

Комбинация вилантерол / флутиказона фуроат (Релвар Эллипта®) при бронхиальной астме: обзор клинических исследований

С.Ю. Чикина

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Представлен обзор литературы о клинической эффективности и безопасности новой комбинации ингаляционного глюкокортикостероида флутиказона фуроата (ФФ) и длительно действующего β_2 -агониста вилантерола в лечении бронхиальной астмы (БА). При комбинированной терапии вилантеролом / ФФ эффективно снижаются риск и частота тяжелых обострений БА, улучшаются легочная функция, качество жизни больных и степень контроля над БА, уменьшаются частота симптомов и потребность в быстродействующих бронхолитических препаратах (БП) для купирования симптомов, повышается число бессимптомных дней и дней без потребности в быстродействующих БП при применении 1 раз в сутки. Одинаковая клиническая эффективность и безопасность комбинации вилантерол / ФФ при утреннем и вечернем назначении позволяет выбрать наиболее удобный для пациента режим терапии, что потенциально может улучшить приверженность лечению. Переносимость комбинированной терапии у пациентов с БА вилантеролом / ФФ достоверно не отличается от плацебо. ФФ в комбинации с вилантеролом выпускается в новом, простом и удобном в использовании ингаляционном устройстве Эллипта®.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, флутиказона фуроат, вилантерол, Эллипта®.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-622-627

Fluticasone furoate / vilanterol combination (Relvar Ellipta®) in bronchial asthma: a review of clinical trials

S. Yu. Chikina

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

This review has summarized clinical trials data on efficacy and safety of new combination of inhaled steroid fluticasone furoate (FF) and long-acting beta-2-agonist vilanterol in patients with bronchial asthma. Treatment with this combination could effectively reduce a risk and frequency of severe asthma exacerbations, improve lung function, quality of life and control of asthma, improve asthma symptoms and need in relief medications, increase number of days without asthma symptoms and without use of as-needed bronchodilators. This combination was equally effective being administered both in the morning and in the evening that, in turn, allowed the most convenient treatment regimen for the patient and could additionally improve control of the disease. Tolerability of the FF / vilanterol combination is similar to that of placebo. The FF / vilanterol combination is delivered via a new inhalation device Ellipta® which is ease and convenient to use.

Key words: bronchial asthma, inhaled steroids, long-acting beta-2-agonists, vilanterol, fluticasone furoate, Ellipta®.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются наиболее мощными противовоспалительными препаратами для лечения персистирующей бронхиальной астмы (БА) любой степени тяжести [1]. При использовании иГКС улучшаются контроль над симптомами БА и легочная функция, снижается частота обострений [1]. Практически все современные иГКС (флутиказона пропионат (ФП), беклометазон, мометазон, будесонид) назначаются 2 раза в день. Вместе с тем доказано, что при использовании ингалятора 1 раз в сутки повышается комплаенс и улучшается эффективность терапии [2].

Единственным иГКС с возможностью назначения 1 раз в сутки сегодня является флутиказона фуроат* (ФФ). Химическая структура ФФ отличается от структуры ФП, благодаря чему ФФ обладает более высоким сродством к ГКС-рецепторам и способен

дольше, чем ФП, задерживаться в легочной ткани [3].

Преимущества иГКС 12-часового действия (прием 2 раза в сутки) хорошо изучены, однако о влиянии нового иГКС с 24-часовым действием на легочную функцию, контроль над заболеванием, потребность в препаратах для быстрого купирования симптомов и частоту обострений БА пока известно мало.

В данном обзоре литературы представлена информация о клинической эффективности и безопасности комбинации новых ингаляционных лекарственных препаратов для лечения БА – ФФ и вилантерола*. Вилантерол представляет собой новый, длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА), продолжительность действия которого, как и ФФ, составляет 24 ч.

ФФ быстро абсорбируется из легких, достигая максимальной концентрации в плазме крови через

* – Флутиказона фуроат и вилантерол в виде монопрепаратов в Российской Федерации не зарегистрированы.

