

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas triguba terapija budesonidu, glikopironiu ir formoteroliu: nuo rekomendacijų iki kasdienės praktikos

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH TRIPLE THERAPY WITH BUDESONIDE/GLYCOPYRROLATE/FORMOTEROL: FROM RECOMMENDATIONS TO DAILY PRACTICE

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. ORESTES tyrimo tikslas buvo įvertinti LOPL sergančių pacientų, kuriems klinikinėje praktikoje buvo pradėtas gydymas triguba budesonido, glikopironio ir formoterolio (BGF) terapija, paūmėjimus, klininius požymius ir sveikatos priežiūros išlaidas. Atliktas retrospektyvusis daugiacentris stebėsenos tyrimas, į kurį įtraukti vyresni nei 40 metų LOPL sergantys pacientai, kuriems gydytojo sprendimu įprastoje klinikinėje praktikoje pradėtas gydymas BGF. Duomenys rinkti 12 mėn. iki BGF vartojimo pradžios ir 12 mėn. po gydymo pradžios. Iš viso į tyrimą įtraukta 718 pacientų, iš kurių 89,3 proc. tęsė gydymą BGF 12 mėn. BGF vartojimo pradžioje dauguma pacientų buvo priskirti didelės rizikos fenotipui (72,3 proc.), 78,4 proc. nustatytas kliniškai reikšmingas dusulys (pagal Medicinos tyrimų tarybos (angl. *Modified Medical Research Council*, mMRC) dusulio skalę – 2 laipsnis arba daugiau), 50,9 proc. pagal Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*, GOLD) klasifikaciją priklausė E grupei, 93,0 proc. sirgo trimis arba daugiau gretutinių ligų, o 79,7 proc. – viena arba daugiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Prieš pradedant BGF, 41,1 proc. pacientų buvo taikoma dviguba, o 49,6 proc. – triguba terapija. Pradėjus vartoti BGF, pacientų, patyrusių vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų, dalis sumažėjo atitinkamai 20,8 ir 23,1 proc. Geriamųjų gliukokortikoidų ir antibiotikų vartojimas sumažėjo atitinkamai 17,1 proc. ir 18,2 proc. ORESTES realiosios klinikinės praktikos tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas triguba BGF deriniu buvo veiksmingas ir pasižymėjo dideliu gydymo tęstinumu net sudėtingiems, didelės rizikos LOPL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas intensyvus gydymas. Pažymėtina, kad net šioje pacientų grupėje, kurioje beveik pusė pacientų jau buvo gydomi triguba terapija, pradėjus vartoti BGF sumažėjo paūmėjimų dažnis ir su sveikatos priežiūra susijusios išlaidos. Šie rezultatai rodo galimą BGF naudą didelės rizikos LOPL sergantiems pacientams ir pagrindžia tolesnį ankstesnio trigubos terapijos skyrimo vertinimą, siekiant geresnės ligos kontrolės ir mažesnės jos progresavimo rizikos.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimai, dusulys.

Summary. ORESTES study aimed to describe the occurrence of exacerbations, clinical characteristics, and healthcare resource utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiating budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) in a real-life setting. Observational, retrospective, multicenter study in patients with COPD aged ≥ 40 years starting BGF treatment at their physician's discretion in routine clinical practice. Data were retrieved 12 months before and up to 12 months after BGF initiation. A total of 718 patients were evaluated, of whom 89.3 % completed 12 months of BGF treatment. At BGF initiation, most patients were classified as having high-risk phenotype (72.3 %), 78.4 % presented with dyspnea (Modified Medical Research Council, mMRC, grade ≥ 2), 50.9 % were Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) E, 93.0 % had ≥ 3 comorbidities, and 79.7 % ≥ 1 cardiovascular comorbidity. Prior to initiation of BGF, 41.1 % had received dual therapy and 49.6 % triple therapy. After BGF initiation, the proportions of patients experiencing moderate and severe exacerbations decreased by 20.8 % and 23.1 %, respectively. Oral corticosteroids and antibiotics use decreased by 17.1 %, and 18.2 %, respectively. Results from the ORESTES clinical practice study showed that COPD treatment with triple therapy with BGF is effective, characterized by high adherence to treatment when prescribed to complex, high-risk COPD patients even after intensive prior therapy. It should be noted that even in this complex patient group, where nearly half of patients have already received maximum COPD treatment with triple therapy, a further reduction in exacerbation frequency and healthcare costs was observed after BGF administration. This not only emphasizes the clinical benefit for complex patients but also indicates that the earlier triple therapy with BGF is started, even before disease progression, the more strengthening the treatment can help optimize outcomes and prevent further for deterioration.

Keywords: COPD, exacerbation, dyspnea.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1972>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai liga, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo simptomai (kosulys, skrepliavimas ir (arba) dusulys) bei nuolatinė bronchų obstrukcija, susidaranti dėl kvėpavimo takų ir (arba) plaučių pažeidimo, kurį dažniausiai sukelia įkvėpiamos žalingos dalelės arba dujos, dažniausiai susijusios su ilgalaikiu tabako rūkymu.

