

# Применение комбинации вилантерол / умеклидиния бромид в качестве базисной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Ю. Чикина

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

## Резюме

Представлен обзор опубликованных на сегодняшний день данных по клинической эффективности и безопасности новой фиксированной комбинации 2 длительно действующих бронходилататоров с разными механизмами действия в сравнении как с плацебо, так и с монотерапией отдельными ее компонентами и другими ингаляционными длительно действующими бронхолитическими препаратами. Терапия новой фиксированной комбинацией длительно действующего  $\beta_2$ -агониста вилантерола (ВИЛ) и длительно действующего М-холинолитика умеклидиния (УМ) бромида у пациентов со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) привела к более выраженному улучшению легочной функции, повышению качества жизни, снижению потребности в сальбутамоле для купирования симптомов и уменьшению одышки на фоне физической нагрузки по сравнению с монотерапией отдельными компонентами и тиотропия бромидом. Препарат хорошо переносился больными. Новый порошковый ингалятор Эллипта, содержащий комбинацию ВИЛ + УМ, оценен большинством больных ХОБЛ как удобный и простой в использовании.

**Ключевые слова:** двойная бронходилатационная терапия, вилантерол, умеклидиния бромид, хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, качество жизни, легочная функция.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-79-84

# Vilanterol / umeclidinium bromide combination as a basic therapy for chronic obstructive pulmonary disease

S. Yu. Chikina

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

## Summary

A review of published data on clinical efficacy and safety of a new vilanterol/umeclidinium bromide fixed combination in comparison with its separate components and with other long-acting bronchodilators has been performed in this article. Several randomized controlled large trials demonstrated a higher improvement in the airflow limitation and lung hyperinflation under the treatment with the fixed combination of vilanterol and umeclidinium bromide compared to monotherapy with umeclidinium bromide or vilanterol or tiotropium bromide. Vilanterol/umeclidinium bromide fixed combination also improved exertional dyspnea, quality of life and exercise endurance time in stable patients with moderate to severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Good tolerability of the drug was noted in all the studies. Vilanterol/umeclidinium bromide fixed combination is delivered via Ellipta dry powder inhaler which was assessed by most patients as a convenient and easy to use inhaler. The published data confirmed higher clinical efficacy of dual bronchodilator therapy in patients with COPD of categories B, C and D.

**Key words:** dual bronchodilator therapy, vilanterol, umeclidinium bromide, COPD, dyspnea, quality of life, lung function.

Ингаляционные бронходилататоры —  $\beta_2$ -агонисты и антихолинэргические препараты (АХП) — являются основой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Эти препараты обеспечивают бронходилатацию разными путями:  $\beta_2$ -агонисты — за счет стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов, АХП — за счет блокады мускариновых рецепторов. Достижение одинакового эффекта за счет разных механизмов дает возможность одновременного использования этих групп препаратов для усиления бронходилатационного воздействия и повышения терапевтической эффективности. Более того, в случае использования комбинированных длительно действующих бронходилататоров с разными механизмами действия улучшается легочная функция в большей степени, чем при монотерапии любым из компонентов [1], а также снижается риск побочных эффектов по сравнению с повышением дозы любого из компонентов при монотерапии [2]. Применение длительно действующих препаратов с возможностью однократ-

ного использования в сутки делает лечение более удобным для пациента, улучшая комплаенс [3].

В настоящее время разработана новая фиксированная комбинация длительно действующего АХП (ДДАХП) умеклидиния (УМ) и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) вилантерола (ВИЛ) — Аноро Эллипта (*GlaxoSmithKline*, Великобритания). Обе молекулы обладают 24-часовой продолжительностью действия. Эта комбинация предназначена для базисной терапии ХОБЛ с возможностью однократной ингаляции в сутки [4].

Целью данного обзора является суммация опубликованных на сегодняшний день данных по клинической эффективности и безопасности новой фиксированной комбинации 2 длительно действующих бронходилататоров с разными механизмами действия в сравнении как с плацебо, так и с монотерапией отдельными ее компонентами и другими ингаляционными длительно действующими бронхолитическими препаратами.

