

Vaistas *Relvar Ellipta*, palyginus su įprastu gydymu, reikšmingai pagerino Salfordo plaučių tyrime dalyvavusių pacientų astmos kontrolę

RELVAR ELLIPTA SIGNIFICANTLY IMPROVED ASTHMA CONTROL IN SALFORD LUNG STUDY PATIENTS COMPARED WITH THEIR USUAL CARE

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Salfordo plaučių tyrimas yra daugelyje bendrosios praktikos centrų atvirai atliktas atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas. Tyrimo metu nustatyta, kad flutikazono furoato ir vilanterolio (*Relvar Ellipta*) deriniu 52 savaites gydytiems pacientams, sergantiems simptomine astma, buvo geresnė astmos kontrolė be dažnesnių sunkių nepageidaujamų reiškinių, palyginus su pacientais, tęsusiais įprastą gydymą.

Reikšminiai žodžiai: astma, flutikazono furoatas, vilanterolis, Salfordo plaučių tyrimas.

Summary. Salford Lung Study is an open-label, randomised, controlled, two-arm effectiveness trial at general practice clinics. In patients with symptomatic asthma and on maintenance inhaler therapy, initiation of a once-daily treatment regimen of combined fluticasone furoate and vilanterol (*Relvar Ellipta*) for 52 weeks improved asthma control without increasing the risk of serious adverse events when compared with optimised usual care.

Key words: asthma, fluticasone furoate, vilanterol, Salford Lung Study.

Astma yra lėtinė plaučių liga. Sergant šia liga pasireiškia kvėpavimo takų uždegimas ir obstrukcija. Astma serga 358 milijonai žmonių visame pasaulyje. Astmos priežastys nėra pakankamai iširtos, bet tikėtina, kad liga pasireiškia dėl genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos.

Astmos kontrolė vis dar išlieka tikras iššūkis pacientams ir sveikatos priežiūros bendruomenei. Bloga astmos kontrolė gali turėti didelę įtaką astma sergančių pacientų gyvenimo kokybei. Sunku tirti skirtingų gydymo būdų įtaką astmos kontrolei įprastais dvigubai koduotais atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais, nes tyrimo dizainas ir intensyvi stebėseną gali veikti pacientų elgesį. Salfordo plaučių tyrimas (angl. *Salford Lung Study*) sumodeliuotas siekiant išsiaiškinti, kaip vaistai astmai gydyti veikia kasdienėje klinikinėje praktikoje. Pirminė vertinamoji šio tyrimo baigtis parodė, kad, pacientus pradėjus gydyti *Relvar Ellipta*, astmos kontrolės pagerėjimo galimybė padidėjo dukart, palyginus su pacientais, kurie ir toliau buvo gydyti įprastai šio tyrimo metu kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Salfordo plaučių tyrime dalyvavo 4233 astma sergantys pacientai, gydyti jų bendrosios praktikos gydytojų kasdienėje klinikinėje praktikoje. Šis atviras atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad reikšmingai didesnis

dalis astma sergančių pacientų, kurie pradėjo gydytis *Relvar Ellipta* 100/25 µg arba 200/25 µg (flutikazono furoatu, vilanteroliu arba FF/VI), pasiekė geresnę astmos kontrolę, palyginus su pacientais, kurie tęsė įprastą gydymą. Taigi, įprastą gydymą sudarė įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK), vartoti vieni arba deriniuose su ilgo veikimo β-adrenoreceptorių agonistu (IVBA).

Remiantis pirmine veiksmingumo duomenų analize, reikšmingai daugiau pacientų sergančių nekontroliuojama astma, pradėjusių gydymą FF/VI, pasiekė geresnę astmos kontrolę (71 proc.) 24-ąją savaitę, remiantis astmos kontrolės testo (AKT) duomenimis, palyginus su pacientais, kurie tęsė įprastą gydymą (56 proc.) (galimybių santykis – 2,00, 95 proc. pasikliautinis intervalas 1,70–2,34; $p < 0,001$). Pagerėjimu buvo laikomas astmos kontrolės testo (AKT) bendrasis balas ≥ 20 arba jo padidėjimas ≥ 3 , palyginus su pradiniu. Statistiškai reikšmingi rodmenys stebėti ir 12-ąją, 40-ąją bei 52-ąją savaitę.

