

LĒTINĖS OBSTRUKCINĖS PLAUČIŲ LIGOS GYDYMO TRIJŲ INHALIACINIŲ VAISTŲ DERINIŲ POVEIKIS PLAUČIŲ FUNKCIJAI IR LIGOS PAŪMĖJIMO DAŽNIUI

Karolina Lukošiuūtė¹, Austėja Malinauskaitė¹, Liucija Mažonaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Vidaus ligų klinika

Raktažodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, trijų inhaliacinių vaistų terapija, plaučių funkcija, paūmėjimas.

Santrauka

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai lėtinė uždegiminė plaučių liga, sutrikdanti oro srautą kvėpavimo takuose. Apžvelgtuose tyrimuose nustatytas statistiškai reikšmingas trigubos inhaliacinių vaistų terapijos poveikis forsuito iškvėpimo tūrio (FEV₁) padidėjimui, kuris vidutiniškai siekė bent 72 ml, lyginant su dvigubos inhaliacinių vaistų terapijos poveikiu ir pasireiškė geresne sergančiųjų plaučių funkcija. Nustatyta, kad vidutinio sunkumo-sunkaus LOPL paūmėjimo dažnis ir mirštamumas nuo LOPL mažesnis pacientų, gydomų trimis inhaliaciniais vaistais grupėje, lyginant su gydomų dviem vaistais grupėje.

Išvados: Trijų inhaliacinių vaistų (IGKS/LAMA/LABA) terapijos poveikis yra susijęs su statistiškai reikšmingai padidėjusiu FEV₁ ir to sąlygota geresne plaučių funkcija. Trijų vaistų derinys yra susijęs su geresne sergančiųjų LOPL sveikatos būkle, dažniau nustatomu sveikatos būklės pagerėjimu. Vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai reikšmingai rečiau nustatomi gydomiems trijų inhaliacinių vaistų deriniu, o pirmasis vidutinio sunkumo-sunkus LOPL paūmėjimo epizodas nustatomas vėliau nei gydomiems dviem inhaliaciniais vaistais.

Išvadas

LOPL – tai lėtinių uždegiminių plaučių ligų grupė, galinti pasireikšti obstrukciniu bronchitu, emfizema arba jų deriniu, sukelianti su kvėpavimu susijusias problemas [1]. Pagrindinis su ligos išsivystymu ir progresavimu susijęs rizikos veiksnys yra rūkymas, tačiau atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ir nerūkantys asmenys gali sirgti LOPL. Manoma, kad paveldimumas, aplinkos veiksniai, tokie kaip darbo, gyvenamosios aplinkos tarša, cheminės medžiagos, gali būti ligos

eigą komplikuojantys ar ją sukeltys veiksniai [2]. 2020 metų Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos rekomendacijose nurodytas LOPL gydymo ir priežiūros tikslas – sumažinti ligos simptomus ir paūmėjimų riziką, o rūkymo nutraukimas išlieka svarbiausiu modifikuojamu rizikos veiksniu. Pradiniam medikamentiniam LOPL gydymui skiriami trumpo ir ilgo veikimo bronchodilatatoriai, o simptominiai ir ligos paūmėjimo rizikos pacientai gydomi ilgo veikimo bronchodilatatoriais ir inhaliaciniais kortikosteroidais [3]. Triguba inhaliacinių vaistų, tokių kaip ilgo veikimo muskarino antagonistas (LAMA), ilgo veikimo β2 agonistas (LABA) ir inhaliacinio kortikosteroido (IGKS) terapija yra naujas gydymo metodas, susijęs su geresne sergančiųjų LOPL gyvenimo kokybe, retesniais paūmėjimais ir hospitalizacija, mažesniu mirštamumu bei pagerėjusia plaučių funkcija [2,4].

