

Trigubos terapijos, skirtos gydyti sergančiuosius lėtine obstrukcine plaučių liga, itin smulkių vaisto dalelių depozicijos plaučiuose tyrimas

AIRWAY DEPOSITION OF EXTRAFINE INHALED TRIPLE THERAPY IN PATIENTS WITH COPD STUDY

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Sergantiesiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) yra nustatyta koreliacija tarp smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos ir blogesnių gydymo rezultatų. Todėl svarbu, kad įkvėpjamieji vaistai (tiek bronchus plečiantieji, tiek tie, kurie veikia priešuždegimiškai) patektų į smulkiuosius kvėpavimo takus. LOPL palaikomajam gydymui šiuo metu yra patvirtinti du trigubos terapijos vaistai, visus tris komponentus talpinantys viename inhaliatoriuje. Tai yra itin smulkių dalelių beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas (BDP / FF / GB) ir ne itin smulkių dalelių flutikazono furoatas / vilanterolis / umeclidinas (FluF / VI / UMEC). Tyrime buvo įvertinta įkvėpamojo gliukokortikoido (IGK), ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IVMA) depozicija plaučiuose. Vertinimui naudotas funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas (angl. *functional respiratory imaging*, FRI), pasitelkiant kompiuterinę tomografiją ir skysčių dinamikos skaičiavimo techniką, kuriai svarbu aerolio pateikimo sergančiajam savybės, pakartotiniai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimai (DSGKT) ir tai, kaip pacientas sukvėpuoja vaistus. Visa tai sudaro sąlygas imituoti vaisto nusėdimą plaučiuose. Į analizę buvo įtraukti 20 LOPL sergančių pacientų, kuriems podilatacinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV_1) svyravo nuo 19,3 iki 66,0 proc., DSGKT tyrimų duomenys. Vertinant bendrą vaisto nusėdimą centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose procentine dalimi nuo įkvėptos vaisto dozės, nustatyta, kad IGK depozicija plaučiuose buvo didesnė skiriant BDP / FF / GB, palyginus su FluF / VI / UMEC; vertinant IVBA ir IVMA depoziciją, tiek skiriant vieną, tiek kitą trigubą terapiją, rezultatai buvo panašūs. Visų trijų komponentų depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose buvo didesnė skiriant BDP / FF / GB, palyginus su FluF / VI / UMEC. Be to, visų trijų BDP / FF / GB komponentų depozicijos bendrai centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose santykiai buvo <1 , o tai rodo didesnę depoziciją periferiniuose nei centriniuose apatiniuose kvėpavimo takuose. Taigi, visų trijų komponentų (IGK, IVBA ir IVMA) depozicija periferiniuose (smulkiuosiuose) kvėpavimo takuose buvo didesnė skiriant BDP / FF / GB, palyginus su FluF / VI / UMEC (vertinta naudojant funkcinį kvėpavimo takų vaizdavimą, pagrįstą pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL, profiliais).

Reikšminiai žodžiai: didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimas, funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas, suspausto oro dozuotas aerolinis inhaliatorius, sausų miltelių dozuotas inhaliatorius, įkvėpjamasis hormonas, ilgo veikimo β_2 agonistas, ilgo veikimo muskarino antagonistas.

Summary. There is a clear correlation between small airways dysfunction and poor clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and it is therefore important that inhalation therapy (both bronchodilator and anti-inflammatory) can deposit in the small airways. Two single-inhaler triple therapy combinations are currently approved for the maintenance treatment of COPD: extrafine formulation beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) and non-extrafine formulation fluticasone furoate/vilanterol/umeclidinium (FluF/VI/UMEC). This study evaluated the lung deposition of the inhaled corticosteroid (ICS), long-acting β_2 -agonist (LABA), and long-acting muscarinic antagonist (LAMA) components of these two single-inhaler triple therapies. Lung deposition was estimated in silico using functional respiratory imaging, a validated technique that uses aerosol delivery performance profiles, patients' high-resolution computed tomography (HRCT) lung scans and patient-derived inhalation profiles to simulate aerosol lung deposition. HRCT scan data from 20 patients with COPD were included in these analyses, who had post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) ranging from 19.3% to 66.0% predicted. For intrathoracic deposition (as a percentage of the emitted dose), deposition of the ICS component was higher from BDP/FF/GB than FluF/VI/UMEC; the two triple therapies had a similar performance for both the LABA component and the LAMA component. Peripheral deposition of all three components was higher with BDP/FF/GB than FluF/VI/UMEC. Furthermore, the ratios of central to peripheral

deposition for all three components of BDP/FF/GB were <1 , indicating greater peripheral than central deposition. Peripheral (small airways) deposition of all three components (ICS, LABA, and LAMA) was higher from BDP/FF/GB than from FluF/VI/UMEC, based on profiles from patients with moderate to very severe COPD.

