

Astmos gydymo įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais terapinis indeksas: dozės-atsako palyginimas kvėpavimo takų hiperreaktyvumui ir antinksčių ašies slopinimui

THERAPEUTIC INDEX OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN ASTHMA:
A DOSE-RESPONSE COMPARISON ON AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS
AND ADRENAL AXIS SUPPRESSION

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) skiriasi gliukokortikoidų receptorių prisijungimo afinitetu, fiziocheminėmis bei farmakokinetinėmis savybėmis. Šio klinikinio tyrimo tikslas – palyginti trijų IGK poveikį kvėpavimo takams, sisteminių aktyvumą ir jų terapinį indeksą. Rezultatai parodė, kad, esant mažesniai sisteminei aktyvumui, flutikazono furoatas labiau apsaugo nuo kvėpavimo takų hiperreaktyvumo, lyginant su flutikazono propionatu arba budezonidu. Dėl to galima manyti, kad visi IGK terapiniu požiūriu nėra panašūs ir gali skirtis savo terapiniu indeksu.

Reikšminiai žodžiai: astma, budezonidas, flutikazono furoatas, flutikazono propionatas, terapinis indeksas.

Summary. To compare the airway potency, systemic activity and therapeutic index of three inhaled corticosteroids that differ in glucocorticoid receptor binding affinity, physicochemical and pharmacokinetic properties. This study provides evidence that fluticasone furoate can provide more protection against airway hyperresponsiveness, with less systemic activity, than fluticasone propionate or budesonide. This suggests that all inhaled corticosteroids are not therapeutically similar and may differ in their therapeutic index.

Keywords: asthma, budesonide, fluticasone furoate, fluticasone propionate, therapeutic index.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.974>

ĮVADAS

Įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) – astmos farmakoterapinio gydymo pagrindas. Šiuo metu klinikiniam naudojimui prieinamos IGK molekulės turi platų farmakodinaminių, fiziocheminių ir farmakokinetinių savybių spektrą. Nepaisant skirtumų, visos IGK molekulės yra vertinamos kaip kliniškai panašios, skiriasi tik jų stiprumas. Siekiant suvienodinti IGK skirtumus bei pasiekti terapinį lygiavertiškumą, parenkamos didesnės IGK dozės. Šis požiūris taip pat atsispindi astmos gydymo gairėse pateiktose dozių ekvivalentiškumo lentelėse.

Straipsniu norima pristatyti klinikinio tyrimo, tikrinusio ankstesnę hipotezę, ar IGK molekulinės struktūros savybės padidina gliukokortikoidų receptorių (GR) prisijungimo afinitetą ir selektyvumą bei lemia fiziocheminius ir farmakokinetinius pokyčius, kurie kartu gali sustiprinti poveikį kvėpavimo takams bei sumažinti sisteminių aktyvumą, rezultatus. Manoma,

kad IGK molekulės su stipresniu priešuždegiminiu poveikiu (didesniu GR prisijungimo afinitetu ir selektyvumu) taip pat turi ilgesnę depoziciją kvėpavimo takuose, todėl, skiriant mažesnę dozę, yra veiksmingesnės.

Flutikazono furoatas (FF), flutikazono propionatas (FP) ir budezonidas (BUD) – IGK, skiriami astmos gydymui. Iš paminėtų, FF turi didžiausią GR prisijungimo afinitetą (2989), lyginant su FP (1775), BUD (935) ir deksametazonu (100). Kiti svarbūs skirtumai, vertinant sisteminių šių molekulių stiprumą kvėpavimo takams, yra tai, kad FF ir FP turi nedidelį bioprieinamumą bei panašų vaistų patekimą į plaučius, kai vaistas atitinkamai įkvėpiamas per sausų miltelių dozuotą inhaliatorių (*Ellipta*[®] ir *Diskus*[®]). Priešingai nei FF ir FP, BUD turi didesnę bioprieinamumą ir apytiksliai dukart didesnę patekimą į plaučius per *Turbuhaler*[®] sausų miltelių inhaliatorių.