Pasaulyje LOPL serga apie 10,3 proc. asmenų, o pagal dažnį ji yra ketvirta mirties priežastis, nusinešusi 3,25 milijono gyvybių 2021 m. Ispanijoje LOPL paplitimas yra 11,8 proc., tačiau LOPL nediagnozuojama iki 74 proc. atvejų. 2019 m. Ispanijoje per metus LOPL sukeltų mirčių skaičius išaugo iki 67,9 atvejų 100 000 gyventojų ir tapo trečia pagrindine mirties priežastimi (7 proc. visų mirčių, apie 31 000 tū metų atvejų). Be to, LOPL yra pagrindinė lėtinio sergamumo, gyvenimo kokybės sutrikimo ir padidėjusio sveikatos priežiūros išteklių naudojimo priežastis.

Pacientams, patyrusiems vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, paūmėjimai linkę kartotis dažniau. Iš tiesų, LOPL paūmėjimai blogina pacientų sveikatos būklę, mažina plaučių funkciją, spartina ligos progresavimą ir lemia didesnę hospitalizacijų dažnį bei mirštamumą. Dėl to paūmėjimų gydymas turėtų sumažinti tiesioginį neigiamą poveikį ir padėti išvengti nepageidaujamų reakcijų.

Remiantis LOPL gydymo rekomendacijomis, gydymas stiprinamas arba mažinamas pagal individualius paciento poreikius, siekiant optimizuoti simptomų kontrolę ir išvengti paūmėjimų. Pacientų, kurių LOPL nepakankamai kontroliuojama įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) arba IVBA ir ilgo veikimo muskarino antagonisto (IVMA) deriniu, rekomenduojama pradėti trigubą terapiją IGK, IVBA ir IVMA.

Remiantis Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*, GOLD) 2026 m. gairėmis, triguba terapija gali būti svarstoma kaip pirmos eilės gydymo galimybė pacientams, patyrusiems vieną ar daugiau vidutinį arba sunkų paūmėjimą ir kurių kraujo eozinofilų kiekis viršija 300 ląstelių/ μ l. Tyrimais įrodyta, kad triguba terapija viename inhaliatoriuje yra veiksmingesnė, palyginti su triguba terapija iš kelių inhaliatorių.

Triguba IGK, IVBA ir IVMA terapija, pvz., budesonido, glikopironio ir formoterolio fumarato dihidrato (BGF) derinys, atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose siejosi su mažesne vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rizika, silpnesniais simptomais, įskaitant dusulį, retesniu skubiosios pagalbos vaistų vartojimu, geresne plaučių funkcija ir su sveikata susijusia gyvenimo kokybe. Kai kuriuose tyrimuose taip pat nustatytas galimas išgyvenamumo pagerėjimas, palyginti su monoterapija ar dviguba terapija. Svarbu

paminėti, kad LOPL gydymas triguba terapija BGF deriniu sunkių paūmėjimų dažnį sumažino 20 proc., palyginti su IGK ir IVBA deriniu, o vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį – 52 proc., palyginti su IVBA ir IVMA deriniu. Be to, nustatytas 49 proc. mažesnis mirštamumas dėl visų priežasčių, palyginti su IVBA ir IVMA deriniu.

Nors klinikiniuose tyrimuose įrodytas BGF veiksmingumas ir saugumas, realiosios klinikinės praktikos tyrimai suteikia vertingos papildomos informacijos apie gydymą įvairesnėse pacientų grupėse, geriau atspindinčiose kasdienę praktiką. Iki šiol atlikta keletas trigubos terapijos viename inhaliatoriuje, įskaitant BGF, realiosios klinikinės praktikos tyrimų, tačiau tarptautiniu mastu tokių duomenų vis dar stinga.

Šio tyrimo tikslas buvo didelėje pacientų populiacijoje įvertinti trigubos BGF terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą realiosios klinikinės praktikos sąlygomis, jos poveikį LOPL paūmėjimų dažniui ir sunkumui, taip pat apibūdinti pacientų demografines ir klinikinės charakteristikas bei įvertinti sveikatos priežiūros išlaidas.

METODAI

Tyrimo dizainas ir tiriamieji

ORESTES (angl. *Observational Retrospective Study To Describe Characteristics And Evaluate Real-World Outcomes in COPD Patients Initiating Budesonide/Glycopyrronium bromide/Formoterol fumarate in Spain*) – daugiacentris ilgalaikis retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, atliktas 20 Ispanijos ligoninių. Į tyrimą atrinkti suaugę (vyresni nei 40 metų) pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota LOPL, diagnozė patvirtinta spirometrija ir gydymas trigubu BGF deriniu pradėtas ne vėliau kaip prieš 12 mėn. iki duomenų rinkimo pradžios, t. y. iki 2023 m. birželio mėn. Duomenys rinkti nuo 2024 m. liepos iki gruodžio mėn. Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kurių medicininiai duomenys buvo prieinami bent 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios ir bent 12 mėn. po jo.

Kiekviename centre tyrėjai retrospektyviai atrinko tinkamus pacientus, peržiūrėdami medicininius įrašus atvirkštine chronologine tvarka. Atranka pradėta nuo pacientų, kuriems BGF pradėtas skirti vėliausiai, ir tęsta pagal ankstesnes gydymo pradžios datas, kol pasiekta iš anksto nustatyta centro imtis – apie 35–40 pacientų.

LOPL gydymas skirtas pagal įprastą klinikinę praktiką. Tyrimą patvirtino *Complejo Hospitalario Universitario de Canarias* (Tenerifės Santa Kruzas, Ispanija) etikos komitetas.