Keywords: high-resolution computed tomography, functional respiratory imaging, pressurized metered dose inhaler, dry powder inhaler, inhaled corticosteroid, long-acting β_2 -agonist, long-acting muscarinic antagonist.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.715>

IVADAS

Smulkieji (arba periferiniai) kvėpavimo takai apibrėžiami kaip turintys <2 mm skersmenį. Būtent jie yra pagrindinė oro srauto apribojimo vieta sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), nepriklausomai nuo jos sunkumo [1, 2]. Bronchiolių kolapsas, sumažėjęs alveolių paviršiaus plotas jau randamas sergant ir lengva LOPL [2]. Deja, sutrikusios smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos kartais nepavyksta nustatyti vos jai atsiradus standartiškai atliekant spirometriją, o šis laikas vadinamas „tyliąja zona“ [3]. LOPL sergantiesiems nustatyta koreliacija tarp smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos ir spartesnio forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) mažėjimo [4]. Be to, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija gali būti svarbu vystantis emfizemai, todėl smulkiųjų kvėpavimo takų gydymas gali sumažinti emfizemos progresavimą [1]. Taigi, didėjantys oro „spūštai“ yra susiję su trumpesniu atstumu, įveikiamu per 6 min. ėjimo testą, padažnėjusiais paūmėjimais, prastesne sveikatos būkle, varginančiu dusuliu [5]. Smulkiųjų kvėpavimo takų rezistentiškumas koreliuoja su blogėjančia LOPL sergančiojo sveikatos būkle [6]. Todėl, renkant LOPL gydymą, labai svarbu, kad per inhaliatorių įkvėpiant vaistą (tiek bronchus plečiantįjį, tiek tą, kuris veikia priešuždegimiškai) būtų sukuriamos smulkiosios vaisto dalelės, galinčios patekti į smulkiuosius kvėpavimo takus [7, 8].

Svarbiausias įkvėpiamojo vaisto patekimo į plaučius veiksnys yra dalelių dydis [9]. Itin smulkios dalelės (vidutinis masės aerodinaminis skersmuo, MMAD, <2 μ m [10]), generuojamos per aerozolius sukuriiančius inhaliatorius, turi didesnę galimybę patekti į smulkiuosius kvėpavimo takus, lyginant su ne itin smulkias daleles sukuriiančiais prietaisais [11–13], dėl to daugiau vaisto nusėda apatiniuose kvėpavimo takuose ir mažiau burnaryklėje [14], taip vietiškai sumažinami nepageidaujami vaistų poveikiai.

Sergantiesiems LOPL, kurie patiria ligos paūmėjimus, nepaisant vartojamo ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IVMA) derinio, taip pat tiems, kurie kenčia nuo simptomų, patiria ligos paūmėjimus, nepaisant įkvėpiamojo gliukokortikoido (IGK) derinyje su IVBA, rekomenduojama skirti trigubą terapiją: IVBA su IVMA ir IGK (15). Šiuo metu pasaulyje prieinami du skirtingi trigubos

terapijos deriniai, skirti LOPL gydyti. Vienas jų – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas (BDP / FF / GB), įkvėpiami per itin smulkias vaisto daleles formuojantį suspausto oro dozuotą inhaliatorių (pMDI); kitą derinį sudaro flutikazono furoatas / vilanterolis / umeklidiniumas (FluF / VI / UMEC), tiekiamas per sausų miltelių ne itin smulkių dalelių inhaliatorių (DPI). Atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti šių dviejų trigubos terapijos vaistų derinių nusėdimą (depoziciją) plaučiuose.

METODIKA

Vertinimui naudotas funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas (angl. *functional respiratory imaging*, FRI), pasitelkiant kompiuterinę tomografiją ir skysčių dinamikos skaičiavimo techniką, kuriai svarbu aerozolio patekimo sergančiajam savybės, pakartotiniai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimai (DSGKT) ir tai, kaip pacientas sukvėpuoja vaistus. Tai leidžia imituoti vaisto nusėdimą plaučiuose.

