

Indakaterolio ir glikopironio junginys (*Ultibro[®] Breezhaler[®]*) – naujas kompensuojamas dvejopo poveikio ilgai veikiančių β 2 agonisto ir muskarininių receptorių antagonisto sudėtinis vaistas LOPL gydyti

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena iš labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių kvėpavimo takų ligų pasaulyje. Sergamumas LOPL didėja. Dėl nuolat progresuojančios ligos eigos, būtina ją laiku įtarti, diagnozuoti ir gydyti, reguliariai stebėti LOPL sergančius asmenis, efektyviai gydyti ligos paūmėjimus. Nors LOPL gydymui yra sukurta išties nemažai inhaliuojamųjų vaistų ir toliau vyksta naujų vaistinių preparatų tyrinėjimai, kad vienu inhaliatoriumi būtų pasiektas geriausias rezultatas tiek gydant LOPL, tiek mažinant ligos eigą sunkinančius paūmėjimus ar jų visai išvengiama. *Ultibro[®] Breezhaler[®]* (klinikiniuose tyrimuose vadinamas QVA149) yra vienas naujausių LOPL gydyti skirtų vaistų, klinikinių tyrimų duomenimis, puikaus veiksmingumo ir saugumo.

KLINIKINIAI TYRIMAI, SKIRTI

ULTIBRO[®] BREEZHALER[®] POVEIKIUI ĮVERTINTI

QVA149 yra dviejų bronchus plečiančių vaistų – ilgai veikiančio β 2 agonisto (IVBA) indakaterolio ir ilgai veikiančio muskarininių receptorių antagonisto (IVMA) glikopironio – junginys, inhaliuojamas vieną kartą per parą, skirtas palikomajam LOPL gydymui. Atlikta daug klinikinių ty-

rimų (pvz.: SHINE, ILLUMINATE, SPARK, OPTIMO), kuriuose įrodytas vaistinio preparato QVA149 efektyvumas įvairiais LOPL ligos gydymo aspektais.

SHINE – daugiacentris klinikinis atsitiktinių imčių placebo ir aktyviuoju preparatu kontroliuojamas dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, trukęs 26 savaites. Vertintas vaistinio preparato QVA149 veiksmingumas ir saugumas, lyginant su atskirai inhaliuojamais indakateroliu ir glikopironiu, o atvirame tyrime – su tiotropiu [1, 2]. ILLUMINATE – taip pat 26 savaičių trukmės klinikinis daugiacentris dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, kuriame vertintas kartą per parą inhaliuojamo vaistinio preparato QVA149 veiksmingumas ir saugumas, lyginant su du kartus per parą inhaliuojamu salmeterolio ir flutikazono sudėtinu vaistu (SFC) [1, 3]. Tiek į SHINE (n = 2144), tiek į ILLUMINATE (n = 523) tyrimus buvo įtraukti ne jaunesni kaip 40 metų amžiaus pacientai, sergantys vidutinio sunkumo bei sunkia LOPL, patiriantys LOPL būdingus simptomus ir turintys ≥ 10 pakmečių rūkymo stažą (tyrimą baigė atitinkamai 89,1 ir 82,6 proc.). SHINE tyrime dalyvavo simptominiai LOPL pacientai, kurių forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV_1) po bronchus plečiančio vaisto suvartojimo buvo ≥ 30 proc. ir < 80 proc. būtinojo dydžio, kai FEV_1



Prof. Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

LOPL – daugiakilmė liga, kuria sergant pažeidžiami stambieji bei smulkieji kvėpavimo takai, plaučių parenchima ir plaučių kraujagyslės. Nuolat įkvėpiami cigarečių dūmai ar kitos žalingos medžiagos sustiprina natūralią gynybinę reakciją, o to rezultatas – kvėpavimo takuose susikaupia įvairių uždegimo ląstelių, kurios yra aktyvesnės, nei įprasta. Susidaręs uždegimas skatina oksidacinį stresą ir proteazių perteklių. Visa tai lemia plaučių audinio destrukciją. Kad ir kaip gaila, LOPL yra progresuojanti liga, kurios išgydyti neįmanoma.

