

Itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato, formoterolio fumarato ir glikopironio derinio, skiriamo naudojant skirtingus įkvėpimo prietaisus, veiksmingumo ir saugumo palyginamasis tyrimas

COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF EXTRA-FINE PARTICLES OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE, FORMOTEROL FUMARATE, AND GLYCOPYRRONIUM ADMINISTERED USING DIFFERENT INHALATION DEVICES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Trigubos terapijos, sudarytos iš beklometazono dipropionato (BDP), formoterolio fumarato (FF) ir glikopironio (G), skiriamos per itin smulkių dalelių suspausto oro dozuotą aerolinį inhaliatorių (pMDI), veiksmingumas ir saugumas įvertintas trijuose 52 sav. trukmės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) klinikiniuose tyrimuose. Šiuo metu kuriama nauja BDP, FF ir G vaistų forma, skirta vartoti per sausų miltelių inhaliatorių (DPI; „NEXThaler“). **Tyrimo tikslas.** Palyginti BDP, FF ir G derinio, skiriamo per pMDI, ir BDP, FF ir G derinio, skiriamo per DPI, poveikį plaučių funkcijai. **Metodai.** Atliktas daugia-centris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuotas, trijų krypčių kryžminio dizaino tyrimas, kuriame dalyvavo LOPL sergantys pacientai, kurių forsutas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV_1) po bronchus plečiančio vaisto suvartojimo siekė 30–80 proc. normos. Pacientai buvo gydomi BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) deriniu, skiriamu per DPI, BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) deriniu, skiriamu per pMDI, bei BDP ir FF (100 ir 6 µg) deriniu, skiriamu per pMDI (po dvi inhaliacijas du kartus per parą 4 sav., tarp gydymo ciklų taikant 2 sav. išsivalymo laikotarpius). Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: FEV_1 AUC_{0-12h} ir mažiausia FEV_1 reikšmė per 24 val. 28 tyrimo savaitę, siekiant įvertinti abiejų vaisto formų poveikio panašumą. **Rezultatai.** Iš 449 patikrintų pacientų į tyrimą atsitiktine tvarka įtraukti 366, o visus tris gydymo etapus baigė 342 tiriamieji (93,4 proc.). Buvo pasiekti abu pagrindiniai tikslai: tiek FEV_1 AUC_{0-12h} , tiek žemiausios FEV_1 reikšmės pokyčiai 28 tyrimo dieną buvo panašūs tarp abiejų BDP, FF ir G skyrimo formų. Be to, BDP, FF ir G, skirti tiek per pMDI, tiek per DPI, buvo statistiškai pranašesni už BDP ir FF derinį ($p < 0,001$). Nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp gydymo būdų buvo panašus: BDP, FF ir G per DPI – 15,5 proc., BDP, FF ir G per pMDI – 18,7 proc. bei BDP ir FF – 15,4 proc. Dauguma jų buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, o tik nedaugelis buvo susiję su tiriamuoju gydymu. **Išvada.** Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinys, skirtas tiek per DPI, tiek per pMDI, pasižymėjo panašiu veiksmingumu ir saugumu gydant LOPL sergančius pacientus. **Reikšminiai žodžiai:** lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LOPL, BDP/FF/G, pMDI, DPI, plaučių funkcija, veiksmingumas, „NEXThaler“.

Summary. Three 52-week studies in COPD have assessed the efficacy and safety of single-inhaler extrafine formulation triple therapy combining beclomethasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium (G) delivered via pressurized metered-dose inhaler (pMDI). BDP/FF/G is now being developed for delivery via multi-dose dry powder inhaler (DPI; “NEXThaler”). **Aim of the study.** To demonstrate the non-inferiority of BDP/FF/G DPI vs pMDI for lung function. **Methods.** Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, three-way crossover study in patients with COPD and post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) 30–80% predicted. Patients received BDP/FF/G 100/6/10 µg via DPI and pMDI, and BDP/FF 100/6 µg via pMDI, all two inhalations twice daily for four weeks, with treatments separated by a two-week washout. The two co-primary objectives were to demonstrate non-inferiority between the two BDP/FF/G formulations for FEV_1 area under the curve between 0 and 12 hours post-dose (AUC_{0-12h}) normalized by time and trough FEV_1 at 24 hours, both on Day 28. **Results.** Of 449 patients screened, 366 were randomized, with 342 (93.4%) completing all three treatment periods. The primary objectives were met, with changes from baseline in FEV_1 AUC_{0-12h} and trough FEV_1 on Day 28 similar for the two BDP/FF/G formulations. BDP/FF/G pMDI and DPI were statistically superior to BDP/FF for these endpoints ($p < 0.001$). A similar

proportion of patients experienced adverse events with each treatment (15.5%, 18.7%, and 15.4% with BDP/FF/G DPI and pMDI, and BDP/FF, respectively); the majority were mild or moderate, with few related to treatment. **Conclusion.** Extrafine BDP/FF/G DPI and pMDI demonstrated similar efficacy and safety in patients with COPD, supporting the DPI formulation as a valid alternative. **Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD, BDP/FF/G, pMDI, DPI, lung function, effectiveness, „NEXThaler”.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1710>

IVADAS

Pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), triguba terapija įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (IGK), ilgo veikimo β_2 agonistu (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistu (IVMA) rekomenduojama tais atvejais, kai gydymas dviguba terapija (IVBA ir IVMA arba IGK ir IVBA) nepakankamai veiksmingas.

