

LOPL gydymo optimizavimo svarba ir aklidinio / formoterolio veiksmingumas

IMPORTANCE OF OPTIMIZING COPD THERAPY AND EFFICACY OF ACLIDINIUM / FORMOTEROL

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra dažna sergamumo ir mirtingumo priežastis visame pasaulyje. Patiriami kvėpavimo simptomai, apribota kasdienė veikla ir pomėgiai keičia gyvenimo kokybę. Nevaldomi ligos simptomai, paūmėjimai tarsi sukuria užburta ratą ligai sparčiau vystytis. Ligos valdymui tenka reikšminga sveikatos priežiūros išlaidų dalis. Todėl būtina savalaikiai optimizuoti LOPL gydymą, valdyti ligos simptomus, retinti paūmėjimus, sulėtinti ligos vystymąsi ir užkirsti kelią komplikacijoms. Pernelyg didelis trumpo veikimo β_2 agonistų vartojimas yra susijęs su ligos sunkumu ir simptomais, padidėjusia paūmėjimų rizika ir yra ženklas, kad nuolatinis medikamentinis gydymas turi būti peržiūrimas ir optimizuojamas. Nesant dažnų paūmėjimų, bet esant išreikštiems simptomams, tikslingas gydymas ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistu / ilgo veikimo β_2 agonistu deriniu. Vienas naujausių LOPL gydymui skiriamų derinių yra aklidinio bromidas ir formoterolio fumaratas, kurio veiksmingumas ir saugumas įrodytas didelės apimties tyrimais. Išsamesni duomenys pateikiami straipsnyje.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, pernelyg dažnas TVBA vartojimas, kardiovaskulinis saugumas, aklidinio / formoterolio veiksmingumas.
Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common cause of morbidity and mortality worldwide. Respiratory symptoms, limiting daily activities and hobbies, alter the quality of life. Uncontrolled disease symptoms and exacerbations create a vicious circle for faster disease progression. Disease management accounts for a significant part of health care costs. Therefore, it is necessary to optimize the treatment of COPD on time, manage the symptoms of the disease, reduce exacerbations, slow down the progression of the disease and prevent complications. Excessive use of short-acting beta-2 agonists is associated with disease severity and symptoms, increased risk of exacerbations, and is a sign that ongoing medical treatment should be reviewed and optimized. In the absence of frequent exacerbations but with persistent and progressive respiratory symptoms, long-acting muscarinic receptor antagonist / long-acting beta-2 agonist combination treatment is appropriate. One of the newest combinations for the treatment of COPD is aclidinium bromide and formoterol fumarate, which has been shown to be effective and safe in large-scale studies. More detailed data is provided in the article.

Keywords: COPD, SABA overuse, cardiovascular safety, efficacy of aclidinium / formoterol.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1025>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra dažna sergamumo ir mirtingumo priežastis visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, tai buvo trečia pagrindinė mirties priežastis 2019 m., nusinešusi 3,23 mln. gyvybių [1]. Plečiantis ir jaunėjant rūkančiųjų populiacijai, ligos pasireiškimo dažnis taip pat didėja. Patiriami kvėpavimo simptomai, apribota kasdienė veikla ir pomėgiai keičia gyvenimo kokybę. Nevaldomi ligos simptomai, paūmėjimai tarsi sukuria užburta ratą ligai sparčiau progresuoti. Ligos valdymui tenka reikšminga sveikatos priežiūros išlaidų dalis. Todėl būtina savalaikiai optimizuoti LOPL gydymą, valdyti ligos simptomus, retinti paūmėjimus, sulėtinti ligos vystymąsi ir užkirsti kelią komplikacijoms. Visuotinėje lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, GOLD) rekomenduojamas individualizuotas

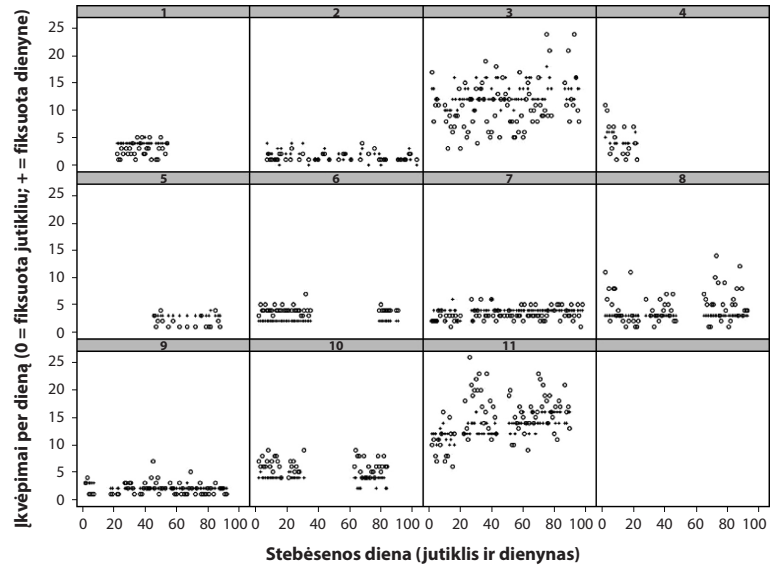
LOPL gydymas, kuris turėtų būti parenkamas kompleksškai atsižvelgiant į juntamus simptomus, ligos sunkumą, paūmėjimų riziką, galimus nepageidaujamus poveikius, esamas gretutines ligas ir, žinoma, paties paciento teikiamus prioritetus [2]. Straipsnyje apžvelgiami vieni pagrindinių klausimų, kylančių skiriant arba koreguojant LOPL gydymą, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, ir gydymo dviejų bronchų plečiamųjų vaistų aklidinio bromido ir formoterolio fumarato deriniu veiksmingumas ir saugumas.