30 мин после ингаляции (дозозависимый показатель). Вилантерол также быстро абсорбируется с достижением максимальной концентрации в крови через 5 мин после ингаляции и быстрой элиминацией из плазмы крови [4].

Противовоспалительная активность ФФ продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях как в виде монотерапии, так и в комбинации с вилантеролом.

Клинические эффекты комбинации вилантерол / ФФ

Способность ФФ и вилантерола снижать бронхиальную гиперреактивность и уменьшать ранний и поздний астматический ответ на воздействие аллергена у больных БА была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании II фазы *A. Oliver et al.* [5]. В этом исследовании больные атопической БА легкого течения ($n = 26$) в возрасте 18–65 лет получали в рандомизированном порядке ФФ, вилантерол, их комбинацию либо плацебо; каждый вариант лечения продолжался 21 день. Больные ингалировали вилантерол и ФФ 1 раз в сутки в дозах 22 и 92 мкг соответственно. В конце каждого 21-дневного периода пациенты подвергались воздействию аллергена, к которому конкретный больной был наиболее чувствителен (клещ домашней пыли, шерсть / перхоть кошки, пыльца березы и трав), а затем выполнялся бронхопровокационный тест с метахолином для оценки степени бронхиальной гиперреактивности на фоне каждого варианта терапии. Основным конечным показателем в исследовании была динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$); ранний астматический ответ оценивался в первые 2 ч после воздействия аллергена, поздний астматический ответ – через 4–10 ч.

На фоне аллергенной провокации (ранний астматический ответ) через 21 день лечения $ОФВ_1$ снизился по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо на 1,091 л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – (–1,344)–(–0,837)); в группе ФФ 92 мкг в сутки – на 0,826 л (95%-ный ДИ – (–1,070)–(–0,581)); в группе вилантерола 22 мкг в сутки – на 0,955 л (95%-ный ДИ – (–1,209)–(–0,702)); в группе комбинации вилантерол / ФФ – на 0,614 л (95%-ный ДИ – (–0,858)–(–0,370)) с достоверной разницей между всеми вариантами лечения. Среднее изменение $ОФВ_1$ в первые 2 ч после воздействия аллергена составило –28,05 % – в группе плацебо; –22,33 % – в группе ФФ; –23,10 % – в группе вилантерола; –16,10 % – в группе комбинации вилантерол / ФФ. Динамика $ОФВ_1$ в течение 4–10 ч после воздействия аллергена (поздний астматический ответ) составила –0,466 (95%-ный ДИ – (–0,589)–(–0,343)); +0,018 (95%-ный ДИ – (–0,089)–0,125); –0,298 (95%-ный ДИ – (–0,415)–(–0,181)); +0,018 (95%-ный ДИ – (–0,089)–0,124)) – в группах плацебо, ФФ, вилантерола и комбинации вилантерол / ФФ соответственно с достоверной разницей между всеми вариантами лечения. Среднее изменение $ОФВ_1$ в течение 4–10 ч

после воздействия аллергена составило –21,08; –5,02; –14,30 и –5,83 соответственно. Бронхиальная гиперреактивность на 22-й день после каждого варианта лечения (концентрация метахолина, вызывавшая снижение $ОФВ_1$ на 20 %_{исх.}) соответствовала 0,191 мг / мл (95%-ный ДИ – 0,110–0,331) в группе плацебо; 0,585 / мл / мг (0,342–1,000) – в группе ФФ; 0,228 мг / мл (0,133–0,393) – в группе вилантерола и 1,028 мг / мл (0,610 – 1,732) – в группе комбинированной терапии; разница была достоверной для групп монотерапии ФФ и комбинации ФФ + вилантерол по сравнению с плацебо; монотерапия вилантеролом по влиянию на бронхиальную гиперреактивность не отличалась от плацебо. При сравнении бронхиальной гиперреактивности на фоне комбинированной терапии с монотерапией каждым из компонентов показано, что в случае комбинации вилантерол / ФФ бронхиальная гиперреактивность снижалась в достоверно большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности [5].

