehatan, dan kebutuhan steroid oral.

Namun pada beberapa pasien dapat menyebabkan efek samping rasa logam atau pahit pada lidah.

LAMA (long acting muscarinic antagonist)

- Mempunyai ikatan yang lama pada reseptor muskarinik M3, dengan disosiasi yang lebih cepat dari reseptor muskarinik

Tabel 4. Obat farmakologi PPOK²

Drug	Inhaler (meg)	Solution for nebulizer (mq/ml)	Oral	Vials for injection (mg)	Duration of action (hours)
Beta₂-agonists					
<i>Short-acting</i>					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	2.5 mg (pill), 0.05% (syrup)		4-6
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0.1, 0.21, 0.25, 0.42			6-8
Salbutamol (albuterol)	90, 100, 200 (MDI & DPI) ⁺	1, 2, 2.5, 5 mg/ml	2.4. 5 mg (pill), 8 mg (extended release tablet) 0.024%/0.4 mg (syrup)	0.1, 0.5 mg	4-6, 12 (extended release)
Terbutaline	500 (DPI)		2.5. 5 mg (pill)	0.2, 0.25, 1 mg	4-6
<i>Long-acting</i>					
Arformoterol		0.0075 ⁺			12
Formoterol	4.5-9 (DPI)	001 [^]			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Olodaterol	2.5, 5 (SMI)				24
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12
Anticholinergics					
<i>Short-acting</i>					
Ipratropium bromide	20, 40 (MDI)	0.2			6-8
Oxitropium bromide	100 (MDI)				7-9
<i>Long-acting</i>					
Aclidinium bromide	400 (DPI), 400 (MDI)				12
Glycopyrronium bromide	15.6 & 50 (DPI) ⁺		1 mg (solution)	0.2 mg	12-24
Tiotropium	18(DPI), 2.5 & 5(SMI)				24
Umeclidinium	62.5 (DPI)				24
Combination of short-acting beta₂-agonist plus anticholinergic in one device					
Fenoterol/ipratropium	50/20 (SMI)	1.25, 0.5 mg in 4ml			6-8
Salbutamol/ipratropium	100/20 (SMI), 75/15 (MM)	0.5, 2.5 mg in 3ml			6-8
Combination of long-acting beta₂-agonist plus anticholinergic in one device					
Formoterol/aclidinium	12/400 (DPI)				12
Formoterol/glycopyrronium	9.6/14.4 (MDI)				12
Indacaterol/glycopyrronium	27.5/15.6 & 110/50 (DPI) ⁺				12-24
Vilanterol/umeclidinium	25/62.5 (DPI)				24
Glycopyrrolate/formoterol	4.8/9 (MDI)				12
Olodaterol/tiotropium	5/5 (SMI)				24
Methylxanthines					
Aminophylline			105 mg/ml (solution)	250, 500 mg	Variable, up to 24
Theophylline (SR)			100-600 mg (pill)	250, 400, 500 mg	Variable, up to 24
Combination of long-acting betaz-agonist plus corticosteroids in one device					
F o r m o t e r o l / beclomethasone	6/100 (MDI & DPI)				
Formoterol/budesonide	4.5/160 (MDI), 4.5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)				
Formoterol/mometasone	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterol/fluticasone	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)				
Vilanterol/fluticasone furoate	25/100 (DPI)				
Phosphodiesterase-4 inhibitors					
Roflumilast			500 mcg (pill)		

MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = Soft mist inhaler, * Not all formulations are available in all countries; in some countries other formulations and dosages may be available, + Dose availability varies by country, ^ Formoterol nebulized solution is based on the unit dose vial containing 20 mcg in a volume of 2.0 ml, + Dose varies by country



M2, sehingga memperpanjang durasi efek bronkodilator

- Dapat mengurangi eksaserbasi dan perawatan di rumah sakit, memperbaiki gejala dan status kesehatan (*Evidence A*), serta memperbaiki efektivitas rehabilitasi pulmonal (*Evidence B*).
- Contoh: *Tiotropium*, *acclidinium*, *umeclidinium*, *glycopyrronium bromide*
- Di antara LAMA, *tiotropium* dan *umeclidinium* diberikan sekali sehari, sedangkan *acclidinium* dua kali sehari, dan *glycopyrronium* 1-2 kali sehari.
- *Tiotropium* memperbaiki gejala, status kesehatan, efektivitas rehabilitasi paru, dan menurunkan eksaserbasi serta perawatan di rumah sakit, namun tidak mempunyai efek pada tingkat penurunan fungsi paru.
- Uji klinik juga menunjukkan bahwa efek pada tingkat eksaserbasi LAMA (*tiotropium*) lebih besar dibanding terapi LAMA

