

Itin smulkių dalelių fiksuotos dozės beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato derinio veiksmingumas, toleravimas ir saugumas, gydant sergančiuosius astma. Penkių klinikinės praktikos tyrimų sudėtinė analizė

COMBINED ANALYSIS OF FIVE NON-INTERVENTIONAL STUDIES OF THE EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND SAFETY OF THE EXTRAFINE FIXED DOSE BECLOMETHASONE/FORMOTEROL COMBINATION IN THE TREATMENT OF ASTHMA

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Šiame straipsnyje aprašoma bendra penkių klinikinės praktikos tyrimų analizė. Šių tyrimų tikslas – įvertinti itin smulkių dalelių fiksuotos dozės beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato (BDP / FF) derinio, skiriamo per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI) arba sausų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhaler*, DPI), veiksmingumą ir saugumą klinikinėje praktikoje, gydant sergančiuosius astma, kurių astma buvo nekontroliuojama skiriant ankstesnį gydymą. Tyrimai atlikti Austrijoje. Bendra penkių klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose dalyvavo labai heterogeniškos pacientų grupės, analizė parodė, kad sergančiųjų astma gydymas itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu per pMDI arba DPI inhaliatorių yra veiksmingas ir saugus. Po 12 sav. gydymo reikšmingai pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija, astmos simptomai ir šie teigiami pokyčiai nepriklausė nuo rūkymo įpročių, fizinio aktyvumo arba prieš tyrimą taikyto gydymo. Taigi, itin smulkių dalelių BDP / FF derinys yra veiksmingas ir saugus gydyti pacientus kasdienėje klinikinėje praktikoje. **Reikšminiai žodžiai:** astma, itin smulkios dalelės, beklometazono dipropionatas ir formoterolio fumaratas, klinikinės praktikos tyrimas.

Summary. A combined analysis of five non-interventional studies is presented in this article. Thus, the present underlying studies were designed to evaluate whether the treatment with a fixed dose of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF) combination using a pressurized metered dose inhalers, pMDI, or dry powder inhaler (DPI) in an extra fine formulation is effective and safe in treating asthma patients who were not fully controlled with previous medication in a real-world setting in Austria. The pooled data of five individual NISs demonstrate the effectiveness and safety of a fixed dose of extra fine beclomethasone/formoterol treatment, delivered by pMDI or DPI, in a real-world setting with a heterogeneous patient population suffering from asthma. Significant improvements occurred in asthma control, lung function and symptom scores and these improvements were largely independent of smoking habits, physical activity, and previous treatment. The extra fine fixed dose beclomethasone/formoterol treatment is thus an effective treatment option in routine clinical practice.

Keywords: asthma, extra fine particles, beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate, non-interventional study.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1239>

IVADAS

Astma – tai viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų. Astma apibūdinama, kaip lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, o įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai astmai

gydyti. Pasaulinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA), tuomet, kai buvo atlikti penki straipsnyje pateikiami tyrimai, t. y. 2009–2014 m., pateikė rekomendaciją – jei vartojamų mažų arba vidutinių dozių IGK nepakanka, norint pasiekti astmos

kontrolę, turėtų būti pridėtas įkvėpiamasis ilgo veikimo β_2 agonistas (IVBA), o ne didinama IGK dozė [1].

Itin smulkių dalelių (vidutinis aerodinaminis skersmuo, angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD, $< 2 \mu\text{m}$) dviguba terapija viename inhaliatoriuje, susidedanti iš beklometazono dipropionato (BDP) ir formoterolio fumarato (FF), skiriama per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI) arba sausų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhaler*, DPI). Tokia itin smulkių dalelių formuluotė pagerina tolygią vaisto depoziciją tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [2, 3]. Inhaliatoriaus naudojimo paprastumas yra esminis veiksnys, susijęs su geresniu gydymo režimo laikymusi ir geresniais klinikiniais rezultatais [4, 5]. Atsiktinės atrankos klinikiniais tyrimams pacientai paprastai atrenkami ir stebimi griežčiau nei klinikinės praktikos tyrimuose. Šie veiksniai gali sumažinti vaisto veiksmingumą klinikinės praktikos tyrimuose, palyginus su tuo, kas buvo dokumentuota atsiktinės atrankos tyrimuose.