Šis tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti trijų IGK

Farmakoterapija

molekulių aktyvumą ir jų terapinį indeksą (TI) kvėpavimo takams, remiantis skirtingu GR prisijungimo afinitetu. Padidėjęs kvėpavimo takų jautrumas yra vienas svarbiausių astmos požymių, o inhaliacinis provokacinis mėginys su adenozino 5'-monofosfatu (AMP) yra tinkamas, siekiant įvertinti IGK apsauginį poveikį mažinant kvėpavimo takų uždegimą. Vienas iš svarbiausių nepageidaujamų IGK poveikių yra pagumburio-hipofizės-antinksčių žievės ašies slopinimas. Šiame tyrime buvo palygintas IGK dozės atsakas į vietinį veiksmingumą, esant padidėjusiam kvėpavimo takų hiperreaktyvumui, atliekant provokacinį mėginį su AMP. Tuo pat metu matuotas 24 val. plazmos kortizolio slopinimas (kortizolis naudojamas kaip IGK nepageidaujamas sisteminis žymeklis) ir lygintas santykinis TI (sisteminio aktyvumo ir kvėpavimo takų poveikio santykis) FF, FP ir BUD grupių pacientams, sergantiems astma.

METODAI

Tyrimo dizainas

Tai atsitiktinių imčių, didėjančių dozių, placebo kontroliuotas, nepilno bloko (angl. *incomplete block*), dviejų periodų, kryžminis tyrimas, vykdytas trijuose klinikuose centruose. Tiriamieji buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į pirmą arba antrą gydymo laikotarpį, po 25–42 dienų pereinamojo eliminacijos laikotarpio (angl. *washout period*), naudojant patvirtintą programinę įrangą (*RandAll NG, GlaxoSmithKline plc.*). Kiekvieną gydymo laikotarpį sudarė penkios iš eilės didinamos dozės po septynias dienas, iš viso 35 dienas: FF *Ellipta*[®] (25 → 100 → 200 → 400 → 800 µg/d); FP *Diskus*[®] (50 → 200 → 500 → 1000 → 2000 µg/d); BUD *Turbuhaler*[®] (100 → 400 → 800 → 1600 → 3200 µg/d) arba placebo (*ELLIPTA*[®] arba *DISKUS*[®]) standartinėmis dozėmis.

Šis tyrimas iš dalies buvo aklas. Visi medikamentai buvo pateikti supakuoti ir paženklinti atviru būdu (angl. *open label fashion*). Kiekviename klinikinio tyrimo centre vaistinėms medikamentų pavadinimus užtušuodavo prieš juos išdalydamas tiriamiesiems. Pacientai gaudavo sausų miltelių dozuotą inhaliatorių kiekvienam vaisto dozės didinimo laikotarpiui, nesvarbu kuriai grupei, aktyvaus gydymo arba placebo, jie buvo priskirti. Placebo grupei naudoti *Diskus*[®] ir *Ellipta*[®] inhaliatoriai. Tyrėjai, slaugytojos, techniniai darbuotojai, bendravę su pacientais tiesiogiai, nežinojo, į kurią gydymo grupę tiriamieji pateko.

Kiekvieno gydymo laikotarpio metu pirmos, šeštos, septintos ir aštuntos dienos dozės buvo skiriamos prižiūrint tyrėjams klinikinio tyrimo centre. Kitos gydymo laikotarpių dozės buvo vartojamos savarankiškai namuose, tiriamajam pildant dienyną. Dienyno įrašai buvo patikrinti, lyginant su inhaliatoriaus dozių skaičiuokle. Iš anksto buvo apibrėžta, kad, jei tiriamieji praleido kelias vaisto dozes arba padarė dozavimo

klaidų, tos savaitės dozės didinimo rezultatai nebus įtraukti į galutinę klinikinę analizę.

Visos FF dozės, FP 50 µg/d ir BUD 100 µg/d dozės buvo vartojamos vieną kartą vakare. Visos kitos FP ir BUD dozės – du kartus per parą (ryte ir vakare, esant 12 val. pertraukai). Kai kurios pasirinktos vaistų dozės buvo mažesnės arba didesnės už patvirtintas įprastines astmai gydyti skiriamas dozes, kad būtų galima iširti visą veiksmingumą bei sisteminę dozės-atsako aktyvumą, tačiau jos atitiko ankstesniuose dozių diapazono tyrimuose naudotus intervalus.