Традиционно эффективность большинства препаратов для лечения ХОБЛ оценивается по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Для изучения препаратов с 24-часовым действием ОФВ<sub>1</sub> измерялся на исходе действия дозы, через 23 ч 15 мин – 23 ч 45 мин после ингаляции, и назывался конечным ОФВ<sub>1</sub>.

Влияние фиксированной комбинации УМ + ВИЛ на легочную функцию у больных ХОБЛ изучалось прежде всего в 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в параллельных группах. При этом эффективность комбинации сравнивалась с монотерапией каждым компонентом и с плацебо. Каждое исследование длилось 24 нед. В исследовании *B.Celli et al.* [5] ( $n = 1\,493$ ) суточные дозы препаратов составляли 125 мкг УМ и 25 мкг ВИЛ, в исследовании *J.F.Donohue et al.* [6] ( $n = 1\,532$ ) – 62,5 мкг УМ и 25 мкг ВИЛ соответственно. В обоих исследованиях получено достоверно более выраженное улучшение легочной функции (конечный ОФВ<sub>1</sub>) при терапии фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ по сравнению с монотерапией УМ (на 0,052 л [6] и 0,079 л [5]) и ВИЛ (на 0,095 и 0,114 л соответственно) и с плацебо. Более того, при использовании фиксированной комбинации УМ + ВИЛ по сравнению с плацебо достоверно уменьшалась одышка при физической нагрузке, снижалась потребность в сальбутамоле для купирования симптомов ХОБЛ и улучшалось качество жизни (КЖ) [5, 6]. Бронходилатационный эффект всех активных препаратов сохранялся в течение всего периода исследований, а после ингаляции каждой дозы – в течение 24 ч. Это улучшение ощущалось пациентами: снизилась выраженность одышки, расширилась повседневная физическая активность и улучшилось КЖ в отличие от пациентов, получавших плацебо. В то же время статистически значимая разница в бронходилатационном эффекте фиксированной комбинации УМ + ВИЛ и монопрепаратов не обусловила такую же разницу в других конечных параметрах, поскольку тяжесть одышки и КЖ улучшились при всех вариантах активной терапии по сравнению с плацебо без достоверных различий между комбинированной и монотерапией [6], однако при этом появилась необходимость в дальнейшем изучении этого вопроса.

Также в 2 крупных парных многоцентровых рандомизированных слепых в параллельных группах с двойным плацебо-контролем исследованиях клиническая эффективность фиксированной комбинации УМ + ВИЛ сравнивалась с монотерапией ВИЛ 25 мкг (исследование 1;  $n = 846$ ) и УМ 125 мкг (исследование 2;  $n = 872$ ), но в обоих случаях применялись 2 различные дозы комбинации УМ + ВИЛ – 62,5 / 25 и 125 / 25 мкг в сутки соответственно, а в качестве активного контроля использовался тиотропия бромид (ТИО) [4]. В исследовании 1 принял участие 91 исследовательский центр из 9 стран (в т. ч. из России), в исследовании 2 – 95 центров из 10 стран. Тяжесть ХОБЛ варьировалась от среднетяжелой до очень тяжелой (группы В и D).

Фиксированная комбинация УМ + ВИЛ применялась в дозах 125 / 25 мкг или 62,5 / 25 мкг однократно в сутки, УМ и ВИЛ при монотерапии – в дозах 125 мкг и 25 мкг 1 раз в сутки соответственно, ТИО – 18 мкг 1 раз в сутки. Все препараты использовались в виде порошковых ингаляторов (ПИ) (Эллипта® или ХандиХалер). Длительность лечения в каждом исследовании составила 24 нед.

