

Budezonido, glikopironio ir formoterolio derinio veiksmingumas gydant LOPL

EFFICACY OF THE COMBINATION OF BUDESONIDE, GLYCOPYRRONIUM, AND FORMOTEROL IN THE TREATMENT OF COPD

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Budezonidas / glikopironis / formoterolis (BUD / GLI / FORM) yra įkvepiamasis fiksuotų dozių gliukokortikoido, ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) ir ilgai veikiančio β_2 agonisto (IVBA) derinys, patvirtintas lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) palaikomajam gydymui. BUD / GLI / FORM sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnį, pagerino plaučių funkciją labiau nei BUD / FORM ir (arba) GLI / FORM, taip pat pasireiškė dusulį lengvinamuoju ir su sveikata susijusiu gyvenimo kokybę gerinamuoju poveikiu. BUD / GLI / FORM sumažino mirtingumo dėl visų priežasčių riziką. BUD / GLI / FORM buvo gerai toleruojamas, o toleravimo profilis buvo panašus į atskirų šio derinio komponentų. BUD / GLI / FORM yra veiksmingas ir patogus LOPL palaikomojo gydymo pasirinkimas pacientams, kurių liga nepakankamai kontroliuojama naudojant įkvepiamojo gliukokortikoido / LABA arba LAMA / LABA derinį.

Reikšminiai žodžiai: budezonidas, glikopironis, formoterolis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, veiksmingumas, mirtingumas.

Summary. Budesonide/glycopyrronium/formoterol (BUD/GLY/FORM) is an inhaled fixed-dose combination of the inhaled corticosteroid (ICS), the long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and the long-acting β_2 -agonist (LABA) approved for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). BUD/GLY/FORM reduced the rates of moderate and severe COPD exacerbations, improved lung function to a greater extent than BUD/FORM and (or) GLY/FORM, demonstrated beneficial effects on dyspnoea and health-related quality of life. BUD/GLY/FORM reduced the risk of all-cause mortality. BUD/GLY/FORM was well tolerated, with the tolerability profile being similar to that of the individual components. BUD/GLY/FORM provides an effective and convenient option for the maintenance treatment of COPD for patients whose disease is inadequately controlled with dual ICS/LABA or LAMA/LABA therapy.

Keywords: budesonide, glycopyrronium, formoterol, chronic obstructive pulmonary disease, efficacy, mortality.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1023>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra besivystanti uždegiminė plaučių liga, kuriai būdinga nuolatinė bronchų obstrukcija ir kvėpavimo simptomai, tokie kaip dusulys, skrepliavimas, kosulys. Pagrindinis LOPL gydymo tikslas – palengvinti simptomus, ligos paūmėjimų sunkumą ir retinti jų dažnį, pagerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir fizinio krūvio toleranciją [1]. LOPL gydyti naudojami įvairūs vaistai, įskaitant bronchus plečiamuosius vaistus, tokius kaip β_2 agonistai, muskarino receptorių blokatoriai, metilksantinai, įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK), fosfodiesterazės-4 inhibitorius, mukolitikai. Įkvepiamieji bronchų plečiamieji vaistai yra pagrindiniai vaistai gydant LOPL, pirmenybę teikiant ilgai, o ne trumpai veikiančioms jų formoms [1].

Derinant skirtingo veikimo mechanizmo bronchų plečiamuosius vaistus, tokius kaip ilgai veikiantis β_2 agonistas (IVBA) ir ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius (IVMB), pagerėja bronchų laidumas ir palengvėja simptomai, lyginant su gydymu vienu bronchų plečiamuoju vaistu. Įrodyta, kad gydymas

IGK, IVBA ir IVMB deriniu pagerina plaučių funkciją ir sumažina paūmėjimų riziką sergantiesiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, kuriems būdingi simptomai ir yra buvę dažni ir (arba) sunkūs paūmėjimai. Svarbu tai, kad vaistams įkvėpti naudojant vieną inhaliatorių, o ne kelis atskirus inhaliatorius, pagerėja pacientų gydymo režimo laikymasis.