Tiriamieji

Į tyrimą buvo įtraukti 18–65 metų amžiaus asmenys, kuriems astma buvo diagnozuota mažiausiai šeši mėnesiai iki klinikinio tyrimo pradžios. Spirometrijoje forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) buvo ≥ 65 proc. būtiną dydį ir dokumentuotas jautrumas AMP, kai nustatomas FEV₁ sumažėjimas ≥ 20 proc. (AMP PC₂₀), esant provokuojamai dozei ≤ 80 mg/ml. Tiriamieji, kuriems buvo skirtos mažos IGK dozės, į klinikinį tyrimą buvo įtraukti tik po keturių savaitių IGK pereinamojo eliminacijos laikotarpio. Rūkantieji po ≤ 20 cigarečių (arba jų atitiktumų) per savaitę bei < 10 pakmečių anamnezę turintys asmenys taip pat buvo tinkami tyrimui.

Neįtraukimo kriterijai: sunki astma su dažnomis hospitalizacijomis dėl paūmėjimų bei kitos reikšmingos plaučių ligos, pasireiškusios šeši mėnesiai iki tyrimo pradžios. Tiriamieji, kurie vartojo ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistus (IVMA), ilgo veikimo β₂ agonistus (IVBA) arba leukotrienų receptorių antagonistus trijų mėnesių laikotarpyje, bei tie, kuriems buvo skirta biologinė terapija šešių mėnesių laikotarpyje, įtraukti nebuvo.

Uždaviniai

Klinikinio tyrimo uždaviniai: atliekant AMP provokacinį mėginį (AMP PC₂₀), iširti FF, FP ir BUD dozės-atsako poveikį kvėpavimo takams, mažinant jų hiperreaktyvumą; apibūdinti FF, FP ir BUD dozės atsaką ir santykinį stiprumą plazmos kortizolio slopinimui, lyginant su placebo; nustatyti FF, FP ir BUD TI, išmatuotą pagal veiksmingos dozės rodiklį ED₅₀ (vaisto dozė, kurią skiriant pasiekiamas norimas farmakologinis veiksmingumas 50 proc. tiriamųjų) 24 val. laikotarpyje vidutiniam kortizolio slopinimui plazmoje (dozė, kai pasiekama 50 proc. maksimalaus kortizolio slopinimo), AMP PC₂₀ ED₅₀ (dozė, kai 50 proc. sumažinimas kvėpavimo takų hiperreaktyvumas).

TYRIMAI

Provokacinis mėginys su AMP

Kiekviename gydymo laikotarpyje, praėjus septynioms dienoms po dozės padidinimo, aštuntos dienos

ryte buvo atliktas provokacinis mėginys su AMP praėjus 12 val. po paskutinės dozės. Visoms FF (25; 100; 200; 400; 800 µg/d), FP 50 µg ir BUD 100 µg dozėms buvo pasirinktas vakarinis dozavimas, kitos dozės buvo skiriamos ryte ir vakare, kad AMP mėginį būtų galima atlikti praėjus 12 val. po dozės bei tuo pačiu metu kiekvieno gydymo metu.

Pirminio įvertinimo metu, spirometrijoje išmatuotas FEV₁ ≥ 65 proc. būtinojo dydžio. Tada tiriamieji įkvėpė penkis įkvėpimus 0,9 proc. natrio chlorido fiziologinio tirpalo per purkštuvą su iškvėpimu aktyvuojamu žinomos išėigos dozimetru, lėtai įkvėpdami nuo funkcinio likutinio pajėgumo iki bendros plaučių talpos per 3 sek., po to 6 sek. sulaikydami kvėpavimą. Po 60 ir 180 sek. tirpalo įkvėpimo, buvo pakartotinai įvertintas FEV₁. Remiantis tais pačiais veiksmis, tiriamiesiems vėliau buvo skiriamos dvigubai didėjančios AMP medžiagos koncentracijos (nuo 0,04 iki 320,0 mg/ml), kol buvo pasiektas ≥ 20 proc. FEV₁ sumažėjimas (AMP PC₂₀).

Plazmos kortizolis

Siekiant įvertinti plazmos kortizolio koncentraciją, mėginiai kraujo tyrimams buvo paimti pirmą tyrimo dieną (pradinė vertė) bei laiko intervale tarp šeštos ir septintos kiekvienos dozės didinimo dienos. Mėginiai buvo analizuoti skysčių chromatografijos-masių spektrometrijos metodu.

