

Itin smulkių dalelių trijų vaistų derinio veiksmingumas, gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą. „TriOptimize“ tyrimo duomenys

EFFECTIVENESS OF EXTRAFINE SINGLE INHALER TRIPLE THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. “TRIOPTIMIZE” STUDY DATA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atlikta nemažai tyrimų, kuriuose vertinamas įvairių gydymo schemų veiksmingumas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Įrodyta, kad tikslinis gydymas yra dviguba arba triguba terapija. Stinga praktiniais įrodymais pagrįstų duomenų, kaip keičiasi ligos simptomai, plaučių funkcija, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, skirto gydymo režimo laikymasis, keičiant gydymą iš dvigubos arba trigubos terapijos, bet skirtinguose inhaliatoriuose, į gydymą triguba terapija viename inhaliatoriuje, formuojančiame itin smulkias vaisto daleles (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys). Straipsnyje pateikiami praktinio tyrimo „TriOptimize“ duomenys, kurie parodė, kad toks perėjimas pagerino ligos simptomus, plaučių funkciją, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir skirto gydymo režimo laikymąsi.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, CAT balas, gydymo režimo laikymasis.

Summary. Researchers have conducted several studies to evaluate the effectiveness of various treatment regimens for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Studies have demonstrated that targeted therapy can be either dual or triple therapy. There is a lack of real-world evidence-based data on changes in disease symptoms, lung function, health-related quality of life, and treatment adherence when switching from dual therapy or triple therapy, but in different inhalers, to extra-fine single-inhaler triple therapy (combination of beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium). The article presents data from the real-life study “TriOptimize”, which found that switching improved disease symptoms, lung function, health-related quality of life, and treatment adherence.

Keywords: COPD, extra-fine single inhaler triple therapy, CAT score, treatment adherence.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1428>

ĮVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai nuolat progresuojanti liga. Vertinant jos eigą, gydymas monoterapija (įkvėpiamuoju bronchus plečiamuoju vaistu) arba dviguba terapija (dviem bronchus plečiamaisiais vaistais arba bronchus plečiamojo vaisto ir įkvėpiamojo gliukokortikoido (IGK) deriniu) laikui bėgant tampa nepakankama, tad skiriama triguba terapija. Norint pasiekti optimalių gydymo rezultatų, svarbu ne tik tinkamai parinkti vaistą, tačiau apgalvoti ir jo skyrimo būdą (kiek prietaisų skiriama, kokias vaisto daleles suformuoja inhaliatorius), vertinti gydymo režimą bei mažinti jo nesilaikymo rizikos veiksnius. Tyrimai rodo, kad sergantieji LOPL linkę prasčiau laikytis skirto gydymo, o tai siejama su didesnėmis gydymo išlaidomis, prastesne su sveikata susijusia gyvenimo kokybe bei didesniu mirštamumu. Situaciją blogina

ir tai, jei gydymui skiriami skirtingi inhaliatoriai su skirtingomis įkvėpimo technikomis. Vartojant trigubą terapiją viename inhaliatoriuje, LOPL gydymo rezultatai yra geresni. Tai įrodė Europos Sąjungoje dar 2017 m. LOPL gydyti patvirtintas IGK beklometazono, ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) formoterolio ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IVMA) glikopironio derinys per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių. Vidutinis įkvėpiamų dalelių aerodinaminis diametras yra mažesnis nei 2 μm , o tai sudaro sąlygas vaistui pasiekti ir smulkiuosius kvėpavimo takus. Klinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad gydymas šiuo vaistų deriniu yra veiksmingas ir saugus, gydant LOPL, o lyginant su dviguba IGK ir IVBA terapija arba monoterapija IVMA – veiksmingiau mažina paūmėjimus bei gerina plaučių funkciją. Be to, vaistas veiksmingiau mažina paūmėjimų dažnį,

Farmakoterapija

lyginant su IVBA ir IVMA deriniu. LOPL sergantys asmenys – heterogeniška populiacija, o klinikiniuose tyrimuose taikomi griežti atrankos kriterijai, todėl reikalingi praktiniai tyrimai, rodantys realią situaciją.

„TriOptimize“ KLINIKINIS TYRIMAS

Vokietijoje atliktas daugiacentris (148 centrai), ne-intervencinis, prospektyvusis, praktinis tyrimas, kurio trukmė – beveik treji metai. Tyrimo tikslas – įvertinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, ligos simptomus, plaučių funkciją, skirto gydymo režimo laikymąsi po 6 mėn., skyrus IGK, IVBA ir IVMA (beklometazoną, formoterolį ir glikopironį) per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių, bei nustatyti LOPL pogrupius, kuriems toks gydymas yra veiksmingiausias. Į tyrimą įtraukti pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL (įtraukti atvejai su persidengiančiomis astmos ir LOPL diagnozėmis), per pastaruosius vienerius metus iki pradėdant vartoti itin smulkių dalelių trigubą terapiją turėję bent vieną LOPL paūmėjimą. Neįtraukti pacientai, patyrę LOPL paūmėjimą, lėmusį hospitalizaciją likus 4 sav. iki įtraukimo į tyrimą arba per pastarąsias 30 d. iki įtraukimo į tyrimą dalyvavę kitame klinikiniame tyrime.