Šiandieninis medikamentinis gydymas nesusabdo LOPL progresavimo, bet jis iš esmės pagerina ligonio būklę, sumažina ligos paūmėjimų tikimybę, pagerina paciento gyvenimo kokybę. Tai labai svarbu bet kuriam ligoniui. Galime pasidžiaugti, jog mus pasiekia vis geresni ir efektyvesni vaistai. Rinkoje pasirodę nauji ilgai veikiančios bronchų plečiamieji vaistai (ypač svarbu pabrėžti, kad jie veikia 24 valandas) viename inhaliatoriuje *Ultibro[®] Breezhaler[®]* yra 85 μ g/43 μ g įkvėpiamieji milteliai (kietosiose kapsulėse). Kiekvienoje kapsulėje yra 143 μ g indakaterolio maleato, pagal poveikį atitinkančio 110 μ g indakaterolio, ir 63 μ g glikopironio bromido, atitinkančio 50 μ g glikopironio. *Ultibro[®] Breezhaler[®]* vartojamas palikomajam bronchus plečiančiam gydymui siekiant palengvinti ligos simptomus suaugusiems pacientams, sergantiems LOPL.

forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) santykis po bronchus plečiančio vaisto <0,70. ILLUMINATE tyrime dalyvavo LOPL ligos simptomus jaučiantys pacientai, kurių podilatacinis FEV₁ buvo nuo 40 proc. iki 80 proc. būtinojo dydžio, o podilatacinis FEV₁/FVC santykis <0,70 ir per paskutinius metus nepatyrę vidutinio sunkumo ar sunkių LOPL paūmėjimų. Tiriamiesiems skirta vieną kartą per parą įkvėpti QVA149 (110/50 μg), indakaterolio (150 μg), glikopironio (50 μg), tiotropio (18 μg) arba placebo (grupės suskirstytos santykiu 2 : 2 : 2 : 2 : 1) ir vieną kartą per parą QVA149 (110/50 μg) arba du kartus per parą SFC 50/500 μg.

Įtraukimo į tyrimą metu pacientai buvo gydomi skirtingai – monoterapija ar vaistų deriniais, todėl jie suskirstyti į 6 kategorijas (IVBA + inhaliuojamasis gliukokortikoidas (IGK), trumpai veikiantis β2 agonistas (TVBA), IVMA, IVBA ir trumpai veikiantis muskarininių receptorių antagonistas (TVMA), be vartojamų vaistų). Pacientas galėjo būti priskiriamas daugiau nei vienai kategorijai. Dažniausiai iki įtraukimo į SHINE tyrimą vartoti vaistai buvo β2 agonisto ir IGK derinys (37,9 proc.), po to TVBA (36,5 proc.) ir IVMA (29,3 proc.), 23,5 proc. pacientų nevartojo jokių vaistų [1].

SHINE tyrime, vartojusiems QVA149, reikšmingai pagerėjo plaučių funkcija (vertinant mažiausią FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–4 val.) visuose pogrupiuose, suskirstytuose pagal iki tyrimo vartotus vaistus, ligos sunkumą, pradinį kosulį balais ir gelbstinčiųjų vaistų vartojimą, palyginti su placebo. Pagal mažiausią FEV₁ didžiausias plaučių funkcijos pagerėjimas pastebėtas grupėje pacientų, iki tyrimo LOPL gydyti vartojusių IVBA (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas buvo 250 ml; p <0,001), tuo tarpu vertinant FEV₁ AUC 0–4 val., didžiausias pagerėjimas pastebėtas iki tyrimo tik TVBA vartojusių grupėje (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 370 ml; p <0,001). Lyginant QVA149 su kitais aktyviais lyginamaisiais vaistiniais preparatais, statistiškai reikšmingas mažiausio FEV₁ pagerėjimas nustatytas daugelyje pogrupių [1].

Keliuose pogrupiuose, kuriuose statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo, QVA149 vartojusiems pacientams pagerėjimas skaitine išraiška buvo didesnis. Galiausiai SHINE tyrime vartojant QVA149 nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis plaučių funkcijos pagerėjimas pagal FEV₁ AUC 0–4 val. visuose pogrupiuose, palyginti su kitais tyrime vartotais aktyviais lyginamaisiais vaistais. SHINE tyrime pagal LOPL sunkumą pogrupiuose QVA149 statistiškai reikšmingai pagerino mažiausio FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–4 val. rodiklius pacientams, sergantiems tiek vidutinio sunkumo, tiek ir sunkia LOPL, palyginti su placebo ir kitais aktyviais lyginamaisiais vaistais. Nors mažiausio FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–4 val. skirtumas placebo grupėje buvo didesnis pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo LOPL, tarp QVA149 ir aktyvių lyginamųjų

vaistų skirtumai buvo panašūs. ILLUMINATE tyrime po 26 gydymo savaitių prieš kitą QVA149 dozę išmatuotas mažiausias FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–12 val. buvo reikšmingai didesnis visuose tirtuose pogrupiuose, palyginti su SFC.

