

Trigubos terapijos viename inhaliatoriuje nauda gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

THE BENEFIT OF SINGLE INHALER TRIPLE THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdinga nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, sąlygojanti nuolatinius kvėpavimo simptomus, kurie intensyvėja ligai progresuojant bei kartojantis paūmėjimams. Remiantis Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) rekomendacijomis, triguba medikamentinė LOPL terapija įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (iGK), ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMB) bei ilgo veikimo β_2 -agonistu (IVBA) indikuotina pacientams, kuriems, nepaisant skiriamo gydymo IVBA/IVMB arba IVBA/iGK, išlieka kliniškai reikšmingų simptomų ir kurie turi padidėjusią vidutinių arba sunkių paūmėjimų riziką. Trigubos medikamentinės LOPL terapijos veiksmingumą demonstruoja FULFIL (angl. *Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) ir IMPACT (angl. *InforMing the Pathway of COPD Treatment*) klinikinių tyrimų duomenys. Remiantis jais, įrodytas gydymo trijų skirtingų farmakoterapinių grupių (iGK/IVMB/IVBA) įkvėpiamaisiais medikamentais pranašumas lyginant su dviguba terapija (iGK/IVBA, IVBA/IVMB). Flutikazono furoato / umeklidinio / vilanterolio grupėje nustatytas statistiškai patikimai mažesnis vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis, taip pat užfiksuoti geresni plaučių funkcijos rodikliai bei geresnė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė lyginant su dvigubo medikamentinio gydymo grupėmis. Tuo tarpu jokių saugumo profilio skirtumų nenustatyta. Taigi triguba medikamentinė terapija viename inhaliatoriuje yra perspektyvus LOPL gydymo būdas atrinktiems pacientams.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, dviguba terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by persistent obstruction of lung airflow, determining respiratory symptoms, which increase while disease is progressing and exacerbations are recurring. According to Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), triple therapy with an inhaled glucocorticoid (iGK), a long-acting β_2 -agonist (LABA) and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), should be prescribed for patients who have clinically significant symptoms despite treatment with iGK/LABA or LAMA/LABA and who are at increased risk for moderate or severe exacerbations. Efficacy of triple therapy is demonstrated by FULFIL (Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and IMPACT (InforMing the Pathway of COPD Treatment) clinical trials findings. In fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol group a statistically significant reduction in the moderate and severe COPD exacerbations, as well as improvement of lung function and health-related quality of life were observed, comparing with groups of dual therapy. Meanwhile any differences in safety profile were detected. Such triple therapy in single inhaler is promising pathway for COPD treatment in selected patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, double therapy.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai progresuojanti kvėpavimo takų liga, kurios pagrindinis patogenetinis veiksnys yra lėtinis uždegimas, apimantis kvėpavimo takus, plaučių parenchimą bei kraujagysles. Jai būdinga persistuojanti kvėpavimo takų obstrukcija, sąlygojanti nuolatinius kvėpavimo simptomus, kurie dažnėja ligai progresuojant bei kartojantis paūmėjimams [1].

Remiantis Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) rekomendacijomis, triguba medikamentinė LOPL

terapija įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (iGK), ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMB) bei ilgo veikimo β_2 -agonistu (IVBA) rekomenduojama, kai, nepaisant skiriamo gydymo IVBA ir IVMB arba IVBA ir iGK, išlieka kliniškai reikšmingų simptomų ir yra vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų rizika [2]. Remiantis įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, lyginant su dvigubu medikamentiniu LOPL gydymu, triguba medikamentinė LOPL terapija turi teigiamą poveikį plaučių funkcijai, LOPL simptomams ir paūmėjimų rizikai mažinti. Ilgą laiką gydymas trimis vaistais buvo galimas tik naudojant daugiau nei vieną