Tyrimo metu analizuoti demografiniai duomenys, LOPL anamnezė ir ligos sunkumas, laboratoriniai duomenys, vertinta su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, spirometrija, kūno pletizmografija, gydymo režimo laikymasis pradinio vizito metu ir po 6 mėn., skyrus trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, vertinant veiksmingumą dinamiškoje.

Iš viso į tyrimą įtraukti 2 763 pacientai, iš jų visas tyrimo sąlygas tenkino 2 623 pacientai. 55,1 proc. tiriamųjų buvo vyrai. Pacientų amžiaus vidurkis siekė 65,8 metus (jauniausias asmuo – 33, vyriausias – 94 metų). Trečdalis pacientų rūkė, o kiek daugiau nei pusė tiriamųjų rūkė anksčiau. Didžioji dalis pacientų (76,9 proc.) sirgo nors viena gretutine liga. 14,0 proc. tiriamųjų sirgo nealergine astma, 8,1 proc. – alergine. Dauguma pacientų sirgo vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL (83,4 proc.), iš jų 77,6 proc. ligos simptomai buvo išreikšti. Vidutinė sirgimo LOPL trukmė – 7,2 metai. 1 508 (57,5 proc.) pacientai iki tyrimo buvo gydyti IGK, IVBA ir IVMA, 627 (23,9 proc.) – IGK ir IVBA, 488 (18,6 proc.) – IVMA ir IVBA. Atliktas LOPL vertinimo testas (CAT), kurio balo vidurkis tyrimo pradžioje siekė 21,5 (n = 2535). Vertinant plaučių funkciją, pradinio vizito duomenimis, vidutinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) buvo 48,1 ± 17,6 proc. (1,37 ± 0,60 l, n = 1797), liekamasis tūris (RV) – 174,2 ± 52,7 proc. (3,49 ± 0,92 l, n = 1693), kvėpavimo takų pasipriešinimas (sRtot) – 356,7 ± 248,5 proc. normos (3,21 ± 2,22 kPa*s, n = 1420). Vidutinis pradinis FEV₁ ir forsuotos gyvybinės talpos (FVC) santykis (FEV₁ ir FVC) buvo 57,0 ± 20,7

proc. (n = 1693). Vertintas eozinofilų kiekis kraujyje. Septyniems pacientams nustatytas išskirtinai didelis eozinofilų skaičius (≥ 10 000 / μl), kitų tiriamųjų vidutinis eozinofilų skaičius kraujyje buvo 219 ± 233 / μl (n = 569), mediana – 170 / μl. 94,5 proc. tiriamųjų eozinofilų skaičius – normalus (0–550 eozinofilų / μl).

CAT BALAS

Pacientų gyvenimo kokybę vertinta pagal bendrą CAT balą. Nustatyta, kad CAT balas po 6 mėn. gydymo triguba beklometazono, formoterolio ir glikopironio terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių reikšmingai pagerėjo (pradinio vizito metu CAT siekė 21,5 b., po 6 mėn. – 18,6 b.; vidutinis pokytis – -2,7). Reikšmingai sumažėjo tiriamųjų CAT balas, kuris pradinio vizito metu buvo aukštas (21–30) arba labai aukštas (> 30) – 56,0 proc. tiriamųjų stebėtas geras CAT balo atsakas, t. y. CAT balas po 6 mėn. nuo gydymo pakeitimo pagerėjo bent -2 balais, palyginus su pradiniu vizitu. Didžiausias pagerėjimas pastebėtas pacientų, anksčiau gydytų IGK ir IVBA deriniu (vidutinis pokytis – -3,9 b.; 63,0 proc. tiriamųjų stebėtas CAT balo atsakas) arba IVMA ir IVBA deriniu (vidutinis pokytis – -3,9 b., 62,8 proc. tiriamųjų stebėtas CAT balo atsakas), grupėje. Atskiras dėmesys skirtas vertinti tiriamuosius, skirstant juos pagal Visuotinės LOPL iniciatyvos (GOLD) grupes. Didžiausias CAT balo atsakas stebėtas GOLD B grupės pacientams – bendras CAT balas sumažėjo -2,9 b. (58,6 proc. CAT atsakas); pacientams, iki tyrimo gydytiems IGK, IVBA ir IVMA deriniu, taip pat pacientams, priklausantiems GOLD D grupei (aut. pastaba – šiuo metu atitiktų GOLD E grupę), CAT balo pokytis buvo mažiausias (IGK, IVBA ir IVMA – -1,8 b., GOLD D – -1,9 b., atitinkamai – 50,7 proc., GOLD D – 47,8 proc. CAT atsakas). Visi pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi (p < 0,05). Atskirai analizuoti CAT testo balai, skiriami vertinti kosulį, skrepliavimą ir dusulį. Apibendrinant, visi trys CAT punktai, vertinantys minėtus simptomus, vidutiniškai sumažėjo 0,4 b. Panašiai kaip ir bendro CAT balo duomenys, pacientams, anksčiau gydytiems IGK ir IVBA arba IVMA ir IVBA, taip pat GOLD B grupės pacientams atskirų CAT elementų vertinimo balais sumažėjo labiausiai, palyginus su pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti IGK, IVBA ir IVMA deriniu arba pacientams, priskirtiems GOLD D grupei. Visi pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi (p < 0,05). Išsamesni duomenys pateikiami 1–4 pav.

