

Sergančiųjų nekontroliuojama astma gydymas itin smulkių dalelių trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje: TRIMARAN ir TRIGGER tyrimai

SINGLE INHALER EXTRAFINE TRIPLE THERAPY IN UNCONTROLLED ASTHMA: TRIMARAN AND TRIGGER TRIALS

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Iki šiol nebuvo atlikta tyrimų, vertinusių trijų vaistų derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą gydant sergančiuosius astma. Šiame straipsnyje pristatomi du nauji klinikiniai tyrimai, kurie pirmą kartą įvertino itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato (BDP), formaterolio fumarato (FF) ir glikopironio (G) derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą, lyginant su BDP ir FF deriniu, gydant sergančiuosius nekontroliuojama astma. Tyrimų rezultatai parodė, kad sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems įkvepiamaisiais gliukokortikoidais bei ilgo veikimo β_2 agonistais, pridėjus ilgo veikimo muskarino antagonistą, pagerėja plaučių funkcija bei sumažėjo paūmėjimų dažnis.

Reikšminiai žodžiai: astma, itin smulkios dalelės, triguba terapija, ilgo veikimo muskarino antagonistai.

Summary. To date, no studies have assessed the efficacy of single-inhaler triple therapy in asthma. Two studies that compared the single-inhaler extra-fine combination of beclometasone dipropionate (BDP; inhaled corticosteroid), formoterol fumarate (FF; long-acting β_2 agonist) and glycopyrronium (G; long-acting muscarinic antagonist) with the combination of BDP with FF will be presented in this article. In uncontrolled asthma, adding a long-acting muscarinic antagonist to inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 agonist therapy improves lung function and reduces exacerbations.

Key words: asthma, extra-fine particles, triple therapy, long-acting muscarinic antagonist.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.767>

IVADAS

Astma – viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų. Gydant astmą, siekiama dviejų pagrindinių tikslų – pasiekti ir išlaikyti simptomų kontrolę bei sumažinti riziką ateityje, ypač paūmėjimų [1]. Astma apibūdinama kaip lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, o įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai astmai gydyti. Daugeliui pacientų pavyksta pasiekti ligos kontrolę gydant įkvepiamųjų gliukokortikoidų ir ilgo veikimo β_2 agonistų deriniu (IVBA) [2]. Tačiau pasirinkimo galimybių pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti astmos kontrolės, gydant šiuo deriniu, yra vos keletas.

Ankščiau atlikti tyrimai parodė, kad sergantiesiems astma, kuriems yra nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija ir jie gydomi IGK bei IVBA, pridėjus ilgo veikimo muskarino antagonistą tiotropį, pagerėja kvėpavimo funkcija ir, kaip parodė ilgesnės trukmės tyrimai (48 savaičių trukmės), sumažėja paūmėjimų rizika [3–5]. Tačiau, pridėjus tiotropį, astma sergantys pacientai turi naudoti du inhaliatorius, kurie yra

skirtingo dizaino, naudojimo technikos bei neretai ir skirtingo dozavimo režimo. Toks derinys nėra patogus nei pacientui, nei sveikatos priežiūros specialistui, kuris apmoko inhaliavimo technikos, taip pat tai gali neigiamai paveikti gydymo režimo laikymąsi bei gydymo tęstinumą [6–9].

Itin smulkių dalelių (vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) $<2 \mu\text{m}$) triguba terapija viename inhaliatoriuje, susidedanti iš beklometazono dipropionato (BDP), formaterolio fumarato (FF) ir glikopironio (G), yra skiriama per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhalers*, pMDI). Tokia itin smulkių dalelių forma pagerina vaisto nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [10], o tai potencialiai svarbu sergantiesiems astma, kuriems yra sutrikusi smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija. Šių pacientų astmos kontrolė, gyvenimo kokybė būna blogesnė, o paūmėjimų rizika didesnė [11].