Šiuo metu vienintelė trigubos terapijos vaisto forma, tiekiamą kaip itin smulkių dalelių (masės medianinis aerodinaminis skersmuo nesiekia 2 μ m) aerosolis, susideda iš IGK beklometazono dipropionato (BDP), IVBA formoterolio fumarato (FF) ir IVMA glikopironio (G). Aerosoliniuose vaistuose esančios itin smulkios dalelės gali pasiekti net pačius smulkiuosius kvėpavimo takus, kur ir yra pagrindinė oro srauto ribojimo vieta sergant LOPL. Taip pat stebimas mažesnis vaisto nusėdimas burnoje ir ryklėje.

Trigubos terapijos BDP, FF ir G veiksmingumas ir saugumas LOPL sergantiems pacientams buvo įvertinti trijuose 52 sav. trukmės klinikiniuose tyrimuose. TRILOGY tyrime BDP, FF ir G derinys 23 proc. suretino LOPL paūmėjimus, palyginti su BDP ir FF; TRINITY tyrime – 20 proc., palyginti su IVMA tiotropiu; TRIBUTE tyrime – 15 proc., palyginti su IVBA ir IVMA deriniu (indakaterolis ir glikopironis). Visuose tyrimuose BDP, FF ir G derinys buvo skiriamas per suspausto oro dozuotą aerosolinį inhaliatorių (pMDI). Ši BDP, FF ir G derinio skyrimo forma yra patvirtinta daugelyje šalių LOPL gydyti.

Renkantis įkvėpiamąjį vaistą, svarbu atsižvelgti ne tik į aktyvias vaisto molekules, bet ir į paciento gebėjimą naudotis inhaliatoriumi, taip pat – kiek įmanoma – į paciento pageidavimus. Nors pMDI privalumai yra gerai žinomi, jo tinkamam naudojimui būtina tiksliai suderinti prietaiso paspaudimą su aktyviu įkvėpimu, o tai kai kuriems pacientams gali būti sudėtinga.

pMDI išlieka vienu dažniausiai naudojamų inhaliatorių, tačiau palaikomajam astmos ir LOPL gydymui dažniau skiriami sausų miltelių inhaliatoriai (DPI). Vienas jų – „NEXThaler“, įkvėpimu aktyvuojamas, daugiadozis DPI, skiriamas įkvėpti BDP ir FF. Netrukus Lietuvoje triguba terapija BDP, FF ir G deriniu bus prieinama ir per šį prietaisą, taip išplečiant gydymo galimybes tiek pacientams, tiek gydytojams. Tai ypač aktualu tais atvejais, kai pacientai pageidauja naudoti DPI arba kai pMDI vartoti sudėtinga dėl būtinybės

tiksliai suderinti prietaiso paspaudimą su įkvėpimu. „NEXThaler“ gali naudoti ir pacientai, kurių įkvėpimo jėga yra santykinai nedidelė, nes vaisto tiekimo veiksmingumas nepriklauso nuo įkvėpimo srauto greičio. Be to, prietaise esantis dozių skaitiklis leidžia įsitikinti, ar vaistas buvo įkvėptas tinkamai. DPI inhaliatorius talpina visam mėnesiui reikalingą vaisto dozę. Tiek per pMDI, tiek per DPI prietaisus tiekiamos itin smulkios BDP, FF ir G dalelės pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, užtikrindamos veiksmingą vaisto nusėdimą tose plaučių srityse, kuriose jis reikalingiausias.

Straipsnyje aprašomo tyrimo tikslas – įvertinti, ar BDP, FF ir G derinys, vartojamas per DPI ir pMDI, pasižymi panašiu poveikiu plaučių funkcijai. Siekiant užtikrinti tyrimo jautrumą, kontrolinei grupei skirtas itin smulkių dalelių BDP ir FF derinys, vartojamas per pMDI.

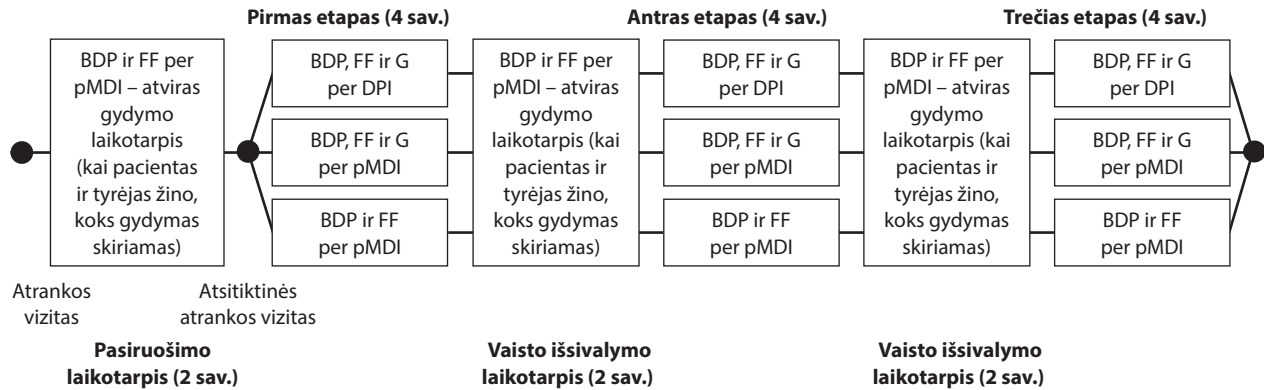
METODAI

Vykdytas II fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuotas, trijų krypčių kryžminio dizaino tyrimas. Jame galėjo dalyvauti 40–85 metų amžiaus pacientai, kuriems LOPL diagnozuota ne anksčiau kaip prieš 12 mėn. iki tyrimo pradžios. Įtraukimo kriterijai apėmė forsuito iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV_1), siekiantį 30–80 proc. normos, ir stabilų gydymą bent 30 d. iki tyrimo: monoterapija IVMA arba IGK, IVBA ir IVMA, IGK ir IVBA, IVBA ir IVMA, nepriklausomai nuo to, ar vaistai buvo skiriami per vieną ar kelis inhaliatorius.

