

# Flutikazono furoato/umeklidino/vilanterolo įtaka sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga mirštamumui

IMPACT OF FLUTICASONE FUROATE/UMECLIDINIUM/VILANTEROL ON MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) trejų metų mirštamumas siekia iki 37 proc., kuris yra 2–6 kartus didesnis nei bendrosios populiacijos. IMPACT tyrimas įrodė, kad pacientams, sergantiems LOPL, gydymas trijų vaistų deriniu flutikazono furoatu / umeklidinu / vilanterolu (FF/UMEC/VI) vieną kartą per parą sumažino mirštamumą nuo visų priežasčių, palyginus su UMEC / VI. Duomenys gauti atlikus papildomą duomenų analizę, apimančią 99,6 proc. visų tiriamųjų (n = 10 355). Viso dokumentuotos 98 mirtys (2,36 proc.) FF / UMEC / VI grupėje, 109 (2,64 proc.) FF / VI grupėje ir 66 (3,19 proc.) UMEC / VI grupėje. FF / UMEC / VI grupėje mirties rizikos santykis buvo 0,72 (95 proc. pasikliautinis intervalas 0,53–0,99; p = 0,042), palyginus su UMEC / VI grupe ir 0,89 (95 proc. pasikliautinis intervalas 0,67–1,16; p = 0,387), palyginus su FF / VI grupe. Taigi, sergančiųjų simptomine LOPL su ligos paūmėjimais anamnezėje gydymas FF / UMEC / VI sumažina mirštamumo riziką nuo visų priežasčių.

**Reikšminiai žodžiai:** LOPL, trijų vaistų derinys, mirštamumas.

**Summary.** Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a 3-year mortality rate up to 37%, 2–6 times higher than the general population. The IMPACT trial demonstrated a significant reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF / UMEC / VI) versus UMEC / VI in patients with COPD. It was reported vital status data for 99.6% of the intention-to-treat population (n = 10 355), documenting 98 (2.36%) deaths on FF / UMEC / VI, 109 (2.64%) on FF / VI, and 66 (3.19%) on UMEC / VI. For FF / UMEC / VI, the hazard ratio for death was 0.72 (95% confidence interval, 0.53–0.99; p = 0.042) versus UMEC / VI and 0.89 (95% confidence interval, 0.67–1.16; p = 0.387) versus FF / VI. In this analysis, FF / UMEC / VI triple therapy reduces the risk of all-cause mortality in patients with symptomatic COPD and a history of exacerbations.

**Keywords:** COPD, triple therapy, mortality.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.764>

## ĮVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) pripažįstama trečia pagrindine mirties priežastimi pasaulyje. Dauguma LOPL sergančių pacientų mirčių yra susijusios su šios ligos paūmėjimais, širdies ir kraujagyslių sutrikimais bei vėžiu [1]. Sergančiųjų LOPL trejų metų mirštamumas siekia iki 37 proc., kuris yra 2–6 kartus didesnis nei bendrosios populiacijos. Iki šiol nebuvo įrodyta, kad medikamentinis gydymas mažina mirštamumą nuo visų priežasčių. Nustatyta, kad pacientų, sergančių LOPL, mirštamumą mažina metimas rūkyti [2], deguonies terapija, esant sunkiai hipoksemijai [3], ir plaučių tūrio mažinimo operacijos tam tikram pacientų pogrupiui su emfizema [4]. Ankstesni tyrimai, tokie kaip, TORCH [5], INSPIRE [6], UPLIFT [7] ir SUMMIT [8] prognozavo, kad išgyvenamumas gali prailgėti taikant medikamentinį gydymą, tačiau gauti rezultatai arba nepasiekė statis-

tinio reikšmingumo, arba juos ribojo metodologiniai tyrimų savitumai.