Tyrimo tikslas – apžvelgti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo trijų inhaliacinių vaistų deriniu poveikį plaučių funkcijai ir ligos paūmėjimo dažniui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, remiantis duomenų bazėse Medline (PubMed), UpToDate, Google Scholar atrinkta literatūra. Naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: LOPL, trijų inhaliacinių vaistų terapija, plaučių funkcija, paūmėjimas (angl. COPD, triple inhaled drug therapy, lung function, exacerbation). Literatūros atranka atlikta remiantis straipsnių pavadinimais bei santraukomis. Atrinkta 14 anglų kalba publikuotų straipsnių, kuriuose analizuojamas trijų inhaliacinių vaistų poveikis plaučių funkcijai ir paūmėjimų dažniui sergantiesiems lėtine obstrukcine plaučių liga.

Tyrimo rezultatai

Poveikis plaučių funkcijai. Remiantis Europos kvėpavimo takų draugijos rekomendacijomis, LOPL sunkumas nustatomas remiantis FEV₁ reikšme po bronchodilatacinio

mėginio [3]. Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (SGRQ) yra skirtas įvertinti kvėpavimo takų ligomis, LOPL ir astma sergančių pacientų sveikatos būklę, remiantis 3 kriterijais: vyraujančiais simptomais, pacientų kasdienės fizinės veiklos sutrikdymu ir psichosocialine disfunkcija dėl kvėpavimo sistemos ligos. SGRQ balų suma gali būti nuo 0 iki 100, kai 0 rodo geriausią, o 100 blogiausią sveikatos būklę [5]. ≥ 4 balų pokytis nuo pradinio balo yra minimalus klinikinę reikšmę turintis skirtumas [6]. Nagrinėtų tyrimų tikslas yra palyginti trijų ir dviejų inhaliacinių vaistų LOPL gydymo poveikį plaučių funkcijai ir sveikatos būklei pagal SGRQ.

2016 metais D. Singh tyrime išskirti pagrindiniai įtraukimo kriterijai: patvirtinta simptomatinės eigos LOPL, kai LOPL vertinimo testo (CAT) balų suma ≥ 10 , gydymui vartojama 2 inhaliacinių vaistų derinį, kai FEV_1 buvo < 50 proc. arba pasireiškia ≥ 1 paūmėjimo epizodas per pastaruosius 12 mėnesių.

Tyrime dalyvavo 1367 įtraukimo kriterijus atitinkantys asmenys, iš kurių:

687 gydyti trimis inhaliaciniais vaistais: beklometazono dipropionatu (BDP), formoterolio fumaratu dihidratu (FM) ir glikopironio bromidu (GLY);

681 gydytas dviejų vaistų: BDP ir FM deriniu 52 savaites.

Vertinant FEV_1 pokytį nustatyta, kad trijų vaistų derinį vartojančiųjų grupėje tiek pradinis, tiek po bronchodilatatoriaus pavartojimo FEV_1 yra statistiškai reikšmingai padidėjęs, po 26 savaičių 81 ml, o po 52 savaičių 63 ml, vidutiniškai 72 ml viso tyrimo laikotarpiu ($p < 0,001$). Vertinant SGRQ balo pokytį, gydomiems trimis vaistais kliniškai reikšmingas sveikatos būklės, susijusios su LOPL, pagerėjimas nustatomas dažniau, nei gydomiems dviejų vaistų deriniu – atitinkamai 47 proc. ir 36 proc. ($p < 0,001$) [7].

