

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas beklometazono, formoterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje. TRITRIAL klinikinės praktikos tyrimo duomenys

TREATMENT OF OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH BECLOMETOSONE/FORMOTEROL/GLYCOPYRRONIUM IN SINGLE INHALER. DATA FROM TRITRIAL REAL-LIFE TRIAL

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. TRITRIAL tyrime vertintas beklometazono, formoterolio ir glikopironio (BDP, FF ir G) derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumas gydant sergančiuosius lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) klinikinėje praktikoje, vertinant pacientų atsakymus į įvairius klausimynus. TRITRIAL – daugiacentris, perspektyvusis, stebėsenos tyrimas, kuriame pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, skirtas gydymas triguba terapija – BDP, FF ir G viename inhaliatoriuje 12 mėn. Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti gydymo BDP, FF ir G deriniu veiksmingumą sveikatos būklei, naudojant LOPL vertinimo testą (CAT). Papildomai vertintas gydymo režimo laikymasis, pasitenkinimas gydymu, gyvenimo kokybė, miego kokybė ir su liga susiję pokyčiai. Tyrimo analizuoti 655 pacientų duomenys. Vidutinis bendras CAT balas reikšmingai pagerėjo (nuo 22,8 balų tyrimo pradžioje iki 18,1 po 6 mėn. ir 16,5 po 12 mėn.; $p < 0,0001$), taip pat pagerėjo ir visi aštuoni atskiri CAT balai. Tyrimo laikotarpiu žymiai pagerėjo gydymo režimo laikymasis, tinkamas inhaliatoriaus naudojimas, gyvenimo ir miego kokybė. Taip pat reikšmingai sumažėjo paūmėjimus patiriančių pacientų skaičius. TRITRIAL parodė, kad triguba terapija BDP, FF ir G deriniu yra veiksminga gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, triguba terapija, CAT balas, miegas, paūmėjimai, gydymo režimo laikymasis.

Summary. The TRITRIAL study assessed the effects of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium (BDP/FF/G) fixed combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a real-world setting through the use of patients reported outcomes. TRITRIAL was a multicenter, prospective, observational study conducted on patients with moderate-severe COPD treated with BDP/FF/G fixed therapy for 12 months. The main objective was to evaluate the impact of BDP/FF/G on health status through the COPD Assessment Test (CAT) score. Additional assessments included adherence and satisfaction, quality of life, sleep quality and disease-related outcomes. Data from 655 patients were analyzed in the study. The mean total CAT score significantly improved (from 22.8 at baseline to 18.1 at 6 months and 16.5 at 12 months; $p < 0.0001$), as well as all the eight CAT sub-items. Adherence, usability of the inhaler, quality of life and sleep quality significantly improved during the study. Finally, patients reported a significant reduction in exacerbation during the study. TRITRIAL showed that the BDP/FF/G fixed combination is effective in patients with moderate-severe COPD.

Keywords: COPD, triple therapy, CAT score, sleep, exacerbation, treatment adherence.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1491>

IVADAS

Triguba terapija įkvepiamojo gliukokortikoido (IGK), ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IVMA) deriniu rekomenduojama skirti lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, kurie jaučia ligos simptomus ir (arba) patiria paūmėjimus, nepaisant gydymo dviguba terapija (dviem bronchus plečiamais-

iais vaistais arba bronchus plečiamojo vaisto ir IGK deriniu) iš atskirų inhaliatorių arba vieno fiksuotų dozių inhaliatoriaus.

Triguba terapija gali būti skiriama pro atskirus inhaliatorius arba viename inhaliatoriuje. Vienas fiksuotų trijų vaistų derinių yra beklometazono dipropionato, formoterolio fumarato ir glikopironio (BDP, FF ir G) derinys, Europoje patvirtintas palaikomajam vidutinio

Farmakoterapija

ir sunkaus LOPL gydymui suaugusiems pacientams, kurių LOPL nepakankamai kontroliuojama dvigubos terapijos (IVBA ir IGK arba IVBA ir IVMA) deriniais. Šis trijų vaistų derinys gali būti skiriamas per du skirtingus itin smulkias vaisto daleles formuojančius inhaliatorius: suslėgtų fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI) ir per inovatyvų daugiadozį sausų miltelių inhaliatorių „NEXThaler“.

