

Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы

А.А.Визель, И.Ю.Визель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Резюме

Целью данного обзора литературных источников явилось обобщение публикаций последних лет по применению двойной бронходилатации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Регуляторными органами России, Европы и США одобрены 4 фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) — вилантерол / умеклидиний, олодатерол / тиотропий, гликопирроний / индакатерол и формотерол / аклидиний. Непрямые сопоставления влияния этих комбинаций на параметры форсированного выдоха свидетельствуют о сопоставимом бронхолитическом эффекте. Отмечены различия свойств ингаляторов, применявшихся для каждой из комбинаций; при этом ингалятор Респимат отличался высокой и эффективной легочной депозицией, а дозирующий порошковый ингалятор (ДПИ) Эллипта — простотой в обучении и использовании и низкой частотой критических ошибок. В доступной литературе выявлены 3 прямых сравнения ДДБА / ДДАХП. По результатам прямого открытого сравнительного исследования наименьшей эффективности вилантерола / умеклидиния по сравнению с олодатеролом / тиотропием установлены преимущества вилантерола умеклидиния в ДПИ Эллипта. В 2 идентичных прямых сравнительных исследованиях гликопиррония / индакатерола 27,5 / 15,6 мкг 2 раза в день и вилантерола / умеклидиния 25 / 62,5 мкг 1 раз в день первичной конечной точки наименьшей эффективности не достигнуто, оценка вторичных конечных точек носила описательный характер. Различия между группами были небольшими и признаны клинически незначимыми. По результатам метаанализов и прямых сравнительных исследований пока нет возможности назвать лидирующий препарат двойной бронходилатации, поскольку его эффективность определяется многими факторами. Первым шагом в этом направлении стало прямое открытое сравнительное исследование, по результатам которого показано превосходство вилантерола / умеклидиния в ингаляторе Эллипта над олодатеролом / тиотропием в ингаляторе Респимат.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, вилантерол / умеклидиний, олодатерол / тиотропий.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 96–103. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-96-103

The epoch of dual bronchodilation: the first direct comparisons and meta-analyzes

Aleksandr A. Vazel', Irina Y. Vazel'

Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

Author information

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vazel', Doctor of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Abstract

The aim of this review was to summarize recently published data on dual bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Four fixed combinations of long-acting β_2 -agonists (LABA) and long-acting muscarinic receptor agonists (LAMA), vilanterol/umeclidinium, olodaterol/tiotropium, glycopyrronium/indacaterol, and formoterol/acclidinium, have been approved by regulatory organs of Russia, Europe, and USA. Indirect comparisons of effects of these combinations on forced expiratory parameters showed equal bronchodilation. Inhalational devices for each combination are different. Rеспимат soft-mist inhaler was characterized by high and effective drug deposition in the lungs, Ellipta dry powder inhaler was easy-to-use and was characterized by a low rate of crucial mistakes with the inhaler technique. We found three published direct comparative studies of LABA/LAMAs. An open-label direct non-inferiority study of vilanterol/umeclidinium vs olodaterol/tiotropium showed advantages of vilanterol/umeclidinium Ellipta inhaler. Two similar direct comparative trials of glycopyrronium/indacaterol 27.5/15.6 μg b.i.d. vs vilanterol/umeclidinium 25/62.5 μg q.d. did not reach the primary endpoint of non-inferiority; secondary endpoints were descriptive. Between-group differences were small and statistically insignificant. The results of meta-analyses and direct comparative trials are not sufficient to choose the best dual bronchodilator as the drug efficacy is determined by multiple factors. A direct open-label comparative trial that demonstrated superiority of vilanterol/umeclidinium Ellipta inhaler over olodaterol/tiotropium Rеспимат inhaler became the first step on this way.

Key words: COPD, dual bronchodilation, vilanterol/umeclidinium, olodaterol/tiotropium.

For citation: Vazel' A.A., Vazel' I.Yu. The epoch of dual bronchodilation: the first direct comparisons and meta-analyzes. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 96–103 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-96-103

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее часто встречающимся хроническим заболеванием органов дыхания. Распространенность ХОБЛ, доказанной спирометрией, среди больных с респираторными симптомами в странах Западной Европы составляет 10–27 % [1], в России – 21,8 % [2]. В связи с этим оптимизация лечения ХОБЛ является важной задачей как для клинической медицины, так и для организации здравоохранения. По заключению экспертов Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD, 2018) и результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) какого-либо наилучшего средства по принципу вещество / средство доставки не выявлено [3]. Совершенствование лечения бронхообструктивной патологии основано на двух параллельных процессах – оптимизации активных субстанций, обеспечивающих бронходилатацию, и совершенствование средств доставки.