PLAUČIŲ FUNKCIJA

Plaučių funkcija vertinta pradinio vizito metu (69,7 proc. tiriamųjų) ir po 6 mėn. gydymo (61,1 proc. tiriamųjų). Po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių stebėta pagerėjusi plaučių funkcija: vidutiniškai 2,0 procentiniais punktais (apie 54,4 ml) padidėjo FEV₁;

1,21 proc. FEV₁ ir FVC, -24,5 procentinio punkto (apie -0,23kPa*s) sumažėjo sRtot ir -4,4 procentinio punkto (apie -0,1 l) – RV. Stebėti pokyčiai visose tiriamųjų populiacijose buvo statistiškai reikšmingi (1 lentelė).

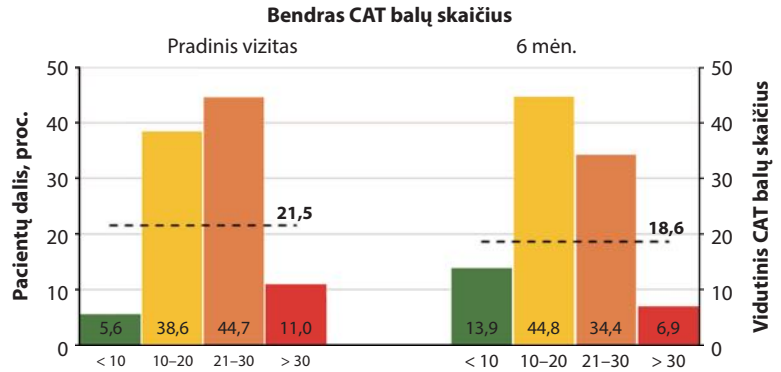
Didžiausi pokyčiai stebėti iki tyrimo IGK ir IVBA deriniu gydytiems pacientams: FEV₁ vidutiniškai padidėjo 5,1 procentinio punkto (apie 134 ml), sRtot sumažėjo -58,4 procentinio punkto (apie -0,53 kPa*s) ir RV sumažėjo -16,0 procentinio punkto (apie -0,35 l), palyginus su kitomis tiriamųjų grupėmis. sRtot reikšmingai sumažėjo visuose pogrupiuose, išskyrus pacientus, anksčiau gydytus IVMA ir IVBA. Reikšmingas RV sumažėjimas pastebėtas tik pacientams, anksčiau gydytiems IGK ir IVBA.

SKIRTO GYDYMO REŽIMO LAIKYMASIS

Pradinio vizito metu 12,8 proc. tiriamųjų prastai laikėsi skirto gydymo režimo, 19,3 proc. – vidutiniškai, o 67,8 proc. – gerai (5 pav.). Vertinant duomenis po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių, nustatyta, kad 43,9 proc. pacientų, kurie gydymo režimo pradinio vizito metu laikėsi prastai, ir 64,8 proc. pacientų, kurie gydymo režimo pradinio vizito metu laikėsi vidutiniškai, gydymo režimo pradėjo laikytis gerai. Vertinant bendrai, po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių dauguma pacientų (76,5 proc.) gerai laikėsi skirto gydymo režimo, o tik 8,2 proc. – prastai.