Didelės imties, III fazės klinikinių tyrimų (t. y. TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE) ir dviejų inhaliatorių palyginimo tyrimo (TRI-D) duomenys parodė, kad trijų vaistų – BDP, FF ir G – derinys, skiriamas per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, yra pranašesnis už dvigubą terapiją IGK ir IVBA arba IVBA ir IVMA arba monoterapiją IVMA. BDP, FF ir G trijų vaistų derinys veiksmingiau mažina paūmėjimus, gerina plaučių funkciją ir reikšmingai bei nuosekliai gerina LOPL sergančių pacientų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Nepaisant šių rezultatų, gautų atsiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, svarbu vertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, gydymo režimo laikymuisi ir klinikiniams rezultatams klinikinės praktikos tyrimuose. Klinikinės praktikos tyrimai leidžia atsižvelgti į veiksnius, kurie gali lemti paciento gydymą kasdienėje klinikinėje praktikoje, pvz., gretutines ligas, gydymo režimo laikymosi problemas, daugelio vaistų vartojimą, netinkamą dozavimą ir inhaliavimo techniką.

Klinikinės praktikos tyrimuose ypač svarbūs du aspektai – gydymo režimo laikymasis ir teisinga inhaliavimo technika. Šios dvi problemos yra dažnos sergantiesiems LOPL, ypač naudojantiems kelis inhaliatorius. Vieno inhaliatoriaus naudojimas gali palengvinti paciento gydymą, padidinti gydymo tęstinumą ir režimo laikymąsi, sumažinti klaidų skaičių ir galiausiai pagerinti klinikinį veiksmingumą.

Šiame straipsnyje aprašomi TRITRIAL tyrimo rezultatai. TRITRIAL – tai stebėsenos, perspektyvusis, daugiacentris tyrimas, atliktas Italijoje, siekiant įvertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje poveikį pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, gydymo režimo laikymuisi ir klinikiniams rezultatams klinikinėje praktikoje. Pacientams pateikti patvirtinti elektroniniai klausimynai, prieinami jų pasirinktuose įrenginiuose, siekiant palengvinti duomenų rinkimą.

TRITRIAL KLINIKINIS TYRIMAS

TRITRIAL – tai daugiacentris, kohortinis, ilgalaikis, prospektyvusis stebėsenos tyrimas, atliktas 47 Italijos kvėpavimo medicinos centruose. Tyrimo tikslas – įvertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G (87, 5 ir 9 μg)

viename inhaliatoriuje veiksmingumą LOPL sergančių pacientų sveikatos būklei ir gydymo režimo laikymuisi klinikinėje praktikoje, gydymą skiriant 12 mėn.

Į tyrimą įtraukti vyrai ir moterys, kurie yra sulaukę 40 metų amžiaus arba vyresni, serga vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL ir jiems skirtas bei pradėtas gydymas BDP, FF ir G pMDI fiksuotu deriniu per pastarąsias 14 d., pradėjus gydymą triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, LOPL pacientų įvertinimo testo (CAT) bendras balas yra lygus 10 arba daugiau ir per praėjusius metus jie patyrė bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą. Sprendimas skirti ir pradėti gydymą BDP, FF ir G priimtas remiantis įprasta klinicine praktika, nepriklausomai nuo paciento daly-

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

Požymiai	Pacientai (n = 655)
Lytis, n (proc.): Vyrai Moterys	447 (68,2 proc.) 207 (31,8 proc.)
Amžius (metai), vidurkis (SN)	71,2 (9,0)
Kūno masės indeksas (kg/m ²), vidurkis (SN)	26,9 (5,4)
Rūkymas, n (proc.): Nerūkantieji Neberūkantieji Rūkantieji	76 (11,6 proc.) 411 (62,7 proc.) 168 (25,6 proc.)
Gretutinės ligos Bent viena gretutinė liga Dažniausios gretutinės ligos (> 10 proc.): Kraujagyslių ligos Širdies ligos Mitybos ir medžiagų apykaitos ligos Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos, tarpuplaučio ligos Virškinamojo trakto ligos	506 (77,3 proc.) 279 (42,6 proc.) 166 (25,3 proc.) 149 (22,7 proc.) 146 (22,3 proc.) 77 (11,8 proc.)
Laikas (m.) nuo LOPL diagnozės nustatymo, vidurkis (SD)	9,8 (8,0)
CAT balas tyrimo pradžioje, vidurkis (SD)	22,5 (7,5)
Paskutinio per pastaruosius metus paūmėjimo sunkumas, n (proc.): Vidutinio sunkumo Sunkus	583 (89,0 proc.) 177 (27,0 proc.)
Paūmėjimų skaičius vienam pacientui per praėjusius metus, vidurkis (SN) Vidutinio sunkumo Sunkus Visi	1,8 (0,8) 1,1 (0,4) 1,9 (0,9)
Pacientų, patyrusių bent vieną paūmėjimą per pastaruosius metus, skaičius, n (proc.)	652 (99,5 proc.)
Ankstesnis gydymas: Triguba terapija viename inhaliatoriuje Triguba terapija iš kelių inhaliatorių IVBA ir IVMA IVBA arba IVMA IGK ir IVBA IGK arba IVBA Kita	62 (9,5 proc.) 162 (24,7 proc.) 47 (7,20 proc.) 140 (21,40 proc.) 27 (4,10 proc.) 168 (25,60 proc.) 49 (7,50 proc.)