Farmakoterapija

inhaliatorių, o kai kuriuos vaistus įkvėpiant ir du kartus per parą. Triguba terapija viename inhaliatoriuje - ilgai laukta naujiena [3]. Inhaliatoriuje talpinamas iGK – flutikazono furoatas, IVMB – umeklidinis ir IVBA – vilanterolis (FF/U/V). Derinį pakanka įkvėpti vieną kartą per parą. Siekiant įvertinti šios trigubos terapijos viename inhaliatoriuje poveikį bei saugumo profilį, atlikti du svarbią klinikinę reikšmę turintys tyrimai: FULFIL (angl. *Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), kurio metu lygintas FF/U/V su iGK – budezonido ir IVBA – formoterolio (B/F) deriniu, bei IMPACT (angl. *InforMing the PATHway of COPD Treatment*), kurio metu lygintas FF/U/V su iGK – flutikazono furoato ir IVBA – vilanterolio (FF/V) bei IVMB – umeklidinio ir IVBA – vilanterolio (U/V) deriniais. Šiame straipsnyje apžvelgiami minėtų klinikinių tyrimų duomenys, gauti palyginus trijų vaistų derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą su dviejų vaistų deriniais.

FULFIL KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

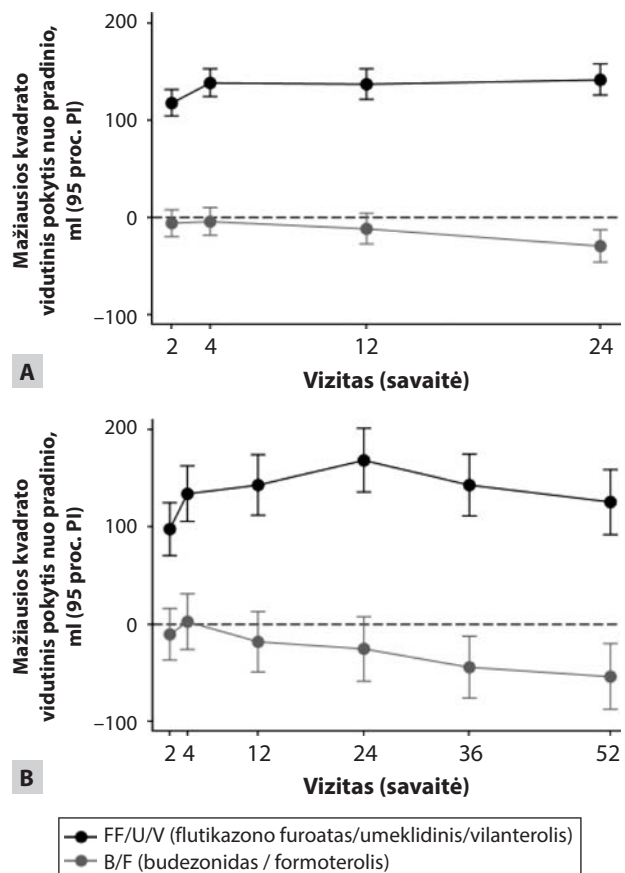
FULFIL – trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, dvigubai koduotas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas. Šio tyrimo tikslas – įvertinti trigubo vaistų derinio – FF/U/V (100/62,5/25 µg) viename inhaliatoriuje, skiriamo vieną kartą per parą, poveikį plaučių funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, lyginant su dvigubu vaistų deriniu – B/F (400/12 µg), skiriamu du kartus per parą.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) reikšmės ir Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *the St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendros balų sumos pokytis per 24 gydymo savaites, lyginant su pradiniais duomenimis. Antrinės vertinamosios baigtys: FEV₁ atsakas (pokytis nuo pradinės reikšmės ≥100 ml), kliniškai reikšmingas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendros balų sumos pokytis (sumažėjimas ≥4 balais nuo pradinės vertės) bei LOPL paūmėjimų dažnis gydymo laikotarpiu.

