

Beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinio poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams sergant LOPL

IMPACT OF THE BECLOMETASONE/FORMOTEROL/GLYCOPYRRONIUM ON SMALL AIRWAYS DYSFUNCTION IN COPD

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos bei jos valdymo svarba sergant lėtine obstrukcine plaučių liga. Išsamiau aptariami MASCOT ir TRIFLOW tyrimai. Itin smulkių dalelių beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys reikšmingai pagerina smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, klinikinius simptomus bei mažina paūmėjimų riziką. Vienas esminių tyrimų, galinčių parodyti ankstyvus pokyčius – oscilometrija.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LOPL, simptomai, paūmėjimai, oscilometrija, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija, beklometazonas / formoterolis / glikopironis, MASCOT tyrimas, TRIFLOW tyrimas.

Summary. The article reviews the importance of small airway dysfunction and its effective management in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The MASCOT and TRIFLOW studies are discussed in detail. The extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium combination significantly improves small airway function, concurrently alleviates clinical symptoms, and reduces the risk of exacerbations. One of the key methods capable of detecting early changes is oscillometry.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, symptoms, exacerbations, oscillometry, small airway dysfunction, beclometasone/formoterol/glycopyrronium, MASCOT study, TRIFLOW study.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1747>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – heterogeninė, progresuojanti, kvėpavimo takus ir plaučių parenchimą pažeidžianti liga, sukelianti plaučių funkcijos sutrikimus ir lėtinius kvėpavimo takų simptomus. LOPL yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių visame pasaulyje; ja serga daugiau nei 300 mln. žmonių. Ši liga – trečia pagal dažnį mirties priežastis. Aktyviai siekiama užkirsti kelią ligai atsirasti, o ja sergant – kuo anksčiau nustatyti diagnozę ir skirti tinkamą gydymą. Pagrindinė gydymo priemonė – bronchus plečiantys vaistai. Pagal Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomendacijas, gydymas dviem bronchus plečiančiais vaistais – ilgo veikimo β_2 agonistu (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistu (IVMA) – rekomenduojamas kaip pradinis gydymas, jei yra išreikšti ligos simptomai. Įrodyta, kad IVBA ir IVMA deriniai veiksmingai mažina simptomus, pagerina oro srautą, plaučių funkciją, sumažina oro „spąstų“ reiškinį, būsimo paūmėjimo riziką, gerina fizinio krūvio toleravimą ir gyvenimo kokybę. Vis dėlto daliai pacientų toks gydymas yra nepakanka-

mas, todėl reikalinga triguba terapija su įkvepiamuoju gliukokortikoidu (IGK). IGK skirtas gydyti smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimą, taip siekiant geresnių gydymo rezultatų, įskaitant retesnius paūmėjimus. Fiksuotas trijų vaistų derinys (IVBA, IVMA ir IGK) viename inhaliatoriuje tam tikroms pacientų grupėms gali padėti dar labiau sumažinti ligos paūmėjimų dažnį, su LOPL susijusių hospitalizacijų dažnį, taip pat pagerinti plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę. Beklometazono, formoterolio furoato ir glikopironio (BDP, F ir G) derinys įkvepiamas itin smulkių dalelių forma, todėl visi trys komponentai – IGK, tiek IVBA ir IVMA – pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus.

Žinoma, kad smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija yra vienas svarbiausių LOPL patofiziologinių komponentų. Ji nustatoma sergant visomis ligos stadijomis, ypač pažengusios LOPL atvejais. Jei disfunkcija yra akivaizdi, simptomai bus labiau išreikšti, padidės paūmėjimų rizika. Be to, smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas lemia mažesnį oro srautą ir didina oro „spąstų“ formavimąsi. Įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją gali būti sudėtinga. Sukurta daug skirtingų metodų, kurie skiriasi prieinamumu, sudėtingumu ir pakartojamumu. Vienas naujesnių meto-

dų – oscilometrija. Šiuo tyrimu nesudėtinga įvertinti tiek centrinių, tiek periferinių kvėpavimo takų funkciją be priverstinio iškvėpimo manevrą. Oscilometrija ypač naudinga vaikams, vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems sunkia lėtine kvėpavimo takų liga, arba asmenims, turintiems kontraindikacijų spirometrijai.

Skaitmeninio vaizdo modeliavimo (*in silico*) tyrimai rodo, kad itin smulkių dalelių inhaliuojamosios vaistų formos pagerina plaučių funkcijos rodiklius bei užtikrina veiksmingesnę vaisto depoziciją periferiniuose kvėpavimo takuose. Klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE rezultatai įrodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija per suspausto oro dozuotą inhaliatorių buvo pranašesnė už IVBA ir IKG arba IVBA ir IVMA derinius – veiksmingiau retino LOPL paūmėjimus, gerino plaučių funkciją. Vis dėlto šiuose tyrimuose nevertintas trijų vaistų derinio poveikis smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai.

Nedidelių klinikinių tyrimų, atliktų su LOPL ir rūkančiais astma sergančiais pacientais, duomenys parodė, kad itin smulkių dalelių IVBA ir IKG deriniai gali pagerinti smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, įvertintą pagal oscilometrijos ir plaučių funkcijos rodiklius. Nors atlikta nemažai realios klinikinės praktikos tyrimų su BDP, FF ir G itin smulkių dalelių deriniu, iki šiol stinga duomenų apie ankstyvą tokios fiksuotos trijų vaistų terapijos poveikį smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos rodikliams sergant LOPL realios praktikos sąlygomis.

MASCOT stebėsenos tyrimas sukurtas siekiant įvertinti itin smulkių dalelių fiksuoto BDP, FF ir G derinio veiksmingumą smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos rodikliams sergant LOPL, po to, kai pacientų LOPL gydymas buvo pakeistas iš IVBA ir IVMA derinio į trigubą terapiją BDP, FF ir G.