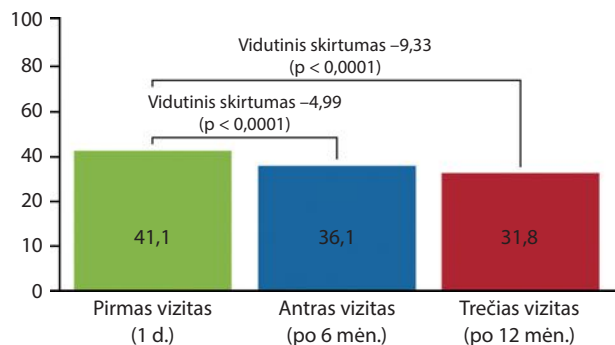
CAT – LOPL vertinimo testas; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai, IVMA – ilgo veikimo muskarino antagonistai; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; SN – standartinis nuokrypis.

vavimo tyrime. Po pradinio vizito (pradinis, 1 vizitas) pacientai stebėti iki 12 mėn. Stebėsenos vizitai – po 6 ± 1 mėn. (2 vizitas) ir po 12 ± 1 mėn. (3 vizitas).

Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą sergančiųjų LOPL sveikatos būklei, remiantis LOPL įvertinimo testo (CAT) balo pokyčiu nuo pradinio vizito iki trečio vizito (po 12 mėn. arba iš tyrimo pasitraukus anksčiau). Antriniai tyrimo tikslai: įvertinti, kaip pacientai laikėsi gydymo režimo, jų pasitenkinimą gydymu BDP, FF ir G fiksuotu deriniu bei poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, miego kokybei, vertinant elektroniniu būdu užpildytus pacientų klausimynus.

REZULTATAI

Iš viso į tyrimą įtraukti 656 pacientai iš 43 centrų. Pagrindiniai demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Dauguma pacientų buvo vyrai (68,2 proc.), vidutinis amžius – 71,2 metai (amžiaus intervalas – nuo 41 iki 91 metų). Dauguma pacientų anksčiau rūkė (62,7 proc.), o 25,6 proc. vis dar rūkė. Pacientai LOPL vidutiniškai sirgo 10 metų; pradinis vidutinis CAT balas buvo 22,5 (standartinis nuokrypis (SN) – 7,5); 89 proc. pacientų per pastaruosius metus patyrė bent vieną vidutinio sunkumo paūmėjimą, o 27 proc. – bent vieną sunkų paūmėjimą. Vidutinis paūmėjimų skaičius vienam pacientui buvo 1,9, iš kurių 1,1 – sunkūs paūmėjimai. Dauguma pacientų (77,3 proc.) sirgo bent viena gretutine liga: dažniausiai nustatyti kraujagyslių (42,6 proc.), širdies (25,3 proc.), medžiagų apykaitos (22,7 proc.) ir virškinamojo trakto (11,8 proc.) sutrikimai. Pacientai pradėjo vartoti BDP, FF ir G derinį maždaug 6 d. prieš informuoto sutikimo formos pasirašymą. Anksčiau monoterapija skirta 9,5 proc. pacientų, gydymas keliais inhaliatoriais – 24,7 proc. Pagrindinės priežastys, kodėl pacientams ankstesnis gydymas pakeistas į trigubą terapiją BDP, FF ir G,