Tyrimo vertinamosios baigtys

Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti LOPL sergančių pacientų, gydomų trigubu BGF deriniu, paūmėjimų dažnį ir sunkumą. Vertintas metinis paūmėjimų daž-

nis ir jų sunkumas, pradėjus gydymą BGF. Sunkus paūmėjimas apibrėžtas kaip paūmėjimas, dėl kurio pacientą reikėjo hospitalizuoti ilgiau kaip 24 val. Vidutinio sunkumo paūmėjimu laikytas paūmėjimas, dėl kurio reikėjo ambulatorinio gydymo sisteminiais gliukokortikoidais ir (arba) antibiotikais ir (arba) ne ilgiau kaip 24 val. trukusios priežiūros skubiosios pagalbos skyriuje.

Antriniai tyrimo tikslai buvo apibūdinti BGF gydomų pacientų demografines ir kliniškes charakteristikas: amžių, rizikos grupę ir fenotipą pagal Ispanijos LOPL gaires (isp. *Guía Española de la EPOC*, GesEPOC), dusulio sunkumą pagal modifikuotą Medicinos tyrimų tarybos (angl. *Modified Medical Research Council*, mMRC) dusulio skalę, GOLD ABE grupę, gretutines ligas, plaučių funkcijos rodiklius – forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), FEV₁ procentinę dalį būtinojo dydžio (b. d.), forsuotą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC), FEV₁/FVC santykį – ir periferinio kraujo eozinofilų skaičių. Pagal GesEPOC didelės rizikos grupei pacientai priskirti, jei atitiko bent vieną iš šių kriterijų: FEV₁ neviršijo 50 proc. b. d., mMRC dusulio įvertis 2–4 balai, daugiau nei du paūmėjimai arba daugiau nei viena hospitalizacija dėl LOPL per praėjusius metus. Pradiniam vertinimui tinkamomis laikytos plaučių funkcijos rodiklių reikšmės, nustatytos ne anksčiau kaip prieš 2 mėn. iki gydymo BGF pradžios. Vėlesniems vertinimams naudoti rodikliai, nustatyti ne daugiau kaip 2 mėn. prieš arba po 6 ir 12 mėn. vertinimo taškų. Taip pat vertintas papildomų LOPL gydyti skirtų vaistų paskyrimas ir vartojimas. Analizuoti skubiosios pagalbos vaistai, įskaitant trumpo veikimo β₂ agonistus (TVBA), trumpo veikimo muskarino antagonistus (TVMA), TVBA ir TVMA derinius, taip pat geriamuosius gliukokortikoidus (GGK) ir antibiotikus. Gydymo BGF tęstinumas vertintas pagal laiką nuo gydymo pradžios iki jo nutraukimo. Gydymas laikytas nutrauktu, jei pacientas BGF neįvartojo ilgiau kaip 60 d.; nutraukimo data nustatyta praėjus 30 d. nuo paskutinio recepto išrašymo. Pradėjus gydymą BGF, sveikatos priežiūros išlaidos vertintos pagal metinį apsilankymų pas gydytojus specialistus ir šeimos gydytojus bei hospitalizacijų dažnį. Be to, registruoti sunkūs širdies ir kraujagyslių įvykiai, tokie kaip tachiaritmijos, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas ir insultas, taip pat mirštamumas.

Siekiant įvertinti kliniškai aktualius gydymo scenarijus, papildomai analizuotos pacientų grupės, anksčiau gydytos dviguba terapija (IGK ir IVBA arba IVBA ir IVMA) arba triguba terapija viename inhaliatoriuje. Šios grupės atspindėjo dažniausiai klinikinėje praktikoje taikomus gydymo intensyvinimo arba keitimo scenarijus.

Ilgiausia stebėsenos trukmė buvo 24 mėn., t. y. 12

mėn. iki gydymo BGF pradžios ir iki 12 mėn. po jo. Stebėseną baigta nutraukus gydymą BGF, pacientui pasitraukus iš tyrimo, mirus arba pasiekus 12 mėn. laikotarpį po gydymo BGF pradžios.

REZULTATAI

Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

Iš viso į tyrimą įtraukta 718 pacientų, kuriems diagnozuota LOPL. Pacientų charakteristikos gydymo BGF pradžioje pateikiamos 1 lentelėje. Vidutinis (standartinis nuokrypis, SN) amžius buvo 70,17 (9,59) metų, 29,4 proc. – moterys, vidutinis (SN) FEV₁ – 1,31 (0,55) l, (50,0 proc. (17,0) b. d.). Vidutinis (SN) laikas nuo LOPL diagnozės buvo 7,32 (5,51) metų. Pagal GesEPOC klasifikaciją 72,3 proc. pacientų buvo priskirti didelės rizikos grupei, 78,4 proc. nustatytas kliniškai reikšmingas dusulys (mMRC ≥ 2 balai), o 50,9 proc. pacientų pagal GOLD klasifikaciją priklausė E grupei. Iš viso 93,0 proc. pacientų sirgo trimis arba daugiau gretutinių ligų, o 79,7 proc. nustatyta viena arba daugiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

LOPL gydymas prieš pradedant gydymą triguba terapija BGF

Prieš pradedant gydymą BGF, 41,1 proc. pacientų gydyti dviguba terapija: IGK ir IVBA – 15,6 proc. bei IVBA ir IVMA – 25,5 proc. visos populiacijos. 49,6 proc. pacientų prieš pradedant gydymą BGF buvo taikoma triguba terapija: 29,1 proc. ją vartojo per kelis inhaliatorius, o 20,5 proc. – per vieną inhaliatorių. Palaikomojo gydymo negavo 6,0 proc. pacientų.