Siekiant dar tiksliau įvertinti itin smulkių dalelių BDP, FF ir G poveikį smulkiesiems kvėpavimo takams ir oro „spąstų“ pasireiškimui, atliktas TRIFLOW tyrimas, kuriame daugiausia dėmesio skirta plaučių tūriams ir smulkiųjų kvėpavimo takų fiziologiniams parametrams.

MASCOT tyrimas

Atliktas daugiacentris, neintervencinis, perspektyvusis MASCOT tyrimas, trukęs 4 sav. Į tyrimą įtraukti LOPL sergantys pacientai, kurių forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir forsuotos gyvybinės talpos (FVC) santykis po bronchus plečiančių vaistų vartojimo buvo mažesnis nei 0,70, FEV_1 po bronchus plečiančių vaistų vartojimo nesiekė 80 proc., vidutinis forsuoto iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC ($FEF_{25-75\%}$) nesiekė 60 proc. Be to, per pastaruosius vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą pacientai turėjo būti patyrę bent po vieną LOPL paūmėjimą, vartojant IVBA ir IVMA derinį per sausų miltelių

inhaliatorių. Kiti įtraukimo kriterijai: juntami ligos simptomai (pagal LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) 10 balų arba daugiau), kraujo eozinofilų skaičius – 100 ląstelių/ μ l arba daugiau bei gebėjimas tinkamai naudoti suspausto oro dozuotą aerosolinį inhaliatorių (su tarpine arba be jos, atsižvelgiant į gydytojo sprendimą). Sprendimą keisti LOPL gydymą iš dvigubos terapijos į trigubą priimdavo gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į klinikinę situaciją ir indikacijas, dar prieš pradėjęs dalyvauti klinikiniame tyrime. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai: vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas (t. y. sisteminių gliukokortikoidų ir (arba) antibiotikų vartojimas, hospitalizacijos poreikis) per 4 sav. iki atrankos vizito, astma arba kita kvėpavimo takų liga, ilgalaikė deguonies terapija namuose.

Tyrimo tikslas – kuo anksčiau įvertinti gydymo pokytį smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai, kai dviguba bronchus plečiančių vaistų terapiją (IVBA ir IVMA) buvo pakeista į itin smulkių dalelių fiksuotų dozių BDP, FF ir G derinį. Vertinimai atlikti pradinio ir antro vizito metu (po 28 d.).

Plaučių funkcijos ir smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos vertinimas buvo atliktas pradinio ir kontrolinio vizito metu, ryte, taikant šiuos metodus:

- Forsuotos oscilometrijos technika (angl. *forced oscillation technique*, FOT), matuojant periferinių kvėpavimo takų pasipriešinimą (skirtumas tarp pasipriešinimo ties 5 Hz ir 19 Hz, R5–19), rezonansinį dažnį (Fres), reaktyvumo plotą (AX) ir reaktyvumo plotą ties 5 Hz (X5).
- Spirometrija, įskaitant vidurinio iškvėpimo srautus ties 75 proc., 50 proc. ir 25 proc. FVC (atitinkamai – $MEF_{75\%}$, $MEF_{50\%}$ ir $MEF_{25\%}$) ir $FEF_{25-75\%}$.
- Statiniai plaučių tūriai, nustatyti kūno pletizmografija, įskaitant bendrąją plaučių talpą (TLC), liekamąjį tūrį (RV) ir funkcinę liekamąją talpą (FRC).
- Ventilacijos heterogeniškumas, taikant vieno ir dauginių azoto iškvėpimų metodą (22 pacientų pogrupyje), nustatant azoto kiekio pokytį (ΔN_2) ir plaučių klirenso indeksą (LCI).

Simptomai ir sveikatos būklė vertinti kiekvieno vizito metu, naudojant CAT ir Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ).

Pagrindinis tyrimo vertinamasis rodiklis – smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos pagerėjimas, praėjus 4 sav. po gydymo pakeitimo, įvertinus pagal R5–19. Antriniai vertinamieji rodikliai apėmė kitų smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos parametrų pokyčius, įskaitant impulsinės oscilometrijos (Fres, AX ir X5), spirometrijos parametrus ($FEF_{25-75\%}$, FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $MEF_{75\%/50\%/25\%}$), statinių plaučių tūrių (RV/TLC, RV, FRC) ir ventilacijos heterogeniškumo pagerėjimą

Farmakoterapija

1 lentelė. Tyrimo dalyvių (n = 93) demografiniai ir pradinio vizito rodikliai

Parametras	Reikšmė
Amžius, m.	68,5 ± 8,2
Lytis, n (proc.): Vyrų Moterų	76 (81,7) 17 (17,3)
KMI, kg/m ²	27,1 ± 5,1
Rūkymo įpročiai: Esami rūkoriai, n (proc.) Buvę rūkoriai, n (proc.) Pakmečiai	72 (77,4) 21 (22,6) 57,2 ± 26,7
LOPL trukmė, m.	6,9 ± 4,9
Paūmėjimai per pastaruosius vienerius metus: Vidutinis sunkumo Sunkūs	1,52 ± 0,87 0,41 ± 0,51
Spirometrijos parametrai: FEV ₁ , l FEV ₁ , proc. norminio dydžio FVC, l FVC, proc. norminio dydžio FEV ₁ /FVC FEF _{25-75%} norminio dydžio	1,53 ± 0,47 53,4 ± 14,5 2,82 ± 0,68 74,4 ± 13,9 0,54 ± 0,11 27,7 ± 15,4
CAT balas	16,1 ± 11,1
SGRQ balas	34,9 ± 19,4

CAT – LOPL vertinimo testas; FEF_{25-75%} – vidutinis forsuito iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuito gyvybinė talpa; KMI – kūno masės indeksas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas.