DISKUSIJA

Atlikto tyrimo rezultatai rodo praktinius įrodymus, kaip gydymas triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys) keičia sergančiųjų vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, kliniškinis LOPL simptomus, plaučių funkciją ir gydymo režimo laikymąsi. Analizuojant mokslinius duomenis apie trigubą terapiją gydant LOPL, nustatyta, jog atlikta nemažai tyrimų, vertinant IGK, IVBA ir IVMA gydymo veiksmingumą ir saugumą. Pastebėta, kad naudojant vieną inhaliatorių, stebimi geresni gydymo rezultatai. Taigi, šio tyrimo rezultatai padeda sumažinti atotrūkį



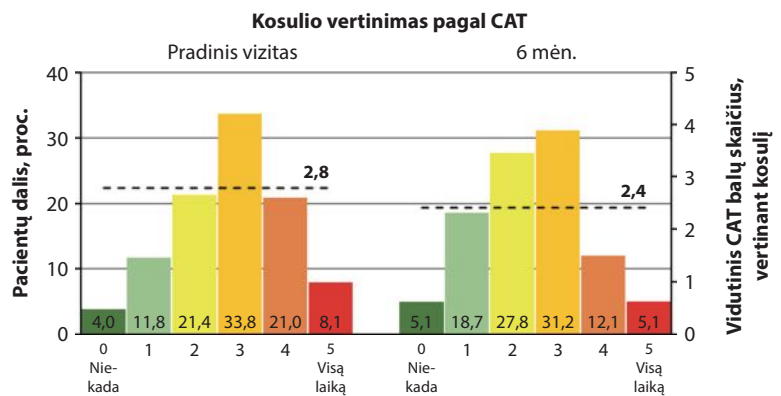
	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis		Tiriamasis, kuriam stebėtas gydymo atsakas pagal CAT n (proc.)
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	
Bendrai	2335	21,5 ± 7,4	1886	18,6 ± 7,9	1864	-2,7 ± 6,4 [#]	1043 (56,0)
IGK, IVBA ir IVMA	1477	21,5 ± 7,5	1074	19,7 ± 7,7	1060	-1,8 ± 6,3 [#]	537 (50,7)
IGK ir IVBA	605	21,3 ± 7,4	466	17,3 ± 7,7	460	-3,9 ± 6,3 [#]	290 (63,0)
IVMA ir IVBA	453	21,0 ± 7,1	346	16,9 ± 8,0	344	-3,9 ± 6,4 [#]	216 (62,8)
GOLD B	1134	21,0 ± 7,0	860	17,9 ± 7,8	851	-2,9 ± 6,5 [#]	499 (58,6)
GOLD D	798	23,0 ± 7,4	553	20,9 ± 7,9	550	-1,9 ± 6,5 [#]	263 (47,8)

1 pav. Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė pagal bendrą CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

Tiriamasis, kuriam stebėtas gydymo atsakas pagal CAT: pacientas, kurio CAT balas, praėjus 6 mėn. nuo gydymo pakeitimo, pagerėjo bent -2 b., palyginus su pradiniu vizitu.

* p vertė (t testas) < 0,05; [#]< 0,0001.

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

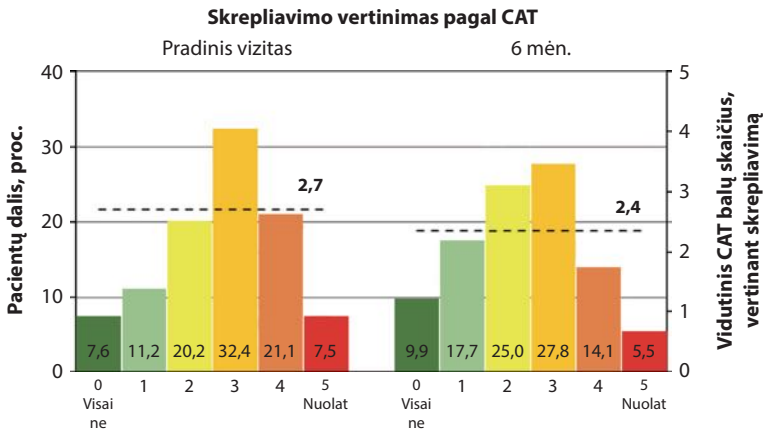


	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	2551	2,8 ± 1,2	1895	2,4 ± 1,2	1880	-0,4 ± 1,3 [#]
IGK, IVBA ir IVMA	1487	2,8 ± 1,3	1080	2,5 ± 1,3	1071	-0,3 ± 1,2 [#]
IGK ir IVBA	610	2,9 ± 1,2	467	2,4 ± 1,2	462	-0,5 ± 1,3 [#]
IVMA ir IVBA	454	2,8 ± 1,2	348	2,3 ± 1,2	347	-0,5 ± 1,3 [#]
GOLD B	1142	2,8 ± 1,2	864	2,4 ± 1,2	858	-0,4 ± 1,3 [#]
GOLD D	800	2,8 ± 1,3	554	2,6 ± 1,2	552	-0,2 ± 1,3 [#]