Основанием для написания данного обзора стала публикация первого прямого сравнительного исследования 2 фиксированных комбинаций бронхолитических длительно действующих препаратов – вилантерола / умеклидиния и олодатерола / тиотропия, доставляемых посредством 2 принципиально разных устройств – при помощи дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) Эллипта и оригинального жидкостного ингалятора Респимат, создающего медленный поток мелкодисперсных частиц [4]. В данном обзоре сопоставлены результаты применения различных комбинаций длительно действующих бронхолитических препаратов, приведены результаты их непрямого сравнения и свойства различных ингаляторов и, наконец, собственно прямое сравнение вилантерола / умеклидиния и олодатерола / тиотропия.

В российских национальных клинических рекомендациях ингаляционные длительно действующие бронходилататоры рассматриваются в качестве основы длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, отводя бронхолитическим препаратам короткого действия роль ситуационной терапии по требованию в период обострения ХОБЛ [5]. GOLD рекомендуется применение как длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП), так и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у больных всех категорий, при этом в последних версиях документа приводится ряд данных о преимуществах использования комбинации разных классов бронходилататоров – ДДАХП / ДДБА. В случае сочетанного применения указанных препаратов в большей степени улучшается функция легких в сравне-

нии с плацебо по сравнению с терапией одним бронхолитическим препаратом, при этом увеличения частоты нежелательных явлений (НЯ) не отмечается. По результатам обобщенных анализов продемонстрировано, что комбинация ДДАХП / ДДБА более эффективна, чем терапия одним бронходилататором, в т. ч. по влиянию на пациентоориентированные исходы. При неэффективности монотерапии, а также в качестве стартовой терапии при наличии выраженной одышки пациентам с ХОБЛ группы В по классификации GOLD (2018) рекомендуется назначение 2 бронходилататоров. В группе С предлагается рассмотреть терапию ДДАХП / ДДБА при сохранении обострений на фоне применения ДДАХП, а в группе D – в качестве стартовой терапии [3]. Кроме того, достаточно убедительно выглядят результаты сравнения эффективности и безопасности применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / ДДБА и ДДАХП / ДДБА. Так, по данным недавнего метаанализа показано, что при использовании ДДАХП / ДДБА обеспечивается больший прирост конечного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и в большей степени сокращается потребность в быстродействующих бронхолитических препаратах, чем в случае применения иГКС / ДДБА [6]. У комбинации гликопирроний / индакатерол в дозе 50 / 110 мкг в РКИ FLAME имелась высокая доказательная база по влиянию не только на функцию дыхания, но и на частоту обострений в сравнении с комбинацией иГКС / ДДБА [7]. Этот факт нашел отражение как в Глобальной инициативе GOLD [3], так и в национальных клинических рекомендациях [5].

На сегодняшний день регуляторными органами России, Европы и США одобрены 4 фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП, при этом 2 из них (вилантерол / умеклидиний и олодатерол / тиотропий) разработаны для применения 1 раз в сутки^{1, 2}, а аклидиний / формотерол – 2 раза в сутки³. Комбинация гликопирроний / индакатерол предназначена для использования 1 раз в сутки: в России и Европе – в дозе 50 / 110 мкг⁴, в США эта комбинация одобрена в более низкой дозе – 15,6 / 27,5 мкг 2 раза в сутки⁵.

Сравнение комбинированных бронходилататоров: данные рандомизированных клинических исследований и метаанализов

До недавнего времени данные прямого сравнения между собой отдельных комбинаций ДДБА / ДДАХП отсутствовали. Достоверное влияние на

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат® (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Аноро Эллипта (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

³ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Дуаклир® Джезуэйр® (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Ультибро® Бризхалер® (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

⁵ Utibron Neohaler (indacaterol/glycopyrrolate) Inhalation Powder (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207930Orig1s000TOC.cfm)

функциональные показатели, доказывающие высокую эффективность этих комбинаций как бронхолитических препаратов, установлена для всех зарегистрированных комбинаций ДДБА / ДДАХП.