Šiame straipsnyje pateikiami du pirmieji tyrimai, kurių metu vertinta itin smulkių dalelių trigubos te-

rapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumas gydant skirtingus astma sergančius pacientus, t. y. ne tik tuos, kuriems yra nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija. Tyrimai trečios fazės 52 savaičių trukmės: TRIMARAN (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*) – triguba terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA, ir TRIGGER (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium*) – triguba terapija skiriant dideles IGK dozes sergantiesiems astma, lyginant su gydymu didelėmis IGK dozėmis, IVBA ir tiotropiu. Itin smulkių dalelių trigubos terapijos (BDP/FF/G), skiriant vidutinės IGK (BDP) dozes TRIMARAN tyrime ir dideles IGK dozes (BDP) TRIGGER tyrime, veiksmingumas ir saugumas buvo lygintas su gydymu dviguba terapija (BDP/FF), skiriant vidutinės IGK (BDP) dozes TRIMARAN tyrime ir dideles IGK (BDP) dozes TRIGGER tyrime, gydant pacientus, sergančius nekontroliuojama astma, kurie iki tyrimo buvo gydyti vidutinėmis – didelėmis IGK dozėmis ir IVBA.

TYRIMO DIZAINAS IR DALYVIAI

TRIMARAN ir TRIGGER – tai du atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai akli, aktyviai kontroliuoti trečios fazės tyrimai. Pagrindinis skirtumas tarp šių tyrimų yra IGK dozė, kurią pacientai vartojo iki tyrimo ir tyrimo metu. TRIMARAN tyrime pacientai vartojo vidutinės, o TRIGGER – dideles IGK dozes.

TRIMARAN tyrime dalyvavo pacientai iš 16 šalių, 171 tyrimo centro, o TRIGGER tyrime – iš 17 šalių 221 centro. Tyrimo centrai buvo antrinio ir tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiantys centrai, specializuoti tyrimų padaliniai. 121 tyrimų centras dalyvavo abiejuose tyrimuose.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai. Pacientai buvo įtraukti į tyrimą, jei buvo 18–75 metų amžiaus; astma diagnozuota bent vienerius metus prieš atrankos vizitą ir jaunesniame nei 40 metų amžiuje; forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) prieš bronchų plėtimo mėginį mažesnis nei 80 proc. būtinojo dydžio, o FEV₁ pokytis po 10–15 min. po 400 µg salbutamolio įkvėpimo daugiau nei 12 proc. ir daugiau nei 200 ml. Kiti įtraukimo kriterijai: nekontroliuojama astma (Astmos kontrolės klausimynas–7 (angl. *Asthma Control Questionnaire–7*, ACQ–7) ≥1,5; bent vienas astmos paūmėjimas per pastaruosius 12 mėn., kurio gydymui reikėjo sisteminų gliukokortikoidų arba vizito į Skubiosios pagalbos skyrių, arba stacionarinio gydymo; taip pat pacientai turėjo vartoti pastovias IGK ir IVBA dozes bent keturias savaites iki tyrimo (TRIMARAN tyrime – vidutinės, o TRIGGER – dideles IGK dozes).

Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai. Anamnezėje pacientas buvo gydytas Intensyvosios

terapijos skyriuje dėl astmos; sunkus astmos paūmėjimas keturios savaitės iki įtraukimo į tyrimą arba įtraukimo metu; bet kokia kita plaučių liga, kuri gali turėti įtakos tyrimo rezultatams; pacientas rūkiorius arba buvęs rūkiorius daugiau nei 10 pakmečių, arba metė rūkyti prieš metus ir mažiau iki atrankos vizito; pacientas gydomas monokloniniais antikūniais arba kitais biologiniais vaistais.

