

Trigubos terapijos nauda gydant sergančiuosius lėtine obstrukcine plaučių liga su nuolatiniais simptomais ir pasikartojančiais paūmėjimais

BENEFIT OF TRIPLE THERAPY FOR TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PERSISTENT SYMPTOMS AND REPEATED EXACERBATIONS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai bei išliekanti bronchų obstrukcija, kuri atsiranda dėl žalingo poveikio įkvėpus kenksmingų medžiagų arba dujų. Pagrindiniai LOPL gydymo tikslai – palengvinti ligos sukeltus simptomus ir sumažinti paūmėjimų riziką. Pacientai, kuriems anamnezėje buvo LOPL paūmėjimų, turi didesnę jų pasikartojimų riziką, prastesnę gyvenimo kokybę, greičiau blogėja plaučių funkcija, stebimas didesnis mirštamumas. Trijų didelės imties klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE metu patvirtintas trigubos terapijos (IVMA+IVBA+iGKS) pranašumas gydant pacientus, pagal GOLD iniciatyvą atitinkančius D grupę (lyginta su IVMA, iGKS/IVBA, iGKS/IVMA ir IVMA/IVBA). Papildomos TRILOGY ir TRINITY tyrimų *post hoc* analizės metu įrodyta ir trigubos terapijos nauda daliai B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL sergančiųjų. Galimybė visas trigubos terapijos veikliąsias medžiagas skirti viename inhaliatoriuje – tai nauja gydymo pasirinkimo galimybė, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL asmenims, patiriantiems pastovius simptomus bei pasikartojančius paūmėjimus, užtikrinant veiksmingą, saugų ir patogų ligos gydymą.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimai, gydymas, triguba terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is usually caused by significant exposure to noxious particles or gases. The goals of pharmacological treatment of COPD are to reduce symptoms and the risk of future exacerbations. Patients with COPD with a history of exacerbations are at an increased risk of future exacerbations, and are more likely to have a reduced quality of life, more rapid lung function decline, and increased mortality. Three large-scale clinical trials TRILOGY, TRINITY, and TRIBUTE confirmed the superiority of triple therapy (IVMA + IVBA + iGKS) in patients placed into D group according GOLD (compared to IVMA, ICS/IVBA, ICS/IVMA and IVMA/IVBA). In the *post hoc* analysis of TRILOGY and TRINITY, triple therapy benefit was also seen in some patients with GOLD B. The possibility to prescribe treatment of all triple therapy active substances in one inhaler is an entirely new treatment option for moderate to severe COPD patients with persistent symptoms and recurrent exacerbations that provide effective, safe and convenient treatment.

Keywords: COPD, exacerbations, treatment, triple therapy.

IVADAS

Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai bei išliekanti bronchų obstrukcija, kuri atsiranda dėl žalingo įkvėpamų kenksmingų medžiagų arba dujų poveikio. Nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas sukelia struktūrinius jų pokyčius, smulkiųjų kvėpavimo takų susiaurėjimą, pažeidžia plaučių parenchimą, vystosi negrįžtama bronchų obstrukcija, kliniškai pasireiškia lėtiniai kvėpavimo takų simptomai bei ligos paūmėjimai. Pagrindiniai LOPL gydymo tikslai – palengvinti ligos sukeltus simptomus ir sumažinti paūmėjimų riziką [1]. Pacientai, kuriems anamnezėje jau buvo LOPL paūmėjimų, turi didesnę riziką jiems pasikartoti ir ateityje, pasižymi

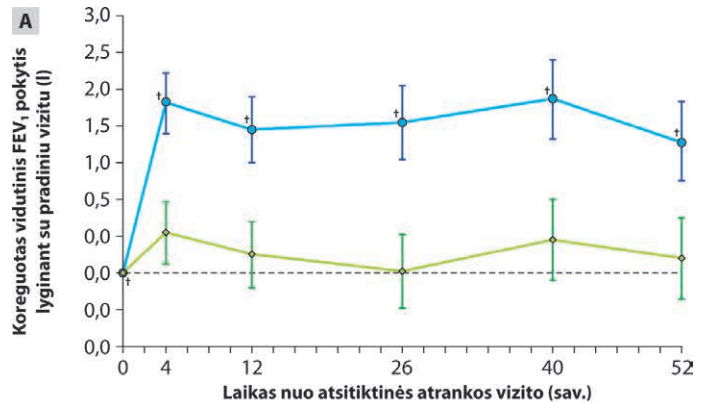
prastesne gyvenimo kokybe, spartesniu plaučių funkcijosblogėjimu, didesniu mirštamumu [1–7]. Šiems asmenims, pagal gydymo rekomendacijas, įprastai skiriama ilgo veikimo muskaro receptorių antagonistas (IVMA), IVMA kartu su ilgo veikimo beta 2 agonistu (IVBA) arba įkvėpiamasis gliukokortikosteroidas (iGKS) derinyje su IVBA ar IVMA, tačiau ne maža dalis pacientų, nepaisant skiriamo gydymo, ir toliau patiria ligos paūmėjimus. Pagal visuotinę obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvą (angl. *the Global Initiative for Obstructive Lung Disease*, GOLD) pacientams, kuriems pasireiškia ligos paūmėjimai, nepaisant skiriamo gydymo dviem ilgo veikimo bronchus plečiamaisiais vaistais (IVBA ir IVMA) arba ilgo veikimo bronchus