По результатам нескольких метаанализов выдвинуто предположение о существовании определенного градиента эффективности в группе двойных бронхолитических препаратов, по крайней мере в отношении влияния на функцию легких [8–11]. Так, метаанализ *L. Calzetta et al.* (2016) проводился для оценки влияния ДДБА / ДДАХП на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ в сравнении с терапией монокомпонентом. Показано, что при использовании комбинации вилантерол / умеклидиний в дозе 25 / 62,5 мкг 1 раз в сутки⁶ увеличивается прирост конечного ОФВ₁ в сравнении с монокомпонентами на 95,04 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 73,23–116,84 мл; $p < 0,001$). Другие комбинации ДДБА / ДДАХП по сравнению с вилантеролом / умеклидинием (референтным препаратом) распределены следующим образом: гликопирроний / индакатерол 50 / 110 мкг 1 раз в сутки (–12 мл) → олодатерол / тиотропий 5 / 5 мкг 1 раз в сутки (–30 мл) → аклидиний / формотерол 400 / 12 мкг 2 раза в сутки (–49 мл). При этом разница между препаратами оставалась статистически незначимой [8]. Однако при рассмотрении отдельных РКИ, например SHINE, прирост конечного ОФВ₁ для комбинации гликопирроний / индакатерол 50 / 110 мкг 1 раз в сутки в сравнении с монотерапией гликопирронием 50 мкг 1 раз в сутки составил 90 мл, а с тиотропином – 80 мл [12]. В РКИ TONADO-1 прирост конечного ОФВ₁ для комбинации тиотропий / олодатерол в сравнении с тиотропином составил 71 % [13]. В объединенном анализе РКИ AUGMENT и ACLIFORM у больных ХОБЛ с наличием симптомов прирост конечного ОФВ₁ для комбинации аклидиний / формотерол в сравнении с формотеролом составил 90 мл [14].

Следует отметить, что все исследованные комбинации ДДБА / ДДАХП приводили к небольшому, но статистически значимому ($p < 0,001$) улучшению транзиторного индекса одышки (ТИО) в сравнении с монокомпонентами. Отношение шансов (ОШ) для пропорции пациентов, достигших / не достигших клинически значимого различия с исходным показателем, составило $> 1,3$ при сравнении с монокомпонентами для вилантерола / умеклидиния, аклидиния / формотерола и гликопиррония / индакатерола ($p < 0,001$ для каждой из комбинаций). Счет баллов по респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) также в большей степени снижался при терапии комбинированными препаратами по сравнению с одним бронхолитическим препаратом ($p < 0,05$). Доля больных с клинически значимым ответом по этому показателю была в 1,2–1,3 раза больше в сравнении с монотерапией для вилантерола / умеклидиния,

гликопиррония / индакатерола и олодатерола / тиотропия ($p < 0,01$ для каждого сравнения) [8].

В метаанализе *M. Schlueter et al.* (2016), целью которого являлось сравнение эффективности отдельных ДДБА / ДДАХП у пациентов с ХОБЛ, различий между препаратами для большинства оцениваемых конечных точек также не обнаружено (конечный ОФВ₁, количество баллов по SGRQ, ТИО) [9].

В метаанализ *K. Y. J. Sion et al.* (2017) включены данные 44 РКИ, в которых комбинации ДДБА и ДДАХП сравнивались между собой, с тиотропином или плацебо. При использовании всех фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП продемонстрирована клинически значимая разница с плацебо в отношении конечного ОФВ₁ и ТИО. В случае применения всех комбинаций объем использования быстродействующих бронходилататоров уменьшался в сравнении с плацебо. Отмечен также потенциальный градиент эффективности комбинаций – через 12 нед. терапии наибольшая эффективность в отношении конечного ОФВ₁ продемонстрирована в случае терапии комбинациями вилантерол / умеклидиний и гликопирроний / индакатерол в дозе 50 / 110 мкг. Через 24 нед. у вилантерола / умеклидиния наблюдалась высокая вероятность лучшего прироста конечного ОФВ₁ в сравнении с олодатеролом / тиотропином (расчетная вероятность 96 %; среднее различие +23,74 мл (95%-ный ДИ – (–3,31)–50,73) и гликопирронием / индакатеролом 50 / 110 мкг (расчетная вероятность 84 %; среднее различие +13,87 мл (95%-ный ДИ – (–12,98)–41,33) [10].

Еще в одном недавнем метаанализе продемонстрировано улучшение емкости вдоха и времени переносимости физической нагрузки на фоне терапии комбинациями ДДБА / ДДАХП в сравнении с плацебо и индивидуальными компонентами. В него были включены 3 исследования вилантерола / умеклидиния, 3 исследования олодатерола / тиотропия и 2 исследования гликопиррония / формотерола (в настоящее время препарат в России не зарегистрирован). Увеличение емкости вдоха при терапии ДДБА / ДДАХП по сравнению с монотерапией ДДАХП, ДДБА и плацебо составило +87, +107 и +229,5 мл соответственно, а увеличение времени переносимости физической нагрузки – +22, +43 и +60 мл соответственно ($p < 0,05$ для каждого сравнения) [11].