2018 metais G. Ferguson su kolegomis atliko dvigubai aklą tyrimą, kuriame dalyvavo 1896 asmenys, atitinkantys įtraukimo kriterijus, tokius kaip diagnozuota LOPL, neigiama ligos paūmėjimo anamnezė, FEV_1 po bronchodilatacinio mėginio ≥ 25 – $< 80\%$ ir LOPL vertinimo testo (CAT) suma ≥ 10 . Gydymas BDP/FM/GLY deriniu skirtas 639 tiriamiesiems, o dviejų vaistų derinys BDP/FM ar FM/GLY, likusiems tiriamiesiems. Po 24 savaičių gydymo nustatyta, kad plaučių funkcijos pagerėjimas statistiškai reikšmingai didesnis taikant gydymą triguba inhaliacinių vaistų terapija nei gydant BDP/FM, BDP/FM sausų miltelių inhaliatoriumi, FM/GLY atitinkamai FEV_1 padidėjimas nustatytas 109 ml ($p < 0,0001$), 91 ml ($p < 0,0001$) ir 22 ml ($p = 0,0139$). Nustatyta, kad BDP/FM/GLY derinys statistiškai reikšmingai padidino dusulio indekso (TDI) balą lyginant su gydymo BDP/FM poveikiu dusulio sumažėjimui ($p = 0,0031$), o lyginant su kitų vaistų derinių poveikiu reikšmingo skirtumo nenu-

statyta. Lyginant taikomo gydymo poveikį sveikatos būklės, susijusios su LOPL, pokyčiui, nustatyta, kad reikšmingai didesnis SGRQ balų padidėjimas nustatomas gydomiems triguba terapija, nei tiems, kurie gydomi FM/GLY ($p = 0,0259$), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo triguba terapija ir BDP/FM ar BDP/FM sausų miltelių inhaliatoriumi ir SGRQ balų pokyčio nenustatyta [8].

2017 metais D. Lipson ir kiti aprašė dvigubai aklą 24 savaites trunkusį tyrimą, kuriame palygino trigubos inhaliacinių vaistų, flutikazono furoato (FF), umeklinido bromido (UB), vilanterolio terapijos poveikį plaučių funkcijai su dviejų inhaliacinių vaistų, BDP/FM, terapija. Iš viso į tyrimą įtraukta 1810 tiriamųjų, kuriems diagnozuota LOPL, LOPL vertinimo testo (CAT) suma ≥ 10 , $FEV_1 < 50\%$ arba ≥ 50 – $< 80\%$, tačiau anamnezėje yra ≥ 2 vidutinio sunkumo arba ≥ 1 sunkus paūmėjimas per pastaruosius 12 mėn. Nustatyta, kad po 24 savaičių gydymo FEV_1 statistiškai reikšmingai labiau padidėjo taikant gydymą triguba inhaliacinių vaistų terapija, lyginant su dvigubos inhaliacinių vaistų terapijos poveikiu – atitinkamai vidutinis pokytis buvo 142 ml ir 29 ml ($p < 0,001$). Nustatytas statistiškai reikšmingas SGRQ balo padidėjimas trigubą terapiją vartojančiųjų grupėje, lyginant su dvigubą terapiją vartojančiųjų grupe - nustatytas skirtumas 2,2 balo ($p < 0,001$) [9]. 2018 m. to paties autoriaus atliktame kitame tyrime buvo tirti tokius pat kaip ir ankstesniame tyrime įtraukimo kriterijus atitinkantys 10335 asmenys, iš kurių 4151 taikyta FF/UB/VI terapija, o likusiems – dviejų vaistų derinių, FF/VI arba UB/VI, terapija ir vertinant spirometrinį vidutinį mažiausią FEV_1 pokytį nuo pradinio, skirtumas tarp trigubos terapijos gydymo ir FF/VI grupių buvo 97 ml ($p < 0,001$). SGRQ balo padidėjimas ≥ 4 balais dažniau nustatomas triguba terapija gydomų asmenų grupėje nei gydomiems dviem vaistais ($p < 0,001$) [10].

Poveikis LOPL paūmėjimui. LOPL paūmėjimas apibūdinamas kaip kvėpavimo funkcijos pablogėjimas, kai reikalingas papildomas gydymas sisteminiais kortikosteroidais ar antibiotikoterapija ambulatoriškai ar ligoninėje. Sunkūs LOPL paūmėjimai gydomi ligoninėje arba baigiasi mirtimi [11].