Сделан вывод, что и ФФ, и вилантерол обладают способностью уменьшать астматическую реакцию бронхиального дерева, однако комбинация этих препаратов оказывает более выраженный протективный эффект. Это связано с разными механизмами действия иГКС и ДДБА, эффекты обоих препаратов суммируются [5].

В рамках клинической программы исследований III фазы *E.R. Bleecker et al.* проведено клиническое исследование похожего дизайна, но с конечными показателями, ориентированными на пациента [6]. В многоцентровом (64 центра в 6 странах) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах больные персистирующей БА ($n = 609$), не контролируемой низкими дозами иГКС, получали в течение 12 нед. комбинированное лечение вилантеролом / ФФ в дозах 22 / 92 мкг 1 раз в сутки либо ФФ 92 мкг 1 раз в сутки, либо плацебо. Основными конечными показателями являлись изменение минимального доингаляционного $ОФВ_1$ и динамика средневзвешенного $ОФВ_1$ в течение 24 ч после ингаляции препаратов, дополнительными конечными показателями – число бессимптомных дней, динамика качества жизни и частота досрочного прекращения лечения из-за его неэффективности.

За время лечения доингаляционный $ОФВ_1$ достоверно улучшился во всех группах активного лечения: на 136 мл – в группе ФФ и на 172 мл – в группе вилантерол / ФФ с незначительной разницей между этими группами. Повышение $ОФВ_1$ сохранялось в течение 1 суток после ингаляции. Средневзвешенный $ОФВ_1$ в течение 24 ч после ингаляции также достоверно улучшился в обеих группах активного лечения с увеличением по сравнению с исходным уровнем на 186 мл – в группе ФФ и на 302 мл – в группе вилантерол / ФФ без достоверных различий между группами.

При мониторинге $ОФВ_1$ в течение 1 суток выявлено, что наиболее выраженное улучшение этого показателя наблюдалось через 1 ч после инга-

ляции вилантерола / ФФ по сравнению с плацебо (122 мл) и ФФ (103 мл).

Утренняя и вечерняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) за период исследования снизились в группе плацебо и повысились в группах активной терапии, причем в группе вилантерола / ФФ это повышение было несколько более выраженным, чем в группе ФФ.

Число дней без потребности в быстродействующих бронхолитических препаратах (БП) составило $26,5 \pm 2,25$ % в группе ФФ и $37,1 \pm 2,26$ – в группе вилантерол / ФФ по сравнению с $17,8 \pm 2,26$ % – в группе плацебо; бессимптомных дней – $20,4 \pm 2,13$; $32,5 \pm 2,14$ и $14,6 \pm 2,15$ % соответственно, что означало 9 дополнительных дней без использования быстродействующих БП, и 10 бессимптомных дней за 12 нед. – при лечении вилантеролом / ФФ по сравнению с монотерапией ФФ.

Клинически значимое улучшение качества жизни от исходного по вопроснику AQLQ + 12 отмечалось во всех группах с разницей в 0,3 балла между больными, получавшими вилантерол / ФФ и плацебо.

Число больных, досрочно прервавших лечение в связи с неэффективностью, в группах активной терапии было значительно меньше, чем в группе плацебо: по 3 % в группах вилантерол / ФФ и ФФ и 16 % – в группе плацебо.

Таким образом, комбинированная терапия вилантеролом / ФФ по влиянию на легочную функцию и значимым для пациента клиническим показателям превосходила плацебо. Результаты лечения были несколько лучше в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ФФ, но без статистической достоверности различий.