Pagrindiniai atmetimo kriterijai: astmos diagnozė, apatinių kvėpavimo takų infekcija, kurią reikia gydyti antimikrobiniais vaistais, LOPL paūmėjimas per 6 sav. iki atrankos vizito, bet kokios kliniškai reikšmingos būklės, galinčios iškreipti tyrimo rezultatus.

Pacientai, atitikę įtraukimo ir neatitikę atmetimo kriterijų, buvo įtraukti į pirmą 2 sav. trukmės atvirą pasirengimo etapą, kurio metu jiems buvo skiriamas BDP ir FF (100 ir 6 μ g) po du įkvėpimus du kartus per parą per pMDI (1 pav.). Pasibaigus šiam etapui, tiriamieji atsitiktine tvarka paskirstyti į vieną iš šešių gydymo šakų. Kiekvienoje jų pacientai buvo gydomi vienu iš trijų gydymo būdų, kurių kiekvienas truko po 4 sav. Tarp gydymo etapų taikyti 2 sav. išsivalymo (angl. *wash-out*) laikotarpiai, kurių metu vėl skiriamas BDP ir FF (100 ir 6 μ g po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI, siekiant pašalinti ankstesnio gydymo poveikį).

Vertinti skirtingi gydymo būdai: BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 μ g) derinys, skiriamas per DPI, BDP, FF ir G



1 pav. Tyrimo dizainas

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; pMDI – suspausto oro dozuoto aerosolio inhaliatorius.

(100, 6 ir 10 µg) derinys, skiriamas per pMDI, bei BDP ir FF (100 ir 6 µg) derinys, skiriamas per pMDI. Visais atvejais vaistas buvo skiriamas po du įkvėpimus du kartus per parą. Yra duomenų, kad BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) derinys, vartojamas per DPI, rodo panašias vaisto nusėdimo kvėpavimo takuose charakteristikas, kaip ir skiriant per pMDI. Nei pacientai, nei tyrėjai, nei tyrimą koordinavę asmenys ar rėmėjai nežinojo, koks gydymo būdas paskirtas konkrečiam pacientui.

Pacientai į vizitus atvykdavo kiekvieno naujai paskirto gydymo etapo pirmą ir 28 dieną. Spirometrijos vertintos prieš skiriant pirmą vaisto dozę ir iki 12 val. po jos pirmą gydymo dieną, taip pat iki 24 val. po dozės 28 d. kiekvieno gydymo etapo laikotarpiu. Kiekvieno vizito metu prieš vaisto skyrimą vertintas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) balas. Viso tyrimo laikotarpiu pacientams leista prireikus vartoti salbutamolį arba terbutaliną simptomams palengvinti, tačiau šie atvejai turėjo būti registruojami specialiaame dienynė.

TYRIMO TIKSLAI

Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo du: įvertinti, ar BDP, FF ir G derinys, vartojamas tiek per pMDI, tiek per DPI, pasižymi panašiu poveikiu plaučių funkcijai, vertinant pagal FEV₁ plotą po kreive nuo 0 iki 12 val. po vaisto skyrimo (AUC_{0–12h}) ir mažiausią FEV₁ vertę, praėjus 24 val. po vaisto suvartojimo (abu šie vertinimai buvo atliekami 28 konkreto gydymo būdo skyrimo dieną). FEV₁ AUC_{0–12h} rodo bendrą vaisto poveikį per visą dozavimo laikotarpį, kai gydymas skiriamas du kartus per parą; mažiausio FEV₁ vertinimas pasirinktas siekiant įsitikinti, ar IVBA ir IVMA komponentai neužmaskuoja galimų IKS poveikio skirtumų tarp DPI ir pMDI formų. Antrinės vertinamosios baigtys: rytinis FEV₁ ir FEV₁ AUC_{0–4h} 28 d., FEV₁ AUC_{0–12h} pirmą dieną, didžiausias FEV₁ pirmą ir 28 d., procentinė pacientų dalis, kurių rytinis FEV₁ 28 d. prieš vaisto įkvėpimą viršijo arba siekė 100 ml, SGRQ bendras balas ir jo reikšmės pagal atskirus domenų 28 d. Tyrimo laikotarpiu vertintas

greito poveikio simptomus slopinančių vaistų vartojimo dažnis, taip pat tiriamųjų vaistų saugumas ir toleravimas.

