

# Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – naujas preparatas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti

Laura Tamašauskienė, Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

## IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo priežasčių ir ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje [1]. Europos Sąjungoje išlaidos LOPL gydyti sudaro 56 proc. visų kvėpavimo takų ligų gydymo išlaidų, t. y. apie 38,6 mlrd. eurų [1, 2]. Šia liga dažniausiai serga rūkantis vyrai [1]. LOPL vystosi palaipsniui, kvėpavimo takuose vyksta nuolatiniai uždegimo procesai, kurie vėliau sąlygoja struktūrinius pakitimus. Pacientai skundžiasi dusuliu, pablogėjusiu fizinio krūvio toleravimu, kosuliu ir skrepliavimu, kurie palaipsniui progresuoja [1].

GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive lung disease*) 2015 m. rekomendacijose siūloma LOPL gydymą pasirinkti ne tik pagal kvėpavimo funkcijos rodiklius, bet ir atsižvelgti į simptomų stiprumą bei dažnumą ir ligos paūmėjimo rizikos laipsnį [1]. Siekiant sugrupuoti pacientus, skiriamos keturios kategorijos (A, B, C ir D) pagal bronchų obstrukcijos sunkumą (1 lentelė), paūmėjimų skaičių per metus, hospitalizavimo dėl LOPL paūmėjimo dažnumą, LOPL įvertinimo testo (*COPD Assessment Test*, CAT) balą (2 lentelė) ir modifikuoto britų medicinos mokslų tarybos klausimyno (mMRC) rezultatus (3 lentelė). C ir D kategorijoms priklausančių pacientų ligos paūmėjimo rizika yra didesnė nei priklausančių A ir B kategorijoms (4 lentelė) [1].

Pagrindiniai vaistai, skiriami LOPL gydyti, yra ilgai veikiantys bronchodilatatoriai [1, 4]. Šie vaistai pagerina plaučių funkciją, palengvina ligos simptomus ir sumažina jos paūmėjimų dažnumą. Inhaliuojamieji gliukokortikoidai derinami su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu yra skiriami pacientams, kuriems dažnai kartojasi ligos paūmėjimai [1, 4]. Vis dėlto neretai inhaliuojamieji gliukokortikoidai skiriami ir tiems pa-

cientams, kuriems paūmėjimai nėra būdingi, bet pasireiškia sunkūs LOPL simptomai [4]. Remiantis GOLD rekomendacijomis, dviejų ilgai veikiančių bronchodilatatorių derinys (ilgai veikiančio beta 2 agonisto ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus) gali būti skiriamas pacientams, priklausantiems B, C ir D kategorijoms [1]. Toks gydymas maksimaliai pagerina plaučių funkciją dėl poveikio per skirtingus mechanizmus [4–6].

Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – tai ilgai veikiantis beta 2 agonistas ir ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius viename inhaliatoriuje, skirtas palaikomajam LOPL gydymui, patvirtintas Europos Sąjungoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose [4]. Straipsnio tikslas – apžvelgti umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto efektyvumą ir saugumą gydant LOPL.

## UMEKLIDINO IR VILANTEROLIO SUDĖTINIO VAISTO VEIKIMAS

Umeklidino bromidas yra naujai atrastas ilgai veikiantis bronchodilatatorius, skiriamas pacientams, sergantiems LOPL. Šis vaistas yra ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius [5, 6]. Jis prisijungia prie muskarino receptorių (didžiausias afinitetas M3 receptoriams), kurių randama bronchų lygiuosiuose raumenyse, ir blokuoja jų atsaką į cholinerginės nervų sistemos stimuliaciją; taip išplečiami bronchai, mažėja jų obstrukcijos laipsnis [5, 6]. Vaisto poveikis prasideda po 5–15 min. [6]. Tyrimai su sveikais asmenimis atskleidė šio vaisto saugumą. Vėliau tiriant umeklidino poveikį pacientams, sergantiems LOPL, paaiškėjo, kad vienkartinė šio vaisto dozė statistiškai reikšmingai labiau pagerina plaučių funkciją (padidėja FEV<sub>1</sub>, palyginti su pradiniu) nei placebo ir poveikis išlieka ilgiau nei parą [5].