2 lentelė. Tyrimo parametrų pokyčiai tarp V1 ir V2

Parametras	Pradinio vizito metu nustatyta mediana (tarpkvartilinis reikšmių režis)	Antro vizito metu nustatyta mediana (tarpkvartilinis reikšmių režis)	Δ (95 proc. PI)	p reikšmė
R5–19, cmH ₂ O/l/s	0,90 (0,60, 1,83)	0,70 (0,41, 1,10)	–0,49 (–0,66, –0,33)	< 0,001
Fres, Hz	20,0 (12,1, 29,2)	17,10 (10,10, 21,50)	–3,45 (–5,31, –1,59)	< 0,0001
AX, cmH ₂ O/l	15,40 (7,60, 58,70)	11,0 (6,60, 15,20)	–7,58 (–10,36, –4,80)	< 0,0001
X5, cmH ₂ O/l/s	3,30 (1,70, 9,80)	1,70 (1,30, 7,10)	–0,98 (–1,43, –0,53)	< 0,0001
RV/TLC, proc.	63,0 (49,0–110,0)	56,0 (46,0–106,0)	–6,1 (–9,61, –2,56)	< 0,0001
RV, proc. norminio dydžio	112,0 (90,0,135,0)	106,0 (92,0,125,0)	–10,31 (–18,01, –2,61)	0,0014
FRC, proc. norminio dydžio	107,0 (90,0,120,0)	98,0 (89,0, 115,0)	102,6 (98,27, 106,9)	0,043
ΔN ₂	555,0 (447,0, 964,0)	563,0 (397,0, 633,0)	–150,8 (–294,2, –7,44)	0,093
LCI	8,8 (6,9, 9,6)	7,2 (6,5, 8,1)	–0,85 (–1,55, –0,14)	0,143
FEV ₁ , l	1,55 (1,13, 1,85)	1,69 (1,37, 1,94)	0,14 (0,07, 0,20)	< 0,0001
FEV ₁ , proc. norminio dydžio	54,0 (42,0, 66,0)	59,0 (49,0, 69,5)	5,16 (2,89, 7,43)	< 0,0001
FVC, l	2,73 (2,43, 3,26)	3,0(2,58, 3,39)	0,19 (0,11, 0,27)	< 0,0001
FEV ₁ /FVC	0,54 (0,43, 0,65)	0,56 (0,45, 0,64)	0,01 (–0,002, 0,03)	0,0002
MEF _{75%} , proc. norminio dydžio	32,0 (16,0, 47,0)	36,0 (20,0, 48,0)	2,69 (–0,003, 5,38)	< 0,0001
MEF _{50%} , proc. norminio dydžio	28,0 (16,0, 42,0)	31,0 (18,0, 45,0)	3,79 (1,30, 6,28)	0,0003
MEF _{25%} , proc. norminio dydžio	29,0 (17,0, 55,0)	29,0 (21,0, 51,0)	0,63 (–1,62, 2,89)	0,066
FEF _{25-75%} , proc. norminio dydžio	28,0 (15,0, 39,0)	30,0 (17,5, 44,0)	3,43 (1,2, 5,66)	0,0005
CAT balas	14,0 (11,0, 19,0)	10,0 (7,50, 13,50)	–4,08 (–5,09, –3,08)	< 0,0001
SGRQ balas	31,03 (17,43, 50,44)	19,28 (14,47, 34,64)	–8,75 (–11,58, –5,93)	< 0,0001

AX – reaktyvumo plotas; CAT – LOPL vertinimo testas; FEF_{25-75%} – vidutinis forsuito iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FRC – funkcinė liekamoji talpa; Fres – rezonansinis dažnis; FVC – forsuito gyvybinė talpa; LCI – plaučių klirenso indeksas; MEF_{75%}, MEF_{50%} ir MEF_{25%} – vidurinio iškvėpimo srautas ties 75 proc., 50 proc. ir 25 proc. FVC; R5–19 – skirtumas tarp pasipriešinimo ties 5 Hz ir 19 Hz; RV – liekamasis tūris; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas; TLC – bendra plaučių talpa; X5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; ΔN₂ – azoto kiekio pokytis.

(ΔN₂ ir LCI) po 4 sav. Simptomų ir sveikatos būklės pokyčiai įvertinti pagal CAT (minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas (MCID) – 2 balai) bei SGRQ (MCID – 4 balai) pokyčius.

Iš viso į tyrimą įtraukti 93 LOPL sergantys pacientai (1 lentelė). Dauguma jų buvo vyrai, vidutinis amžius – 68,5 metų; 77 proc. tyrimo laikotarpiu vis dar rūkė. Pradinis FEV₁ buvo 1,53 l (53 proc. norminio dydžio), per pastaruosius vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą jiems pasireiškė 1,52 vidutinio sunkumo ir 0,41 sunkaus paūmėjimo; 75 pacientams (80,1 proc.) pasireiškė bent vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas, o 38 pacientams (40,1 proc.) – bent vienas sunkus paūmėjimas.

Pirminis vertinamasis rodiklis buvo pasiektas – R5–19 reikšmingai pagerėjo, o vidutinis pokytis (95 proc. pasikliautinis intervalas, PI) siekė –0,49 (nuo –0,66 iki –0,33) cmH₂O/l/s (p < 0,0001). Kitų oscilometrijos ir plaučių funkcijos parametrų pokyčiai pateikiami 2 lentelėje. Pastebėtas reikšmingas AX pagerėjimas – vidutinis pokytis buvo –7,58 cmH₂O/l (p < 0,0001, 1B pav.) ir X5 pagerėjimas – vidutinis pokytis buvo –0,99 cmH₂O/l/s (p < 0,0001, 1C pav.). Reikšmingai pagerėjo ir spirometrijos rodikliai: FEF_{25-75%} vidutiniškai padidėjo 3,43 proc. norminio

