

Trijų vaistų derinys viename inhaliatoriuje gydyti lėtinei obstrukcinei plaučių ligai. TRIBUTE klinikinio tyrimo duomenys

INHALED TRIPLE THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: TRIBUTE CLINICAL STUDY DATA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai, išliekanti bronchų obstrukcija. Sunkėjant ligai, dažnėja paūmėjimai, reikšmingai įtakojantys gyvenimo kokybę, spartinantys ligos progresavimą. Skiriant dvigubą LOPL gydymo terapiją, dažnai nepavyksta suretinti ligos paūmėjimų. TRIBUTE tyrimo duomenimis, gydymas trimis skirtingų farmakoterapinių grupių įkvepiamaisiais vaistais yra pranašesnis už dvigubą terapiją dviem bronchus plečiamaisiais vaistais: reikšmingai suretino vidutinio sunkumo – sunkių LOPL paūmėjimų dažnį. Gydymo metu pastebėta geresnė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, plaučių funkcija, nenustatyta saugumo profilio skirtumų. Analizuojant gydymo rezultatus, pastebėta, kad gydymas beklometazono dipropionatu, formoterolio fumaratu ir glikopironiu (BDP/FF/G) itin veiksmingas esant lėtinio bronchito LOPL fenotipui su padidėjusiu periferinio kraujo eozinofilų kiekiu (>2 proc.). Toks gydymas turi perspektyvą atrinktų pacientų ilgalaikiam LOPL gydymui.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimai, triguba terapija, TRIBUTE klinikinis tyrimas.
Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Due to disease severity, exacerbations, exacerbations, affecting the quality of life, become more frequent, accelerate the progression of the disease. Dual therapy is often insufficient to reduce frequency of COPD exacerbation. Treatment with three different pharmacotherapeutic groups of inhaled medications is superior to dual bronchodilator therapy (TRIBUTE clinical study data): a significant reduction in the moderate-to-severe COPD exacerbations. It was observed improvement of health-related quality of life, lung function, without differences in safety profile. Also, in the analysis of the results, it was observed that BDP / FF / G treatment was particularly effective in the presence of chronic bronchitis COPD phenotype with elevated peripheral blood eosinophil (>2%). Such treatment is promising for long-term treatment of COPD in carefully selected patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbations, triple therapy, TRIBUTE clinical study.

IVADAS

Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai kvėpavimo simptomai ir persistuojanti bronchų obstrukcija. Ligai progresuojant, respiraciniai simptomai ryškėja, dažnėja ligos paūmėjimai. Pagrindinis veiksnys ligos patogenezėje, lemiantis kvėpavimo takų obstrukciją, struktūrinius kvėpavimo takų ir plaučių audinio pokyčius, yra lėtinis uždegimas.

Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) rekomenduoja LOPL gydymui skirti trigubą terapiją ilgo veikimo β 2-agonistu (IVBA), ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMA) ir įkvepiamuoju gliukokortikoidu (iGK), kai, nepaisant skiriamo gydymo IVBA su IVMA arba IVBA su iGK, toliau stebimi ligos paūmėjimai. Klinikinėje praktikoje dažniausiai taikomas tri-

gubas gydymas, tačiau stinga pagrįstų naudos ir rizikos santykio įrodymų, kad LOPL gydymas trimis skirtingų farmakoterapinių grupių įkvepiamaisiais vaistais yra pranašesnis lyginant su dviguba terapija. Ypač svarbu, kad iki šiol neatlikta nė vieno klinikinio tyrimo, tiesiogiai lyginusio trigubos ir dvigubos įkvepiamųjų vaistų terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą gydant LOPL. Triguba terapija viename inhaliatoriuje yra naujiena Lietuvos rinkoje. Viename inhaliatoriuje talpinamas iGK beklometazono dipropionatas, IVBA formoterolio fumaratas ir IVMA glikopironis (BDP/FF/G). Vaistų inhaliavimo prietaisas tinkamas netgi labai sunkia LOPL sergantiems asmenims, nes sukuria itin smulkias įkvepiamąsias daleles su vidutiniu masės medianos aerodinaminiu diametru <2 μ m.