Klinikinis tyrimas IMPACT (angl. *Informing the Pathway of COPD Treatment*) buvo III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, daugiacentris tyrimas, kurio metu vertintas gydymo trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje veiksmingumas, saugumas ir toleravimas. Tyrime buvo lyginamas gydymas įkvėpiamoju gliukokortikoidu (IGK) flutikazono furoatu (FF), ilgai veikiančiu muskarino antagonistu (IVMA) umeklidinu (UMEC) ir ilgai veikiančiu  $\beta_2$  agonistu (IVBA) vilanterolu (VI) (FF / UMEC / VI 100 / 62,5 / 25  $\mu$ g), palyginus su dviejų vaistų deriniais – IGK / IVBA (FF / VI 100 / 25  $\mu$ g) ir IVBA / IVMA (UMEC / VI 62,5 / 25  $\mu$ g) [9]. Visi vaistų deriniai buvo skiriami vieną kartą per dieną. Tyrimas įrodė gydymo FF / UMEC / VI veiksmingumą, palyginus su kitais dviejų vaistų deriniais, įskaitant vidutinio sunkumo arba

# Farmakoterapija

sunkių paūmėjimų ir hospitalizavimo skaičiaus sumažėjimą, plaučių funkcijos ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimą [10].

IMPACT tyrimo pagrindinių duomenų analizė parodė kliniškai reikšmingą mirštamumo skirtumą, taip pat ir sumažėjusį mirštamumą nuo visų priešasčių tiriamųjų grupėse, kuriose buvo skiriamas IGK (FF / UMEC / VI ir FF / VI), palyginus UMEC / VI. Vis dėlto šios analizės metu stigo išsamios 574 tiriamųjų (5,5 proc. visų tiriamųjų) informacijos apie jų klinikinius duomenis baigus tyrimą. Siekiant analizės rezultatų patikimumo, papildomai buvo surinkti beveik visi trūkstami duomenys, pasiekiant 99,6 proc. visų tiriamųjų skaičiaus [11].

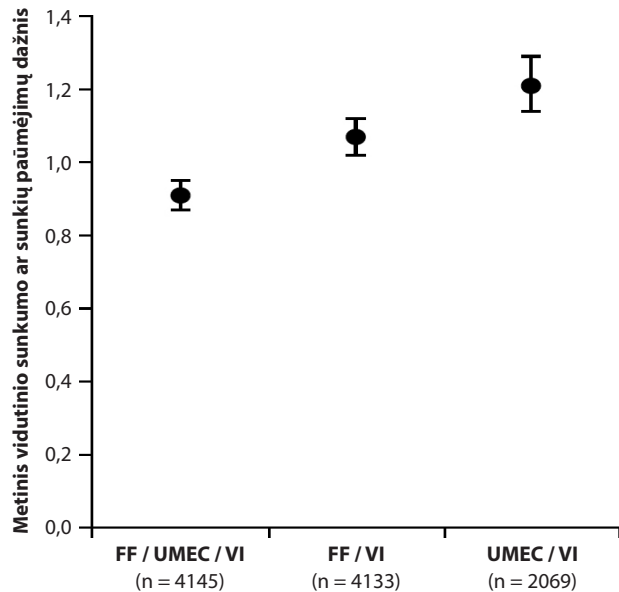
## IMPACT KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

IMPACT tyrimas buvo 52 savaičių tyrimas, kuriame dalyvavo 10 355 pacientai ir buvo lyginamas gydymas trijų vaistų deriniu (IGK / IVMA / IVBA) su dviejų vaistų deriniais (IGK / IVBA ir IVMA / IVBA). Pagrindinis tyrimo tikslas – vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas. Tačiau buvo tirti ir kiti, t. y. antriniai tikslai, įskaitant ir mirštamumą nuo visų priešasčių.

IMPACT tyrimo pacientų atrankos kriterijai skyrėsi nuo anksčiau vykdytų TORCH ir SUMMIT tyrimų tuo, kad pacientai sirgo sunkesne LOPL ir anamnezėje buvo bent vienas vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas su gydymo stacionare poreikiu, esant forsuoto iškvėpimo tūriui per 1 sek. ( $FEV_1$ ) <50 proc. normos, arba du vidutinio sunkumo, arba vienas sunkus paūmėjimas, jei  $FEV_1$  buvo tarp 50 iki 80 proc. normos. Be to, apie 38 proc. pacientų iki įtraukimo į tyrimą jau buvo gydomi trijų vaistų deriniu. Tiriamųjų randomizacija į grupes buvo vykdoma santykiu 2:2:1: FF / UMEC / VI grupėje – 4151 tiriamųjų, FF / VI grupėje – 4134, o UMEC / VI grupėje – 2070.