Опубликованы также результаты двух первых прямых сравнительных исследований (2017) фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА. Целью исследования *G. J. Feldman et al.* явилась оценка наименьшей эффективности вилантерола / умеклидиния в ДПИ Эллипта по сравнению с олодатеролом / тиотропином в жидкостном ингаляторе Респимат® [4]. *E. Kerwin et al.* опубликованы результаты двух однотипных исследований, проведенных для подтверждения наименьшей эффективности гликопиррония / индакатерола в дозе 15,6 / 27,5 мкг в ингаляторе

⁶ Указано содержание вилантерола / умеклидиния в отмеренной дозе. В российской инструкции по медицинскому применению препарата Аноро Эллипта указана доставленная доза 22 / 55 мкг.

Неохалер® (доза, зарегистрированная только в США) по сравнению с вилантеролом / умеклиднием в ДПИ Эллипта [15]. Оба исследования были многоцентровыми рандомизированными с перекрестным (*crossover*) дизайном, но только 2-е было заслепленным.

Прямое сравнительное исследование наименьшей эффективности вилантерола / умеклидиния в сравнении с олодатеролом / тиотропием

Исследование *G.J.Feldman et al.* (2017) являлось открытым, поскольку плацебо-содержащий ингалятор Респимат® у компании-производителя получить не удалось. Тем не менее у медицинского персонала, выполнявшего спирометрию, информация о том, какую терапию в каждый момент получали пациенты, отсутствовала, поэтому влияние устройств на этот этап исследования было маловероятным.

В исследовании включены больные ($n = 236$) спирометрически подтвержденной ХОБЛ в возрасте не моложе 40 лет, не получавших иГКС-содержащей терапии в течение 30 дней до скрининга, с анамнезом курения > 10 пачко-лет, показателями ОФВ₁ после пробы с бронхолитическим препаратом в пределах 50–70 %_{долж.} и выраженной одышкой (сумма баллов по шкале одышки mMRC > 2). Средний возраст пациентов (60 % – мужчины) составлял $64,4 \pm 8,5$ года. На момент включения в исследование 53 % больных продолжали курить, остальные 47 % не курили в течение минимум 6 мес. Среднее значение ОФВ₁ после пробы с бронходилататором до начала терапии исследования составляло $59,6 \pm 5,6$ %_{долж.}, при этом у 36 % больных отмечалась неполная обратимость бронхиальной обструкции. К группе В по классификации GOLD были отнесены 95 % пациентов, к группе D – 5 %.

Частота обострений в течение последнего года в популяции исследования была невысокой. У 3 % больных отмечались обострения, которые лечились без применения ГКС и антибактериальных препаратов, у 14 % – 1 обострение, по поводу которого назначены ГКС и / или антибактериальные препараты, у 2 % – 2 таких обострения, у 3 % в случае обострения потребовалась госпитализация.

Исследование завершили 225 человек. Каждый из пациентов по очереди получал терапию вилантеролом / умеклиднием в дозе 25 / 62,5 мкг 1 ингаляция 1 раз в сутки⁶ в ДПИ Эллипта и олодатеролом / тиотропием в дозе 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в сутки – в ингаляторе Респимат®. Общая длительность исследования составила 22 нед., длительность каждого периода терапии – 8 нед. с 3-недельным отмывочным периодом. В течение вводного периода разрешалось только применение сальбутамола по требованию (с учетом необходимости воздержания от бронходилататоров перед проведением спирометрии). Применение сальбутамола по требованию допускалось на протяжении всего исследования, изменение потребности в ингаляциях этого препарата было одной из конечных точек. В течение отмывочного периода разрешалось применение сальбутамола и антихолинергических препаратов короткого действия (за исключением периода перед спирометрией).

