

## Flutikazono furoato ir vilanterolo derinio veiksmingumas ir sisteminis poveikis, gydant astmą

EFFICACY AND SYSTEMIC EFFECT OF THE COMBINATION OF FLUTICASONE FUROATE AND VILANTEROL IN THE TREATMENT OF ASTHMA

IEVA DIMIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Flutikazono furoatas ir vilanterolas (FF / VI) yra fiksuotų dozių įkvėpamojo gliukokortikoido (IGK) ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonisto (IVBA) derinys, patvirtintas paauglių nuo 12 metų ir suaugusiųjų astmai gydyti. Šis preparatas mažina astmos simptomų pasireiškimą bei paūmėjimų (taip pat ir sunkių) dažnį. Klinikiniais tyrimais pagrįsta, kad FF / VI reikšmingai pagerina kvėpavimo funkciją, remiantis forsuito iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę pokyčiu gydymo metu, lyginant su monoterapija IGK bei kitais IGK / IVBA deriniais. Be to, įrodyta, kad šiame derinyje esantis FF sukelia geresnį vietinį gydymo poveikį, tačiau turi mažesnę sisteminių poveikį, lyginant su kitais IGK, dėl to gali lemti mažesnę sisteminių astmos gydymo įkvėpiamaisiais vaistais nepageidaujamų poveikių riziką. Dėl šių priežasčių FF / VI yra naudinga alternatyva pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia astma.

**Reikšminiai žodžiai:** flutikazono furoatas, vilanterolas, astma, simptomų kontrolė, sisteminis poveikis.

**Summary.** Fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) is a fixed-dose combination of inhaled glucocorticoid (ICS) and long-acting beta-2 agonist (LABA) approved for the treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older. This combination reduces asthma symptoms and exacerbation rates (including severe asthma-related exacerbations). Clinical research has demonstrated that FF/VI significantly improves respiratory function by measuring the change of the forced expiratory volume in 1 second compare to ICS monotherapy and other ICS/LABA alternatives. Moreover, there is evidence that FF can provide greater protection against airway hyperresponsiveness, with less systemic activity than other ICSs, which might cause less systemic adverse events in patients with asthma. These findings suggest that FF/VI is a useful alternative for patients with moderate-to-severe asthma.

**Keywords:** fluticasone furoate, vilanterol, asthma, symptom control, systemic effect.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1180>

### IVADAS

Per pastaruosius tris dešimtmečius pasaulyje stebimos sergamumo bei mirštamumo nuo astmos mažėjimo tendencijos, tačiau astma išlieka svarbia sveikatos sistemos problema. Remiantis registru duomenimis, net 10 proc. Europos gyventojų serga šia liga, o išlaidos, susijusios su astma, yra didelės – Europoje siekia net 17,7 milijardų eurų per metus [1, 2]. Nors daugeliui sergančiųjų įmanoma užtikrinti tinkamiausią astmos kontrolę, vis dėlto daliai jų išlieka nuolatiniai simptomai ir kartojasi ligos paūmėjimai [3, 4].

Viena iš blogos astmos kontrolės priežasčių yra perteklinis simptomus lengvinančių (trumpo veikimo bronchus plečiančių) vaistų vartojimas, ypač jei pacientai nesilaiko gydymo kontroliuojamaisiais vaistais (t. y. įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais (IGK) arba jų deriniais su ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais) režimo [5–7]. Remiantis tyrimų

duomenimis, astmos gydymo nurodymų laikymąsi gali būti sunku užtikrinti dėl tokių priežasčių, kaip pacientų užmaršumas, nepakankamas skirtumų tarp kontroliuojamųjų ir simptomus lengvinančių vaistų suvokimas bei stereotipų sąlygota IGK nepageidaujamų poveikių baimė [8]. Vis dėlto, astmos gydymas kontroliuojamaisiais vaistais yra būtinas, siekiant sumažinti ligos simptomų bei paūmėjimų pasireiškimą, užtikrinti geresnę gyvenimo kokybę ir pagerinti kvėpavimo funkciją [9].

Flutikazono furoatas ir vilanterolas (FF / VI) yra fiksuotų dozių IGK ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonisto (IVBA) derinys, skirtas paauglių nuo 12 metų bei suaugusiųjų astmai gydyti. Šis vaistinis preparatas vartojamas po vieną įkvėpimą vieną kartą per parą ir yra įkvėpiamas iš dozuoto įkvėpiamųjų miltelių inhaliatoriaus Ellipta® [10]. Šiame apžvalginiaame straipsnyje apibendrinamas FF / VI veiksmingumas ir pranašumai, gydant astmą.