Gydymas triguba terapija BGF

Visi pacientai (100 proc.) laikėsi rekomenduojamo dozavimo – po du įkvėpimus du kartus per dieną. Po 12 mėn. gydymą BGF tęsė 89,3 proc. pacientų (2 lentelė). Gydymą nutraukė 6,6 proc. pacientų, o 0,4 proc. pasitraukė iš stebėsenos tyrimo. Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios mirė 3,8 proc. pacientų. Iš visų mirčių 51,9 proc. buvo susijusios su kvėpavimo sistemos ligomis, o 18,5 proc. – su širdies ir kraujagyslių įvykiais. Vidutinė gydymo BGF trukmė (SN) buvo 11,38 (2,19) mėn.

Paūmėjimai

Per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios paūmėjimus patyrė 66,4 proc. pacientų: 46,9 proc. – vidutinio sunkumo, o 35,5 proc. – sunkius paūmėjimus (3 lentelė). Bendras metinis paūmėjimų dažnis (95 proc. pasikliautinis intervalas, PI) buvo 1,33 (1,22–1,43), vidutinio sunkumo paūmėjimų – 0,83 (0,75–0,92), o sunkių – 0,49 (0,43–0,55) (1 pav.). Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios paūmėjimus patyrė 53,1 proc. pacientų: 37,2 proc. – vidutinio sunkumo, o 27,3 proc. – sunkius paūmėjimus. Metinis paūmėjimų dažnis (95 proc. PI) buvo atitinkamai 1,12 (1,04–1,20), 0,69 (0,63–0,76) ir

Farmakoterapija

1 lentelė. Pagrindinės pacientų charakteristikos (n = 718)

Pacientų charakteristikos	Reikšmė	n
Vidutinis amžius, metai (SN)	70,17 (9,59)	718
Moterys; vyrai, n (proc.)	211; 507 (29,4; 70,6)	718
Vidutinis svoris, kg (SN)	74,60 (17,58)	645
Vidutinis ūgis, cm (SN)	164,62 (8,82)	654
KMI, kg/m ² (SN)	27,43 (5,73)	644
Vidutinė trukmė nuo LOPL diagnozės, metai (SN)	7,32 (5,51)	704
Rūkymo istorija		718
Nerūkantys, n (proc.)	24 (3,3)	
Metę rūkyti, n (proc.)	452 (63,0)	
Šiuo metu rūkantys, n (proc.)	242 (33,7)	
Vidutinis pakmečių skaičius (SN) ^a	51,46 (25,12)	621
Rizikos grupės ir fenotipai pagal GesEPOC diagnozės metu, n (proc.)		513
Maža rizika	142 (27,7)	
Didelė rizika	371 (72,3)	
Neūmėjantis fenotipas	89 (24,0)	
Neeozinofilinis paūmėjimų fenotipas	185 (49,9)	
Eozinofilinis paūmėjimų fenotipas	97 (26,2)	
FEV ₁ , l (SN)	1,31 (0,55)	305
FEV ₁ , proc. būtinąjo dydžio (SN)	50,0 (17,0)	311
< 50 proc. būtinąjo dydžio, proc.	50,2	311
≥ 50 proc. būtinąjo dydžio, proc.	49,8	311
FVC, l (SN)	2,63 (0,87)	304
FEV ₁ /FVC santykis (SN)	0,50 (0,13)	305
Dusulys (mMRC), n (proc.)		495
0 laipsnis	10 (2,0)	
1 laipsnis	97 (19,6)	
2 laipsnis	222 (44,9)	
3 laipsnis	131 (26,5)	
4 laipsnis	35 (7,1)	
GOLD ABE klasifikacija, n (proc.)		495
GOLD A	56 (11,3)	
GOLD B	187 (37,8)	
GOLD E	252 (50,9)	
Gretutinės ligos, n (proc.)		
≥ 3 bendrosios gretutinės ligos	668 (93,0)	718
Dusulys ^b	576 (80,2)	
Emfizema ^b	425 (59,2)	
Arterinė hipertenzija ^b	377 (52,5)	
Lėtinis bronchitas ^b	344 (47,9)	
Dislipidemija ^b	311 (43,3)	
≥ 1 širdies ir kraujagyslių sistemos gretutinė liga ^c	572 (79,7)	

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; GesEPOC – Ispanijos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gairės; KMI – kūno masės indeksas; SKL – širdies ir kraujagyslių sistemos ligos; GOLD – Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva; mMRC – modifikuota Britanijos medicinos tyrimų tarybos dusulio skalė; SN – standartinis nuokrypis.

^a Apima metusius rūkyti ir šiuo metu rūkančius pacientus. ^b Dažniausios gretutinės ligos, nustatytos daugiau nei 40 proc. pacientų. ^c Apima plautinę hipertenziją, tachiaritmijas ir kitas aritmijas, išeminį arba hemoraginį insultą, aneurizmą, išeminę širdies ligą, miokardo infarktą, širdies nepakankamumą, periferinių arterijų ligą, arterinę hipertenziją, nutukimą, dislipidemiją ir cukrinį diabetą.

0,43 (0,38–0,48). Palyginti su 12 mėn. laikotarpiu iki gydymo BGF pradžios, pacientų, patyrusių bet kokio sunkumo, vidutinio sunkumo ir sunkius paūmėjimus, dalis sumažėjo atitinkamai 20,1, 20,8 ir 23,1 proc. Bendras metinis paūmėjimų dažnis, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo atitinkamai 15,5, 17,1 ir 12,8 proc. (1 pav.).