3. Derivat Xanthine

- Efek pasti obat golongan ini masih kontroversi, bisa bekerja sebagai penghambat *phosphodiesterase* nonselektif, tetapi juga dilaporkan mempunyai efek bronkodilator yang kemaknaannya masih diperdebatkan.
- Data mengenai lama kerja pada PPOK masih kurang.
- Rasio terapeutik derivat *xanthine* kecil dan sebagian besar manfaatnya terjadi hanya saat diberikan pada dosis yang hampir toksik. Efek samping meliputi palpitasi, kejang *grand mal*, sakit kepala, insomnia, mual, dan nyeri ulu hati.
- Obat ini juga berinteraksi signifikan dengan obat lain seperti *digitalis* dan *coumadin*.
- Derivat *xanthine* juga dapat meningkatkan risiko overdosis obat ini.
- Contoh derivat xanthin adalah *theophylline* dan *doxofylline* yang diberikan per oral.
- Penambahan *theophylline* pada *salmeterol* menyebabkan perbaikan FEV1 dan sesak napas yang lebih baik dibanding *salmeterol* saja.
- *Doxofylline* mempunyai profil keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik dan interaksi obat yang lebih rendah dibanding *theophylline*, relatif aman pada pasien jantung atau usia lanjut yang menderita asma bronkial atau PPOK.

Antiinflamasi^{1-3,5,6}

Hingga saat ini, eksaserbasi (tingkat eksaserbasi, pasien dengan minimal sekali eksaserbasi, waktu hingga pertama kali mengalami eksaserbasi) mencerminkan *end-point* utama yang klinis relevan untuk menilai efikasi obat antiinflamasi. Antiinflamasi yang dapat digunakan pada PPOK adalah *corticosteroid* dan *phosphodiesterase-4 inhibitor*. Bukti *in vitro* menunjukkan bahwa inflamasi terkait PPOK mempunyai responsivitas terbatas terhadap *corticosteroid*, namun, beberapa obat seperti agonis β_2 , *theophylline*, atau *macrolide* dapat secara pasial meningkatkan sensitivitas *corticosteroid*. Data *in vivo* menunjukkan bahwa kaitan dosis-respons dengan keamanan jangka panjang (>3 tahun) *corticosteroid* inhalasi pada pasien PPOK masih belum jelas dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

1. Corticosteroid inhalasi (ICS)

- *Corticosteroid* yang diberikan reguler dapat memperbaiki gejala, fungsi paru, kualitas hidup, frekuensi eksaserbasi pada pasien dengan FEV1 diprediksi < 60%.
- Namun kebanyakan studi telah menemukan bahwa terapi reguler dengan *corticosteroid* inhalasi tidak memodifikasi penurunan FEV1 atau mortalitas jangka panjang pada pasien PPOK.
- Contoh: *Fluticasone*, *Budesonide*
- Dalam studi TORCH terdapat kecenderungan mortalitas lebih tinggi pada pasien yang diterapi *fluticasone propionate* saja dibanding pasien yang diterapi plasebo atau kombinasi *salmeterol* plus *fluticasone propionate*.⁸ Namun peningkatan mortalitas tidak ditemukan pada pasien PPOK yang diterapi dengan *fluticasone furoate* dalam studi *Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk* (SUMMIT).⁹
- Studi acak dengan kontrol menunjukkan bahwa penggunaan ICS dikaitkan dengan peningkatan prevalensi kandidiasis oral, suara serak, memar kulit, dan pneumonia.¹⁰ Pasien lebih berisiko pneumonia meliputi perokok, usia > 55 tahun, riwayat eksaserbasi atau pneumonia, indeks massa tubuh < 25 kg/m², derajat sesak MRC buruk dan/atau hambatan aliran udara berat.
- Penggunaan ICS juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes/kontrol diabetes yang buruk, katarak, dan infeksi

mycobacterial termasuk tuberkulosis.