Vilanterolis yra selektyvus ilgai veikiantis beta 2 agonistas [5, 6]. Šis vaistas vartojamas kartą per dieną, jo poveikis pasireiškia labai greitai (po 5–15 min.) ir trunka 24 val. [5, 6]. Tyrimų duomenimis, astma ir LOPL sergančių pacientų, vartojusių vilanterolį, FEV<sub>1</sub> po 5 min. padidėja reikšmingai daugiau nei pacientų, gavusių placebo ir toks poveikis trunka nuo 5 min. iki 25 val. [5]. Šis vaistas retai sukelia nepageidaujamus reiškinius, tyrimų metu poveikio kraujo spaudimui, QT intervalui, širdies susitraukimų dažniui, glikemijai, kalio kiekiui kraujyje nepastebėta [5].

Šis ilgai veikiančio beta 2 agonisto vilanterolio ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus umeklidino derinys teikiamas viename sausų miltelių inhaliatoriuje – ELLIPTA [5]. Jame yra aiški dozių skaičiuoklė, likus 9 dozėms, viena pusė dozių langelio tampa raudona. Atlikus pacientų, naudojančių šį inhaliatorių, apklausą, 98 proc. iš 327 respondentų nurodė, kad prietaisą naudoti lengva arba labai lengva [5].

Šis vaistas skirtas pacientams, sergantiems vidutinės, sunkios ir labai sunkios eigos LOPL [6].

## UMEKLIDINO IR VILANTEROLIO SUDĖTINIO VAISTO EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

2015 m. pristatyti klinikinio tyrimo rezultatai, kuriame buvo lyginamas umeklidino ir vilanterolio bei flutikazono ir salmeterolio sudėtinų vaistų efektyvumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus, patiriančius ligos simptomus, bet vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą neturėjusius paūmėjimo [4]. Tyrime dalyvavo daugiau nei 700 pacientų, jie buvo suskirstyti į B ir D kategorijas (pagal GOLD 2015). Daliai

**1 lentelė.** Bronchų obstrukcijos sunkumas pagal GOLD 2015 rekomendacijas [1]

Pacientai, kurių FEV <sub>1</sub> /FVC* <0,70		
Obstrukcijos laipsnis	Obstrukcijos sunkumas	FEV <sub>1</sub> (proc.)
GOLD 1	Lengvas	≥80
GOLD 2	Vidutinis	50≤FEV <sub>1</sub> <80
GOLD 3	Sunkus	30≤FEV <sub>1</sub> <50
GOLD 4	Labai sunkus	<30

Vertinamas FEV<sub>1</sub> po bronchodilatacinio mėginio.

\*FEV<sub>1</sub> –forsuoto iškvėpimo tūris per 1-ą sekundę, FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa.

**2 lentelė.** CAT testas [3]

Aš niekada nekosėjau	1 2 3 4 5	Aš visą laiką kosėjau
Mano plaučiuose visiškai nėra skreplių	1 2 3 4 5	Mano plaučiai labai pilni skreplių
Visai nejačiu krūtinės veržimą	1 2 3 4 5	Jaučiu stiprų krūtinės veržimą
Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, neuždūstu	1 2 3 4 5	Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, labai uždūstu
Mano atliekama	1 2 3 4 5	Mano atliekama veikla namuose yra labai ribojama
Nepaisant mano plaučių būklės, išeidamas iš namų jaučiuosi užtikrintas	1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės, išeidamas iš namų jaučiuosi visiškai neužtikrintas
Miegu kietai	1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės nemiegu kietai
Turiu daug energijos	1 2 3 4 5	Visiškai neturiu energijos

tiriamųjų skirta vartoti umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto 62,5/25 µg 1 k./d., kitiems – flutikazono ir salmeterolio sudėtinio vaisto 500/50 µg 2 k./d. Tyrimu nustatyta, kad FEV<sub>1</sub> reikšmingai, palyginti su pradiniu, padidėjo abiejose grupėse, tačiau kiti plaučių funkcijos rodikliai umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto grupėje pagerėjo statistiškai reikšmingai labiau nei flutikazono ir salmeterolio sudėtinio vaisto [4]. Klinikiniai simptomai sumažėjo abiejose grupėse. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas nesiskyrė tarp grupių nesiskyrė. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai – nazofaringitas ir galvos skausmas [4].