Обе дозировки комбинации УМ + ВИЛ привели к существенному повышению утреннего доингаляционного ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с ТИО: для дозы 125 / 25 мкг в сутки разница в исследовании 1 – 0,088 л; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,036–0,140; в исследовании 2 – 0,074 л; 95%-ный ДИ – 0,025–0,123; для дозы 62,5 / 25 мкг в сутки: разница в исследовании 1 – 0,09 л; 95%-ный ДИ – 0,039–0,141; в исследовании 2 – 0,060 л; 95%-ный ДИ – 0,010–0,109 [4]. В исследовании 1 при использовании комбинации УМ + ВИЛ в обеих дозах в 1-й день лечения в течение 6 ч после ингаляции препарата отмечалось повышение ОФВ<sub>1</sub> на  $\geq 12\%$  и на  $\geq 200$  мл от исходного уровня у большего числа больных по сравнению с ТИО и ВИЛ (68, 69, 47 и 48 % соответственно). В исследовании 2 при использовании более высокой дозы УМ + ВИЛ ОФВ<sub>1</sub> в 1-й день лечения в течение 6 ч после ингаляции также повышался на  $\geq 12\%$  и на  $\geq 200$  мл от исходного уровня у большего числа больных по сравнению с группами ТИО и УМ (69, 46, 56 % соответственно), тогда как меньшая доза УМ + ВИЛ вызывала такое повышение ОФВ<sub>1</sub> чаще, чем ТИО (63 и 46 % соответственно), а по сравнению с группой УМ 125 мкг заметной разницы не отмечено (63 и 56 % соответственно).

К концу периода лечения все варианты монотерапии вызывали клинически значимое (как минимум на 1 балл) снижение одышки, оцененной по шкалам Исходного и Транзиторного индекса одышки и по дневникам SOBDA (*Shortness of Breath with Daily Activity* – Одышка при повседневной активности), отражающим одышку при повседневной физической активности, и клинически значимое (на 4 балла) улучшение КЖ, оцененное по Вопроснику Госпиталя Св. Георгия (SGRQ). Число больных, достигших клинически значимого снижения одышки, в исследовании 1 в группе УМ + ВИЛ было значительно больше, чем в группах ВИЛ. Число больных с клинически значимым улучшением КЖ было примерно одинаковым во всех группах как комбинированной, так и монотерапии. Потребность в сальбутамоле для купирования симптомов ХОБЛ (среднесуточное число доз сальбутамола) через 24 нед. терапии уменьшалась в исследовании 1 в большей степени при лечении обеими дозами УМ + ВИЛ, чем при лечении ТИО (на  $2,0 \pm 0,2$  дозы для обеих доз УМ + ВИЛ и на  $1,4 \pm 0,2$  дозы – для ТИО), но при монотерапии ВИЛ снижалась потребность в сальбутамоле в такой же степени, что и при комбинированной терапии (на  $1,8 \pm 0,2$  дозы в сутки). В исследовании 2 этот показатель был достоверно лучше только в группе УМ + ВИЛ 125 / 25 мкг в сутки

( $3,2 \pm 0,2$  дозы в сутки) по сравнению с монотерапией УМ или ТИО (снижение на  $2,1 \pm 0,2$  дозы для обоих вариантов монотерапии). Время до развития ближайшего обострения ХОБЛ было одинаковым во всех группах комбинированной и монотерапии.

Таким образом, при использовании фиксированной комбинации УМ + ВИЛ отмечена более значимая бронходилатация, чем в случае монотерапии отдельными компонентами как в начале, так и в конце периода действия препарата. Логичным следствием этого стало снижение потребности в сальбутамоле, более выраженное на фоне комбинированной терапии УМ + ВИЛ 125 / 25 мкг в сутки, чем на фоне терапии ТИО. Это свидетельствует о более мощном влиянии фиксированной комбинации на симптомы по сравнению с монотерапией ТИО. Достоверных различий в динамике КЖ, одышки и риска обострений ХОБЛ при разных вариантах бронходилатационной терапии не получено. Это объясняется тем, что запланированная мощность исследований не предназначалась для оценки этих параметров.

ОФВ<sub>1</sub> — показатель, который чаще всего используется для оценки эффективности разных методов лечения ХОБЛ, однако он слабо коррелирует с одышкой при физической нагрузке, а именно одышка лимитирует физическую активность больных ХОБЛ и оказывает наибольшее влияние на КЖ [7]. Одной из основных причин одышки на фоне физической нагрузки при ХОБЛ является гиперинфляция легких [8], поэтому непосредственное измерение легочных объемов, одышки и переносимости физической нагрузки может иметь большее клиническое значение для больных ХОБЛ, чем показатели бронхиальной проходимости.