PER DAŽNAI VARTOJAMI GREITO VEIKIMO SIMPTOMUS SLOPINAMIEJI VAISTAI IR NUOLATINIO MEDIKAMENTINIO GYDymo PERŽIŪROS SVARBA

Gana plačiai kalbama apie pernelyg dažną trumpo veikimo β_2 agonistų (TVBA) vartojimą ir iš to kylančią žalą sergant astma. Ta pati problema egzistuoja ir

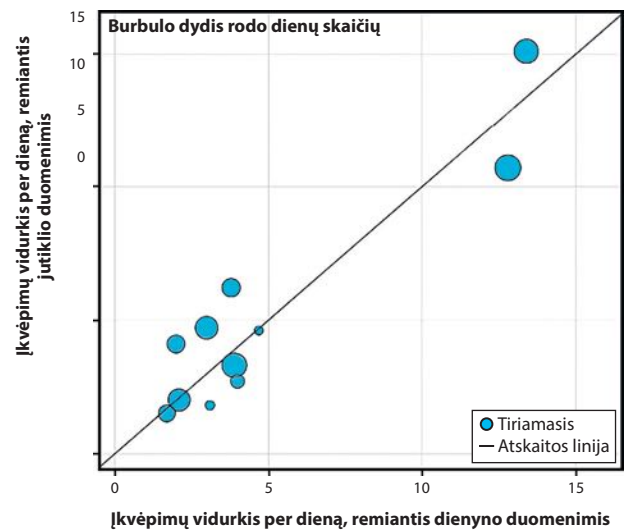
sergant LOPL [3–5]. Atliktas perspektyvinis 3 mėn. kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo sergantieji vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL [3]. Įtraukimo kriterijai: 1) nustatyta LOPL diagnozė, 2) forsutas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1) / forsuta gyvybinė plaučių talpa (FVC) < 0,70 ir $FEV_1 \leq 80$ proc., 3) vartoja TVBA, 4) rūkymo stažas > 10 pakmečių, tačiau nerūkantys įtraukimo laikotarpiu, 5) amžius > 40 metų, 6) per keturias savaites iki įtraukimo į tyrimą nebuvo ligos paūmėjimų. Neįtraukimo kriterijai buvo: 1) klinikinė astmos diagnozė, 2) tiriamieji, kuriems reikia pagalbos vaikščiojant, 3) dusulio balas 4 pagal Medicinos tyrimų tarybos modifikuotą dusulio vertinimo skalę (angl. *Modified Medical Research Council*, mMRC) („pernelyg didelis dusulys, kad būtų galima išeiti iš namų, arba dusulys vargina rengiantis“). Iš viso įvairiose analizėse dalyvavo 32 tiriamieji. Kiekvienam tiriamajam buvo skiriamas specialus nešiojamas elektroninis jutiklis, skirtas naudoti su inhaliatoriumi, kad būtų galima stebėti TVBA suvartojimą. Tiriamieji naudojo žingsniamatį, kasdien pildė juntamų simptomų ir inhaliuojamų vaistų suvartojimo dienyną. Per didelis TVBA vartojimas buvo apibrėžtas kaip > 8 inhaliacijos per dieną, jei nėra klinikinės būklės, kai toks vartojimas būtų paaiškinamas. Apibendrinus tyrimo duomenis nustatyta, kad iš 32 tyrimo dalyvių 15 bent vieną kartą pernelyg dažnai vartojo TVBA (vidutiniškai $8,6 \pm 5,0$ įkvėpimų per dieną), o 6 tiriamieji – daugiau nei 50 proc. stebėsenos dienų (1, 2 pav.). Palyginti su tais, kurie neviršijo 8 TVBA inhaliacijų per dieną, viršijusieji jautė didesnę dusulį (pagal mMRC skalę jis buvo 2,7, palyginti su 1,9, $p = 0,02$), dažniau vartojo deguonį namuose (67 proc., palyginti su 29 proc., $p = 0,04$) ir dažniau vartojo maksimalų gydymą inhaliatoriais (ilgo veikimo β_2 agonistas (IVBA), ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas (LAMA) ir įkvėpiamasis gliukokortikoidas (IGK): 40 proc., palyginti su 6 proc., $p = 0,03$), ir daugumai buvo taikytas reabilitacinis gydymas (67 proc., palyginti su 0 proc., $p < 0,001$). Pastebėta, kad beveik trečdalis (27 proc.) pernelyg daug TVBA vartojusių pacientų buvo gydomi ne pagal LOPL gydymo rekomendacijas [3, 4]. Visi šie rezultatai leidžia daryti išvadą, kad pernelyg didelis TVBA vartojimas tiriamųjų populiacijoje buvo dažnas radinys ir buvo susijęs su ligos sunkumu ir simptomais, nepaisant didžiausio inhaliacinio gydymo ir taikytos reabilitacijos.

Be to, pernelyg didelis TVBA vartojimas yra ženklas, kad LOPL pacientai turi padidėjusią paūmėjimų riziką, turi būti peržiūrimas ir koreguojamas nuolatinis LOPL gydymas [2, 3, 5]. Atliktas tyrimas, kurio metu retro-



1 pav. TVBA įkvėpimai (11-os tiriamųjų): elektroninis jutiklis, palyginti su dienos duomenimis [3]

TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.