Tyrimas įrodė pagrindinį tikslą, rodantį statistiškai reikšmingą ( $p < 0,001$ ) vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų sumažėjimą iki 0,91 per metus, taikant gydymą trijų vaistų deriniu (FF / UMEC / VI), palyginus su FF / VI (1,07 per metus) ir UMEC / VI (1,21 per metus) (1 pav.). Tyrimas taip pat parodė reikšmingą gydymo trijų vaistų deriniu veiksmingumą, palyginus su abiem dviejų vaistų deriniais, atsižvelgiant į hospitalizavimų skaičių, pagerėjusią plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Įdomu tai, kad pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis nei 150 ląstelių mikrolitre, ir gavusiems IGK, t. y. IGK / IVMA / IVBA ir IGK / IVBA grupės, LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo labiau, palyginus su IVBA / IVMA grupe.

Pagrindinės analizės metu nustatyta, kad mirtis gydymo metu ištiko 1 proc. FF / UMEC / VI grupės tiriamųjų, 1 proc. FF / VI grupės tiriamųjų ir 2 proc.



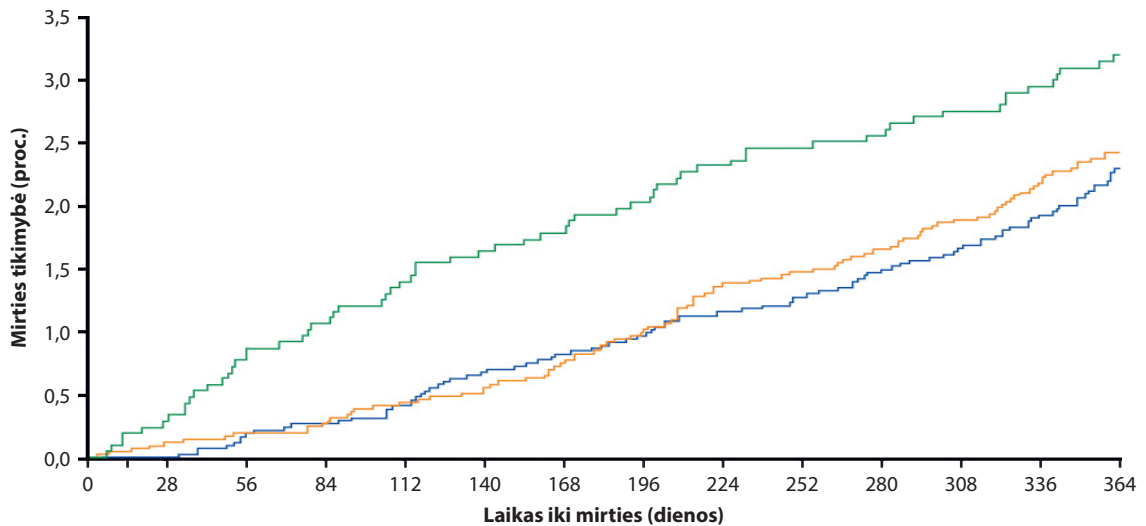
1 pav. Vidutinio sunkumo arba sunkūs LOPL paūmėjimai [10]

FF – flutikazono furoatas; UMEC – umeklidinas; VI – vilanterolis.

UMEC / VI grupės tiriamųjų. Mirštamumas nuo visų priešasčių buvo žymiai mažesnis, taikant gydymo režimą, į kurį buvo įtrauktas IGK (FF), palyginus su UMEC / VI. Gydymo trijų vaistų deriniu mirties rizikos santykis, palyginus su UMEC / VI, buvo 0,58 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,38–0,88;  $p = 0,01$ ), o FF / VI mirties rizikos santykis, palyginus su UMEC / VI, buvo 0,61 (95 proc. PI 0,40–0,93;  $p = 0,02$ ). Analizuojant specifines mirties priežastis, nustatyta, kad IGK grupėse mirčių nuo širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos atvejų skaičius buvo mažesnis nei UMEC / VI grupėje. Mirčių skaičius nuo širdies ir kraujagyslių ligų 1000 pacientų metų buvo 4,2 (FF / UMEC / VI grupėje), 6,0 (FF / VI) ir 8,7 (UMEC / VI). Nustatyta, kad mirčių, susijusių su kvėpavimo sistemos priežastimis, skaičius 1000 pacientų metų buvo atitinkamai – 4,0, 3,4 ir 5,2, o mirčių nuo LOPL skaičius 1000 pacientų metų buvo 4,8, 4,0, ir 8,7.