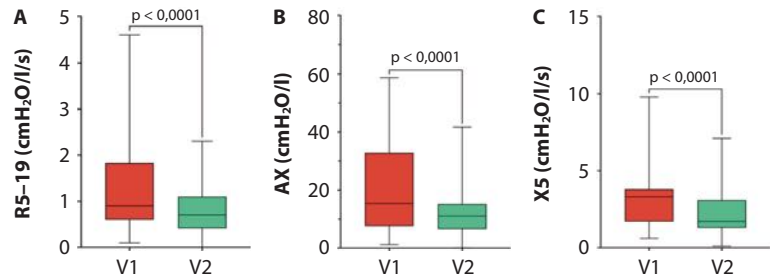
dydžio ($p = 0,0005$, 2A pav.), $FEV_1 - 0,14$ l ($p < 0,0001$, 2B pav.) ir $FVC - 0,19$ l ($p < 0,0001$, 2C pav.). Nustatytas ir statinių plaučių tūrių pagerėjimas, įskaitant vidutinį RV/TLC proc. pagerėjimą per $-6,1$ proc. ($p < 0,0001$, 2D pav.). Reikšmingų ventiliacijos heterogeniškumo pokyčių nenustatyta (tirtas nedidelis pacientų pogrupis ($n = 22$)).

Po taikyto LOPL gydymo BDP, FF ir G deriniu reikšmingai pagerėjo CAT ir SGRQ balai: atitinkamai $-4,09$ balo (nuo $-5,09$ iki $-3,08$, $p < 0,0001$) ir $8,75$ balo (nuo $-11,58$ iki $-5,93$, $p < 0,0001$) (2 lentelė, 3A ir 3B pav.). Antro vizito metu 73 pacientai (78 proc.) pasiekė dviejų balų MCID pagal CAT, o 39 pacientai (42 proc.) – keturių balų MCID pagal SGRQ.

R5-19 pagerėjimas stipriai koreliavo su AX pagerėjimu ($r = 0,85$) ir vidutinio stiprumo koreliacija su $FEF_{25-75\%}$ prognozuojamu pagerėjimu ($r = -0,45$) bei FEV_1 ($r = -0,41$). CAT balo pokytis koreliavo su R5-19 pagerėjimu ($r = 0,40$) ir kitais oscilometrijos parametrais, išskyrus X5, taip pat su FEV_1 pokyčiu ($r = -0,39$) ir $FEF_{25-75\%}$. SGRQ balo padidėjimas silpnai koreliavo su R5-19 pokyčiu ($r = 0,21$), o su kitais smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją atspindinčiais parametrais ryšio nenustatyta.

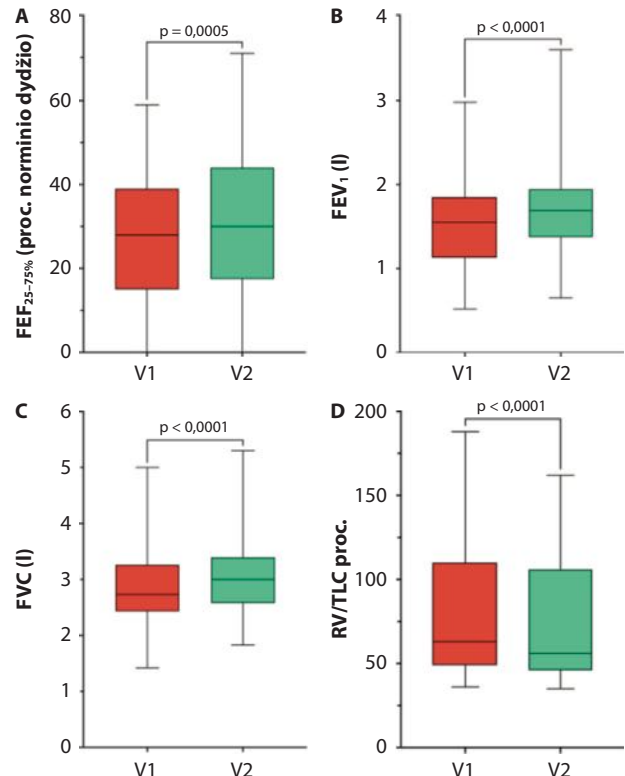
TRIFLOW tyrimas

Trigubos terapijos poveikis oro „spąstų“ susidarymui sergant LOPL nėra pakankamai ištirtas. TRIFLOW tyrimo metu vertintas BDP, FF ir G, skiriamo per suspausto oro dozuotą inhaliatorių, poveikis oro „spąstų“ pasireiškimui. Tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, vieno centro, dviejų krypčių kryžminio dizaino. Jame dalyvavo 23 LOPL sergantys pacientai (40–75 metų amžiaus), kurių FEV_1 buvo 30–80 proc. norminio dydžio, vartoję IGK derinius ir kurių RV buvo didesnis nei 120 proc. norminio dydžio. Visi pacientai buvo rūkantys arba buvę rūkoriai, kurių rūkymo istorija – 10 pakmečių ir daugiau. BDP vartotas tiek per įvadinį (angl. *run-in*), tiek per išsplovimo laikotarpį (angl. *wash-out*). Ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai buvo baigti skirti, keičiant trumpo veikimo bronchus plečiančiais vaistais, vartojamais pagal poreikį. Pradiniai plaučių funkcijos matavimai (spirometrija, oscilometrija, viso kūno pletizmografija) buvo atliekami 12 val. laikotarpiu iki pacientų atsitiktinio paskyrimo į BDP, FF ir G arba BDP ir FF grupes. Abu gydymo režimai taikyti po 5 d., po to – išsplovimo laikotarpis, galiausiai pacientai perėjo prie kryžminio gydymo būdo (angl. *cross-over*) (4 pav.). Plaučių funkcija buvo vertinta prieš pirmąją dozę (pirmą dieną) ir pakartotinai – po 12 val. nuo paskutinės dozės (5 d.).