Remiantis į tyrimą įtrauktų numatytų gydyti pacientų (angl. *the intent-to-treat, ITT*) populiacijos duomenimis, sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis abiejose grupėse buvo toks pat (FF/VI grupėje – 13 proc., įprasto gydymo grupėje – 13 proc.). Pneumonija buvo labai svarbi saugumo vertinamoji baigtis ir, reikalaujant Europos vaistų agentūrai (angl. *European medi-*

cines agency, EMA), stebima ir užregistravus vaistinių preparatą. Naujas aspektas tyrimo dizaine buvo tai, kad buvo leidžiama keisti paciento gydymą tyrimo metu. Todėl paciento būklė pneumonijos požiūriu buvo vertinta du kartus: pirmą kartą – atsitiktinai suskirsčius į grupes, antrą – gydymo metu, tada, kai pacientas patyrė šią nepageidaujamą reakciją. Pneumonija registruota 39 pacientams atsitiktinių imčių grupėse: FF/VI grupėje – 23 pacientams (1 proc.), įprasto gydymo grupėje – 16 (< 1 proc.). Šie pacientai patyrė 42 pneumonijos atvejus, juos apibendrinus, atsižvelgiant į pacientams tuo metu taikytą konkretų gydymą, 21 atveju pneumonija pasireiškė vartojant FF/VI, 21 atveju – įprasto gydymo metu.

TYRIMO PLANAS

Salfordo plaučių tyrimas yra daugelyje centrų atvirai atliktas III fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti realaus veiksmingumo ir saugumo duomenis pradėjus gydyti FF/VI su įprastu palaikomoju astmos gydymu per 52 savaitių laikotarpį. Visi astma sergantys pacientai, atitinkantys įtraukimo į tyrimą kriterijus, 74 pirminės priežiūros centruose Salforde ir Pietų Mančesteryje bei jų apylinkėse (Jungtinėje Karalystėje) buvo atrinkti pagal centrų duomenų bazes. Dalyvauti tyrime juos kvietė gydantys šeimos gydytojai. Šio tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo nustatoma 24-ąją savaitę atliekant pirminę gydymo veiksmingumo analizę populiacijoje.

Iš viso 4 233 astma sergantiems pacientams, kurie vartojo IGK su (be) IVBA, atsitiktinai buvo skirta arba vartoti FF/VI, arba tęsti jau taikomą palaikomąjį astmos gydymą (įprasto gydymo grupė).

Įprasto gydymo grupės vaistus skyrė paciento bendrosios praktikos gydytojas, tai buvo arba IGK, arba IGK kartu su IVBA. Pradedant vartoti tiriamą vaistinį preparatą, 36 proc. įprastos priežiūros grupės pacientų buvo gydyti vien IKS, 64 proc. – IGK/IVBA deriniu.

Salfordo plaučių tyrimas turėjo minimalų neįtraukimo į tyrimą kriterijų skaičių ir didelę pacientų demografinę įvairovę. Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus vidurkis buvo 49,8 metų (jauniausiam pacientui – 18 metų), tiriamieji buvo suskirstyti pagal lytį (vyriškosios lyties – 41 proc., moteriškosios – 59 proc.). Įtrauktiems į tyrimą pacientams bendrosios praktikos gydytojų diagnozuota astma turėjo būti svarbiausia jų kvėpavimo organų liga ir palaikomajam gydymui jie turėjo būti vartoję IGK su IVBA arba be IVBA ne trumpiau kaip keturias savaites iki antro [2] vizito. Pradedant tyrimą 72 proc. pacientų astma buvo nekontroliuojama – jiems nustatytas bendrasis AKT balas – nuo 5 iki 19.

Pacientai buvo stebėti 52 savaites kasdienės klinikinės praktikos sąlygomis, tyrimo duomenims rinkti naudojant elektroninių medicininių dokumentų įra-

šus, siejančius pirminės sveikatos priežiūros, antrinės sveikatos priežiūros ir vaistinių duomenis. Tyrimo metu gydytojai bet kuriuo laiku galėjo keisti gydymą taip, kaip tai daroma įprastoje klinikinėje praktikoje. Vienintelė išimtis – įprasto gydymo pakeitimas į FF/VI.

12-ąją, 24-ąją ir 40-ąją savaitėmis pacientai buvo apklausiami telefonu, siekiant sužinoti, ar jie patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų arba nesunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą. Telefoninio pokalbio metu pacientų buvo prašoma atlikti AKT. 12-ąją mėnesį pacientai apsilankė pas gydytoją. Be to, 24-ąją ir 40-ąją savaitėmis telefoninio pokalbio metu pacientai buvo apklausiami naudojant Standartinį astma sergančių pacientų gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *the Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ).

Tyrimo komanda, stebėdama elektroninius sveikatos įrašus, galėjo stebėti visus gydymo ligoninėje, pacientų apsilankymo ambulatorinėje įstaigoje arba skubiosios pagalbos skyriuje atvejus, taip pat pirminės sveikatos priežiūros duomenis (įskaitant visus kreipimusis į sveikatos priežiūros įstaigą, vizitus po darbo valandų ir antibiotikų arba geriamųjų gliukokortikoidų skyrimo atvejus).