- Terdapat laporan peningkatan eksaserbasi dan/atau gejala, serta penurunan FEV1 (sekitar 40 mL) pada penghentian terapi ICS, pemberian bronkodilator kerja panjang dapat meminimalisasi efek penghentian ICS.

2. Glucocorticoid oral

- Penggunaan *glucocorticoid* sistemik untuk terapi eksaserbasi akut pada pasien dirawat di rumah sakit, atau selama di unit gawat darurat, menurunkan tingkat kegagalan terapi, tingkat relaps, dan memperbaiki fungsi paru dan sesak napas, namun penggunaannya pada terapi harian jangka panjang pada PPOK tidak dianjurkan karena komplikasi sistemik yang tinggi.¹¹
- *Glucocorticoid* oral dapat menyebabkan efek samping seperti miopati steroid,¹² yang dapat berkontribusi pada kelemahan otot, penurunan fungsionalitas, dan gagal napas pada pasien PPOK yang sangat berat.¹

3. Phosphodiesterase-4 inhibitor

- Kerja utama *PDE4 inhibitor* adalah mengurangi inflamasi dengan menghambat pemecahan C-AMP intraseluler.
- *Roflumilast* merupakan obat golongan ini yang diberikan sekali sehari secara oral.
- *Roflumilast* tidak mempunyai efek bronkodilator langsung, namun bisa menurunkan eksaserbasi sedang dan berat pada pasien dengan bronkitis kronik, PPOK berat hingga sangat berat, dan riwayat eksaserbasi, yang diterapi dengan *corticosteroid* sistemik.
- Efek pada fungsi paru juga tampak jika *roflumilast* ditambahkan pada bronkodilator kerja panjang dan pada pasien yang tidak terkontrol dengan kombinasi tetap LABA/ICS.
- Untuk pasien PPOK, *PDE4 inhibitor* mempunyai efek samping yang lebih besar dibanding obat inhalasi, seperti diare, mual, penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, nyeri abdomen, gangguan tidur, dan sakit kepala. Sebaiknya dihindari pada pasien kurus dan hati-hati pada pasien dengan depresi. Efek samping tampaknya terjadi pada awal terapi namun akan menghilang dengan diteruskannya terapi.



- Efek samping: mual, menurunkan nafsu makan, sakit perut, diare, gangguan tidur, dan sakit kepala

Terapi Kombinasi¹⁻³

1. Kombinasi bronkodilator

Mengkombinasikan bronkodilator dengan mekanisme dan lama kerja berbeda dapat meningkatkan derajat bronkodilatasi dengan risiko efek samping lebih rendah dibanding meningkatkan dosis bronkodilator tunggal.¹³ Kombinasi SABA dan SAMA lebih unggul dibanding obat tunggal dalam memperbaiki FEV1 dan gejala PPOK.¹⁴ Terapi dengan *formoterol* dan *tiotropium* dalam *inhaler* terpisah memberikan dampak yang lebih besar dibanding obat tunggal.¹⁵

Saat ini sudah tersedia kombinasi LABA dengan LAMA dalam satu *inhaler*. Kombinasi ini memperbaiki fungsi paru dibandingkan dengan plasebo, dan perbaikan ini secara konsisten lebih besar dibanding efek monoterapi bronkodilator kerja panjang. Kombinasi LABA dengan LAMA juga menghasilkan perbaikan yang lebih besar dalam kualitas hidup dibanding dengan plasebo dan bronkodilator tunggal pada pasien dengan gejala basal yang lebih berat. Kombinasi LABA/LAMA dengan dosis yang lebih rendah yang diberikan dua kali sehari juga menunjukkan perbaikan gejala dan status kesehatan pada pasien PPOK.¹⁶

Salah satu studi pada pasien dengan riwayat eksaserbasi menunjukkan bahwa kombinasi bronkodilator kerja panjang lebih efektif dibanding monoterapi bronkodilator kerja panjang untuk mencegah eksaserbasi. Selain itu, studi lain pada pasien dengan riwayat eksaserbasi mengkonfirmasi bahwa kombinasi LABA/LAMA menurunkan eksaserbasi lebih besar dibanding kombinasi LABA/ICS.¹⁷

