

Didelių dozių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato itin smulkių dalelių fiksuotos dozės derinys astmai gydyti

HIGH-DOSE FOSTER BECLOMETASONE DIPROPIONATE/FORMOTEROL FUMARATE IN FIXED-DOSE COMBINATION FOR THE TREATMENT OF ASTHMA

MONIKA JAŠINSKAITĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Lietuvos mokslo institucijų, sveikatos priežiūros specialistų, vaistų kūrėjų bendradarbiavimas su ligoniais tampa vis glaudesnis, todėl ir gaminami vaistai tampa vis veiksmingesni bei saugesni. Itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato (BDP/Form) 200/6 µg sudėtis sukurta, siekiant sustiprinti gydymą įkvepiamaisiais gliukokortikoidais, nedidinant bronchodilatatoriaus dozės pacientams, kuriems astma netinkamai kontroliuojama vartojant ankstesnį gydymą. Atliktas tyrimas padėjo įvertinti poveikį astmos kontrolei kaip statistiškai reikšmingą (Foster 200/6 palyginus su monoterapija BDP). Apibendrinus duomenis, galima teigti, kad BDP/Form 200/6 µg pagerina plaučių funkciją ir teigiamai veikia simptomus, padeda kontroliuoti astmą. Todėl BDP/Form 200/6 µg gali būti laikomas veiksmingu ir saugiu vaistu tiems astma sergantiems pacientams, kuriems astma netinkamai kontroliuojama skiriant didelę dozę įkvepiamųjų gliukokortikoidų arba vidutinę dozę įkvepiamojo gliukokortikoido su ilgo veikimo β₂-agonistu.

Reikšminiai žodžiai: astma, beklometazono dipropionato ir formoterolio fumaratas, itin smulkios dalelės, įkvepiamieji gliukokortikoidai, ilgo veikimo įkvepiamieji β₂-agonistai.

Summary. The high-strength formulation of extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/Form) 200/6 µg has been developed to step up inhaled corticosteroid treatment, without increasing the dose of the bronchodilator, in patients who are not controlled with previous therapies. Two clinical studies have evaluated efficacy of high-strength BDP/Form as compared with another high-dose fixed combination and BDP monotherapy. Overall, data show that BDP/Form 200/6 µg improves lung function and has beneficial effects on symptoms, use of rescue medication and asthma control, with an acceptable safety profile comparable with that of high-dose fluticasone propionate/salmeterol. Therefore, BDP/Form 200/6 µg could be considered as an effective and safe treatment for patients with asthma who are not adequately controlled with high doses of inhaled corticosteroid monotherapy or medium doses of inhaled corticosteroid/long-acting β₂-agonist combinations.

Key words: asthma, beclometasone dipropionate/formoterol fumarate, inhaled corticosteroid, extrafine, long-acting β₂-agonist.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų liga, kurios paplitimo ir sergamumo rodikliai pastaraisiais metais pastebimai didėja daugelyje ekonomiškai stiprių šalių, taip pat ir Lietuvoje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, astma serga maždaug 300 mln. žmonių (apie 4,4 proc. bendrosios populiacijos). Sveikatos priežiūros specialistų ir ligonių bendradarbiavimo dėka galima efektyviai ir saugiai gydyti astmą ir žymiai pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę. Spartėjant technologijų plėtrai ir jų pritaikymui visose srityse, informacijos sklaidai, medicinos atstovų, vaistų kūrėjų bendradarbiavimas su pacientais tampa vis glaudesnis,

todėl ir progresas, tobulinant pažangiausias gydymo priemones, tame tarpe ir astmos srityje, taip pat įgauna vis didesnę pagreitį.

