

Ultibro[®] Breezhaler[®] – indakaterolio ir glikopironio junginys, veiksmingai mažinantis LOPL paūmėjimų riziką

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje, dabar – ketvirtoji dažniausia mirties priežastis. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis ir mirtingumas nuo šios ligos didės. Europoje LOPL paplitimas yra 4–6 proc. [1]. Lietuvoje, turimų epidemiologinių tyrimų duomenimis, serga apie 3 proc. suaugusių gyventojų. Nuo LOPL Europoje kasmet miršta iki 300 tūkst. žmonių, Lietuvoje – apie vieną tūkstantį [2].

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga – patologinė būklė, kurios įmanoma išvengti, ji yra gydytina, pasireiškianti ne visiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija. Kvėpavimo takų obstrukcija paprastai progresuoja ir yra susijusi su neįprastu plaučių uždegimo atsaku į įkvėpiamas kenksmingas daleles arba dujas, pirmiausia rūkant cigaretes. Nors LOPL pažeidžia plaučius, ji sukelia reikšmingų sisteminių padarinių. Dažni ir pasikartojantys LOPL paūmėjimai blogina paciento gyvenimo kokybę, blogėja plaučių funkcija, didėja hospitalizavimo dažnumas, gydymo išlaidos ir pacientų mirštamumas [3].

Pagrindiniai tikslai gydant LOPL yra sumažinti simptomus ir juos kontroliuoti, retinti paūmėjimų skaičių ir sunkumą, pagerinti sveikatos būklę bei padidinti fizinio krūvio toleravimą. Pagrindiniai LOPL gydyti vartojami vaistai yra inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai [3]. Bronchus plečiantys vaistai sumažina bronchų obstrukciją ir plaučių hiperinfliaciją, dusulį, pagerina fizinį pajėgumą. Ilgai veikiančios inhaliuojamieji muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) bei ilgai veikiančios beta 2 agonistai (IVBA) taip pat mažina ligos paūmėjimų dažnumą, pagerina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, tačiau nemažina laipsniško plaučių funkcijos blogėjimo ir mirštamumo nuo LOPL [3].

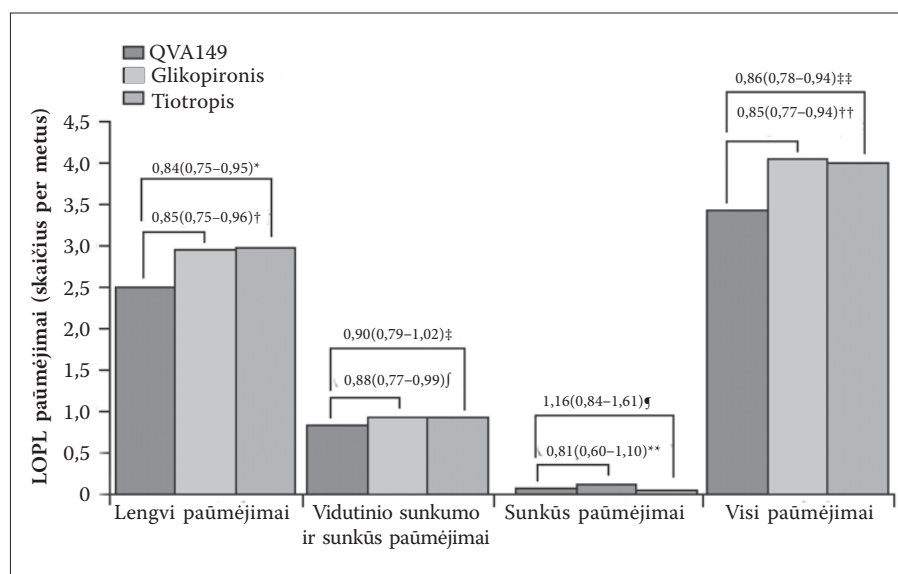
IVMB ir IVBA bronchų obstrukciją mažina veikdami komplimentariai per skirtingus receptorius. Atlikta daug tyrimų, kuriais įrodyta, jog, vartojant IVMB ir IVBA derinį, bronchų obstrukcija, LOPL simptomai sumažėja ir gyvenimo kokybė pagerėja reikšmingai labiau nei vartojant šiuos preparatus atskirai monoterapija [4, 5].