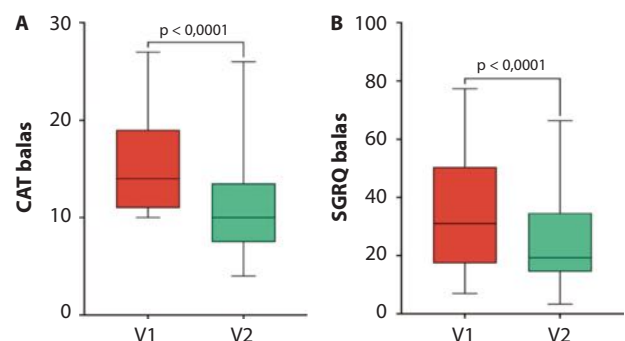
1 pav. Forsuotos oscilometrijos rodiklių pokytis tarp vizitų: A) R5-19; B) AX; C) X5

AX – reaktyvumo plotas; R5-19 – skirtumas tarp pasipriešinimo ties 5 Hz ir 19 Hz; V1 – pradinis vizitas; V2 – antras vizitas; X5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz.



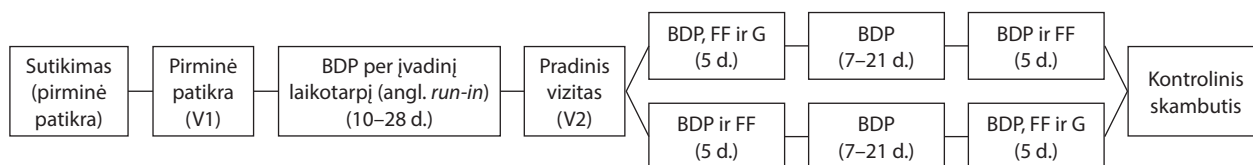
2 pav. Plaučių funkcijos tyrimų rodiklių pokytis tarp vizitų: A) $FEF_{25-75\%}$; B) FEV_1 ; C) FVC; D) RV/TLC – liekamojo tūrio ir bendrosios plaučių talpos santykis

$FEF_{25-75\%}$ – vidutinis forsuoto iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC; FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; RV – liekamas tūris; V1 – pradinis vizitas; V2 – antras vizitas TLC – bendra plaučių talpa.



3 pav. Pacientų sveikatos būklės pokytis tarp vizitų, vertintas pagal: A) CAT balą; B) Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balą.

CAT – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas; V1 – pradinis vizitas; V2 – antras vizitas.



4 pav. Tyrimo dizainas

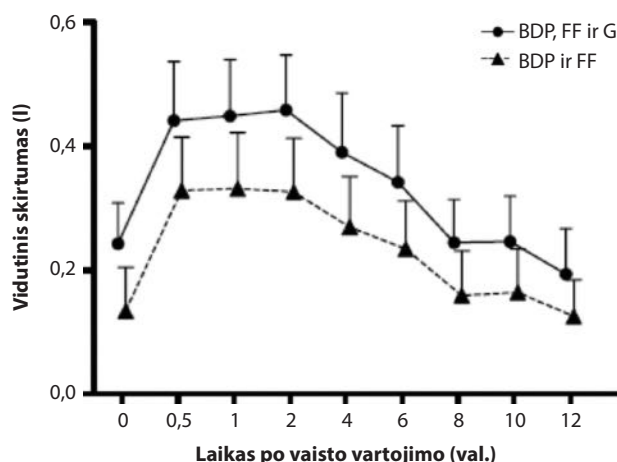
BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio furoatas; G – glikopironis.

Bendrosios pirminės baigties analizė parodė, kad tiek BDP, FF ir G, tiek BDP ir FF pagerino FEV_1 ir RV 5 d., palyginti su pirmą dieną prieš vaisto skyrimą (5, 6 pav.). FEV_1 AUC_{0-12} pokytis, vartojant BDP, F ir G derinį, buvo didesnis, palyginti su BDP ir FF; vidutinis skirtumas – 104 ml; 95 proc. PI – 37, 171 ml; $p = 0,0071$. RV AUC_{0-12} pokytis, vartojant BDP, FF ir G, buvo didesnis, palyginti su BDP ir FF; vidutinis skirtumas – –163 ml; 95 proc. PI – –263, –64 ml; $p = 0,0028$.

BDP, FF ir G reikšmingiau nei BDP ir FF pagerino daugelio plaučių funkcijos rodiklių AUC_{0-12} . Smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo pokytis, matuojant oscilometrija pagal R5–R20 AUC_{0-12} , buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G, palyginti su BDP ir FF (vidutinis skirtumas – –0,045 kPa/l/s; $p = 0,0002$). Taip pat gauti reikšmingai geresni Fres, AX ir X5 rodikliai skyrus BDP, FF ir G, tačiau $\Delta X5$ pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,06$). Įkvėpimo talpa (IC), TLC ir FRC AUC_{0-12} reikšmės tarp grupių statistiškai nesiskyrė, nors TLC ir FRC tendencingai gerėjo skyrus BDP, FF ir G. Specifinio kvėpavimo takų laidumo (sGaw) AUC_{0-12} pokytis taip pat buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G ($p = 0,01$).

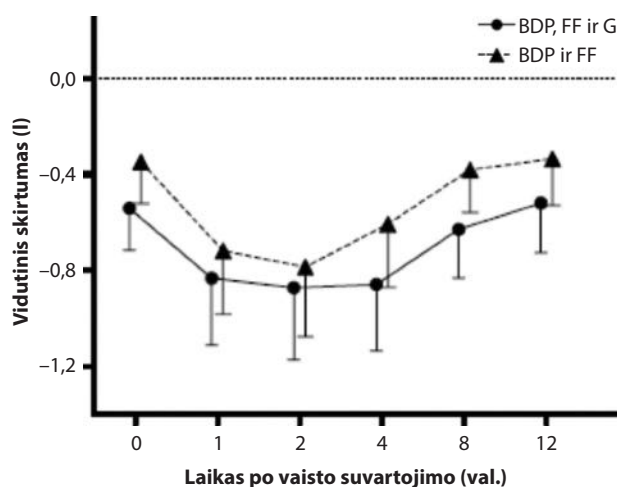
Didžiausio FEV_1 pokytis buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G nei BDP ir FF (vidutinis skirtumas – +120 ml; $p = 0,0016$), o didžiausio RV skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (vidutinis skirtumas – –79 ml; $p = 0,11$). R5–R20 didžiausias pokytis, vartojant BDP, FF ir G, buvo reikšmingai didesnis, nei vartojant BDP ir FF (vidutinis skirtumas – –0,036 kPa/l/s; $p = 0,0022$). Mažiausio RV pagerėjimas buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G nei BDP ir FF (–179 ml; $p = 0,0097$), o mažiausio FEV_1 gydymo skirtumas (65 ml; $p = 0,08$) nebuvo statistiškai reikšmingas.