BDP/FF/G veiksmingumas ir saugumas iki šiol

Farmakoterapija

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai TRIBUTE tyrimo tiriamųjų duomenys

	BDP/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)
Lytis		
Vyras	548 (72 proc.)	552 (72 proc.)
Moteris	216 (28 proc.)	216 (28 proc.)
Rasė		
Baltoji	705 (92 proc.)	708 (92 proc.)
Kita	51 (7 proc.)	52 (7 proc.)
Amžius (metais)	64,4 (7,7)	64,5 (7,7)
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	25,7 (5,1)	26,6 (5,4)
Leukocitų kiekis periferiniame kraujyje (10 ⁹ ląstelių/l)	8,05 (2,38)	8,00 (2,04)
Eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje (10 ⁹ ląstelių/l)	0,24 (0,20)	0,23 (0,20)
Kraujo eozinofilai	3,14 proc. (2,47)	2,97 proc. (2,30)
Rūkymo statusas		
Rūkęs anksčiau	413 (54 proc.)	436 (57 proc.)
Rūkantis	351 (46 proc.)	332 (43 proc.)
Laikas nuo LOPL diagnozės patvirtinimo (metais)	8,16 (5,76)	7,99 (5,64)
FEV ₁ (l)	1,07 (0,31)	1,07 (0,31)
FEV ₁ pasiskirstymas pagal būtinąjį dydį		
<30 proc.	36,4 (8,0)	36,4 (8,1)
≥30 proc. iki <50 proc.	154 (20 proc.)	160 (21 proc.)
	609 (80 proc.)	608 (79 proc.)
FVC (l)	2,70 (0,78)	2,64 (0,77)
FEV ₁ /FVC	0,41 (0,10)	0,42 (0,10)
Grįžtamumas (proc.)	8,4 proc. (13,5)	8,8 proc. (13,5)
Klinikinis LOPL fenotipas		
Lėtinis bronchitas	434 (57 proc.)	421 (55 proc.)
Emfizema	227 (30 proc.)	235 (31 proc.)
Mišrus lėtinio bronchito ir emfizemos fenotipas	103 (13 proc.)	112 (15 proc.)
Vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas per praėjusius metus		
1	1,2 (1–6)	1,2 (1–4)
≥2	612 (80 proc.)	626 (82 proc.)
	152 (20 proc.)	142 (18 proc.)
LOPL vaistai, vartoti ne trumpiau kaip 2 mėn. iki tyrimo pradžios		
iGK/IVBA	467 (61 proc.)	465 (61 proc.)
iGK/IVMA	36 (5 proc.)	24 (3 proc.)
IVBA/IVMA	183 (24 proc.)	199 (26 proc.)
IVMA	77 (10 proc.)	80 (10 proc.)
Tiriamieji, turintys bent vieną gretutinę patologiją	644 (84 proc.)	657 (86 proc.)
Hipertenzija	437 (57 proc.)	460 (60 proc.)
Išeminė širdies liga	134 (18 proc.)	156 (20 proc.)
Miokardo išemija	69 (9 proc.)	75 (10 proc.)
Koronarinė širdies liga	42 (5 proc.)	63 (8 proc.)
Krūtinės angina	32 (4 proc.)	27 (4 proc.)
Miokardo infarktas	3 (<1 proc.)	0
Išeminė kardiomiopatija	1 (<1 proc.)	1 (<1 proc.)
Cukrinis diabetas	99 (13 proc.)	108 (14 proc.)
Širdies nepakankamumas	75 (10 proc.)	75 (10 proc.)
Hipercholesterolemija	58 (8 proc.)	65 (8 proc.)
Dislipidemija	64 (8 proc.)	56 (7 proc.)
Gerybinė prostatos hiperplazija	49 (6 proc.)	35 (5 proc.)
Nutukimas	33 (4 proc.)	49 (6 proc.)
Gastroezofaginio reflukso liga	35 (5 proc.)	45 (6 proc.)
Hiperlipidemija	23 (3 proc.)	47 (6 proc.)