INHALIUOJAMIEJI GLIUKOKORTIKOIDAI GYDANT LOPL

Ilgalaikis gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) pagal GOLD (angl. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rekomendacijas skiriami pacientams, sergantiems sunkia ir labai sunkia LOPL, bei pacientams, kuriems, nepaisant gydymo ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais, dažnai kartojasi paūmėjimus (≥ 2 per metus) [3]. Tačiau klinikinių studijų duomenys rodo, kad dažnai IGK skiriami esant vidutinio sunkumo LOPL bei pacientams, kurie patyrė mažiau nei du paūmėjimus per metus. Perteklinis IGK vartojimas nėra saugus [6, 7]. Tyrimų duomenimis nuolatinis IGK vartojimas gali sąlygoti šalutinius reiškinius, o ypač pneumoniją [8, 9]. Paprasčiausia išeitis – nutraukti gydymą IGK LOPL pacientams, kuriems jų nereikia.

Ar saugu nutraukti gydymą IGK sergantiems vidutinio sunkumo LOPL ir tiems, kuriems paūmėjimai reti, vertinta OPTIMO studijoje. Tai perspektyvinis realių sąlygų daugiacentris tyrimas, į kurį buvo įtraukta 914 LOPL sergančių pacientų, nuolat gydomų bronchus plečiančiais vaistais ir IGK, kurių FEV₁ buvo >50 proc. būtinojo dydžio, patyrusių mažiau nei du paūmėjimus per metus. 59 proc. pacientų gydytojo sprendimu tęstas gydymas IGK, 41 proc. – gydymas IGK nutrauktas ir tęstas palaikomasis gydymas ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais (91 proc.). Studijos pradžioje ir po 6 mėnesių vertinta FEV₁, CAT (LOPL simptomų klausimynas) bei paūmėjimai. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad FEV₁, LOPL simptomai bei paūmėjimų dažnumas tiek pradžioje, tiek po 6 mėnesių grupėse nesiskyrė. Taigi šio tyrimo rezultatai rodo, kad sergantiems vidutinio sunkumo LOPL ir esant retiems paūmėjimams saugu nutraukti IGK vartojimą, nes pacientai toliau gydos ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais [10].

Dar 2005 metais publikuotos COSMIC studijos duomenimis, nutraukus nuolatinį IGK vartojimą LOPL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta sunki bronchų obstrukcija ir dažni paūmėjimai, gali padidėti LOPL



1 pav. LOPL paūmėjimų skaičius per metus gydymo grupėse

*p = 0,0052, †p = 0,0072, ‡p = 0,096, §p = 0,038, ¶p = 0,36, **p = 0,18.

paūmėjimų rizika ne tik lyginant su placebo, bet ir su nuolatiniu gydymu ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais [10]. Tačiau 2014 metais paskelbtos WISDOM studijos rezultatai kitokie. WISDOM – tai 12 mėn. trukmės dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas. Į tyrimą įtraukti 2485 pacientai, sergantys sunkia ar labai sunkia LOPL, kuriems buvo bent vienas dokumentuotas paūmėjimas per paskutinius 12 mėnesių. Šešias savaites pacientai buvo gydyti trimis inhaliuojamaisiais vaistais: tiotropiu, salmeteroliu ir flutikazonu. Po šešių savaičių gydymo pacientai atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes: vienai grupei tęstas tas pats gydymas, kitai – flutikazono vartojimas palaipsniui trimis pakopomis nutrauktas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – laikas iki pirmojo vidutinio ar sunkaus paūmėjimo. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad vidutinių ir sunkių paūmėjimų rizika buvo vienoda tiek IGK vartojusiųjų grupėje, tiek jį nutraukusių. 18 savaitę, kai gydymas IGK buvo galutinai nutrauktas, plaučių funkcija, vertinat FEV₁, reikšmingai daugiau (38 ml) sumažėjo, lyginant su pradine, flutikazoną nutraukusiųjų grupėje nei tęsusių jo vartojimą. 52 gydymo savaitę, vertinat dusulį, skirtumo tarp

grupių nebuvo, o vertinant bendrą sveikatos būklę, pastebėtas neženklaus pablogėjimas IGK nutraukusiųjų grupėje. Taigi gydymo IGK nutraukimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo bei sunkia stabilia LOPL ir gydomiems bronchus plečiančiais vaistais, nepadidino vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rizikos [11].

Pastaruoju metu atsirado naujų vaistų ir jų derinių LOPL gydyti. Vienas pagrindinių tikslų, kurio siekta tiriant šių vaistų efektyvumą, buvo sumažinti LOPL paūmėjimų skaičių.