Į tyrimą LOPL sergantieji nebuvo įtraukti. Naudoti 3D kvėpavimo takų ir plaučių, atitinkančių LOPL sergančių pacientų nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios bronchų obstrukcijos, vaizdavimai iš FLUIDDA duomenų bazės, kurie yra kintami priklausomai nuo tariamo paciento amžiaus ir ūgio. Vizualizuojami visi kvėpavimo takai – tiek viršutiniai (įskaitant ir burną), tiek apatiniai kvėpavimo takai. Straipsnyje pateikiami duomenys labiau orientuoti į apatinius kvėpavimo takus, kurie dar suskirstyti į centrinius kvėpavimo takus (nuo trachėjos pradžios ir įtraukiant visus DSGKT tyrime matomus kvėpavimo takus) bei periferinius (t. y. smulkiuosius, labiausiai nutolusius).

REZULTATAI

Vertinta kiekvieno inhaliatoriaus atskirų komponentų – IGK, IVBA, IVMA depozicija plaučiuose. BDP / FF / GB per pMDI tiekta vidutiniškai nuo 16 iki 68 l/min. srautu; FluF / VI / UMEC per DPI – nuo 30 iki 90 l/min. (srautų skirtumai yra dėl teisingo prietaiso naudojimo instrukcijų skirtumų). Kiekvienam paciento modeliui atsitiktine tvarka buvo priskirti du inhaliacijos srauto profiliai, kiekvienam paciento modeliui priskiriant po vieną žemo srauto profilį (vidutiniškai 44 l/min. [35–61 l/min. diapazonas]) ir vieną didelio srauto profilį (77 [59–94] l/min.). Srautai nebuvo pritaikyti pagal amžių ir buvo daroma prielai-

Farmakoterapija

da, kad inhaliatoriai buvo naudojami teisingai (t. y. be įkvėpimo klaidų). Taip pat daryta prielaida, kad visos įkvėptos vaisto dalelės nusėda, o jei jos nėra nusėdusios nei viršutiniuose, nei centriniuose kvėpavimo takuose, tai reiškiąs pateko į periferinius kvėpavimo takus.

Į analizę buvo įtraukti 20 LOPL sergančių pacientų DSGKT tyrimų duomenys (1 lentelė).

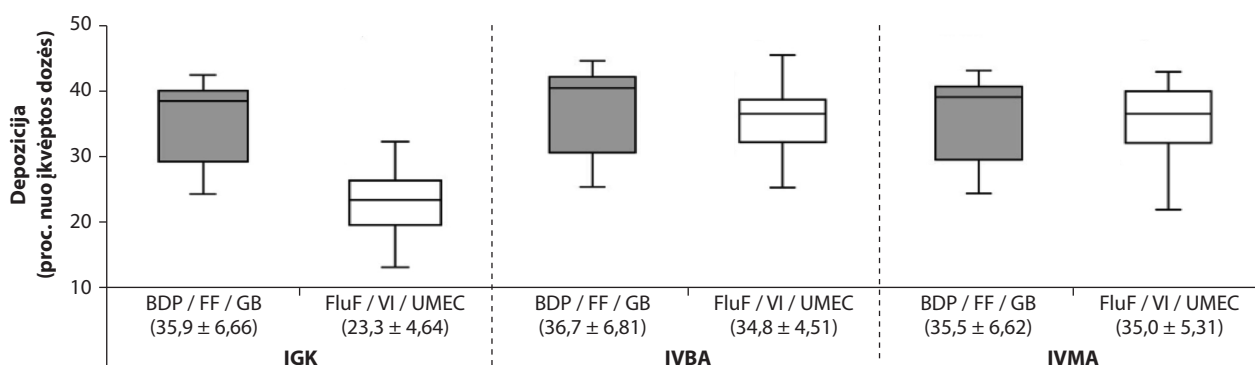
Vertinant bendrą vaisto nusėdimą centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose procentine dalimi nuo išskirtos vaisto dozės, nustatyta, kad IGK depozicija plaučiuose buvo didesnė, skiriant BDP / FF / GB (35,9 ± 6,7 proc.), palyginus su FluF / VI / UMEC (23,3 ± 4,6 proc.). Tačiau vertinant IVBA ir IVMA depoziciją, rezultatai buvo panašūs, atitinkamai – 36,7 ± 6,8 proc. ir 34,8 ± 4,5 proc. bei 35,5 ± 6,5 proc. ir 35,0 ± 5,3 proc. (1 pav.). Visų trijų komponentų depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose buvo didesnė skiriant BDP / FF / GB, palyginus su FluF / VI / UMEC (IGK: 24,5 ± 5,1 ir 8,6 ± 3,0; IVBA: 25,0 ± 5,3 ir 18,2 ± 3,9; IVMA: 24,1 ± 5,1 ir 16,8 ± 4,9; 2 pav.). Šiuos rezultatus patvirtino statistinio lygiavertiškumo