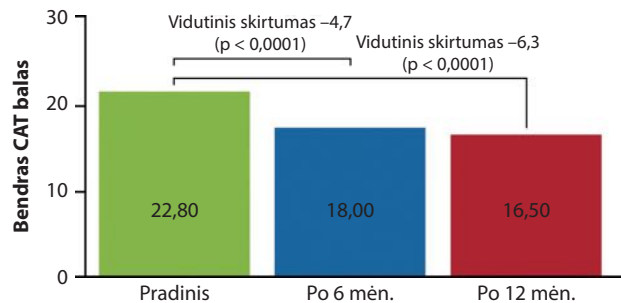
3 pav. CASIS balo vidutinis pokytis po 6 ir 12 mėn. skirto gydymo triguba terapija viename inhaliatoriuje, palyginti su pradiniu vizitu

CASIS – LOPL ir astmos poveikio miegui skalė

susijusios su išliekančiais simptomais (74,5 proc.) ir paūmėjimais (55,6 proc.). 28,6 proc. pacientų, prieš skiriant gydymą BDP, FF ir G, nebuvo gydyti IGK.

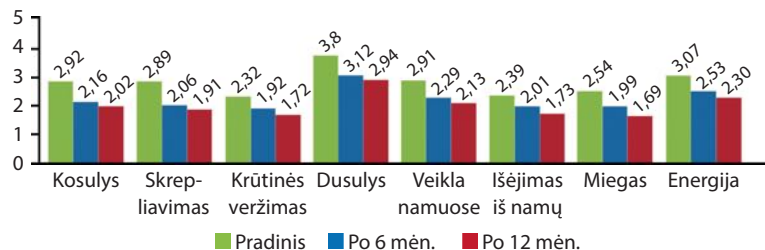
CAT BALAS

Gydant triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, vidutinis bendras CAT balas reikšmingai pagerėjo, sumažėdamas nuo 22,8 b. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 22,3–23,3) pradiniam taške iki 18,1 b. (95 proc. PI – 17,5–18,7) po 6 mėn. gydymo (vidutinis skirtumas – 4,7 b.; $p < 0,0001$) ir toliau mažėjo iki 16,50 b. (95 proc. PI – 16,0–17,0) po 12 mėn. gydymo (arba ankstyvo nutraukimo; vidutinis skirtumas – 6,3 b.; $p < 0,0001$) (1 pav.). LOPL simptomai, vertinant pagal bendrą CAT balą, sumažėjo 28 proc. po 12 mėn. gydymo triguba terapija BDP, FF ir G deriniu. Apie 75,4 proc. pacientų



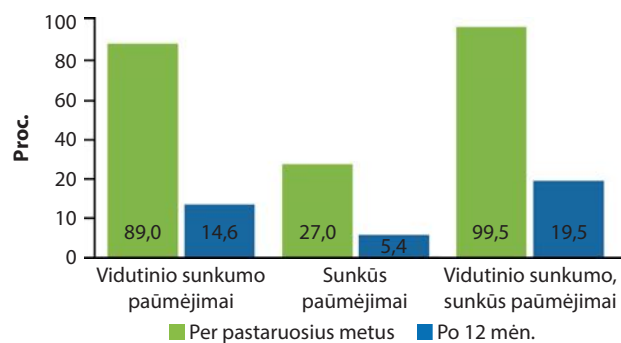
1 pav. CAT bendro balo vidutinis pokytis po 6 ir 12 mėn. skirto gydymo triguba terapija viename inhaliatoriuje, palyginti su pradine reikšme

CAT – LOPL vertinimo testas.



2 pav. Atskirų CAT balų pokytis po 6 ir 12 mėn. skyrus gydymą triguba terapija viename inhaliatoriuje

CAT – LOPL vertinimo testas.



4 pav. Pacientų, patiriančių LOPL paūmėjimus, skaičius prieš ir po 12 mėn. gydymo beklometazono, formoterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje

Farmakoterapija

vidutinis bendras CAT balas pagerėjo bent 2 b. jau po 6 mėn. gydymo BDP, FF ir G deriniu bei išliko pagerėjęs po 12 mėn. gydymo. Didžiausias CAT balų pagerėjimas stebimas pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti bronchus plečiamaisiais vaistais (vidutinis pokytis – –6,1 b. po 6 mėn. ir –7,2 b. po 12 mėn.).

Visi aštuoni atskiri CAT balai (kosulys, skreplavimas, krūtinės veržimas, dusulys, veikla namuose, išėjimas iš namų, miegas ir energija) tyrimo laikotarpiu vidutiniškai sumažėjo 0,5–0,9 b.; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingas visiems balams tiek po 6 mėn., tiek po 12 mėn., palyginti su pradiniu lygiu ($p < 0,0001$) (2 pav.).