Budezonido, glikopironio bromido ir formoterolio fumarato derinys (BUD / GLI / FORM) po dvi inhaliacijas du kartus per parą patvirtintas palaikomajam gydymui sergantiesiems vidutine arba sunkia LOPL, kuri nėra tinkamai kontroliuojama IGK / IVBA arba IVBA / IVMB deriniais. BUD / GLI / FOR įkvepiamas iš dozuoto aerosolinio inhaliatoriaus, naudojant aerosferos tiekimo technologiją (*Trixeo Aerosphere*TM). Šioje apžvalgoje apibendrinamas BUD / GLI / FORM derinio veiksmingumas ir toleravimas gydant sergančiuosius LOPL.

BUD / GLI / FOR TERAPINIS VEIKSMINGUMAS

BUD / GLI / FORM derinio veiksmingumas LOPL sergantiesiems vertintas dviejuose pagrindiniuose

atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, aktyviai kontroliuotuose, daugianacionaliniuose III fazės tyrimuose: 52 sav. ETHOS ir 24 sav. KRONOS tyrimai [2, 3]. Į šiuos klinikinius tyrimus buvo įtraukti 40–80 metų sergantieji vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, esant podilataciniam forsuito iškvėpimo tūriui per 1 sek. (FEV₁) nuo 25 proc. iki 65 proc. norminio dydžio (ETHOS tyrime) arba nuo 25 proc. iki 80 proc. norminio dydžio (KRONOS tyrime), rūkantieji arba metę rūkyti (≥ 10 pakmečių) ir patiriantys kvėpavimo simptomus (LOPL vertinimo testo (CAT) balų suma ≥ 10), nepaisant to, kad tiriamiesiems buvo skiriamas palaikomasis gydymas dviem arba daugiau vaistų ne trumpiau nei 6 sav. prieš atranką į tyrimą. Pacientams, įtrauktiems į ETHOS tyrimą, taip pat turėjo būti ≥ 1 vidutinio sunkumo / sunkus (jei FEV₁ < 50 proc. norminio dydžio) arba ≥ 2 vidutinio sunkumo, arba ≥ 1 sunkus (jei FEV₁ ≥ 50 proc. norminio dydžio) LOPL paūmėjimas per vienus metus iki atrankos. Po atrankos laikotarpio tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes: vartojantys įkvėpiamąjį vaistą BUD / GLI / FORM 320 / 18 / 9,6 μg (ETHOS tyrime dar ir 160 / 18 / 9,6 μg), GLI / FORM 18 / 9,6 μg arba BUD / FORM 320 / 9,6 μg. Pirminis ETHOS tyrimo veiksmingumo vertinimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų metinis dažnis. KRONOS tyrimo pirminis veiksmingumo vertinimas buvo ir plaučių funkcija: ploto po FEV₁ kreivė nuo 0 iki 4 val. (FEV₁ AUC₀₋₄) ir rytinio ikidilatacinio FEV₁ pokyčiai per 24 sav. gydymo.

Paūmėjimai

ETHOS tyrime BUD / GLI / FORM reikšmingai sumažino metinį vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnį, palyginti su GLI / FORM ir BUD / FORM, atitinkamai 24 proc. (p < 0,001) ir 13 proc. (p = 0,003) [2]. Šiuos rezultatus patvirtino ir KRONOS tyrimas [3]. Paūmėjimų retėjimas, susijęs su BUD / GLI / FORM vartojimu, buvo matomas per visus 4 sav. intervalus 52 sav. gydymo laikotarpiu per ETHOS tyrimą ir 24 savaitių gydymo laikotarpiu per KRONOS tyrimą (*post hoc* analizė).

ETHOS tyrimo laikotarpiu BUD / GLI / FORM derinys reikšmingai prailgino laiką iki pirmojo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, palyginti su GLI / FORM (santykinė rizika (SR) 0,88; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,81–0,96; p = 0,004) ir BUD / FORM (SR 0,89; PI 0,81–0,97; p = 0,006) (1 pav.). Panašūs rezultatai gauti ir KRONOS tyrime, kuomet BUD / GLI / FORM prailgino laiką iki pirmojo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, palyginti su GLI / FORM (SR 0,593; p < 0,0001) ir BUD / FORM (SR 0,747; p = 0,0635).

