

# Itin smulkių dalelių sudėtinis beklometazono dipropionato ir formoterolio vaistas astmai gydyti: įrodymai ir perspektyva

Rūta Nutautienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** astma, beklometazono dipropionatas, formoterolis, *Modulite*<sup>®</sup> technologija.

**Santrauka.** Gydytas sudėtinis beklometazono ir formoterolio vaistu ypatingas tuo, kad naująją *Modulite*<sup>®</sup> technologija pagaminto vaisto dalelės yra labai mažo dydžio ir įkvėptos gerai pasiskirsto smulkiuosiuose apatiniuose kvėpavimo takuose.

Sergant lėtine kvėpavimo takų uždegimo liga astma, uždegimas lemia tiek klinikinius simptomus, tiek ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius (remodeliaciją). Paprastai ligos simptomai esti ilgalaikiai, tačiau tinkamai kontroliuojami vaistais jie neturėtų labai paveikti įprastinio astma sergančio žmogaus gyvenimo.

Moderniausias, mokslo įrodymais pagrįstas astmos gydymo būdas – inhaliuojamieji sudėtiniai vaistai, kuriuos sudaro gliukokortikoidų ir ilgo poveikio bronchus plečiančių vaistų derinys viename inhaliatoriuje. Tokių inhaliatorių tobulinimas, naujų farmacijos pramonėje diegiamų technologijų pažanga lemia naujų vaistų arsenalą gydytojo praktikai plėtimą. Taikant naujausią *Modulite*<sup>®</sup> technologiją pagamintas itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje *Foster*.

## GYDYMAS INHALIUOJAMUOJU ITIN SMULKIŲ DALELIŲ SUDĖTINIŲ GLIUKOKORTIKOIDO IR ILGAI VEIKIANČIO BETA 2 AGONISTO VAISTU

Vidutinio sunkumo ir sunkios astmos gydymas inhaliuojamuoju sudėtinis gliukokortikoido (IG) ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto (IVBA) vaistu yra pagrindinis [1]. Anksčiau atliktų tyrimų rezultatai parodė,

kad, prie beklometazono (BDP) pridėjus formoterolio (F), gydymas būna veiksmingesnis nei padidinus vien IG dozę pacientams, kuriems astma buvo prastai kontroliuojama taikant monoterapiją IG [5, 6].

Vaistų derinys veikia dvejopai: slopina uždegimą (gliukokortikoidas) ir plečia bronchus (beta 2 agonistas). Taip užtikrinama reikalinga molekulinė IG bei IVBA sąveika [2, 3], kuri lemia didesnę ilgalaikį sudėtinio vaisto viename inhaliatoriuje veiksmingumą, palyginti su dviejų atskirai vartojimų preparatų veiksmingumu [4]. Be to, inhaliuojamieji sudėtiniai vaistai turi nemažai kitų privalumų, pavyzdžiui, patogesni pacientui vartoti, kas lemia geresnį gydymo režimo laikymąsi.

Inhaliatorių tobulinimas, technologijų pažanga leido sukurti naują veiksmingą ir patogų vartoti sudėtinį beklometazono dipropionato ir formoterolio preparatą viename inhaliatoriuje – itin smulkių dalelių aerosolio „debesėlio“ preparatą *Foster*. Tai nauja gydymo priemonė, padėsianti pasiekti geresnių gydymo rezultatų.

Naujasis beklometazono ir formoterolio sudėtinio vaisto sraigtinis aukšto slėgio dozuojamasis (ASD) inhaliatorius, kuriame nėra chloro, pagamintas remiantis *Modulite*<sup>®</sup> technologija, čia propelentas yra tetrafluoretanas (*hydrofluoroalkane*, HFA). Tetrafluoretanas turi

visas fizines savybes, būtinas aerosolinio inhaliatoriaus propellentui.

Toksikologiniai tyrimai rodo, kad preparatas saugus žmogui. Kiekvienoje išpurškiamoje sudėtinio vaisto dozėje yra 100 µg beklometazono ir 6 µg formoterolio. Abiejų vaistinių medžiagų, ir beklometazono, ir formoterolio, dalelės yra mažesnės nei tradiciniuose chlorfluorometano (*chlorofluorocarbon*, CFC) inhaliatoriuose [7].

### NAUJA PAŽANGI *MODULITE*® TECHNOLOGIJA

Naujoji pažangi *Modulite*® technologija buvo sukurta Italijos farmacijos kompanijos „Chiesi“. Mokslininkai siekė pakeisti CFC dozatorius naujais inhaliatoriais, į kurių sudėtį įeitų aplinkai nekenksmingas propelentas HFA [8].

Kad vaisto būtų įkvėpta į plaučius, dozuotose aerosoliniuose inhaliatoriuose yra propelento, kuris vaistą paverčia įkvėpti tinkamų dalelių aerosoliniu „debesėliu“. „Debesėlio“ dalelių dydis ir greitis, kuriuo jos įpurškiamos, lemia vaisto patekimo į kvėpavimo takus gylį, taip pat daro įtaką klinikiniam vaisto veiksmingumui ir toleravimui.