2 pav. Kosulio vertinimas pagal CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po perėjimo prie gydymo triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

* p vertė (t testas) < 0,05; [#]< 0,0001

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

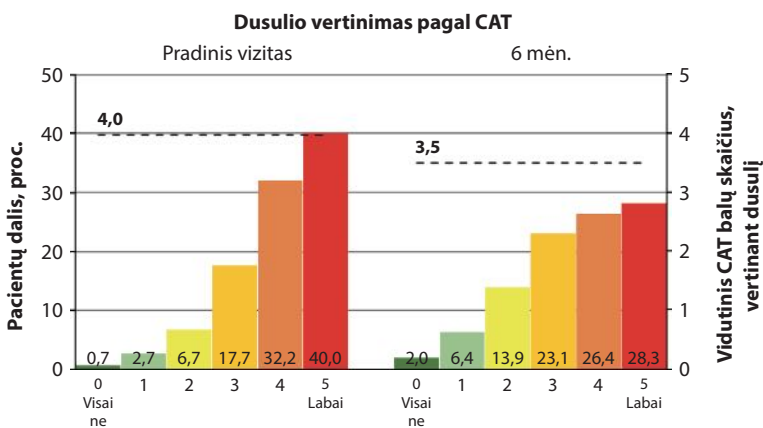


	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	2550	2,7 ± 1,3	1895	2,4 ± 1,3	1880	-0,4 ± 1,3 [#]
IGK, IVBA ir IVMA	1487	2,7 ± 1,3	1080	2,5 ± 1,4	1071	-0,3 ± 1,3 [#]
IGK ir IVBA	609	2,8 ± 1,3	467	2,3 ± 1,3	462	-0,5 ± 1,3 [#]
IVMA ir IVBA	454	2,6 ± 1,3	348	2,1 ± 1,3	347	-0,5 ± 1,4 [#]
GOLD B	1142	2,7 ± 1,3	864	2,3 ± 1,3	858	-0,4 ± 1,4 [#]
GOLD D	799	2,8 ± 1,3	554	2,6 ± 1,4	552	-0,2 ± 1,3 [#]

3 pav. Skrepliavimo vertinimas pagal CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

* p vertė (t testas) < 0,05; # < 0,0001.

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.



	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	2550	4,0 ± 1,1	1895	3,5 ± 1,3	1879	-0,4 ± 1,2 [#]
IGK, IVBA ir IVMA	1486	4,0 ± 1,1	1080	3,7 ± 1,2	1070	-0,3 ± 1,1 [#]
IGK ir IVBA	610	3,9 ± 1,2	467	3,2 ± 1,4	462	-0,7 ± 1,2 [#]
IVMA ir IVBA	454	4,0 ± 1,1	348	3,3 ± 1,4	347	-0,6 ± 1,3 [#]
GOLD B	1142	3,9 ± 1,1	864	3,4 ± 1,4	858	-0,5 ± 1,2 [#]
GOLD D	800	4,3 ± 0,9	554	3,9 ± 1,1	552	-0,3 ± 1,1 [#]

4 pav. Dusulio vertinimas pagal CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

* p vertė (t testas) < 0,05; # < 0,0001.

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

tarp kontroliuojamųjų tyrimų ir įprastos klinikinės praktikos duomenų.

Straipsnyje aprašyto tyrimo pacientų populiacija pradinio vizito metu pasižymėjo prastai kontroliuojama LOPL ir nuolat juntamu dusuliu. Dauguma pacientų pateko į LOPL GOLD B grupę arba turėjo aukštą CAT balą (> 20 b.). Beveik visi pacientai buvo patyrę bent vieną paūmėjimą per pastaruosius 12 mėn. iki tyrimo pradžios. Tiek išreikšti simptomai, tiek patirti paūmėjimai rodė, kad reikia stiprinti LOPL gydymą.

Praktinis tyrimas parodė, kad pakeitus LOPL gydymą (vietoj IGK ir IVBA, IVMA ir IVBA arba IGK, IVBA ir IVMA per atskirus inhaliatorius skiriant trigubą IGK, IVBA ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių) stabilumas CAT balo, LOPL simptomų (kosulio, skrepliavimo, dusulio), kai kurių plaučių funkcijos rodiklių pagerėjimas ir geresnis skirto gydymo režimo laikymasis.