SKIRTO GYDYMO REŽIMO LAIKYMASIS

Pradiniame etape, remiantis inhaliatorių naudojimo laikymosi testu (angl. *test to the adherence of inhalers*, TAI-10), gydymo režimo blogai laikėsi 30,1 proc. pacientų, vidutiniškai – 18,0 proc., gerai – 51,8 proc. Po 6 mėn. pacientų, kurie prastai laikėsi gydymo režimo, procentas sumažėjo iki 23,0 proc., vidutinio laikymosi procentas padidėjo iki 26,5 proc., o gero gydymo režimo laikymasis išliko stabilus ir siekė 50,5 proc. Gydymo režimo laikymasis dar labiau pagerėjo po 12 mėn.: 18,3 proc. prastai besilaikė režimo, 23,4 proc. – vidutiniškai, o 58,3 proc. – gerai. Bendras TAI-10 balas padidėjo nuo 46,4 b. (95 proc. PI – 46,0–46,7) pradiniame etape iki 47,2 b. (95 proc. PI – 46,8–47,6) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – +0,84 b.; $p < 0,001$) ir 47,8 b. (95 proc. PI – 47,5–48,2) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – +1,47; $p < 0,001$). Blogai gydymo režimo besilaikiančių pacientų po 12 mėn. gydymo BDP, FF ir G deriniu sumažėjo 39 proc., vertinant pagal TAI-10 balą.

Pacientų pasitenkinimas skiriamu gydymu tyrimo laikotarpiu pagerėjo; svarbiausia, kad pacientų, kurie buvo visiškai patenkinti, t. y. pasiekė maksimalų balą kiekviename iš 8 klausimų teste, procentas padidėjo nuo 34,8 proc. pradiniame etape iki 46,6 proc. po 12 mėn. ($p < 0,001$). Rezultatai buvo panašūs, nepriklausomai nuo anksčiau skirto gydymo. Pacientų pasitenkinimas naudojamu inhaliatoriumi padidėjo 34 proc. po 12 sav. gydymo, palyginti su pradiniu.

GYVENIMO KOKYBĖ

Vidutinis gyvenimo kokybės indeksas reikšmingai pagerėjo nuo 0,70 b. (95 proc. PI – 0,68–0,71) pradiniame etape iki 0,79 b. (95 proc. PI – 0,77–0,81) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – +0,09 b.; $p < 0,001$) ir iki 0,80 b. (95 proc. PI – 0,79–0,82) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – +0,10 b.; $p < 0,0001$). Panašiai statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas stebėtas ir pagal vizualinę analoginę skalę (angl. *visual analog scale*, VAS): vidutinis balas pagerėjo nuo 55,1 (95 proc. PI – 53,8–56,3) tyrimo pradžioje iki 60,6 b.

(95 proc. PI – 59,2–62,0) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – +5,50 b.; $p < 0,0001$) ir iki 63,1 b. (95 proc. PI – 61,9–64,4) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – +8,04 b.; $p < 0,0001$). Gyvenimo kokybė, vertinta pagal VAS balų pokytį po 12 sav. gydymo triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, pagerėjo 14 proc.

MIEGAS

LOPL ir astmos poveikio miegui skalės (angl. *COPD and Asthma Sleep Impact Scale*, CASIS) vidutinis bendras balas pagerėjo nuo 41,1 b. (95 proc. PI – 39,8–42,4) tyrimo pradžioje iki 36,1 b. (95 proc. PI – 34,7–37,6) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – –4,99 b.; $p < 0,0001$) ir iki 31,8 b. (95 proc. PI – 30,5–33,1) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – –9,33 b.; $p < 0,0001$) (3 pav.). Miego kokybė pagal CASIS pagerėjo 23 proc. po 12 mėn. gydymo triguba terapija. Pastebėtina, kad CAT atskiras balas, susijęs su miego kokybe, pradiniame etape buvo 2,54 b. (95 proc. PI – 2,4–2,6), o po 6 mėn. – 1,99 (95 proc. PI – 1,8–2,1) (vidutinis skirtumas – –0,55 b.; $p < 0,0001$) ir 1,69 b. (95 proc. PI – 1,6–1,8) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – –0,85 b.; $p < 0,0001$) (2 pav.). Miego kokybė pagal atskirą CAT balą pagerėjo 33 proc.