Pateikta daugybė įrodymų, kad, sergant astma, uždegimas bei remodeliacijos procesas vyksta visose kvėpavimo takų dalyse, taip pat ir smulkiausiose periferinėse bronchiolėse. Taigi idealu, kad vaisto patektų ir į centrinius, ir į periferinius kvėpavimo takus. *Modulite*® technologija puikiai padeda itin smulkių dalelių BDP ir F aerosoliui pasiekti šį tikslą – taip sumažinamas veiksmingas vaisto kiekis, mažėja ir šalutinio poveikio, pasireiškiančio esant stambesnėms preparatų dalelėms, tikimybė. Tam tikras kiekis vaisto pasiekia plaučius netgi kiek vėliau, po inhaliacijos [7].

Svarbi *Modulite*® technologijos savybė yra ta, kad su propelentu norfluranu (HFA-134a) sujungiant tinkamą tirpiklį įmanoma suformuoti tirpalą, o ne suspensiją – taip sukuriama homogeniškas dviejų sudedamųjų dalių pasiskirstymas bei tiksliau suformuojama dozė.

Įdomu tai, kad *in vitro* inhaliacijos metu beklometazono ir formoterolio dalelės susidaro panašaus dydžio [9]. Daroma prielaida, jog dėl to beklometazonas ir formoterolis kartu nusėda bronchų medyje ir sąveika tarp šių dviejų vaistų būna potencialiai geresnė. Beklometazono ir formoterolio sąveika buvo atskleista dviejų eksperimentinių tyrimų metu. Pirmuoju nustatyta, kad gydant sudėtinio beklometazono ir formoterolio vaistu viename inhaliatoriuje citokinų išsiskyrimas iš astma sergančių ligonių skreplių ląstelių buvo kliniškai reikšmingai mažesnis nei gydant vaistais, vartojamais iš atskirų inhaliatorių, o antruoju tyrimu įrodyta, kad, vartojant sudėtinį beklometazono ir formoterolio preparatą geriau stabdoma remodeliacija [10].

### NAUJI ITIN SMULKIŲ DALELIŲ SUDĖTINIO BDP IR F VAISTO VEIKSMINGUMO ĮRODYMAI

Sudėtinio BDP ir F vaisto efektyvumas buvo įrodytas keliais klinikiniais daugiacentriniais atsitiktinių imčių dvigubai aklais tyrimais, kuriose dalyvavo įvairaus

sunkumo astma sergantys pacientai.

Viename tyrime nepakankamai kontroliuojama vidutinio sunkumo astma sergantys pacientai, gydyti maža BDP doze, buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes: vieni vartojo sudėtinį BDP ir F preparatą 100/6 µg doze 2 k./p. (paros dozė – 200/12 µg), kiti – dvigubą ekvivalentės galios (tokio pat veiksmingumo) BDP (ASD HFA) dozę – po 500 µg 2 k./p. (paros dozė – 1000 µg). Gydomo kursas – aštuonios savaitės [11]. Veiksmingumas vertintas pagal rytinės vidutinės didžiausios iškvėpimo srovės (angl. *peak expiratory flow*, PEF) per paskutines dvi gydymo savaites dydžius, palygintus su pradiniais. Tyrimo duomenimis, sudėtinio BDP ir F preparato grupėje rytinė PEF buvo padidėjusi statistiškai reikšmingai, palyginti su BDP grupe.

Kitame dvigubai aklame tyrime lygintas nevisiškai kontroliuojama vidutinio sunkumo ar sunkia astma sergančių pacientų gydymas sudėtinio BDP ir F vaistu, vartojamu 100/6 µg doze 2 k./p. (paros dozė – 400/12 µg) su gydymu ekvivalentės galios BDP (HFA) doze (po 500 µg 2 k./p., paros dozė – 1000 µg) ir formoterolio 12 µg doze 2 k./p. iš atskirų inhaliatorių (visa paros dozė – 1000/24 µg). Ankstesnis gydymas (BDP 700–1000 µg/p. arba ekvivalentėmis dozėmis) nebuvo vertinamas [12]. Trečios, kontrolinės, grupės tiriamieji buvo gydomi 500 µg BDP (CFC) 2 k./p. (paros dozė – 1000 µg).

Šešerių mėnesių trukmės tyrimo pabaigoje rytinė PEF buvo statistiškai reikšmingai didesnė dviejose sudėtinio gydymo grupėse, palyginti su kontroline, monoterapijos BDP, grupe, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų sudėtinio gydymo grupių nenustatyta. Dienų be klinikinių astmos simptomų statistiškai reikšmingai daugiau buvo sudėtinio BDP ir F vaisto grupėje – tai įrodo didesnę sudėtinio vaisto viename dozatoriuje gydymo efektyvumą, palyginti su kartu vartojamais vaistais iš atskirų inhaliatorių. Paūmėjimų dažnumas taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesnis sudėtinio BDP ir F vaisto grupėje, palyginti su gydymu vien BDP.