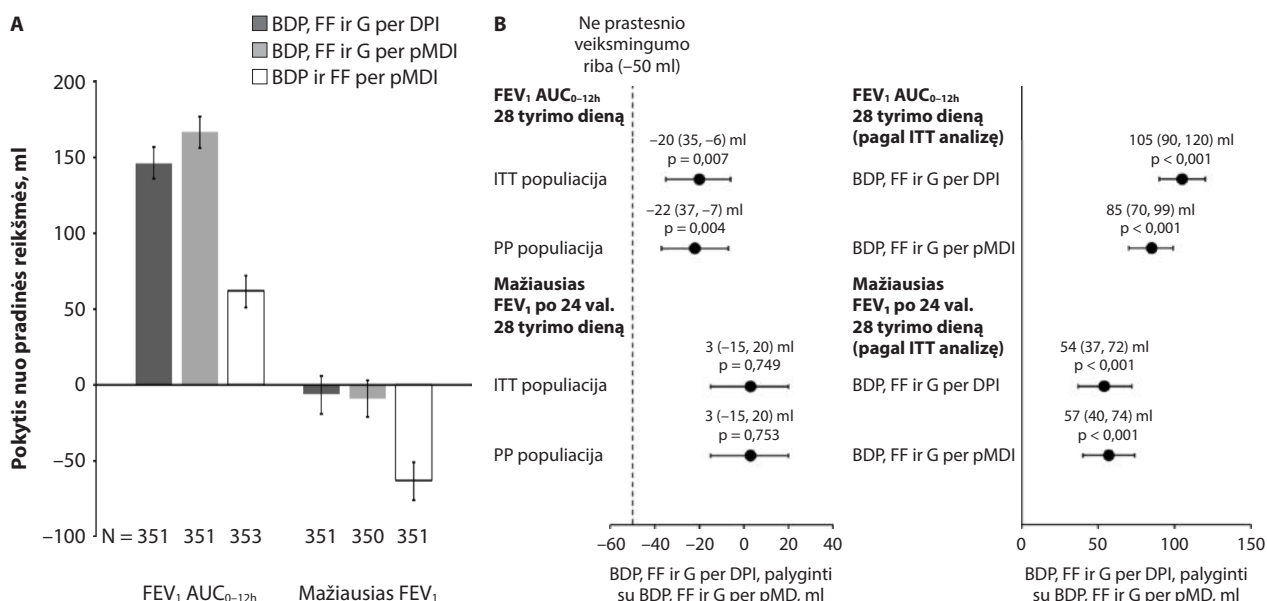
REZULTATAI

Tyrimas vykdytas šešiose šalyse, 48 klinikiniuose centruose, nuo 2018 m. birželio 15 d. iki 2019 m. gegužės 6 d. Atrankoje dalyvavo 449 pacientai, į ty-

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

Rodiklis	Bendrai (n = 366)
Amžius, m.	64,9 (6,9)
Lytis, vyrų skaičius (proc.)	215 (58,7)
KMI, kg/m ²	27,6 (5,7)
Laikotarpis nuo LOPL diagnozės, m.	9,5 (6,5)
Nuolatinis LOPL gydymas tyrimo pradžioje, n (proc.)	
IKS, IVBA ir IMBA	127 (34,7)
IKS ir IVBA	118 (32,2)
IVBA ir IVMA	105 (28,7)
IVMA	16 (4,4)
Rūkymo statusas, n (proc.)	
Buvę rūkoriai	181 (49,5)
Rūkantieji	185 (50,5)
Rūkymo anamnezė, pakmečiai	20,0 (6,3)
FEV ₁ , l*	1,440 (0,478)
FEV ₁ , proc. nuo normos*	51,4 (12,2)
FEV ₁ ir FVC*	0,48 (0,10)
SGRQ bendras balas [†]	44,3 (15,5)
LOPL paūmėjimų dažnis per pastaruosius vienerius metus, n (proc.)	
0	240 (65,6)
1	113 (30,9)
≥ 2	13 (3,6)

Duomenys pateikiami vidurkiu; * – po bronchų plėtimo; [†] – 356 pacientų duomenys. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; IKS – įkvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; KMI – kūno masės indeksas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*).



2 pav. 28 tyrimo dieną išmatuota FEV₁ AUC_{0-12h} ir mažiausias FEV₁ (pirminės vertinamosios baigtys): A – pokytis nuo pradinių verčių (ITT populiacija); B – gydymo kontrastai

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FEV₁ AUC – FEV₁ plotas po kreive (pvz., FEV₁ AUC_{0-4h} – FEV₁ plotas po kreive nuo 0 iki 4 val. po vaisto skyrimo); FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius; PP populiacija – pagal protokolą gydytų pacientų populiacija.

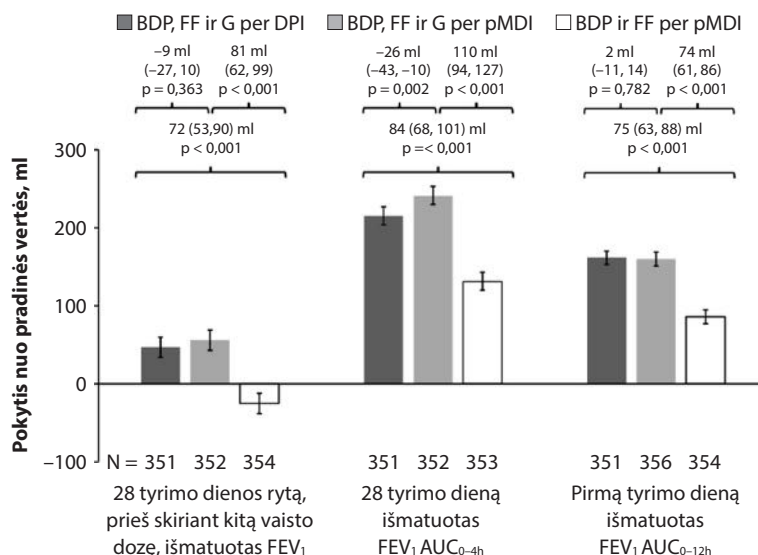
2A pav. stulpelinėje diagramoje pavaizduoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės reikšmės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais (ITT populiacija); 2B pav. pateikiami koreguoti vidutinių gydymo grupių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