Bendras CAT balas po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių vidutiniškai sumažėjo -2,7 balo, o tai atitinka minimalų kliniškai reikšmingą -2,0 balų skirtumą. Iš visų tirtų asmenų 56 proc. tiriamųjų CAT balo pokytis buvo ≥ 2,0 b. Įdomu tai, kad panašus atsako dažnis (49 proc.) nustatytas Kinijos kohorte (Cheng W. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.), į kurią įtraukti negydyti LOPL sergantys asmenys, taip pat tiriamieji, per 6 mėn. iki tyrimo vartoję IVMA monoterapiją, dvigubą IVBA ir IVMA arba IGK ir IVBA terapiją, arba IGK, IVBA ir IVMA per skirtingus inhaliatorius. Tyrimo rezultatai taip pat panašūs į stebėsenos tyrimo duomenis (Halpin DMG. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.), kur 24 sav. skirta triguba terapija per vieną inhaliatorių (skirtingos veikliosios medžiagos, t. y. ne šiame straipsnyje vertintas trigubos terapijos derinys) ir stebėtas vidutinis CAT balo pokytis 47 proc. tiriamųjų buvo -2,8 b. Austrijos kohorte (Marth K. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.), 12 mėn. taikant gydymą triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, vidutinis bendro CAT balo sumažėjimas buvo -7,2 b. Didesnis CAT balų pokytis šiame tyrime tikėtina buvo dėl ilgesnio gydymo laikotarpio ir (arba) individualių paciento savybių. Analizuojant duomenis

1 lentelė. Plaučių funkcijos parametrų pokytis procentais nuo pradinio vizito iki 6 mėn. gydymo triguba terapija beklometazonu, formoteroliu ir glikopironiu per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių

Ankstesnis gydymas ir GOLD grupės	FEV ₁ , proc. normos ^Δ		Kvėpavimo takų pasipriešinimas, proc. normos ^Δ		Liekamasis tūris, proc. normos ^Δ	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	1152	2,0 ± 11,7 [#]	860	-24,5 ± 158,6 [#]	576	-4,4 ± 43,6 [*]
IGK, IVBA ir IVMA	620	1,3 ± 10,4 [*]	494	-17,7 ± 154,1 [*]	335	-0,5 ± 43,8
IGK ir IVBA	256	5,1 ± 13,8 [#]	184	-58,4 ± 140,3 [#]	118	-16,0 ± 41,8 [#]
IVMA ir IVBA	276	0,6 ± 11,7	182	-8,7 ± 182,5	123	-3,9 ± 44,1
GOLD B	536	1,8 ± 13,0 [*]	373	-18,2 ± 146,2 [*]	269	-3,6 ± 44,2
GOLD D	329	1,9 ± 9,2 [*]	278	-28,0 ± 184,3 [#]	151	-6,0 ± 44,2

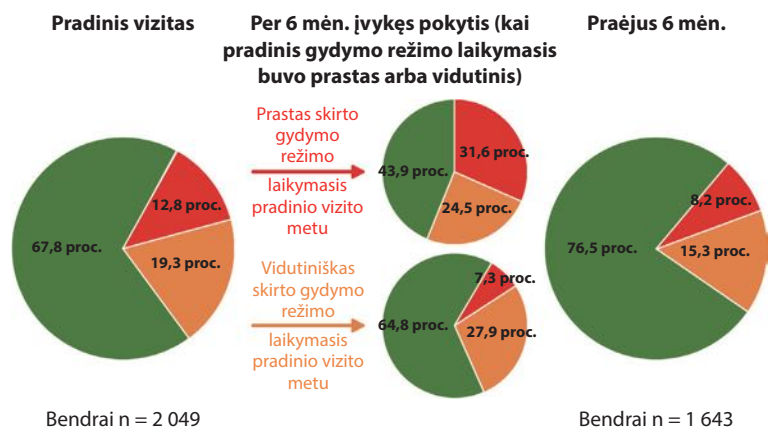
^Δpokytis nuo pradinio vizito iki 6 mėn. *p vertė (t testas) < 0,05; # < 0,0001. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; SN – standartinis nuokrypis.

pagal GOLD grupes, didžiausi CAT balo pokyčiai pastebėti tarp GOLD B grupės pacientų (-2,9 balo), kai CAT balo pokytis GOLD D grupėje buvo mažesnis (-1,9 b.). Mažesnę CAT balo pokytį galėjo lemti didelė ligos našta pacientams, priskiriamiems GOLD D grupei. Kaip ir tikėtasi, geriausi rezultatai stebėti keičiant gydymą iš IVMA ir IVBA arba IGK ir IVBA į trigubą terapiją per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių. Abejose grupėse stebėtas vidutinis bendro CAT balo pokytis -3,9 b. ir daugiau nei 60 proc. atsakas pagal CAT klausimyną. Vidutinis bendro CAT balo sumažėjimas (-1,8 b.) ir 50,7 proc. atsakas pagal CAT klausimyną buvo mažesnis pacientų, anksčiau gydytų triguba IGK, IVBA ir IVMA terapija ne viename inhaliatoriuje, grupėje. Netgi mažesnis pokytis rodo, kad gydymas triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių yra naudingesnis, nei kitais būdais skiriama triguba terapija.