ULTIBRO® BREEZHALER® (INDAKATEROLIO IR GLIKOPIRONIO JUNGINIO) POVEIKIS LOPL PAŪMĖJIMAMS

Ultibro® Breezhaler® (QVA149) yra dviejų bronchus plečiančių vaistų – ilgai veikiančio beta 2 agonisto indakaterolio ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus glikopironio – junginys, inhaliuojamas vieną kartą per parą. Tai kompensuojamas dvejo po poveikio sudėtinis vaistas, skirtas palaikomajam LOPL gydymui.

Šio vaisto efektyvumas gydant LOPL įrodytas daug klinikinių tyrimų. Toliau apžvelgiami tyrimai,

kuriuos vertintas gydymo QVA149 poveikis LOPL paūmėjimams.

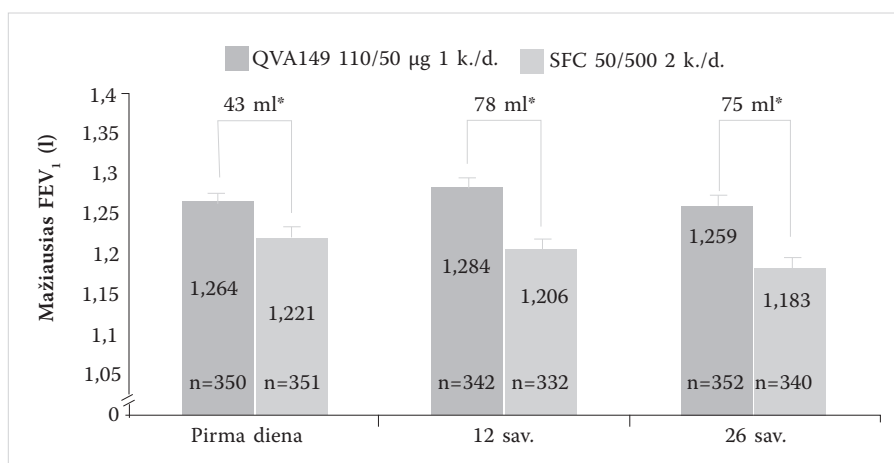
Klinikinis tyrimas SPARK – 64 savaičių trukmės daugiacentris dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas su išankstinės atrankos laikotarpiu. Vertintas LOPL paūmėjimų dažnumas vartojant dviejų bronchus plečiančių vaistų junginį QVA149, lyginant su monoterapija glikopironiu ir tiotropiu. Tyrimo dalyvavo (n = 2224) sunkia ir labai sunkia LOPL sergantys pacientai, patyrę bent vieną vidutinio sunkumo ligos paūmėjimą per paskutinius metus. Pagrindinis tikslas buvo įrodyti, kad QVA149 pranašesnis už glikopironį vertinant vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažnumą gydymo periodu. Studijos rezultatai rodo, kad QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą (iki 12 proc.), palyginti su glikopironiu (paūmėjimų skaičius per metus – 0,84, kai 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,75–0,94, palyginti su 0,95, kai 95 proc. PI yra 0,85–1,06); rizikos santykis – 0,88, kai 95 proc. PI 0,77–0,99, p = 0,038). Taigi, dviejų bronchus plečiančių vaistų junginys QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą nei monoterapija IVMB glikopironiu, pagerėjo ir plaučių funkcija bei bendroji sveikatos būklė. Visų (nesunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių) paūmėjimų dažnumas buvo reikšmingai mažesnis (15 proc.) QVA149 grupėje, palyginti su glikopironiu, ir 14 proc. palyginti su tiotropiu. Lengvų paūmėjimų dažnumas QVA149 grupėje buvo sumažintas reikšmingai – iki 15 proc., palyginti su glikopironiu, ir iki 16 proc., palyginti su tiotropiu. Sunkių paūmėjimų dažnumas buvo mažas, reikšmingų skirtumų tarp QVA149 ir kitų lyginamųjų vaistų nenustatyta [12].