rimą įtraukti – 366, iš kurių visi suvartojo bent vieną tiriamojo vaisto dozę. 342 pacientai (93,4 proc.) baigė visus tris tyrimo etapus. 24 pacientai tyrimą nutraukė dėl šių priežasčių: pasitraukė savo iniciatyva (n = 11, 3,0 proc.), patyrė nepageidaujamas reakcijas (n = 7, 1,9 proc.), neatvyko į stebėsenos vizitus (n = 1, 0,3 proc.), mirė (n = 1, 0,3 proc.) ir dėl kitų priežasčių (n = 4, 1,1 proc.). Pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Šie duomenys buvo panašūs visose tirtų gydymo būdų grupėse.

Įvertinus pirmines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad tiek FEV₁ AUC_{0-12h}, tiek mažiausio FEV₁ pokyčiai 28 tyrimo dieną buvo panašūs, nepriklausomai nuo to, ar BDP, FF ir G derinys buvo skiriamas per pMDI, ar per DPI (2A, 2B pav.). Be to, BDP, FF ir G derinys, skiriamas tiek per pMDI, tiek per DPI, buvo veiksmingesnis už BDP ir FF pagal mažiausią FEV₁ ir FEV₁ AUC_{0-12h}, o tai įrodo tyrimo jautrumą. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp pacientų, vartojusių BDP, FF ir G per pMDI ir per DPI, vertinant FEV₁, išmatuotą rytė prieš kitą vaisto dozę, FEV₁ AUC_{0-4h} 28 tyrimo dieną, FEV₁ AUC_{0-12h} pirmą tyrimo dieną, didžiausią FEV₁ pirmą ir 28 d. Visais šiais

atvejais BDP, FF ir G derinys buvo veiksmingesnis nei BDP ir FF (3, 4 pav.).

28 tyrimo dieną gerą atsaką pagal FEV₁ (t. y. FEV₁ padidėjimas, siekiantis arba viršijantis 100 ml, palyginti



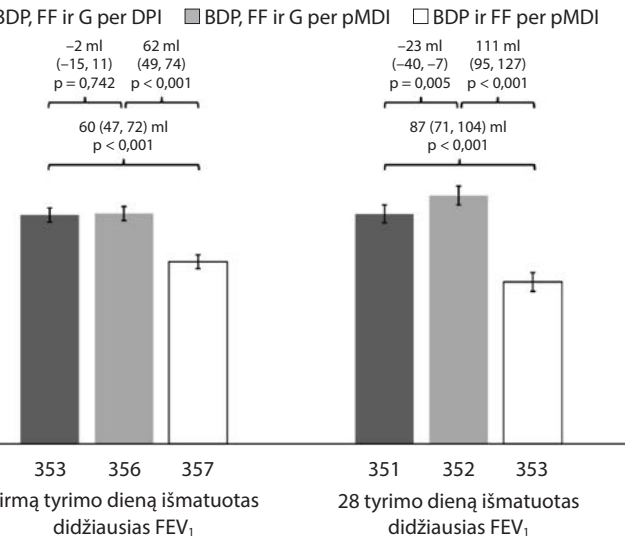
3 pav. 28 tyrimo dieną išmatuota FEV₁ AUC_{0-4h}, rytinė FEV₁ prieš skiriant kitą vaisto dožį ir pirmą tyrimo dieną išmatuotas FEV₁ AUC_{0-12h} (ITT populiacija)

Stulpelinėje diagramoje pavaizduoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės reikšmės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais). Tekste pateikiami koreguoti gydymo grupių vidurkių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FEV₁ AUC – FEV₁ plotas po kreive (pvz., FEV₁ AUC_{0-4h} – FEV₁ plotas po kreive nuo 0 iki 4 val. po vaisto skyrimo); FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

su pradine verte, matuota ryte prieš kitą vaisto dozę) į gydymą parodė 128 pacientai (36,2 proc.), vartoję BDP, FF ir G per DPI, 125 pacientai (35,0 proc.), vartoję BDP, FF ir G per pMDI, 67 pacientai (18,8 proc.), vartoję BDP ir FF. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, apskaičiuoti šansų santykiai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais, PI): 1,03 (PI – 0,69, 1,53; $p = 0,890$), BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP, FF ir G per pMDI, 3,13 (PI – 2,00, 4,88; $p < 0,001$), BDP, FF ir G per pMDI, palyginti su BDP ir FF, ir 3,22 (PI – 2,06, 5,01; $p < 0,001$), BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP ir FF.