Duomenys pateikiami kaip n (proc.) arba vidurkis (SN), jei nenurodyta kitaip. BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); FVC – forsuita gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*); iGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis; IVBA – ilgo veikimo β₂-agonistas; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas.

įvertintas dviejuose 52 savaičių trukmės tyrimuose: TRILOGY klinikinio tyrimo metu pastebėta, kad minėtų vaistinių preparatų derinys 23 proc. sumažino LOPL paūmėjimų dažnį lyginant su BDP/FF; TRINITY klinikinio tyrimo rezultatai buvo panašūs – LOPL paūmėjimai buvo 20 proc. retesni, tačiau šio tyrimo metu vaistų veiksmingumas palygintas su IVMA tiotropiu. Šiame straipsnyje pateikiami TRIBUTE klinikinio tyrimo duomenys, gauti palyginus BDP/FF/G veiksmingumą su IVBA indakaterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje (IND/GLY).

Lyginamajai grupei pasirinktas IND/GLY dėl to, kad tai vienintelis IVBA ir IVMA derinys, kurio veiksmingumas jau įrodytas retinant LOPL paūmėjimus, palyginus su viena kartą per parą įkvepiamuoju glikopironiu ir du kartus per parą vartojamu flutikazono ir salmeterolio deriniu.

TRIBUTE KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Atliktas atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklas, dvigubai koduotas tyrimas 187 centruose 17 skirtingų šalių. Tyrimui atrinkti pacientai, patiriantys nuolatinį LOPL simptomus, turintys išreikštą bronchų obstrukciją (pagal LOPL sunkumą atitinkantys sunkią ir labai sunkią ligą, forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) <50 proc.), per praėjusius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą nepaisant nuolat skiriamo palaikomojo gydymo.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimų dažnis per 52 gydymo tiriamuoju vaistu

savaite. Antrinės vertinamosios baigtys: laikas iki pirmo vidutinio arba sunkaus paūmėjimo ir laikas iki pirmo sunkaus LOPL paūmėjimo; sunkių ir vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimų dažnis; FEV₁, forsuotos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *the Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) įvertis kiekvieno tyrimo vizito metu prieš įkvėpiant kitą tiriamo vaisto dozę ir minėtų rodiklių vidurkis per visą gydymo laikotarpį, FEV₁ atsakas (pokytis nuo pradinės reikšmės ≥ 100 ml) ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo pokytis (sumažėjimas nuo pradinio lygio ≥ 4) 26-ąją ir 52-ąją savaitės; skubios pagalbos simptomus slopinamųjų vaistų vartojimas; EXACT – kvėpavimo simptomų vertinimas balais (remiantis 11 pagrindinių klausimų iš EXACT-PRO klausimyno, ir LOPL vertinimo testo bendrasis balas (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) gydymo pabaigoje.

LOPL paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip ilgalaikis kvėpavimo simptomų pablogėjimas, kai reikia skirti gydymą sisteminiais GK, antibiotikais arba stacionarizuoti. Paūmėjimų sunkumas vertintas remiantis Europos vaistų agentūros Žmogaus vartojamų medicinos produktų komiteto (angl. *European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use*) rekomendacijomis. Sunkių laikytas paūmėjimas, kai gydymas galimas tik stacionare arba LOPL sąlygotas būklės pablogėjimas baigdavosi mirtimi. Siekiant geriau prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą, tyrimo metu naudotas EXACT-PRO klausimynas (elektroninis dienynas, kurio pagalba, blogėjant simptomams, tiriamasis aktyviai skatintas susisiekti su tyrimo tyrėju).