Tyrimo dalyvavo vyresni nei 40 metų pacientai, sergantys išreikšta bronchų obstrukcija: FEV₁<50 proc., arba ≥50 FEV₁<80 proc., su išreikštais LOPL simptomais (LOPL vertinimo testo (angl. *COPD assesment test*, CAT) reikšmė ≥10 balų) ir per praėjusius metus patyrę bent du vidutinio sunkumo arba bent vieną sunkų LOPL paūmėjimą. Į klinikinį tyrimą įtraukta 2240 pacientų: 1810 – į numatytųjų gydyti (angl. *intent-to-treat*, ITT) (FF/U/V, n=911; B/F, n=899), 430 – į išplėstinę (angl. *Extension*, EXT) grupę (FF/U/V, n=210; B/F, n=220). Tyrimą baigė 94 proc. pacientų, iš kurių 90 proc. tiriamuosius vaistus vartojo ir tyrimui baigiantis. Priešlaikinis tyrimo nutraukimas dažniausiai buvo sąlygotas paciento apsisprendimo (4 proc.), nepageidaujamų reiškinių (3 proc.) arba nepakankamo

gydymo veiksmingumo (3 proc.). Viso tyrimo metu registruoti visi pasireiškę nepageidaujami reiškiniai. Siekiant geriau prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą, naudotas elektroninis dienynas. Paūmėjimo sunkumas vertintas pagal gydymo intensyvumą: lengvas paūmėjimas – gydymui papildomai skirtas trumpo veikimo β₂-agonistas, vidutinio sunkumo paūmėjimas – skirtas gydymas antibiotikais arba sisteminiais gliukokortikoidais, sunkus paūmėjimas – stacionarinis gydymas.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad per visą 24 savaičių gydymo laikotarpį FEV₁ pokytis nuo pradinių reikšmių tyrimo pradžioje buvo žymiai didesnis skiriant trigubą LOPL terapiją FF/U/V nei dvigubo medikamentinio gydymo B/F grupėje (p<0,001) (1 pav. A). Vidutinis FEV₁ pokytis trigubos terapijos grupėje siekė 142 ml, tuo tarpu dvigubos terapijos grupėje buvo –29 ml. Skirtumai tarp šių grupių buvo statistiškai reikšmingi (171 ml; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 148–194, p<0,001). Atvejų skaičius, kuomet FEV₁ pokytis buvo ≥100 ml, lyginant su pradine verte, trigubos terapijos grupėje taip pat buvo statistiškai patikimai didesnis (šansų santykis (ŠS) 4,03; 95 proc. PI, 3,27–4,97; p<0,001). Panašūs rezultatai gauti ir išplėstinėje populiacijoje 52-ą gydymo savaitę (1 pav. B).



1 pav. Vidutinis FEV₁ pokytis lyginant su pradine reikšme: A – 24-tą gydymo savaitę numatytųjų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje; B – 52-ą gydymo savaitę išplėstinėje populiacijoje

Tiriamiesiems 24-tą gydymo savaitę pildant Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, žymiai didesnis vidutinio bendro balo sumažėjimas nustatytas gydytiems FF/U/V (-6,6 balo), nei B/F deriniu (-4,3 balo) ($p < 0,001$). Kliniškai reikšmingas balų pokytis (sumažėjimas nuo pradinio lygio ≥ 4 balais) taip pat buvo didesnis trigubos terapijos grupėje (ŠS 1,41; 95 proc. PI, 1,16–1,70, $p < 0,001$). Tuo tarpu tyrimo pratęsimo populiacijoje 52-ą gydymo savaitę Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendro balo pokytis tarp trigubos ir dvigubos terapijos grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,065$).

Vidutinis metinis sunkių ir vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnis, remiantis numatytos gydyti populiacijos duomenimis, buvo statistiškai patikimai mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su dvigubos terapijos grupe (35 proc. 95 proc. PI, 14–51, $p < 0,002$): trigubos terapijos grupėje šių paūmėjimų dažnis buvo 0,22, dvigubos terapijos grupėje – 0,34 paūmėjimo per metus. Panašūs rezultatai gauti vertinant visus: lengvus, vidutinio sunkumo ir sunkius paūmėjimus (1 lentelė). Trigubos terapijos grupėje taip pat stebėtas mažesnis sunkių LOPL paūmėjimų, gydytų stacionare, skaičius.