Pradiniai AUC_{0-12} matavimai atlikti pacientams, vartojantiems vien BDP. Palyginus BDP ir FF bei pradinis duomenis, nustatyti pokyčiai: FEV_1 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – +227 ml), RV AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –558 ml), R5–R20 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –0,117 kPa/l/s), visų matavimų $p < 0,0001$. Palyginus BDP, FF ir G bei pradinis duomenis, gauti pokyčiai: FEV_1 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – +320 ml), RV AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –678 ml), R5–R20 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –0,165 kPa/l/s), visų matavimų $p < 0,0001$.



5 pav. Vidutinis FEV_1 pokytis 5 d., palyginti su pirmos dienos verte prieš vaisto vartojimą. Stulpeliai žymi 95 proc. pasikliautinusius intervalus

BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio furoatas; FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; G – glikopironis.



6 pav. Vidutinio liekamojo tūrio pokytis 5 d., palyginti su pirmos dienos verte prieš vaisto suvartojimą. Stulpeliai žymi proc. pasikliautinusius intervalus

BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio furoatas; G – glikopironis.

DISKUSIJA

MASCOT tyrimo rezultatai parodė reikšmingą smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos ir sveikatos būklės pagerėjimą praėjus 4 sav. nuo gydymo sustiprinimo BDP, FF ir GB deriniu pacientams, jaučiantiems ligos simptomus ir (arba) patiriantiems paūmėjimus vartojant IVBA ir IVMA derinį per sausų miltelių inhaliatorių. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis

buvo R5–19 oscilometrijos parametro, taip pat kitų smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją atspindinčių rodiklių, įskaitant $FEF_{25-75\%}$ ir RV/TLC, bei papildomų oscilometrijos parametrų pagerėjimas. Šiuos pokyčius lydėjo kliniškai reikšmingas FEV_1 , simptomų ir gyvenimo kokybės pagerėjimas.

MASCOT – tai realios klinikinės praktikos tyrimas, skirtas įvertinti itin smulkių dalelių trigubos terapijos BDP, FF ir GB veiksmingumą smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai gydyti. Itin smulkių dalelių įkvėpamųjų vaistų formulės veiksmingai pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, o tai dažnai yra sudėtingiau pasiekti, kai vaistai tiekiami per sausų miltelių inhaliatorius. MASCOT tyrime per 4 sav. žymiai pagerėjo spirometrijos ir pletizmografijos parametrai, o forsuita oscilometrija išryškėjo kaip pagrindinis metodas, skirtas įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją LOPL sergantiems pacientams. Ventilacijos heterogeniškumo pokyčių nenustatyta, tačiau tai galėjo lemti mažas pogrupio dalyvių skaičius ($n = 22$), kai buvo vertintas ventilacijos heterogeniškumas.

R5–19, kaip smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo žymuo, pasižymėjo dideliu jautrumu vertinant itin smulkių dalelių trigubos terapijos poveikį smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai, o $\Delta R5-19$ buvo susijęs su $\Delta FEF_{25-75\%}$, vertinant smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją spirometrijos metu, kaip ir su AX. $\Delta R5-19$ taip pat buvo susijęs su LOPL sergančių pacientų simptomų pagerėjimu, vertinant pagal CAT ir SGRQ balus.

Ankstesni (nors ir riboti) tyrimai parodė, kad oscilometrija gali būti naudinga tiriant LOPL sergančius pacientus, atliekant funkcinį plaučių būklės vertinimą bei vertinant galimą gydymo poveikį. Atlikus ECLIPSE tyrimo skerspjūvio analizę, nustatyta, kad impulsinei oscilometrijai būdingas geras pakartojamumas, o pats tyrimas naudingas vertinant ligos sunkumą. Retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo vyresnio amžiaus LOPL sergantys tiriamieji bei sveiki savanoriai, parodė, kad forsuitos oscilometrijos tyrimas gali gana anksti parodyti LOPL būdingus pokyčius, kai spirometrijos rodikliai dar išlieka nepakitę. LOPL sergančių pacientų grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas Fres, R5–20 ir X5 padidėjimas. Skerspjūvio tyrime, nagrinėjant ryšius tarp smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos, vertintos impulsine oscilometrija, kompiuterinės tomografijos (KT) ir spirometrijos rodiklių sergant LOPL, nustatyta, kad R5–20 ir X5 reikšmės reikšmingai koreliavo su SGRQ ir modifikuoto Britų medicinos tyrimų tarybos (mMRC) klausimyno balais. Šios koreliacijos buvo statistiškai reikšmingesnės nei FEV_1 arba KT radinių sąsajos su klinikiniais simptomais.