Numatytų gydyti pacientų populiacija buvo apibrėžiama kaip visi pacientai, kurie suvartojo bent vieną atsitiktinai skirtą tiriamo vaistinio preparato dozę (t. y. FF/VI arba įprasto palaikomojo gydymo vaistinį preparatą pagal įprastą astmos gydymą). Pirminės veiksmingumo analizės populiacija buvo apibrėžiama kaip visi numatyti gydyti pacientai, kurių pradinis bendrasis AKT balas buvo < 20 (per randomizacijos vizitą).

Galimybių santykis, nurodytas rezultatuose, apskaičiuotas kaip galimybės pasiekti geresnę astmos kontrolę pacientams, pradėjusiems gydymą *Relvar Ellipta*, santykis su galimybe pasiekti geresnę astmos kontrolę tęsiant įprastą gydymą. Šis rodmuo yra patikslintas, atsižvelgiant į bet kurios svarbios charakteristikos tarp gydymo grupių neatitikimą.

ASTMOS KONTROLĖS TESTAS

AKT yra visuotinai pripažinta priemonė, naudojama visame pasaulyje Astmos gydymo gairėse vertinant astmos kontrolę. Tai yra savarankiškai atsakomi penki klausimai, pagal kuriuos galima įvertinti astmos kontrolę per praėjusias keturias savaites pagal penkių kategorijų skalę (nuo 1 iki 5 balų). Atsakius į visus penkis klausimus, astma sergantis pacientas gali suskaičiuoti nuo 5 iki 25 balų; didesnis balas rodo geresnę kontrolę.

Bendrasis AKT balas nuo 5 iki 19 rodo, kad paciento būklė yra blogai kontroliuojama arba visai nekontroliuojama. Bendrasis balas nuo 20 iki 25 rodo, kad paciento astma greičiausiai yra gerai kontroliuojama. Bendrasis balas apskaičiuojamas kaip balų, suskaičiuotų atsakius į penkis klausimus, suma, nepraleidžiant nė

Farmakoterapija

vieno balo. Jeigu buvo praleistas nors vienas atskiras balas, bendrasis balas vertinamas kaip nesamas. Po-kytis trimis balais yra kliniškai reikšmingas pacientui.

APIE TYRIMĄ

Salfordo plaučių tyrimas skirtas padėti sveikatos priežiūros specialistams ir sprendimus priimantiems asmenims aktyviau įvertinti galimą gydymo FF/VI reikšmę pateikiant kasdienės klinikinės praktikos sąlygomis surinktus duomenis. Jie rodo, kaip sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gali vartoti vaistinių preparatų kasdieniame gyvenime. Jie papildė turimus duomenis, gautus dvigubai koduotų vaistinio preparato klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų metu, kurie, nors ir yra būtini norint įvertinti vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą, atliekami griežtai kontroliuojamomis sąlygomis ir į juos įtraukiama griežčiau atrinktų pacientų populiacija nei galima tikėtis kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Tyrimas tapo įmanomas dėl unikalios GSK, Šiaurės Vakarų sveikatos priežiūros elektroninės sistemos (angl. *the North West e-Health*, NWEH), Mančesterio universiteto, Salfordo Karališkojo Nacionalinės sveikatos apsaugos draudimo (angl. *the Royal NHS Foundation Trust*), Pietų Mančesterio universitetinės ligoninės (angl. *the University Hospital of South Manchester*, UHSM), Salfordo NHS ir Salfordo bendrosios praktikos gydytojų ir vaistinininkų bendruomenės bendradarbiavimo.

APIE RELVAR ELLIPTA (FLUTIKAZONO FUROATAS IR VILANTEROLIS)

Relvar Ellipta yra vieną kartą per parą vartojamas vaistų derinys, kurio sudėtyje yra IGK flutikazono furoato ir IVBA vilanterolio viename *Ellipta* inhaliatoriuje.

Europoje *Relvar Ellipta* skirtas reguliariai gydyti astma sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams, kuriuos tinka gydyti vaistų deriniu (IGK ir IVBA): pacientams, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama IGK, kartu, prireikus, vartojant įkvepiamuosius trumpo veikimo β_2 -adrenoreptorių agonistus.

SVARBI RELVAR ELLIPTA SAUGUMO INFORMACIJA EUROPOJE

FF/VI negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia padidėjęs jautrumas flutikazono furoatui, vilanteroliui arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.

FF/VI negalima vartoti ūminiams astmos simptomams gydyti arba paūmėjus lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL). Jeigu reikia, šiais atvejais reikia vartoti greito veikimo bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus. Padidėjęs greito veikimo bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų suvartojimas rodo

kontrolės pablogėjimą ir gydytojas turi iširti pacientą pakartotinai.

Pacientams negalima nutraukti astmos arba LOPL gydymo FF/VI, jei jų neapžiūrėjo gydytojas, nes, nutraukus gydymą, simptomai gali pasikaroti.