PLAUČIŲ FUNKCIJA IR LIGOS PAŪMĖJIMAI

Pradėjus gydymą triguba terapija BDP, FF ir G fiksuotu deriniu, pagerėjo plaučių funkcijos rodikliai: forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę procentais (FEV_1 , proc.), forsuota gyvybinė talpa procentais (FVC, proc.). Šis pagerėjimas išliko visą gydymo laikotarpį iki 12 mėn. Daugelis pacientų negalėjo atlikti visų plaučių funkcijos tyrimų dėl koronaviruso infekcijos (COVID-19) pandemijos apribojimų, todėl atlikta atskira analizė, atsižvelgiant tik į pacientus, kuriems atlikti visi protokole numatyti tyrimai ($n = 34$). Rezultatai parodė, kad šioje pacientų grupėje FEV_1 per visą tyrimo laikotarpį išliko stabilus (vidutinė absoliuti vertė – 1,3 l nuo gydymo pradžios iki 12 mėn. stebėsenos).

Pacientų, patyrusių LOPL paūmėjimus per 12 mėn., gydymo skaičius reikšmingai sumažėjo nuo 99,5 proc. iki 19,5 proc. Vidutinio sunkumo paūmėjimus patyrusių pacientų skaičius sumažėjo nuo 89,0 proc. iki 14,6 proc., o sunkių paūmėjimų tyrimo laikotarpiu užregistruota tik 5,4 proc. pacientų, palyginti su 27,0 proc. tyrimo pradžioje (4 pav.). Paūmėjimus patyrę pacientai buvo gydomi sisteminiais gliukokortikoidais (64,4 proc.), antibiotikais (75,7 proc.) arba kitais vaistais (12,9 proc.); 14,9 proc. dalyvių dėl paūmėjimo buvo hospitalizuoti.

DISKUSIJA

TRITRIAL stebėsenos tyrimu įrodyta, kad triguba terapija BDP, FF ir G deriniu viename inhaliatoriuje yra veiksminga gydant pacientus, sergančius LOPL.

Tyrimo rezultatai parodė teigiamą gydymo poveikį pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, miego kokybei, pasitenkinimui skirtu gydymu ir gydymo režimo laikymuisi. Tyrimas buvo stebėsenos pobūdžio, todėl nebuvo atlikti vaistų palyginamieji vertinimai.

Rezultatai patvirtino ankstesnių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų išvadas bei leido geriau suprasti BDP, FF ir G derinio veiksmingumą platesnėje, įvairialypėje, kasdienėje klinikinėje praktikoje gydomų pacientų populiacijoje. Tyrime dalyvavę pacientai sirgo vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL (t. y. išgyveno bent vieną paūmėjimą per praėjusius metus), o trijų vaistų derinį gydytojai skyrė dėl išliekančių kvėpavimo simptomų arba pasikartojančių paūmėjimų, nepaisant skiriamo LOPL gydymo. Klinikinėje praktikoje trijų vaistų derinio skyrimo kriterijai atitiko Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) gairėse rekomenduojamas trigubos terapijos skyrimo indikacijas. Tyrimas truko vienerius metus. Jis leido įvertinti trigubos terapijos ilgalaikį veiksmingumą, o to ir tikimasi klinikinėje praktikoje, nes pacientams, sergantiems lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip LOPL, įprastai reikalingas ilgalaikis gydymas.

Klinikinės praktikos tyrimų, tokių kaip TRITRIAL, privalumas – geriau atspindima ligos klinikinė eiga, terapijos veiksmingumas LOPL sergantiems pacientams, gydomiems kasdien, palyginti su atsitiktinių imčių tyrimais. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų sirgo gretutinėmis ligomis, dažniausiai širdies ir kraujagyslių, kurios nulemia LOPL eigą ir prognozę. TRITRIAL tyrimas rodo, kad trijų vaistų derinys dažnai skiriamas pacientams, sergantiems LOPL ir gretutinėmis ligomis. Tyrime buvo dalis pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti IGK, o tai galbūt galėjo lemti BDP, FF ir G derinio veiksmingumo visoje tiriamųjų populiacijoje padidėjimą, ypač kalbant apie paūmėjimų sumažėjimą ir gyvenimo kokybės pagerėjimą, kaip rodo kai kurie atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai. Tačiau TRITRIAL tyrimo duomenys rodo, kad trigubos terapijos BDP, FF ir G deriniu poveikis yra statistiškai reikšmingas tiek pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti IGK, tiek pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti IGK ir IVBA arba kitais deriniais, be to, nėra statistiškai reikšmingų skirtumų tarp skirtingas ankstesnes terapijas gavusių pacientų pogrupių.