MASCOT tyrimo rezultatai parodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija per vieną mėnesį pastebimai pagerino R5–19, o $\Delta R5-19$ koreliavo su simptomų

palengvėjimu, vertintu pagal CAT. Ši koreliacija buvo lyginama su FEV_1 rodikliu ir viršijo $FEF_{25-75\%}$ bei RV/TLC proc. indeksų diagnostinę vertę. Be to, R5–19 buvo vienintelis smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją atspindintis parametras, koreliuojantis su SGRQ. Tyrimų, kuriuose vertinta oscilometrijos reikšmė vertinant gydymo poveikį LOPL sergantiems asmenims, nėra daug. Viename jų analizuotas indakaterolio, glikopironio ir tiotropio derinio veiksmingumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL. Molino ir kt. nustatė, kad oscilometrija buvo jautresnė nei spirometrija vertinant kvėpavimo takų obstrukcijos pokyčius. Nedideliame koncepciniame tyrime, kuriame prie esamo gydymo IGK ir IVBA deriniu buvo pridėtas tiotropis arba aklidinis, nustatyta, kad periferinių kvėpavimo takų pasipriešinimas (R5–R20) reikšmingai sumažėjo vartojant aklidinį, o abiejų gydymo schemų metu buvo stebėtas statistiškai reikšmingas Fres pagerėjimas, tačiau R5 reikšmės reikšmingai nesikeitė. Nedideliame 3 mėn. trukmės Pisi ir kt. tyrime nustatyta, kad itin smulkių dalelių BDP ir FF formulė pagerina pacientų, sergančių sunkia LOPL, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją, vertinant pagal R5–20 ir RV/TLC, o pagerėjimas koreliavo su CAT balu. MASCOT tyrime po 4 sav. užfiksuota smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos, bendrų plaučių funkcijos rodiklių ir pacientų sveikatos būklės sąsaja dar labiau pagrindžia smulkiųjų kvėpavimo takų svarbą paciento gyvenimo kokybei. Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija gali prisidėti prie oro „spastų“ susidarymo (tyrime vertinta pagal RV/TLC santykį) ir plaučių hiperinfliacijos, todėl ankstyvas smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos pagerėjimas per pirmas 4 sav. gali būti viena iš priežasčių, lėmusių greitą simptomų palengvėjimą.

MASCOT tyrimas realios klinikinės praktikos sąlygomis patvirtino TRIBUTE atsitiktinių imčių tyrimo rezultatus, kurie parodė didesnę FEV_1 pagerėjimą, palyginti su pradiniu, vartojant BDP, FF ir G, palyginti su indakaterolio ir glikopironio deriniu 12 ir 40 sav., taip pat pagerėjo bendras SGRQ balas pacientams, patiriantiems LOPL paūmėjimus. Nors tai buvo atviras IVBA ir IVMA keitimo tyrimas, MASCOT tyrimo laikotarpiu stebėtas 140 ml FEV_1 pagerėjimas, o vidutinis CAT ir SGRQ balų pagerėjimas po 4 sav. siekė –4,08 ir –8,75 balo – rezultatai buvo dar geresni nei atsitiktinių imčių tyrimuose. Keletas realios klinikinės praktikos tyrimų (TRITRIAL, TriOptimize, TRICOP, TRIWIN, TRIBUNE) parodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija BDP, FF ir G reikšmingai pagerina LOPL sergančių pacientų sveikatos būklę, gyvenimo ir miego kokybę bei gydymo laikymąsi. Pagerėjimas stebėtas jau po 24 sav., įskaitant plaučių funkcijos rodiklių gerėjimą ir simptomus lengvinančių vaistų vartojimo sumažėjimą. Didelė dalis pacientų (apie 80–86 proc.) pasiekė kliniškai reikšmingą CAT balo

sumažėjimą (2 balais ir daugiau), o MASCOT tyrime 78 proc. pacientų tokį pagerėjimą pasiekė jau po 4 sav.

Pagrindinė tyrimo stiprybė – išsamus smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos vertinimas ir tai, kad tyrimas buvo atliktas realios klinikinės praktikos sąlygomis. Nors tyrimo trukmė (4 sav.) gali būti vertinama kaip ribojimas, pagrindinis tikslas buvo įvertinti ankstyvą terapijos poveikį. Tyrime nebuvo placebo grupės, tačiau tai atitiko etikos principus, nes įtraukti LOPL sergantys pacientai, kuriems pasireiškia ligos simptomai ir paūmėjimų anamnezė.

TRIFLOW tyrime daugiausia dėmesio skirta LOPL sergantiems pacientams, kuriems pagal RV nustatyti oro „spąstai“. Atliekant pirminės vertinamosios baigties analizę (AUC_{0-12}), pagal FEV_1 ir RV, BDP, FF ir G buvo veiksmingesnis nei BDP ir FF, o tai rodo, kad G, esantis itin smulkių dalelių BDP, FF ir G sudėtyje, sumažino oro „spąstų“ pasireišimo dažnį. Be to, žymesnis R5–R20 AUC_{0-12} pagerėjimas, vartojant BDP, FF ir G, palyginti su BDP ir FF, rodo, kad G taip pat sumažino smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimą. Rezultatai rodo teigiamą poveikį smulkiesiems kvėpavimo takams ir mažėjančią oro „spąstų“ pasireišimo dažnį. Antrinė analizė, kurios metu lyginta BDP ir FF bei BDP, parodė, kad FF pagerino FEV_1 , RV ir impulsinės oscilometrijos rodiklius, įskaitant R5–R20 AUC_{0-12} . Šie rezultatai taip pat rodo teigiamą poveikį, susijusį su oro „spąstų“ dažnio sumažėjimu, smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijai. Poveikio dydžių analizės duomenimis, F vartojimas 5 d. pagerino RV AUC_{0-12} 558 ml ir FEV_1 AUC_{0-12} – 227 ml. Šis lyginimas su pradiniais duomenimis taip pat atskleidė papildomą G naudą per 5 d., nes BDP, F ir G bei BDP gydymo skirtumai atitinkamai siekė – 678 ml RV AUC_{0-12} ir +320 ml FEV_1 AUC_{0-12} .