2. Kombinasi LABA/ICS

Pada pasien dengan PPOK sedang hingga sangat berat dan eksaserbasi, kombinasi LABA/ICS lebih efektif dibanding obat tunggal dalam memperbaiki fungsi paru, status kesehatan, dan menurunkan eksaserbasi.^{18,19} Namun studi klinis, gagal menunjukkan efek bermakna dari terapi kombinasi pada kelangsungan hidup.^{20,21}

3. Terapi inhalasi 3 obat

Penambahan LAMA pada kombinasi LABA/ICS

dapat memperbaiki fungsi paru dan *outcome*, khususnya pada risiko eksaserbasi.²² Namun uji klinik acak dengan kontrol tidak menunjukkan manfaat penambahan ICS pada kombinasi LABA/LAMA dalam hal eksaserbasi.²³ Suatu studi tersamar ganda dengan kontrol melaporkan bahwa terapi dengan terapi 3 obat mempunyai manfaat klinis yang lebih besar dibandingkan *tiotropium* pada pasien dengan PPOK simtomatik, FEV1 <50%, dan riwayat eksaserbasi.²⁴ Studi tersamar ganda dengan kontrol lainnya melaporkan manfaat terapi *inhaler* tunggal 3 obat dibandingkan dengan terapi LABA/ICS pada pasien dengan PPOK lanjut.²⁵

Obat lain¹

1. Antibiotik

Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa penggunaan reguler beberapa antibiotik dapat menurunkan tingkat eksaserbasi PPOK. *Azithromycin* (250 mg/hari atau 500 mg 3 kali seminggu) atau *erythromycin* (500 mg 2 kali sehari) selama 1 tahun pada pasien yang rentan eksaserbasi, dapat menurunkan risiko eksaserbasi dibanding perawatan biasa.^{26,27} Namun penggunaan *azithromycin* dikaitkan dengan peningkatan kejadian resistensi bakteri dan gangguan tes pendengaran, dan tidak ada data mengenai efikasi atau keamanan terapi *azithromycin* kronik (> 1 tahun terapi) untuk mencegah eksaserbasi PPOK.^{1,28}

2. Mukolitik

Pada pasien PPOK yang tidak mendapat ICS, terapi reguler dengan mukolitik seperti *carbocysteine* dan *N-acetylcysteine* dapat menurunkan eksaserbasi dan sedikit memperbaiki status kesehatan.^{29,30}

3. Antitusif

Peranan antitusif pada PPOK masih belum jelas.³¹

4. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy

- Obat ini diberikan secara intravena untuk meminimalisasi perkembangan dan progresivitas penyakit paru serta menjaga fungsi dan struktur paru pada pasien dengan defisiensi *alpha-1 antitrypsin* (AATD).¹
- Suatu studi observasi menunjukkan adanya penurunan progresivitas spirometrik pada pasien yang diterapi dengan obat ini dibanding yang tidak,³²

dan penurunan tersebut lebih efektif pada pasien dengan FEV1 diprediksi 35-49%.³³

- Bukan atau bekas perokok dengan FEV1 diprediksi 35-60% merupakan kelompok pasien yang paling dianjurkan untuk terapi obat ini (*Evidence B*).¹
- Tidak semua pasien dengan AATD mengalami atau menetap dengan progresivitas spirometrik yang cepat setelah berhenti merokok, sehingga obat ini sebaiknya digunakan pada pasien dengan bukti progresivitas yang terus-menerus dan cepat setelah berhenti merokok.³⁴
- Obat ini direkomendasikan pada pasien dengan AATD dan FEV1 diprediksi <65%. Namun studi baru-baru ini merekomendasikan bahwa semua pasien dengan bukti penyakit paru progresif sebaiknya dipertimbangkan untuk penyakit paru terkait AATD, dan FEV1 >65%.¹

5. Vasodilator

Vasodilator belum dinilai secara tepat pada pasien PPOK dengan hipertensi paru berat.¹