2 pav. Vidutinis TVBA įkvėpimų skaičius per dieną (11-os tiriamųjų duomenys): jutiklio ir dienos duomenys [3]

TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

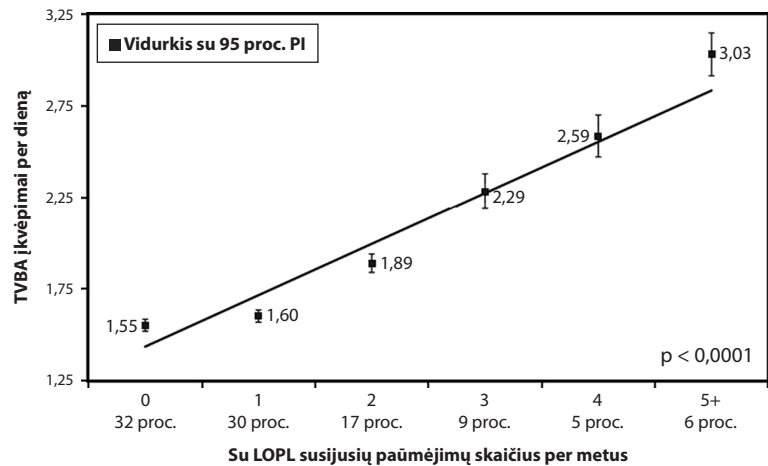
spektyviai vertintos sąsajos tarp TVBA vartojimo, LOPL paūmėjimų ir sveikatos priežiūros išlaidų per vienerius metus [5]. Tyrimo dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta LOPL, yra medicininiuose įrašuose fiksuotas TVBA vartojimas vienu metų laikotarpiu, įtraukimo metu ne jaunesni kaip 40 metų. Į tyrimą neįtraukti pacientai, jei 90 dienų iki įtraukimo dėl LOPL paūmėjimo buvo gydomi stacionare arba įtraukimo dieną, stebėsenos laikotarpiu buvo paskirtas ilgo veikimo β_2 agonistas (IVBA) per purkštuvą. TVBA, vartojamų tiek per purkštuvą, tiek per suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorių, dozė buvo normalizuota atitinkamai iki 2,5 mg ir 90 μ g albuterolio ekvivalentų. GOLD nurodo, kad jau du paūmėjimus per metus patiriantys pacientai turi

Farmakoterapija

sunkesnės ligos eigos riziką [2]. Įvertinus tyrimo duomenis, nustatytas ryšys tarp 1,5 TVBA įkvėpimo per dieną ir tokio dažnio paūmėjimų rizikos ($p < 0,0001$). Tyrimo populiacija buvo išties didelė – 56 581 tiriamųjų iš ORD duomenų bazės ir 9 423 tiriamieji iš IMPACT tyrimo duomenų bazės. LOPL paūmėjimai vertinti vienu metų stebėsenos laikotarpiu. Tyrimui naudotoje duomenų bazėje pacientai, atlikę $\geq 1,5$, palyginti su $< 1,5$, TVBA įkvėpimų per dieną, patyrė žymiai daugiau paūmėjimų: 1,92 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), 1,89–1,96), palyginti su 1,36 (95 proc. PI, 1,34–1,38) per paciento metus (3 pav.). Perykį dažnas TVBA vartojimas buvo susijęs ir su didesnėmis vidutinėmis metinėmis su LOPL susijusiomis sveikatos priežiūros išlaidomis (2010 m. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) dolerių): 21 868 (standartinis nuokrypis (SN) 53 910), palyginti su 11 686 (SN 32 707) JAV dolerių, vartojant TVBA per purkštuvą, ir 9 216 (SN 30 710), palyginti su 7 334 (SD 24 853) JAV dolerių, vartojant TVBA per suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorių; nepriklausomai nuo vartojimo formos, įskaitant tiek per purkštuvą, tiek per suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorių, išlaidos siekė 15 806 (SN 35 260), palyginti su 11 233 (SN 27 006) JAV dolerių. Šias išvadas patvirtino IMPACT tyrimo duomenys. Taigi, LOPL sergantieji, vartoję 1,5 įkvėpimo TVBA per dieną, turėjo didesnę paūmėjimų riziką. Tyrimo autoriai siūlo LOPL gydyme apsvaistyti taisyklę „3–2“, kas reikštų, kad jei pacientas sukvėpuoja 3 TVBA įkvėpimus per 2 d., tai yra klinikinis žymuo, kad reikia pakartotinai vertinti skiriamą LOPL gydymą ir jį optimizuoti (išsamiau apie tyrimą – 5 šaltinyje).

KARDIOVASKULINIS SAUGUMAS

LOPL gydyti skiriami įvairių farmakologinių grupių vaistai: ilgai veikiančios muskarino antagonistai (IVMA), IVBA, IGK ir jų deriniai. Remiantis anksčiau atliktais tyrimais, buvo diskutuojama apie galimą nedidelį širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių rizikos padidėjimą gydant trumpo veikimo muskarino receptorių antagonistu (TVMA) ipratropiumo bromidu, o ilgą laiką gydant IVMA tiotropiumo padidėjusios širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių rizikos nenustatyta [2]. Dėl TVBA ir IVBA kardiovaskulinio saugumo profilio ilgus trukmės tyrimai neįrodė padidintos mirtingumo rizikos gydant LOPL, nors simptomatiškai gali pasireikšti, pvz., dažnesnė širdies veikla arba didinti aritmijų riziką. Dėl IGK kardiovaskulinio saugumo – nepakanka duomenų apie padidėjusią širdies ir kraujagyslių sistemos riziką [6]. Tačiau dėl įvairių farmakologinių vaistų grupių ir skirtingų gerokai anksčiau atliktų tyrimų



3 pav. TVBA vartojimo pasiskirstymas pagal paūmėjimų skaičių (tiriamųjų skaičius (N) 56 581). Viena TVBA dozė per purkštuvą buvo apibrėžiama kaip vienas purškimas naudojant vieną buteliuką (2,5 mg albuterolio ekvivalentas). Viena TVBA dozė per suspausto oro dozuotą inhaliatorių buvo apibrėžta kaip du įkvėpimai (vienas įkvėpimas = 90 µg albuterolio ekvivalentas) [5]

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinis intervalas; TVBA - trumpo veikimo β_2 agonistas.

interpretacijų nuolat keliamas klausimas, ypač kalbant apie IVMA, apie širdies ir kraujagyslių sistemos riziką.