**1 lentelė. Papildomos naktys be astmos simptomų vienam pacientui per savaitę, skyrus gydymą skirtingais kontroliuojamaisiais vaistais arba placebo (lyginant su tyrimo pradžia) tarp pacientų, kurie iki gydymo nurodė bent vieną naktį per savaitę, kai pasireiškė astmos simptomai.** Modifikuota pagal [11]

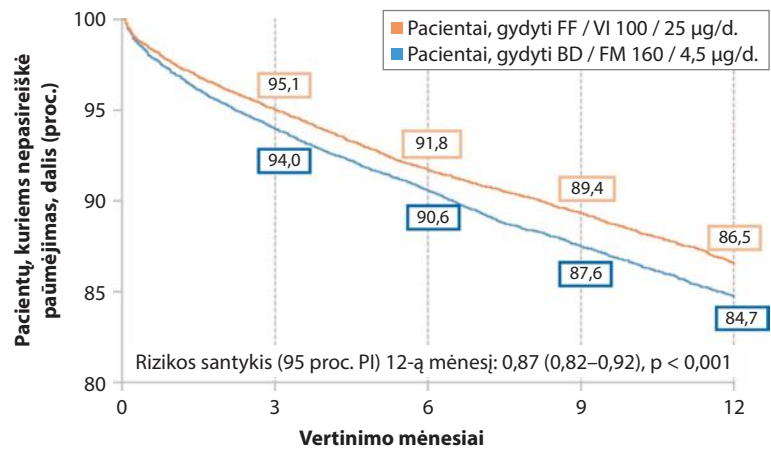
Tyrimas	FF / VI 100 / 25 µg/d.	FF / VI 200 / 25 µg/d.	FF 100 µg/d.	FF 200 µg/d.	FP 500 µg/d.	Placebas
Bleecker ir kt. (2014)	2,7	–	1,9	–	–	1,1
Bernstein ir kt. (2015)	2,0	2,3	1,7	–	–	–
O'Byrne ir kt. (2014)	–	2,2	–	1,6	1,9	–

FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas.

## ASTMOS SIMPTOMŲ IR PAŪMĖJIMŲ KONTROLĖ

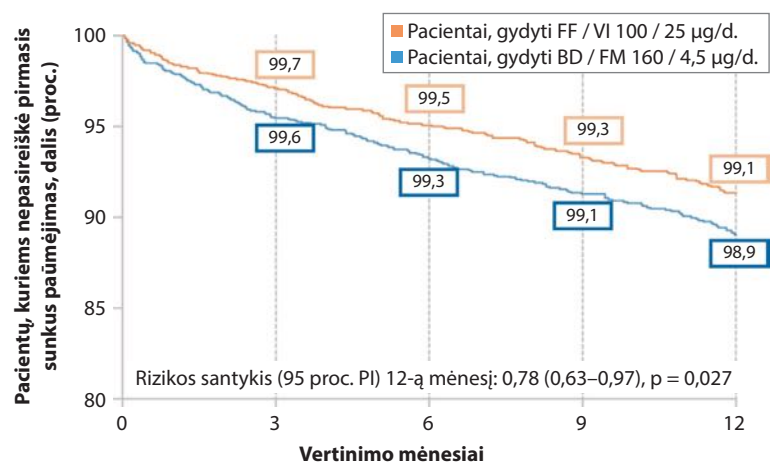
Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, FF / VI reikšmingai pagerina astmos kontrolę, lyginant su kitais kontroliuojamojo gydymo pasirinkimais [11, 12]. Pasaulinėse gairėse nurodoma, kad astma nepakankamai kontroliuojama, jei pacientas per praėjusias keturias savaites buvo priverstas dėl simptomų pabusti naktimis [13]. Be to, geresnė naktinių simptomų kontrolė turi teigiamos įtakos miego kokybei ir mažina dieninių simptomų skaičių [14]. Kerwin ir bendraautorių atliktos trijų III fazės klinikinių tyrimų (n = 2 234) analizės metu nustatyta, kad FF / VI gydyti pacientai turėjo daugiau naktų be astmos simptomų, lyginant su tais, kuriems buvo skirtas tik IGK arba placebo (1 lentelė). Be to, vartojant FF / VI pavyko greičiau pasiekti astmos kontrolės lygį, kai pacientai visai nebeturėjo naktinių simptomų [11]. Kad būtų pasiektas septynių naktų be astmos simptomų rezultatas, pacientams, gydytiems FF / VI, prirėkė 44 dienų, o vartojusiems flutikazono furoato (FF) monoterapiją – 70 dienų; placebo grupei šio rezultato pasiekti nepavyko per visas 12 tyrimo savaitių [15]. Kiti du Kerwin ir bendraautorių nagrinėti tyrimai parodė panašius rezultatus – gydant FF / VI, pavyksta reikšmingai greičiau pasiekti astmos naktinių simptomų kontrolę, lyginant su IGK monoterapija [16, 17]. 2021 m. Averell ir bendraautorių atliktas tyrimas (n = 37 062), kurio metu lygintos dviejų astma sergančių statistiškai panašių individų grupių (vartojusių FF / VI 100 / 25 µg po vieną įkvėpimą vieną kartą per parą ir gydytų budesonido ir formoterolio deriniu (BD / FM) 160 / 4,5 µg po du įkvėpimus du kartus per parą) kontrolė. Astmos kontrolė buvo vertinama pagal trumpo veikimo β<sub>2</sub> agonistų (TVBA) flakonų išsigyjimą per metus pacientui trejų metų stebėsenos laikotarpiu, taip pat skaičiuotas laikas iki pirmo (išskiriant ir sunkų) astmos paūmėjimo bei