ASTMOS GYDYMO SAVITUMAI

Pasaulinės astmos iniciatyva (*The Global Initiative for Asthma – GINA*) rekomenduoja astmos gydymą koreguoti atsižvelgiant į ligos simptomus dieną ir naktį, fizinio aktyvumo ribojimą, skubiosios pagalbos vaistų vartojimą ir plaučių funkcijos sutrikimus (Reddel ir Levy, 2015). Gydant astmą siekiama šių tikslų: pasiekti ir palaikyti simptomų kontrolę; apsaugoti nuo astmos

Farmakoterapija

1 lentelė. Mažos, vidutinės ir didelės IGK dienos dozės suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams

Vaistas	Maža dozė (µg/d)	Vidutinė dozė (µg/d)	Didelė dozė (µg/d)
Beklometazono dipropionatas HFA	100–200	> 200–400	> 400
Budezonidas DPI	200–400	> 400–800	> 800
Ciklezonidas HFA	80–160	> 160–320	> 320
Flutikazono propionatas DPI, HFA	100–250	> 250–500	> 500
Flutikazono furoatas, DPI	100	–	200
Mometazono furoatas	110–220	> 220–440	> 440

HFA – dozuoto aerosolio inhalatorius su hidrofluoralkanu, DPI – dozuotų miltelių inhalatorius. Tai yra numatomo klinikinio įkvepiamųjų gliukokortikoidų palyginamumo, bet ne ekvivalentiškumo lentelė. Kategorijos „maža“, „vidutinė“ ir „didelė“ dozės pagrįstos paskelbta informacija ir turimais tyrimų, įskaitant tiesioginių palyginimų, rezultatais.

paūmėjimų; užtikrinti normalią kasdienę veiklą ir fizinį aktyvumą; išlaikyti plaučių funkciją kuo artimesnę normai ir išvengti stabilios bronchų obstrukcijos; sumažinti arba išvengti šalutinio vaistų poveikio; apsaugoti nuo astmos sąlygojamos mirties. Parenkant vaistus ilgalaikiam astmos gydymui, būtina atsižvelgti į šias sąlygas: vaistų veiksmingumą ir saugumą (įvertinamas individualiai, pagal ligos sunkumą, fenotipą, gretutines ligas), paciento gebėjimą tinkamai įkvėpti vaistus po apmokymo; paciento nusiteikimą, susijusį su skirtu gydymo režimu vykdyti (inhalatorių kiekis, tipas, vaistų vartojimo dažnis ir kt.); rekomenduojamo gydymo prieinamumą ir kainą (Sakalauskas, ats. red., 2015).

GINA rekomenduoja penkių pakopų medikamentinį gydymą, atsižvelgiant į paciento esamą būklę kontroliuojant astmą ir farmakologinį gydymą: trumpalaikis gydymas įkvepiamuoju trumpo veikimo β_2 -adrenoreceptorių agonistu (TVBA) (1 pakopa); nuolatinis gydymas su mažų dozių įkvepiamuoju gliukokortikoidu (IGK) (2 pakopa); po to pridėdant ilgo veikimo β_2 -adrenoreceptoriaus agonistą (IVBA) (3 pakopa). Toliau didinant IGK dozę (vidutinės-didelės dozės), susietą su IVBA, (4 pakopa) ir galiausiai skiriant vieną arba kelis pridedamuosius vaistus (5 pakopa). Gydymo tikslas – vertinant atsaką į gydymą, pasiekti mažiausią kontroliuojamojo vaisto (įkvepiamojo gliukokortikoido) dozę, leidžiančią kontroliuoti astmos simptomus, minimalizuojant rizikos veiksnius, vaistų nepageidaujamą poveikį. Įvertinus atsaką į skirtą gydymą ir konstatavus nepakankamą atsaką, atsižvelgus į galimai pašalinamas priežastis ir jas koregavus, kiekvieno vizito metu priimamas sprendimas dėl tolesnės gydymo taktikos: tęsti to paties intensyvumo (pakopos) gydymą, stiprinti jį (kilti pakopa aukštyr) ar silpninti (leisti pakopa žemyn). 1 lentelėje pateikiamos palyginamosios įkvepiamųjų gliukokortikoidų paros dozės suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams pagal GINA.