Tyrimų pogrupių *post hoc* analizė nustatė, kad BUD / GLI / FORM sumažino vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnį, palyginti su GLI / FORM ir BUD / FORM, nepriklausomai nuo sergančiųjų lyties, amžiaus, rasės, geografinio regiono, LOPL paūmėjimų istorijos, CAT balo, ankstesnio IGK vartojimo, bronchų plečiamojo vaisto poveikio plaučių funkcijai ir podilatacinio FEV₁ [4]. Be to, teigiamas poveikis buvo matomas nepriklausomai nuo pradinio eozinofilų skaičiaus kraujyje, tačiau nustatyta tendencija stiprėti BUD / GLI / FORM poveikiui, didėjant eozinofilų skaičiui [2, 3].

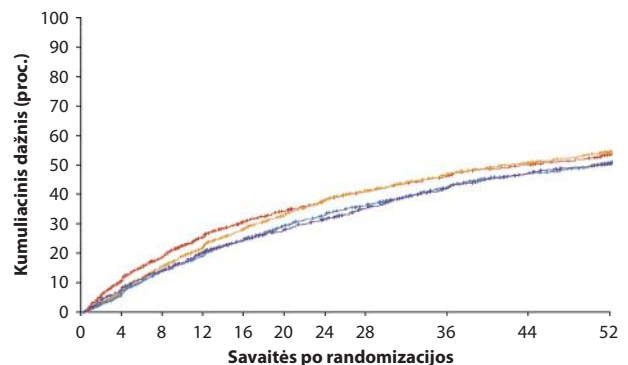
Plaučių funkcija

ETHOS tyrime per 24 sav. BUD / GLI / FORM reikšmingai padidino FEV₁ AUC₀₋₄ ir rytinį ikidilatacinį FEV₁, palyginti su GLI / FORM ir BUD / FORM. Plaučių funkcijos pagerėjimas vartojant BUD / GLI / FORM išliko 52 gydymo savaites [2, 3].

Atliekant tyrimų pogrupių *post hoc* analizės, BUD / GLI / FORM pagerino plaučių funkciją (FEV₁ AUC₀₋₄ ir rytinį ikidilatacinį FEV₁), palyginti su GLI / FORM ir BUD / FORM, nepriklausomai nuo lyties, amžiaus, rasės, LOPL paūmėjimų istorijos, CAT balo, ankstesnio IGK vartojimo, bronchų plečiamųjų vaistų poveikio ir podilatacinio FEV₁ [5]. Pacientams, kuriems buvo padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje, nustatyta ryškesnė BUD / GLI / FORM poveikio tendencija, lyginant su GLI / FORM ir BUD / FORM. Pacientams, kurių pradinis eozinofilų skaičius ≥ 0,15 × 10⁹/l, buvo pastebėta didesnė nauda, nei tiems, kuriems eozinofilų skaičius buvo < 0,15 × 10⁹/l.

Dusulys ir gyvenimo kokybė

ETHOS tyrime BUD / GLI / FORM reikšmingai (p < 0,0001) palengvino dusulį, vertintą pagal pereinamojo dusulio indekso (TDI) balą, ir gyvenimo kokybę,



Pacientų skaičius	2137	1989	1776	1651	1523	1402	1318	1241	1106	996	760
320 μg budesonido trigubas gydymas											
160 μg budesonido trigubas gydymas											
Glikopironis ir formoterolis											
Budezonidas ir formoterolis											

1 pav. Vidutinių arba sunkių LOPL paūmėjimų kumuliacinis dažnis [2]

Abu gydymo trijų vaistų deriniai žymiai prailgino laiką iki pirmojo vidutinio arba sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant su gydymu dviejų vaistų deriniais.

Farmakoterapija

vertintą pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, ir šie pagerėjimai išliko visas 52 gydymo savaites [6].