У больных неконтролируемой БА при комбинированной терапии вилантеролом / ФФ снижался риск тяжелых обострений. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы в параллельных группах, выполненном *E.D. Bateman et al.*, больные БА ($n = 2\ 019$), получавшие ранее ФП в дозе ≥ 200 мкг в сутки или комбинацию салметерол / ФП в дозе 100 / 200–100 / 500 мкг в сутки, или эквивалентные дозы других препаратов и переносившие ≥ 1 обострения БА в течение предшествующего года, были переведены на терапию комбинацией вилантерол / ФФ в дозе 22 / 92 мкг 1 раз в сутки или ФФ 92 мкг 1 раз в сутки на срок 24–78 нед. [7]. Основным конечным показателем было время наступления 1-го тяжелого обострения БА и среднегодовая частота тяжелых обострений БА, а также динамика ОФВ₁ в течение 36 нед. лечения. В результате при комбинированной терапии вилантерол / ФФ 1-е тяжелое обострение БА развилось достоверно позже, чем при монотерапии ФФ, с вероятностью тяжелого обострения БА в течение 52 нед. $12,8$ % (95%-ный ДИ – $10,7$ – $14,9$ %) и $15,9$ % (95%-ный ДИ – $13,5$ – $18,2$ %) соответственно. Риск тяжелых обострений для группы вилантерол / ФФ составил $0,795$ (95%-ный ДИ – $0,642$ – $0,985$;

$p = 0,036$) по сравнению с группой ФФ, что соответствует снижению риска тяжелых обострений БА на фоне комбинированной терапии на 28 % (РР-популяция**).

Частота тяжелых обострений составила 0,14 на 1 пациента в год в группе вилантерол / ФФ и 0,19 – в группе ФФ, что соответствовало снижению частоты тяжелых обострений на 25 % в группе вилантерола / ФФ (95%-ный ДИ – 5 – 40 %; $p = 0,014$). Число больных, перенесших тяжелые обострения БА за время лечения, составило 18 % в группе ФФ и 15 % – в группе вилантерол / ФФ. Средняя продолжительность обострений в обеих группах была одинаковой. Доингаляционное значение ОФВ₁ за время лечения значимо повысилось в обеих группах при статистически достоверной разнице в пользу комбинации вилантерол / ФФ в 83–95 мл ($p < 0,001$).

Качество жизни у больных, получавших вилантерол / ФФ, было выше, чем у получавших ФФ в течение всего периода лечения ($p < 0,001$). Число больных с хорошо контролируемой БА в начале исследования был одинаков в обеих группах (2 %), а к концу исследования составил 44 % в группе вилантерола / ФФ и 36 % – в группе ФФ. Вероятность достижения хорошего контроля над БА к концу лечения (отношение шансов) составила 1,5 (95%-ный ДИ – $1,23$ – $1,82$) в пользу комбинированного лечения.

В исследовании *P.M. O'Byrne et al.* сравнивалась клиническая эффективность высокой дозы вилантерола / ФФ с монотерапией ФФ и активным контролем в виде хорошо известного ФП у больных среднетяжелой и тяжелой БА ($n = 587$) [8]. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойным плацебо-контролем исследование III фазы в параллельных группах было выполнено в 2010–2011 гг. в 6 странах мира, в т. ч. в России. Больные среднетяжелой и тяжелой БА в возрасте не моложе 12 лет в течение 24 нед. в рандомизированном порядке получали вилантерол / ФФ в дозе 22 / 184 мкг 1 раз в сутки, либо монотерапию ФФ в дозе 184 мкг 1 раз в сутки, либо монотерапию ФП 500 мкг 2 раза в сутки. Все лекарства назначались в виде порошковых ингаляторов (ПИ). Эффективность лечения оценивалась по динамике доингаляционного ОФВ₁ и утренней и вечерней ПСВ, числу дней без потребности в быстродействующих БП для купирования симптомов БА и числу бессимптомных дней, контролю над БА, динамике качества жизни больных, частоте досрочного прекращения лечения в связи с недостаточной эффективностью, частоте внеплановых обращений за медицинской помощью, связанных с БА, включая обострения заболевания.

При всех вариантах лечения повышался доингаляционный ОФВ₁ к концу исследования с достоверной разницей между группами вилантерола / ФФ и ФФ (разница 193 (198–277) мл) и вилантерола / ФФ и ФП (разница 210 (127–294) мл); эффективность ФФ и ФП была одинаковой.