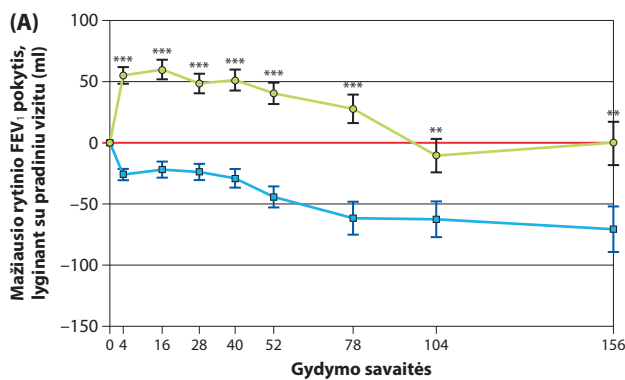
Vienas iš naujausių LOPL gydyti skiriamų vaistų derinių yra IVMA aklidinio bromido ir IVBA formoterolio fumarato derinys. Vertinant vaisto veiksmingumą ir saugumo profilį, atliktas ne vienas tyrimas. Vienas tokių – ketvirtos fazės daugiacentris, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotas, lygiagrečių grupių ASCENT-COPD tyrimas, per kurį siekta nustatyti, ar IVMA aklidinio bromido saugumas ir veiksmingumas skiriasi vartojant IVBA ir IGK [7]. Tyrime dalyvavo ≥ 40 metų amžiaus pacientai, sergantys stabilia, ne lengvesne kaip vidutinio sunkumo LOPL ir turintys padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Pacientai į tiriamąsias grupes buvo suskirstyti atsitiktinai santykiu 1:1 ir iki trejų metų trukmės buvo skiriama atitinkamai arba 400 µg aklidinio, arba placebo du kartus per parą per daugiadozį sausų milietinių inhaliatorių. Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 3 589 pacientai (IVBA $n = 227$; IGK $n = 290$; IVBA / IGK $n = 2 058$; neskiriant papildomo gydymo $n = 1 130$). Nepriklausomai nuo pradinio palaikomojo gydymo aklidinis nepadidino pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių įvykio arba mirtingumo dėl bet kokios priežasties rizikos, palyginti su placebo. Visose tyrimo grupėse vartojant aklidinį sumažėjo vidutinio ir sunkaus LOPL paūmėjimo dažnis, palyginti su placebo (IVBA 43 proc., $p = 0,046$; IGK 25 proc., $p = 0,202$; IVBA / IGK 22 proc., $p = 0,003$; neskiriant papildomo gydymo 18 proc., $p = 0,130$). Aklidinis pagerino mažiausią rytinį FEV_1 (angl. *trough FEV_1*, kuris apibrėžiamas kaip FEV_1 verčių vidurkis, gautas praėjus 23 ir 24 valandoms (val.) po ankstesnio ryto vaisto su-

kvėpavimo), neatsižvelgiant į pradinį gydymą ir LOPL vertinimo testo (angl. *COPD Assessment Test*[™], CAT) bendrąjį balą, išskyrus IVBA ir IGK pogrupius, palyginti su placebo keliais laiko momentais (4 pav.). Remiantis tyrimo rezultatais, vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergantiesiems, turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių, gydymo papildymas aklidiniu suteikė papildomos naudos.

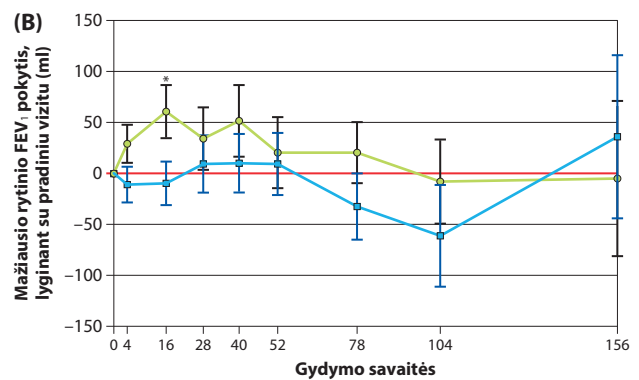
AMPLIFY TYRIMO DUOMENYS, VERTINANT AKLIDINIO BROMIDO IR FORMOTEROLIO FUMARATO VEIKSMINGUMĄ

Atliktas 24 savaičių trukmės III fazės dvigubai aklas aktyviai kontroliuotas AMPLIFY tyrimas, kurio metu

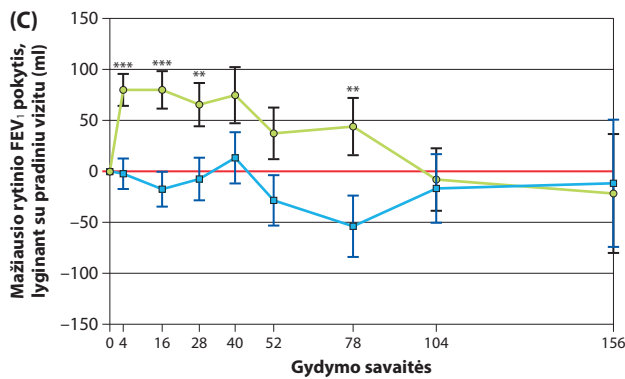
vertintas aklidinio bromido ir formoterolio fumarato derinio veiksmingumas ir saugumas sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL su išreikštais simptomais (CAT ≥ 10 b.) [8]. Rezultatai palyginti su atskirais derinio monokomponentais ir tiotropiu. Tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į aklidinio bromido ir formoterolio fumarato 400 μ g / 12 μ g, aklidinio bromido 400 μ g arba formoterolio fumarato 12 μ g du kartus per parą, arba 18 μ g tiotropio vieną kartą per parą grupes. Pirminės vertinamosios baigtys buvo FEV₁, matuojamo praėjus 1 val. po ryte įkvėptos vaisto dozės, pokytis nuo pradinio vizito ir praėjus 24 tyrimo savaitėms (aklidinio bromidas ir formoterolio fumaratas, palyginti su aklidinio bromidu) ir mažiausio FEV₁,