Vertinant atskirus CAT klausimyno poskyrius apie kosulį, skrepliavimą ir dusulį, šie pagerėjo visoje populiacijoje, visose ankstesnio gydymo grupėse bei GOLD B ir D grupėse. Didžiausias pagerėjimas, vertinant dusulį, kosulį ir skrepliavimą, pastebėtas anksčiau IGK ir IVBA, IVMA ir IVBA gydytų asmenų grupėse, o tai rodo, kad anticholinerginis komponentas ir IGK yra naudingi LOPL simptomams kontroliuoti.

Taigi, galima daryti išvadą, kad bendro CAT balo sumažėjimas, atskirų simptomų pagerėjimas buvo mažiausias anksčiau gydytų IGK, IVBA, IVMA ne viename inhaliatoriuje asmenų grupėje, palyginus su kitais gydymo pasirinkimais, pvz., IVMA ir IVBA, IGK ir IVBA, taip pat pacientams, priskirtiems GOLD D grupei, palyginus su GOLD B grupės pacientais.

Nustatyta, kad, LOPL gydyti skyrus trigubą IGK, IVBA



Gydymo režimo laikymasis po 6 mėn. nuo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių	Skirto gydymo režimo laikymasis pradinio vizito metu		
	Prastai	Vidutiniškai	Gerai
Prastai (TAI ≤ 45)	62 (31,6)	21 (7,3)	38 (4,0)
Vidutiniškai (TAI 46–49)	48 (24,5)	80 (27,9)	89 (9,3)
Gerai (TAI = 50)	86 (43,9)	186 (64,8)	828 (86,7)

Tik pacientai, kuriems TAI vertintas pradinio vizito metu ir po 6 mėn.

5 pav. Skirto gydymo režimo laikymosi pokytis nuo pradinio vizito iki 6 mėn. po skirto LOPL gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių (vertinant pagal TAI)

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TAI (angl. *test of adherence to inhalers*) – Inhaliatorių naudojimo laikymosi testas.

ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, pagerėjo pacientų plaučių funkcija. Geriausi rezultatai stebėti iki tyrimo IGK ir IVBA gydytiems asmenims – po 6 mėn. gydymo triguba IGK, IVBA ir IVMA terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių pagerėjo rodikliai, rodantys oro srauto obstrukciją (FEV₁), kvėpavimo takų pasipriešinimą (sRtot) ir hiperinfliaciją (RV). RV ir sRtot sumažėjimas atitinka nustatytą CAT balo sumažėjimą dėl dusulio. Statistiškai reikšmingas FEV₁ ir sRtot procentinių verčių pagerėjimas nustatytas GOLD B ir D grupėse, taip pat pacientams, anksčiau gydytiems IGK, IVBA ir IVMA ne viename inhaliatoriuje bei IGK ir IVBA. Pastarojoje grupėje sRtot sumažėjo labiausiai – -58,4 procentinio punkto normos.

Farmakoterapija

Analogiškai vidutinis FEV₁ pokytis 134 ml (5,1 procentinio punkto) buvo didžiausias IGK ir IVBA grupėje, be to, šis pokytis laikomas kliniškai reikšmingu pagerėjimu. Visoje tyrimo populiacijoje nustatytas 2,0 procentinių punktų padidėjimas, o tai reiškia plaučių funkcijos pagerėjimą 54 ml; rezultatai panašūs į ankstesniame tyrime (Halpin DMG. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.) fiksuotą 77 ml pokytį. Pacientų, anksčiau gydytų IGK ir IVBA, plaučių funkcijos parametrų pagerėjimas pabrėžia anticholinerginio komponento svarbą kontroliuojant atitinkamus plaučių funkcijos parametrus vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergantiesiems pacientams. Be to, tai pirmasis praktinis tyrimas, kuriame naudojami kūno pletizmografijos duomenys, rodantys funkcinį parametrų pagerėjimą.

