

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 trigubas 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 prietaisais tinkamas netgi labai sunkia LOPL sergantiems asmenims, nes sukuria itin smulkias įkvepiamąsias daleles su vidutiniu masės medianos aerodinaminiu diameteru <2 μ m.

BDP/FF/G veiksmingumas ir saugumas iki šiol įvertintas dviejuose 52 savaitų trukmės tyrimuose: TRILOGY klinikinio tyrimo metu pastebėta, kad minėtų vaistinių preparatų derinys 23 proc. sumažino LOPL paūmėjimų dažnį lyginant su BDP/FF; TRINITY

Farmakoterapija

1 lentelė. Demografiniai TRIBUTE klinikinio tyrimo tiriamųjų duomenys

	BDP/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)
Lytis Vyras Moteris	548 (72 proc.) 216 (28 proc.)	552 (72 proc.) 216 (28 proc.)
Rasė Baltoji Kita	705 (92 proc.) 51 (7 proc.)	708 (92 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 Rūkantis	413 (54 proc.) 351 (46 proc.)	436 (57 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. ≥30 proc. iki <50 proc.	36,4 (8,0) 154 (20 proc.) 609 (80 proc.)	36,4 (8,1) 160 (21 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 ≥2	1,2 (1–6) 612 (80 proc.) 152 (20 proc.)	1,2 (1–4) 626 (82 proc.) 142 (18 proc.)
LOPL vaistai, vartoti ne trumpiau kaip 2 mėn. iki tyrimo pradžios iGK/IVBA iGK/IVMA IVBA/IVMA IVMA	467 (61 proc.) 36 (5 proc.) 183 (24 proc.) 77 (10 proc.)	465 (61 proc.) 24 (3 proc.) 199 (26 proc.) 80 (10 proc.)
Tiriamieji, turintys bent vieną gretutinę patologiją		
Hipertenzija	644 (84 proc.)	657 (86 proc.)
Išeminė širdies liga	437 (57 proc.)	460 (60 proc.)
Miokardo išemija	134 (18 proc.)	156 (20 proc.)
Koronarinė širdies liga	69 (9 proc.)	75 (10 proc.)
Krūtinės angina	42 (5 proc.)	63 (8 proc.)
Miokardo infarktas	32 (4 proc.)	27 (4 proc.)
Išeminė kardiomiopatija	3 (<1 proc.)	0
Cukrinis diabetas	1 (<1 proc.)	1 (<1 proc.)
Širdies nepakankamumas	99 (13 proc.)	108 (14 proc.)
Hipercholesterolemia	75 (10 proc.)	75 (10 proc.)
Dislipidemia	58 (8 proc.)	65 (8 proc.)
Gerybinė prostatos hiperplazija	64 (8 proc.)	56 (7 proc.)
Nutukimas	49 (6 proc.)	35 (5 proc.)
Gastroezofaginio reflukso liga	33 (4 proc.)	49 (6 proc.)
Hiperlipidemija	35 (5 proc.)	45 (6 proc.)
	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 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC – forsuota 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.

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 nuolatinius 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 savaites. 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, forsuitos 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 įkvepiant 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 savaites; 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. Sunkiui laikytas paūmėjimas, kai gydymas galimas tik stacionare arba LOPL sąlygotas būklės pablogėjimas baigdavosi mirtimi. Siekiant