Taigi, šiame straipsnyje aprašomų tyrimų tikslas – įvertinti itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF derinio, skiriamo per pMDI arba DPI, veiksmingumą ir saugumą klinikinėje praktikoje, gydant sergančius astma, kurių astma buvo nekontroliuojama, skiriant ankstesnius vaistus. Tyrimai atlikti Austrijoje.

Norint parodyti pacientų, su kuriais susiduriama klinikinėje praktikoje, heterogeniškumą, į šiuos tyrimus įtraukti pacientai, kuriems buvo reikalingas gydymas IGK / IVBA deriniu, neatsižvelgiant į astmos sunkumą, ligos trukmę, gretutines ligas ir gydymo istoriją. Pacientai gavo itin smulkių dalelių BDP / FF, skiriamo per pMDI arba BDP / FF, skiriamo per DPI, derinį daugiau nei 12 sav. Iš viso ši analizė jungė penkis klinikinės praktikos tyrimus, kurie buvo atlikti per pirmuosius metus po to, kai itin smulkių dalelių BDP / FF per pMDI arba BDP / FF per DPI buvo pradėtas vartoti klinikinėje praktikoje, t. y. 2009–2014 m. Šiuose penkiuose tyrimuose dalyvavo daugiau nei 900 astma sergančių pacientų.

TYRIMO DIZAINAS IR DALYVIAI

Kiekvienas atskiras šios apibendrintos analizės tyrimas buvo suplanuotas kaip perspektyvusis, daugiacentris, atviras klinikinės praktikos tyrimas. Vaistai buvo skiriami pagal įprastinę klinikinę praktiką, nesvarstant, ar pacientas bus, ar nebus įtrauktas į tyrimą. Diagnostiniai tyrimai buvo griežtai atliekami pagal kasdienę medicininę praktiką be jokių papildomų stebėsenos procedūrų, išskyrus epidemiologinius metodus, taikomus surinktų duomenų analizei.

Pacientus tyrimui atrinko gydytojai pulmonologai ir šeimos gydytojai visoje Austrijoje. Į tyrimus buvo įtraukti vyresni nei 13 metų astma sergantys asmenys, kuriems gydymas IGK ir trumpo veikimo β_2 agonistu

(TVBA) buvo nepakankamas, o gydymas IGK / IVBA deriniu buvo indikuotinas. Pacientai į tyrimą buvo įtraukti nepriklausomai nuo astmos sunkumo, ligos trukmės, rūkymo įpročių, gretutinių ligų, anksčiau taikyto gydymo. Dėl šios priežasties tyrime dalyvavo daug skirtingų astma sergančių pacientų (kaip būna kasdienėje klinikinėje praktikoje). Tyrimai vyko 2009–2014 m. Vaisto apraše nurodytos kontraindikacijos vaisto skyrimui bei dalyvavimas atsiktinės atrankos tyrimuose buvo vieninteliai neįtraukimo kriterijai.

TYRIMO PROCEDŪROS

Pacientai, kurie atitiko įtraukimo ir neturėjo neįtraukimo į tyrimą kriterijų, buvo įtraukti į tyrimus. Kiekviename tyrime pacientai buvo tiriami tris kartus – prieš pradėdant gydymą itin smulkių dalelių BDP / FF, skiriamu per pMDI, arba BDP / FF, skiriamu per DPI (pradinis, vizitas 1, V1), tarp ketvirtos ir aštuntos savaitių (stebėseną 1) ir po 12 sav. gydymo (stebėseną 2, vizitas 2, V2). Tyrimo metu astmos kontrolė buvo vertinama balais, naudojant supaprastintą šešių klausimų astmos kontrolės klausimyną, kvėpavimo funkciją, paūmėjimų dažnį (paūmėjimų dažnį per pastaruosius 12 mėn.). Astmos kontrolės klausimyno kiekvienas klausimas vertintas balais, o astmos kontrolė vertinta bendra balų suma. Balai svyravo nuo 0 iki 7. Kuo mažesnis balų skaičius, tuo geresnė astmos kontrolė. Tai leido suskirstyti astmos kontrolę į astmos kontrolės lygius: kontroliuojama (nėra jokių simptomų); iš dalies kontroliuojama (simptomai pagal vieną arba du klausimus, bet nėra paūmėjimų); nekontroliuojama (simptomai pagal daugiau nei du klausimus ir (arba) paūmėjimai). Kvėpavimo funkcija vertinta atliekant spirometriją visuose trijuose vizituose. Registruota didžiausia iškvėpimo srovė (angl. *peak expiratory flow*, PEF), forsuito iškvėpimo srovė per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), forsuita gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC).