5 d. užfiksuoti didžiausių plaučių funkcijos rodiklių pokyčiai (BDP, FF ir G, palyginti su BDP ir FF) atitiko tą pačią rezultatų tendenciją, kaip ir AUC_{0-12} analizėje, išskyrus RV, kurio skaitinis skirtumas buvo mažesnis (65 ml) ir statistiškai nereikšmingas ($p = 0,08$). Šie rezultatai gali būti paaiškinami tuo, kad pirmo bronchus plečiančio vaisto (FF) sukeltas oro „spąstų“ dažnio sumažėjimas buvo santykinai didelis ir siekė galimą didžiausio poveikio ribą, todėl antras bronchus plečiantis vaistas (G) galėjo lemti santykinai nedidelį rodiklių pagerėjimą. Tiek pagal AUC_{0-12} , tiek pagal didžiausių reikšmių matavimus, RV pasižymėjo didžiausiu jautrumu iš visų plaučių tūrio rodiklių nustatant skirtumus tarp BDP, FF ir G bei BDP ir FF, o tai siejama su tuo, kad į tyrimą įtrauktų pacientų RV viršijo 120 proc. norminio dydžio.

Naudojant impulsinės oscilometrijos metodą, buvo galima veiksmingai įvertinti kvėpavimo takų pasipriešinimą ir reaktyvumą. R5–R20 yra plačiai pripažintas smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo rodiklis, o ankstesni tyrimai parodė, kad bronchus plečiantys

vaistai jį pagerina. TRIFLOW tyrime nustatytas R5–R20 ir RV pagerėjimas rodo, kad geresnė smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija, pasiekta vartojant bronchus plečiančius vaistus, prisidėjo prie oro „spąstų“ dažnio mažinimo. X5, Fres, AX siejami su plaučių tamprumu ir elastingumu. Tiek G, tiek FF komponentai, būdami itin smulkių dalelių trigubos terapijos sudėtyje, nuosekliai gerino šiuos parametrus.

Galimas tyrimo apribojimas – santykinai nedidelė imtis. Vis dėlto, ji buvo panaši į kitus kryžminio dizaino tyrimus, kuriuose tirtas ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų poveikis plaučių funkcijai. Be to, atrinkus pacientus, kuriems nustatyti oro „spąstai“ (RV viršija 120 proc. norminio dydžio), pavyko užtikrinti tiriamosios populiacijos homogeniškumą ir sumažinti galimą plaučių funkcijos duomenų variabilumą.

APIBENDRINIMAS

LOPL labai pažeidžia smulkiuosius kvėpavimo takus: pasireiškia epitelio ir poepitelinio audinio sustorėjimas, sumažėja kolageno tankis, kaupiasi gleivės, vyksta alveolių elastinių jungčių destrukcija. Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija susijusi su FEV_1 sumažėjimu, padidėjusia hiperinfliacija, oro „spąstais“ ir blogesne sveikatos būkle. Dėl šios priežasties labai svarbus laiku skiriamas tinkamas gydymas. MASCOT tyrimo rezultatai parodė, kad pakeitus gydymą iš IVBA ir IVMA derinio į itin smulkių dalelių trigubą terapiją BDP, FF ir G deriniu, pacientams, jaučiantiems simptomus arba patiriantiems LOPL, reikšmingai pagerėjo smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija. Vienas pagrindinių tyrimų, leidžiančių nustatyti ankstyvus pokyčius – oscilometrija. Pagerėjimas, užfiksuojamas jau per 4 sav., rodo kliniškai reikšmingą pacientų sveikatos būklės ir gyvenimo kokybės pagerėjimą. Šis tyrimas dar labiau pabrėžia klinikinę smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos diagnozavimo ir tikslingo gydymo svarbą sergant LOPL, taip pat ankstyvą itin smulkių dalelių trigubos terapijos veiksmingumą smulkiesiems kvėpavimo takams. Rezultatai turėtų būti patvirtinti ilgesnės trukmės tyrimuose, kuriuose būtų vertinama galima fiziologinio pagerėjimo sąsaja su paūmėjimų prevencija ir gyvenimo kokybės gerėjimu. TRIFLOW tyrimo rezultatai parodė, kad LOPL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta plaučių hiperinfliacija, gydymas BDP, FF ir G deriniu pagerino FEV_1 , RV bei smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, sumažino oro „spąstus“ ir pagerino oro srautą, o tai objektyvizuoti leido paprastas, lengvai atliekamas oscilometrijos tyrimas.

Straipsnis parengtas pagal publikacijas: Gogali A, Kostikas K, Kyriakopoulos C, Potonos D, Porpodis K, Tsiouprou I, et al. Managing small airways dysfunction in COPD patients in real life under fixed triple combination of beclomethasone/formoterol/glycopyrronium: the MASCOT real world evidence study. Int J Chron

Obstruct Pulmon Dis. 2025; 20:1651-63; Dean J, Panainte C, Khan N, Singh D. The TRIFLOW study: a randomised, cross-over study evaluating the effects of extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium on gas trapping in COPD. Respir Res. 2020;21(1):323.

NAUJIENA

Nuo 2025 m. liepos mėn. BDP, FF ir G Lietuvoje prieinamas ne tik per suspausto oro dozuotą inhaliatorių, bet ir per dozuotą sausų miltelių inhaliatorių „NEXThaler“, išlaikant itin smulkių vaisto dalelių

formavimą. Taip sudaromos platesnės gydymo galimybės LOPL sergantiems pacientams. „NEXThaler“ turi pacientui patogią „grįžtamojo ryšio“ sistemą. Teisingai įkvėpus, pasigirsta spragtelėjimas bei sumažėja likusių dozių skaičius skaičiuotuve. Įkvėpimui užtikrinti reikalingas mažas optimalus įkvėpimo srautas – 35 l/min. Tinkamai neįkvėpus, dozė grąžinama į dozių rezervuarą, ji neprarandama ir nesikaupia, nėra pavojaus suvartoti per didelę dozę. Taigi, prietaisas sumažina vaisto įkvėpimo klaidas, padeda greičiau išmokti teisingo inhaliavimo technikos.