TYRIMO PROCEDŪROS

Pacientai, kurie atitiko įtraukimo ir neturėjo neįtraukimo į tyrimą kriterijų, atrankos metu turėjo pakeisti astmos gydymą į itin smulkių dalelių dvigubą terapiją BDP/FF. TRIMARAN tyrime pacientai gydyti 100 µg BDP ir 6 µg FF, o TRIGGER – 200 µg BDP ir 6 µg FF po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI. Toks gydymas skirtas dvi savaites. Pasibaigus dviejų savaičių įtraukimo laikotarpiui, pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į tyrimo grupes. TRIMARAN tyrime pacientai arba tęsė gydymą BDP/FF tokiomis pačiomis dozėmis, arba gavo itin smulkių dalelių BDP/FF/G, kur 100 µg BDP ir 6 µg FF, 10 µg G, po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI. TRIGGER tyrime pacientai arba tęsė gydymą BDP/FF tokiomis pačiomis dozėmis po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI, arba gavo itin smulkių dalelių BDP/FF/G, kuriame 200 µg BDP, 6 µg FF ir 10 µg G, po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI, arba nekoduojant gavo itin smulkių dalelių BDP/FF, kur 200 µg BDP ir 6 µg FF po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI ir tiotropį 2,5 µg po du įkvėpimus vieną kartą per dieną per smulkią miglą sukuriantį inhaliatorių (*Respimat*, *Boehringer Ingelheim*, *Ingelheim am Rhein*, Vokietija). Per 52 savaites trukusį tyrimą pacientai vizitui turėjo atvykti 4, 12, 26, 40 ir 52 gydymo savaites. Kaip skubiosios pagalbos medikamentą pacientai galėjo vartoti salbutamolį per pMDI.

Gydymo laikotarpiu kiekvieno vizito metu buvo atliekama spirometrija (15 min. prieš vaisto dozę bei 30 min., 1 val., 2 val., ir 3 val. po dozės) ir pildytas ACQ–7. Viso tyrimo metu fiksuoti astmos paūmėjimai. Pacientai taip pat kasdien pildė elektroninius dienynus, kuriuose žymėjo didžiausią iškvėpimo srovę (angl. *peak expiratory flow*, PEF) ryte ir vakare, astmos simptomus, tyrimo bei skubiosios pagalbos medikamentų vartojimą.

TYRIMŲ VERTINAMOS BAIGTYS

Pirminė vertinama baigtis buvo rytinio FEV₁ prieš vaisto dozę pokytis po 26 gydymo savaičių, lyginant su pradiniu, ir vidutinio sunkumo bei sunkių paūmėjimų dažnis per 52 gydymo savaites. Antrinė vertinama baigtis buvo didžiausio FEV₁ ir vidutinio rytinio PEF pokytis per pirmas 26 gydymo savaites, lyginant su pradiniu, bei sunkių paūmėjimų dažnis.

Farmakoterapija

VEIKSMINGUMO ĮVERTINIMAS

TRIMARAN tyrime dalyvavo 1155 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti į BDP/FF/G (n = 579) arba BDP/FF grupes (n = 576). TRIGGER tyrime dalyvavo 1437 pacientai, kurie buvo atsitiktinai paskirti į BDP/FF/G (n = 573), BDP/FF (n = 576) arba BDP/FF ir tiotropio grupes (n = 288). Pradiniai demografiniai pacientų duomenys tarp penkių grupių nesiskyrė. TRIGGER tyrime pacientų plaučių funkcijos duome-

nys (FEV₁ prieš salbutamolį) buvo kiek blogesni, o grįžtamumas po salbutamolio įkvėpimo didesnis nei TRIMARAN tyrime (1 lentelė).

Pirminė vertinamoji baigtis, vertinant FEV₁ pokytį prieš vaisto dozę po 26 gydymo savaitių, lyginant su pradiniu, buvo pasiekta abiejuose tyrimuose. TRIMARAN tyrime nustatytas reikšmingas FEV₁ prieš vaisto dozę pokytis tarp BDP/FF/G ir BDP/FF grupių – 57 ml (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 15–99;