Papildomai buvo vertinti astmos simptomai (dusulys, švokštimas, oro stygius, kosulys) pagal GINA 2010 m. gaires, naudojant 4 balų skalę, paciento vartota itin smulkių dalelių BDP / FF dozė, paciento pasitenkinimas gydymu, naudojant pasitenkinimo astmos gydymu klausimyną, pasitenkinimas inhaliatoriumi (4 balų skalė) bei vaistų nepageidaujami poveikiai.

Tyrime pacientai gydyti 100 μg BDP ir 6 μg FF po du įkvėpimus du kartus per dieną, ryte ir vakare (2-0-2), skirtų per pMDI arba DPI. Toks gydymas skirtas 12 sav. Gydančio gydytojo nuožūra pacientai galėjo įkvėpti vaistus ir kitu režimu (2-0-1 arba 2-2-2). Paciento vartojama vaisto dozė vertinta kiekvieno tyrimo vizito metu.

TYRIMŲ VERTINAMOS BAIGTYS

Pagrindinis tikslas – įvertinti fiksuotos dozės itin smulkių dalelių BDP / FF derinio poveikį astmos kont-

Farmakoterapija

rolei, plaučių funkcijai, gydant sergančiuosius astma klinikinėje praktikoje. Taip pat gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF, skiriamų per pMDI arba DPI, toleravimą, nepageidaujamas reakcijas. Papildomai buvo vertintas gydymo poveikis astmos simptomams bei rūkymo įpročių, fizinio aktyvumo ir ankstesnio gydymo įtaka gydymui itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu.

REZULTATAI

Penkiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 891 pacientas. Pacientų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

Pacientų amžius, fiziniai duomenys, astmos trukmė, prieš tyrimą vartotas gydymas IGK / IVBA deriniu, rūkymo įpročiai, fizinis aktyvumas, gretutinės ligos rodo, kokia įvairialypė tyrimuose dalyvavusių astma sergančių asmenų populiacija.

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

Amžius, metais (intervalas)	49,3 (13–93)
Lytis, n (proc.)	
Vyrai	415 (46,6)
Moterys	476 (53,4)
KMI, kg/m² (intervalas)	27,23 (15,62–55,36)
Astmos trukmė metais (n, proc.)	
< 1	167 (18,9)
1–5	251 (28,4)
5–10	172 (19,5)
> 10	294 (33,3)
Prieš tyrimą vartotas gydymas IGK / IVBA deriniu, n	
BUD / FF	182
FP / S (pMDI)	63
FP / S (DPI)	140
BDP / FF	12
Rūkymas, n (proc.)	
Nerūkantys	506 (58,0)
Buvę rūkoriai	158 (18,1)
Rūkoriai	208 (23,9)
Fizinis aktyvumas, n (proc.)	
Taip	250 (30)
Ne	584 (70)
Gretutinės ligos, n (proc.)*	
Alergija	440 (49,3)
Nutukimas	173 (19,4)
Knarkimas	121 (13,6)
Obstrukcinė miego apnėja	36 (4,0)
Arterinė hipertenzija	36 (4,0)

*Penkios dažniausios gretutinės ligos.

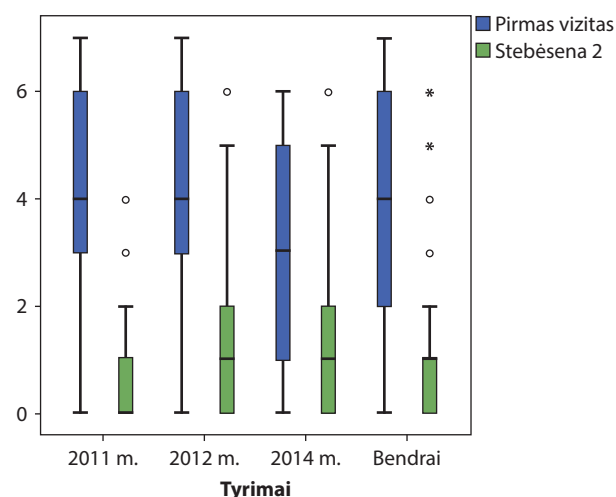
BDP / FF – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas; BUD / FF – budezonidas / formoterolio fumaratas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; KMI – kūno masės indeksas; FP / S (DPI) – flutikazono propionatas / salmeterolis per sausų miltelių inhaliatorių; FP / S (pMDI) – flutikazono propionatas / salmeterolis per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių.