Первичной конечной точкой исследования была наименьшая эффективность вилантерола / умеклидиния в сравнении с олодатеролом / тиотропием, оцениваемая по разнице прироста конечного ОФВ₁ от исходного значения через 8 нед. терапии. Этот показатель оценивался в популяции больных, завершивших исследование (*per protocol*; $n = 227$). При расчете предела наименьшей эффективности учитывался уровень минимального клинически значимого различия (МКЗР) для выбранной конечной точки. В 2005 г. предложено считать МКЗР для прироста ОФВ₁ равным 100 мл [16]; для определения динамики ОФВ₁ в сравнении с плацебо *M.Cazzola et al.* (2008) установлена клинически значимая величина 100–140 мл [17], в 2014 г. это значение вновь рекомендовано принимать за 100 мл [18], но во всех случаях это было сравнение активного воздействия с плацебо. Минимально значимые клинические различия для исследований, где сравниваются 2 активных препарата, в настоящее время недостаточно ясны [18], поэтому в качестве предела наименьшей эффективности выбрана разница прироста ОФВ₁ –50 мл ($\frac{1}{2}$ МКЗР для активного препарата и плацебо). Аналогичный предел наименьшей эффективности ранее использовался в других сравнительных исследованиях при ХОБЛ [19–22].

Главной вторичной конечной точкой явилось превосходство вилантерола / умеклидиния в сравнении с олодатеролом / тиотропием в отношении влияния на конечный ОФВ₁ через 8 нед. терапии. Этот показатель должен был оцениваться в общей популяции включенных в исследование больных (*intent-to-treat*, ИТТ; $n = 236$), и только в том случае, если до этого была подтверждена наименьшая эффективность, т. е. нижняя граница 95%-ного ДИ для разницы ОФВ₁ располагалась выше значения –50 мл. Для подтверждения превосходства нижняя граница 95%-го ДИ для разницы ОФВ₁ должна была располагаться выше нулевого значения. Другими важными изучаемыми показателями функции легких стали конечная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и конечная емкость вдоха, которая считается суррогатным маркером легочной гиперинфляции.

Преимущество одного препарата над другим обычно становится вторичной конечной точкой в сравнительных исследованиях наименьшей эффективности, которые требуют большей мощности. Критерии оценки превосходства в исследованиях наименьшей эффективности разработаны Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) [23]. Прирост конечного ОФВ₁ через 8 нед. в популяции *per protocol* на фоне терапии олодатеролом / тиотропием составил 122 мл. При лечении вилантеролом / умеклиднием он составил 175 мл, т. е. был выше на 53 мл (95%-ный ДИ – 26–80 мл; $p < 0,001$). Таким образом, подтверждена наименьшая эффективность вилантерола / умеклидиния в сравнении

с олодатеролом / тиотропием. В популяции ИТТ конечный ОФВ₁ увеличился на 128 мл в группе олодатерола / тиотропия и на 180 мл – в группе вилантерола / умеклидиния. Разница составила 52 мл (95%-ный ДИ – 28–77 мл; $p < 0,001$), что дало основание сделать вывод о превосходстве вилантерола / умеклидиния в отношении выбранной конечной точки. Клинически значимый ответ на лечение на 8-й неделе, под которым понимался прирост конечного ОФВ₁ $> 100_{исх.}$ мл, отмечен у 66 % пациентов в группе вилантерола / умеклидиния и у 48 % – в группе олодатерола / тиотропия (ОШ – 2,05; 95%-ный ДИ – 1,34–3,14; $p < 0,001$). При терапии вилантеролом / умеклидинием на 8-й неделе в большей степени увеличивались показатели ФЖЕЛ (+0,67 мл; 95%-ный ДИ – 34–100; $p < 0,001$) и конечной емкости вдоха (+47 мл; 95%-ный ДИ – 14–81; $p < 0,005$).

Следует отметить, что согласно данным ранее проведенных исследований, увеличение конечного ОФВ₁ на фоне терапии у пациентов с ХОБЛ коррелирует с улучшением клинически значимых исходов. Прирост ОФВ₁ примерно на 100 мл ассоциирован с уменьшением частоты обострений и ощущается пациентом как уменьшение одышки [16]. По результатам обзора 23 исследований показано, что прирост конечного ОФВ₁ сопровождается уменьшением суммы баллов по SGRQ ($p < 0,001$), причем сила этой связи нарастала с увеличением продолжительности исследования от 3 до 12 мес. [24]. По данным обзора [25] установлено, что каждые 100 мл разницы в увеличении конечного ОФВ₁ между группами терапии сопровождаются уменьшением риска среднетяжелых / тяжелых обострений на 21 % ($p < 0,001$), а каждые 50 мл – на 11 % ($p < 0,001$). В данном исследовании обе комбинации приводили к приросту конечного ОФВ₁ > 100 мл.