bendras ir sunkių paūmėjimų rodiklis. Nustatyta, kad pacientai, gydyti FF / VI, suvartojo kliniškai reikšmingai mažiau salbutamolio flakonų, lyginant su BD / FM grupe (FF / VI – 1,47, BD / FM – 1,64; p < 0,001). Be to, FF / VI yra susijęs su 13 proc. mažesne bendra ir 22 proc. mažesne sunkių astmos paūmėjimų rizika, lyginant su BD / FM grupe (atitinkamai – p < 0,001 ir p = 0,027; 1 ir 2 pav.). Vartojant FF / VI, nustatyta



**1 pav. Laikas iki pirmo astmos paūmėjimo, skiriant skirtingus IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančio vaisto derinius.** Modifikuota pagal [12]

BD / FM – budesonidas / formoterolis; FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; PI – pasikliautinis intervalas.



**2 pav. Laikas iki pirmo sunkaus astmos paūmėjimo, skiriant skirtingus IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančio vaisto derinius.** Modifikuota pagal [12]

BD / FM – budesonidas / formoterolis; FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; PI – pasikliautinis intervalas.

# Farmakoterapija

žymiai mažiau astmos paūmėjimų (taip pat ir sunkių) per 100 dienų pacientui, lyginant su BD / FM (visų paūmėjimų  $p < 0,001$ , sunkių paūmėjimų  $p = 0,020$ ) [12]. Apibendrinus aukščiau aprašytų tyrimų duomenis, galima teigti, kad FF / VI padeda užtikrinti veiksmingesnę astmos kontrolę, ne tik lyginant su IGK monoterapija, tačiau ir su alternatyviais IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų deriniais.

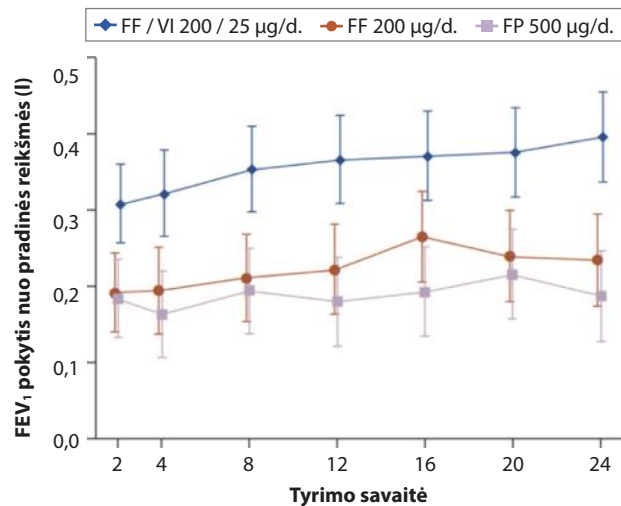
## PLAUČIŲ FUNKCIJA

Prieš dešimtmetį publikuotame O'Byrne ir bendraautorų tyrime ( $n = 586$ ) buvo nustatyta, kad FF / VI kliniškai reikšmingai labiau pagerino forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>) paros vidurkį 24 gydymo savaitę nei FF arba flutikazono propionatas (FP) (3 pav.) [17]. Be to, kalbant apie kvėpavimo funkciją, pastaraisiais metais atlikto RERACS tyrimo metu nustatyta, kad FF / VI yra pranašesni ir prieš kitų IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų derinių ekvivalentines dozes (flutikazono propionato ir salmeterolio (FP / SM) bei BD / FM). Pakeitus gydymą (iš FP / SM arba BD / FM į FF / VI), po keturių savaičių stebėtas statistiškai reikšmingas FEV<sub>1</sub> padidėjimas, kuris išliko iki pat tyrimo pabaigos – 12 savaitės ( $p < 0,05$ ) (4 pav.) [18].