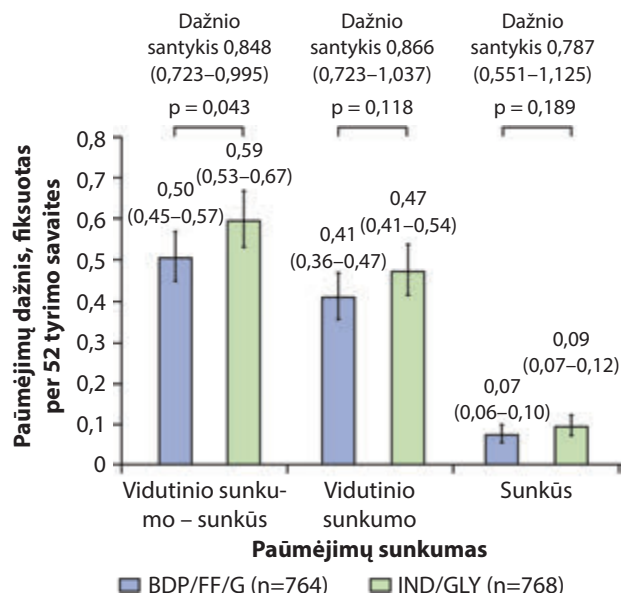
Viso tyrimo metu buvo registruojami nepageidaujami reiškiniai, kuriais pripažinti pasireiškę vaisto vartojimo metu arba po pirmos vaisto dozės. Saugumo profilis vertintas visiems pacientams, kurie tyrimo metu gavo mažiausiai vieną skiriamą vaistų dozę.

Po dviejų savaičių gydymo viena IND/GLY (85/43 μ g) inhaliacija per dieną, tiriamieji atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į tiriamąsias grupes: 52 savaites tęstos IND/GLY (85/43 μ g) inhaliacijos vieną kartą per dieną arba skirtas BDP/FF/G (87/5/9 μ g) po dvi inhaliacijas du kartus per parą per itin smulkias įkvėpjamąsias daleles sukuriantį inhaliatorių. Randomizacija buvo vykdoma tiek pagal šalį, tiek pagal bronchų obstrukcijos sunkumą.

Tyrimas truko kiek daugiau nei dvejus metus. Iš viso į tyrimą pakviesti 2103 asmenys, iš kurių į tiriamąsias grupes atsitiktine tvarka suskirstyti 1532. Tyrimą baigė 666 (87 proc.) iš 764 pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas BDP/FF/G ir 648 (84 proc.) iš 768 pacientų, inhaliavusių IND/GLY (1 pav.). Tiriamieji tinkamai laikėsi vaistų vartojimo režimo – BDP/FF/G grupėje vaistų suvartojimas siekė 98,6 proc., IND/GLY gru-

pėje – 98,4 proc. Išsamūs tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikti 1 lentelėje.