Tai pirmas atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, kuriuo palyginti astmos kontrolės rodiklių skirtumai gydant sudėtinio IG ir IVBA preparatu viename inhaliatoriuje su tais pačiais vaistais, vartojamais atskirai. Pažymėtina, kad gydymo pabaigoje rytinio serumo kortizolio kiekis didesnis, palyginti su pradiniu, buvo BDP/F grupėje, o kitose dviejose – ne. Tai rodo, kad sudėtinis vaistas pogumburio-hipofizio ašį slopina mažiau nei kiti lyginti gydymo būdai.

### SUDĖTINIO BDP IR F VAISTO (*FOSTER*) DOZAVIMO REKOMENDACIJOS

Preparato *Foster* sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų dozė kiekvienam pacientui nustatoma atsižvelgiant į ligos sunkumą, kurį reikia įvertinti ne tik pradendant gydyti, bet ir keičiant dozę. Jei pacientui reikalingos kitokios dozės nei fiksuotos inhaliatoriuje, turi būti skiriami atskiri inhaliatoriai, kuriuose yra reikiamos

beta 2 adrenoreceptorių agonisto ir (arba) gliukokortikoido dozės.

Kaip minėta, *Foster* sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išpurškiamas labai mažomis dalelėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis stipresnis nei beklometazono propionato, kurio dalelės nėra tokios mažos: 100 µg *Foster* sudėtyje esančio beklometazono propionato, kurio dalelės yra itin smulkios, poveikis atitinka 250 µg beklometazono propionato, kurio dalelės nėra tokios smulkios. Bendra *Foster* sudėtyje esančio beklometazono propionato paros dozė turi būti mažesnė nei beklometazono propionato, kurio dalelės ne tokios smulkios.

## APIBENDRINIMAS

Sudėtinis BDP ir F vaistas, išpurškiamas ASD inhaliatoriumi su HFA propelentu, – pirmasis itin smulkių dalelių BDP ir F fiksuotų dozių derinys. Tokia formulė sukuria tolygų gerą pasiskirstymą plaučiuose (apie 40 proc. išpurkštos dozės), o tai lemia didesnę veiksmingumą gydant vidutinio sunkumo ir sunkią astmą mažesne BDP doze, palyginti su BDP, kurio dalelės nėra tokios smulkios. Vartojant mažesnę BDP dozę, palyginti su ankstesne naudojant CFA, susilpnėja ir sisteminis šalutinis vaisto poveikis [13]. Tyrimų metu pirmą kartą nustatytas daug stipresnis simptomus mal-

šinantis sudėtinio BDP ir F vaisto poveikis bei geresnis astmos kontroliavimas nei derinant tuos pačius vaistus, vartojamus iš atskirų inhaliatorių. Tai galėtų paaiškinti itin smulkių dalelių technologija.

Galima daryti išvadą, kad nauja itin smulkių dalelių sudėtinio BDP ir F vaisto HFA formulė gali būti veiksminga alternatyva turimiems sudėtiniais vaistams nuo astmos.

### EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE/FORMOTEROL HYDROFLUOROALKANE-PROPELLED INHALER IN ASTHMA

RŪTA NUTAUTIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** asthma, beclomethasone dipropionate, formoterol, *Modulite*® technology.

**Summary.** The fixed combination of beclomethasone and formoterol (BDP/F) is an extrafine hydrofluoroalkane-propelled formulation characterized by a small particle size and high particle deposition in the lower airways. The product is manufactured using a specific technology known as *Modulite*®, the advantages of which include a stable and uniform dose delivery and flexibility to tailor particle size.

## LITERATŪRA

- Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02–3659 January 1995, updated 2006.
- Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 29–36 (2003).
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β<sub>2</sub>-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 19, 182–191 (2002).
- Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir. Med.* 97, 702–708 (2003).
- Bouros D, Bachlitzanakis N, Kottakis J et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur. Respir. J.* 14, 627–632 (1999).
- Mitchell C, Jemkins C, Scicchitano R et al. Formoterol (Foradil) and medium-high doses of inhaled corticosteroids are more effective than higher doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 16, 299–306 (2003).
- Dhillon S, Keating GM. Beclomethasone dipropionate/formoterol in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. *Drugs* 66, 1475–1483 (2006).
- Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 20, 290–303 (2007).
- Lewis D, Johnson S, Meakin BJ et al. Presented at: Respiratory Drug Delivery VI. Hilton Head, SC, USA, 3–7 May 1998.
- Descalzi D, Folli C, Nicolini G et al. Anti-proliferative and anti-remodelling effect of beclomethasone dipropionate, formoterol and salbutamol alone or in combination in primary human bronchial fibroblasts. *Allergy* 63(4), 432–437 (2008).
- Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Ballabio M et al. Superior efficacy of a low dose of a new fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI compared to an increased daily dose of BDP in moderate persistent asthma: a 3 month clinical study. 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 28(Suppl. 50), P1237 (2006) (Abstract).
- Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Hofman T et al. Beclomethasone dipropionate/formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma. 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 28(Suppl. 50), P1230 (2006) (Abstract).
- Derendorf H, Nave R, Drollmann A et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 28, 1042–1050 (2006).
- Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109(2 Suppl.), S447–S460 (2002).