Vertinant SGRQ bendrą balą, 28 tyrimo dieną fiksuotas panašus jo sumažėjimas pacientams, vartojusiems BDP, FF ir G tiek per pMDI, tiek per DPI. Nepriklausomai nuo naudojamo inhaliatoriaus tipo, abiejose trigubos terapijos grupėse rezultatai buvo geresni nei vartojant BDP ir FF (5 pav.). Didžiausias BDP, FF ir G poveikis stebėtas simptomų kontrolei. Dienų, kai nereikėjo vartoti greito poveikio simptomus slopinančių vaistų, skaičius buvo didelis visose gydymo grupėse – tiek vartojant BDP, FF ir G per pMDI, tiek per DPI, tiek vartojant BDP ir FF. Palyginti dvigubą

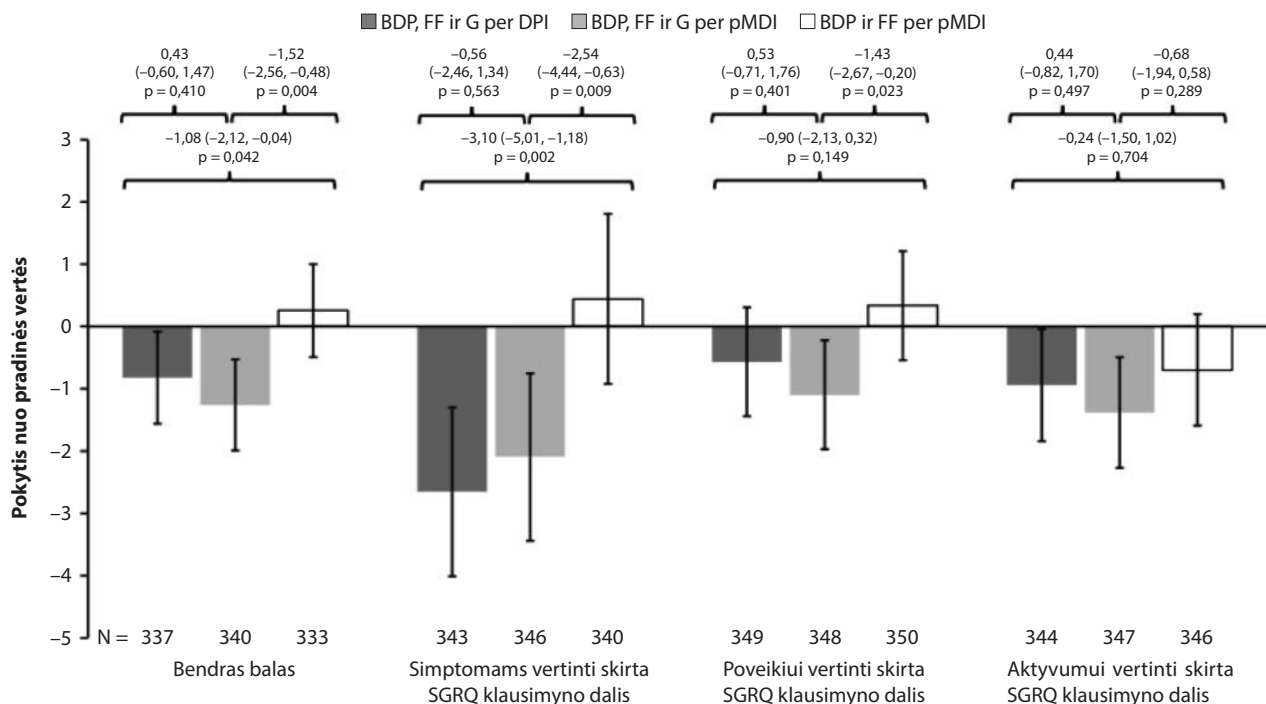


4 pav. Didžiausias FEV₁, išmatuotas per 12 val. po dozės pirmą ir 28 tyrimo dieną (ITT populiacija)

Stulpelinėje diagramoje pavaizduoti koreguoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės reikšmės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais). Tekste pateikti koreguoti gydymo grupių vidurkių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

terapiją su triguba, dienų be simptomus slopinančių vaistų poreikio skaičius buvo didesnis trigubą terapiją vartojusių pacientų grupėje – nepriklausomai nuo inhaliatoriaus tipo – nei BDP ir FF vartojusiųjų grupėje



5 pav. SGRQ bendras ir domenų balai 28 tyrimo dieną (ITT populiacija)

Stulpelinėje diagramoje pateikiami koreguoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės vertės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais). Tekste nurodyti koreguoti vidutiniai gydymo grupių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*).

Farmakoterapija

(2 lentelė). Panašios tendencijos stebėtos ir vertinant simptomus slopinančių vaistų įkvėpimų skaičių per parą. Nors šis rodiklis buvo mažas visose grupėse, pacientai, vartoję BDP, FF ir G (tiek per pMDI, tiek per DPI), įkvėpimų per parą atliko mažiau nei tie, kurie vartojo BDP ir FF (2 lentelė).

SAUGUMO DUOMENYS

Nepageidaujamos reakcijos (3 lentelė), nepriklausomai nuo skirto gydymo, pasireiškė panašiu dažniu visose gydymo grupėse. Dauguma jų buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, tik nedidelė jų dalis buvo susijusi su tirtu gydymu. Vienintelės rimtos nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija ir LOPL paūmėjimas, tačiau nė viena jų nebuvo siejama su tirtais vaistais.