TRILOGY tyrime nustatyta, kad trigubą inhaliacinių vaistų terapiją vartojančiųjų grupėje vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų epizodų dažnis sumažėjo reikšmingai – net 23 proc., o lyginant paūmėjimų pasireiškimą tarp vartojančiųjų trijų ir dviejų inhaliacinių vaistų terapiją, paūmėjimai rečiau nustatomi gydomiems triguba terapija – atitinkamai 31 proc. ir 35 proc. ($p = 0,005$). Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas ir tarp trigubos inhaliacinių vaistų terapijos vartojimo bei vėlesnio pirmojo vidutinio sunkumo-sunkaus LOPL paūmėjimo epizodo pasireiškimo [7].

Eozinofilų koncentracija kraujyje serume gali būti vienas

veiksnių, susijusių su LOPL paūmėjimu [12]. KRONOS tyrime remiantis eozinofilų koncentracijos kraujo serume kitimu nustatyta, kad vidutinio sunkumo-sunkūs LOPL paūmėjimai statistiškai reikšmingai retesni, t.y. eozinofilų koncentracija reikšmingai sumažėjusi tarp vartojančių tris inhaliacinius vaistus nei FM/GLY ($p < 0,0001$) – 20 proc. mažiau paūmėjimų nustatyta tarp vartojančių BDP/FM/GLY [8].

FULFIL tyrime nustatyta, kad vidutinio sunkumo-sunkūs ligos paūmėjimai yra reikšmingai retesni tris nei du inhaliacinius vaistus vartojančiųjų grupėje – atitinkamai 10 proc. ir 14 proc. ($p = 0,002$) [9].

IMPACT tyrimo, atlikto 37 šalyse, pagrindinis tikslas buvo įvertinti FF/UB/VI derinio poveikį LOPL paūmėjimams su dviguba terapija, t.y., FF/VI. Pirminėje veiksmingumo vertinimo analizėje vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažnis gydymo metu tarp pacientų, kuriems buvo paskirta triguba terapija, buvo 0,91 per metus, lyginant su dviguba - 1,07 (trigubos terapijos gydymo dažnio santykis 0,85; 95 % pasikliautinis intervalas [PI]). Vidutinio sunkumo ar sunkių paūmėjimų dažnis buvo žymiai mažesnis vartojant FF/UB/VI derinį nei FF/VI derinį. Antrinio vertinimo analizėje, gydymas triguba terapija buvo susijęs su mažesne vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rizika, nei gydymas dviguba terapija [10].

Atsitiktinių imčių dvigubai aklo TRIBUTE tyrimo, atlikto 17 šalių, tikslas buvo palyginti trigubą BDP/FM/GLY su vieno inhaliatoriaus dvigubo bronchus plečiančio indakaterolio (IND)/GLY derinius. Atrinkti pacientai – esami arba buvę rūkaliai, kuriems diagnozuota LOPL, su sumažėjusiu $FEV_1 < 50\%$, patyrę bent vieną vidutinio sunkumo ar sunkų LOPL paūmėjimą per pastaruosius 12 mėnesių. Pirminis vertinimas buvo atliktas po 52 savaičių. Rezultatai parodė, kad BDP/FF/G grupėje vidutinio ir sunkaus paūmėjimo dažnis yra 0,50 vienam pacientui per metus (95 % PI 0,45–0,57) ir 0,59 vienam pacientui per metus IND/GLY grupėje. Apie nepageidaujamus reiškinius BDP/FF/G grupėje ir IND/GLY pranešė atitinkamai 64 % ir 67%. Mirčių dažnis vartojusiems trigubą terapiją buvo 2,1%, dvigubą terapiją - 2,7%, tačiau statistiškai reikšmingo mirties rizikos sumažėjimo per metus nepastebėta [13].