Standartinis itin smulkių dalelių BDP / FF dozavimas – du įkvėpimai ryte ir du vakare (2-0-2). Taip BDP / FF vartojo 86,9 proc. visų pacientų tyrimo pradžioje. Po 12 sav. gydymo taip vaistą vartojančiųjų sumažėjo iki 78,0 proc. ir padaugėjo vartojančiųjų vaistus 2-0-1 schema. Pastarąja schema vartojančiųjų asmenų padidėjo nuo 9,7 proc. tyrimo pradžioje iki 16,1 proc. 12 sav.

Astmos gydymo veiksmingumas per 12 sav. gydymo laikotarpį buvo vertintas astmos kontrolės šešių klausimų klausimynu. Kiekvienas klausimas vertintas balais, o astmos kontrolė – bendra balų suma. Astmos kontrolė šiuo klausimynu buvo įvertinta 2011, 2012 ir 2014 m. atliktais tyrimais, todėl pateikiami tik šių tyrimų apibendrinti duomenys. Astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo, vidutinis balų skaičius nuo $3,7 \pm 1,9$ (standartinis nuokrypis, SN) prieš gydymą ($n = 497$) sumažėjo iki $1,0 \pm 1,3$ (SN) po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu ($p < 0,001$). Reikšmingas astmos kontrolės balo sumažėjimas užfiksuotas ir kiekvienoje studijoje atskirai (1 pav.).

Apibendrinta tyrimų analizė parodė, kad astma gydymo pradžioje buvo kontroliuojama 5,9 proc., iš dalies kontroliuojama – 28,4 proc., nekontroliuojama – 65,8 proc. sergančiųjų. Po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo, t. y. kontroliuojama astma buvo 59,5 proc., iš dalies kontroliuojama – 19,6 proc. ir tik 20,9 proc. – nekontroliuojama ($p < 0,001$) sergančiųjų (2 lentelė). Reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas užfiksuotas ir kiekviename tyrime atskirai (2 lentelė).

Tokie patys reikšmingai teigiami astmos kontrolės pokyčiai nustatyti vertinant ir atskirus astmos kont-



1 pav. Astmos kontrolės pokytis balais atskiruose tyrimuose ir bendrai prieš ir po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu

Mažesnis balas rodo geresnę astmos kontrolę. Duomenys pateikiami mediana (stora horizontali linija), tarpkvartiliniu intervalu (stulpelis) ir duomenų intervalu (statmena linija), o standartiniai nuokrypiai – atvirais apskritimais.

rolės klausimyno klausimus trijuose iš keturių klinikinės praktikos tyrimų (2 pav.). Pacientų, patiriančių astmos simptomus du arba mažiau kartų per savaitę, reikšmingai padidėjo nuo 6,1 proc. prieš gydymą iki 68,4 proc. po 12 sav. gydymo ($p < 0,001$, 2A pav.) bendrojoje tyrimų populiacijoje. Dalyvių, patiriančių astmos simptomus daugiau nei du kartus per savaitę, sumažėjo nuo 66,4 proc. bendrojoje tyrimų populiacijoje prieš gydymą iki 9,4 proc. po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu ($p < 0,001$, 2B pav.). Tokie patys pokyčiai užfiksuoti ir atskiruose tyrimuose. Labai reikšmingai sumažėjo ir pacientų, patiriančių naktinius astmos simptomus – nuo 60,7 proc. tyrimo pradžioje iki 8,2 proc. po 12 sav. gydymo ($p < 0,001$, 2C pav.). Daugiau nei du kartus per savaitę TVBA vartojančių astma sergančių pacientų bendras skaičius sumažėjo nuo 66,4 proc. prieš gydymą iki 15,3 proc. po 12 sav. gydymo ($p < 0,001$, 2D pav.). Taip pat gydymo metu reikšmingai sumažėjo pacientų, kurių plaučių funkcijos rodikliai < 80 proc. būtino dydžio (nuo 78,1 proc. iki 29,3 proc.) ($p < 0,001$, 2E pav.). Reikšmingai sumažėjo ir pacientų, patiriančių paūmėjimus vieną arba daugiau kartų per metus (nuo 48 proc. iki 27,9 proc.) ar per savaitę (nuo 4,3 proc. iki 0,5 proc.), skaičius ($p < 0,001$, 2F pav.).