Vienam pacientui, vartojusiam BDP ir FF, dėl pasireiškusio krūtinės skausmo, nebūdingo širdies ligoms, gydymas buvo nutrauktas. Ši nepageidaujama reakcija vertinta kaip nesunki ir praeinanti savaime.

Tyrimo laikotarpiu vienas pacientas mirė dėl kraujavimo iš kvėpavimo takų. Šis atvejis taip pat nebuvo susijęs su skirtu gydymu.

Be to, analizuoti širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliai: sistolinis ir diastolinis kraujospūdis, širdies susitraukimų dažnis, QTc intervalo pokyčiai elektrokardiogramoje. Šie rodikliai visose gydymo grupėse buvo panašūs, o jų pokyčiai, palyginti su pradinėmis reikšmėmis, buvo minimalūs. Tik pavieniais atvejais stebėti nežymūs QTc intervalo pokyčiai.

DISKUSIJA

Išanalizavus tyrimo duomenis, BDP, FF ir G derinio, skiriamo per pMDI, ir BDP, FF ir G derinio, skiriamo per DPI, veiksmingumas, vertinant tiek pagal FEV₁ AUC_{0-12h}, tiek pagal mažiausią FEV₁ 28 tyrimo dieną, buvo panašūs. Visais atvejais triguba terapija buvo veiksmingesnė už BDP ir FF. Nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp dviejų BDP, FF ir G derinio skyrimo formų vertinant ir antrines vertinamąsias baigtis. Teigiama atsako pagal FEV₁ šansų santykis, skiriant BDP, FF ir G derinį, buvo tris kartus didesnis nei skiriant BDP ir FF. Panašios tendencijos

2 lentelė. Simptomus slopinančių vaistų vartojimas (ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija)

	BDP, FF ir G per DPI (n = 354)	BDP, FF ir G per pMDI (n = 357)	BDP ir FF per pMDI (n = 357)
Dienos be simptomus slopinančių vaistų, proc.	70,6 (68,9, 72,2)	68,9 (67,3, 70,5)	65,3 (63,7, 66,9)
BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP, FF ir G per pMDI	1,64 (–0,61, 3,89); p = 0,154		
Palyginti su BDP ir FF per pMDI	5,25 (3,01, 7,49); p < 0,001	3,61 (1,36, 5,86); p = 0,002	
Vidutinis simptomus slopinančių vaistų suvartojimas, įkvėpimai per parą	0,753 (0,685, 0,821)	0,736 (0,668, 0,803)	0,902 (0,836, 0,968)
BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP, FF ir G per pMDI	0,017 (–0,077, 0,112); p = 0,723		
Palyginti su BDP ir FF per pMDI	–0,149 (–0,243, –0,055); p = 0,002	–0,166 (–0,261, –0,072); p < 0,001	

Duomenys pateikiami kaip koreguoti vidurkiai arba koreguoti vidutinių skirtumų įverčiai (95 proc. pasikliautinis intervalas). BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	BDP, FF ir G per DPI (n = 354)	BDP, FF ir G per pMDI (n = 358)	BDP ir FF per pMDI (n = 357)
Nepageidaujamos reakcijos	55 (15,5)	67 (18,7)	55 (15,4)
LOPL paūmėjimas	12 (3,4)	13 (3,6)	7 (2,0)
Nazofaringitas	10 (2,8)	9 (2,5)	11 (3,1)
Galvos skausmas	4 (1,1)	7 (2,0)	2 (0,6)
Nugaros skausmas	0	4 (1,1)	3 (0,8)
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	3 (0,8)	3 (0,8)	7 (2,0)
Burnos dziūvimas	2 (0,6)	0	1 (0,3)
Sunkios nepageidaujamos reakcijos	5 (1,4)	6 (1,7)	3 (0,8)
Pneumonija*	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Sunkios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	0	0	1 (0,3)
Rimtos nepageidaujamos reakcijos	4 (1,1)	6 (1,7)	1 (0,3)
Pneumonija*	1 (0,3)	2 (0,6)	0
LOPL paūmėjimas	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Rimtos su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	0	0	0
Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas	1 (0,3)	5 (1,4)	1 (0,3)
Pneumonija*	0	2 (0,6)	0
Mirtinos nepageidaujamos reakcijos.	0	1 (0,3)	0

* Vienam pacientui, vartojusiam BDP, FF ir G per DPI, užfiksuotas vienas sunkus ir rimtas pneumonijos atvejis, tačiau gydymas nebuvo nutrauktas. Du pacientai, vartoję BDP, FF ir G per pMDI, patyrė po vieną sunkų ir rimtą pneumonijos atvejį, dėl kurio jų dalyvavimas tyrime buvo nutrauktas.

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

stebėtos vertinant ir sveikatos būklę pagal SGRQ bei simptomus slopinančių vaistų vartojimą. Visų tirtų gydymo būdų saugumo profilis buvo panašus.