Terapi farmakologi pada eksaserbasi¹⁻³

- Pada eksaserbasi akut PPOK, tujuan terapi adalah meminimalisasi dampak negatif dari eksaserbasi yang terjadi dan untuk mencegah kejadian eksaserbasi selanjutnya.
- Penatalaksanaan eksaserbasi akut PPOK meliputi penambahan dosis bronkodilator dan frekuensi pemberiannya. SABA, dengan atau tanpa SAMA, direkomendasikan sebagai bronkodilator awal untuk terapi eksaserbasi akut. Sedangkan terapi pemeliharaan dengan bronkodilator kerja panjang sebaiknya dimulai sesegera mungkin sebelum keluar dari rumah sakit.
- *Corticosteroid* sistemik dapat memperbaiki fungsi paru (FEV1), oksigenasi, dan mempersingkat waktu pemulihan dan durasi perawatan di rumah sakit. Durasi terapi sebaiknya tidak lebih dari 5-7 hari.
- Antibiotik, jika diindikasikan, dapat mempersingkat waktu pemulihan, menurunkan risiko kekambuhan dini, kegagalan terapi, dan durasi perawatan di rumah sakit. Durasi terapi sebaiknya tidak lebih dari 5-7 hari.
- *Methylxanthine* tidak direkomendasikan karena meningkatkan profil efek samping.



Bila terjadi eksaserbasi berat obat diberikan secara injeksi, subkutan, intravena atau per drip, misal:³

- *Terbutaline* 0,3 mL subkutan
- *Adrenaline* 0,3 mg subkutan
- *Aminophylline* bolus 5 mg/kgBB (dengan pengenceran) dilanjutkan dengan per drip 0,5-0,8 mg/kgBB/jam
- *Corticosteroid* 30 mg/hari dalam 2 minggu bila perlu dengan dosis diturunkan bertahap (*tapering off*)
- Antibiotik (minimal 10 hari dapat sampai 2 minggu)

SIMPULAN

PPOK adalah penyakit respirasi kronik dengan adanya hambatan aliran udara progresif, yang berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi kronis saluran napas. Hambatan jalan napas pada PPOK disebabkan oleh obstruksi saluran napas dan kerusakan parenkim paru. Rokok merupakan faktor risiko terpenting sehingga berhenti merokok merupakan cara yang efektif untuk menurunkan risiko PPOK dan memperlambat progresivitasnya. Tujuan terapi PPOK adalah untuk mengurangi gejala, menurunkan eksaserbasi, memperbaiki kualitas hidup pasien dan kemungkinan menurunkan mortalitas. Obat farmakologi

utama untuk PPOK adalah bronkodilator seperti agonis β_2 dan antikolinergik (antagonis muskarinik). Bronkodilator kerja panjang lebih efektif dibanding bronkodilator kerja singkat untuk terapi pemeliharaan PPOK. Kombinasi bronkodilator (agonis β_2 dan antikolinergik) atau kombinasi bronkodilator dengan *corticosteroid* inhalasi lebih efektif dalam memperbaiki fungsi paru dibanding monoterapi. Kombinasi 3 obat (LABA, LAMA, dan ICS) dapat memperbaiki fungsi paru dan kualitas hidup, serta menurunkan risiko eksaserbasi dibanding kombinasi LABA/ICS atau LABA/LAMA.

DAFTAR PUSTAKA:

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report) [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 1]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Young RJ, Murphy KR. Review of the 2009 Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) guidelines for the pharmacological management of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 1]. Available from: http://advanceweb.com/web/focus_on_copd/article2.html
3. PPOK. Diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.
4. Swift D. COPD: 3.2 million deaths worldwide in 2015 [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 1] Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/884400_print
5. Soeroto AY, Suryadinata H. Penyakit paru obstruktif kronik. In: *J Chest Crit Emerg Med*. 2014;1(2):83-8.
6. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pedoman diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2003.
7. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1991;336(8728):1396-9.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
9. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
10. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7(7):CD002991.
11. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD001288.
12. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009;103(7):975-94.
13. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257-67.
14. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterolipratropium 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.
15. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6(1):17-25.
16. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, Fowler Taylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and safety of qva149 (indacaterol/glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(9): 1068-79.
17. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34.
18. 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;9(9): CD006829.
19. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8(8):CD006826.
20. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
21. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10030):1817-26.
22. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63(7):592-8.
23. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(8):545-55.
24. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for



- chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082):1919-29.
25. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438-46.
 26. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): A randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2(5):361-8.
 27. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1139-47.
 28. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
 29. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: A meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):451-61.
 30. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD001287.
 31. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease—a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(3):209-18.
 32. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: A meta-analysis. *Copd.* 2009; 6(3):177-84.
 33. The alpha-1-antitrypsin deficiency registry study group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):49-59.
 34. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: A need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1745-56.