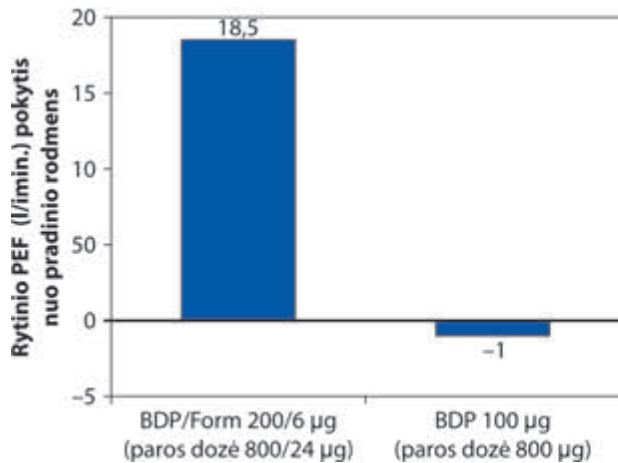
Rinkoje jau ne vienerius metus yra beklometazono dipropionato ir formoterolio derinys (Foster 100/6 µg

dozuoto aerosolio tipo inhalatoriuje (angl. *Pressurized metered dose*, pMDI), kuris skirtas reguliariam astmos gydymui, taikant vieną arba dvi inhaliacijas du kartus per dieną, o pagal GINA klasifikaciją suteikia mažą ar vidutinę IGK paros dozę. Egzistuoja galimybė pasirinktinai taikyti dvi gydymo schemas: reguliariai vartojamas palaikomajam gydymui bei reguliariai palaikomajam gydymui ir pagal poreikį, jei atsiranda astmos simptomų. Foster 100/6 µg veiksmingumas ir saugumas įrodytas klinikiniais tyrimais (Huchon ir kt., 2009; Papi ir kt., 2007a, 2007b), o jo veiksmingumas patvirtintas realiose gyvenimo sąlygose (Kuna ir kt., 2015; Müller ir kt., 2011; Allegra ir kt., 2012; Terzano ir kt., 2012). BDP/Form 200/6 µg derinys, kuris vartojamas po dvi inhaliacijas du kartus per dieną, skirtas aukštesnei astmos gydymo pakopai. Kaip ir itin smulkių dalelių Foster 100/6 µg, didesnio stiprumo Foster 200/6 µg sudaro ypač smulkių dalelių aerosolį, kurio vidutinis dalelių aerodinaminis diametras (angl. MMAD, *mass median aerodynamic diameter*) yra <2 mikrometrų ir abiejų vaisto sudėtinių dalių dalelės yra panašaus dydžio. Itin smulkių dalelių aerosolis užtikrina didelį ir tolygų vaisto nusėdimą plaučiuose tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose nepriklausomai nuo patofiziologinių sąlygų (De Backer ir kt., 2010; Scichilone ir kt., 2014).

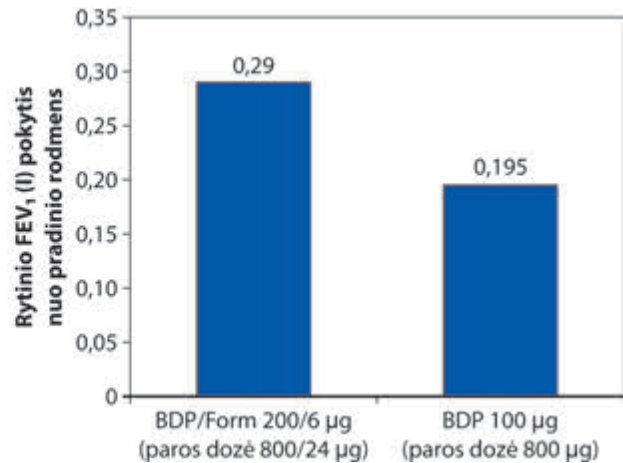
Šiame straipsnyje apžvelgiamas 2016 m. M. Corradi su kolegomis atliktas klinikinis tyrimas NCT01577082 (FORCE), kuris buvo pasirinktas siekiant palyginti itin smulkių dalelių BDP/Form (beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas Foster) 200/6 µg (dvi inhaliacijos du kartus per parą) veiksmingumą ir saugumą su monoterapija didelių dozių BDP (stambių dalelių BDP 2000 µg arba itin smulkių dalelių BDP 800 µg per parą).