TRITRIAL tyrime nustatyta, kad pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, patiriančiams dažnus paūmėjimus, pradėjus gydymą BDP, FF ir G deriniu viename inhalatoriuje, reikšmingai sumažėjo CAT bendras balas, pagerėjo gyvenimo kokybė, sumažėjo LOPL simptomų, pagerėjo miego kokybė, pacientai geriau laikėsi gydymo režimo ir teisingai naudojo inhaliatorių. Šie rezultatai atitinka panašių stebėsenos

tyrimų apie trijų vaistų derinio veiksmingumą, gydant sergančiuosius LOPL, pateiktas išvadas. TriOptimize tyrimas parodė, kad po gydymo dvejų arba trijų vaistų deriniais, skiriamais iš skirtingų inhaliatorių, skyrus trigubą terapiją viename itin smulkias vaisto daleles formuojančiame inhaliatoriuje pagerėjo gyvenimo kokybė, LOPL simptomai, plaučių funkcijos rodikliai ir gydymo režimo laikymasis sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL. Panašūs rezultatai gauti ir Austrijoje atliktame realaus gyvenimo tyrime TRICOP. Tyrimas parodė, kad 52 sav. gydant LOPL trigubos terapijos BDP, FF ir G deriniu, pagerėjo plaučių funkcija, simptomų kontrolė ir reikšmingai sumažėjo LOPL paūmėjimų skaičius.

Vienas unikalus TRITRIAL tyrimo bruožas, išskiriantis jį iš ankstesnių stebėsenos tyrimų, yra į pacientą orientuotas pobūdis ir specialus dėmesys pacientų nuomonei, požiūriui į BDP, FF ir G fiksuoto derinio kasdienį naudojimą. Visi klausimynai pacientams buvo pateikti per internetinę platformą, naudojant BYOD (angl. *Bring Your Own Device*, liet. „Atsineškite savo įrenginį“) technologiją. Ši vartotojui draugiška platforma leidžia dalyviams lengviau, patogiau ir mažiau šališkai išreikšti savo nuomonę.

TRITRIAL tyrime pasiektas pirminis tikslas – sveikatos būklės, vertintos CAT skale, pagerėjimas. Vidutinis bendras CAT balas reikšmingai sumažėjo po 6 ir 12 mėn. ir atitinkamai buvo $-4,7$ ir $-6,3$ b., o tai iš esmės atitiko minimalų kliniškai svarbų skirtumą $-2,0$ b. Be to, CAT pagerėjimas stebėtas ir atskiruose CAT baluose – sumažėjo LOPL simptomai, tokie kaip kosulys, skrepliavimas, krūtinės veržimas, dusulys, taip pat pagerėjo balai, vertinant paciento veiklas namuose, išėjimą iš namų, miego kokybę ir energijos lygį. Pagerėjusi pacientų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, matuojama CAT balu, taip pat pastebima ir gyvenimo kokybės klausimyno atsakymuose.

Kitas svarbus TRITRIAL tyrimo rezultatas – pagerėjusi miego kokybė, matuojama tiek per CAT subklausimą „miegas“ (nuo 2,54 iki 1,69 b. po 12 mėn. gydymo), tiek per CASIS bendro balo pagerėjimą, kuris vidutiniškai siekė $-4,99$ ir $-9,33$ b., atitinkamai po 6 ir 12 mėn. Straipsnio autorės žiniomis, tai yra pirmas kartas, kai CASIS balas buvo naudojamas didelės imties tyrime, vertinant vaisto poveikį. Be to, nors šiam klausimynui nebuvo nustatytas minimalus kliniškai svarbus skirtumas, tyrime užfiksuoti rezultatai buvo teigiami ir tikėtina kliniškai reikšmingi.