analizė, kai BDP / FF / GB (t. y. BDP) IGK komponento bendrai centriniuose ir periferiniuose bei išskirtinai periferiniuose kvėpavimo takuose depozicija buvo

1 lentelė. Pacientų, kuriems buvo atliktas didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimas, charakteristikos

| Parametrai | Pacientai (n=20) |
|--|-------------------------|
| Vyrai, n (proc.) | 15 (75,0) |
| Amžius, metais | 64,0 ± 7,68 (44–77) |
| Ūgis, cm | 168,9 ± 8,40 (158–188) |
| Rūkymo anamnezė, pakmečiais | 51,3 ± 29,5 (25–110) |
| Podilatacinis FEV ₁ , lyginant su būtinuoju dydžiu: | 42,3 ± 14,8 (19,3–66,0) |
| 50–80 proc., n (proc.) | 7 (35,0) |
| 30–50 proc., n (proc.) | 8 (40,0) |
| <30 proc., n (proc.) | 5 (25,0) |
| Podilatacinis FEV ₁ ir FVC santykis | 0,41 ± 0,14 (0,17–0,62) |

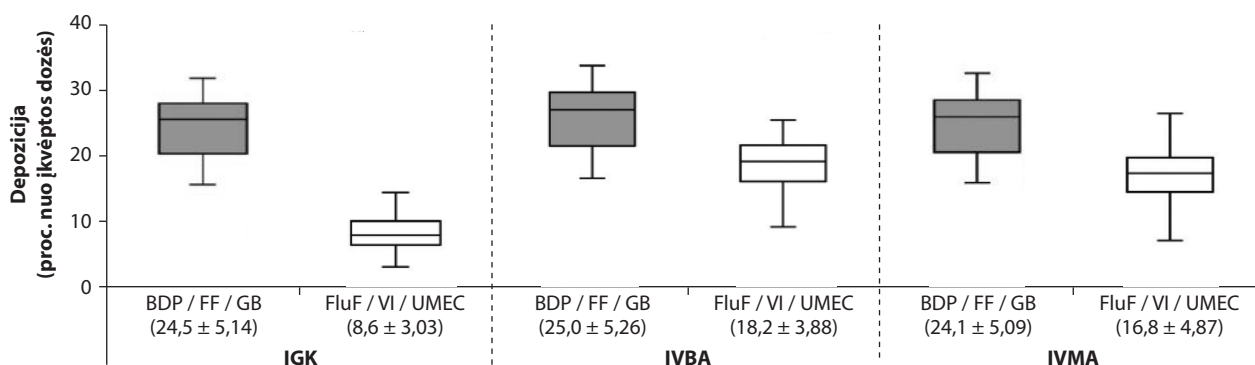
Duomenys pateikti vidurkiu ± standartinio nuokrypiu (nurodant diapazoną), jei nenurodyta kitaip. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa.



1 pav. BDP / FF / GB ir FluF / VI / UMEC depozicijos bendrai centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose dozė vertinant nuo įkvėpto vaisto kiekio

X ašies skliaustuose duomenys pateikiami vidurkiu ± standartinio nuokrypiu. Stačiakampių kraštinės žymi kvartiles, juoda linija – medianą, taip pat pateikiamos didžiausios ir mažiausios reikšmės.