2 lentelė. LOPL gydymas per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios (n = 718)

Kintamasis, n (proc.)	Po BGF gydymo pradžios
Paros dozė ^a	
4 inhaliacijos (2 ryte + 2 vakare)	718 (100,0)
Pacientai, gydomi po 12 mėn.	641 (89,3)
Pacientai, nutraukę gydymą iki 12 gydymo mėnesių	47 (6,6)
Pacientai, kurių gydymas nebuvo nutrūkęs ^b	709 (98,8)
1 gydymo pertrauka	6 (0,8)
2 gydymo pertraukos	1 (0,1)
Pacientai, kuriems buvo laikinų gydymo pertraukų	9 (1,3)

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolio fumarato dihidratas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

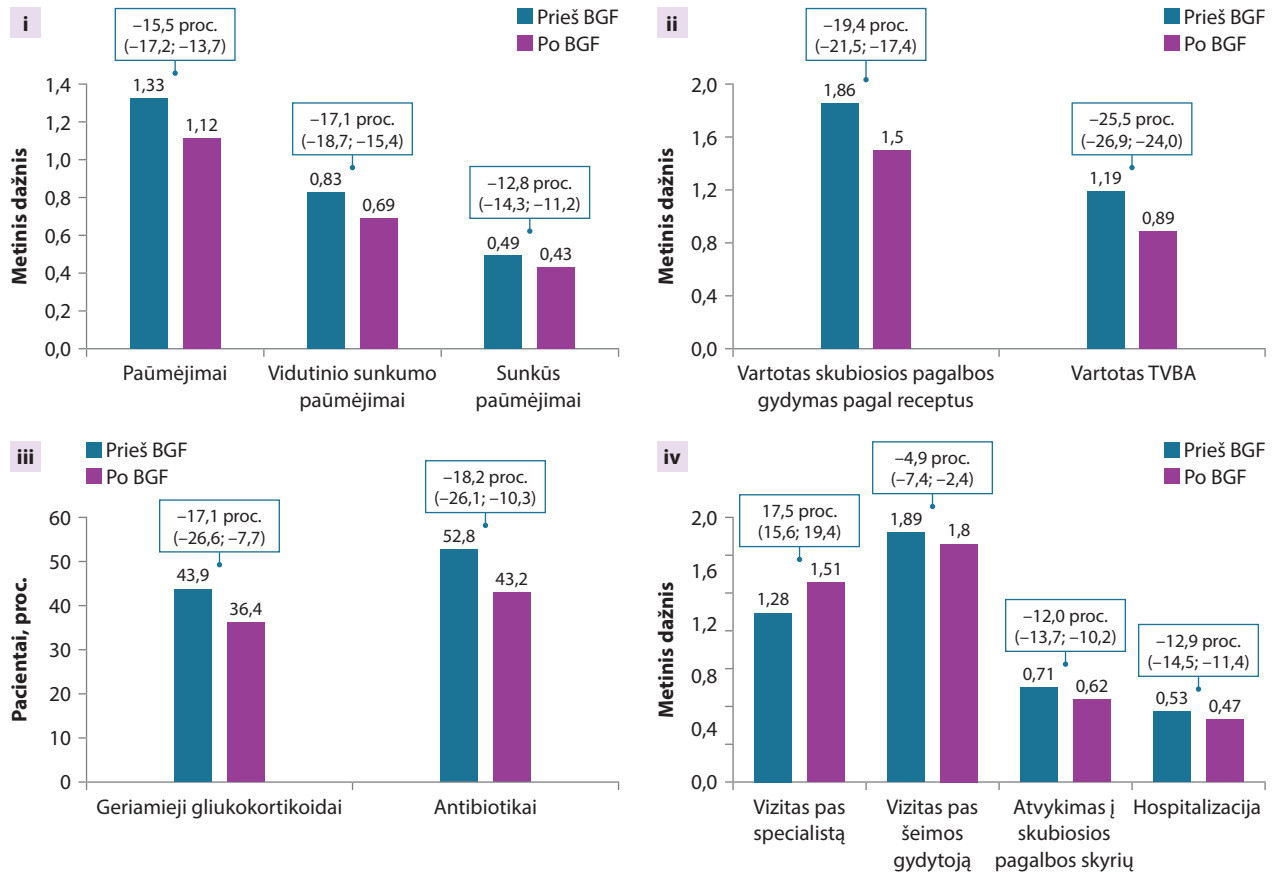
^a Bendra BGF paros dozė: budesonidas (640 µg), glikopironis (28,8 µg) ir formoterolio fumarato dihidratas (20 µg). ^b BGF gydymo pertrauka apibrėžiama kaip 60 d. laikotarpis be BGF gydymo (atitinkantis 90 d. laikotarpį be BGF recepto).