Triguba terapija BDP, FF ir G deriniu taip pat buvo susijusi su pastebimu gydymo režimo laikymosi pagerėjimu. Pagal TAI-10 klausimyną, pacientų, kurie blogai laikėsi gydymo režimo, procentas sumažėjo nuo 30,1 proc. iki 18,3 proc. per 12 mėn. Pacientai tyrimo laikotarpiu gerai laikėsi gydymo režimo, šie rezultatai net siekė tiek padidėjo (nuo 50 proc. iki 58 proc.). Gydy-

Farmakoterapija

mo režimo laikymosi pagerėjimas gydant itin smulkių dalelių trijų vaistų deriniu buvo užfiksuotas ir kituose stebėsenos tyrimuose, naudojant TAI-10 klausimyną. Gydymo režimo laikymosi pagerėjimas yra ypač svarbus, nes prastas laikymasis yra viena pagrindinių problemų, susijusių su gydymu įkvepiamaisiais vaistais, ypač kai reikia naudoti kelis inhaliatorius, o tai laikoma neigiamu veiksmu ilgalaikio gydymo sėkmei. Fiksuotas derinys ir vieno inhaliatoriaus naudojimas pagerina ilgalaikio gydymo režimo laikymąsi, o tuo pačiu pagerėja simptomų kontrolė, sumažėja paūmėjimų rizika ir netgi potencialiai sumažėja sveikatos priežiūros išlaidos.

Paraleliai, tyrime vertintas ir pacientų pasitenkinimas skirtu gydymu bei gydymo režimo laikymusi, naudojant klausimynų rinkinį. Šis klausimynų rinkinys pasirinktas siekiant įvertinti inhaliatoriaus naudojimo patogumą. Šiam tyrimui pasirinkti klausimai yra specifiniai, nes klinikinėje praktikoje nėra plačiai naudojamo, patvirtinto klausimyno, kuriuo būtų galima vertinti inhaliatoriaus savybes ir pacientų požiūrį iš praktinės pusės. Pacientų, kurie būtų visiškai patenkinti inhaliatoriumi ir jo naudojimo režimu skaičius tyrimo laikotarpiu augo.

Galiausiai, paūmėjimų dažnis tyrimo laikotarpiu reikšmingai sumažėjo: pacientų, patyrusių paūmėjimą per pastaruosius 12 mėn., procentas sumažėjo (nuo 99,5 proc. iki 19,5 proc.). Taip patvirtinta BDP, FF ir G fiksuoto derinio nauda gydant LOPL pacientus, kurie patiria dažnus paūmėjimus. Plaučių funkcijos parametrai pagerėjo skyrus BDP, FF ir G derinį ir išliko stabilūs iki 12 mėn. stebėsenos laikotarpiu. Pastebėtina, kad COVID-19 pandemija itin apribojo šių parametrų rinkimą, todėl nebuvo galima gauti viso pacientų plaučių funkcijos vaizdo ir tik 34 pacientai atliko visus protokole numatytus testus.

APIBENDRINIMAS

TRITRIAL tyrimo rezultatai rodo, kad triguba terapija BDP, FF ir G deriniu viename inhaliatoriuje gerina sveikatos būklę 12 mėn. gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL klinikinėje praktikoje. Pacientai, gydyti fiksuotų dozių triguba terapija, buvo patyrę vieną arba daugiau paūmėjimų per metus ir anksčiau buvo gydyti bronchus plečiamaisiais vaistais, IGK ir IVBA arba kitu trigubos terapijos deriniu. Šių LOPL pacientų ligos istorijos yra ilgos, jie serga ne viena gretutine liga, todėl tiksliai reprezentuota LOPL pacientų populiacija, gydoma klinikinėje praktikoje. TRITRIAL tyrimo rezultatai papildė svarbius tyrimų įrodymus apie BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje pasirinkimo vertę, gydant LOPL. Be to, tyrimo rezultatai atitinka panašių stebėsenos tyrimų rezultatus ir prisideda prie klinikinės praktikos patirties viešinimo apie LOPL pacientus Europoje. Apibendrinus TRITRIAL tyrimų duomenis, galima teigti, kad 12 mėn. gydant LOPL sergančius pacientus trigubos terapijos BDP, FF ir G deriniu viename inhaliatoriuje pagerėjo su sveikata susijusi pacientų gyvenimo kokybė, palengvėjo LOPL simptomai, sumažėjo paūmėjimus patyrusių pacientų skaičius, pagerėjo miego kokybė. Pacientų klinikinių rezultatų pagerėjimas taip pat susijęs su inhaliatoriaus naudojimo patogumo vertinimu ir gydymo režimo laikymusi, o tai yra svarbus žingsnis siekiant sėkmingo ilgalaikio LOPL gydymo kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Parengta pagal Richeldi L, Schino P, Bargagli E, Ricci A, Rocca A, Marchesani F, et al. TRITRIAL: The impact of fixed triple therapy with beclometasone/formoterol/glycopyrronium on health status and adherence in chronic obstructive pulmonary disease in an Italian context of real life. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024;19:475–87.