plečiamuoju vaistu derinyje su iGKS, vargina nuolatiniai simptomai (D grupės pacientai pagal GOLD iniciatyvą), rekomenduojamas gydymas triguba terapija – IVBA, IVMA ir iGKS [1]. Duomenų, vertinančių trigubos terapijos naudos ir rizikos santykį, lyginant su kitais gydymo pasirinkimais, pvz., IVMA, IVBA/IVMA, IVBA/iGKS, IVMA/iGKS, nėra daug. Straipsnyje pateikiami trijų didelės imties klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE duomenys, lyginantys trigubos terapijos veiksmingumą ir saugumą su gydymu IVMA, IVMA/IVBA ir iGKS/IVBA.

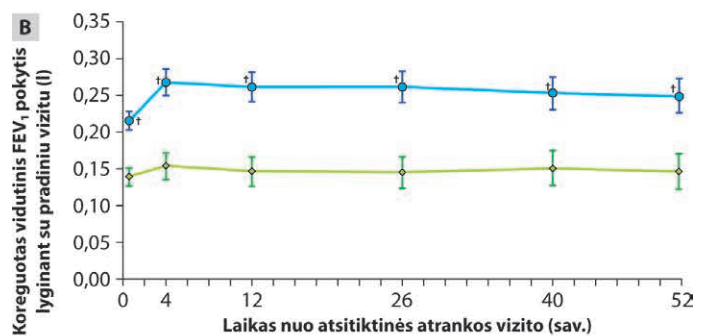
Standartiškai triguba terapija gydomi LOPL pacientai naudoja du inhaliatorius – viename jų iGKS/IVBA, kitame – IVMA. Abu inhaliatoriai dažniausiai būna skirtingų tipų ir dizaino, o tai didina vaistų įkvėpimo technikos klaidas, gydymo režimo nesilaikymą, vartojimo nepatogumus. Siekiant išvengti minėtų klaidų, pagerinti gydymo režimo laikymąsi, buvo sukurtas inhaliatorius, viename prietaise talpinantis visas tris veikliąsias medžiagas: iGKS (beklometazono dipropionatą), IVBA (formoterolio fumaratą) ir IVMA (glikopironio bromidą) (BDP/FF/GB). Norint įvertinti, ar tos pačios įkvepiamos medžiagos yra vienodai veiksmingos ir saugios, nepriklausomai nuo vartojimo būdo, atliktas lyginamasis didelės imties tyrimas, kuris parodė ne tik gerus gydymo, saugumo rezultatus, bet ir platesnį vaisto skyrimo tikslingumą [8].

TRILOGY TYRIMAS

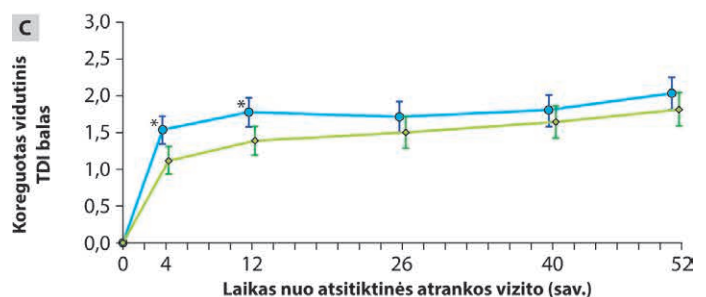
Tyrimas TRILOGY [9] atliktas siekiant įvertinti fiksuotų dozių trigubos terapijos veiksmingumą bei palyginti su gydymu iGKS/IVBA (beklometazono dipropionatu ir formoterolio fumaratu, BDP/FF). Tai buvo atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklas tyrimas, vykdytas 159 centruose 14 šalių, į kurį įtraukti nuolatiniai LOPL simptomus patiriantys pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki bronchų obstrukcija ($FEV_{1,1} \leq 50$ proc.), per paskutinius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą, pagal LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment Test™*, CAT) surinkę ne mažiau nei 10 balų, esant pradiniam dusulio indeksui (angl. *Transition Dyspnea Index*, TDI) ≤ 10 . Tai pat iki tyrimo pradžios tiriamieji turėjo būti ne mažiau kaip 2 mėn. gydyti iGKS/IVBA, iGKS/IVMA, IVBA/IVMA arba IVMA. Tyrime dalyvavo 1368 tiriamieji: 687 BDP/FF/GB grupėje ir 681 BDP/FF grupėje (pagrindiniai demografiniai duomenys pateikiami lentelėje). Visiems tiriamiesiems dvi savaites skirtas BDP 100 μ g



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas						
BDP/FF/GB	686	679	660	642	622	606
BDP/FF	679	669	654	616	597	578



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas						
BDP/FF/GB	683	675	657	631	615	598
BDP/FF	674	660	648	609	590	575



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas						
BDP/FF/GB	687	680	661	642	622	608
BDP/FF	680	672	651	619	596	579