Gydymo saugumas tiek trigubos, tiek dvigubos terapijos grupėse buvo panašus. Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami reiškiniai, vertinant, 24 ir 52 savaitių gydymo laikotarpį, buvo nazofaringitas ir galvos skausmas. Vertinant 52 savaitių gydymo laikotarpį, LOPL paūmėjimas buvo vienas dažniausių nepageidaujamų reiškinų dvigubos terapijos grupėje (10 proc.), tuo tarpu trigubos terapijos grupėje priskirtas prie rečiau pasitaikiusiųjų (2 proc.) [4].

IMPACT KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

IMPACT – trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas. Šio kli-

nikinio tyrimo tikslas – įvertinti trigubos LOPL terapijos FF/U/V (100/62,5/25 μg) vieno įkvėpimo paroje poveikį paūmėjimų dažniui, plaučių funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei bei palyginti su dviguba LOPL terapija FF/V (100/25 μg) ir U/V (62,5/25 μg) skiriant derinį kvėpuoti vieną kartą per parą. Tyrime dalyvavo vyresni nei 40 metų asmenys, patiriantys nuolatinis LOPL simptomus ($\text{CAT} \geq 10$ balų), pagal LOPL sunkumą atitinkantys sunkią ir labai sunkią ligą ($\text{FEV}_1 < 50$ proc.) ir per praėjusius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, arba atitinkantys vidutinio sunkumo ligą (FEV_1 50–80 proc.) ir per praėjusius metus patyrę bent du vidutinio sunkumo arba vieną sunkų paūmėjimą, nepaisant nuolat skiriamo palaikomojo gydymo. Pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per 52 gydymo savaites, skiriant trigubą LOPL terapiją – FF/U/V, lyginant su dviguba terapija FF/V ir U/V. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė plaučių funkciją, simptomus bei laiką iki pirmo paūmėjimo. Kaip ir pirmo klinikinio tyrimo atveju, naudotas elektroninis dienas, padėjęs nuspėti ligos paūmėjimus. Viso tyrimo metu registruoti pasireiškę nepageidaujami reiškiniai. Paūmėjimo sunkumas taip pat vertintas pagal gydymo intensyvumą. Sunkiu laikytas paūmėjimas, pasibaigęs stacionariu gydymu ar mirtimi.

IMPACT tyrimas truko trejus metus. Per šį laikotarpį įtraukti 10355 asmenys (FF/U/V grupėje $n = 4151$, FF/V grupėje $n = 4134$, U/V $n = 2070$). Tyrimą baigė 88 proc. pacientų, iš kurių 77 proc. tyrimo pabaigoje vis dar vartojo tiriamuosius vaistus. Priešlaikinis tiriamojo vaisto nutraukimas buvo mažesnis trigubos terapijos grupėje ir siekė 18 proc., tuo tarpu FF/V ir U/V grupėse buvo atitinkamai – 25 ir 27 proc. Nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis 52 savaitių

1 lentelė. Metinis LOPL paūmėjimų dažnis (numatytų gydyti ir išplėstinėje populiacijose)

	24 sav. (numatytų gydyti populiacija)		52 sav. (išplėstinė populiacija)	
	FF/U/V	B/F	FF/U/V	B/F
Tiriamųjų skaičius (n)	907	892	210	219
Vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai				
Vidutinis dažnis	0,22	0,34	0,20	0,36
Santykis (95 proc. PI); p reikšmė	0,65 (0,49–0,86); 0,002		0,56 (0,37–0,85); 0,006	
Dažnio sumažinimas, proc. (95 proc. PI)	35 (14–51)		44 (15–63)	
Lengvi, vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai				
Vidutinis dažnis	0,25	0,39	0,22	0,40
Santykis (95 proc. PI); p reikšmė	0,65 (0,50–0,84); $< 0,001$		0,55 (0,37–0,81); 0,003	
Dažnio sumažinimas, proc. (95 proc. PI)	35 (16–50)		45 (19–63)	

Santykiai ir p vertė apskaičiuoti FF/U/V grupę lyginant su B/F grupe. Santrumpos: B – budezonidas; F – formoterolis; FF – flutikazono furoatas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinis intervalas; U – umeklidinis; V – vilanterolis.