В ходе исследования также оценивались такие показатели, как изменение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), применявшихся для купирования симптомов, а также изменение общей суммы баллов при проведении оценочного теста ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) и по шкале оценки респираторных симптомов при ХОБЛ (E-RSCOPD). В группе вилантерола / умеклидиния статистически значимо отмечалось большее снижение среднего количества ингаляций КДБА в сутки от исходного значения в период с 1-й по 8-ю неделю (–0,94 vs –0,68 в группе олодатерола / тиотропия); разница –0,25 (95%-ный ДИ – (–0,37) – (–0,14); $p < 0,001$). Это соответствовало уменьшению общего количества ингаляций по требованию на 38 %. Изменение периода без использования КДБА от исходного составило $8,04 \pm 2,14$ дня в группе вилантерола / умеклидиния vs $6,13 \pm 2,15$ в группе олодатерола / тиотропия ($p = 0,152$). Снижение средней суммы баллов по CAT на 4-й неделе было статистически значимо большим в группе вилантерола / умеклидиния ($p = 0,042$), но на 8-й неделе данный показатель между группами не различался. Сходной была и доля больных, ответивших на лече-

ние клинически значимым уменьшением суммы баллов по CAT (> 2). Показатели шкалы E-RSCOPD были количественно лучшими на фоне терапии вилантеролом / умеклидинием, при этом статистически значимая разница отмечалась на 5-й неделе ($p = 0,031$). При анализе безопасности не показано разницы между группами по количеству НЯ, зарегистрированных у 25 % больных на фоне терапии вилантеролом / умеклидинием и у 31 % – на фоне терапии олодатеролом / тиотропием [4].

Прямые сравнительные исследования гликопиррония / индакатерола 27,5 / 15,6 мкг 2 раза в день и вилантерола / умеклидиния 25,0 / 62,5 мкг 1 раз в день

В США были проведены 2 однотипных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследования с перекрестным дизайном и двойным маскированием [15]. Их целью явилась демонстрация не меньшей эффективности гликопиррония / индакатерола в дозе 27,5 / 15,6 мкг 2 раза в день по сравнению с вилантеролом / умеклидинием. В исследованиях A2349 и A2350 были включены 357 и 355 больных ХОБЛ в возрасте не моложе 40 лет со среднетяжелой и тяжелой обструкцией дыхательных путей соответственно, суммой баллов по шкале одышки mMRC > 2 и статусом курения ≥ 10 пачколет. Демографические и клинические исходные характеристики больных были сходными в обоих исследованиях. Средний возраст пациентов составил 64,1 года в исследовании A2349 и 63,9 – в исследовании A2350, доля мужчин – 52,1 и 54,1 % соответственно. Группе В по классификации GOLD соответствовали 59,4 % больных в исследовании A2349 и 56,6 % – в исследовании A2350, остальные – в группе D.

В обоих исследованиях каждый из пациентов по очереди получал 12-недельную терапию гликопирронием / индакатеролом в дозе 15,6 / 27,5 мкг 2 раза в сутки и вилантеролом / умеклидинием в дозе 25,0 / 62,5 мкг 1 раз в сутки⁶. Отмывочный период между двумя периодами активной терапии составлял 3 нед. На протяжении всего исследования больным разрешалось применять по требованию КДБА (сальбутамол). В течение вводного и отмывочного периода пациенты планомерно получали комбинацию антихолинергического препарата короткого действия (ипратропий) и сальбутамола по 1 ингаляции 4 раза в сутки. Общая длительность каждого из исследований составила 30 нед.

Первичной конечной точкой обоих исследований явилась меньшая эффективность гликопиррония / индакатерола в сравнении с вилантеролом / умеклидинием в отношении влияния на площадь под кривой ОФВ₁ в течение 24 ч через 12 нед. терапии (ОФВ₁ AUC_{0–24h}). Этот показатель оценивался в полной выборке больных, включенных в исследование и прошедших рандомизацию (ИТТ), а также в популяции больных, завершивших исследование (*per protocol*), – в качестве анализа чувствительности.

При достижении первичной конечной точки (подтверждение наименьшей эффективности) должны оцениваться основные вторичные конечные точки, а именно – превосходство гликопиррония / индакатерола над вилантеролом / умеклидинием в отношении влияния на площадь под кривой ОФВ₁ в течение 24 ч (ОФВ₁ AUC_{0–24h}), площадь под кривой ОФВ₁ в течение 12 ч (ОФВ₁ AUC_{12–24h}) и конечный ОФВ₁ через 12 нед. терапии.