—●— BDP/FF/GB —◆— BDP/FF

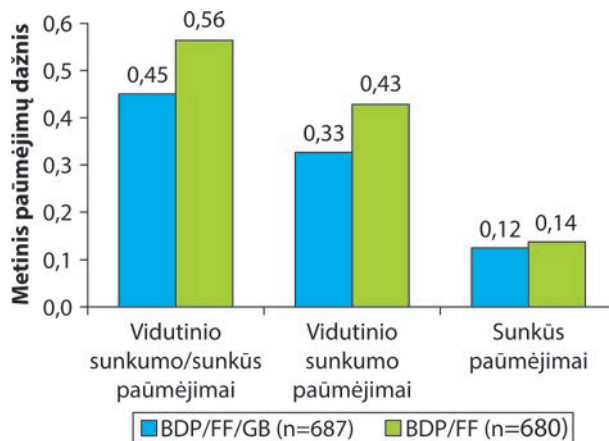
1 pav. Koreguotas vidutinis FEV₁, matuoto prieš skiriant kitą vaisto dozę, pokytis (A); koreguotas vidutinis FEV₁, išmatuoto 2 val. po sukvėpuoto vaisto, pokytis (B); vidutinis TDI balo pokytis (C) [9]

Rezultatai pateikiami su 95 proc. pasikliautinoju intervalu. * $p < 0,001$ skirtumui tarp BDP/FF/GB ir BDP/FF. † $p < 0,001$ skirtumui tarp BDP/FF/GB ir BDP/FF. Santrumpos: BDP – beklometazono dipropionatas; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1st second*); FF – formoterolio fumaratas; GB – glikopironio bromidas; TDI – laikino dusulio indeksas (angl. *Transition Dyspnea score*)

ir FF 6 μ g, įkvepiant du kartus per dieną iš skirtingų inhaliatorių. Praėjus minėtam laikotarpiui, pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes: vieniems tęstas gydymas BDP/FF, kitiems – stiprintas, papildomai pridodant glikopironio bromidą (GB) 12,5 μ g, kvė-

Farmakoterapija

puojant du kartus per parą iš skirtingų inhaliatorių per suspausto oro dozuotą aerozolinį inhaliatorių. Tyrimas truko 52 savaites. Pirminės vertinamos baigtys buvo FEV₁ prieš ir praėjus 2 val. po tiriamo vaisto pavartojimo, TDI balas. Nustatyta, kad BDP/FF/GP grupėje FEV₁, prieš skiriant kitą vaisto dozę, padidėjo daugiau 0,081 l (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,052–0,109; p<0,011); FEV₁ praėjus 2 val. po vaisto įkvėpimo – 0,117 l (0,816–0,147), lyginant su BDP/FF (1 pav. A, B). Vidutinis TDI balas grupėse atitinkamai siekė 1,71 ir 1,50 (skirtumas – 0,21, 95 proc. PI 0,08–0,51; p=0,160) (1 pav. C). Antrinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Remiantis gautais tyrimo rezultatais, nustatyta, kad koreguotas metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis, skiriant BDP/FF/GB, buvo 0,41, kai tuo tarpu gydant BDP/FF – 0,53 (dažnis – 0,77, 95 proc. PI 0,65–0,92; p=0,005). Šie duomenys rodo, jog, gydant BDP/FF/GB, vidutinio sunkumo ir sunkių ligos paūmėjimų per metus pasireiškė 23 proc. mažiau nei inhaliuojant BDP/FF. 4,65 metų tyrimo TRINITY stebėsenos duomenimis, gydymas triguba terapija BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje buvo susijęs su 35 proc. mirčių nuo visų priežasčių sumažėjimu (p<0,011) ir 29 proc. retesniais vidutinio sunkumo (p<0,001) bei 15 proc. retesniais sunkiais ligos paūmėjimais (p=0,04) (2 pav.). Vertinant Šv. Jurgio kvėpavimo sistemos klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*),



2 pav. Metinis LOPL paūmėjimų dažnis išskiriant skirtingą paūmėjimų sunkumą [9]

Santrumpos: BDP – beklometazono dipropionatas, FF – formoterolio fumaratas, GB – glikopironio bromidas.

kliniškai reikšmingas sumažėjimas (≥ 4 vienetais) BDP/FF/GB grupėje nustatytas jau nuo 12 gydymo savaitės. Triguba terapija gydytiems pacientams prireikė reikšmingai mažiau skubiosios pagalbos vaistų, lyginant su BDP/FF. Viso tyrimo metu stebėtas ir tirtų vaistų saugumo profilis. Šalutiniai poveikiai fiksuoti 368 (54 proc.) tiriamiesiems BDP/FF/GB grupėje ir 379 (56 proc.) pacientams, gydytiems BDP/FF. Tad, remiantis gautais tyrimo rezultatais, sergantiesiems LOPL ir turintiems vidutinio sunkumo ir sunkią bronchų obstrukciją ($FEV_1 \leq 50$ proc.), patiriantiems

1 lentelė. Pagrindiniai TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE klinikinių tyrimų tiriamųjų demografiniai duomenys [9–11]