VEIKSMINGUMO REZULTATAI

Tarptautiniame, multicentriniame, randomizuotame, dvigubai aklame, dviejų paralelinių grupių tyrime dviejų savaičių įtraukimo į tyrimą periodu visi pacientai vartojo



A. Pakoreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/form ir BDP 18,53 (95 proc. PI: 10,33–26,73; $p < 0,001$)



B. Pakoreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/form ir BDP 0,087 (95 proc. PI: 0,016–0,157; $p < 0,05$)

1 pav. Pokyčio skirtumas, lyginant su baziniu, vertinant plaučių funkcijos duomenis FORCE tyrime: A – rytinis PEF; B – FEV₁ (Post-hoc analizė apėmė grįžtamumą patikros metu) (duomenys išreikšti standartiniu nuokrypiu).

2 lentelė. Su astma susijusių parametų vertinimas vartojant BDP/Form FORCE tyrimo metu

Tyrimo parametrai	Pradinė reikšmė (SN**)	Viso gydymo laikotarpio reikšmė (SN)	Bazinis pokytis	p vertė lyginat su baziniu rodikliu
Vaistiniai preparatai skubiajai pagalbai (įpurškimai per dieną)	2,67 (2,72)	1,39 (1,60)	-48 proc.	<0,001
Dienų skaičius be pirmosios pagalbos vaistų vartojimo	32,95 (37,36)	54,46 (39,74)	+65 proc.	<0,001
Dienos be astmos simptomų (proc.)	5,18 (16,08)	15,31 (27,97)	3 kartus daugiau	<0,001
Dienos, kai astma kontroliuojama (proc.)	4,64 (14,93)	14,98 (27,62)	3 kartus daugiau	<0,001
Vertinimas balais pagal ACQ*	2,12 (0,63)	1,49 (0,74)	-0,69 balai (MKSS = 0,5 balo)	<0,001

ACQ* – Astmos kontrolės klausimynas; BDP/Form – beklometazono dipropionatas ir formoterolio fumaratas; MKSS – minimalus, kliniškai svarbus skirtumas; SN** – standartinis nuokrypis.

itin smulkių dalelių BDP 800 µg per parą. Po 12 savaičių Foster 200/6 µg vartojimo (dvi inhaliacijos, du kartus per parą), rytinis PEF išaugo BDP/Form grupėje, pastebėtas nedidelis mažėjimas BDP grupėje (18 l/min. ir -1 l/min., atitinkamai). ITT (atrinktų gydyti pacientų imtyje) vidutinės reikšmės skirtumas nuo bazinio tarp abiejų tiriamųjų grupių buvo reikšmingas BDP/Form grupės naudai (18,53 l/min., 95 proc. PI: 10,33–26,73; $p < 0,001$) (1 pav. A). Panašūs rezultatai gauti protokolo populiacijoje, kur vidutinės reikšmės skirtumas nuo bazinio tarp abiejų tiriamųjų grupių buvo statistiškai reikšmingas BDP/Form grupėje (18,48 l/min., 95 proc. PI: 9,88–27,08; $p < 0,001$) ir tai patvirtina BDP/Form vaisto pranašumą prieš BDP.

Antrinių veiksmingumo analizių serija patvirtino, kad BDP/Form veiksmingesnis palyginus su BDP monoterapija. Nustatyta, kad BDP/Form lėmė statistiškai reikšmingai didesnę pagerėjimą, vertinant vakarinę priešdozinę PEF (didžiausias iškvėpiamo oro srovės greitis), paros

PEF kintamumą ir priešdozinę FEV₁ (forsuotas iškvėpimo tūris per 1 sek.). Pokyčio skirtumas nuo pradinio lygio iki kiekvieno tarpinio apsilankymo vertinat vakarinę PEF buvo statistiškai reikšmingas BDP/Form grupėje viso tyrimo laikotarpiu. Baigus gydymą, koreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/Form ir BDP buvo 17,18 l/min. (95 proc. PI: 4,81–29,54; $p = 0,007$). Atsižvelgiant į visą gydymo laikotarpį, analizė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą tarp BDP/Form ir BDP 18,02 l/min. (95 proc. PI: 9,37–26,67; $p < 0,001$).