Влияние фиксированной комбинации УМ + ВИЛ на эти параметры было оценено в 2 крупных рандомизированных многоцентровых двойных слепых перекрестных 12-недельных исследованиях: № 418 (идентификационный номер в *Clinicaltrials.gov* NCT01323660;  $n = 307$ ; 42 исследовательских центра США и Европы) и № 417 (идентификационный номер в *Clinicaltrials.gov* NCT01328444;  $n = 348$ ; 31 исследовательский центр, в т. ч. российские) [9]. В оба исследования включены больные стабильной среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ с признаками гиперинфляции легких (функциональная остаточная емкость (ФОЕ)  $\geq 120$  %<sub>долж.</sub>) и одышкой по модифицированной шкале MRC  $\geq 2$  баллов. В начале исследования всем больным выполнялся шаттл-тест с возрастающей нагрузкой (ШВ) для расчета оптимальной скорости ходьбы и последующего проведения шаттл-теста с постоянной нагрузкой (ШП) (тест на физическую выносливость) через 3 ч после ингаляции препарата; при этом оценивалась тяжесть одышки по шкале Борга до и после ходьбы. Затем больные в рандомизированном порядке получали либо плацебо, либо УМ в суточной дозе 62,5 или 125 мкг, либо ВИЛ в суточной дозе 25 мкг, либо фиксированную комбинацию УМ + ВИЛ в суточных дозах 62,5 / 25 или 125 / 25 мкг. Для всех препаратов использовался ПИ Эллипта®. Через 12 нед. терапия

менялась. Основными конечными показателями в исследованиях были время, в течение которого пациент мог ходить с заданной скоростью (время выносливости) и ОФВ<sub>1</sub> в конце каждого периода лечения. Анализировались также емкость вдоха ( $E_{вд.}$ ), ФОЕ и остаточный объем легких (ООЛ) в конце каждого периода лечения. Доля больных, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), была больше в исследовании 418 (39,4 % vs 28,2 % в исследовании 417).

В исследовании 418 при лечении обеими дозами УМ + ВИЛ время выносливости достоверно увеличилось по сравнению с плацебо (на 69,4 с ( $p = 0,003$ ) — для дозы 62,5 / 25 мкг в сутки и на 65,8 с ( $p = 0,005$ ) — для дозы 125 / 25 мкг в сутки). Это повышение началось со 2-го дня терапии и сохранялось в течение всех 12 нед. лечения, достигнув к концу исследования минимальной клинически значимой разницы в 45–85 с. В исследовании 417 был достаточно выражен эффект плацебо. Однако при суммарном анализе результатов обоих исследований показано, что через 12 нед. лечения обе дозы УМ + ВИЛ приводили к достоверному повышению времени выносливости по сравнению с плацебо (на 43,7 с ( $p = 0,001$ ) — для дозы 62,5 / 25 мкг в сутки и на 47,5 с ( $p = 0,002$ ) — для дозы 125 / 25 мкг в сутки).

При монотерапии ВИЛ в дозе 25 мкг в сутки и УМ в дозах 125 и 62,5 мкг в сутки также увеличивалось время выносливости в обоих исследованиях, но менее выражено, чем на фоне лечения фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ.

Отличительной особенностью исследований 418 и 417 было изучение влияния УМ + ВИЛ на статическую гиперинфляцию легких. Через 12 нед. лечения обеими дозами УМ + ВИЛ как до-, так и постингаляционные показатели  $E_{вд.}$ , ФОЕ, ООЛ и ФЖЕЛ достоверно улучшились; в исследовании 418 это улучшение было статистически достоверным по сравнению с плацебо, в исследовании 417 достоверность различий не была рассчитана в связи с тем, что основной конечный показатель — время выносливости — на фоне лечения изменился недостоверно.

Как и в предыдущих исследованиях, в случае терапии фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ уменьшилась потребность в сальбутамоле для купирования симптомов ХОБЛ и одышки на фоне физической нагрузки.

Снижение тяжести одышки логически связано с улучшением КЖ. Этот вопрос изучался в исследовании *M.R.Maleki-Yazdi et al.* [10], которое представляло собой многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы с двойным плацебо-контролем в параллельных группах. Целью исследования были не только оценка легочной функции, но и КЖ больных стабильной ХОБЛ ( $n = 905$ ) от среднетяжелого до очень тяжелого течения. Пациенты получали фиксированную комбинацию УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25,0 мкг в сутки либо ТИО 18 мкг в сутки в течение 24 нед. Около 50 % участников данного исследования принимали иГКС. Помимо динамики ОФВ<sub>1</sub> в разные моменты до и после



ингаляции препаратов оценивалась динамика КЖ больных по SGRQ.