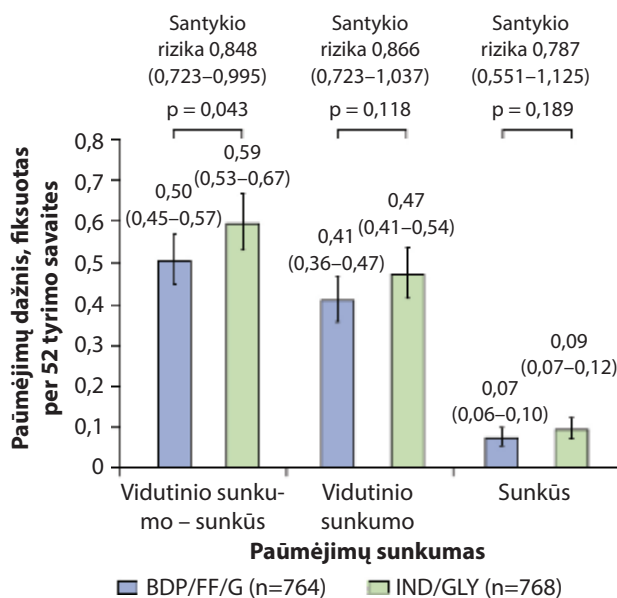
geriau prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą, tyrimo metu naudotas EXACT-PRO klausimynas (elektroninis dienynas, kurio pagalba, blogėjant simptomams, tiriamasis aktyviai skatintas susisiekti su tyrimo tyrėju).

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

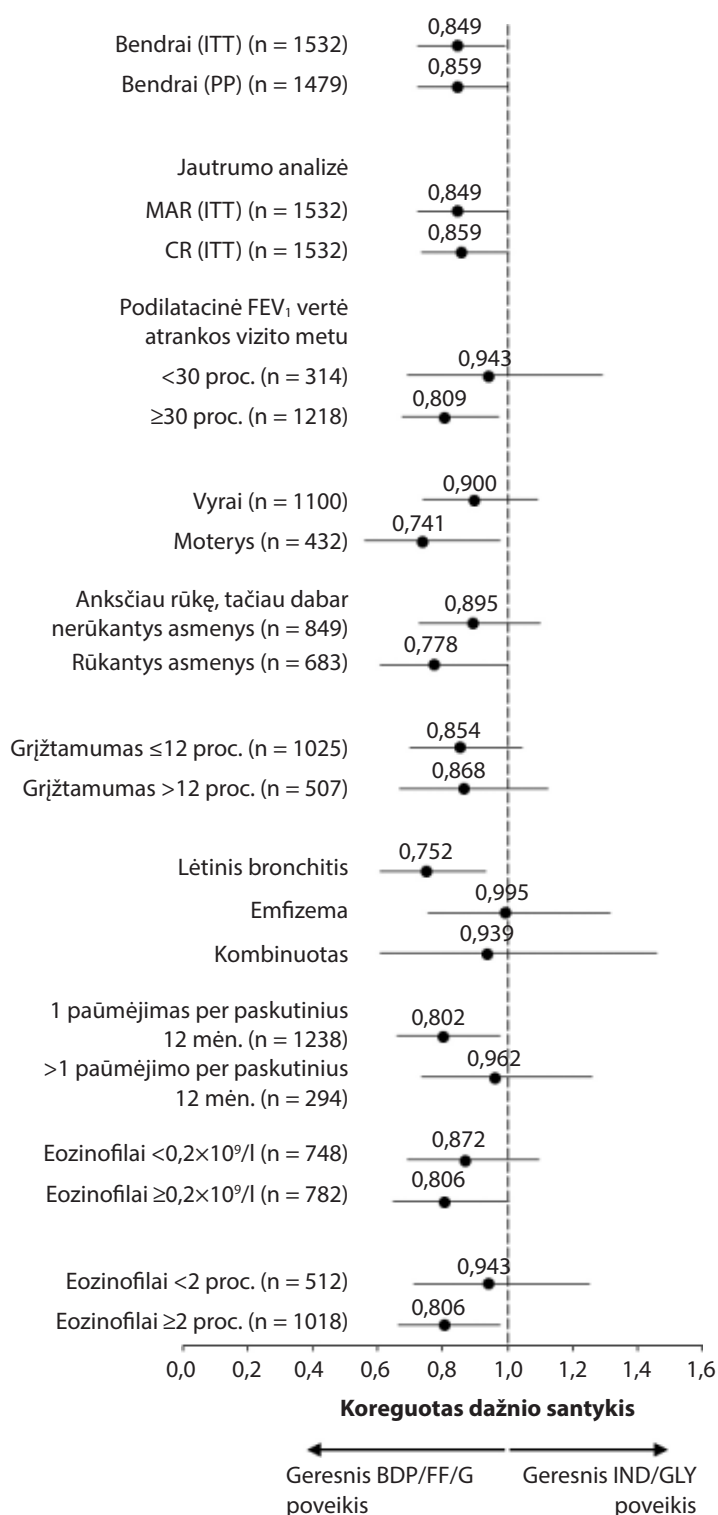
Tyrimas truko kiek daugiau nei dvejus metus. Iš viso į tyrimą pakviesti 2103 asmenys, iš kurių į tiriamąsias grupes atsitiktine tvarka suskirstyti 1532. Tyrimą baigė 666 (87 proc.) iš 764 pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas BDP/FF/G ir 648 (84 proc.) iš 768 pacientų, inhaliavusių IND/GLY (1 pav.). Tiriamieji tinkamai laikėsi vaistų vartojimo režimo – BDP/FF/G grupėje vaistų suvartojimas siekė 98,6 proc., IND/GLY grupėje – 98,4 proc. Išsamūs tiriamųjų demografiniai duomenys pateikti 1 lentelėje.