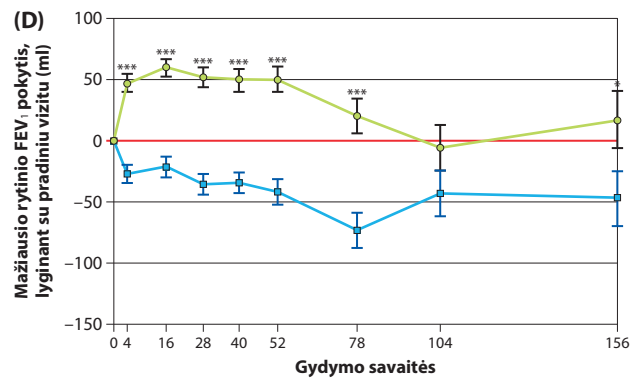
Aklidinis, n	1558	1430	1278	1123	835	467	352	186
Placebas, n	1547	1360	1229	1053	751	396	289	165



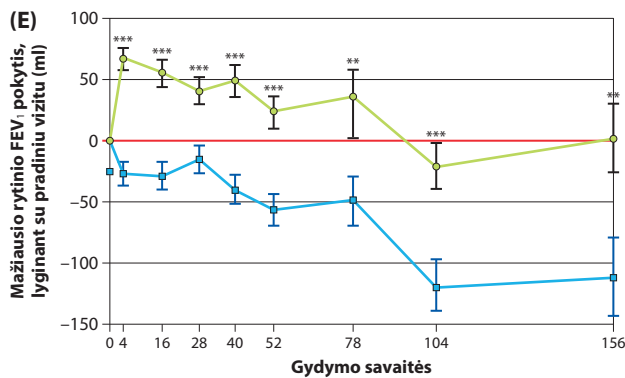
Aklidinis, n	96	88	80	72	53	27	22	10
Placebas, n	107	97	81	76	48	25	16	10



Aklidinis, n	123	114	98	87	61	43	29	15
Placebas, n	131	121	101	96	63	36	25	12



Aklidinis, n	891	819	734	644	471	246	183	102
Placebas, n	884	768	697	594	423	222	161	100



Aklidinis, n	497	452	403	354	277	168	131	67
Placebas, n	478	424	389	327	245	129	98	49

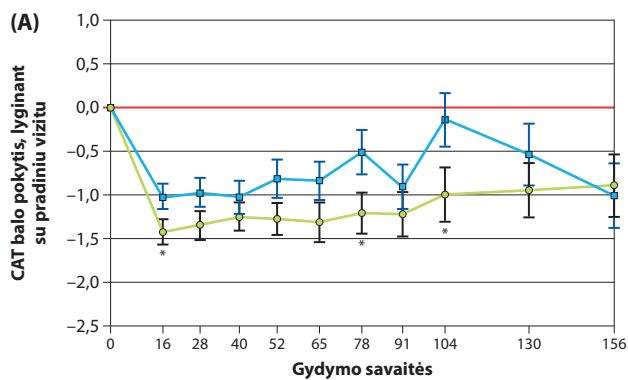
4 pav. (A) Mažiausio rytinio FEV₁ pokytis nuo pradinio vizito per 156 tyrimo savaites visoje tirtoje populiacijoje; (B) IVBA monoterapijos pogrupyje, pridėjus aklidinį; (C) IGK monoterapijos pogrupyje, pridėjus aklidinį; (D) IVBA / IGK pogrupyje, pridėjus aklidinį; (E) negydytiems palaikomoju gydymu ir pridėjus aklidinį [7]

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, vertinant aklidinio rezultatus, palyginti su placebo.

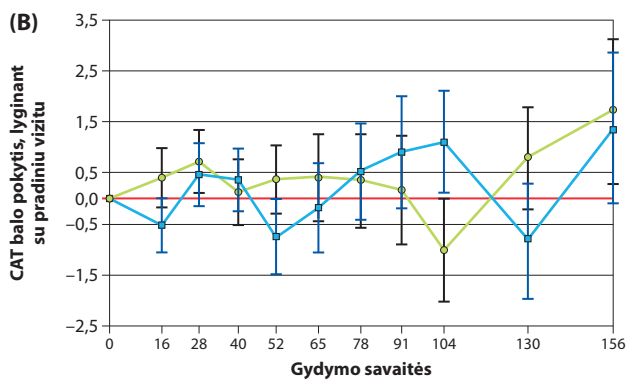
FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; n – į analizę įtraukti pacientų skaičius; N – gydymo grupės pacientų skaičius.

Duomenys pateikti mažiausių kvadratų vidurkiu \pm standartinė paklaida.