Gydant FF/VI gali pasireikšti su astma susijusių nepageidaujamų reakcijų ir paūmėjimų. Pacientų reikia prašyti, kad tęstų gydymą, bet kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu astmos simptomai išlieka nekontroliuojami arba pasunkėja, pradėjus gydymą FF/VI.

Gali išikti paradoksaliaus bronchų spazmas – tai pasireiškia švokštimu iš karto suvartojus dozę. Tokiu atveju nedelsiant reikia vartoti greito veikimo bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų. Reikia iškart nustoti vartoti FF/VI, įvertinti paciento būklę ir, prireikus, skirti kitokį gydymą.

Vartojant simpatomimetinio poveikio vaistinius preparatus, įskaitant FF/VI, gali pasireikšti poveikis širdžiai ir kraujagyslėms, pvz., širdies aritmijos (pvz., supraventrikulinė tachikardija ir ekstrasistolės). Todėl FF/VI reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga.

Pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia vartoti 92/22 μg dozę ir juos reikia stebėti, nes gali pasireikšti su gliukokortikoidais susijusių sisteminių nepageidaujamų reakcijų. 184/22 μg FF/VI dozė neskiriama vartoti LOPL sergantiems pacientams. Papildomo naudingo poveikio, vartojant 184/22 μg dozę, palyginus su 92/22 μg doze, nepastebėta, bet gali padidėti pneumonijos ir su gliukokortikoidais susijusių sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizika.

Pastebėtas pneumonijų padažnėjimas LOPL sergantiems pacientams, vartojantiems FF/VI. Be to, pacientus dėl pneumonijų dažniau teko gydyti ligoninėje. Kai kurie tokie pneumonijų atvejai buvo mirtini.

Astma sergantiems pacientams pneumonija pasireiškė vartojant didelę dozę. Anksčiau atlikto astmos gydymo FF/VI tyrimo duomenimis, pneumonijos dažnis astma sergančių pacientų, vartojusių 184/22 μg FF/VI dozę, grupėje skaičiumi buvo didesnis, palyginus su tais pacientais, kurie vartojo 92/22 μg FF/VI dozę arba placebo.

Gauta pranešimų apie gliukozės koncentracijų cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje padidėjimą ir į tai reikia atsižvelgti skiriant vaistinių preparatų pacientams, sergantiems cukriniu diabetu.

Vartojant bet kuriuos IGK, ypač dideles jų dozes ilgą laikotarpį, gali pasireikšti sisteminis poveikis. Tokio poveikio atsiradimo tikimybė yra mažesnė nei vartojant geriamuosius gliukokortikoidus. Galimas sisteminis poveikis yra Kušingo sindromas, kušingoidinės savybės, antinksčių funkcijos slopinimas, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, vaikų ir paauglių augimo sulėtėjimas, katarakta ir glaukoma, rečiau: įvairūs

psichikos arba elgesio sutrikimai, įskaitant pernelyg didelį psichomotorinį aktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją arba agresyvumą (ypač vaikams).

FF/VI reikia atsargiai vartoti tuberkulioze sergantiems pacientams arba pacientams, sergantiems lėtinėmis arba negydomomis infekcinėmis ligomis. Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su FF/VI vartojimu, dažniai buvo apskaičiuoti, remiantis didelių astmos ir LOPL klinikinių tyrimų duomenimis.

Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip 1 iš 10 pacientų), vartojant FF/VI, buvo galvos skausmas ir nazofaringitas. Dažnos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip 1 iš 100, bet rečiau kaip 1 iš 10 pacientų) buvo pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, bronchitas, gripas, burnos ir gerklės kandidamikozė, burnos ir gerklės skausmas, sinusitas, faringitas, rinitas, kosulys, disfonija, pilvo skausmas, artralgija, nugaros skausmas, lūžiai, karščiavimas ir raumenų spazmai. Ekstrasistolės užfiksuotos kaip nedažnos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip 1 iš 1000, bet rečiau kaip 1 iš 100 pacientų). Retos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip

1 iš 10 000, bet rečiau kaip 1 iš 1000 pacientų) buvo padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją, angioneurozinę edemą, išbėrimą ir dilgėlinę), nerimas, drebulys, palpitacijos, tachikardija ir paradoksalusis bronchų spazmas. Saugumo duomenys astma sergantiems pacientams ir LOPL sergantiems pacientams buvo panašūs, išskyrus duomenis apie pneumoniją ir lūžius. Klinikinių tyrimų metu pneumonija ir lūžiai LOPL sergantiems pacientams buvo diagnozuoti dažniau.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „GlaxoSmithKline Lietuva“



LT/FFT/0028/17, paruošta 2017 09

LITERATŪRA

1. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCormick S et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Sep 10; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).