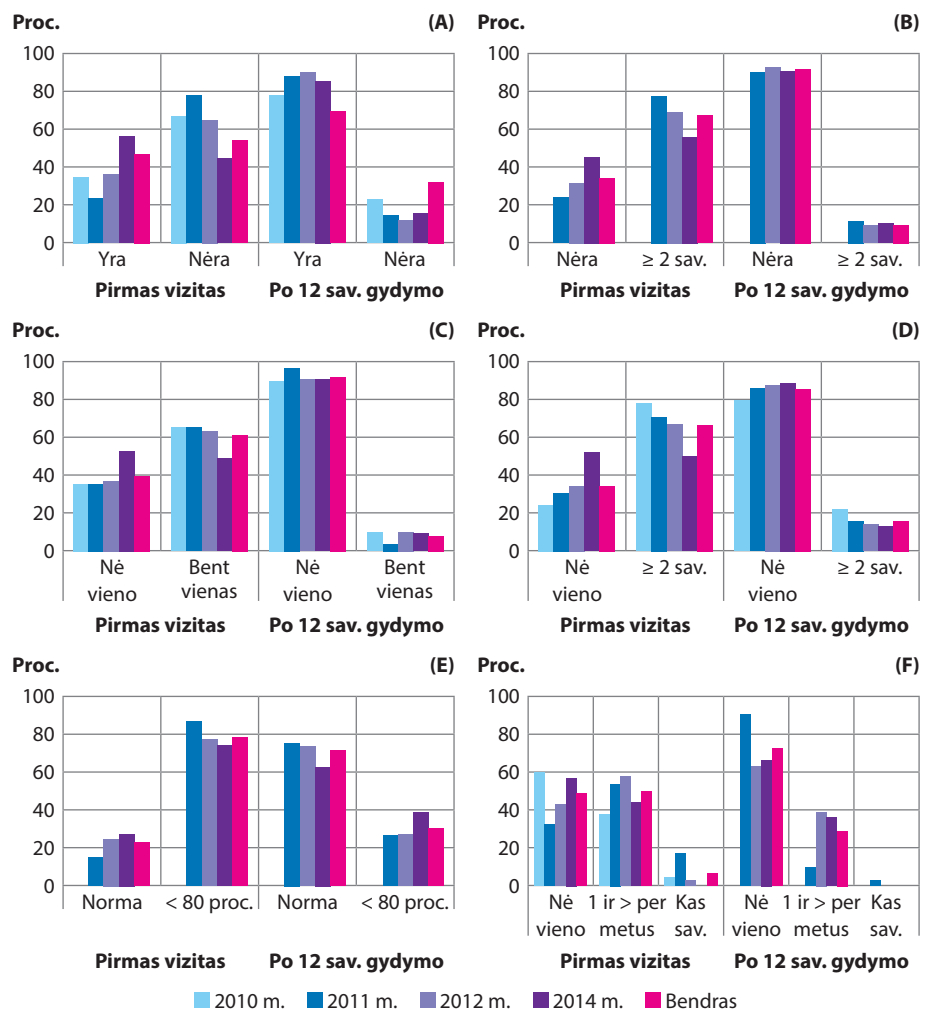
Visi trys vertinti kvėpavimo funkcijos parametrai – PEF, FEV₁ ir FVC – reikšmingai pagėrėjo po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu (3 lentelė).