Statistinė analizė

Siekiant padidinti tiriamųjų imtį, pacientai buvo įtraukti į vieną arba du gydymo laikotarpius. Imties dydis buvo suplanuotas toks, kad tyrimą užbaigtų 48 tiriamieji: 24 tiriamieji turėjo būti įtraukti, kad baigtų abu gydymo laikotarpius, o dar 24 – vieną laikotarpį. Imties dydis buvo nustatytas remiantis kintamumo įverčiais iš ankstesnių tyrimų, naudojant trijų parametrų maksimalaus poveikio (E_{max}) modelį, kuris vėliau buvo naudojamas apskaičiuoti numatomam 95 proc. pasikliautinajam intervalui (PI). Imties dydžiui įvertinti buvo pasirinktas AMP PC₂₀ galutinis taškas, nes ankstesniuose tyrimuose buvo parodyta, kad 24 val. svartinis vidutinis kortizolio slopinimas yra mažiau kintantis vertinamasis rezultatas.

Pradinės charakteristikos ir saugumas buvo analizuojami visai tyrimo populiacijai (visi atsitiktinės atrankos tiriamieji, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę). Provokacinis mėginys su AMP ir plazmos kortizolio galutiniai rezultatai buvo analizuojami tiems pacientams, kuriems buvo atliktas bent vienas matavimas po dozės suvartojimo.

Prieš dozės-atsako analizę AMP provokacinio mėginio ir plazmos kortizolio slopinimo rezultatai vartojant placebo per penkis dozės didinimo etapus buvo išanalizuoti naudojant pakartotinę dispersijos

modelio analizę. Vidutinės svartinės plazmos kortizolio vertės placebo vartojusioms grupėms neparodė jokių pastebimų pokyčių. Placebo grupei taip pat nebuvo pastebėta kartotinio savaitinio AMP mėginio poveikio, todėl dozės-atsako modeliavimas buvo atliktas darant prielaidą, kad kiekvienas placebo atsakas per penkias dozės didinimo fazes buvo vienodas. Suakaupti AMP mėginio ir kortizolio slopinimo placebo duomenys, nepriklausant nuo dozės didinimo etapo, buvo naudojami kaip E₀ (angl. *response at zero response*; atsakas, negavus jokios vaisto dozės) atitinkamiems dozės-atsako modeliams.

AMP PC₂₀ dozės-atsako analizei buvo planuojama pritaikyti E_{max} modelį su atsitiktinės prielaidos veiksniumi (atitinka atsitiktinio koeficiento pridėjimą prie E₀ parametro) ir įtraukti į bendrą E_{max}, jei apskaičiuotos E_{max} vertės panašios. Kitu atveju, generuojamas E_{max} modelis kiekvienam IGK turėjo būti skirtingas. Plazmos kortizolio slopinimo duomenų analizė turėjo tik trijų parametrų E_{max} modelį.

Dozės-atsako parametrų modeliai (ED₅₀ svartinis vidutinis kortizolio slopinimas, ED₅₀ AMP PC₂₀) buvo naudojami apskaičiuoti FF, FP ir BUD TI. Taip pat buvo įvertintas ED₂₀ svartinis vidutinis kortizolio slopinimo rodiklis, atsižvelgiant į FF, FP ir BUD dozes, dėl kurių 20 proc. sumažėja kortizolio slopinimas.