## TERAPINIS INDEKSAS IR SISTEMINIS POVEIKIS

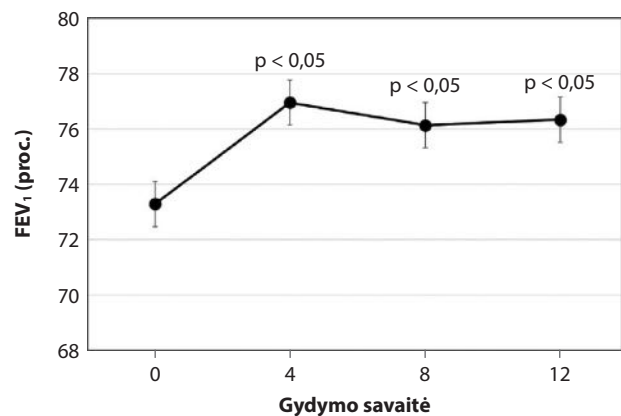
Žinoma, kad įvairūs IGK pasižymi skirtingomis farmakokinetinėmis, fizikocheminėmis savybėmis bei turi skirtingą gebėjimą prisijungti prie gliukokortikoidų receptorių. Nors, gydant astmą, svarbu užtikrinti gerą ligos kontrolę ir išvengti paūmėjimų, vis dėlto būtina įvertinti, jog IGK turi ir sisteminį poveikį, dėl kurio gali atsirasti nepageidaujamų poveikių, tokių kaip kaulų tankio ir jų augimo pokyčiai, akių, odos pažeidimai, taip pat imuniteto sutrikimai, dėl kurių padidėja pneumonijos rizika [19]. Tačiau vienas svarbiausių astmos gydymo IGK sisteminių nepageidaujamų poveikių – hipotalamo-hipofizės-antinksčio ašies slopinimas. Daley-Yates ir bendraautorai tyrime ( $n = 54$ ) palygino trijų IGK (FF, FP ir BD) vietinį ir sisteminį poveikį bei apskaičiavo jų terapinį indeksą. Tyrimo metu kvėpavimo takų atsakas buvo vertintas atliekant adenozino-5-monofosfato provokacinį mėginį (AMP PC20) aštuntą tyrimo parą, sisteminis atsakas – vertinant kortizolio koncentraciją plazmoje, prieš skiriant gydymą IGK ir po 6–7 parų [20].

Gydymo FF metu buvo pasiektas geresnis kvėpavimo takų atsakas – vaisto dozė, kurią skiriant pasiekta 50 proc. maksimalaus poveikio (ED<sub>50</sub>), atliekant AMP PC20, buvo 48,52 μg/d. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 18,21–129,32). O skiriant FP arba BD, atitinkamai – 1081,27 μg/d. (95 proc. PI – 448,00–2609,66) ir 1467,36 μg/d. (95 proc.



3 pav. FEV<sub>1</sub> pokytis 24 savaičių laikotarpiu, skiriant gydymą skirtingais kontroliuojamaisiais vaistais. Modifikuota pagal [17]

FEV<sub>1</sub> – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas; PI – pasikliautinis intervalas.



4 pav. FEV<sub>1</sub> procentinės normos dalies kintamumas, kai gydymas kitu IGK ir IVBA deriniu buvo pakeistas į FF / VI derinį. Modifikuota pagal [18]

$p < 0,05$ , lyginant su reikšme, prieš skiriant gydymą FF / VI. FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; FEV<sub>1</sub>, proc. – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę, proc. normos; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistas.

PI – 546,51–3939,84). Nustatyta, kad FF 100 μg/d. ir 200 μg/d. dozių poveikis kvėpavimo takams buvo panašus kaip FP  $\geq 2000$  μg/d. ir BD  $\geq 3000$  μg/d. Be to, esant mažiausioms astmos gydymui patvirtintoms dozėms, FF vartojimas lėmė 3,5–4,0 kartus veiksmingesnę kvėpavimo takų apsaugą nei FP arba BD [20].