3 lentelė. Paūmėjimai (n = 718)

Kintamasis, n (proc.)	Prieš BGF	Po BGF	Santykinis skirtumas, proc. (95 proc. PI)
Pacientai, kuriems pasireiškė paūmėjimų	477 (66,4)	381 (53,1)	–20,1 (–26,7; –13,5)
0 paūmėjimų	241 (33,6)	337 (46,9)	
1 paūmėjimas	219 (30,5)	191 (26,6)	
2 paūmėjimai	141 (19,6)	94 (13,1)	
≥ 3 paūmėjimai	117 (16,3)	96 (13,4)	
Pacientai, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo paūmėjimų	337 (46,9)	267 (37,2)	–20,8 (–29,5; –12,0)
0 paūmėjimų	381 (53,1)	451 (62,8)	
1 paūmėjimas	177 (24,7)	155 (21,6)	
2 paūmėjimai	103 (14,4)	66 (9,2)	
≥ 3 paūmėjimai	57 (7,9)	46 (6,4)	
Pacientai, kuriems pasireiškė sunkių paūmėjimų	255 (35,5)	196 (27,3)	–23,1 (–34,6; –11,7)
0 paūmėjimų	463 (64,5)	522 (72,7)	
1 paūmėjimas	189 (26,3)	137 (19,1)	
2 paūmėjimai	42 (5,9)	36 (5,0)	
≥ 3 paūmėjimai	24 (3,3)	23 (3,2)	

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolio fumarato dihidratas; PI – pasikliautinas intervalas.

Prieš BGF – laikotarpis per 12 mėn. iki BGF gydymo pradžios. Po BGF – laikotarpis per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios.



1 pav. Paūmėjimai (i), papildomi LOPL gydymo būdai, įskaitant faktiškai vartojamus skubiosios pagalbos vaistų receptus (ii) ir kitus papildomus vaistus (iii) bei sveikatos priežiūros išlaidas (iv) prieš ir po gydymo BGF (n = 718); procentas (95 proc. PI) santykinio skirtumų tarp prieš BGF ir po BGF parodytas kiekvienam kintamajam

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolio fumarato dihidratas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinasis intervalas; SPI – sveikatos priežiūros išteklių naudojimas, po BGF – per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios, prieš BGF – per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios; SPS – Skubiosios pagalbos skyrius; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

Plaučių funkcija ir eozinofilai

Plaučių funkcijos tyrimų ir laboratorinių rodiklių prieinamumas buvo ribotas. Vidutinė FEV₁ vertė, išreikšta procentais būtinojo dydžio (SN), gydymo BGF pradžioje buvo 50,0 proc. (17,0; n = 311), po 6 mėn. – 47,6 proc. (17,1; n = 150), o po 12 mėn. – 50,6 proc. (17,7; n = 130). Vidutinis periferinio kraujo eozinofilų skaičius (SN) prieš pradedant gydymą buvo 177,56 (215,29; n = 318) ląstelės/ μ l, po 6 mėn. – 199,31 (277,20; n = 187) ląstelės/ μ l, o po 12 mėn. – 177,56 (164,74; n = 200) ląstelės/ μ l.

Papildomas LOPL gydymas prieš pradedant gydymą BGF

Per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios skubiosios pagalbos vaistus vartojo 58,1 proc. pacientų, o per 12 mėn. nuo gydymo pradžios – 45,7 proc.; tai atitiko 21,3 proc. sumažėjimą. TVBA vartojusių pacientų dalis sumažėjo 21,1 proc. Metinis išrašytų skubiosios pagalbos vaistų receptų skaičius sumažėjo 19,4 proc. – nuo 1,86 iki 1,50, o TVBA receptų – 25,5 proc., nuo 1,19 iki 0,89. Be to, per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios

GGK vartojimas sumažėjo 17,1 proc., o antibiotikų – 18,2 proc. (1 pav.).

Sveikatos priežiūros išteklių panaudojimas

Per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios 71,4 proc. pacientų lankėsi pas gydytoją specialistą, 64,9 proc. – pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, 46,2 proc. – skubiosios pagalbos skyriuje, o 38,7 proc. buvo hospitalizuoti. Metinis apsilankymų pas gydytoją specialistą dažnis (95 proc. PI) buvo 1,28 (1,18–1,38), apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje – 1,89 (1,69–2,09), skubiosios pagalbos skyriuje – 0,71 (0,62–0,79), o hospitalizacijų – 0,53 (0,47–0,59). Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios 71,1 proc. pacientų lankėsi pas gydytoją specialistą, 53,7 proc. – pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, 34,1 proc. – skubiosios pagalbos skyriuje, o 29,1 proc. buvo hospitalizuoti. Metinis apsilankymų pas gydytoją specialistą dažnis (95 proc. PI) buvo 1,51 (1,41–1,60), apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje – 1,80 (1,69–1,91), skubiosios pagalbos skyriuje – 0,62 (0,56–0,69), o hospitalizacijų – 0,47 (0,41–0,52). Palyginti su 12 mėn.

Farmakoterapija

laikotarpiu iki gydymo BGF pradžios, pacientų, apsilankusių pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje ir skubiosios pagalbos skyriuje bei hospitalizuotų, dalis sumažėjo atitinkamai 18,0, 25,5 ir 24,7 proc. Pacientų, apsilankusių pas gydytoją specialistą, dalis beveik nepakito (sumažėjo 0,4 proc.). Metinis apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje ir skubiosios pagalbos skyriuje bei hospitalizacijų dažnis sumažėjo atitinkamai 4,9, 12,0 ir 12,9 proc., o apsilankymų pas gydytoją specialistą dažnis padidėjo 17,5 proc. (1 pav.).

Širdies ir kraujagyslių įvykiai

Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios širdies ir kraujagyslių įvykių patyrė 2,8 proc. pacientų: 2,1 proc. nustatytas širdies nepakankamumas, 0,7 proc. – miokardo infarktas, 0,7 proc. – tachiaritmija, o 0,3 proc. – smegenų kraujotakos sutrikimas.