LANTERN studijos tikslas buvo palyginti IVBA indakaterolio ir IVMB glikopironio junginio QVA149 bei IVBA salmeterolio ir IGK flutikazono (SFC) junginio efektyvumą ir saugumą gydant vidutinio sunkumo

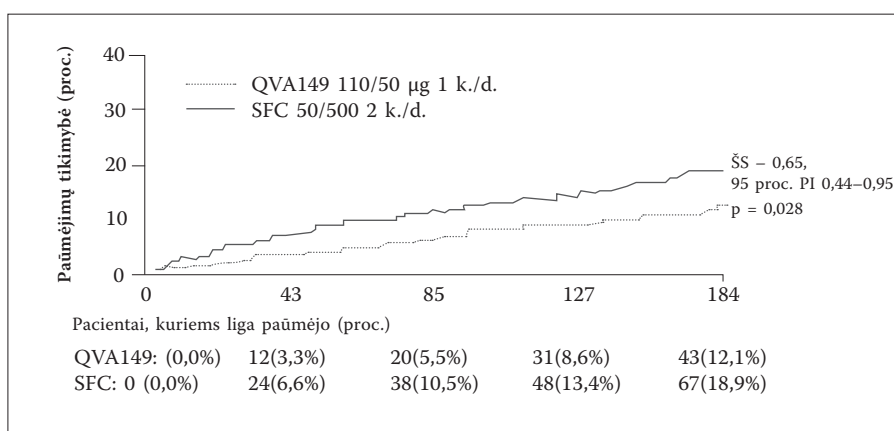
ir sunkia LOPL sergančius pacientus, patyrusius ≤ 1 paūmėjimą per metus. Tai 26 savaičių trukmės dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas. Pagrindinis tyrimo tikslas – įrodyti, kad QVA149 toks pat efektyvus kaip ir SFC gydant LOPL, lyginant FEV₁ 26 gydymo savaitę. Tyrime dalyvavo 744 pacientai, kurie atsitiktinai suskirstyti į dvi gydymo grupes: viena grupė gydyta QVA149, kita – SFC. Vertinant FEV₁ 26 gydymo savaitę, QVA149 buvo reikšmingai efektyvesnis nei SFC (gydymo skirtumas (Δ) = 75 ml, $p < 0,001$). QVA149 ir SFC vienodai sumažino dusulį, pagerino bendrą sveikatos būklę ir sumažino pagalbinių vaistų poreikį. Tačiau QVA149 reikšmingai sumažino vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą (31 proc.), lyginant su SFC. Pneumonijų dažnumas buvo 3 kartus mažesnis QVA149 grupėje. Taigi gauti rezultatai rodo, kad QVA149 yra gera alternatyva gydyti vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus, kuriems liga paūmėja retai [13].

APIBENDRINIMAS

Ultibro® Breezhaler® (QVA149) yra dviejų bronchus plečiančių vaistų – ilgai veikiančio beta 2 agonisto indakaterolio ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus glikopironio – junginys, inhaliuojamas vieną kartą per parą. Tai kompensuojamas dviejų poveikio sudėtinis vaistas, skirtas palaikomajam LOPL gydymui. QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą, lyginant su monoterapija glikopironiu, pacientams, sergantiems sunkia ir labai sunkia LOPL. QVA149 gali būti alternatyva gydyti vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus, kuriems ligos paūmėjimai reti, nes, lyginant su IGK ir IVBA junginiu (SFC), QVA149 yra efektyvesnis vertinant plaučių funkciją (FEV₁), šalutinius reiškinius (pvz., pneumonija) bei paūmėjimų dažnumą. IGK gydant LOPL turi būti skiriami tik pagal rekomendacijose nurodytas indikacijas ir neskirtini pacientams, kuriems šių vaistų nereikia.



2 pav. FEV₁ (vidurkis 45 ir 15 min. prieš vaisto dozę) 1 dieną ir 12 bei 26 savaitę
Duomenys pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis. * $p < 0,001$



3 pav. Laikas iki pirmo vidutinio ar sunkaus LOPL paūmėjimo per 26 gydymo savaites (Kaplan-Mejerio kreivės)

LITERATŪRA

- Viegi G, Scognamilio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001;68:4-19. 2.
- Malakauskas K, Sakalauskas R, Dudzevičius V, ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir astmos paplitimas penkiuose Lietuvos rajonuose. (Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in five rural regions of Lithuania.) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2002;6:235-9.
- GOLD: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2015 [http://www.goldcopd.com/].
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484-1494.
- van Noord JA, Buhl R, Laforce C, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(12):1086-1091.
- Corrado A, Rossi A: How far is real life from COPD therapy guidelines? *Antalian observational study*. *Respir Med* 2012, 106:989-997.
- Roche N, Lepage T, Bourcureau J, et al. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001, 18:903-908.
- Suissa S: Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013, 68:540-543.
- Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013, 273:584-594.
- Rossi A, Guerriero M, Corrado A et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Research* 2014, 15:77.
- Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
- Zhong N, Wang Ch, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International Journal of COPD* 2015;10 1015-1026.

B11509379224 09/2015
Parengė K. Biekšienė