Поскольку во время разработки дизайна исследований отсутствовали данные прямого сравнения других комбинаций ДДБА / ДДАХП, выбор предела наименьшей эффективности для разницы площади под кривой ОФВ₁ между группами терапии основывался на данных ранее проведенного исследования по сравнению комбинации иГКС / ДДБА (будесонид / формотерол) и монотерапии ДДБА (формотерол), в котором разница конечного ОФВ₁ между группами терапии составила 40 мл [26]. Предел наименьшей эффективности в настоящих исследованиях установлен на уровне 20 мл (½ этого значения). Наименьшая эффективность гликопиррония / индакатерола могла бы быть продемонстрирована, если бы нижняя граница 97,5%-ного ДИ для разницы площади под кривой ОФВ₁ между этим препаратом и вилантеролом / умеклидинием располагалась справа от значения –20 мл.

В ходе терапии обоими препаратами через 12 нед. отмечен значительный бронходилатационный эффект. ОФВ₁ AUC_{12–24h} в исследованиях A2349 и A2350 увеличилась на 232 и 185 мл – для гликопиррония / индакатерола и на 244 и 203 мл – для вилантерола / умеклидиния соответственно. Разница в величине изменения исходной AUC ОФВ₁ была больше на 11,5 мл и на 18,2 мл – в группе вилантерола / умеклидиния, при этом нижняя граница 97,5%-ного ДИ располагалась слева от значения –20 мл. Таким образом, наименьшая эффективность гликопиррония / индакатерола в сравнении с вилантеролом / умеклидинием не подтвердилась.

Оценка вторичных конечных точек носила лишь описательный характер, т. к. первичная конечная точка наименьшей эффективности не была достигнута. Тем не менее показано, что площадь под кривой ОФВ₁ AUC_{12–24h} в исследованиях A2349 и A2350 увеличилась по сравнению с исходной на 208 и 163 мл – для гликопиррония / индакатерола и на 203 и 154 мл – для вилантерола / умеклидиния соответственно. Прирост конечного ОФВ₁ через 12 нед. терапии в исследованиях A2349 и A2350 составил 189 и 168 мл – для гликопиррония / индакатерола и 201 и 177 мл – для вилантерола / умеклидиния соответственно [15]. Различия между группами были небольшими и признаны клинически незначимыми. Анализ безопасности не показал различия между группами в обоих исследованиях по количеству НЯ, зарегистрированных на фоне терапии. Важно отметить, что дозировка гликопиррония / индакатерола в проводимых исследованиях специфична для США. В связи с этим результаты исследований не должны экстраполироваться на другие страны.

Таким образом, в последние годы появилось большое количество доказательных данных о более высокой эффективности двойной бронходилатационной терапии по сравнению с монотерапией длительно действующими бронходилататорами у больных с выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ. В последних версиях GOLD комбинированные препараты рекомендуются не только при неэффективности терапии одним бронхолитическим препаратом, но и в качестве стартовой терапии для больных с выраженными клиническими симптомами. На основании метаанализов высказана гипотеза о том, что между отдельными представителями этой группы существует градиент эффективности.

Сравнение средств доставки длительно действующих бронхолитических препаратов

При интерпретации отдельных РКИ и метаанализов логично учитывать средства доставки препаратов, поскольку корректность их использования определяет как уровень терапевтического сотрудничества, так и вероятность точной доставки респираторной фракции лекарственного средства. По данным Делфийского консенсуса экспертов-пульмонологов (Испания), сопоставивших 16 ингаляторов, две лидирующие позиции по значимости из желательных характеристик ингалятора заняли высокая легочная депозиция и оптимальное распределение препарата в легких даже при низком инспираторном потоке. Эксперты пришли к выводу, что в наибольшей степени эти свойства присущи препарату Респимат® [27]. В исследовании *A.M. Ciciliani et al.* [28] при моделировании потоков *in vitro* через ДПИ Респимат, Эллипта, Бризхалер и Джентуэйр самый высокий и оптимальный по распределению частиц поток получен для ингалятора Респимат. С другой стороны, при сравнении ингаляторов Респимат, дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), Турбухалер, ХандиХалер, Бризхалер и Мультидиск наибольшее число критических ошибок в технике ингаляции в реальной клинической практике отмечалось при применении ингалятора Респимат [29], однако из числа упомянутых испанских экспертов 63,9 % указали на трудность обучения больных ХОБЛ применению этого ингалятора. Среди преимуществ ДПИ Эллипта экспертами отмечены отсутствие необходимости координации действий при использовании устройства (57,4 %), малое количество действий для совершения ингаляции (45,7 %), отсутствие механизма контроля правильности маневра (51,1 %), низкую фракцию мелких частиц (31,9 %) [27]. ДПИ Эллипта характеризовался самой низкой частотой критических ошибок в сравнении с ДАИ, препаратами Мультидиск, Турбухалер, Бризхалер и ХандиХалер [30]. Следует отметить, что по данным крупного исследования [29] ($n = 2\,935$), при допущении критических ошибок в технике ингаляции статистически значимо увеличивается риск тяжелых обострений ХОБЛ.