Данное исследование еще раз доказало эффективность УМ + ВИЛ в улучшении легочной функции по сравнению с монотерапией бронхолитическим препаратом: к концу периода лечения разница в доингаляционном ОФВ<sub>1</sub> между группами УМ + ВИЛ и ТИО составила 0,112 л (95%-ный ДИ – 0,081–0,144), что было статистически достоверным и клинически значимым. Также статистически достоверное и клинически значимое улучшение достигнуто и в отношении средневзвешенного ОФВ<sub>1</sub> в первые 6 ч после ингаляции препаратов и пикового ОФВ<sub>1</sub> к концу периода терапии. Такая динамика сохранялась в течение всего периода терапии. Начало бронходилатационного действия фиксированной комбинации УМ + ВИЛ, определившееся как повышение ОФВ<sub>1</sub> на  $\geq 100$  мл после ингаляции препарата в 1-й день лечения, в группе УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг составило 19 мин, а в группе ТИО – 31 мин. У больных, получавших УМ + ВИЛ, было больше шансов преодолеть этот порог (отношение шансов 2,1; 95%-ный ДИ – 1,6–2,7;  $p < 0,001$ ). Доля больных, у которых ОФВ<sub>1</sub> повысился на  $\geq 12$  % и на  $\geq 200$  мл в 1-й день лечения, также была выше в группе УМ + ВИЛ, чем в группе ТИО (64 и 49 % соответственно). Терапия иГКС не оказала влияния на эффективность УМ + ВИЛ относительно легочной функции.

Потребность в сальбутамоле для купирования симптомов в группе УМ + ВИЛ снизилась достоверно больше, чем в группе ТИО, с разницей между группами –0,5 дозы в сутки (95%-ный ДИ – (–0,7)–(–0,2);  $p < 0,001$ ).

При терапии УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25 мкг в сутки повысилось КЖ больных по сравнению с ТИО, начиная с 28-го дня лечения и до конца исследования: общий балл SGRQ снизился на  $7,270 \pm 0,538$  и  $5,170 \pm 0,548$  соответственно с разницей между группами –2,1 балла, при этом различия были достоверны (95%-ный ДИ – (–3,61)–(–0,59);  $p = 0,006$ ) [10].

### Переносимость терапии

Спектр и частота побочных эффектов на фоне терапии ХОБЛ с помощью фиксированной комбинации УМ + ВИЛ достоверно не отличались от таковых при монотерапии ее компонентами. Общая частота побочных эффектов во время лечения в исследовании J.F. Donohue et al. составила 51 % на фоне комбинированной терапии УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг в сутки, 52 % – при монотерапии УМ 62,5 мкг в сутки и 48 % – при монотерапии ВИЛ 25 мкг в сутки vs 46 % в группе плацебо [6]. Отмена препаратов потребовалась в 6–8 % случаев в группах активной терапии vs 3 % в группе плацебо. Серьезные побочные эффекты встречались в 5–6 и 3 % соответственно [6].

В исследованиях M. Decramer et al. частота побочных эффектов на фоне комбинированной терапии УМ + ВИЛ колебалась от 44 до 62 % при разных дозах препарата, при этом в группах ТИО частота

побочных эффектов составила 39–59 %, в группе УМ – 59 %, в группе ВИЛ – 47 %. Наиболее частыми побочными эффектами комбинированной терапии были назофарингит и головная боль (7–10 %). Наиболее частым серьезным побочным эффектом было обострение ХОБЛ (3 %). При комбинированной терапии УМ + ВИЛ не отмечено патологических изменений артериального давления, частоты пульса, интервала QT на электрокардиограмме и клинических лабораторных показателей. Этими результатами подтверждается одинаковая безопасность как монотерапии бронходилататорами длительного действия, так и их фиксированной комбинацией, в частности УМ + ВИЛ [4].