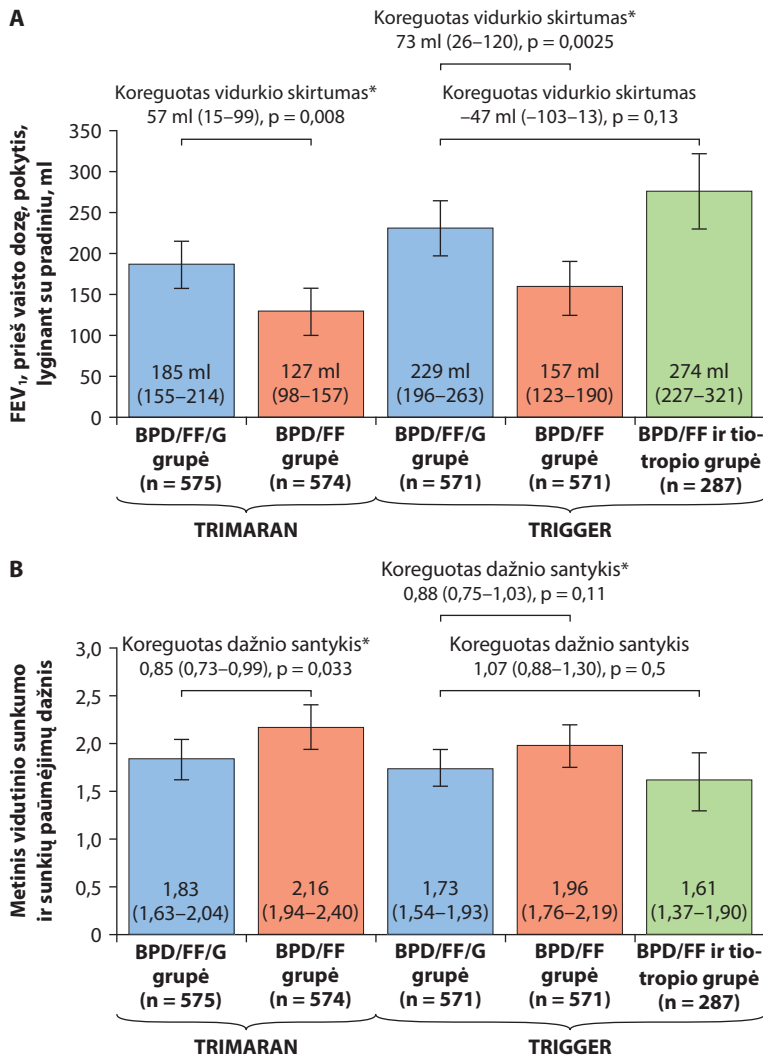
1 lentelė. Pacientų charakteristikos

| | | TRIMARAN | | TRIGGER | | |
|--|----------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| | | BDP/FF/G grupė (n = 576) | BDP/FF grupė (n = 574) | BDP/FF/G grupė (n = 571) | BDP/FF grupė (n = 573) | BDP/FF ir tiotropio grupė (n = 287) |
| Lytis, n (proc.) | Vyrai | 221 (38) | 221 (39) | 212 (37) | 245 (43) | 103 (36) |
| | Moterys | 355 (62) | 353 (61) | 359 (63) | 328 (57) | 184 (64) |
| Rasė, n (proc.) | Azijiečiai | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 0 |
| | Baltieji | 575 (100) | 574 (100) | 569 (>99) | 573 (100) | 286 (>99) |
| | Kiti | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Amžius, metais | | 52,6 (12,4) | 52,5 (12,2) | 53,1 (12,2) | 54,0 (11,9) | 51,6 (12,3) |
| Kūno masės indeksas, kg/m ² | <30, n (proc.) | 28,0 (4,81) | 27,9 (5,07) | 28,4 (5,14) | 28,7 (5,87) | 28,5 (5,21) |
| | ≥30, n (proc.) | 173 (30) | 170 (30) | 204 (36) | 205 (36) | 102 (36) |
| Rūkymas | Buvę rūkoriai, n (proc.) | 92 (16) | 76 (13) | 83 (15) | 80 (14) | 42 (15) |
| | Nerūkantys, n (proc.) | 484 (84) | 498 (87) | 488 (85) | 493 (86) | 245 (85) |
| | Rūkymo istorija, pakmečiai | 4,1 (2,4) | 4,8 (2,5) | 4,9 (2,4) | 4,8 (2,3) | 5,6 (2,6) |
| Astmos trukmė, metais | | 24,8 (12,9) | 25,2 (12,8) | 24,8 (12,2) | 26,2 (12,6) | 24,5 (12,4) |
| Paūmėjimai per pastaruosius metus, n (proc.) | 1 | 474 (82) | 473 (82) | 439 (77) | 452 (79) | 229 (80) |
| | >1 | 102 (18) | 101 (18) | 132 (23) | 121 (21) | 58 (20) |
| Prieš salbutamolį FEV ₁ , l | | 1,7 (0,56) | 1,7 (0,56) | 1,6 (0,56) | 1,6 (0,57) | 1,6 (0,59) |
| Prieš salbutamolį FEV ₁ , proc. būtinąjo dydžio | | 55,2 (12,3) | 55,7 (12,0) | 51,9 (13,5) | 51,8 (13,5) | 52,1 (13,2) |
| Grįžtamumas, proc. | | 32,5 (24,72) | 30,8 (20,53) | 33,2 (20,21) | 33,9 (21,87) | 34,9 (26,99) |
| Prieš salbutamolį FEV ₁ /FVC santykis | | 0,60 (0,12) | 0,61 (0,12) | 0,59 (0,12) | 0,59 (0,13) | 0,59 (0,12) |
| Po salbutamolio FEV ₁ /FVC santykis | | 0,65 (0,11) | 0,65 (0,11) | 0,63 (0,12) | 0,63 (0,12) | 0,63 (0,12) |
| Prieš tyrimą vartotas gydymas IGK arba IVBA, n (proc.) | IGK | 61 (11) | 72 (13) | 153 (27) | 144 (25) | 67 (23) |