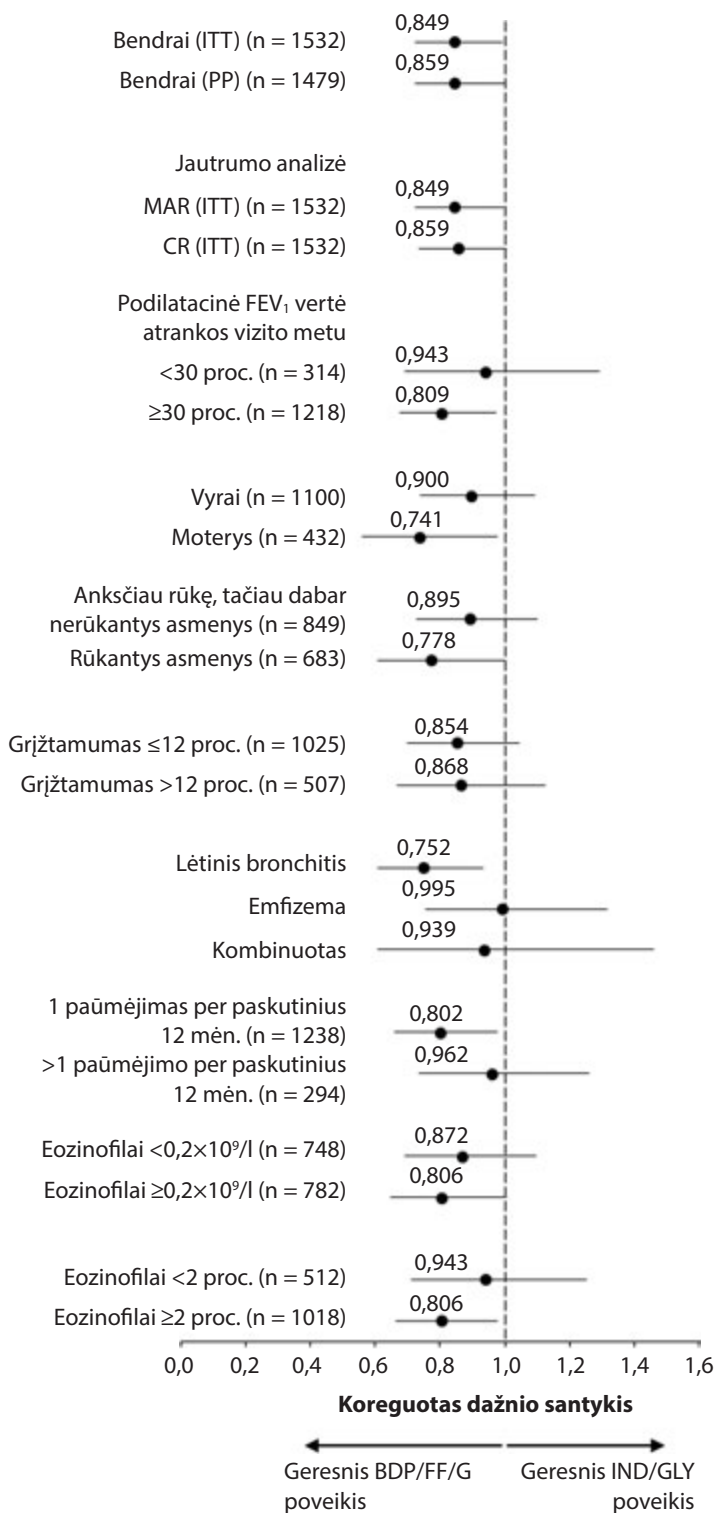
Pacientams, vartojusiems BDP/FF/G, nustatytas koreguotas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 0,50 paūmėjimo pacientui per metus (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,45–0,57), IND/GLY grupėje – 0,59 (95 proc. PI 0,53–0,67) (1 pav.). Vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo gerokai mažesnis BDP/FF/G nei IND/GLY grupėje, esant koreguotam dažnio santykiui 0,848 (95 proc. PI 0,723–0,995; $p = 0,043$), pažymint čiam 15 proc. retesnius LOPL paūmėjimus (2 pav.). Aktyviai tyrime dalyvavusių tiriamųjų (angl. *The Perprotocol Population*) duomenys, vertinant pirminę vertinamąją baigtį, buvo palyginti su numatytų gydyti pacientų populiacijos (angl. *Intent-To-Treat Population*, ITT) rezultatais, tačiau dažnio santykis reikšmingai nesiskyrė (koreguotas dažnio santykis – 0,849, 95 proc. PI 0,721–1,000, $p = 0,050$). Pirminės baigties analizei tiriamieji suskirstyti į pogrupius. Sergantiems LOPL su išreikštu lėtiniu bronchitu ir gydytiems BDP/FF/G deriniu paūmėjimų dažnis buvo reikšmingai mažesnis, palyginus su asmenimis, inhaliavusiais IND/GLY (0,752, 95 proc. PI 0,605–0,935, $p = 0,010$), tuo tarpu su dominuojančia emfizema LOPL sergantiems asmenims koreguotas dažnio santykis buvo 0,995 (95 proc. PI 0,754–1,314, $p = 0,974$), mišraus LOPL pogrupio (emfizema + lėtinis bronchitas) – 0,939 (95 proc. PI 0,605–1,459, $p = 0,781$). Pastebėta, kad LOPL paūmė-



1 pav. Koreguotas vidutinio sunkumo – sunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje. Paūmėjimų dažnis ir dažnio santykis pateikiami 95 proc. pasikliautinio intervalo ribose

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis.