Частота побочных эффектов была сходной во всех группах: 30–54 % – в исследовании 418 и 12–35 % – в исследовании 417. Наиболее частыми побочными эффектами (зарегистрированы в  $\geq 3$  % случаев) в обоих исследованиях являлись назофарингит и головная боль. Не зарегистрировано отклонений жизненно важных параметров, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Из 2 летальных исходов (по одному в каждом исследовании) ни один не был связан с изучаемыми препаратами [9].

В исследовании M.R. Maleki-Yazdi et al. общая частота побочных эффектов в группах УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг в сутки и ТИО 18 мкг в сутки была одинаковой: 44 и 42 % соответственно, из которых серьезные побочные эффекты встречались в 4 % случаев в каждой группе. При отдельном анализе сердечно-сосудистых побочных эффектов их частота составила по 2 % случаев в каждой группе [10].

### ПИ Эллипта®

Комбинация УМ + ВИЛ выпускается в виде ПИ Эллипта. Простота его использования обусловлена одноэтапной активацией ингалятора, что является залогом меньшего числа ошибок в ингаляционной технике. В нескольких многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях доказана простота обучения больных правильному использованию ПИ Эллипта с эффективностью препарата после 1-й демонстрации и сохранением этого эффекта по крайней мере в течение 4 нед. Наиболее частыми ошибками применения ПИ Эллипта были неправильные снятие крышки (1,9 %), ингаляция лекарства (1,4 %) и закрытие крышки (0,3 %) [11]. В последующем целенаправленно изучалось отношение больных к новому ПИ; обобщен опыт применения этого ПИ больными ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), участвовавшими в клинических исследованиях [12]. В течение 4 нед. по завершении исследований пациенты ( $n = 75$ ) с БА ( $n = 33$ ; средний возраст – 41 год) и ХОБЛ ( $n = 42$ ; средний возраст – 61 год) были интервьюированы по телефону. Больным были заданы вопросы об их впечатлении от применения ПИ Эллипта в сравнении с ранее назначенными ингаляторами. ПИ Эллипта оценивалось по 10-балльной шкале, в которой 1 балл соответство-

вал наихудшему результату, а 10 баллов — наилучшему. Большинство больных были в высокой степени удовлетворены ПИ Эллипта, положительно оценив свой опыт его применения. Наиболее часто преимуществами ингалятора назывались простота и минимальные затраты времени (несколько секунд) на его использование, удобные формы ингалятора и мундштука, счетчик доз. Эргономичная форма ингалятора препятствовала выскальзыванию из руки. В то же время ПИ Эллипта имеет достаточно малые размеры и легко помещается в карман. При сравнении с другими ПИ по удобству применения ПИ Эллипта оказался ближе всего к Мультидиску. Счетчик доз был хорошо различим даже для слабовидящих больных; когда оставалось 9 доз, красный индикатор напоминал больным о необходимости замены ингалятора.

Многие больные отмечали удобство открывания ингалятора, при котором не только появлялся мундштук, но и одновременно активировалась 1 доза для ингаляции. Защитная крышка легко открывалась и закрывалась, и некоторые больные сообщали, что могли делать это одной рукой. Пациенты, использовавшие ранее дозированные аэрозольные ингаляторы, в качестве одного из достоинств ПИ Эллипта отмечали, что крышка во время использования ингалятора остается прикрепленной к его корпусу, а не снимается полностью, что исключает ее потерю. Крышка легко закрывается, что препятствует случайному открыванию ингалятора и потере доз лекарства.

Ингаляция препарата из ПИ Эллипта осуществляется при глубококом ровном вдохе из мундштука после открывания крышки ингалятора. По мнению некоторых больных, при наличии удобного мундштука повышалась уверенность в том, что ингаляция сделана правильно и нужная доза препарата получена. Отдельным преимуществом ПИ Эллипта является возможность эффективной ингаляции даже при малой силе вдоха, что особенно актуально для больных ХОБЛ. При ингаляции у больных появляется ощущение, что они вдыхают пудру, а также при этом повышается уверенность в том, что доза лекарства поступила в дыхательные пути.

Некоторые больные с артритом при обострении этого заболевания испытывали определенные трудности при открывании и закрывании ПИ Эллипта, однако фиксация крышки к корпусу ингалятора устраняла дополнительные проблемы, связанные с ограниченной подвижностью мелких суставов кистей.