| | IGK/IVBA | 531 (92) | 515 (90) | 525 (92) | 520 (91) | 267 (93) |
| | IVBA | 55 (10) | 66 (11) | 74 (13) | 71 (12) | 35 (12) |
| ACQ–7 skalė, balais | | 2,3 (0,52) | 2,3 (0,53) | 2,5 (0,53) | 2,4 (0,54) | 2,4 (0,53) |
| PEF, l/min. | Ryte | 297 (107,5) | 299 (106,0) | 279 (104,2) | 275 (101,2) | 287 (106,4) |
| | Vakare | 310 (108,2) | 314 (107,6) | 292 (104,7) | 287 (103,1) | 299 (107,6) |
| Kasdinių astmos simptomų skalė, balais | | 0,76 (0,49) | 0,77 (0,50) | 0,81 (0,52) | 0,83 (0,51) | 0,84 (0,50) |
| Dienos be astmos simptomų, proc. | | 9,9 | 11,0 | 10,2 | 9,5 | 10,8 |
| Dienos, kai astma buvo kontroliuojama, proc. | | 9,1 | 10,4 | 9,9 | 8,9 | 10,1 |

Duomenys pateikiami n (proc.), vidurkiu (SN) arba intervalas. TRIMARAN – trigubos terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA tyrimas (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA study*); TRIGGER – triguba didelių IGK dozių terapija sergantiesiems astma, lyginant su gydymu didelių dozių IGK/IVBA ir tiotropiu tyrimas (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium study*).

ACQ–7 – Astmos kontrolės klausimynas–7 (angl. *Asthma Control Questionnaire–7*); BDP – beklometazono dipropionatas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek. (angl. *forced expiratory volume in 1 second*); FF – formoterolio fumaratas; FVC – forsuota gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); G – glikopironis; IGK – įkvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β-2 agonistas; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė (angl. *peak expiratory flow*).

Farmakoterapija



1 pav. TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų pirminės vertinamosios baigtys

(A) FEV₁ prieš vaisto dozę pokytis 26 gydymo savaitę, lyginant su pradiniu. (B) Metinis vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis. TRIMARAN (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*) – triguba terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA; TRIGGER (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium*) – triguba terapija skiriant dideles IGK dozes sergantiesiems astma, palyginus su gydymu didelėmis IGK dozėmis, IVBA ir tiotropiu. BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek.