Atlikus papildomą analizę, apėmusią 99,6 proc. visų tiriamųjų (nebuvo tik 42 tiriamųjų galutinių klinikinių duomenų), nustatytos 27 papildomas mirtys klinikinio tyrimo metu: 9 – FF / UMEC / VI grupėje, 12 – FF / VI ir 6 – UMEC / VI. Iš viso tyrimo metu dokumentuotos 98 mirtys (2,36 proc.) FF / UMEC / VI grupėje, 109 (2,64 proc.) FF / VI grupėje ir 66 (3,19 proc.) UMEC / VI grupėje [11]. Nustatyta, kad mirties rizikos santykis buvo 0,72 FF / UMEC / VI grupėje, palyginus su UMEC / VI (95 proc. PI 0,53–0,99;  $p = 0,042$ ), o lyginant su FF / VI su UMEC / VI mirties rizikos santykis buvo 0,82 (95 proc. PI 0,60–1,11;  $p = 0,190$ ).

Nustatyta, kad pneumonija buvo dažnesnė grupėse, kurių tiriamieji vartojo IGK (FF / UMEC / VI ir FF / VI) nei UMEC / VI grupėje, atitinkamai – 8 proc., 7



	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
FF / UMEC / VI	4,151	4,150	4,142	4,137	4,131	4,119	4,113	4,107	4,097	4,092	4,082	4,073	4,062	3,919
FF / VI	4,134	4,129	4,123	4,118	4,111	4,106	4,095	4,082	4,065	4,060	4,050	4,040	4,027	3,848
UMEC / VI	2,070	2,063	2,052	2,045	2,037	2,030	2,027	2,021	2,013	2,008	2,004	1,999	1,995	1,914

**2 pav. Kaplano–Mejerio mirštamumo nuo visų priežasčių kreivės [11]**

FF – flutikazono furoatas; UMEC – umeklidinas; VI – vilanterolis.

proc. ir 5 proc. Rizikos santykis, lyginant gydymą trijų vaistų deriniu su UMEC / VI, buvo 1,53 (95 proc. PI 1,22–1,92;  $p < 0,001$ ). Nepaisant to, kad IGK / IVBA / IVMA buvo susiję su didesniu pneumonijos dažniu, derinys vis tiek parodė palankų FF / UMEC / VI naudą ir rizikos santykį, palyginus su FF / VI ir UMEC / VI.

## APIBENDRINIMAS

IMPACT tyrimu įrodyta, kad simptominiams LOPL pacientams su ligos paūmėjimais anamnezėje gydymas FF / UMEC / VI reikšmingai sumažino mirties riziką nuo visų priežasčių, palyginus su UMEC / VI grupe. Šie duomenys papildė ankstesnius tyrimus, kuriuose buvo siekiama sumažinti sergančiųjų LOPL mirštamumą vartojant IGK turinčių vaistų derinius [5, 6, 8, 12, 13]. TORCH tyrimas [5] parodė 17,5 proc. mirties rizikos sumažėjimą, vartojant salmeterolio / flutikazono propionatą, palyginus su placebo ( $p = 0,052$ ). INSPIRE tyrimas [6] parodė 52 proc. sumažėjusį mirštamumą nuo visų priežasčių, vartojant salmeterolio / flutikazono propionatą, palyginus su tiotropiu (rizikos santykis – 0,48, 95 proc. PI 0,27–0,85;  $p = 0,012$ ), tačiau tai buvo *post-hoc* duomenų analizė. SUMMIT tyrimas [8] parodė 12,2 proc. sumažėjusį mirštamumą nuo visų priežasčių FF / VI grupėje, palyginus su placebo (rizikos santykis – 0,88, 95 proc. PI 0,74–1,04;  $p = 0,137$ ).