Vertinant dusulį, reikšmingas pagerėjimas pagal TDI klausimyno bendrą rezultatą nustatytas QVA149 grupėje, palyginti su placebo (skirtumas svyravo tarp 2,27 ir 0,71 visuose SHINE tyrimo pogrupiuose, suskirstytuose pagal iki tyrimo vartotą vaistą, išskyrus IVBA pogrupį). QVA149 labiau pagerino ir TDI rezultatus IVMA (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,91; p <0,05) ir TVBA (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,67; p <0,05) pogrupiuose, lyginant su tiotropiu [1]. Be to, vartojant QVA149 reikšmingai pagerėjo TDI bendri rezultatai, palyginti su placebo nepriklausomai nuo ligos sunkumo (SHINE tyrime) ir palyginti su SFC vartojusiais ir vidutinio sunkumo LOPL sergančiais pacientais (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,99; p <0,001) ILLUMINATE tyrime. ILLUMINATE tyrime, vertinant TDI bendrą rezultatą, nenustatyta dusulio pagerėjimo nei vartojusiems QVA149, nei SFC ir sunkia LOPL sergantiems pacientams. TDI bendras balas statistiškai reikšmingai geresnis buvo QVA149 vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo visuose pogrupiuose, suskirstytuose pagal pradinį kosulio įvertį balais ir gelbstinčiųjų vaistų vartojimą SHINE tyrime [1]. QVA149 statistiškai reikšmingai pagerino TDI bendrą rezultatą, lyginant su tiotropiu, pacientams, kurių pradinis kosulio įvertinimas balais buvo ≥mediana, pogrupyje (mažiausių kvadratų vidurkio metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,63; p <0,05) ir pacientams, kuriems gelbstinčiųjų vaistų poreikis mažesnis už vidutinį, pogrupyje (mažiausių kvadratų vidurkio metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,54; p <0,05). ILLUMINATE tyrime statistiškai reikšmingas dusulio pagerėjimas pagal TDI bendrą rezultatą buvo pasiektas QVA149 grupėje, palyginti su SFC abiejose pogrupiuose, suskirstytuose pagal pradinį kosulio įvertį balais ir gelbstinčiųjų vaistų poreikį [1, 3].

Taigi QVA149 terapinė nauda gerinant plaučių funkciją, mažinant dusulį ir gerinant bendrąją sveikatos būklę buvo didesnė nei placebo, atskirai inhaliuojamų indakaterolio 150 μg ir glikopironio 50 μg, atvirame tyrime vartoto tiotropio 18 μg (SHINE klinikinis tyrimas) ir SFC 50/500 μg (ILLUMINATE klinikinis tyrimas) nepriklausomai nuo iki tyrimo pradžios vartotų vaistų, ligos sunkumo, pradinio kosulio įvertinimo balais, gelbstinčiųjų vaistų poreikio. TDI ir SGRQ klausimynų balai taip pat buvo geresni QVA149 grupėje nei placebo ar SFC grupėse (daugelyje analizuotų pogrupių) [1]. QVA149 saugumu prilygo placeboi, SFC, atskirai inhaliuojamiems QVA149 komponentams ir tiotropiui [1–3].

Klinikinis tyrimas OPTIMO – daugiacentris perspektyvinis realiųjų sąlygų tyrimas. Tyrime dalyvavo 914 LOPL

sergančių pacientų, palaikomajam gydymui inhaliuojančių bronchus plečiančius vaistus ir gliukokortikoidus. Jų FEV₁ <50 proc. būtinojo dydžio, patiria mažiau kaip 2 paūmėjimus per metus. Iškelta hipotezė, kad IGK nutraukti gali būti saugu LOPL pacientams, turintiems mažą ligos paūmėjimo riziką: realių sąlygų tyrimas parenkant tinkamiausią gydymą vidutine LOPL sergantiems pacientams (OPTIMO tyrimas) [4]. Tyrimo duomenimis, lyginant abi grupes pirmo ir paskutinio vizitų metu plaučių funkcijos blogėjimo simptomų ir dažnesnių paūmėjimų nenustatyta [4]. Iš šio tyrimo galima daryti išvadą, kad IGK nutraukimas LOPL pacientams, turintiems mažą paūmėjimų riziką, gali būti saugus, jei palaikomajam gydymui paliekami ilgai veikiantys bronchus plečiantys vaistai [4].