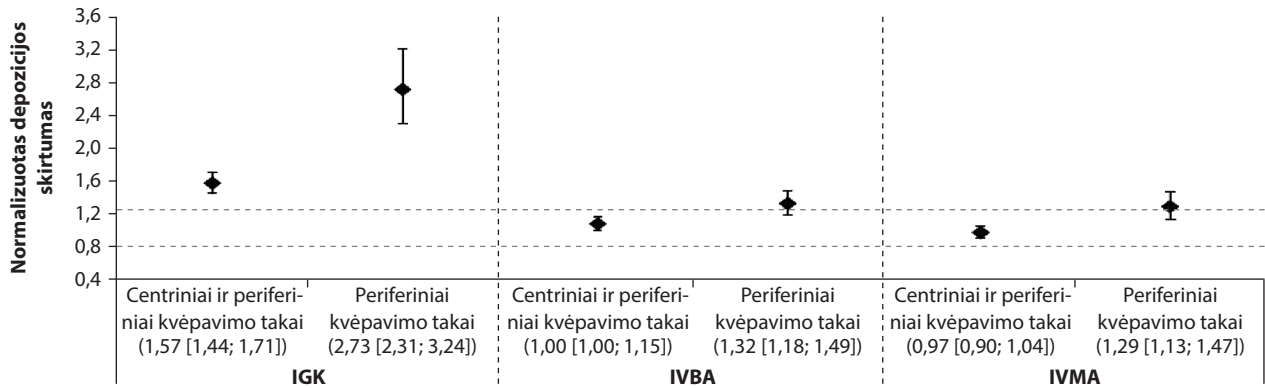
BDP / FF / GB – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas, FluF / VI / UMEC – flutikazono furoatas / vilanterolis / umeklidinijumas, IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidais, IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistas, IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas.



2 pav. BDP / FF / GB ir FluF / VI / UMEC depozicijos periferiniuose kvėpavimo takuose dozė vertinant nuo įkvėpto vaisto kiekio

X ašies skliaustuose duomenys pateikiami vidurkiu ± standartinio nuokrypiu. Stačiakampių kraštinės žymi kvartiles, juoda linija – medianą, taip pat pateikiamos didžiausios ir mažiausios reikšmės.

BDP / FF / GB – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas, FluF / VI / UMEC – flutikazono furoatas / vilanterolis / umeklidinijumas, IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidais, IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistas, IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas.



3 pav. Normalizuotas depozicijos skirtumas tarp BDP / FF / GB ir FluF / VI / UMEC.

Duomenys pateikiami vidurkiu ir 95 proc. pasikliautinoju intervalu. Brūkšninės horizontalios linijos yra biologinio ekvivalentiškumo riba [0,8; 1,25] [16]. BDP / FF / GB – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas, FluF / VI / UMEC – flutikazono furoatas / vilanterolis / umeklidinijumas, IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidais, IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas, IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas.

žymiai didesnė, lyginant su FluF / VI / UMEC IGK komponentu UMEC (3 pav.).

Vertinant IVBA komponentą, nors vaisto nusėdimas centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose

atitiko ekvivalentiškumo apibrėžimą, viršutinė pasikliautinojo intervalo riba viršijo 1,25 ir 1 reikšmė į intervalą nepateko, o tai rodo, kad didesnė IVBA komponento depozicija nustatyta skiriant BDP / FF

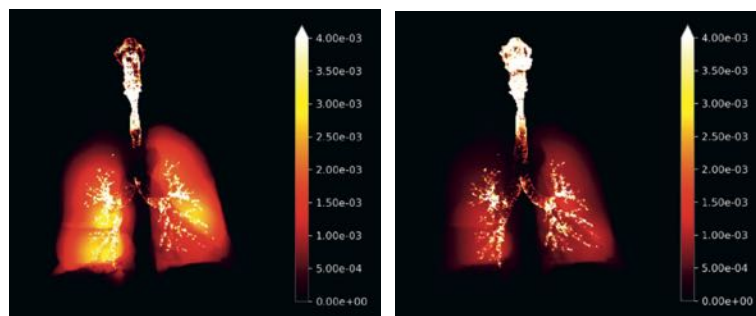
2 lentelė. Vaistų depozicija centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose santykis (bendras ir pagal GOLD sunkumą)

| Komponentas | BDP/FF/GB (N=20) | | | FluF/VI/UMEC (N=20) | | |
|-------------|--|---------|---------|--|---------|---------|
| IGK | 0,48 ± 0,13 | | | 1,96 ± 0,84 | | |
| IVBA | 0,48 ± 0,13 | | | 0,97 ± 0,34 | | |
| IVMA | 0,49 ± 0,13 | | | 1,20 ± 0,48 | | |
| | LOPL sergančiųjų skirstymas pagal GOLD bronchų obstrukcijos sunkumo grupes | | | LOPL sergančiųjų skirstymas pagal GOLD bronchų obstrukcijos sunkumo grupes | | |
| | 2 (N=7) | 3 (N=8) | 4 (N=5) | 2 (N=7) | 3 (N=8) | 4 (N=5) |
| IGK | 0,45 | 0,49 | 0,51 | 1,75 | 2,06 | 2,09 |
| IVBA | 0,45 | 0,49 | 0,51 | 0,86 | 1,05 | 0,99 |
| IVMA | 0,45 | 0,49 | 0,52 | 1,05 | 1,30 | 1,26 |

Duomenys pateikiami vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu, o reikšmė žemiau 1 rodo didesnę depoziciją periferiniuose nei centriniuose kvėpavimo takuose.