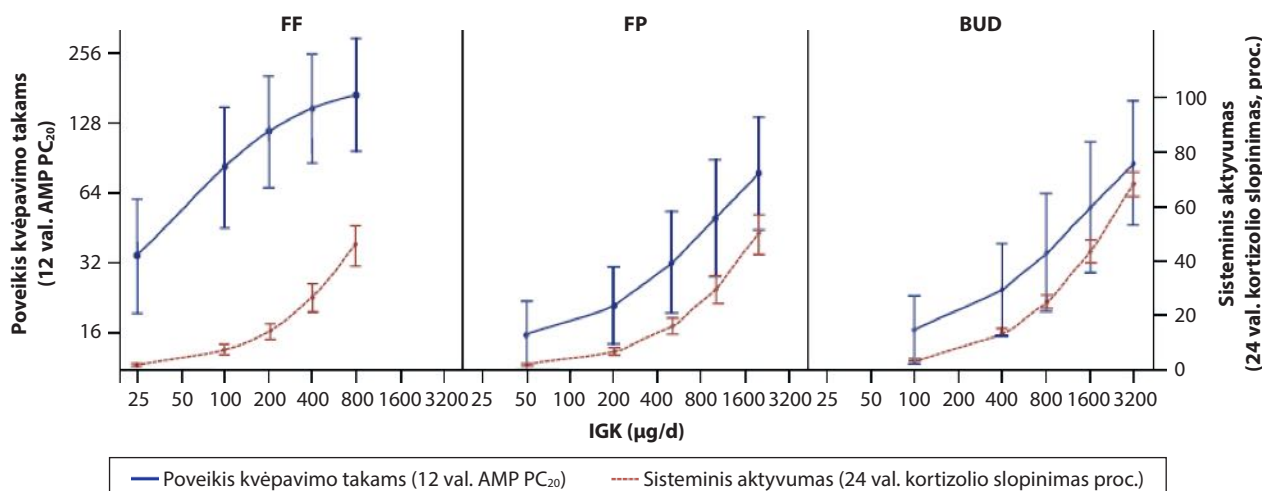
REZULTATAI

Į klinikinį tyrimą įtraukti 56 tiriamieji: 54 pateko į gydymo grupę (26 pateko į vieno gydymo laikotarpio, 28 – į dviejų gydymo laikotarpių grupes) ir gavo bent vieną klinikinio tyrimo medikamentą (bendroji tyrimo populiacija). 45 (83 proc.) tiriamųjų baigė tyrimą kaip ir buvo suplanuota, o devyni (17 proc.) tyrimą nutraukė anksčiau dėl įvairių neįvardytų priežasčių. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 37,9 (± 13,96) metai, 41 (76 proc.) tiriamųjų buvo vyrai, o 19 (35 proc.) esami arba buvę rūkoriai.

FF parodė geresnį poveikį kvėpavimo takams nei FP arba BUD, kai AMP PC₂₀ ED₅₀ µg/d vertės 48,52 (95 proc. PI 18,21–129,32), 1081,27 (95 proc. PI 448,00–2609,66) ir 1467,36 (95 proc. PI 546,51–3939,84) atitinkamai (1 pav.). AMP PC₂₀ taškiniai įverčiai parodė, kad FF 100 ir 200 µg/d veiksmingumas buvo panašus su FP ≥ 2000 µg/d ir BUD ≥ 3000 µg/d. AMP PC₂₀ vertės FF dozėms ≥ 200 µg/d viršijo atsaką į bet kokias FP arba BUD dozes, o esant mažiausioms patvirtintoms astmai dozėms, FF užtikrino 3,5–4 kartus didesnę kvėpavimo takų apsaugą nei FP arba BUD.

Visos FF, FP ir BUD dozės sukėlė tam tikrą sisteminio aktyvumo laipsnį, matuojant pagal 0–24 val. svartinį vidutinį kortizolio slopinimą plazmoje, kai ED₅₀ µg/l vertės 899,99 (95 proc. PI 698,36–1101,62), 1986,05 (95 proc. PI 1574,70–2397,39) ir 1927,42 (95 proc. PI 1698,46–2156,37) atitinkamai.

Farmakoterapija



1 pav. Poveikis kvėpavimo takams (AMP PC₂₀) ir sisteminis atsakas (matuojant 24 val. svertinį vidutinį plazmos kortizolio slopinimą) pagal sunaudotas dienos vaisto dozes

AMP PC₂₀ – AMP medžiagos koncentracija, kai pasiekiamas ≥ 20 proc. forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) sumažėjimas; BUD – budezonidas; PI – pasikliautinis intervalas, FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas; IGK – įkvėpiamieji gliukokortikoidai.

Taškiniai įverčiai parodė, kad FF 100 ir 200 µg/d yra panašaus į sisteminio aktyvumo (atitinkamai 7,41 proc. ir 14,28 proc. kortizolio slopinimo) su FP 200 µg/d ir 500 µg/d (atitinkamai 6,74 ir 16,01 proc. kortizolio slopinimo) (2 pav.). FF 100 µg/d ir 200 µg per dieną taip pat buvo panašūs į apskaičiuotus BUD 200 µg per dieną ir 400 µg per dieną (atitinkamai 7 proc. ir 13,4 proc. kortizolio slopinimo). FP 1000 µg per parą buvo veiksmingi panašiai kaip BUD 1600 µg per dieną, tačiau su mažesniu kortizolio slopinimu (29,46 proc. ir 43,75 proc.).