Pakeitus gydymą į trigubą IGK, IVBA ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, taip pat pagerėjo ir gydymo režimo laikymasis. Po 6 mėn. du trečdaliai tiriamųjų, kurių gydymo režimo laikymasis pradinio tyrimo vizito metu buvo vertintas kaip prastas, pradėjo laikytis gydymo režimo atitinkamai gerai (44 proc.) arba vidutiniškai (25 proc.). Beveik du trečdaliai pacientų, kurių gydymo režimo laikymasis pradinio tyrimo vizito metu buvo vertintas kaip vidutinis, po 6 mėn. gydymo režimo pradėjo gerai laikytis. Pažymėtina, kad maždaug du trečdaliai visų pacientų tyrimo pradžioje gerai laikėsi skirto gydymo režimo. Daugiau nei pusei pacientų (55,7 proc.) ligos našta buvo didelė arba labai didelė (CAT balas ≥ 21). Galima pagrįstai manyti, kad šie pacientai labai gerai laikėsi skirto gydymo režimo. Taigi, LOPL sergantys pacientai, kurie patiria dažnesnius simptomus, turi sunkesnę ligos eigą ir kuriems buvę sunkių paūmėjimų, siejami su geresniu įkvėpiamųjų vaistų režimo laikymusi. Naudojamų vaistų įkvėpimui skirtų prietaisų skaičius – dar vienas svarbus veiksnys, turintis įtakos gydymo režimo laikymuisi. Įrodyta, kad kelių inhaliatorių ir įkvėpimo metodų naudojimas yra susijęs su prastesniu gydymo režimo laikymusi, kuris neigiamai veikia klinikinius rezultatus. Gydymo pakeitimas į trigubą IGK, IVBA ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, kai tam yra indikacijų, yra naudingas pacientams, kurie anksčiau naudojo kelis inhaliatorius. Perėjus prie trigubos terapijos per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, gydymo režimo laikymasis buvo geras ir per 6 mėn. dar labiau pagerėjo visoje tirtoje populiacijoje. Taigi, aukščiau aprašyto praktinio tyrimo rezultatai rodo, kad triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių gali pagerinti gydymo režimo laikymąsi klinikinėje praktikoje, o tai dimensija, kuri iki šiol nebuvo vertinta kontroliuojamuose tyrimuose. Geras gydymo režimo laikymasis yra susijęs su geresne simptomų kontrole, plaučių funkcija ir paūmėjimo rizikos mažinimu, todėl yra būtinas ilgalaikiai gydymo sėkmei. Gydymo režimo laikymas ne tik pagerina kliniines

baigtis ir gydymo rezultatus, bet taip pat gali sumažinti sveikatos priežiūros išlaidas.

Neintervencinis tyrimo dizainas padėjo suprasti, kaip pacientai laikosi gydymo režimo įprastoje klinikinėje praktikoje. Vis tik šio tyrimo stebėsenos pobūdis yra susijęs su tam tikrais apribojimais. Duomenys buvo renkami atliekant įprastinę praktiką ir atsižvelgiant į gydytojų nuožiūrą, todėl informacijos patikimumas gali būti ribotas dėl kintančios kokybės ir trūkstamų duomenų (ypač apie plaučių funkcijos parametrus). Tam tikros bendros pacientų populiacijos charakteristikos buvo nesubalansuotos, pvz., ankstesnis gydymas. Dėl šios priežasties tokiems pacientams gydymo keitimas į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių buvo mažiau naudingas – su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir plaučių funkcija pagerėjo mažiau, palyginus su kitomis ankstesnio gydymo grupėmis. Taip pat tyrimo trukmė buvo trumpa (6 mėn.), palyginus su kitais tyrimais, kurių stebėsenos laikotarpis buvo 12 mėn. arba ilgesnis.

Norint tiksliau įvertinti trigubos terapijos per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių poveikį, ypač vertinant ilgalaikę simptomų kontrolę, paūmėjimo riziką, reikalingi ilgesnės trukmės tyrimai. Šiame tyrime nėra lyginamųjų gydymo grupių, tad priežasties ir pasekmės ryšio tarp gydymo triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių ir gautų rezultatų vertinimas yra ribotas. Nepaisant šių apribojimų, praktinis tyrimas suteikia svarbių įžvalgų klinikinėje praktikoje.

APIBENDRINIMAS

„TriOptimize“ tyrimo rezultatai rodo, kad itin smulkių dalelių triguba terapija viename inhaliatoriuje (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys) yra veiksmingas gydymo būdas sergantiesiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, pasireiškiančia išreikštais ligos simptomais ir paūmėjimų rizika. Gydymas itin smulkių dalelių triguba terapija viename inhaliatoriuje susijęs su lengvesniais simptomais, geresne plaučių funkcija ir su sveikata susijusia gyvenimo kokybe jau po 6 mėn. nuo skirto gydymo pradžios. Didžiausias pokytis stebėtas asmenų, kurie prieš tai gydyti IVBA ir IVMA arba IGK ir IVBA deriniu, grupėje. Pastebėtas geresnis LOPL gydymo režimo laikymasis vartojant itin smulkių dalelių trigubą terapiją viename inhaliatoriuje, o tai ypač svarbu ilgalaikio LOPL gydymo perspektyvoje, siekiant gerų gydymo rezultatų.

Parengta pagal Gessner C, Trinkmann F, Bahari Javan S, Hövelmann R, Bogoevska V, Georges G, Nudo E, Criée CP. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany – The TriOptimize Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:3019–31.