Заключение

Поскольку эффективность препарата определяется многими факторами, по результатам метаанализов и прямых сравнительных исследований назвать лидирующий препарат для двойной бронходилатации пока затруднительно. Первым шагом в этом направлении стало прямое открытое сравнительное исследование, по итогам которого показано превосходство применения комбинации вилантерол / умеclidиний в ДПИ Эллипта по сравнению с олодотеролом / тиотропиумом в ингаляторе Респимат.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Глаксو СмитКляйн Трейдинг» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by ZAO "GlaxoSmithKline Trading", Russia, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература / References

- Blanco I., Diego I., Bueno P. et al. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 13: 57–67. DOI: 10.2147/COPD.S150853.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. © 2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Available at: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD-2018-WMS.pdf>
- Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A. et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv. Ther.* 2017; 34 (11): 2518–2533. DOI: 10.1007/s12325-017-0626-4.
- Российское респираторное общество. Обновленный проект клинических рекомендаций: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения 12.02.2018]. Russian Respiratory Society. Updated Project of Clinical Guidelines: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
- Rodrigo G.J., Price D., Anzueto A. et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 907–922. DOI: 10.2147/COPD.S130482.
- Wedzicha J.A., Zhong N., Ichinose M. et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: results from the FLAME study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 339–349. DOI: 10.2147/COPD.S125058.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
- Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M. et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 -agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016; 10 (2): 89–104. DOI: 10.1177/1753465815624612.
- Sion K.Y.J., Huisman E.L., Punekar Ian Y. S. et al. A network meta-analysis of long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and long-acting β_2 -agonist (LABA) combinations in COPD. *Pulm. Ther.* 2017; 3: 297–316. DOI: 10.1007/s41030-017-0048-0.
- Calzetta L., Ora J., Cavalli F. et al. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir. Med.* 2017; 129: 189–198. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.020.
- Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
- Miravittles M., Chapman K.R., Chuecos F. et al. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2041–2053. DOI: 10.2147/COPD.S114566.
- Kerwin E., Ferguson G.T., Sanjar S. et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: Results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung.* 2017; 195 (6): 739–747. DOI: 10.1007/s00408-017-0055-9.
- Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*; 2005; 2 (1): 111–124.
- Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. ATS/ERS Task Force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–468. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
- Jones P.W., Beeh K.M., Chapman K.R. et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 250–255. DOI: 10.1164/rccm.201310-1863PP.
- Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 4. DOI: 10.1186/1471-2466-14-4.
- Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int. J. COPD.* 2016; 11 (1): 719–730. DOI: 10.2147/COPD.S102494.
- Agustí A., de Teresa L., De Backer W. et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 763–772. DOI: 10.1183/09031936.00054213.
- Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5 μ g microg via Rеспимат and 18 μ g microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (2): 228–236. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.011.

23. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Evaluation of Medicines for Human Use. London, 27 July 2000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf
24. Westwood M., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Relationship between FEV₁ change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir. Res.* 2011; 12: 40. DOI: 10.1186/1465-9921-12-40.
25. Zider A.D., Wang X., Buhr R.G. et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV₁: a meta-regression analysis. *Chest.* 2017; 152 (3): 494–501. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.174.
26. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs.* 2008; 68 (14): 1975–2000.
27. García-Río F., Soler-Cataluña J.J., Alcazar B. et al. Requirements, strengths and weaknesses of inhaler devices for COPD patients from the expert prescribers' point of view: Results of the EPOCA Delphi consensus. *COPD.* 2017; 14 (6): 573–580. DOI: 10.1080/15412555.2017.1365120.
28. Ciciliani A.M., Langguth P., Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1565–1577. DOI: 10.2147/COPD.S115886.
29. Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1601794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.
30. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16079. DOI: 10.1038/nnpjcrm.2016.79.

Поступила 26.02.18
Received February 26, 2018