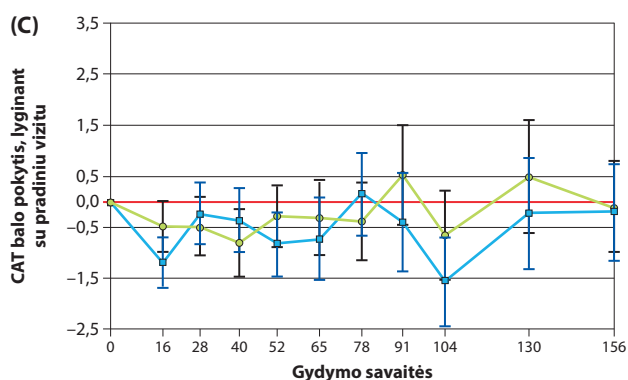
Farmakoterapija



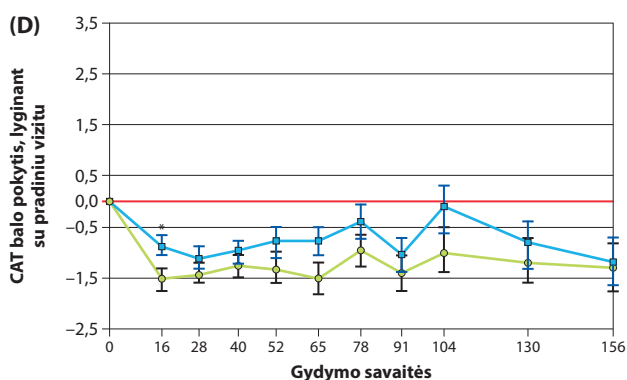
Aklidinis, n	1515	1388	1263	935	643	506	404	384	251	246
Placebas, n	1451	1322	1183	862	601	444	367	330	221	232



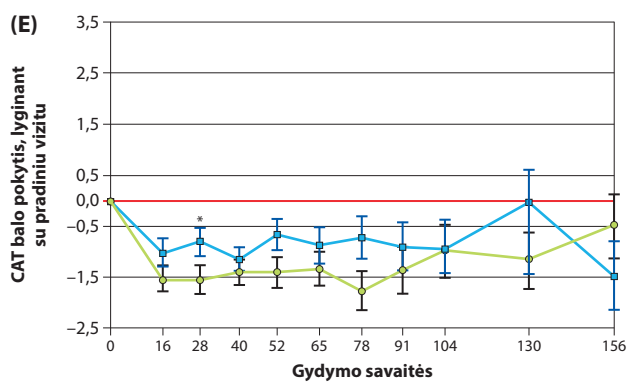
Aklidinis, n	93	87	81	61	43	28	25	24	18	15
Placebas, n	104	88	82	58	40	26	22	17	12	14



Aklidinis, n	122	112	102	77	61	44	33	29	20	22
Placebas, n	126	113	102	70	52	38	32	30	21	20



Aklidinis, n	865	792	716	524	339	266	217	202	141	138
Placebas, n	818	747	677	489	338	250	211	190	131	135



Aklidinis, n	482	440	404	306	227	185	144	142	81	83
Placebas, n	455	417	364	275	195	146	115	104	65	72

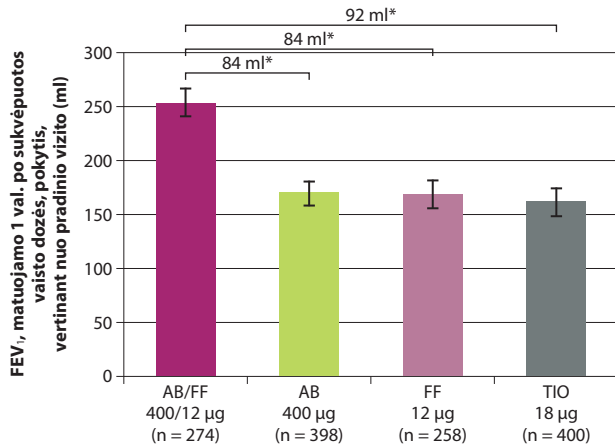
5 pav. Bendro CAT balo pokytis per 156 tyrimo savaites (A) visoje populiacijoje; (B) pradinio vizito metu gydytų IVBA monoterapija pogrupyje; (C) pradinio vizito metu gydytų IGK monoterapija pogrupyje; (D) pradinio vizito metu gydytų IVBA / IGK pogrupyje; (E) pradinio vizito metu negdytiems palaikomoju gydymu [7]

* $p < 0,05$, vertinant aklininio rezultatus, palyginti su placebo.
 CAT – LOPL vertinimo testas (angl. COPD Assessment Test™); IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; n – į analizę įtrauktų pacientų skaičius; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; N – gydymo grupės pacientų skaičius.
 Duomenys pateikti mažiausių kvadratų vidurkiu \pm standartinė paklaida.

matuojamo prieš suvartojant kitą vaisto dozę (aklininio bromidas ir formoterolio fumaratas, palyginti su formoterolio fumaratu). Taip pat vertinta, ar FEV₁ prieš įkvepiant kitą vaisto dozę yra panašus, kaip vartojant aklininio bromidą ir tiotropį. Vertintas ir normalizuotas plotas po kreive (AUC)_{0-3/3 val.} FEV₁ ir naktiniai, ankstyvo ryto simptomai. Vienas tiriamųjų pogrupis dalyvavo 24 val. serijinės spirometrijos subtyrime.