Farmakoterapija



2 pav. Vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų koreguotas dažnio santykis (95 proc. pasikliautinis intervalas)

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis; ITT – numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *Intent-To-Treat Population, ITT*); PP – tyrime dalyvavusių tiriamųjų populiacija (angl. *the Perprotocol Population*)

jimai buvo reikšmingai retesni ihaliuojant BDP/FF/G nei IND/GLY ir tiems LOPL sergantiesiems, kuriems periferiniame kraujyje nustatytas ≥ 2 proc. eozinofilų kiekis (0,806, 95 proc. PI 0,664–0,978; $p = 0,029$), kartu su 0,943 koreguotu dažnio santykiu (95 proc. PI 0,711–1,251, $p = 0,685$) tiriamiesiems, kurių eozinofilų kiekis mažesnis nei 2 proc. Atliekant papildomą analizę, tiriamuosius suskirstant į pogrupius pagal absoliutų periferinio kraujo eozinofilų kiekį, koreguotas dažnio santykis ≥ 200 ląstelių/ μ l pogrupyje buvo 0,806 (95 proc. PI 0,646–1,007, $p = 0,057$), <200 ląstelių/ μ l pogrupyje – 0,872 (95 proc. PI 0,692–1,098, $p = 0,244$) (2 pav.).

Atskirai analizuoti vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažniai BDP/FF/G ir IND/GLY grupėse reikšmingai nesiskyrė – atitinkamai buvo 13 ir 21 proc. (1 pav.). Laikas iki pirmo vidutinio arba sunkaus paūmėjimo taip pat buvo panašus (rizikos santykis (RS) 0,901, 95 proc. PI 0,763–1,064, $p = 0,219$), kaip ir laikas iki pirmo sunkaus paūmėjimo (RS 0,864, 95 proc. PI 0,613–1,219, $p = 0,405$).

Koreguotas vidutinis FEV₁ pokytis, lyginant su pradinio vizito vertėmis, 12-ąją, 40-ąją gydymo savaitę ir per visą gydymo laikotarpį buvo žymiai didesnis BDP/FF/G grupėje nei inhaliavusiems IND/GLY (3 pav. A). Rezultatai atsispindėjo ir tiriamiesiems pildant šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, kurio vidutinis bendrasis balas labiau sumažėjo gydytiems BDP/FF/G nei IND/GLY (3 pav. B). Vertinant gydymo atsaką 26-ąją ir 52-ąją gydymo savaitę pagal FEV₁ ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo pokyčius nuo pradinio vizito, geresnių gydymo rezultatų pasiekė didesnė BDP/FF/G nei IND/GLY grupės tiriamųjų dalis, nors šansų santykis statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Koreguotas vidutinis FVC pokytis abejose tiriamųjų grupėse buvo panašus, tačiau 40-ąją gydymo savaitę buvo kiek didesnis įkvepiant BDP/FF/G nei IND/GLY. LOPL vertinimo testo balo vidurkio pokytis gydymo pabaigoje buvo $-0,8$ BDP/FF/G grupėje ir $-0,6$ IND/GLY grupėje.