** – Популяция больных, выполнивших протокол исследования.

Число дней без потребности в быстродействующих БП для купирования симптомов БА увеличилось по сравнению с исходным уровнем на 2,7 в группе вилантерола / ФФ; на 1,9 – в группе ФФ и на 2,2 – в группе ФП; число бессимптомных дней – на 2,1, 1,5 и 1,7 дня соответственно. Доля больных, достигших хорошего контроля над БА, в группе вилантерола / ФФ повысилась с 2 до 50 %, в группе ФФ – с 6 до 51 %, в группе ФП – с 8 до 48 %. Качество жизни улучшилось во всех группах без достоверности различий между ними. Процент больных, досрочно прекративших лечение в связи с недостаточной эффективностью, к концу исследования составил 3, 11 и 9 % соответственно.

Таким образом, не отмечено достоверных различий клинической эффективности ФФ и ФП, тогда как комбинированная терапия вилантерол / ФФ превосходила эффективность монотерапии и ГКС без нарастания частоты побочных эффектов.

Суточная вариабельность эффектов комбинации вилантерол / ФФ

Известно, что циркадные ритмы оказывают влияние на течение БА, для которой характерно повышение бронхальной гиперреактивности в ночные часы. Учитывая возможность назначать вилантерол / ФФ однократно в сутки и хронобиологию этого заболевания, в литературе встречаются вопросы об оптимальном времени ингаляции данной комбинации. Для разрешения этой проблемы было выполнено специальное одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, в котором участвовали больные клинически стабильной персистирующей БА ($n = 26$) в возрасте 18–70 лет, получавшие вилантерол / ФФ в дозе 22 / 92 мкг 1 раз в сутки (утром либо вечером) или плацебо 1 раз в сутки в течение 14 дней [9]. В первый и последний дни лечения в течение 24 ч мониторировался ОФВ₁; во время всего исследования у больных ежедневно утром и вечером измерялась ПСВ. К концу исследования суточный профиль ОФВ₁ не отличался у пациентов, ингалировавших вилантерол / ФФ в утренние либо вечерние часы, но в обеих группах этот показатель был достоверно выше, чем в группе плацебо: увеличение средневзвешенного ОФВ₁ в 14-й день лечения по сравнению с исходным уровнем составило 377 мл (90%-ный ДИ – 293–462) и 422 мл (90%-ный ДИ – 337–507) при утреннем или вечернем приеме вилантерола / ФФ соответственно с разницей между этими группами –44 мл (90%-ный ДИ – (–125)–36)). Утренняя и вечерняя ПСВ с 1-го по 14-й дни лечения также были достоверно выше в обеих группах, чем в группе плацебо. Утренняя ПСВ после вечернего приема вилантерола / ФФ была выше, чем после утреннего приема с разницей в 25 л / мин. Однако вечерняя ПСВ была одинаковой как после утренней, так и после вечерней ингаляции вилантерола / ФФ с разницей < 4 л / мин. Сделан вывод, что эффективность вилантерола / ФФ при персистирующей БА

одинакова как при утреннем, так и при вечернем назначении.

Безопасность комбинации вилантерол / ФФ у пациентов с БА

В исследовании *A. Oliver et al.* побочные эффекты зарегистрированы у 74 % больных группы комбинированной терапии вилантеролом / ФФ, 70 % – группы ФФ, 85 % – группы монотерапии вилантеролом и у 74 % – группы плацебо. Серьезные побочные эффекты отсутствовали. Никто из пациентов не прекратил исследование досрочно в связи с развитием побочных эффектов. Ни один вариант терапии не вызвал отклонений лабораторных показателей, данных электрокардиографии или жизненно важных клинических параметров [5].