Astmos simptomai – dusulys, švokštimas, spaudimas

2 lentelė. Astmos kontrolė prieš gydymą ir 12 sav. po (stebėseną 2) gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu

Astmos kontrolė			Tyrimas					Iš viso
			2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2014 m.	
Pirmas vizitas	Kontroliuojama	n	2	24	13	7	6	52
		proc.	14,3	10,30	6,10	2,80	3,40	5,90
	Iš dalies kontroliuojama	n	10	108	50	42	42	252
		proc.	71,4	46,20	23,60	16,60	24,00	28,40
	Nekontroliuojama	n	2	102	149	204	127	584
		proc.	14,30	43,60	70,30	80,60	72,60	65,80
Stebėseną 2	Kontroliuojama	n	11	192	140	110	62	515
		proc.	78,60	81,40	66,40	44,20	39,70	59,50
	Iš dalies kontroliuojama	n	3	42	50	37	38	170
		proc.	21,40	17,80	23,70	14,90	24,40	19,60
	Nekontroliuojama	n	0	2	21	102	56	181
		proc.	0,0	0,80	10,00	41,00	35,90	20,90

Stebėseną 2 – po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu.



2 pav. Šeši astmos kontrolės klausimyno klausimai: (A) astmos įtaka kasdienei veiklai; (B) dienos simptomai; (C) nakties simptomai; (D) trumpo veikimo bronchus plečiamieji vaistai; (E) plaučių funkcija, normali / PEF < 80 proc. būtino dydžio arba FEV₁ < 80 proc. būtino dydžio; (F) paūmėjimų dažnis.

FEV₁ – forsuta iškvėpimo srovė per pirmą sekundę; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė.

Farmakoterapija

krūtinėje ir kosulys – vertinti balais. Visi jie gydymo metu reikšmingai pagerėjo visose tiriamųjų populiacijose ir subpopuliacijose. Visuose tyrimuose reikšmingai sumažėjo vidutinio sunkumo ir sunkius simptomus jaučiančių pacientų ir padaugėjo lengvus simptomus jaučiančių arba visai jų neturinčių pacientų. Pavyzdžiui, sunkumą krūtinėje gydymo pradžioje jautė 8,5 proc. ir tik 0,2 proc. po 12 sav. gydymo. Simptomų nejautė 22,4 proc. gydymo pradžioje ir 80,1 proc. tyrimo pabaigoje. Panašūs reikšmingi pokyčiai nustatyti ir vertinant kitus simptomus ($p < 0,001$).

Tik keturi iš 864 pacientų patyrė nepageidaujamą reakciją po 12 sav. gydymo. Du pacientai jautė galvos skausmą, vienas jautė drebulį ir širdies plakimą, vienas – dilbio ir blauzdos niežulį. Gydymą labai gerai toleravo 86,6 proc., gerai – 11,6 proc., priimtina – 1,3 proc. ir blogai – 0,6 proc. astma sergančių pacientų. Atitinkamai 94,6 proc. pacientų pageidavo tęsti gydymą. Nutraukti gydymą norėjo trys pacientai dėl nepageidaujamų reakcijų, aštuoni – dėl nepakankamo gydymo atsako, 25 – dėl kitų priežasčių. BDP / FF, skiriamą per pMDI, vartoti buvo labai lengva – 84,8 proc., lengva – 14,2 proc. ir patenkinamai – 1 proc. tyrimų pacientų.

Norint įvertinti rūkymo įtaką astmos kontrolei, pacientai suskirstyti į rūkorus ($n = 110$; 25 proc.), buvusius rūkorus ($n = 93$; 18 proc.) ir nerūkančiuosius ($n = 281$; 58 proc.). Prieš gydymą nerūkančiųjų astmos kontrolės balas buvo mažesnis, bet nereikšmingai, lyginant su rūkoriais arba buvusiais rūkoriais. Po 12 sav. gydymo astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo visose grupėse ($p < 0,001$). Tai rodo, kad gydymas veiksmingas, nepriklausomai nuo rūkymo įpročių (3 pav.) Taip pacientai vertinti ir pagal fizinį aktyvumą – suskirstyti į sportuojančius ir nesportuojančius. Tiek prieš gydymą, tiek po 12 sav. gydymo sportuojančių pacientų astmos kontrolė buvo geresnė (3 pav.). Vertinant gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF poveikį astmos kontrolei pagal prieš tyrimą vartotą IGK / IVBA derinį, nustatyta,