52 sav. trukmės TRILOGY tyrime taip pat vertintas BDP, FF ir G derinio, skiriamo per pMDI, bei BDP ir FF, skiriamo per pMDI, veiksmingumas ir saugumas. Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių FEV₁ po bronchus plečiančio vaisto buvo mažesnis nei 50 proc. ir kurie buvo patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą. Šiame straipsnyje aprašytame tyrime pacientai buvo įtraukiami pagal platesnį plaučių funkcijos intervalą (FEV₁ 30–80 proc. normos), taip pat nebuvo taikytas kriterijus dėl ankstesnių paūmėjimų. Nepaisant šių metodologinių skirtumų, abiejų tyrimų rezultatai buvo panašūs: tiek TRILOGY, tiek šiame tyrime stebėtas reikšmingas FEV₁ pagerėjimas, vertinant rodiklį prieš kitą vaisto dozę, didesnę pacientų dalis patyrė teigiamą FEV₁ atsaką, o skiriant BDP, FF ir G derinį per pMDI nustatyti geresni bendri SGRQ balai, palyginti su BDP ir FF. Be to, FEV₁ reikšmės, išmatuotos prieš kitą vaisto dozę kevirtą TRILOGY tyrimo savaitę, buvo panašios į šiame straipsnyje aprašyto tyrimo rezultatus, o tai patvirtina gydymo poveikio nuoseklumą. TRILOGY tyrime buvo taikomi griežtesni įtraukimo kriterijai (bent vienas paūmėjimas anamnezėje) ir ilgesnė stebėsenos trukmė, todėl jame buvo galima įvertinti ir LOPL paūmėjimų dažnį. Vartojant BDP, FF ir G derinį per pMDI, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo vidutiniškai 23 proc., palyginti su BDP ir FF, taip pat buvo stebėtas ilgesnis laikas iki pirmojo tokio paūmėjimo. Atsižvelgiant į tai, kad plaučių funkcijos pagerėjimas siejamas su retesniais LOPL paūmėjimais, galima daryti prielaidą, jog panašus BDP, FF ir G derinio veiksmingumas, nepriklausomai nuo inhaliatoriaus tipo, gali daryti panašų poveikį paūmėjimų dažniui. Straipsnyje aprašyto tyrimo saugumo rezultatai taip pat atitiko TRILOGY tyrimo duomenis – pacientų, kuriems pasireiškė bent viena arba daugiau nepageidaujamų reakcijų, dalis BDP, FF ir G derinio bei BDP ir FF derinio grupėse buvo panaši. Vis dėlto bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis šiame tyrime buvo mažesnis, o tai, tikėtina, susiję su trumpesne stebėsenos trukme ir kitokiu tyrimo dizainu.

Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ataskaitoje pabrėžiama įkvėpimo prietaiso pasirinkimo svarba, atsižvelgiant į paciento gebėjimus ir pageidavimus. Netinkamas inhaliatoriaus naudojimas yra susijęs su prastesne LOPL kontrole, o didesnis paciento pasitenkinimas naudojamu prietaisu siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi. Nustatyta, kad pacientų, sergančių LOPL, didesnis pasitenkinimas

naudojamu prietaisu siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi. Taip pat pastebėta, kad pacientai dažniau pageidauja daugiadozių inhaliatorių, o ne vienkartinių, kapsulėmis papildomų prietaisų. Svarbu pabrėžti, kad nėra vieno universalios prietaiso, tinkamo visiems pacientams, todėl BDP, FF ir G derinio skyrimas tiek per pMDI, tiek per DPI išplečia gydytojų ir pacientų pasirinkimo galimybes. Tai leidžia geriau pritaikyti gydymą pagal individualius paciento poreikius, gebėjimus ir skatina aktyvesnį įsitraukimą į gydymo procesą.

Tyrimas turi keletą apribojimų. Visų pirma, jis buvo orientuotas į plaučių funkcijos rodiklius. Nors SGRQ buvo įtrauktas kaip paciento sveikatos būklės vertinimo priemonė, 4 sav. gydymo laikotarpis, taikant kryžminio dizaino modelį, nėra optimalus metodas elgsenos pokyčiams vertinti. Vis dėlto šio tyrimo rezultatai yra panašūs į ilgalaikio TRILOGY tyrimo duomenis, o tai leidžia teigti, kad BDP, FF ir G derinys, vartojamas per DPI, yra ne mažiau veiksmingas nei per pMDI. Tyrimo dalyvavo heterogeninė pacientų grupė: maždaug trečdaliui jų skirta triguba terapija, trečdaliui – IKS ir IVBA derinys, o likusiems – gydymas be IKS. Siekiant sumažinti galimą ankstesnio gydymo poveikį tyrimo rezultatams, visi pacientai prieš atsitiktinės atrankos vizitą ir kiekvieno vaisto išsivalymo laikotarpiu 2 sav. vartodavo atvirojo dizaino BDP ir FF derinį, skiriamą per pMDI. Dėl taikyto kryžminio tyrimo dizaino ankstesnių gydymo schemų įtaka vertinama kaip minimali.

Svarbu pažymėti, kad simptomai tyrimo laikotarpiu formaliai nebuvo vertinti, tačiau pagal poreikį vartojamų simptomus slopinančių vaistų kiekis buvo laikomas netiesioginiu simptomų kontrolės rodikliu. Be to, SGRQ simptomų domeno rezultatai parodė, kad BDP, FF ir G derinys, vartojamas per DPI, yra ne prastesnis nei vartojant per pMDI; abi šios formos (DPI ir pMDI) buvo veiksmingesnės už BDP ir FF derinį, vartojamą per pMDI.

APIBENDRINIMAS

Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinio, vartojamo per DPI ir per pMDI, veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems LOPL, buvo panašus, todėl naujoji DPI formulė gali būti laikoma papildoma gydymo skyrimo galimybe tiek pacientams, tiek gydytojams.

Parengta pagal Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of dry-powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: the TRI-D randomized controlled trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16:79–89.