LOPL sunkumas pagal GOLD laipsnius: 2 laipsnio – podilatacinis FEV₁; yra 50–80 proc. būtinojo dydžio, 3 laipsnio – 30–50 proc., 4 laipsnio – <30 proc.

BDP / FF / GB – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas, FluF / VI / UMEC – flutikazono furoatas / vilanterolis / umeklidinijumas, IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidais, IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas, IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas, GOLD – Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva.



4 pav. BDP / FF / GB (kairėje) ir FluF / VI / UMEC (dešinėje) depozicijos apatiniuose kvėpavimo takuose vizualizavimas (Ryškiai geltona spalva žymi didesnę depoziciją)

BDP / FF / GB: beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas / glikopironio bromidas, FluF / VI / UMEC: flutikazono furoatas / vilanterolis / umeklidinijumas.

/ GB. Analogiški rezultatai nustatyti vertinant ir IVMA depoziciją centriniuose bei periferiniuose kvėpavimo takuose – viršutinė pasikliautinojo intervalo riba viršijo 1,25, patikimumo intervale nebuvo 1, o tai rodo didesnę šio komponento nusėdimą vartojant BDP / FF / GB derinį. Be to, visų trijų BDP / FF / GB komponentų nusėdimas (depozicijos) centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose santykis buvo mažesnis nei 1, kas rodo didesnę nusėdimą periferiniuose nei centriniuose kvėpavimo takuose (2 lentelė). Kai kurių vaisto dalelių depozicijos centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose santykis saikiai didėja sulig GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, Visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva) LOPL sunkumo laipsniu pagal bronchų obstrukciją (2 lentelė). Tai reiškia, kad kuo yra ryškesnė bronchų obstrukcija, tuo daugiau vaisto dalelių nusėda centriniuose kvėpavimo takuose, nors visų trijų BDP / FF / GB komponentų depozicija centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose nepakito.

Papildomas funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo technikos privalumas yra tai, kad ji leidžia vizualizuoti vaisto dalelių depoziciją plaučiuose. Kaip matyti 4 pav., BDP / FF / GB vaisto dalelės buvo nusėdusios tolygiai visuose apatiniuose kvėpavimo takuose, kai FluF / VI / UMEC nusėdimas periferiniuose kvėpavimo takuose buvo ribotas.

DISKUSIJA

Ši analizė, naudojant kompiuterines simuliacijas, parodė, kad itin smulkios vaisto BDP / FF / GB dalelės užtikrino didesnę vaisto depoziciją periferiniuose nei centriniuose kvėpavimo takuose.

Įdomu tai, kad IVBA ir IVMA komponentų depozicija centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose tiek skiriant BDP / FF / GB, tiek FluF / VI / UMEC buvo panaši. Tuo tarpu žymiai daugiau IGK komponento nusėdo centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose skiriant BDP / FF / GB, palyginus su FluF / VI / UMEC. Tai svarbu ir dėl to, kad, skiriant BDP / FF / GB, mažiau IGK nusėda burnoje, viršutiniuose kvėpavimo takuose, tikėtina, kad ir mažesnė tikimybė pasireikšti su IGK vartojimu susijusiems vietiniams nepageidaujamiems poveikiams, įskaitant burnos kandidozę, balso užkimimą [15]. Pastarąją informaciją patikrinti reikėtų papildomuose realaus gyvenimo arba palyginamuosiuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose. Svarbu tai, kad visų trijų BDP / FF / GB komponentų pasiskirstymas periferiniuose kvėpavimo takuose buvo didesnis nei FluF / VI / UMEC, o vaistų depozicijos centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose santykis aiškiai parodė didesnę visų trijų BDP / FF / GB komponentų nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, o tai ypač akivaizdu buvo su IGK. Šis didesnis vaisto nusėdimas periferiniuose kvėpavimo takuose turi galimų klinikinių pranašumų ne tik dėl to, kad smulkieji kvėpavimo takai yra pagrindinė LOPL oro srauto apribojimo vieta [1, 2], bet ir atsižvelgiant į tai, kad periferinių kvėpavimo takų paviršiaus plotas yra didesnis nei centrinių kvėpavimo takų [9]. Vienas iš galimų šio vaisto dalelių nusėdimo modelio paaiškinimų yra ypatinga BDP / FF / GB formuluotė. Tyrimuose įrodyta, kad šio vaisto dalelės geba pasiekti, nusėsti bei kauptis smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [11, 14]. Priešingai, trijų FluF / VI / UMEC komponentų nusėdimo pobūdis skyrėsi, o IVBA ir IVMA komponentų nusėdimas centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose buvo beveik vienodas, tuo tarpu IGK komponentas beveik dukart dažniau nusėdavo centriniuose nei periferiniuose kvėpavimo takuose.