Klinikinių tyrimų, skirtų umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto efektyvumui ir saugumui (tiek vartojant atskirai, tiek kartu) įvertinti, duomenimis, šis vaistas reikšmingai pagerina plaučių funkciją, palengvina LOPL simptomus ir sumažina ligos paūmėjimo riziką bei nesukelia sunkių nepageidaujamų reiškinių [5, 6]. Šiais metais „Chest“ žurnale publikuota metaanalizė, į kurią įtraukti visi klinikiniai tyrimai, kuriuose umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas lygintas su atskirais savo komponentais, triotropiu, flutikazono ir salmeterolio sudėtinio vaistu [7]. Išanalizuota 11 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 9 tūkst. pacientų. Rezultatai rodo, kad pacientų, vartojusių umeklidino ir vilanterolio sudėtinį vaistą, plaučių funkcija pagerėjo labiausiai, lyginant su tiriamųjų, vartojusių tik umeklidiną, tik vilanterolį, tiotropį bei flutikazono ir salmeterolio sudėtinį vaistą [7]. Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas statistiškai reikšmingai labiau sumažina LOPL paūmėjimo riziką, palyginti su atskirai vartojamais umeklidinu ir vilanteroliu. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas tarp visų grupių reikšmingai nesiskyrė [7].

**3 lentelė.** mMRC klausimynas [1]

Laipsnis	Apibūdinimas
0	Aš dūstu tik sunkaus fizinio krūvio metu
1	Aš dūstu, kai skubu arba lipu į nedidelį kalną
2	Aš vaikštau lėčiau nei kiti mano amžiaus žmonės dėl to, kad jaučiu dusulį, arba turiu sustoti pailsėti dėl atsiradusio dusulio
3	Aš turiu sustoti pailsėti dėl atsiradusio dusulio, nuėjus apie 100 m arba paėjus kelias minutes
4	Aš negaliu išeiti iš namų dėl dusulio arba jaučiu dusulį rengdamasis

**4 lentelė.** Pacientų grupės pagal GOLD 2015 m. rekomendacijas [1]

Grupė	Reikšmė	Apibūdinimas
A	Maža rizika, nedaug simptomų	GOLD 1 arba 2 ir (ar) 0 ar 1 paūmėjimas per metus, ir nebuvo hospitalizacijos dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas <10 arba mMRC laipsnis 0 ar 1
B	Maža rizika, daugiau simptomų	GOLD 1 arba 2 ir (ar) 0 ar 1 paūmėjimų per metus, ir nebuvo hospitalizacijos dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas ≥10 arba mMRC laipsnis ≥2
C	Didelė rizika, mažai simptomų	GOLD 3 arba 4 ir (ar) ≥2 paūmėjimai per metus, arba ≥1 hospitalizacija dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas <10 arba mMRC laipsnis 0 ar 1
D	Didelė rizika, daugiau simptomų	GOLD 3 arba 4 ir (ar) ≥2 paūmėjimai per metus, arba ≥1 hospitalizacija dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas ≥10 arba mMRC laipsnis ≥2

## APIBENDRINIMAS

LOPL yra dažna, progresuojanti lėtinė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi paūmėjimai. Tai viena dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. Ši liga ne tik blogina pacientų gyvenimo kokybę, bet ir didina valstybės išlaidas, skirtas sveikatos priežiūrai. Remiantys GOLD 2015 m. rekomendacijomis, pacientai, sergantys LOPL, yra grupuojami į keturias kategorijas (A, B, C, D), apibūdinančias simptomų stiprumą, dažnumą ir paūmėjimo riziką, pagal kurias rekomenduojama pasirinkti ligos gydymo taktiką. Pacientams, priklausantiems B, C ir D kategorijoms, galima skirti dviejų ilgai veikiančių bronchodilatatorių derinį. Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – tai ilgai veikiantis beta 2 agonistas ir ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius viename sausų miltelių inhaliatoriuje. Jis reikšmingai pagerina plaučių funkciją, palengvina ligos simptomus, sumažina paūmėjimų riziką. Šis vaistas pranašesnis už kitus, nes mažina bronchų obstrukciją veikdamas per du skirtingus mechanizmus. Umeklidino ir vilanterolio sudėtinį vaistą patogu vartoti pacientams: du vaistai yra viename inhaliatoriuje, kurį reikia naudoti tik vieną kartą per parą. Klinikinių tyrimų duomenimis, umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas yra ne mažiau efektyvus, o kai kuriais aspektais pranoksta ilgai veikiančio beta 2 agonisto ir inhaliuojamojo gliukokortikoido derinį, tiotropį bei umeklidiną ir vilanterolį (vartojamus atskirai). Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas retai sukelia nepageidaujamus reiškinius, dažniausiai jie būna nesunkūs.

Straipsnį remia UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“

LT/UCV/0012/15

Literatūros šaltiniai (iš viso 7) redakcijoje.