3 lentelė. Kvėpavimo funkcijos pokyčiai po 4–8 sav. (V1) ir po 12 sav. (V2) gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumaratu deriniu

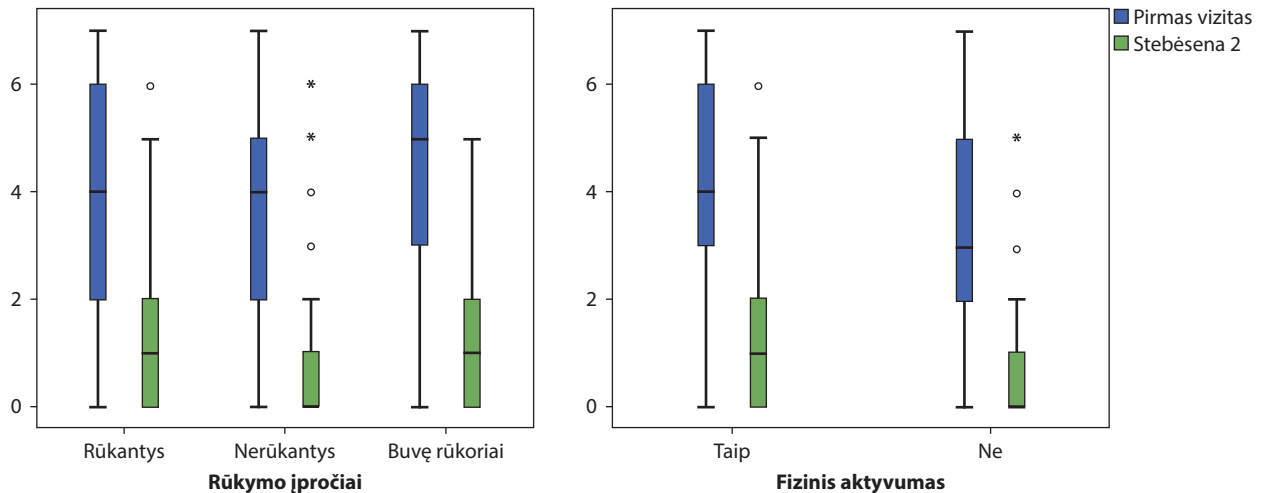
Rodiklis			Tyrimai					Iš viso
			2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2014 m.	
PEF, l/min.	Pradinis	Vidurkis	284,4	315,0	313,2	328,8	311,4	317,4
		SN	80,4	142,2	129	121,2	126,6	129,6
		N	14	222	213	245	174	868
	Stebė-sena 1	Vidurkis	322,8	358,8	359,4	372,0	334,2	357,6
		SN	73,2	133,2	134,4	116,4	130,8	128,4
		N	12	216	194	240	159	821
	Stebė-sena 2	Vidurkis	341,4	370,8	387,0	396,0	351,6	377,4
		SN	113,4	133,8	126,0	121,8	133,8	129,0
		N	14	213	167	237	156	787
FEV ₁ , l	Pradinis	Vidurkis	2,23	2,49	2,58	2,52	2,36	2,49
		SN	0,84	1,04	1,65	0,98	0,96	1,19
		N	14	214	213	244	175	860
	Stebė-sena 1	Vidurkis	2,8	2,83	2,98	2,83	2,52	2,81
		SN	0,8	1,05	1,64	1,00	0,89	1,18
		N	12	210	193	237	159	811
	Stebė-sena 2	Vidurkis	2,78	2,92	3,18	2,96	2,67	2,93
		SN	1,09	1,06	1,4	1,07	0,94	1,13
		N	14	208	167	236	156	781
FVC, l	Pradinis	Vidurkis	3,02	3,27	3,28	3,36	3,05	3,24
		SN	1,38	1,24	1,36	1,3	1,14	1,26
		N	14	165	144	192	174	689
	Stebė-sena 1	Vidurkis	3,62	3,59	3,65	3,59	3,25	3,52
		SN	1,16	1,24	1,5	1,26	1,15	1,29
		N	12	155	136	186	159	648
	Stebė-sena 2	Vidurkis	3,62	3,59	3,96	3,7	3,33	3,63
		SN	1,49	1,22	1,64	1,32	1,06	1,32
		N	14	153	117	184	156	624

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė; SN – standartinis nuokrypis.

kad astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo, nepriklausomai nuo prieš tyrimą vartoto vaistų derinio.