При сравнении безопасности комбинированного лечения вилантеролом / ФФ с монотерапией ФФ или ФП частота побочных эффектов была одинакова во всех группах и составила от 46 до 50 %; среди них преобладали назофарингит (13–20 %) и головная боль (6–8 %) [8], орофарингеальный кандидоз [6]. В исследовании *E.D. Bateman et al.* частота побочных эффектов, связанных с исследуемыми препаратами, составила 7 % в обеих группах, из которых серьезные побочные эффекты возникали у 3 % больных группы ФФ и у 4 % – группы вилантерола / ФФ; наиболее частым из побочных эффектов также был назофарингит (13 и 15 % соответственно) [7].

В исследовании *P.M. O'Byrne et al.* побочные эффекты стали причиной досрочного прекращения лечения у 4 % пациентов группы комбинированной терапии, у 2 % – группы ФФ, у 1 % – группе ФП [8] и у 2 % – в каждой из групп (ФФ или вилантерол / ФФ) – в исследовании *E.D. Bateman et al.* [7]. В исследовании *E.R. Bleecker et al.* ни один пациент не прервал лечение из-за побочных эффектов [6].

В исследовании *E.R. Bleecker et al.* не зарегистрировано тяжелых обострений БА и связанных с ними госпитализаций, а также пневмоний [6]. *E.D. Bateman et al.* установлено, что частота госпитализаций, связанных с тяжелым обострением БА, составила < 1 % в группах ФФ и вилантерола / ФФ [7].

Более высокая аффинность ФФ к ГКС-рецепторам и более длительная ретенция препарата в легочной ткани вызывала справедливые опасения по поводу усиления системного эффекта.

По результатам клинических исследований, в которых оценивались наряду с клинической эффективностью и безопасностью лечения ФФ или комбинацией вилантерол / ФФ, суточная экскреция кортизола с мочой была несколько выше в группах ФФ и комбинированной терапии, чем в группе ФП, но без статистической достоверности различий [6, 8]. Влияние ФФ на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы было изучено в исследовании *A. Allen et al.* [4]. В этом рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы в параллельных группах с двойным плацебо-контролем сравнивалась 24-часовая сывороточная

концентрация кортизола и 24-часовая экскреция кортизола с мочой на фоне 42-дневного лечения комбинацией вилантерол / ФФ в 2 разных дозировках (22 / 92 мкг и 22 / 184 мкг) с приемом перорального преднизолона в дозе 10 мг в сутки или плацебо у больных БА ($n = 185$) в возрасте от 12 до 65 лет. Через 42 дня лечения средневзвешенная 24-часовая сывороточная концентрация кортизола по отношению к этому же показателю в группе плацебо составила в группах, получавших вилантерол / ФФ в дозах 22 / 92 мкг и 22 / 184 мкг, 0,98 и 0,96 соответственно и 0,33 – в группе преднизолона. Динамика сывороточной 24-часовой концентрации кортизола за время лечения (отношение концентрации в конце лечебного периода к исходной концентрации) составила 0,31 (95%-ный ДИ – 0,21–0,46) для преднизолона; 0,89 (95%-ный ДИ – 0,69–1,15) для вилантерола / ФФ в дозе 22 / 92 мкг в сутки и 0,76 (95%-ный ДИ – 0,59–0,97) для вилантерола / ФФ в дозе 22 / 184 мкг в сутки. Суточная экскреция кортизола к 42-му дню лечения не отличалась в группах вилантерола / ФФ и плацебо, но была достоверно ниже в группе преднизолона (0,43 (95%-ный ДИ – 0,28–0,66 по отношению к плацебо; $p < 0,001$).

Частота побочных эффектов за 42 дня терапии составила 38 % в группе вилантерола / ФФ в дозе 22 / 184 мкг в сутки, 41 % в группе вилантерола / ФФ в дозе 22 / 92 мкг в сутки, 28 % в группе плацебо и 33 % в группе преднизолона, чаще всего наблюдалась головная боль. Серьезных побочных эффектов не было зарегистрировано. Ни в одном случае побочные эффекты не стали причиной досрочного прекращения исследования. Клинические и биохимические показатели крови, а также жизненно важные параметры были сходными во всех группах и достоверно не менялись за время исследования [4].