	TRILOGY		TRINITY			TRIBUTE	
	BDP/FF/GB (n=687)	BDP/FF (n=680)	Fiksuotų dozių triguba terapija (BDP/FF/GB) viename inhaliatoriuje (n=1077)	Tiotropis (n=1076)	Triguba terapija (BDP/FF/GB) atskiruose inhaliatoriuose (n=537)	BDP/FF/GB (n=764)	IND/GLY (n=768)
Lytis, n (proc.)							
Vyrai	509 (74)	527 (77)	829 (77)	830 (77)	397 (74)	548 (72)	552 (72)
Moterys	178 (26)	153 (23)	248 (23)	246 (23)	140 (26)	216 (28)	216 (28)
Vidutinis amžius, m (\pm SN)	63,3 (7,9)	63,8 (8,2)	63,4 (8,7)	63,3 (8,4)	62,6 (8,9)	64,4 (7,7)	64,5 (7,7)
Rūkymo anamnezė, n (proc.)							
Rūkantys	323 (47)	318 (47)	517 (48)	503 (47)	266 (50)	351 (46)	332 (43)
Buvę rūkaliai	364 (53)	362 (53)	560 (52)	573 (53)	271 (50)	413 (54)	436 (57)
Ligos trukmė, m (\pm SN)	7,7 (5,8)	7,7 (6,0)	7,9 (5,6)	8,2 (6,1)	7,8 (5,4)	8,16 (5,76)	7,99 (5,64)
FEV ₁ , l (\pm SN)*	1,11 (0,32)	1,10 (0,33)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,07 (0,31)	1,07 (0,31)
FEV ₁ , proc. b. d. (\pm SN)	36,9 (8,4)	36,2 (8,6)	36,6 (8,3)	36,6 (8,1)	36,7 (8,3)	36,4 (8,0)	36,4 (8,1)
30–<50 proc., n (proc.)	532 (77)	525 (77)	849 (79)	847 (79)	424 (79)	609 (80)	608 (79)
< 30 proc., n (proc.)	155 (23)	155 (23)	228 (21)	229 (21)	113 (21)	154 (20)	160 (21)
LOPL paūmėjimų dažnis, k./m. (\pm SN)	1,2 (1–5)	1,2 (1–6)	1,3 (1–11)	1,3 (1–5)	1,2 (1–7)	1,2 (1–6)	1,2 (1–4)

*po salbutamolio. Santrumpa: SN – standartinis nuokrypis.

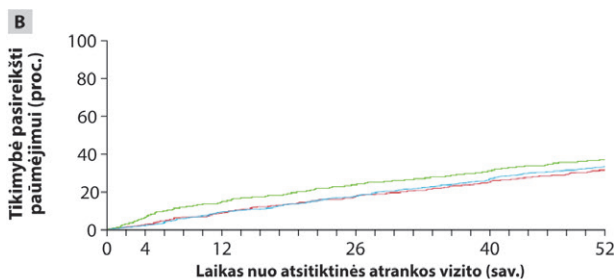
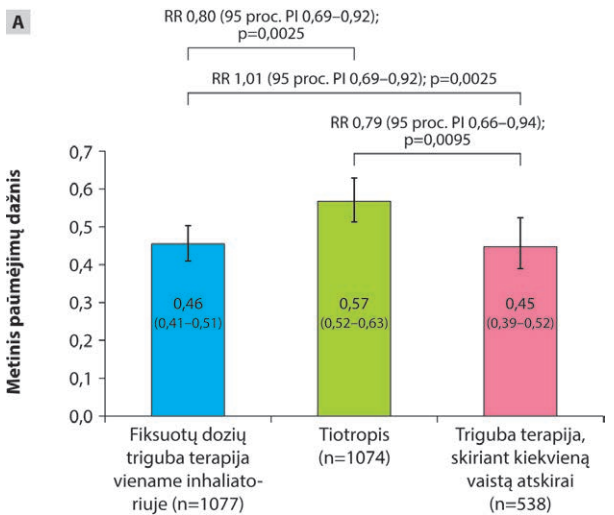
Farmakoterapija

nuolatinius ligos simptomus ir pasikartojančius paūmėjimus (D grupė pagal GOLD iniciatyvą), stiprinant gydymą ir prie vartoto IVBA/iGKS pridėdant IVMA bei visus šiuos vaistus skiriant iš vieno inhaliatoriaus, konstatuotas geras klinikinis LOPL gydymasis poveikis ir saugumo profilis.

TRINITY TYRIMAS

Siekiant įvertinti LOPL gydymo veiksmingumą itin smulkių dalelių fiksuotų dozių BDP/FF/GB deriniu ir palyginti jo veiksmingumą su monoterapija tiotropiu bei BDP/FF ir tiotropio deriniu, atliktas TRINITY tyrimas [10]. Tai dvigubai aklas, paralelinių grupių, atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, į kurį įtraukti LOPL sergantys pacientai, kurių FEV₁ po