ETHOS tyrimas, tai 3 fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, atliktas 26 šalyse, kuriame dalyvavo 8573 pacientai. Įtraukimo kriterijus atitinkantys pacientai gavo trigubą inhaliacinių vaistų terapiją, budezonidu (BUD)/GLY/FF arba dvigubą terapiją GLY/FF arba BUD/FF. Pacientai 52 savaites kiekvieną dieną gavo po dvi dozes. Rezultatai parodė, jog vidutinis sunkių paūmėjimų metinis dažnis buvo 1,08 trigubą terapiją gaunančių pacientų grupėje. Vidutinių ar sunkių paūmėjimų metinis dažnis buvo žymiai mažesnis, taikant didesnę BUD dozę su triguba terapija. Vartojusiems

trigubą terapiją su mažesne BUD doze, taip pat sumažėjo vidutinio sunkumo ir sunkaus LOPL paūmėjimų dažnis, lyginant su vartojusiais GLY/FF arba BUD/FF derinius [14].

Išvados

1. Trijų inhaliacinių vaistų (IGKS/LAMA/LABA) terapijos poveikis yra susijęs su statistiškai reikšmingai padidėjusiu FEV_1 ir to sąlygota geresne plaučių funkcija.

2. Trijų inhaliacinių vaistų (IGKS/LAMA/LABA) terapija yra susijusi su geresne sergančiųjų LOPL sveikatos būkle bei dažniau nustatomu sveikatos būklės pagerėjimu.

3. Vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai reikšmingai rečiau nustatomi gydomiems trijų inhaliacinių vaistų (IGKS/LAMA/LABA) deriniu.

4. Gydomiems trijų inhaliacinių vaistų terapija pirmasis vidutinio sunkumo-sunkus LOPL paūmėjimo epizodas pasireiškia vėliau.

Literatūra

1. American Thoracic Society. Patient education | information series. www.thoracic.org 2019.
2. Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, Compton C, Di Boscio V, Lipson DA, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021;16:499-517. <https://doi.org/10.2147/COPD.S291967>
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
4. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018;13:3971-81. <https://doi.org/10.2147/COPD.S185975>
5. Azarisman MS, Fauzi MA, Faizal MPA, Azami Z, Roslina AM, Roslan H. The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) Index: A new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. Postgrad Med J 2007;83:492-7. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.052399>
6. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:250-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1863PP>
7. 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;388:963-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)
8. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichi-

- nose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8)
9. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care* 2017;196:438-46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>
10. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
11. CHMP. Respiratory Drafting Group. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf
12. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *The Lancet Respiratory Medicine* 2017;5(9):747-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30217-5)
13. 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;391:1076-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
14. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society 2020;383:35-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>

THE EFFECT OF THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH A COMBINATION OF THREE INHALED DRUGS ON LUNG FUNCTION AND DISEASE EXPERIENCE FREQUENCY

K. Lukošiuūtė, A. Malinauskaitė, L. Mažonaitė

Keywords: COPD, triple inhaled drug therapy, lung function, exacerbation.

Summary

COPD is a chronic inflammatory lung disease that causes obstructed airflow from the lungs. Performed studies show a statistically significant increase in forced expiratory volume (FEV1) with triple therapy (at least 72 mL) compared with dual therapy. The effect of triple therapy on lung function was evaluated according to FEV1. Triple therapy reduced the frequency of moderate and severe COPD exacerbations and mortality.

Conclusions: The effect of triple inhaled drug (IGKS/LAMA/LABA) therapy is associated with a statistically significant increase in FEV1 and the consequent improvement in lung function, and the combination of three drugs is associated with a better health status in COPD patients with more frequently identified improvement in health status. Moderate-to-severe COPD exacerbations are significantly less frequent in the triple-inhaler regimen, and the first moderate-to-severe COPD exacerbation episode occurs later than in the dual-inhaler regimen.

Correspondence to: karolina.lukosiute1102@gmail.com

Gauta 2023-04-28