Smulkiuosius kvėpavimo takus tiesiogiai įvertinti yra sudėtinga, ypač naudojant standartinę spirometriją, nes FEV₁ nepakankamai tiksliai rodo smulkiųjų kvėpavimo takų patologiją. Todėl įvertinimui buvo naudojamos įvairios netiesioginės priemonės, įskaitant oro „spąstų“ vertinimą ir impulsų oscilometriją [17]. Funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas buvo sukurtas naudojant standartinę DSGKT įrangą kartu su kompiuteriniu modeliavimu, nereikalaujant jokios specializuotos įrangos arba technikos, todėl tai gali būti naudinga priemonė tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek kasdienėje klinikinėje praktikoje. Be to, remiantis atliktos analizės rezultatais, funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas leidžia tiksliai

įvertinti atskirų komponentų – IGK, IVBA ir IVMA – depoziciją skiriant skirtingas trigubas terapijas LOPL gydyti. Funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas ypač naudingas vizualizuoti vaisto dalelių nusėdimą plaučiuose, o tai yra svarbi ir vaistų kūrimo proceso dalis. Nors yra ir kitų būdų įvertinti vaisto dalelių depoziciją plaučiuose, pvz., gama scintigrafija, priešingai nei funkcinis kvėpavimo takų vaizdavimas reikalinga speciali įranga ir metodai. Nepaisant šių skirtumų, ankstesni tyrimai, vertinę itin smulkių dalelių BDP / FF derinio nusėdimą plaučiuose, parodė panašius rezultatus, nepriklausomai nuo to, ar depozicija buvo vertinta funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimu (28 proc.) [18], ar scintigrafija (31–34 proc.) [19, 20].

Atlikta analizė turi tam tikrų apribojimų. Pirma, įkvėpimas buvo imituojamas iš skirtingų pacientų nei tie, kurie atliko DSGKT tyrimus, o BDP / FF / GB simuliacijoms naudoti įkvėpimo profiliai buvo skirtingų pacientų nei naudoti FluF / VI / UMEC modeliavime. Tai lėmė praktinės priežastys: pacientams, kuriems buvo atlikta DSGKT, nebuvo galimybių simuliuoti vaisto įkvėpimus, o instrukcijos, kaip įkvėpti per DPI, nėra tas pats, kaip įkvėpti per pMDI, ypač dėl oro srautų skirtumo. Norint gauti reprezentatyvius rezultatus, buvo pasirinkti pacientai, sergantys įvairaus sunkumo LOPL. Antra, trigubos IGK / IVBA / IVMA terapijos didesnės depozicijos periferiniuose kvėpavimo takuose klinikinis poveikis (tiek efektyvumo, tiek toleravimo požiūriu) LOPL nebuvo įvertintas ir nėra atliktų tyrimų, tiesiogiai lyginusių dvi trigubas terapijas LOPL gydyti. Paskelbta daugybė sisteminių literatūros apžvalgų ir metaanalizių, kuriose bandoma netiesiogiai palyginti trigubas terapijas pacientams, sergantiems LOPL (skiriant vienu arba keliais inhaliatoriais), tačiau yra apribojimų, tokių kaip, skirtingi tyrimų dizainai, tirtų populiacijų skirtumai [21–23]. Trečia, šios analizės rezultatai gauti panaudojus duomenų bazes, nesant specialiai į tyrimą įtrauktų LOPL sergančių pacientų, todėl duomenys apie ligą buvo apriboti plaučių funkcija, nesant informacijos apie vartotus vaistus. Taip pat aukščiau aprašytoje analizėje naudoti du skirtingų sudedamųjų komponentų vaistų deriniai, tiekiami per skirtingus inhaliatorių tipus, todėl juos reikia lyginti atsargiai. Tačiau, skiriant LOPL gydymą, inhaliatorius turi būti pritaikomas individualiai, atsižvelgiant į paciento galimybes ir pageidavimus [15, 24]. Vis dėlto, itin smulkių dalelių tribuga terapija atsitiktinių imčių kontroliuojamuosiuose tyrimuose su sergančiais LOPL įrodė klinikinę naudą [25–28]. Šiuo atžvilgiu įkvepiamųjų vaisto molekulių gebėjimas pasiekti smulkiuosius kvėpavimo takus yra svarbus aspektas parenkant LOPL gydymą.