Pacientams, vartojusiems BDP/FF/G, nustatytas



1 pav. Koreguotas vidutinio sunkumo – sunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje. Paūmėjimų dažnis ir santykio rizika pateikiama 95 proc. pasikliautinojo intervalo ribose

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



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. *the perprotocol population*); PP – tyrime dalyvavusių tiriamųjų populiacija (angl. *the perprotocol population*)

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 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 paūmėjimai buvo reikšmingai retesni inhaliuojant BDP/FF/G nei IND/GLY ir tiems LOPL sergantiems, 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

Pirmasis ir vienintelis trigubas itin smulkių dalelių¹ fiksuotos dozės derinys

Trimbow®

Bevandenis beklometazono dipropionatas/ formoterolio fumaratas dihidratas/ glikopironio bromidas



Trimbow 87 mikrogramai/5 mikrogramai/9 mikrogramai suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų, adrenerginių vaistinių preparatų deriniai su anticholinerginiais vaistiniais preparatais, ATC kodas – R03AL09. **Receptinis vaistinis preparatas. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.** Kiekvienoje suvartojamoje dozėje (iš kandiklio išpurkštoje dozėje) yra 87 mikrogramai beklometazono dipropionato, 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 9 mikrogramai glikopironio (11 mikrogramų glikopironio bromido pavidalu). Kiekvienoje išmatuotoje dozėje (iš vožtuvo išpurkštoje dozėje) yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato, 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 10 mikrogramai glikopironio (12,5 mikrogramo glikopironio bromido pavidalu). **Farmacinė forma.** Suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas (suslėgtoji inhaliacija). **Terapinės indikacijos.** Palaikomasis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), kuri nėra pakankamai gydoma, derinant įkvėpiamąjį kortikosteroidą ir ilgai veikiantį beta 2 agonistą (poveikis, siejamas su simptomų kontrole ir būklės pasunkėjimo profilaktika). **Dozavimas ir vartojimo metodas. Dozavimas. Suaugusieji.** Rekomenduojama dozė yra du Trimbow įkvėpimai du kartus per parą. Didžiausia dozė yra du Trimbow įkvėpimai du kartus per parą. **Senyvi pacientai.** Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) dozės koreguoti nereikia. **Vartojimo metodas.** Įkvėpti. Trimbow tiekiamas su dozių skaitikliu arba dozių indikatoriumi užpakalinėje inhaliatoriaus dalyje, kuris rodo, kiek liko išpurškiamų dozių. Naudojant 60 ir 120 išpurškiamų dozių slėginę talpyklę, kiekvieną kartą, kai pacientas paspaudžia talpyklę, išpurškiamą tirpalo dozė ir skaitiklyje rodomas skaičius sumažėja viena dozė. Naudojant 180 išpurškiamų dozių slėginę talpyklę, kiekvieną kartą, kai pacientas