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. 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) [5]. Taigi, dviejų bronchus plečiančių vaistų junginys QVA149 ženkliau sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą nei monoterapija IVMA glikopironiu, pagerėjo ir plaučių funkcija bei bendroji sveikatos būklė [5]. 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 [5].

APIBENDRINIMAS

LOPL gydymo naujovė, *Ultibro® Breezhaler®*, – 85 µg/43 µg įkvepiamieji milteliai (kietosiose kapsulėse). Kiekvienoje kapsulėje yra 143 µg indakaterolio maleato, atitinkančio 110 µg indakaterolio, ir 63 µg glikopironio bromido, atitinkančio 50 µg glikopironio. Kiekvienoje įkvepiamoje dozėje yra 110 mikrogramų indakaterolio maleato, atitinkančio 85 µg indakaterolio ir 54 µg glikopironio bromido, atitinkančio 43 µg glikopironio. *Ultibro® Breezhaler®* skirtas palaikomajam bronchus plečiančiam gydymui ligos simptomams palengvinti suaugusiems pacientams, sergantiems LOPL. Kai indakaterolio ir glikopironio vartojama kartu *Ultibro® Breezhaler®* su-

dėtyje, šios medžiagos dėl skirtingo veikimo mechanizmo prisijungusios prie skirtingų receptorių sustiprina viena kitos poveikį atpalaiduojant lygiuosius raumenis. QVA149 (registruotas *Ultibro® Breezhaler®* pavadinimu) klinikiniuose tyrimuose pagerino plaučių funkciją, dusulį ir bendrąją sveikatos būklę tiek vidutinio sunkumo, tiek sunkia LOPL sergantiems pacientams. Pastebėta, kad vartojant QVA149 reikšmingai pagerėjo plaučių funkcija, lyginant su placebo (SHINE klinikinis tyrimas) ir SFC (ILLUMINATE klinikinis tyrimas), nepriklausomai nuo iki tyrimo pradžios vartotų vaistų, ligos sunkumo, pradinio kosulio įvertinimo balais, gelbstinčiųjų vaistų poreikio. Kad nutraukti gydymą IGK LOPL pacientams, turintiems mažą ligos paūmėjimo riziką, yra saugu, jei palaikomajam LOPL gydymui paliekami ilgai veikiantys bronchus plečiantys vaistai, patvirtina OPTIMO tyrimo duomenys. SPARK tyrimo duomenimis, visų (nesunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių) LOPL paūmėjimų dažnumas buvo reikšmingai mažesnis (15 proc.) vartojant QVA149, palyginti su glikopironiu, ir 14 proc. palyginti su tiotropiu (SPARK tyrimas). Taigi, *Ultibro® Breezhaler®* 85 µg/43 µg vartojimas kartą per parą palaikomajam LOPL gydymui yra moksliskai pagrįstas vertinant tiek vaisto efektyvumą, tiek saugumą.

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo 2000 m. sausio 28 d. „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimu (2015 m. sausio 16 d. Nr. V 43, Vilnius), kvėpavimo sistemos ligų 2-asis skirstinys „Lėtinė obstrukcinė plaučių liga“ papildytas indakaterolio ir glikopironio sudėtiniais vaistais, kuris kompensuojamas 80 proc.

LITERATŪRA

1. Chapman KR, Bateman ED, Chen H, Hu H, Fogel R, Banerji D. QVA149 improves lung function, dyspnea, and health status independent of previously prescribed medications and COPD severity: A subgroup analysis from the SHINE and ILLUMINATE studies. J COPD F. 2015; In press. doi: <http://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.2.1.2014.0140>.
2. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
3. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. The Lancet Respir Med. 2013; 1(1):50-60.
4. 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). Respiratory Research 2014, 15:77.
5. 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.

B11505329317 05/2015