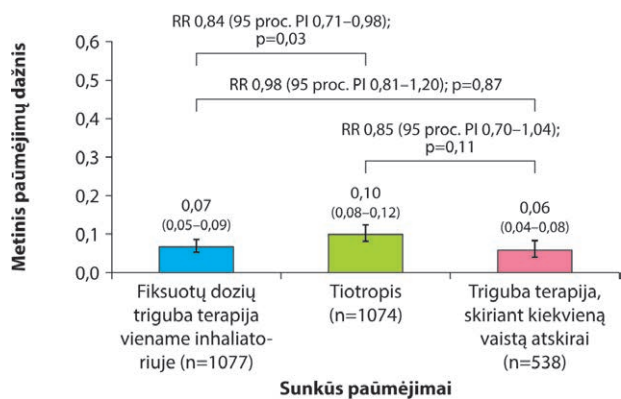
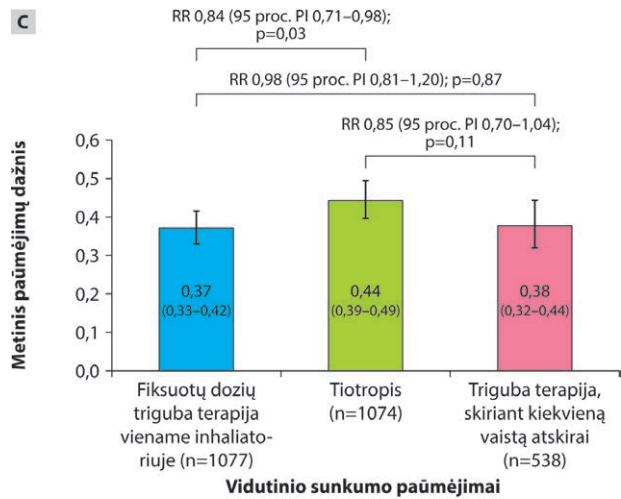
bronchus plečiamojo vaisto buvo <50 proc. ir per pastaruosius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą, taip pat pagal LOPL vertinimo CAT testą surinkę nemažiau nei 10 balų. Tai pat iki tyrimo pradžios tiriamieji turėjo būti nemažiau kaip 2 mėn. gydyti iGKS/IVBA (viename inhaliatoriuje arba atskirais prietaisais), iGKS/IVMA, IVBA/IVMA (derinyje arba atskirais inhaliatoriais) arba IVMA. Tyrimo pradžioje visi tiriamieji dvi savaites buvo gydomi įkvėpiamuoju tiotropiu 18 μg per sausų miltelių inhaliatorių vieną kartą per parą. Praėjus minėtam laikotarpiui, visi tiriamieji (n=2691) atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į tris grupes: pirmos grupės tiriamiesiems tęstas gydymas tiotropiu (n=1075); antros grupės tiriamiesiems skirta fiksuotų dozių



Tiriamieji, kuriems yra rizika						
Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje						
1077	1044	955	851	748	426	
Tiotropis						
1074	986	875	766	675	374	
Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai						
538	520	484	426	381	223	

Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje vs. tiotropis: RS 0,84 (95 proc. PI 0,72-0,97; p=0,0154)
 Tiotropis vs. triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai: RS 1,06 (0,88-1,27; p=0,57)
 Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai vs. tiotropis: RS 0,79 (0,66-0,95; p=0,0122)

— Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje
 — Tiotropis
 — Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai



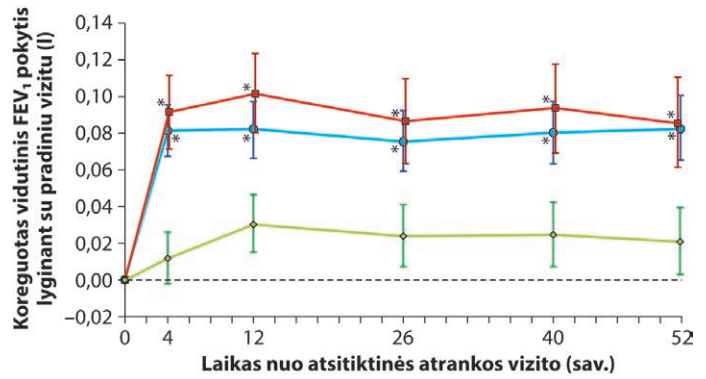
3 pav. Vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai: (A) koreguotas metinis vidutinio sunkumo – sunkių LOPL paūmėjimų dažnis; (B) laikotarpis iki pirmo vidutinio sunkumo – sunkaus LOPL paūmėjimo; (C) koreguotas metinis sunkių ir vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimų dažnis [10]

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RR – dažnio santykis (angl. *Rate Ratio*)