paspaudžia slėginę talpyklę, išpurškiamą tirpalo dozė ir skaitiklis šiek tiek pasisuka; likusių išpurškimų skaičius keičiasi kas 20 išpurškiamų dozių. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliosios medžiagos arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Trimbow nėra skirtas ūminiams bronchų spazmų epizodams arba ūminiam LOPL pasunkėjimui gydyti (t. y., kaip gelbėjimo terapija). Jei pasireiškė alerginės reakcijos būdingų požymių, pvz., angioneurozinė edema (įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą, liežuvio, lūpų bei veido patinimą), dilgėlinė ar odos išbėrimas, reikia nedelsiant nutraukti Trimbow vartojimą ir pradėti alternatyvų gydymą. Gali pasireikšti paradoksinis bronchų spazmas, po vartojimo staiga sustiprėjus švokštimui ir dusuliui. Tai reikia nedelsiant gydyti vartojant greitai veikiantį įkvėpiamąjį bronchų plečiantį (kvėpavimą lengvinantį) vaistinį preparatą. Reikia nedelsiant nutraukti Trimbow vartojimą, įvertinti paciento būklę ir, jei būtina, pradėti alternatyvų gydymą. Rekomenduojama ne nutraukti gydymo Trimbow staiga. Jei pacientams gydymas atrodo neveiksmingas, jie turi tęsti gydymą, tačiau kreiptis medicinos pagalbos. Trimbow reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies aritmija, ypač trečiojo laipsnio atriuventrikulinė blokada ir tachiaritmija, sunki širdies liga, okliuzinės kraujagyslių ligos, arterinė hipertenzija ir aneurizma. Be to, atsargiai reikia gydyti pacientus, kuriems yra žinomas arba įtariamas koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimas, kuris yra įgimtas arba sukeltas vaistinių preparatų, nes šie pacientai nebuvo įtraukti į Trimbow klinikinius tyrimus. Trimbow reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra tirotoksikozė, cukrinis diabetas, feochromocitoma ir neišgydyta hipokalemija. LOPL sergantiesiems pacientams, gydomiems įkvėpiamaisiais kortikosteroidais, dažniau

nustatyta pneumonija, įskaitant hospitalizacijos reikalaujančią pneumoniją. Yra duomenų apie padidėjusią pneumonijos riziką padidinus steroido dozę, tačiau per visus tyrimus tai nebuvo įtikinamai įrodyta. **Sąveika.** *Susijusi su formoteroliu.* Pacientams, vartojantiems įkvėpiamąjį formoterolį, reikia vengti vartoti nekadroslektyviuosius beta adrenoblokatorius (įskaitant akių lašus). Beta adrenerginius vaistinius preparatus kartu su formoteroliu reikia skirti atsargiai. Vartojant kartu su chinidinu, dizopiramiidu, prokainamidu, antihistamininiais vaistiniais preparatais, monoamino oksidazės inhibitoriais, triclais antidepresantais ir fenotiaziniais, gali pailgėti QT intervalas ir padidėti skilvelių aritmijos rizika. Kartu vartojami ksantino dariniai, steroidai ar diuretikai gali sustiprinti galimą hipokalemiją sukeliantį beta 2 agonistų poveikį. *Sąveika, susijusi su glikopironiu.* Ilgalaikio Trimbow vartojimo kartu su kitais anticholinerginių medžiagų turinčiais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta, todėl kartu vartoti nerekomenduojama. **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis.** Duomenų apie Trimbow vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Svarbių klinikinių duomenų apie Trimbow vartojimą žindymo laikotarpiu nėra. Specifinių Trimbow saugumo žmonių vaisingumui tyrimų neatlikta. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$): pneumonija (LOPL sergantiems pacientams), faringitas, burnos kandidozė, šlapimo takų infekcija, nazofaringitas, galvos skausmas, disfonija. **Pakuotė.** 1 slėginė talpyklė, kurioje yra 180 išpurškimų. **Registruotojas.** Chiesi Farmaceutici S.p.A. Italija. Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. **Atstovas Baltijos šalyse** UAB Norameda. **Teksto peržiūros data:** 2017 m. liepos mėn.