Большинством больных ПИ Эллипта оценен положительно (> 9 баллов). При сравнении с ранее применявшимися ПИ 95 % больных предпочли ПИ Эллипта ХандиХалеру, 79 % — Мультидиску и 77 % — дозированным аэрозольным ингаляторам [12].

## Заключение

Достоверное влияние фиксированной комбинации УМ + ВИЛ на легочную функцию доказано в нескольких крупных рандомизированных плацебо-

контролируемых исследованиях высокого доказательного уровня, причем улучшение было получено сразу для нескольких показателей легочной функции: утреннего доингаляционного ОФВ<sub>1</sub>, постингаляционного ОФВ<sub>1</sub> в первые 6 ч после ингаляции препарата, пикового ОФВ<sub>1</sub> к концу курса лечения. Повышение постингаляционного ОФВ<sub>1</sub> развивалось уже после 1-й ингаляции препарата, а доингаляционного ОФВ<sub>1</sub>, как правило, — со 2-го дня лечения; эти изменения сохранялись в течение всего периода терапии, который в приведенных исследованиях составлял 12–24 нед.

Улучшение переносимости физической нагрузки является одной из основных целей лечения ХОБЛ. При использовании обеих доз фиксированной комбинации УМ + ВИЛ повышалась переносимость физических нагрузок больными среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, прежде всего, за счет уменьшения гиперинфляции легких. Следствием этого становилось снижение потребности больных ХОБЛ в сальбутамоле для купирования симптомов заболевания. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение комбинации УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25 приводило к выраженному улучшению переносимости физической нагрузки в среднем на 66,7 сек через 12 нед. терапии.

При более эффективной бронходилатационной терапии улучшается КЖ больных ХОБЛ, поэтому на фоне терапии фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25 мкг в сутки этот результат был достоверно лучше, чем на фоне терапии ТИО.

Во всех исследованиях отмечается хорошая переносимость фиксированной комбинации УМ + ВИЛ в обеих дозах при отсутствии различий в частоте побочных эффектов в целом и серьезных побочных эффектов в частности как при комбинированной бронходилатационной терапии, так и при монотерапии длительно действующими бронходилататорами, включая давно применяемый при ХОБЛ ТИО. Различия в группах по данным сравнительного исследования составили 2,1 балла по опроснику госпиталя Св. Георгия в пользу комбинации УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг.

Таким образом, в последние годы увеличился объем доказательств о превосходящей эффективности двойной бронходилатационной терапии над эффективностью монотерапии отдельными длительно действующими бронходилататорами у больных с клиническими проявлениями ХОБЛ. В современных международных клинических рекомендациях GOLD рекомендуется одновременное использование 2 длительно действующих бронхолитических препаратов (ДДБА + ДДАХ) у больных ХОБЛ с выраженными симптомами и низким риском обострений (группа В), у пациентов со слабовыраженными симптомами, но с высоким риском обострений (группа С) и у больных с выраженными симптомами и высоким риском обострений (группа D) [2]. Для оценки эффективности новой фиксированной комбинации УМ + ВИЛ при разной тяжести ХОБЛ и в сочетании с иГКС требуются дальнейшие исследова-

дования, которые расширят международный опыт использования этого препарата.

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.

Код RU/UCV/0004/16 06.04.2016

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

## Литература / References

1. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (4): 257–267.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2015. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
3. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J. Manag. Care Pharm.* 2012; 18 (7): 527–539.
4. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 472–486.
5. Celli B., Crater G., Kilbride S. et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014; 145 (5): 981–991.
6. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538–1546.
7. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469.
8. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5, Pt 1): 1557–1565.
9. Maltais F., Singh S., Donald A.C. et al. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Thor. Adv. Respir. Dis.* 2014; 8 (6): 169–181.
10. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1752–1760.
11. Svedtsater 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
12. Svedtsater H., Dale P., Garrill K. et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 72. doi: 10.1186/1471-2466-13-72.

Поступила 14.02.16

УДК 616.24-036.12-085.23

Received February 14, 2016

UDC 616.24-036.12-085.23

## 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