p = 0,0080), o TRIGGER tyrime – 73 ml (95 proc. PI 26–120; p = 0,0025) (1A pav.). TRIGGER tyrime FEV₁ prieš vaisto dozę po 26 gydymo savaičių nesiskyrė tarp BDP/FF/G bei BDP/FF ir tiotropio grupių (–45 ml, –103 iki 13; p = 0,13). TRIMARAN tyrime vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis reikšmingai (15 proc.) sumažėjo BDP/FF/G grupėje, lyginant su BDP/FF grupe (SR 0,85, 95 proc. PI 0,73–0,99; p = 0,033; 1B pav.). TRIGGER tyrime paūmėjimai sumažėjo 12 proc., tačiau šis sumažėjimas nebuvo nereikšmingas (0,88, 95 proc. PI 0,75–1,03; p = 0,11). Taip pat TRIGGER tyrime nenustatyta paūmėjimų dažnio skirtumo tarp BDP/FF/G grupės ir BDP/FF ir tiotropio grupės (1,07, 95 proc. PI 0,88–1,30; p = 0,50) (1B pav.).

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: verti-

nant didžiausią FEV₁ 26 gydymo savaitę ir vidutinį rytinį PEF per 26 gydymo savaites, pokytis, lyginant su pradiniu, buvo didesnis BDP/FF/G grupėje, lyginant su BDP/FF grupe abiejuose tyrimuose (didžiausiam FEV₁ p = 0,0002 ir vidutiniam rytiniam PEF p = 0,0006 TRIMARAN tyrime bei didžiausiam FEV₁ p < 0,0001 ir vidutiniam rytiniam PEF p = 0,0014 TRIGGER tyrime). Tačiau TRIGGER tyrime nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp BDP/FF/G grupės ir BDP/FF su tiotropiu grupės (didžiausiam FEV₁ p = 0,27 ir vidutiniam rytiniam PEF p = 0,95; 2A ir 2B pav.). Vertinant bendrus abiejų tyrimų duomenis, pacientai gydyti BDP/FF/G grupėje patyrė reikšmingai mažiau sunkių paūmėjimų, lyginant su BDP/FF grupės pacientais (23 proc.; p = 0,0076; 2C pav.).

TRIGGER tyrime nenustatyta kliniškai reikšmingo skirtumo tarp BDP/FF/G ir BDP/FF grupių arba BDP/FF plus tiotropis grupės, vertinant ACQ–7 bendrą balų skaičių arba atsaką bei skubiosios pagalbos medikamentų vartojimą. Tačiau pažymėtina, kad abiejų tyrimų metu, lyginant su tyrimų pradžia, pagerėjo astmos simptomai, astmos kontrolė ir sumažėjo skubiosios pagalbos medikamentų vartojimas visose penkiose tyrimų grupėse.

Bendrai nepageidaujamų poveikių proporcingai vienetui nustatyta visose penkiose tyrimų grupėse. Daugelis nepageidaujamų poveikių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, keletas buvo susiję su gydymu. Dažniausias nepageidaujamas poveikis visose grupėse buvo astmos paūmėjimas, tačiau jis buvo retesnis trigubos terapijos grupėje nei BDP/FF grupėje