Сывороточный уровень кортизола также подвержен циркадным изменениям с пиковой концентрацией в ранние утренние часы и минимальной – ночью. В то же время в нескольких исследованиях доказано, что ФФ в суточной дозе до 600 мкг, ингалируемый в вечерние часы, а также в суточных дозах 200 и 400 мкг, назначаемый как утром, так и вечером, не влияли на суточную экскрецию кортизола у больных БА [10, 11].

Эллипта® – новое устройство ингаляционной доставки

Комбинация вилантерол / ФФ выпускается в виде сухой пудры, доставляемой в дыхательные пути с помощью нового вида ПИ – Эллипта®. Отличительной чертой устройства Эллипта® является простота использования, которая заключается в одноэтапной активации ингалятора. Известно, что в случае ошибки ингаляционной техники снижается эффективность терапии. Чем проще ингаляционное устройство, тем меньше ошибок совершает пациент при его использовании [12].

Простота использования ингалятора Эллипта® оценивалась *H.Svedsater et al.*, объединившими для

этой цели результаты 3 многоцентровых рандомизированных клинических исследований эффективности ФФ в разных дозах, фиксированной комбинации вилантерол / ФФ и плацебо. Все изучаемые субстанции, в т. ч. плацебо, доставлялись с помощью ингаляционного устройства Эллипта® [13]. Перед началом лечения пациентам однократно была продемонстрирована правильная техника ингаляции через устройство Эллипта®. Оценка применения ингалятора проводилась путем анкетирования спустя 4 нед. лечения. Больным предлагалось оценить, насколько легко им было использовать устройство Эллипта® и определить число оставшихся в ингаляторе доз. Для ответа на каждый вопрос больные выбирали ответ «очень легко», «легко», «ни легко, ни трудно», «трудно» или «очень трудно». В опросе участвовали пациенты с БА ($n = 1\ 050$), из них 65 % ответили, что им было очень легко использовать новое ингаляционное устройство; ответы «очень легко» и «легко» в целом выбрали 94 % опрошенных. Только 1 % больных указали, что им было «трудно» или «очень трудно» пользоваться ингалятором Эллипта®. Число оставшихся в ингаляторе доз 74 % обследуемых определяли «очень легко», 96 % – «легко» или «очень легко» и только в 1 % случаев отмечен ответ «трудно» либо «очень трудно».

В начале лечения после демонстрации правильной ингаляционной техники 95 % больных выполняли ингаляции правильно, не нуждаясь в дополнительных разъяснениях. Через 4 нед. лечения число больных, по-прежнему правильно использовавших ингалятор, достоверно не изменилось. Наиболее частыми ошибками применения устройства Эллипта® были неправильные снятие крышки (1,9 %), ингаляция лекарства (1,4 %) и закрывание крышки (0,3 %). Через 2 и 4 нед. лечения число больных, совершавших ошибки при использовании ингалятора Эллипта®, составило по 0,4 % для каждой ситуации.

Способность пациентов, не пользовавшихся ранее ПИ, освоить технику ингаляций через устройство Эллипта® также изучалась в одноцентровом открытом перекрестном исследовании *R.Sharma et al.*, проведенном у взрослых ($n = 149$; возраст $56,3 \pm 16,9$ года) [14]. Пациентам предлагалось освоить 3 ПИ: Эллипта®, Мультидиск и Турбухалер®. Перед 1-й попыткой ингаляции пациенты читали инструкцию, затем им демонстрировали правильную технику ингаляции с помощью каждого устройства без устных пояснений, после чего они делали 2-ю попытку ингаляции. В конце пациенты заполняли анкету о своих предпочтениях в использовании разных видов ПИ. Число больных, совершивших хотя бы 1 ошибку при 1-й попытке использования ПИ, составило 2,7 % при использовании ингалятора Эллипта®, 38,3 % – при использовании Мультидиска и 83,2 % – при использовании ингалятора Турбухалер®. При 2-й попытке доля таких больных снизилась до 1,3; 11,4 и 42,3 % соответственно. Частота совершаемых ошибок при использовании ингалятора Эллипта® была настолько низка, что не позволила сравнить этот показатель у больных разных возраста и пола. В 81,2 %

случаев устройство Эллипта® было выбрано как наиболее простое в использовании устройство доставки по сравнению с 16,1 % выбравших Мультидиск и 2,7 % – Турбухалер®.