Iš viso atsitiktinės atrankos būdu atrinkti 1 594 pacientai; subtyrime dalyvavo 566 tiriamieji. 24 tyrimo savaitę FEV₁, matuojant praėjus 1 val. po sukvėpuotos vaisto dozės, reikšmingai pagerėjo vartojant aklininio bromidą ir formoterolio fumaratą, palyginti su aklininio bromidu, formoterolio fumaratu ir tiotropiu (84,

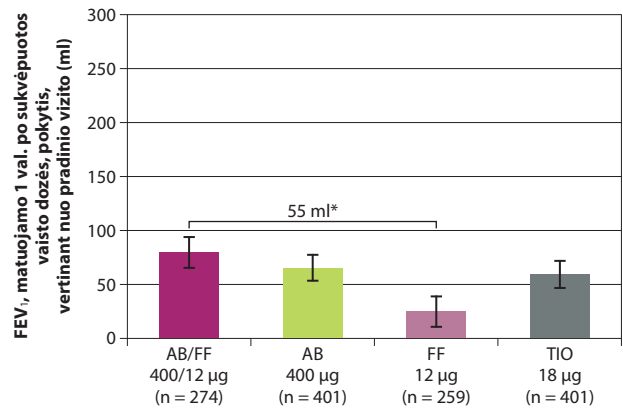
84 ir 92 ml; $p = 0,0001$) (5 pav.). Mažiausia FEV₁ vertė, matuota prieš kitą vaisto dozę, buvo reikšmingai geresnė aklininio bromido ir formoterolio fumarato grupėje, palyginti su formoterolio fumaratu (55 ml, $p = 0,001$), o aklininio bromido grupėje buvo ne prastesnis už tiotropio grupės rezultatus (6 pav.). Aklininio bromidas ir formoterolio fumaratas žymiai pagerino AUC_{0-3/3 val.} FEV₁, palyginti su visais tirtais vaistiniais preparatais ($p = 0,0001$) (7 pav.), ir žymiai pagerino ankstyvo ryto simptomus, palyginti su tiotropiu. 24 val. spirometrija parodė ženkliai didesnę AUC_{12-24/12 val.} padidėjimą aklininio bromido ir formoterolio fumarato grupėje, palyginti su visais lygintais preparatais, ir AUC_{0-24/24 val.}, palyginti su formoterolio fumaratu arba tiotropiu 24



6 pav. FEV₁ pokytis 24-ą tyrimo savaitę, palyginti su pradiniu vizitu, praėjus 1 val. po sukvėpuotos vaisto dozės [8]

*p = 0,0001. Duomenys yra mažiausių kvadratų vidurkis ± standartinė paklaida.

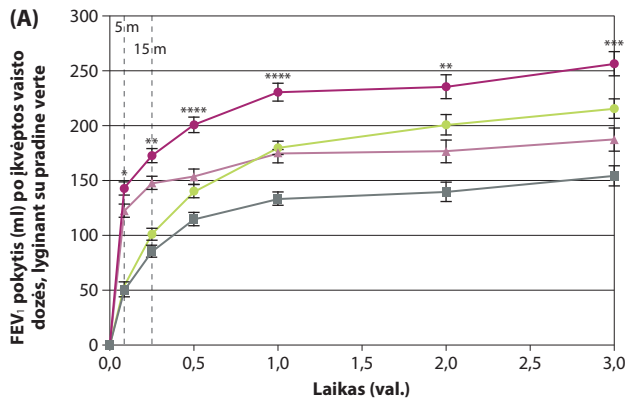
AB – aklidinio bromidas; FF – formoterolio fumaratas; TIO – tiotropis.



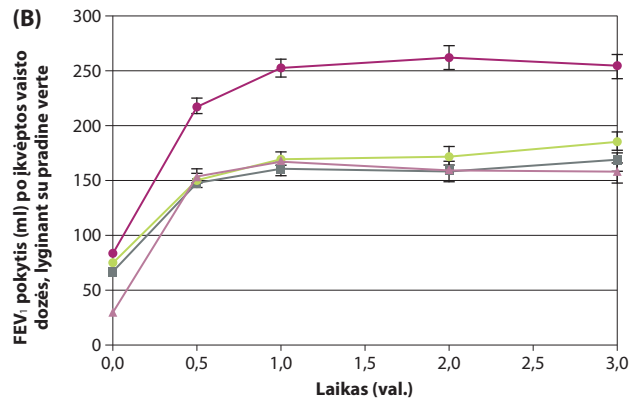
7 pav. Mažiausio FEV₁, matuojamo prieš kitą vaisto dozę, pokytis 24-ą tyrimo savaitę, palyginti su pradiniu vizitu [8]

*p = 0,001. Duomenys yra mažiausių kvadratų vidurkis ± standartinė paklaida.

AB – aklidinio bromidas; FF – formoterolio fumaratas; TIO – tiotropis.



AUC _{0-3/3 val.} FEV ₁ (ml)			
Gydymo veiksmingumo skirtumas	AB 400 µg	FF 12 µg	TIO 18 µg
AB/FF 400/12 µg	48 [†]	54 [†]	94 [†]



AUC _{0-3/3 val.} FEV ₁ (ml)			
Gydymo veiksmingumo skirtumas	AB 400 µg	FF 12 µg	TIO 18 µg
AB/FF 400/12 µg	75 [†]	87 [†]	85 [†]

—●— AB/FF 400/12 µg —●— AB 400 µg —●— FF 12 µg —■— TIO 18 µg

8 pav. FEV₁ pokytis per 3 val. nuo sukvėpuotos vaisto dozės, lyginant su pradine verte, ir AUC_{0-3/3 val.} 1-ą dieną (A) ir 24-ą savaitę (B) [8]

AB – aklidinio bromidas; AUC – plotas po kreive; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; FF – formoterolio fumaratas; TIO – tiotropis.

*p = 0,05; **p = 0,01; ****p = 0,0001; ****p = 0,0001, palyginti su visais kitais gydymo būdais. #p = 0,01, palyginti su FF. †p = 0,0001. Duomenys pateikiami kaip mažiausių kvadratų vidurkis ± standartinė paklaida.