Vaistų vartojimas skubiam simptomų slopinimui (pagal įkvėpimų kiekį per dieną ir procentinę dieną dalį, kai šio tipo vaistų

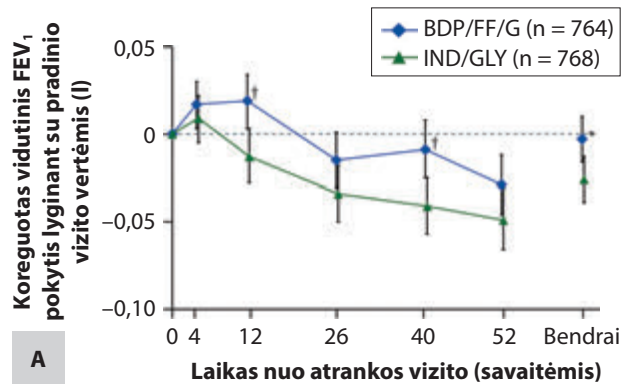
Farmakoterapija

inhaliuoti nereikėjo) abeiose tiriamųjų grupėse buvo panašus. Palyginus su IND/GLY grupės pacientais, BDP/FF/G inhaliavę asmenys per pirmąsias 12 tyrimo savaitių pastebėjo gerokai didesnę EXACT kvėpavimo simptomų balų pagerėjimą, palyginus su pradiniu vizitu, tačiau tolesnių apsilankymų metu šis įvertis nežymiai išsiskyrė.

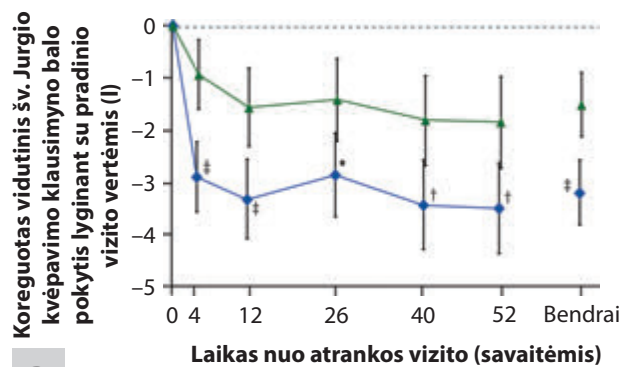
Saugumas pagal lengvo ir vidutinio sunkumo nepageidaujamus reiškinius tiek BDP/FF/G, tiek IND/GLY grupėse buvo panašus. Registruoti 28 (4 proc.) pneumonijos atvejai BDP/FF/G grupėje ir 27 (4 proc.) IND/GLY grupėje, daugiau kaip 80 proc. šių atvejų diagnozuoti vizualiniais tyrimais (24 (75 proc.) BDP/FF/G grupėje ir 26 (90 proc.) IND/GLY grupėje). Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių dažnis tiriamosiose grupėse taip pat buvo panašus: 44 tiriamiesiems (6 proc.), vartojusiems BDP/FF/G, ir 51 (7 proc.) IND/GLY grupės tiriamajam. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo reti ir pasireiškimo dažniu tarp tiriamųjų grupių ženkliu nesiskyrė – 11 pacientų (1 proc.), gydytų BDP/FF/G ir 29 tiriamiesiems (4 proc.), inhaliavusiems IND/GLY. Kiekvienoje tiriamosioje grupėje įvyko po vieną sunkų nepageidaujamą reiškinį, siejamą su tiriamuoju vaistu – dizurija BDP/FF/G grupėje ir prieširdžių virpėjimas IND/GLY grupėje. Nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko nutraukti skiriamą gydymą, buvo retesni BDP/FF/G grupėje lyginant su IND/GLY grupe. Dažniausia tiriamosio vaisto nutraukimo priežastimi įvardytas LOPL paūmėjimas (5 pacientams BDP/FF/G grupėje ir 10 pacientų IND/GLY grupėje). 37 atvejais nepageidaujami reiškiniai baigėsi mirtimi, tačiau nė vienas jų nebuvo siejamas su tiriamuoju vaistu. Kraujospūdžio, širdies susitraukimų dažnio ir kitų EKG parametrų pokyčiai, palyginus su pradiniu vizitu metu išmatuotomis vertėmis, kliniškai reikšmingai nepakito ir grupėse pagal dažnį neišsiskyrė.