Farmakoterapija

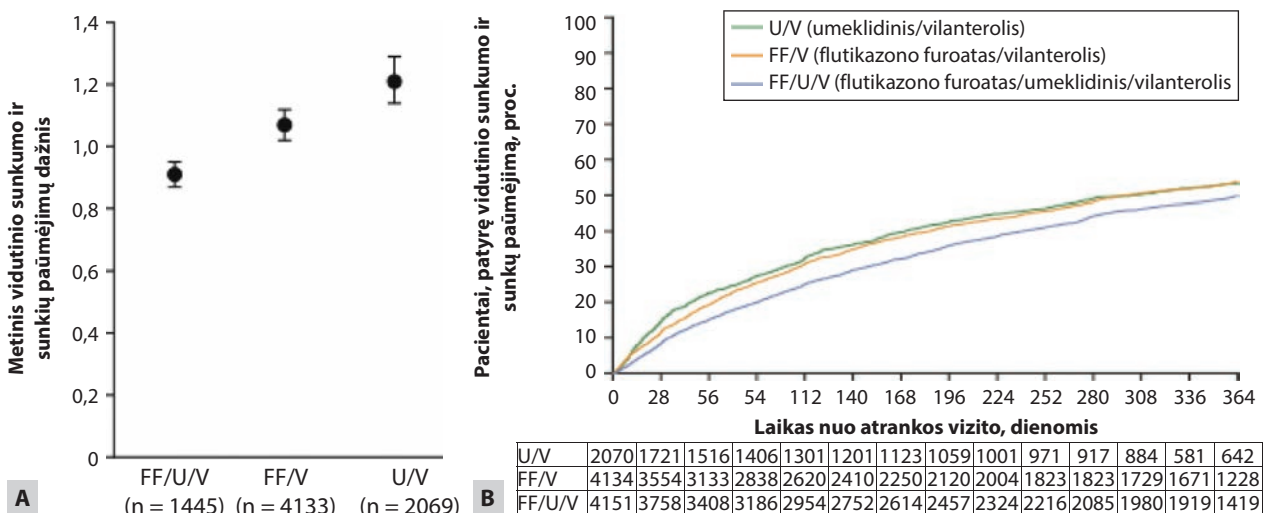
gydymo laikotarpiu buvo statistiškai patikimai mažesnis trigubos LOPL terapijos grupėje FF/U/V, lyginant su dvigubo medikamentinio gydymo grupėmis (FF/V, U/V). Pacientams, gydytiems FF/U/V, nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 0,91 paūmėjimo pacientui per metus lyginant su FF/V grupės pacientais, kurių paūmėjimų dažnis siekė 1,07 paūmėjimo per metus (15 proc. skirtumas; dažnio santykis (DS) 0,85 (95 proc. PI, 0,80–0,90); $p < 0,001$) ir U/V grupės pacientais, kurių paūmėjimų dažnis siekė 1,21 paūmėjimo per metus (25 proc. skirtumas; DS 0,75 (95 proc. PI 0,70–0,81); $p < 0,001$) (2 pav. A). Atliekant duomenų iki pirmo LOPL paūmėjimo analizę, nustatyta, jog pacientų, kurių gydymui skirta triguba LOPL terapija FF/U/V, vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo rizika buvo statistiškai patikimai mažesnė lyginant su FF/V grupe (rizikos santykis (RS) 0,85; 95 proc. PI, 0,80–0,91; 15 proc. skirtumas; $p < 0,001$) bei U/V grupe (RS 0,84 (95 proc. PI, 0,78–0,91; 16 proc. skirtumas; $p < 0,001$) (2 pav. B). Metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis taip pat buvo mažesnis trigubos terapijos grupėje (FF/U/V) lyginant su dvigubos terapijos grupėmis. Pastebėta, jog mažesnis metinių paūmėjimų dažnis nustatytas pacientams, kurių eozinofilų skaičius buvo ≥ 150 ląstelių/ μ l. Metinis sunkių paūmėjimų dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su U/V grupe, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp trigubos terapijos ir FF/V grupės nenustatyta. Metinis sunkių paūmėjimų dažnis trigubos terapijos grupėje buvo 0,13 paūmėjimo, FF/V grupėje – 0,15 paūmėjimo (DS 0,87; 95 proc. PI 0,76–1,01; 13 proc. skirtumas; $p = 0,06$) ir 0,19 paūmėjimo U/V grupėje (DS 0,66; 95 proc. PI 0,56–0,78; 34 proc. skirtumas; $p < 0,001$).