Pogrūpių analizė pagal anksčiau taikytą gydymą

Pacientai, anksčiau gydyti dviguba terapija arba triguba terapija viename inhaliatoriuje, atspindi pagrindinius klinikinėje praktikoje pasitaikančius gydymo intensyvinimo arba keitimo scenarijus. Tyrime šios grupės sudarė atitinkamai 41,1 ir 20,5 proc. visos tiriamosios populiacijos. Iš pacientų, anksčiau gydytų dviguba terapija ($n = 295$), 62,0 proc. vartojo IVBA ir IVMA derinį, o 38,0 proc. – IGK ir IVBA. Pradėjus gydymą BGF, pacientų, patyrusių bent vieną paūmėjimą, dalis sumažėjo 16,9 proc., o metinis paūmėjimų dažnis – 11,6 proc. Pacientų, patyrusių bent vieną vidutinio sunkumo paūmėjimą, dalis sumažėjo 18,6 proc., o patyrusių bent vieną sunkų paūmėjimą – 14,9 proc. Metinis vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnis sumažėjo 15,7 proc., o sunkių paūmėjimų – 3,9 proc. Skubiosios pagalbos vaistus vartojusių pacientų dalis sumažėjo 20,4 proc., o metinis išrašytų šių vaistų receptų skaičius – 15,2 proc. TVBA vartojusių pacientų dalis sumažėjo 23,2 proc., o metinis išrašytų TVBA receptų skaičius – 25,0 proc. GGK ir antibiotikų vartojimas sumažėjo atitinkamai 10,3 ir 15,0 proc.

Tarp pacientų, anksčiau gydytų triguba terapija viename inhaliatoriuje ($n = 147$), 57,8 proc. vartojo flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio derinį, o 42,2 proc. – beklometazono dipropionato, glikopiroonio bromido ir formoterolio fumarato derinį. Pradėjus gydymą BGF, pacientų, patyrusių bent vieną paūmėjimą, dalis sumažėjo 20,6 proc. Pacientų, patyrusių bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, dalis sumažėjo atitinkamai 27,3 ir 12,3 proc. Metinis visų, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo atitinkamai 17,8, 22,8 ir 11,1 proc. Skubiosios pagalbos vaistus vartojusių pacientų dalis sumažėjo 21,8 proc., o metinis išrašytų šių vaistų receptų skaičius – 29,4 proc. TVBA vartojusių pacientų dalis sumažėjo 21,9 proc., o metinis išrašytų TVBA receptų

skaičius – 32,5 proc. GGK ir antibiotikų vartojimas sumažėjo atitinkamai 14,1 ir 20,0 proc.

DISKUSIJA

Retrospektyviajame daugiacentriame stebėsenos tyrime ORESTES siekta įvertinti trigubos BGF terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą realiosios klinikinės praktikos sąlygomis didelėje LOPL sergančių pacientų populiacijoje. Vertintas gydymo poveikis LOPL paūmėjimų dažniui ir sunkumui, pacientų demografinės bei klinikinės charakteristikos ir sveikatos priežiūros išlaidos.

Realiosios klinikinės praktikos tyrimai suteikia vertingų duomenų apie BGF veiksmingumą, vartojimą ir saugumą. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 285 LOPL sergantys pacientai, nustatyta, kad po 90 ir 180 d. gydymo BGF sunkių širdies arba kvėpavimo sistemos įvykių nepatyrė atitinkamai 96,5 ir 91,8 proc. pacientų. JAV atliktame EROS tyrime, kuriame dalyvavo 2 409 LOPL sergantys pacientai, per metus iki gydymo BGF pradžios patyrę paūmėjimų, nustatyta, kad BGF paskyrimas per 30 d. po paūmėjimo buvo susijęs su mažesniu vėlesnių paūmėjimų dažniu ir mažesnėmis su LOPL susijusiomis sveikatos priežiūros išlaidomis. TORES tyrime, kuriame dalyvavo daugiau kaip 3 000 LOPL sergančių pacientų, gydymas BGF buvo gerai toleruojamas ir siejosi su plaučių funkcijos bei gyvenimo kokybės pagerėjimu per 12 sav. stebėsenos laikotarpį. Kitame neintervenciniame tyrime, kuriame 26 sav. lyginta triguba BGF terapija su dvigubos terapijos deriniais, BGF vartojimas buvo susijęs su retesniu GGK vartojimu ir mažesniu hospitalizacijų skaičiumi, nedidėjant pneumonijos dažniui.

ORESTES yra vienas didžiausių tarptautinių realiosios klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose vertinta triguba BGF terapija. Tyrimo populiaciją daugiausia sudarė vyresnio amžiaus pacientai, kuriems nustatyta sunki kvėpavimo takų obstrukcija ir didelė rizika pagal GesEPOC. Beveik 80 proc. pacientų nustatytas kliniškai reikšmingas dusulys (mMRC buvo du balai arba daugiau), o du trečdaliai per metus iki gydymo BGF pradžios buvo patyrę bent vieną paūmėjimą. Gretutinių ligų našta taip pat buvo didelė: daugiau kaip 90 proc. pacientų sirgo trimis arba daugiau gretutinių ligų, o beveik 80 proc. – bent viena širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Tokie LOPL sergantys pacientai dažnai gydomi specializuotuose sveikatos priežiūros centruose ir yra panašūs į naujausiuose realiosios klinikinės praktikos tyrimuose Europoje, JAV ir Ispanijoje tirtas pacientų grupes. Didelį širdies ir kraujagyslių sistemos ligų paplitimą tarp LOPL sergančių pacientų galima sieti su bendrais rizikos veiksniais ir patofiziologiniais mechanizmais, o LOPL paūmėjimai gali dar labiau padidinti sunkių širdies ir kraujagyslių įvykių bei mirties riziką.