Post-hoc analizė, vertinant priešdozinę FEV₁, kuri apėmė grįžtamumą patikros metu kaip kovariantą, parodė didesnę FEV₁ pagerėjimą nuo pradinio lygio kiekvieno apsilankymo metu ir viso gydymo laikotarpiu taikant BDP/Form lyginant su BDP gydymu. Koreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/Form ir BDP nuo pradinio lygio iki gydymo laikotarpio pabaigos buvo 0,087 l (95 proc. PI: 0,016–0,157; $p = 0,023$) (1 pav. B).

Farmakoterapija

Taip pat, BDP/Form lėmė žymų skubiosios pagalbos vaistų vartojimo sumažėjimą ir ženkliai padidino dienų be būtinosios pagalbos vaistų skaičių, didino dienų be pasireiškiančių astmos simptomų skaičių bei pagerino astmos kontrolę (2 lentelė).

SAUGUMO REZULTATAI

Saugumo analizė apima 189 pacientus BDP/Form grupėje ir 180 pacientų BDP grupėje. Gydomo metu pasireiškę šalutiniai vaisto poveikiai buvo retesni BDP/Form grupėje nei BDP grupėje: trys atvejai dviems pacientams (1,1 proc.) palyginus su penkiais atvejais penkiems pacientams (2,8 proc.), atitinkamai. Apskritai, gydymo metu pasireiškusių šalutinių vaisto poveikių skaičius buvo mažesnis abiejose gydomose grupėse ir retesni BDP/Form grupėje (trys atvejai dviems pacientams – 1,1 proc.) negu BDP grupėje (penki atvejai penkiems pacientams – 2,8 proc.).

Visiems pacientams nustatyti normalūs arba kliniškai nereikšmingi nuokrypiai nuo normos kraujo laboratorinių parametrų tiek patikrinimo metu, tiek baigus tyrimą. Kortizolio kiekis serume buvo pamatuotas centrinėje laboratorijoje apie 15 proc. pacientų, dalyvaujančių tyrime. Skirtumas nuo kortizolio kiekio serume pradinio lygio (plotas po kreive (AUC 0–24 val.)) ir minimalios kraujo plazmos koncentracijos (C_{\min}) buvo stabilus BDP/Form grupėje ir sumažėjo BDP grupėje, stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas BDP/Form naudai. Nebuvo jokių reikšmingų pokyčių vertinant gyvybinius (pvz., AKS,

ŠSD) parametrus ir EKG nuo pradinio lygio kiekvieno apsilankymo metu bei gydymo laikotarpio pabaigoje.

APIBENDRINIMAS

Didesnio stiprumo BDP/Form (Foster 200/6 μg) pirmiausia skirtas sustiprinti gydymą IGK, nedidinant bronchus plečiamojo vaisto dozęs. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad BDP/Form 200/6 μg pagerina plaučių funkciją ir turi teigiamą poveikį astmos simptomams, skubios pagalbos medikamentų suvartojimui bei astmos kontrolei. BDP/Form 200/6 μg (Foster) gali būti laikomas saugiu, veiksmingu ir gerai toleruojamu gydant pacientus, kurių astma nepakankamai kontroliuojama skiriant dideles dozes įkvepiamųjų gliukokortikoidų arba vidutines dozes įkvepiamųjų gliukokortikoidų ir ilgo veikimo β_2 -agonistų derinius.

LITERATŪRA

1. **Corradi M, Spinola M, Petruzzelli S, Kuna P.** High-dose beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2016; 10(5):492-502.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. Available at: <http://www.ginasthma.com>
3. **Kuna P, Kuprys-Lipińska I.** Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy: new quality in asthma management. *Therapy.* 2008; 5(4):495–512.
4. **Reddel H, Levy M; Global Initiative for Asthma Scientific Committee and Dissemination and Implementation Committee.** The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015; 25:15050.
5. **Sakalauskas R, red.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: Vitae litera; 2015.