triguba terapija BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje (n=1078); trečios grupės tiriamieji buvo gydomi tais pačiais trigubos terapijos vaistais, tik kiekvieną jų įkvėpiant iš atskiro prietaiso (n=538) (demografiniai duomenys pateikiami lentelėje). Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Vidutiniškai sunkių paūmėjimų dažnis fiksuotų dozių trigubos terapijos grupėje buvo 0,46 (95 proc. PI 0,41–0,51), gydytiems tik tiotropiu – 0,57 (95 proc. PI 0,52–0,63), trigubos terapijos, įkvėpiamos iš skirtingų inhaliatorių, grupėje – 0,45 (95 proc. PI 0,39–0,52) (3 pav.). Triguba fiksuotų dozių terapija buvo veiksmingesnė nei tiotropis (santykis – 0,80, 95 proc. PI 0,69–0,92; p=0,0025). BDP/FF/GB grupėje, nepriklausomai nuo inhaliatorių, per kurias vaistai įkvėpiami, kiekio, užfiksuotas ir reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki pirmo vidutinio sunkumo – sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant su asmenimis, gydytais tiotropiu. Antrinė vertinamoji baigtis – FEV₁ pokytis po 52 gydymo savaitių, lyginant su pradine verte. FEV₁ prieš kitą vaisto dozę fiksuotų dozių trigubos terapijos grupėje buvo didesnis, lygiant su tiotropiu (vidutinis skirtumas – 0,061 l (0,037–0,086); p<0,0001), nežymiai skyrėsi, lyginant su grupe, kurioje triguba terapija buvo skirta per skirtingus inhaliatorius – (-0,003 l; -0,033–0,027; p=0,85) (4 pav.) [10]. Taip pat BDP/FF/GB grupėje nustatytas ir reikšmingas SGRQ balo sumažėjimas (≥4) 26-tą ir 52-tą tyrimo gydymo savaitę, mažesnis skubiosios pagalbos vaistų poreikis lyginant su tiotropiu. Vertinant saugumo profilius, pagal pasireiškusius šalutinius poveikius, visos trys tiriamųjų grupės tarpusavyje reikšmingai neišsiskyrė. Taigi, TRINITY tyrimo duomenimis, gydymas triguba BDP/FF/GB terapija viename inhaliatoriuje, sukuriama itin smulkias įkvėpiamas daleles, įrodė klinikinę naudą lyginant su tiotropiu sergantiesiems LOPL su nuolatiniiais ligos simptomais, dažniais epizodiniais paūmėjimais ir kurių FEV₁ yra mažesnis nei 50 proc.

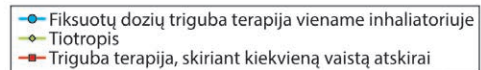
TRIOLOGY IR TRINITY TYRIMŲ *post hoc* ANALIZĖS REZULTATAI

Remiantis GOLD iniciatyvos strategija, gydymas IVMA, IVBA ir iGKS rekomenduojamas D grupės pacientams. Tačiau B grupei taip pat priskiriama dalis paūmėjimus patiriančių LOPL pacientų, kuriems gydymas trimis kontroliuojamaisiais vaistais galėtų būti veiksmingas. TRIOLOGY ir TRINITY [9, 10] tyrimuose stebėti retesni vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai gydant fiksuotų dozių BDP/FF/GB deriniu ligos simptomus patiriančius pacientus ir sergančius sunkia bei labai sunkia LOPL pacientus, anamnezėje turinčių ligos paūmėjimų, lyginant su gydymu iGKS/



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas

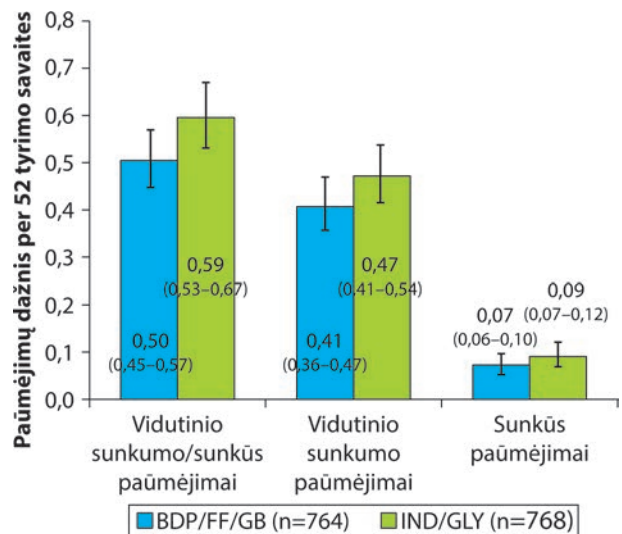
Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje					
1077	1067	1047	1027	998	985
Tiotropis					
1074	1052	1019	977	944	921
Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai					
538	536	526	510	502	495



4 pav. Koreguotas vidutinis FEV₁ pokytis lyginant su pradiniu vizitu [10]

Rezultatai pateikiami su 95 proc. pasikliautinoju intervalu.

Santrumpos: FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1st second*)



5 pav. Koreguotas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis [11]

Rezultatai pateikiami koreguotu paūmėjimų dažniu ir 95 proc. pasikliautinoju intervalu.

Santrumpos: BDP/FF/GB – beklometazono dipropionatas/formoterolio fumaratas/glikopironio bromidas; IND/GLY – indakaterolis/glikopironis

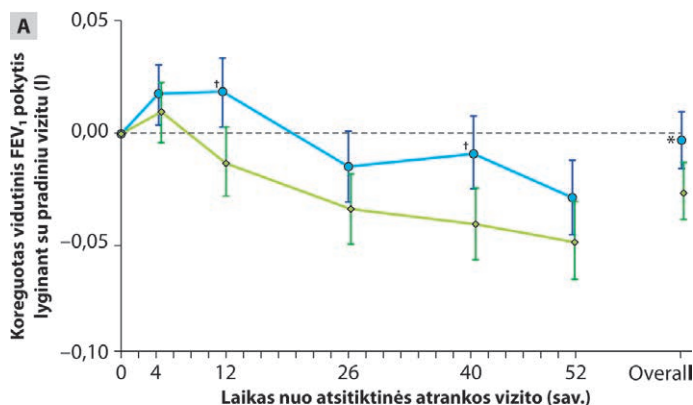
LABA (BDP/FF) ir LAMA (tiotropiu). Atlikta šių dviejų didelės imties tyrimų *post hoc* analizė [8], kurios metu vertinta trigubos terapijos klinikinė nauda B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL pacientams (ne daugiau kaip vienas paūmėjimas per pastaruosius metus). TRIOLOGY tyrime dalyvavo 1367 pacientai, iš kurių 753 (55 proc.) atitiko B grupę ir 614 (45 proc.) – D grupę (≥2 vidutinio sunkumo ligos paūmėjimai ir (arba) ≥1 hospitalizavimas/patekimas į skubiosios