IMPACT tyrime pastebėtas 25 proc. sumažėjęs vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius, lyginant FF / UMEC / VI su UMEC / VI, taip pat 34 proc. sumažėjęs hospitalizavimų skaičius [10]. Pasikartojančių paūmėjimų atvejų sumažėjimas greičiausiai pagerino pacientų savijautą ir sumažino hospitalizavi-

mų skaičių, o tai savo ruožtu sumažino mirštamumą, susijusį su hospitalizavimu. Todėl pacientams, atitinkantiems IMPACT tyrimo įtraukimo kriterijus, reikėtų atsargiai priimti sprendimą mažinti pastovaus gydymo intensyvumą, pvz., atsakant iš skiriamo vaistų derinio IGK. Ankstesni LOPL mirštamumo klinikiniai tyrimai truko mažiausiai 2–3 metus, kad būtų užtikrinta pakankamai atvejų, rodančių mirčių skaičiaus skirtumą. Tačiau IMPACT tyrimu pavyko įrodyti skirtumą, nepaisant to, kad jis truko tik vienerius metus, greičiausiai dėl tikslinės tiriamųjų atrankos.

Kitame vienerių metų trukmės ETHOS tyrime buvo įtraukti 8 509 pacientai, sergantys LOPL, anksčiau patyrę du vidutinio sunkumo paūmėjimus arba vieną sunkų paūmėjimą, jei FEV<sub>1</sub> buvo >50 proc. normos, arba bent vieną paūmėjimą, jei FEV<sub>1</sub> buvo <50 proc. normos [14]. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti gauti tuos derinius du kartus per dieną: LAMA / LABA (glikopirolatas / formoterolio fumaratas 18/9,6 μg), IGK / LABA (budezonidas / formoterolio fumaratas 320/9,6 μg) arba vieną iš dviejų IGK / LAMA / LABA (budezonidas / glikopirolatas / formoterolio fumaratas 320/18/9,6 μg arba 160/18/9,6 μg). Iš viso per tyrimo metus įvyko 170 mirčių, daugiausia dėl širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo takų priežasčių. Tiems, kurie gavo 320 μg budezonido kartu su glikopirolatu ir formoterolio fumaratu, mirties rizika sumažėjo 45 proc., palyginus su vartojusiais tik glikopirolatą / formoterolio fumaratą. Mažesnės 160 μg budezonido dozės reikšmingai neturėjo įtakos mirties rizikai nuo visų priežasčių. Taigi, manytina, kad trijų vaistų deriniai, į kuriuos įeina didesnės IGK dozės, mažina mirties riziką sergantiesiems sunkesne LOPL.

# Farmakoterapija

Apibendrinus, galima teigti pirmą kartą perspektyviai buvo patvirtintas mirties rizikos nuo visų priežasčių sumažėjimas simptominiams pacientams, sergantiems LOPL, su anamnezėje buvusiais ligos paūmėjimais, jiems taikant farmakologinį gydymą vieną kartą per parą įkvėpiamaisiais FF / UMEC / VI. Šie duomenys yra svarbūs sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, sergantiems LOPL.

## LITERATŪRA

1. **Soto-Campos JG, Plaza V, Soriano JB, Cabrera-López C, Almonacid-Sánchez C, Vazquez-Oliva R, et al.** Causes of death in asthma, COPD and non-respiratory hospitalized patients: a multicentric study. *BMC Pulm Med.* 2013; 13:73.
2. **Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group.** The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 233-9.
3. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981; 1: 681-6.
4. **Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al.** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2059-73.
5. **Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 775-89.
6. **Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA.** The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 19-26.
7. **Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP.** Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 948-55.
8. **Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al.** Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1817-26.
9. **Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, et al.** A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J.* 2016; 48: 320-30.
10. **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al.** Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1671-80.
11. **Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al.** Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 1508-16.
12. **Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al.** Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1801230.
13. **Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH.** Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16: e1002958.
14. **Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al.** Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 553-64.