Sisteminio poveikio reikšmės, vertinant kortizolio slopinimą pagal ED50: FF – 899,99 μg/d. (95 proc. PI – 698,36–1101,62), FP – 1986,05 μg/d. (95 proc. PI – 1574,70–2397,39), o BD – 1927,42 μg/d. (95 proc. PI – 1698,46–2156,37). Be to, kortizolio slopinimas, skiriant FF tiek mažesnėmis (100 μg/d.), tiek didesnėmis (200 μg/d.) dozėmis (kortizolio slopinimas atitinkamai – 7,21 proc. ir 14,28 proc.), yra panašus kaip mažų dozių FP (200 μg/d. ir 500 μg/d.) arba BD

(200 µg/d. ir 400 µg/d.). Atlikus skaičiavimus, nustatyta, kad FF pasižymi didžiausiu terapiniu indeksu, kuris apibūdinamas kaip ED50 kortizolio slopinimui ir ED50 AMP PC20 santykis (FF – 18,55; F – 1,84; BD – 1,31) [20].

## APIBENDRINIMAS

Apibendrinant straipsnyje pateiktų tyrimų rezultatus, galima teigti, kad FF / VI derinys, gydant astmą, reikšmingai gerina simptomų kontrolę, mažina paūmėjimų riziką bei turi teigiamos įtakos kvėpavimo funkcijos rodikliams. Be to, lyginant su kitais kontroliuojamaisiais vaistais, FF / VI derinys sukelia mažesnę sisteminių poveikį, taip galimai mažindamas sisteminių nepageidaujamų poveikių pasireiškimo riziką. Todėl FF / VI sausų miltelių dozuotas inhaliatorius (Ellipta®) – naudinga alternatyva pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia astma.

## LITERATŪRA

1. Cao Y, Chen S, Chen X, Zou W, Liu Z, Wu Y, et al. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2022 Nov 22;10:1036674.
2. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013;42(3):559-63.
3. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, Kolilekas L, Papiris S, Gaga M. Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):361-9.
4. Pavord ID, Mathieson N, Scowcroft A, Pedersini R, Isherwood G, Price D. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting β<sub>2</sub>-agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):17.
5. Senthilselvan A, Lawson JA, Rennie DC, Dosman JA. Regular use of corticosteroids and low use of short-acting beta<sub>2</sub>-agonists can reduce asthma hospitalization. *Chest*. 2005;127(4):1242-51.
6. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Eriksson I, Caillet P, Chatte G, et al. Prescribed therapy for asthma: therapeutic ratios and outcomes. *BMC Fam Pract*. 2015;16:49.
7. Urrutia I, Delgado J, Domínguez-Ortega J, Mascarós E, Pérez M, Resler G, et al. Clinical factors associated with overuse of asthma reliever medication. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):42-8.
8. Amin S, Soliman M, McIvor A, Cave A, Cabrera C. Understanding patient perspectives on medication adherence in asthma: a targeted review of qualitative studies. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:541-51.
9. Demarche SF, Schleich FN, Henket MA, Paulus VA, Van Hees TJ, Louis RE. Effectiveness of inhaled corticosteroids in real life on clinical outcomes, sputum cells and systemic inflammation in asthmatics: a retrospective cohort study in a secondary care centre. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018186.
10. Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/relvar-ellipta-epar-product-information\\_lt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/relvar-ellipta-epar-product-information_lt.pdf) (žiūrėta 2023 03 20).
11. Kerwin E, Barnes N, Gibbs M, Leather D, Forth R, Jacques L, et al. Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves nighttime awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(8):890-7.
12. Averell CM, Laliberté F, Germain G, Duh MS, Lima R, Mahendran M, et al. Symptom control in patients with asthma using inhaled corticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists (fluticasone furoate/vilanterol or budesonide/formoterol) in the US: a retrospective matched cohort study. *J Asthma*. 2022;59(9):1805-18.
13. Global Initiative for Asthma. 2022 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://ginasthma.org> [Date last accessed: 2023 Mar 20].
14. Svedsater H, Hilton E, Leather D, T Robinson, L Bradshaw, H Doll, et al. Evaluation and quantification of treatment preferences for patients with asthma or COPD using discrete choice experiment surveys. *Thorax*. 2016;71(3):A161-2.
15. Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, 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):553-61.
16. Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, Toler WT, Forth R, Jacques L, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015;52(10):1073-83.
17. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(3):773-82.
18. Shimizu Y, Shiobara T, Arai R, Chibana K, Takemasa A. Real-life effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol after switching from fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol therapy in patients with symptomatic asthma: Relvar Ellipta for Real Asthma Control Study (RERACS study). *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1877-3.
19. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J*. 2014;8:59-65.
20. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: a dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):483-93.