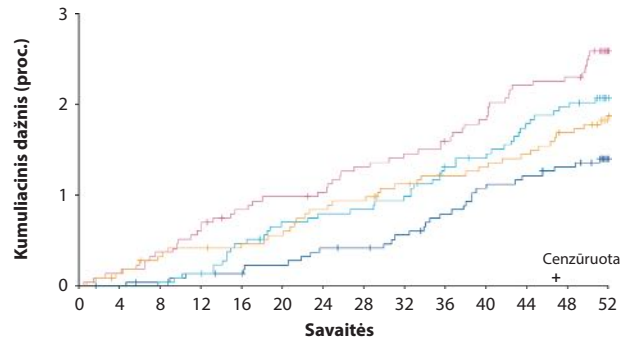
Mirtingumas dėl visų priežasčių

BUD / GLI / FORM buvo susijęs su sumažėjusia sergančiųjų vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL mirtingumo rizika. ETHOS tyrime BUD / GLI / FORM sumažino mirtingumo dėl visų priežasčių riziką, palyginti su GLI / FORM (SR 0,54; 95 proc. PI 0,34–0,87), o rizika sumažėjo nežymiai, palyginti su BUD / FORM (SR 0,78; 95 proc. PI 0,47–1,30). Šie duomenys atitiko papildomą analizę, atliktą naudojant galutinių duomenų analizę, taip patvirtindami mirtingumo duomenų patikimumą (SR 0,51; 95 proc. PI 0,33–0,80; nekoreguotas $p = 0,0035$, palyginti su GLI / FORM ir SR 0,72; 95 proc. PI 0,44–1,16; nekoreguotas $p = 0,1721$, palyginti su BUD / FORM) (2 pav.) [7].

Kai BUD / GLI / FORM poveikis laikui iki mirties dėl bet kokios priežasties buvo analizuojamas pagal paūmėjimų istoriją, pradinį pobronchodilatacinį FEV₁ ir anksesnį gydymą arba IGK vartojimą, gydymas trijų vaistų deriniu parodė teigiamą mirtingumo rizikos sumažėjimą, palyginti su gydymu dviejų vaistų deriniais visiems tiriamųjų pogrupiams, išskyrus pacientus, kurie anksčiau nenaudojo IGK (galbūt dėl mažos tiriamųjų imties). BUD / GLI / FORM nauda mažinant mirties riziką buvo ryškiausia pacientams, kuriems per praėjusius metus LOPL paūmėjo ≥ 2 kartus arba FEV₁ po bronchų plečiamųjų vaistų buvo ≥ 50 proc. norminio dydžio, ir tiems, kurie vartojo trijų vaistų derinį arba IGK. Dažniausia mirties priežastis buvo susijusi su širdies ir kraujagyslių ligomis, o mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimas lėmė gydymo skirtumus tarp BUD / GLI / FORM ir GLI / FORM grupių [7].

Toleravimas

ETHOS ir KRONOS tyrimuose BUD / GLI / FORM buvo gerai toleruojamas sergančiųjų vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL [2, 3]. Saugumo profilis buvo panašus į anksčiau nustatytus atskirų šio derinio komponentų saugumo profilius. Per ETHOS tyrimą gydymo sukelti nepageidaujami poveikiai pasireiškė 63,8 proc. iš 2,144 tiriamųjų, vartojusių BUD / GLI / FORM, 61,7 proc. iš 2,125, vartojusių GLI / FORM, ir 64,5 proc. iš 2,136, vartojusių BUD / FORM. Dažniausi (≥ 3 proc.) nepageidaujami povei-