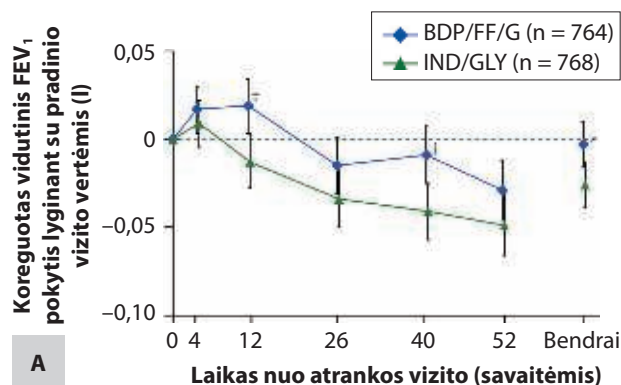
Farmakoterapija

(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 abeiose tiriamųjų grupėse buvo panašus, tačiau 40-ąją gydymo savaitę buvo kiek didesnis įkvėpiant 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 dienų dalį, kai šio tipo vaistų inhaliuoti nereikėjo) abeiose tiriamųjų grupėse buvo panašus. Palyginus su IND/GLY grupės pacientais, BDP/FF/G inhaliavę asmenys per pirmąsias 12 tyrimo savaičių pastebėjo gerokai didesnę EXACT kvėpavimo simptomų balų pagerėjimą, palyginus su pradiniu vizitu, tačiau tolesnių apsilykymų 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 ženkliau nesiskyrė – 11 pacientų (1 proc.), gydytų BDP/FF/G ir 29 tiriamiesiems (4 proc.), inhaliavusiems IND/GLY. Kiekvienoje tiriamojoje 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 tiriamojo vaisto nutraukimo priežastimi įvardytas LOPL paūmėjimas (5 pacientams BDP/FF/G grupėje ir 10 pacientų IND/GLY grupėje). 37 atvejais nepageidaujami



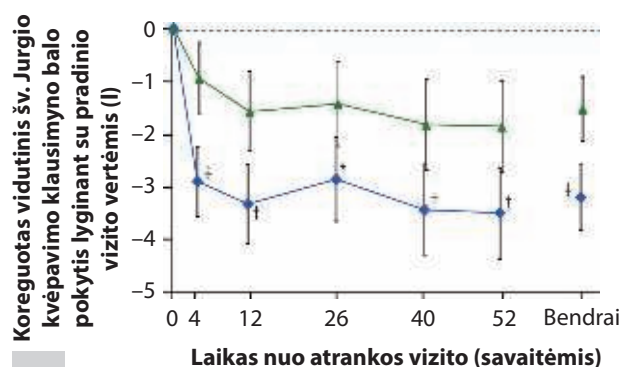
A

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



B

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; ‡ $p \leq 0,001$ lyginant su IND/GLY.

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuito iškvepimo tūris per pirmąją sekundę (angl. forced expiratory volume in 1 second); IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis

reiškiniai baigėsi mirtimi, tačiau nė vienas jų nebuvo siejamas su tiriamuoju vaistu. Kraujospūdis, širdies susitraukimų dažnis ir kitų EKG parametrų pokyčiai, palyginus su pradinio vizito metu išmatuotomis vertėmis, kliniškai reikšmingai nepakito ir grupėse pagal dažnį neišsiskyrė.

Apibendrinus tyrimo rezultatus įvairiuose pogrupuose, 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/ μ l, 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 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 prietaisais, jų paruošimas, inhaliavimo technika).

APIBENDRINIMAS

Tai pirmasis tyrimas, tiesiogiai vertinęs trigubos ir dvigubos LOPL gydymo terapijos viename inhaliatoriuje 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. Gydymo metu pastebėta geresnė su sveikata susijusi 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.