ORESTES tyrime 41 proc. pacientų per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios gydyti dviguba terapija, o beveik pusė – triguba terapija. Šie duomenys iš esmės panašūs į ankstesnių realiosios klinikinės praktikos tyrimų, atliktų Ispanijoje, JK ir JAV, rezultatus. Vis dėlto ORESTES tyrime pacientų, prieš pradedant gydymą BGF jau vartojusių trigubą terapiją, dalis buvo didesnė nei AURA tyrimuose JK (40 proc.), Ispanijoje (31 proc.) ir JAV (21 proc.). GGK vartojimas iki gydymo BGF pradžios taip pat buvo dažnas (44 proc.), o dviem trečdaliams pacientų skirti skubiosios pagalbos vaistai. Nepaisant taikyto gydymo, liga nebuvo pakankamai kontroliuojama: per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios 66 proc. pacientų patyrė bent vieną paūmėjimą, 47 proc. – bent vieną vidutinio sunkumo, o 36 proc. – bent vieną sunkų paūmėjimą. Taigi, BGF buvo skiriamas LOPL sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant ankstesnio gydymo, išliko nepakankama ligos kontrolė ir kartojosi paūmėjimai, kaip rekomenduojama gydymo gairėse.

ORESTES tyrime pradėjus gydymą BGF sumažėjo pacientų, patyrusių bet kokio sunkumo, vidutinio sunkumo ir sunkius paūmėjimus, dalis – atitinkamai 20, 21 ir 23 proc., palyginti su ankstesniais 12 mėn. Metinis visų, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo atitinkamai 16, 17 ir 13 proc. Šie rezultatai atitinka atsitiktinių imčių klinikinėse tyrimuose, pavyzdžiui, ETHOS ir KRONOS, nustatytą paūmėjimų dažnio sumažėjimą, kai triguba BGF terapija buvo lyginama su dvigubos terapijos deriniais.

Kitas svarbus ORESTES tyrimo rezultatas – didelis gydymo tęstinumas: beveik 90 proc. pacientų BGF vartojo 12 mėn. Toks rodiklis yra reikšmingas realiosios klinikinės praktikos sąlygomis, nes LOPL sergančių pacientų grupėje gydymo nutraukimas ir nepakankamas gydymo režimo laikymasis yra dažnos problemos. Geras gydymo tęstinumas gali būti susijęs su palankesnėmis ilgalaikėmis baigtimis, mažesne paūmėjimų rizika ir galbūt mažesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis. ORESTES tyrime pradėjus gydymą BGF sumažėjo skubiosios pagalbos vaistų, GGK ir antibiotikų vartojimas. Metinis apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigose ir skubiosios pagalbos skyriuose bei hospitalizacijų dažnis sumažėjo atitinka-

mai maždaug 5, 12 ir 13 proc., palyginti su ankstesniais 12 mėn. Šie rezultatai atitinka ankstesnių realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenis, rodančius, kad gydymas BGF gali būti susijęs su mažesne LOPL keliama našta sveikatos priežiūros sistemai.

Per 12 mėn. stebėsenos laikotarpį mirė 3,8 proc. pacientų, o dauguma mirčių buvo susijusios su kvėpavimo sistemos arba širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis. Nors ETHOS tyrime po vienerių metų gydymo BGF mirštamumas buvo šiek tiek mažesnis (2,6 proc.), svarbu atsižvelgti į skirtingą tyrimų pobūdį. ETHOS buvo atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kuriam taikyti griežtesni pacientų atrankos kriterijai ir intensyvesnė stebėseną, todėl jo populiacija galėjo nevisiškai atspindėti didesnės rizikos ir sudėtingesnius pacientus, būdingus įprastai klinicinei praktikai.

Pogrūpių analizė parodė, kad tiek anksčiau dviguba terapija, tiek triguba terapija viename inhaliatoriuje gydytiems pacientams, pradėjus vartoti BGF, paūmėjimų dažnis sumažėjo.

IŠVADOS

ORESTES realiosios klinikinės praktikos tyrimo rezultatai parodė, kad triguba BGF terapija buvo veiksminga sudėtingiems, didelės rizikos LOPL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau taikytas intensyvus gydymas, ir pasižymėjo dideliu gydymo tęstinumu. Pažymėtina, kad net šioje sudėtingoje pacientų grupėje, kuriai jau buvo taikytas intensyvus LOPL gydymas, pradėjus vartoti BGF sumažėjo paūmėjimų dažnis ir sveikatos priežiūros išlaidos. Šie rezultatai rodo galimą BGF klinikinę naudą didelės rizikos pacientams ir pagrindžia tolesnį ankstyvesnio trigubos terapijos skyrimo vertinimą, siekiant geresnės ligos kontrolės ir mažesnės jos progresavimo rizikos.

Straipsnio publikaciją remia „AstraZeneca Lietuva“

Straipsnis parengtas pagal Alcázar-Navarrete B, Figueira-Gonçalves JM, Corregidor-García C, Fitas E, Sánchez-Covisa J; ORESTES group. Real-world outcomes in patients with COPD initiating budesonide/formoterol fumarate dihydrate in Spain: ORESTES study. Adv Ther. 2025;42(11):5708–26.