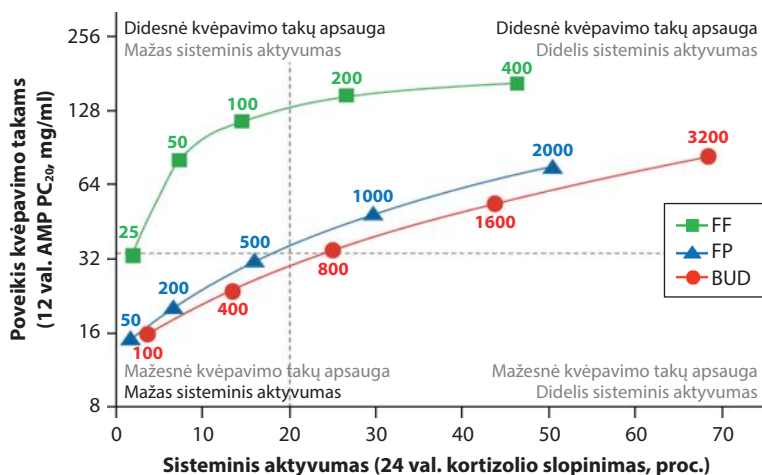
FF pasireiškė stipresniu poveikiu kvėpavimo takams ir sisteminio atsako santykiu, todėl turėjo platesnį TI, lyginant su FP ir BUD. TI vertė, pagrįsta ED₅₀ 0–24 val. svertinio vidutinio plazmos kortizolio slopinimu santykio su ED₅₀ AMP PC₂₀, FF buvo 18,55, palyginti su 1,84 FP ir 1,31 BUD.

Gydymo metu nepageidaujamų poveikių dažnis buvo 59 proc. placebo, 30–42 proc. FF, 20–48 proc. FP ir 17–44 proc. BUD grupėse. Gydymo metu su vaistais susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis: 12 proc. placebo, 10–21 proc. FF, 0–11 proc. FP ir 6–17 proc. BUD grupėse. Dažniausiai pasireiškiantis su vaistais susijęs nepageidaujamas poveikis buvo galvos skausmas (placebo 12 proc., FF 0–11 proc., FP – 0 proc., BUD 0–11 proc.). Akivaizdaus ryšio tarp vaisto dozės padidinimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo jokiame tiriamajam vaistui nebuvo. Gydymo metu sunkių nepageidaujamų poveikių taip pat nepasireiškė.

DISKUSIJA

Patvirtintuose astmos dozių diapazonuose FF veiksmingiau sumažino kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, o sisteminis aktyvumas buvo mažesnis ir turėjo plačiausią TI, lyginant su FP arba BUD.

Provokacinio mėginio su AMP modelyje FF stiprumas buvo didesnis nei FP ir BUD. Jų skaitiniai skirtumas tarp AMP PC₂₀ ED₅₀ verčių iš esmės atitiko jų santykinę GR prisijungimo afinitetą. FP 1000 µg/d veiksmingumas kvėpavimo takams (AMP PC₂₀) taip pat buvo panašus į BUD 1600 µg/d, o tai atitinka jų nustatytą santykinę klinikinę veiksmingumą. FF atveju santykinis poveikis į kvėpavimo takus buvo didesnis nei prognozuota pagal santykinę GR prisijungimo afinitetą, palyginti su FP ir BUD. FF skirtingų dozių diapazono tyrimuose buvo gautas panašus rezultatas, kuriuose, kaip pirminė vertinamoji baigtis, buvo FEV₁ pokytis. Tikriausiai taip yra dėl FF



2 pav. Poveikio kvėpavimo takams bei sisteminio aktyvumo palyginimas skiriant FF, FP ir BUD suminę dienos doze

AMP PC₂₀ – AMP medžiagos koncentracija, kai pasiekiamas ≥ 20 proc. forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) sumažėjimas; BUD – budezonidas; ED₂₀ – dozė, kurios metu pasiekama 20 proc. maksimalaus poveikio; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas.