APIBENDRINIMAS

Visų trijų komponentų (IGK, IVBA ir IVMA) depozicija periferiniuose (smulkiuosiuose) kvėpavimo

Farmakoterapija

takuose buvo didesnė skiriamą BDP / FF / GB, palyginus su FluF / VI / UMEC. Vertinta naudojamą funkciją kvėpavimo takų vaizdavimą, pagrįstą pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL, profiliais.

LITERATŪRA

1. **Higham A, Quinn AM, Cañado JED, Singh D.** The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res.* 2019;20(1):49.
2. **Koo HK, Vasilescu DM, Booth S, Hsieh A, Katsamenis OL, Fishbane N, et al.** Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):591–602.
3. **Mead J.** The lung's "quiet zone. *N Engl J Med.* 1970;282(23):1318–9.
4. **Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al.** Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):178–84.
5. **Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, Lutz S, Friedman PJ, Han MK, et al.** Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res.* 2013;14(1):42.
6. **Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, Vigna M, Tzani P, Torres A, et al.** Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration.* 2017;93(1):32–41.
7. **Tzani P, Crisafulli E, Nicolini G, Aiello M, Chetta A, Clini EM, et al.** Effects of beclomethasone/ formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:503–9.
8. **Usmani OS.** Treating the small airways. *Respiration.* 2012;84(6):441–53.
9. **Lipworth B, Manoharan A, Anderson W.** Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):497–506.
10. **Hillyer EV, Price DB, Chrystyn H, Martin RJ, Israel E, van Aalderen WMC, et al.** Harmonizing the nomenclature for therapeutic aerosol particle size: a proposal. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2018;31(2):111–3.
11. **Braido F, Scichilone N, Lavorini F, Usmani OS, Dubuske L, Boulet LP, et al.** Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):1–6.
12. **Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS; on behalf of the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT).** Dilemmas, confusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest.* 2017;151(6):1345–55.
13. **Usmani OS, Barnes PJ.** Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2012;44(2):146–56.
14. **Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ.** Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1497–504.
15. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2020. Available from: <https://gold.copd.org/gold-reports/>. Accessed September 5, 2020.
16. **US Food and Drug Administration.** Statistical approaches to establishing bioequivalence; 2001. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence>. Accessed September 5, 2020.
17. **Bonini M, Usmani OS.** The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(6):281–93.
18. **Usmani O, Vos W, Mignot B, Georges G, Scuri M, Valente J, et al.** Lung deposition of extrafine inhaled corticosteroid (ICS)-containing fixed combinations drug in COPD patients using Functional Respiratory Imaging (FRI). *Eur Respir J.* 2018;52(62):PA1015.
19. **De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, et al.** Lung deposition of BDP/ formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(3):137–48.
20. **De Maria R, Zagnoni I, Bodria A, Bonelli S, Alberi MD, Lewis DA, et al.** Foster®: a high-efficiency combination metered dose inhaler with consistent particle size distribution at alternative flow rates. *Comb Prod Ther.* 2014;4(1–2):1–5.
21. **Langham S, Lewis J, Pooley N, Embleton N, Langham J, Han MK, et al.** Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2019;20(1):242.
22. **Lopez-Campos JL, Carrasco-Hernandez L, Quintana-Gallego E, Calero-Acuña C, Márquez-Martín E, Ortega-Ruiz F, et al.** Triple therapy for COPD: a crude analysis from a systematic review of the evidence. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:175346661988552.
23. **Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al.** Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4388.
24. **Bonini M, Usmani OS.** The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Res Pract.* 2015;1(1):1–9.
25. **Singh D, Corradi M, Spinola M, Papi A, Usmani OS, Scuri M, et al.** Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int J COPD.* 2017;12:2917–28.
26. **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.
27. **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_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10048):963–73.
28. **Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al.** Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10082):1919–29.