Į statistinę analizę įtraukus ir lengvus LOPL paūmėjimus (kuomet papildomai gydymui skirtas tik trumpo veikimo β_2 -agonistas), rezultatai buvo panašūs. Lengvų,

vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų dažnis buvo 1,05 paūmėjimo per metus trigubos terapijos grupėje, 1,25 paūmėjimo – FF/V grupėje ir 1,4 paūmėjimo – U/V grupėje. Paūmėjimų dažnis buvo 16 proc. mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su FF/V grupe (DS 0,84; 95 proc. PI 0,79–0,89; $p < 0,001$) ir 25 proc. mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su U/V grupe (DS 0,75; 95 proc. PI 0,70–0,81; $p < 0,001$).

Vertinant spirometrijos duomenis, vidutinis FEV₁ pokytis, lyginant su pradinio vizito vertėmis, buvo žymiai didesnis trigubos terapijos grupėje: lyginant FF/U/V ir FF/V grupes – 97 ml (95 proc. PI 85–109; $p < 0,001$), lyginant FF/U/V ir U/V grupes – 54 ml (95 proc. PI 39–69; $p < 0,001$) (2 lentelė). Teigiamas trigubos terapijos medikamentinis poveikis atsispindėjo ir tiriamiesiems pildant Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną: didesnis vidutinis bendro balo pokytis nuo pradinio, kaip ir didesnis tiriamųjų skaičius, kuriems bendras balų skaičius sumažėjo bent 4, nustatyti FF/U/V grupėje, lyginant su FF/V ir U/V grupe ($p < 0,001$) (2 lentelė). Laikino dusulio indekso (angl. *Transition Dyspnea Index*, TDI), balo padidėjimas ≥ 1 balu, taip pat buvo didesnis trigubos terapijos grupėje ir siekė 36 proc., tuo tarpu FF/V grupėje – 29 proc., U/V grupėje – 30 proc. Teigiamo poveikio ŠS trigubos terapijos grupėje, lyginant su FF/V grupe, buvo 1,36 (95 proc. PI 1,19–1,55; $p < 0,001$) ir 1,33 trigubos terapijos grupę lyginant su U/V grupe (95 proc. PI 1,13–1,57; $p < 0,001$).

Saugumo profilis ir užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo tiek LOPL gydant trijų, tiek dviejų vaistų deriniais. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai užfiksuoti 22 proc. pacientų, vartojusių trigubą terapiją, 21 proc. tiriamųjų, gydytų FF/V, 23 proc. asmenų, gydymui kasdien įkvėpusiems U/V. Pneumonija tiriamųjų grupėse nustatyta atitinkamai – 184 (4 proc.), 152 (4 proc.) ir 54 (3 proc.) pacientams. Didesnis pneumonijų skaičius



2 pav. Vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis: A – apskaičiuotas dažnis; B – laiko iki pirmo įvykio analizė (analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje)

2 lentelė. FEV₁ ir Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendrojo balo duomenys. Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje

Baigtys	Triguba terapija FF/U/V (n=4151)	Dviguba terapija FF/V (n=4134)	Dviguba terapija U/V (n=2070)
FEV₁			
Vertintų pacientų skaičius, n	3366	3060	1490
Vidurkis 52-ą gydymo savaitę, ml (95 proc. PI)	1274 (1265–1282)	1177 (1168–1185)	1220 (1208–1232)
Vidutinis pokytis nuo pradinio, ml (95 proc. PI)	94 (86–102)	-3 (-12–3)	40 (28–52)
Skirtumas tarp trigubos ir dvigubos terapijų, ml (95 proc. PI)	–	97 (85–109)*	54 (39–69)*
Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendras balas			
Vertintų pacientų skaičius, n	3318	3026	1470
Vidurkis 52-ą gydymo savaitę, ml (95 proc. PI)	45,0 (44,5–45,4)	46,8 (46,3–47,2)	46,8 (46,1–47,4)
Vidutinis pokytis nuo pradinio, ml (95 proc. PI)	-5,5 (-5,9–(-5,0))	-3,7 (-4,2–(-3,2))	-3,7 (-4,4–(-3,0))
Skirtumas tarp trigubos ir dvigubos terapijų, ml (95 proc. PI)	–	-1,8 (-2,4–(-1,1))*	-1,8 (-2,6–(-1,0))*
Atsakas, vertintas remiantis Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendru balu 52-ą gydymo savaitę, n (proc.)	1723 (42)	1390 (34)	696 (34)
Šansų santykis, lyginant trigubą terapiją su dviguba terapija (95 proc. PI)	–	1,41 (1,29–1,55)*	1,41 (1,26–1,57)*

*p<0,001. Nurodomi vidurkiai yra mažiausių kvadratų vidurkiai. Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno galimas bendras balų skaičius 0–100, mažesnis balas žymi geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Atsaku laikytas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendro balų skaičiaus sumažėjimas ≥ 4 balais, lyginant su pradiniu. Santrumpos: FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); FF – flutikazono furoatas; PI – pasikliautinis intervalas; U – umeklidinis; V – vilanterolis.

ir didesnė rizika susirgti pneumonija nustatyta pacientams, gydymui vartojusiems iGK/IVMB/IVBA ir iGK/IVBA, lyginant su IVMB/IVBA grupe. IMPACT tyrimo duomenimis, mirčių skaičius nuo įvairių priežasčių buvo statistiškai patikimai mažesnis grupėse, kuriose viena iš gydymo sudedamųjų dalių buvo iGK (triguba terapija FF/U/V arba dviguba terapija FF/V) nei grupėje be iGK (U/V). FF/U/V ir FF/V grupėse taip pat nustatytas mažesnis mirčių nuo širdies ir kraujagyslių sistemos bei kvėpavimo takų patologijos skaičius, lyginant su U/V grupe. Mirčių, sąlygotų LOPL, skaičius taip pat buvo mažesnis iGK vartojusių asmenų grupėse (FF/U/V, FF/V) nei U/V grupėje. Vertinant tyrimo rezultatus, nenustatyta jokių naujų saugumo reikalavimų, skiriant trigubą terapiją LOPL gydymui FF/U/V [5].

APIBENDRINIMAS

Atliktų tyrimų duomenimis, esant vidutinio sunkumo (FEV₁ 80–50 proc.) ir sunkiai LOPL (FEV₁ <50 proc.) su išreikštais simptomais (CAT ≥ 10 balų) bei pasikartojančiais paūmėjimais (esant vidutinio sunkumo LOPL – bent dviem vidutinio sunkumo arba sunkiems paūmėjimams, arba bent vienam sunkiam paūmėjimui per metus; esant sunkiai LOPL – bent vienam vidutinio sunkumo arba sunkiam paūmėjimams per metus), gydymas trijų vaistų deriniu – iGK/IVMB/IVBA (FF/U/V) viename inhaliatoriuje statistiškai patikimai sumažino

vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį, lyginant su dviguba LOPL terapija iGK/IVBA arba IVMB/IVBA. Taip pat pastebėtas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės bei plaučių funkcijos pagerėjimas. Taigi, kruopščiai atrinktai pacientų grupei triguba terapija iGK/IVMB/IVBA (FF/U/V) viename inhaliatoriuje yra perspektyvus medikamentinis LOPL gydymas.

Publikaciją remia farmacijos bendrovė UAB „GSK Lietuva“
LT/RESP/0091/18 Parengimo data: 2018 09

LITERATŪRA

1. Danila E, Sakalauskas R, Zablockis R, Malakauskas K, Bagdonas A, Bieksienė K, ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas. Vilnius: Lietuvos pulmonologų draugija; 2015. p. 10-3.
2. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals. Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2017. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf> [accessed 08 25 2018].
3. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10048):963-73.
4. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(4):438-46.
5. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018; 378(18):1671-80.