Farmakoterapija

fiziocheminių, farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių derinio. Dėl didelio lipofiliškumo ir audinių pralaidumo, mažo tirpumo ir lėto įkvepiamo vaisto dalelių tirpimo, FF iš plaučių absorbuojamas maždaug 3–6 kartus lėčiau nei atitinkamai FP ir BUD. Be to, FF turi didelį afinitetą ir lėtą disociaciją nuo GR. Šie veiksniai kartu gali sustiprinti FF poveikį kvėpavimo takams bei mažinti kvėpavimo takų hiperreaktyvumą. Todėl FF tinkamas vartoti vieną kartą per parą mažomis dozėmis.

Visuose tirtų dozių diapazonuose FF, FP ir BUD pasireiškė įvairaus laipsnio sisteminiu aktyvumu. FF, FP ir BUD ED₂₀ reikšmės buvo atitinkamai 289,73 µg, 639,36 µg ir 620,49 µg. FF ši dozė viršijo didžiausią patvirtintą astmai gydyti dozę (200 µg iš anksto paskirta dozė, o inhaliatoriaus skleidžiamą dozė – 184 µg). FP ir BUD dozės neviršijo patvirtintų suaugusiųjų astmai skirtų dozių intervalų (FP 100–1000 µg du kartus per parą ir BUD 200–800 µg du kartus per parą). Sisteminio aktyvumo stiprumas atitiko santykinį FF, FP ir BUD GR prisijungimo afinitetą, atsižvelgiant į vaisto tiekimo per skirtingus inhaliatorius ir geriamojo IGK molekulių bioprieinamumo skirtumus. Vartojant BUD per *Turbuhaler*[®] inhaliatorių į plaučius patenka maždaug dvigubai daugiau vaisto dalelių nei FP per *Diskus*[®] inhaliatorių, o BUD bioprieinamumas yra žymiai didesnis. FF ir FP inhaliatoriai *Ellipta*[®] ir *Diskus*[®] pasižymi panašiu vaisto tiekimo veiksmingumu.

Žymiai reikšmingesnis FF TI (ED₅₀ kortizolio slopinimo santykis su ED₅₀ AM PC₂₀) (18,55), lyginant su FP (1,84) arba BUD (1,31), buvo akivaizdus net tada, kai ED₅₀ veiksmingumas buvo apskaičiuotas naudojant paskutinę suvartotą FP ir BUD dozę (o ne visas paros dozes), kas lėmė TI vertes kaip FP (3,67) ir BUD (2,63) vis tik žymiai mažesnes nei FF (18,55). Taip pat buvo

pastebėta, kad didesnis FF veiksmingumas (AMP PC₂₀), lyginant su FP ir BUD, buvo akivaizdus jau po pirmos savaitės, per kurią visi trys IGK buvo skiriami vieną kartą per parą vakare. Taip buvo nepaisant to, kad FF buvo skiriama 2–4 kartus mažesnėmis dozėmis nei FP ir BUD. Šie rezultatai nepaaiškinami vien didesniu FF GR prisijungimo afinitetu, o labiau tikėtina kaip išraiška didesnio GR prisijungimo afiniteto, lėtesnio GR disociacijos greičio ir ilgesnės depozicijos plaučiuose derinio, lyginant su FP ir BUD. Šios savybės leidžia mažinti bei retinti FF dozes. Išvados atitinka ankstesnių dozių diapazono tyrimus, kuriuose nustatyta, kad FF 100 µg/d ir 200 µg/d yra optimalios dozės siekiant veiksmingumo.

Vienas svarbiausių šio klinikinio tyrimo privalumų – į tyrimą įtrauktas pakankamai platus kiekvieno IGK dozių diapazonas, siekiant apibrėžti tiek veiksmingumą, kuris pasireiškia vartojant mažesnes dozes, tiek sisteminių aktyvumą, kuris atsiranda vartojant didesnes dozes. Be to, tyrimas apima penkių dozių pakopas, leidžiančias naudoti dozės-atsako modelį. Ankstesniuose tyrimuose buvo naudojamos tik kelios didesnės IGK dozės arba taikytas ne dozės-atsako modeliavimas, o porinis palyginimas.

Apibendrinant, šis klinikinis tyrimas pateikia įrodymų, kad visos IGK molekulės terapiniu požiūriu nėra panašios. Tarp visų patvirtintų IGK dozių astmai gydyti, FF mažina kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, esant mažesniai sisteminiui aktyvumui ir platesniam TI nei FP arba BUD.

Parengta pagal straipsnį Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, Singh D, 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.