Farmakoterapija

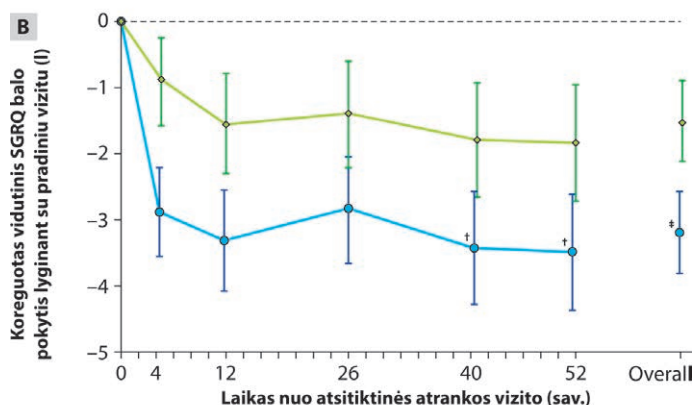
pagalbos skyrių). TRINITY tyrime dalyvavo 2689 pacientai, iš kurių 1324 (49 proc.) atitiko B grupės klasifikaciją, 1365 (51 proc.) – D. B grupės pacientams nustatyta akivaizdi gydymo triguba terapija BDP/FF/GB klinikinė nauda – pasiektas 23 proc. retesnis vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų pasireiškimas, lyginant su iGKS/IVBA TRILOGY tyrimo metu (koreguotas rizikos santykis – 0,77, 95 proc. PI 0,59–0,99, $p = 0,042$) ir 22 proc. lyginant su IVMA TRINITY tyrimu (koreguotas rizikos santykis – 0,78, 95 proc. PI 0,62–0,97, $p = 0,023$). Gauti rezultatai rodo, kad triguba terapija BDP/FF/GP naudinga ne tik D, bet ir B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL pacientams – gydymo laikotarpiu užfiksuoti reikšmingai retesni vidutinio sunkumo ir sunkūs ligos paūmėjimai.

TRIBUTE TYRIMAS

Klinikinio tyrimo TRIBUTE tikslas – palyginti viename inhaliatoriuje skiriamų medžiagų: IVMA/IVBA/iGKS ir IVMA/IVBA veiksmingumą [11]. Tyrimas buvo atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklas, vykdytas 187 centruose 17 šalių. Įtraukti nuolatinius simptomus patiriantys LOPL pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki bronchų obstrukcija ($FEV_1 \leq 50$ proc.), kuriems nustatyta sunki arba labai sunki liga bei patyrusius bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą per pastaruosius metus, nepaisant skiriamo nuolatinio gydymo (nemažiau 2 mėn. iGKS/IVBA, iGKS/IVMA, IVBA/IVMA arba IVMA). Visiems tiriamiesiems dvi savaites buvo skiriamas gydymas indakateroliu ir glikopironiu (IND/GLY) 85/43 μ g vieną kartą per parą, po to pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir 52 savaites gydyti fiksuotų dozių BDP/FF/GB 87/5/9 μ g deriniu viename inhaliatoriuje, skiriant įkvėpti du kartus per parą ($n=764$), arba IND/GLY 85/43 μ g viena kartą per parą ($n=768$). Skirstymas į grupes atsitiktine tvarka vyko pagal šalį ir bronchų obstrukcijos laipsnį. IND/GLY kaip palyginamasis vaistas pasirinktas dėl veiksmingesnio vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų retinimo nei monoterapija IVMA arba gydymas IVBA/iGKS deriniu [12, 13]. Pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimo dažnis per 52 gydymo tiriamaisiais vaistais savaites. Tyrimo duomenimis, vidutiniškai sunkių ir sunkių LOPL paūmėjimų, tenkančių vienam pacientui per metus, dažnis BDP/FF/G grupėje buvo 0,50 (95 proc. PI 0,45–0,57) ir 0,59 (95 proc. PI 0,53–0,67) IND/GLY grupėje (5 pav.). Plaučių funkcija, vertinant pagal



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp grupių (ml)							
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas							
BDP/FF/G	761	754	737	718	694	688	757
IND/GLY	676	758	742	712	677	652	760



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp grupių (ml)							
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas							
	-1,96	-1,75	-1,43	-1,62	-1,64	-1,68	
BDP/FF/G	763	757	740	722	695	667	760
IND/GLY	768	762	744	716	679	654	763

—●— BDP/FF/G ($n=764$) —◆— IND/GLY ($n=768$)

6 pav. Koreguotas vidutinis FEV_1 pokytis lyginant su pradiniu vizitu [11]

Rezultatai pateikiami su 95 proc. pasikliautiniu intervalu. Santrumpos: BDP/FF/GB – beklometazono dipropionatas/formoterolio fumaratas/glikopironio bromidas; IND/GLY – indakaterolis/glikopironis
* $p < 0,05$ vs IND/GLY; † $p < 0,01$ vs IND/GLY; ‡ $p \leq 0,001$ vs IND/GLY.