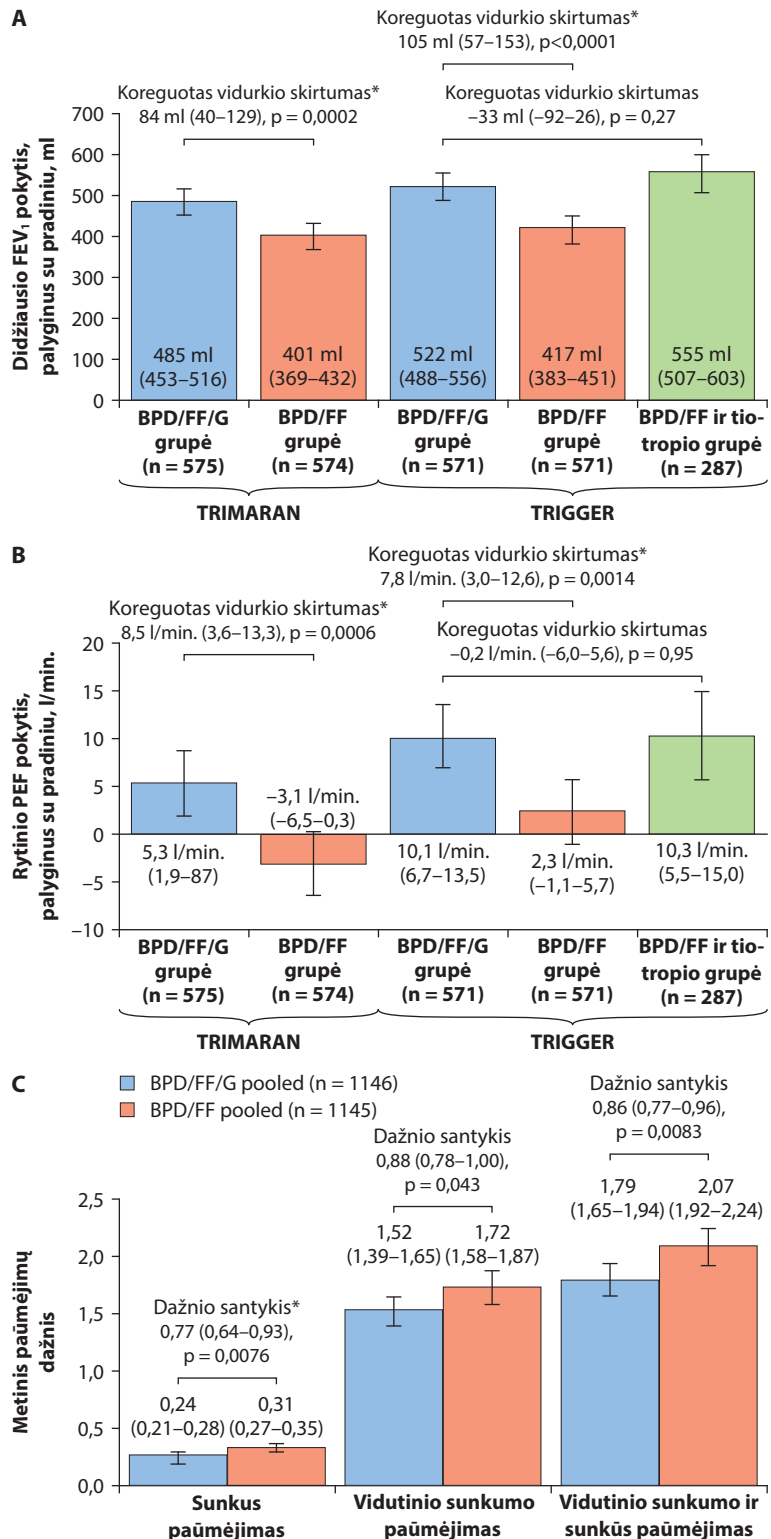
abiejuose tyrimuose. Keturiems pacientams nustatyti sunkūs su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: prieširdžių virpėjimas TRIMARAN tyrimo BDP/FF/G grupėje, stemplės kandidozė TRIGGER tyrimo BDP/FF/G grupėje, pneumonija bei glaukoma TRIGGER tyrimo BDP/FF grupėje. Dėl visų šių sunkių su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių gydymo keisti nereikėjo.

APTARIMAS

TRIMARAN ir TRIGGER yra pirmieji tyrimai, įvertinę itin smulkių dalelių trigubos terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą ir saugumą gydant sergančius astma. Plaučių funkcijos pagerėjimas (FEV₁, vertinant prieš vaisto dozę) kaip pirminis tyrimo tikslas buvo pasiektas abiejuose tyrimuose. Nežymiai didesnis