Заключение

Таким образом, комбинация вилантерола / ФФ обладает выраженным протективным действием на бронхиальное дерево у больных БА при контакте с аллергенами. При комбинированной терапии вилантероном / ФФ более эффективно, чем при монотерапии ФФ, снижается риск и частота тяжелых обострений БА. Кроме того, в случае комбинированной терапии вилантероном / ФФ значительно улучшаются легочная функция, качество жизни больных и степень контроля над БА, снижается частота симптомов и потребность в быстродействующих БП для купирования симптомов, повышается число бессимптомных дней и дней без потребности в быстродействующих БП.

Одинаковая клиническая эффективность и безопасность комбинации вилантерол / ФФ при утреннем и вечернем назначении позволяет выбрать наиболее удобный для пациента режим терапии в зависимости от времени преобладания симптомов БА и образа жизни. При дополнительном удобстве в лечении могут повыситься приверженность пациента терапии и контроль над заболеванием.

Переносимость комбинированной терапии вилантероном / ФФ не уступает таковой при лечении ФП и достоверно не отличается от плацебо. Несмотря на более высокое сродство ФФ к ГКС-рецепторам и более длительную ретенцию в легочной ткани, в случае использования комбинации вилантерол / ФФ в терапевтических дозах не нарушается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и по этому критерию безопасности не было выявлено отличий от хорошо изученного ФП и от плацебо.

Комбинация вилантерол / ФФ доставляется при помощи простого и удобного в использовании ингалятора Эллипта®.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

This publication is supported by GlaxoSmithKline. The author's opinion could differ from the position of the company. GlaxoSmithKline Company is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights resulted from the publication and the information spread.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015.
2. Cazzola M., Matera M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 757–769.

3. Biggadike K., Bledsoe R.K., Hassell A.M. et al. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J. Med. Chem.* 2008; 51 (12): 3349–3352.
4. Allen A., Schenkenberger I., Trivedi R. et al. Inhaled fluticasone furoate / vilanterol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adolescent and adult asthma: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (4): 397–406.
5. Oliver A., Bjermer L., Quinn D. et al. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination. *Allergy.* 2013; 68 (9): 1136–1142.
6. Bleecker E.R., Lötvall J., O'Byrne P.M. et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100–25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 553–561.
7. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF) / vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014; 69 (4): 312–319.
8. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 773–782.
9. Kempford R.D., Oliver A., Bal J. et al. The efficacy of once-daily fluticasone furoate / vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 1873–1880.
10. Woodcock A., Bateman E.D., Busse W.W. et al. Efficacy in asthma of once-daily treatment with fluticasone furoate: a randomized, placebo-controlled trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 132.
11. Busse W.W., Bleecker E.R., Bateman E.D. et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2012; 67 (1): 35–41.
12. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
13. Svedater H., Jacques L., Goldfrad C., Bleecker E.R. Ease of use of the Ellipta dry powder inhaler: data from three randomized controlled trials in patients with asthma. *Primary Care Respir. Med.* 2014; 24: 14019. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.19.
14. Sharma R., Komase Y., Akimoto A., Kobayashi A. Operability of the Ellipta™ dry powder inhaler: a comparative evaluation of handling technique in inhalation therapy-naïve subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: A5693.

Поступила 20.11.15

УДК 616.24-085:234

Received November 20, 2015

UDC 616.24-085:234

Информация об авторе

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 967-77-44; e-mail: svch@list.ru

Author information

Chikina Svetlana Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 967-77-44; e-mail: svch@list.ru