FEV_1 , taip pat buvo geresnė gydant triguba terapija nei dvigubo bronchus plečiamojo gydymo fone (6 pav.). Nepageidaujami vaistų poveikiai fiksuoti 490 iš 764 pacientų, vartojusių BDP/FF/GB (64 proc.), ir 516 iš 768 pacientų, vartojusių IND/GLY (67 proc.). Pneumonijų dažnis tarp grupių nesiskyrė (4 proc.). Taigi, pacientams, sergantiems LOPL su nuolatiniiais simptomais, esant sunkiai arba labai sunkiai bronchų obstrukcijai ir ligos paūmėjimų anamnezei nuolatinio gydymo įkvepiamaisiais vaistais fone, fiksuotų dozių BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje, sukuriančiame itin smulkias įkvepiamas vaisto daleles, reikšmingai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų

pasireiškimo dažnį, lyginant su IND/GLY, nedidinant pneumonijos rizikos [1].

TRIGUBOS LOPL TERAPIJOS INHALIATORIAUS YPATUMAI

Triguba LOPL terapija BDP/FF/GB (*Trimbrow*[®]) viename inhaliatoriuje, talpinanti trijų skirtingų farmakologinių grupių (iGKS, IVBA ir IVMA) vaistines medžiagas, Lietuvos farmacijos rinkoje pasirodė pakankamai neseniai. Tai pirmasis fiksuotų dozių trigubos kontroliuojamosios terapijos vaistinis preparatas, skirtas gydyti LOPL su nuolatiniais ligos simptomais ir pasikartojančiais paūmėjimais, esant vidutinio sunkumo arba sunkiai bronchų obstrukcijai. Vaistas skiriamas per suslėgto oro aerozolinį inhaliatorių, formuojantį itin smulkias vaisto daleles (aerodinaminis diametras <2 μm) – *Modulite*[®] technologija (mažesnis aerozolio išpurškimo greitis, didesnė aerozolio debesėlio trukmė: padidėja vaisto depozicija smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, sumažėja burnoje-ryklėje). Vieno inhaliatoriaus naudojimo privalumas – geresnis gydymo režimo laikymasis. Aerozolinis vaisto įkvėpimo būdas ypač naudingas tais atvejais, kai yra ribota plaučių funkcija, nes yra galimybė šį vaistą vartoti per tarpinę pagerinant vaisto patekimą į kvėpavimo takus, prailginti vaisto sukvėpavimo laiką, pasiekti laukiamą gydomąjį poveikį. Klinikiniai tyrimai parodė, kad BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje pagerina sergančiųjų kvėpavimo funkciją, gyvenimo kokybę, palengvina simptomus, suretina vidutinio sunkumo ir sunkius LOPL paūmėjimus, yra gerai toleruojamas [9–11].

APIBENDRINIMAS

Dėl LOPL nuolatinės ligos simptomų ir paūmėjimų – tai viena aktualiausių LOPL gydymo problemų. Trijų didelės imties klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE metu patvirtintas trigubos terapijos (IVMA+IVBA+iGKS) pranašumas gydant pacientus, pagal GOLD iniciatyvą atitinkančius D grupę (lyginta su IVMA, iGKS/IVBA, iGKS/IVMA ir IVMA/IVBA). Papildomos TRILOGY ir TRINITY tyrimų *post hoc* analizės metu nustatyta trigubos terapijos nauda daliai B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL sergančiųjų. Galimybė visas trigubos terapijos veikliąsias medžiagas skirti viename inhaliatoriuje dar visai nauja gydymo pasirinkimo galimybė sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, patiriantiems nuolatinis simptomus ir

pasikartojančius paūmėjimus, užtikrinanti veiksmingą, saugų ir patogų gydymą.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (accessed Feb 10, 2019).
2. Abudagga A, Sun SX, Tan H, Solem CT. Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8:175–85.
3. Mullerova H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4:e006171.
4. Solem CT, Sun SX, Sudharshan I, Macahilig C, Kataly M, Gao X. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8:641–52.
5. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(4):332–38.
6. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57(10):847–52.
7. Johannesdottir SA, Christiansen CF, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study. *J Med Econ.* 2013; 16(7):897–06.
8. Singh D, Fabbri L, Papi A, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, et al. Extrafine triple therapy reduces exacerbations in GOLD B COPD patients: post-hoc analysis of TRILOGY and TRINITY (Late Breaking Abstract). Oral Presentation Update and new perspectives in Airway Diseases, presented on September 11th, Red (North). *Pneumologie.* 2018; 72(S 01):S94. DOI: 10.1055/s-00037-1619368.
9. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β₂-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10048):963–73.
10. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10082):1919–29.
11. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10125):1076–84.
12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2222–34.
13. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dualbronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(3):199–209.