APTARIMAS

Ši penkių prospektyviųjų klinikinės praktikos tyrimų analizė labai aiškiai parodė, kad iš dalies kontroliuojamos arba nekontroliuojamos astmos gydymas itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu yra veiksmingas. Taip patvirtinti ankstesnių tyrimų, kuriuose buvo vertintas IGK / IVBA veiksmingumas, duomenys [6]. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad sergančiuosius astma gydant itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu per pakankamai trumpą (12 sav.) laikotarpį, didelėje tiriamųjų grupėje reikšmingai pagerėja astmos kontrolė, plaučių funkcija, simptomai. Šie rezultatai sutampa su atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, kuriuose tiriamieji būna atrinkti pagal griežtus kriterijus, duomenimis. Tiesioginis tyrimų palyginimas negalimas dėl skirtingų tyrimų vertinamųjų baigčių bei skirtingos tyrimų trukmės. Šiame



3 pav. Astmos kontrolės pokytis balais pagal rūkymo įpročius ir fizinį aktyvumą prieš ir po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu

Mažesnis balas rodo geresnę astmos kontrolę. Duomenys pateikiami mediana (stora horizontali linija), tarpkvartiliniu intervalu (stulpelis) ir duomenų intervalu (statmena linija), o standartiniai nuokrypiai – atvirais apskritimais.

tyrime pacientai nebuvo gydomi vieno inhaliatoriaus metodika, kai fiksuotos dozės BDP / FF vartojamos ir nuolatiniam gydymui, ir simptomams malšinti (angl. *maintenance and reliever therapy*, MART), todėl negalima tiesiogiai palyginti tyrimų, kuriuose pacientai buvo gydomi MART metodika. Vis tik reikšmingas astmos kontrolės pagėrėjimas, vertintas balais ir astmos kontrolės lygiu, užfiksuotas visuose straipsnyje aprašytuose tyrimuose, atliktuose skirtingais metais. Labai svarbu, kad reikšmingas pagėrėjimas nustatytas atsakant į visus šešis astmos kontrolės klausimyno klausimus. Gydymas itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu turėjo teigiamą poveikį fiziniam aktyvumui, dienos simptomams, nakties simptomams, sumažėjo skubiosios pagalbos inhaliatorių poreikis, pagėrėjo plaučių funkcija, sumažėjo paūmėjimų dažnis. Šie rezultatai svarbūs ir tuo, kad siejasi su sumažėjusia astmos pablogėjimo rizika ateityje [7]. Taip pat svarbu, kad teigiami pokyčių rezultatai gauti ne tik apibendrinimo analizėje, bet ir vertinant kiekvieną tyrimą atskirai.

APIBENDRINIMAS

Bendra penkių klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose dalyvavo labai heterogeniškos pacientų grupės, analizė parodė, kad sergančiųjų astma gydymas itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu, skiriamu per pMDI arba DPI, yra veiksmingas ir saugus. Po 12 sav. gydymo reikšmingai pagėrėjo astmos kontrolę, kvėpavimo funkcija, astmos simptomai. Šie teigiami pokyčiai nepriklausė nuo rūkymo įpročių, fizinio aktyvumo

arba prieš tyrimą taikyto gydymo. Taigi, itin smulkių dalelių BDP / FF derinys yra veiksmingas ir saugus gydyti pacientus kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Parengta pagal straipsnį: Renner A, Marth K, Breyer-Kohansal R, Pohl W. Combined analysis of five non-interventional studies of the effectiveness, tolerability, and safety of the extrafine fixed dose beclomethasone/formoterol combination in the treatment of asthma in Austria. Respir Med. 2023; 207:107097.

LITERATŪRA

1. Archived reports – Global Initiative for asthma (n.d.). Available at: <https://ginasthma.org/archi ved-reports/>.
2. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):497-506.
3. Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, Ehlich H, Braeutigam D, et al. Lung deposition of the dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterolfumarate using NEXThalerR device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2018;31(5):269-80.
4. Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):855-64.
5. Scichilone N. Asthma control: the right inhaler for the right patient. *Adv Ther.* 2015;32(4):285-92.
6. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):23-31.
7. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J.* 2007;29(1):56-62.