plaučių funkcijos pagerėjimas nustatytas TRIGGER tyrime. Kitas pirminis tyrimo tikslas – vidutinio sunkumo ir sunkių astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimas pasiektas tik TRIMARAN tyrime. Šiame tyrime reikšmingai 15 proc. sumažėjo paūmėjimų dažnis BDP/FF/G gydytų pacientų grupėje, lyginant su BDP/FF grupe. Panašus poveikis užfiksuotas ir TRIGGER tyrime, astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 12 proc., tačiau šis pokytis buvo statistiškai nereikšmingas. Siekiant pagrindinio antrinio tyrimo tikslo, analizuoti bendrieji abiejų tyrimų duomenys parodė, kad BDP/FF/G net 23 proc. sumažina sunkių astmos paūmėjimų dažnį. Bendra abiejų tyrimų duomenų analizė, siekiant su paūmėjimais susijusių tikslų, parodė, kad BDP/FF/G 12 proc. sumažina vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnį ir 14 proc. bendrai vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus astmos paūmėjimo, gydant BDP/FF/G, buvo ilgesnis, nei gydant BDP/FF. Visi šie paūmėjimų duomenys rodo, kad nekontroliuojamos astmos gydymas BDP/FF/G labiau apsaugo nuo paūmėjimų nei gydymas BDP/FF.

Vertinti klinikinę TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų rezultatų reikšmę pakankamai sudėtinga, nes analizuojamas pridėtinio gydymo veiksmingumas, jį pridėdant prie jau žinomo veiksmingo astmos gydymo IGK/IVBA. Nustatytas skirtumas tarp BDP/FF/G ir BDP/FF grupių, vertinant pvz., kvėpavimo funkciją, skaitmenine išraiška yra labai nežymus ir tai rodo tik vidutinį trigubos terapijos veiksmingumą. Tačiau šiame tyrime dalyvavusių pacientų populiacija turi mažai pridėtinio gydymo pasirinkimo galimybių, todėl netgi vidutinis pagerėjimas gali būti vertingas. Taip pat šie tyrimai parodė, kad bet kuris grupės gydymas yra gerai toleruojamas ir pridėtas ilgo veikimo muskarino antagonistas nepadidina nepageidaujamų poveikių dažnio. Pasaulinėje astmos iniciatyvoje (angl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA) jau yra rekomendacija apie ilgo veikimo muskarino antagonistus, kurią, kaip pridėtinę terapiją, patartina vartoti pacientams, kurių astma nėra kontroliuojama gydant įkvėpiamaisiais IGK ir IVBA. Itin smulkių dalelių BDP/FF/G derinys viename inhaliatoriuje turė-



2 pav. TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys

(A) Didžiausias FEV₁ pokytis 26 savaitę, palyginus su pradiniu. (B) Vidutinis rytinio PEF pokytis 26 sav., palyginus su pradiniu. (C) Metinis sunkių, vidutinio sunkumo ir vidutinio sunkumo ir sunkių kartu paūmėjimų dažnis (bendra abiejų tyrimų duomenų analizė). TRIMARAN (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*) – triguba terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA; TRIGGER (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium*) – triguba terapija skiriant dideles IGK dozes sergantiesiems astma, palyginus su gydymu didelėmis IGK dozėmis, IVBA ir tiotropiu. BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek.; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė.

Farmakoterapija

tų būti patrauklus pasirinkimas tiek pacientams, tiek sveikatos priežiūros specialistams.

APIBENDRINIMAS

TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų rezultatai parodė, kad sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis–didelėmis įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais, pridėjus ilgo veikimo muskarino antagonistą ir skiriant itin smulkių dalelių trigubą terapiją BDP/FF/G viename inhaliatoriuje, pagerėja kvėpavimo funkcija, taip pat toks gydymas susijęs su teigiamu poveikiu mažinant sunkių astmos paūmėjimų dažnį, astmos simptomus ir siekiant astmos kontrolės.

Parengta pagal straipsnį Virchow J, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737–49.

LITERATŪRA

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J. 2019; 53: 1901046.
2. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long acting β agonists and inhaled steroids in asthma: metaanalysis of observational studies. J Asthma. 2010; 47:439–46.
3. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367:1198–207.
4. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni–Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long term once daily tiotropium respimat is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: a randomised, placebo controlled study. PLoS One. 2015; 10: e0124109.
5. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. Allergy Asthma Proc. 2016; 37:147–53.
6. Delea TE, Hagiwara M, Stanford RH, Stempel D. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. Clin Ther. 2008; 30:560–71.
7. Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118:574–81.
8. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 245–51.
9. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. Respir Med. 2005; 99:1263–67.
10. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. Lancet Respir Med. 2014; 2: 497–506.