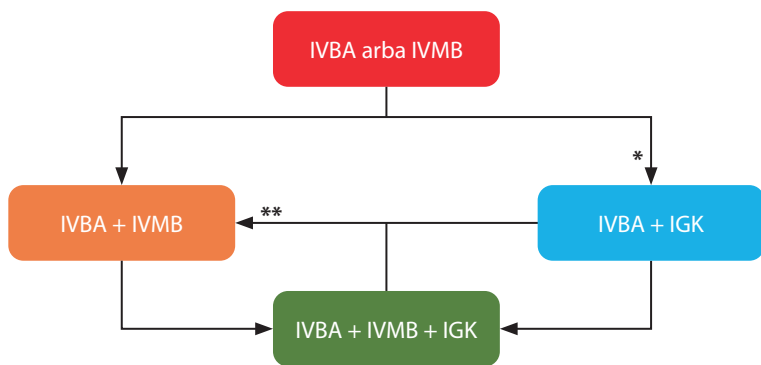


Pacientų skaičius	
BUD / GLI / FORM 320 / 18 / 9,6 μg	2,137 3,126 2,134 2,131 2,130 2,127 2,123 2,122 2,118 2,112 2,106 2,103 2,100 2,075
BUD / GLI / FORM 160 / 18 / 9,6 μg	2,121 2,121 2,120 2,118 2,110 2,104 2,102 2,101 2,098 2,087 2,084 2,076 2,072 2,062
GLI / FORM 18 / 9,6 μg	2,120 2,117 2,112 2,106 2,100 2,097 2,095 2,089 2,086 2,082 2,077 2,069 2,067 2,045
BUD / FORM 320 / 9,6 μg	2,131 2,127 2,122 2,120 2,118 2,116 2,110 2,108 2,102 2,099 2,097 2,094 2,088 2,075

2 pav. Mirties dėl visų priežasčių laikas [7]

Mirties rizika vartojant BUD / GLI / FORM 320 / 18 / 9,6 μg buvo žymiai mažesnė nei GLI / FORM 18 / 9,6 μg (santykinė rizika 0,51; 95 proc. pasikliautinis intervalas, 0,33–0,80; nekoreguotas $p = 0,0035$).

BUD / GLI / FORM – budezonidas / glikopironis / formoterolis; GLI / FORM – glikopironis / formoterolis; BUD / FORM – budezonidas / formoterolis.



3 pav. Palaikomasis LOPL gydymas įkvėpiamaisiais vaistais (modifikuota pagal [1])

IVBA – ilgai veikiantis β_2 agonistas; IVMB – ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas. *Spręsti dėl IVBA + IGK derinio pasirinkimo, jei eozinofilų skaičius kraujyje $\geq 0,3 \times 10^9/\text{l}$ arba $\geq 0,1 \times 10^9/\text{l}$ ir ≥ 2 paūmėjimai / 1 hospitalizacija. **Spręsti dėl IGK nutraukimo, jei nepakankamas poveikis arba kartojasi pneumonijos.

kiai, dažniau pasitaikantys BUD / GLI / FORM nei GLI / FORM ir / arba BUD / FORM grupėse, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,7 proc., palyginti su 4,8 proc. ir 5,4 proc.), pneumonija (4,6 proc., palyginti su 2,9 proc. ir 5,0 proc.), burnos kandidozė (3,0 proc., palyginti su 1,1 proc. ir 2,7 proc.). Sunkių nepageidajamų poveikių (19,9 proc., palyginti su 20,4 proc. ir 20,6 proc.) ir gydymo nutraukimo dėl nepageidajamų poveikių (5,6 proc., palyginti su 6,9 proc. ir 6,6 proc.) dažnis visose gydymo grupėse buvo panašus. Gydymo laikotarpiu iš viso mirė 84 pacientai: 20 pacientų gydytų BUD / GLI / FORM, 35 – GLI / FORM ir 29 – BUD / FORM. Dauguma mirčių įvyko dėl širdies ir kraujagyslių ir kvėpavimo takų priežasčių, bet dauguma šių atvejų nebuvo laikomi susijusiais su gydymu. KRONOS tyrime nustatytų nepageidajamų poveikių pobūdis ir dažnis atitiko aptiktus ETHOS tyrime.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant galima teigti, kad BUD / GLI / FORM derinys viename inhaliatoriuje (*Trixeo Aerosphere™*) yra veiksmingas ir gerai toleruojamas sergančiųjų vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Todėl BUD / GLI / FORM yra naudinga ir patogi alternatyva palaikomajam LOPL gydymui, įskaitant tuos, kurių liga nepakankamai kontroliuojama naudojant gydymą IGK / IVBA arba IVMA / IVBA deriniais (3 pav.).

*Publikaciją remia kompanija AstraZeneca
LT-1410-09-22-R&I*

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022. Available at: <https://goldcopd.org/>.
2. **Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Ferguson GT, Wang C, Singh D, et al.** Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med.* 2020; 383(1):35–48.
3. **Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al.** Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(10):747–58.
4. **Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, et al.** Budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler improves exacerbation outcomes in patients with COPD without a recent exacerbation history: a subgroup analysis of KRONOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16:179–89.
5. **Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, et al.** Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2021; 15:1–13.
6. **Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M, et al.** Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med.* 2021; 185:106509.
7. **Martinez F, Rabe K, Ferguson G, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al.** Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 203(5):553–64.