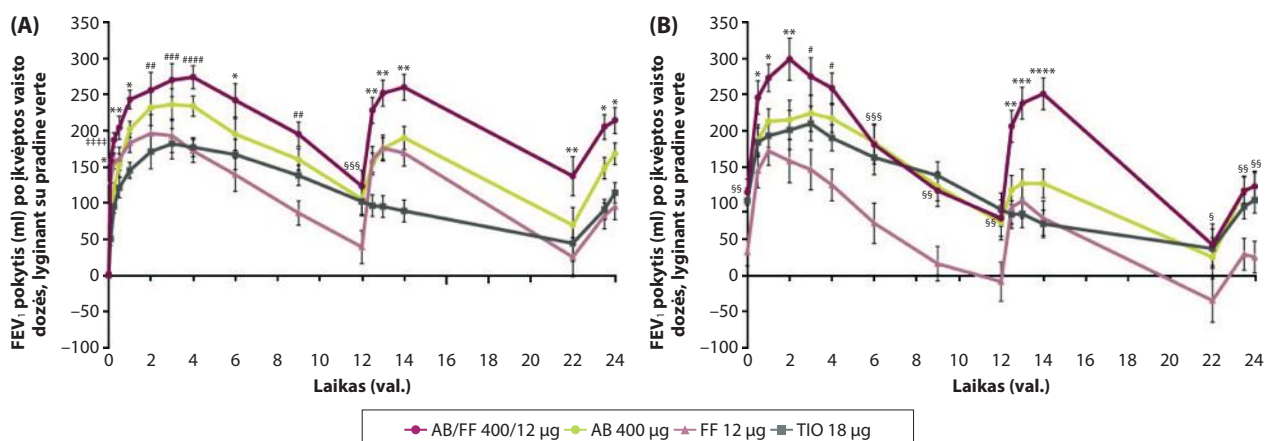
tyrimo savaitę. Serijinės 24 val. spirometrijos pogrupyje po sukvėpuoto aklidinio bromido ir formoterolio fumarato fiksuotas žymus FEV₁ padidėjimas, lyginant su pradine FEV₁ verte ir skiriama monoterapija atskirais komponentais (8 pav.). Toks poveikis išliko per visą 24 savaitių tyrimo laikotarpį.

Taigi, sergantiesiems vidutinio sunkumo arba sunkesne išreikštais simptomais pasireiškiančia LOPL du kartus per parą vartojamas aklidinio bromidas ir formoterolio fumaratas reikšmingai pagerino plaučių funkciją, palyginti su atitinkama monoterapija atskirais komponentais ir tiotropiu, ir ankstyvojo ryto simptomus, palyginti su tiotropiu. Kas parodo, kad galima veiksmingai mažinti LOPL simptomus, retinti paūmėjimus ir taip lėtinti ligos vystymąsi.

APIBENDRINIMAS

LOPL yra nuolat besivystanti liga, dažnu atveju susijusi su išreikštais simptomais, daranti įtaką gyvenimo kokybei ir nulemianti reikšmingas gydymo išlaidas. Siekiama gydymą kiek įmanoma individualizuoti, mažinti ligos simptomus, retinti ligos paūmėjimus, mažinti socioekonominę našta. Pernelyg dažnas TVBA vartojimas yra ženklas, kad nuolatinis medikamentinis gydymas turi būti peržiūrimas ir optimizuojamas. Nesant dažnų paūmėjimų, bet esant išreikštiems simptomams, tikslingas gydymas IVMA ir IVBA deriniu. Vienas naujausių LOPL gydymui skiriamų derinių yra aklidinio bromidas ir formoterolio fumaratas, kurio veiksmingumas ir saugumas įrodytas didelės apimties tyrimais.

Farmakoterapija



9 pav. FEV₁ pokytis per 24 val. nuo vaisto suvartojimo, lyginant su pradine verte, 1-ą dieną (A) ir 24-ą tyrimo savaitę (B) [8]

AB – aklidinio bromidas; AUC – plotas po kreive; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; FF – formoterolio fumaratas; TIO – tiotropis.

*p = 0,05; **p = 0,01; ***p = 0,001; ****p = 0,0001 AB / FF, lyginant su visais kitais gydymo būdais. #p = 0,05; ##p = 0,01; ###p = 0,001; ####p = 0,0001 AB / FF, lyginant su FF ir TIO. ####p = 0,0001 AB / FF, lyginant su AB ir TIO. sp = 0,05; ssp = 0,01; sssp = 0,001 AB / FF, lyginant su FF.

Duomenys pateikiami kaip mažiausių kvadratų vidurkis ± standartinė paklaida.

LITERATŪRA

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
3. Fan VS, Gyls-Colwell I, Locke E, Sumino K, Nguyen HQ, Thomas RM, Magzamen S. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *Respir Med.* 2016; 116:100–6.
4. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Qi V, Mackey B, Tranquilino T, et al. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and β-agonist overuse for patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(6):751–8.
5. Sharafkhaneh A, Altan AE, Colice GL, Hanania NA, Donohue JF, Kurlander JL, et al. A simple rule to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease who may need treatment reevaluation. *Respir Med.* 2014; 108(9):1310–20.
6. Jing X, Li Y, Xu J. Risk of cardiovascular events associated with inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Can Respir J.* 2018; 2018:7097540.
7. Wise RA, Scirica BM, Bhatt DL, Daoud SZ, Chuecos F, Garcia Gil E, et al. Efficacy of aclidinium bromide according to baseline therapy: post-hoc analysis of ASCENT-COPD randomized trial. *Adv Ther.* 2021; 38(10):5381–97.
8. Sethi S, Kerwin E, Watz H, Ferguson GT, Mroz RM, Segarra R, et al. AMPLIFY: a randomized, Phase III study evaluating the efficacy and safety of aclidinium/formoterol vs monocomponents and tiotropium in patients with moderate-to-very severe symptomatic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14:667–82.