Apibendrinus tyrimo rezultatus įvairiuose pogrupiuose, pastebėta, kad santykinai retesni vidutinio sunkumo arba sunkūs LOPL paūmėjimai buvo BDP/FF/G grupėje, gydant lėtinio bronchito fenotipą turinčius LOPL sergančiuosius, kurių periferinio kraujo eozinofilų kiekis buvo > 2 proc. Šie rezultatai atitiktų keletą tikslinių ir aposteriorinių (angl. *post-hoc*) analizių duomenis, kai LOPL paūmėjimus retinantis iGK poveikis buvo geresnis asmenims, turintiems didesnę periferinio kraujo eozinofilų kiekį. TRIBUTE tyrimo metu ribinė eozinofilų vertė, pagal kurią skirstyta į pogrupius, buvo 200 ląstelių/μl, tačiau, nesant konkrečių rekomendacijų, koks turėtų būti eozinofilų ribinis kiekis, rezultatai turi būti interpretuojami neabsoliučiai. Reikalingi tęstiniai tyrimai. Gauti rezultatai galėtų prisidėti aiškinant tam tikrus nesėkmingo LOPL gydymo IVBA ir IVMA derinio aspektus, kai, pridėjus iGK, sėkmingiau valdomi ligos paūmėjimai.

Trigubos terapijos viename inhaliatoriuje nauda yra



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp gydymo grupių (ml)	
	8 32 20 32 19 22
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas	
BDP/FF/G	761 754 737 718 694 688 757
IND/GLY	761 754 742 712 677 652 760



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp gydymo grupių (ml)	
	-1,96 -1,75 -1,43 -1,62 -1,64 -1,68
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas	
BDP/FF/G	763 757 740 722 695 667 760
IND/GLY	768 744 744 716 679 657 763

3 pav. Koreguotas vidutinis FEV₁ (A) ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo (B) pokytis lyginant su pradiniu vizitu

Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje. Paūmėjimų dažnis ir santykio rizika pateikiama 95 proc. pasikliautinojo intervalo ribose.

*p < 0,05 lyginant su IND/GLY; †p < 0,01 lyginant su IND/GLY; ‡p ≤ 0,001 lyginant su IND/GLY.

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis

ir tai, kad gerėja vaistų suvartojimas, kuris priklauso nuo naudojamų inhaliatorių kiekio. Ne mažiau svarbu prietaiso naudojimo paprastumas. Naudojant ≥2 inhaliatorius, didėja rizika suklysti inhaliavimo technikoje (skiriasi prietaisai, jų paruošimas, inhaliavimo technika).

APIBENDRINIMAS

Tai pirmasis tyrimas, tiesiogiai vertinęs trigubos ir dvigubos LOPL gydymo terapijos viename inhalia-

toriuje veiksmingumą retinant LOPL paūmėjimus. Tyrimo rezultatų duomenimis, ne lengvesnio kaip vidutinio sunkumo LOPL ($FEV_1 < 50$ proc.) gydymas triguba terapija su iGK, IVBA ir IVMA viename inhaliatoriuje, sukuriančiame itin smulkias įkvepiamas vaisto daleles, reikšmingai suretino vidutinio sunkumo – sunkių LOPL paūmėjimų dažnį (apie 15 proc.), palyginus su dviguba bronchodilatacine terapija. Gydomo metu pastebėta geresnė su sveikata susiju-

si gyvenimo kokybė, ventiliacinė plaučių funkcija. Saugumo skirtumų nenustatyta tiek vertinant visus nepageidaujamus reiškinius, tiek išskiriant pneumonijos atvejus. Analizuojant rezultatus pastebėta, kad gydymas BDP/FF/G itin veiksmingas esant lėtinio bronchito LOPL fenotipui su padidėjusiu periferinio kraujo eozinofilų kiekiu (>2 proc.). Toks gydymas turi perspektyvą kruopščiai atrinktų pacientų ilgalaikiam LOPL gydymui.

Parengta pagal: 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.