

# A budesonid/formoterol Turbuhaler® helye a krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésében

Dr. Tamási Lilla, dr. Zelenák Eszter

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A közlemény Scott LJ. Budesonid/formoterol Turbuhaler®: A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease című cikkének rövidített magyar nyelvű összefoglalója. Forrás: *Drugs* 2012; 72(3): 395-414.

## Bevezetés

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egy heterogén, progresszív, a légutak krónikus gyulladásával kísért kórkép. Fő jellemzője az irreverzibilis vagy csak részben reverzibilis légúti áramláskorlátozottság, mely együtt jár a légutak szerkezeti átalakulásával és az ott található csillósőrök működésének sérülésével. Gyakori extrapulmonális tünet a fogyás, az osteoporosis és a vázizomtömeg csökkenése. A betegség progresszióját és a késői következményeket olyan változatos tényezők határozzák meg, mint a légúti obstrukció által dominánsan érintett légúti szakasz, az obstrukció típusa, a jelenlevő károsító tényezők (cigarettafüst, kemikáliák, foglalkozási porártalom), a szisztémás tünetek, valamint a COPD mellett fennálló társbetegségek.

A COPD prevalenciája, a morbiditás és a betegséggel kapcsolatos mortalitás világszerte emelkedik, a WHO becslései szerint 2020-ra a COPD lesz az ötödik legelterjedtebb betegség és a harmadik vezető halálok a világon. A teljes népességre vetített prevalencia 10%, mely az életkorral növekszik, férfiaknál valamivel gyakoribb az előfordulás, mint nőknél (11% és 8,5%).

A GOLD ajánlás szerint a betegek négy súlyossági csoportba sorolhatók az obstrukció mértéke, a tünetek intenzitása, illetve az exacerbációk rizikója alapján. A betegség gyógyszeres kezelése mellett fontos hangsúlyt fektetni az egyéb, nem gyógyszeres lehetőségekre: a betegek rehabilitációjára és az ismert hajlamosító tényezők elkerülésére, a dohányzásról való leszokásra. A GOLD által előírt kezelési elveknek megfelelően középsúlyos COPD-ben a tünetektől függően egy vagy több hosszú hatású hörgőtágító gyógyszer alkalmazása ajánlott, súlyos és nagyon súlyos betegségben, gyakran ismétlődő exacerbációk, vagy évi akár egy kórházi exacerbáció esetén a hosszú hatású hörgőtágító terápia inhalációs kortiko-

szteroid hozzáadásával egészítendő ki. Az inhalációs szteroidok rövid és középtávú adása 20–25%-kal csökkenti az exacerbációk rizikóját COPD-ben, tartós adásuk jótékony hatásairól azonban ellentmondásos szakmai vélemények is születtek.

A budesonid/formoterol Turbuhaler® egy hosszú hatású  $\beta_2$ -agonista (formoterol) és egy inhalációs kortikoszteroid (budesonid) együttes adását biztosító szárazpor inhalátor. A továbbiakban a készítmény farmakológiai tulajdonságait, valamint a középsúlyos–nagyon súlyos stádiumú COPD kezelése során tapasztalt klinikai hatékonyságot mutatjuk be.

## Farmakodinámia

A COPD kórfolyamatait különböző célpontokon gátló hatóanyagok (gyulladáscsökkentő, illetve hörgőtágító szerek) kombinációjával – az eddigi tapasztalatok szerint – additív hatás érhető el. A budesonid a glukokortikoid receptorokhoz nagy affinitással kötődő, elsősorban lokális hatásokkal rendelkező kortikoszteroid. A COPD kezelése során tapasztalt kedvező hatása gyulladáscsökkentő aktivitásának köszönhető, melyet számos, a gyulladásos folyamatban részt vevő sejttípus, valamint mediátor gátlásán keresztül fejt ki. A formoterol egy  $\beta_2$ -receptorokhoz kötődő, gyors hatáskezdettel, hosszú hatástartammal rendelkező béta-agonista bronchodilatátor. A két hatóanyag farmakodinámiai tulajdonságait az 1. táblázatban összegezzük.

## Farmakokinetika

Az egy inhalátor segítségével adagolható kombináció a szisztémás hatások tekintetében bioekvivalens az egyes komponensek külön készülékben történő alkalmazásával, a budesonid és a formoterol közötti farmakokinetikai interakcióra nincs bizonyíték. Az inhalált budesonid és formoterol gyorsan felszívódik, a maximális plazmakon-

centrációt a beadás után 30, illetve 10 perccel érik el. Szárzpor formában alkalmazott inhaláció esetén a budezonid dózisának 32–44%-a, a formoterol dózisának 28–49%-a rakódik le a tüdőben. A gyógyszerek 49, illetve 61%-a kerül a szisztémás keringésbe, majd a budezonid 90, a formoterol 50%-a plazmafehérjékhez kötődik. A budezonid a májban jelentős first-pass metabolizmuson megy keresztül, a keletkező metabolitok enyhe glukokortikoid hatással rendelkeznek. A budezonid – főként metabolitok formájában – a vizelettel távozik a szervezetből. Formoterol inhalációt követően a vegyület 8–13%-a változatlan formában marad, az eredeti szer és a májban keletkező metabolitok szintén a vesén keresztül hagyják el a szervezetet. Időszerű betegek esetében a fenti farmakokinetika nem mutat klinikai szempontból releváns eltéréseket. Mivel mindkét komponens primeren a májban metabolizálódik, súlyos májcirrózisban elképzelhető a szerek túlzott felhalmozódása.

### Terápiás hatékonyság COPD-ben a klinikai vizsgálatok eredményei alapján

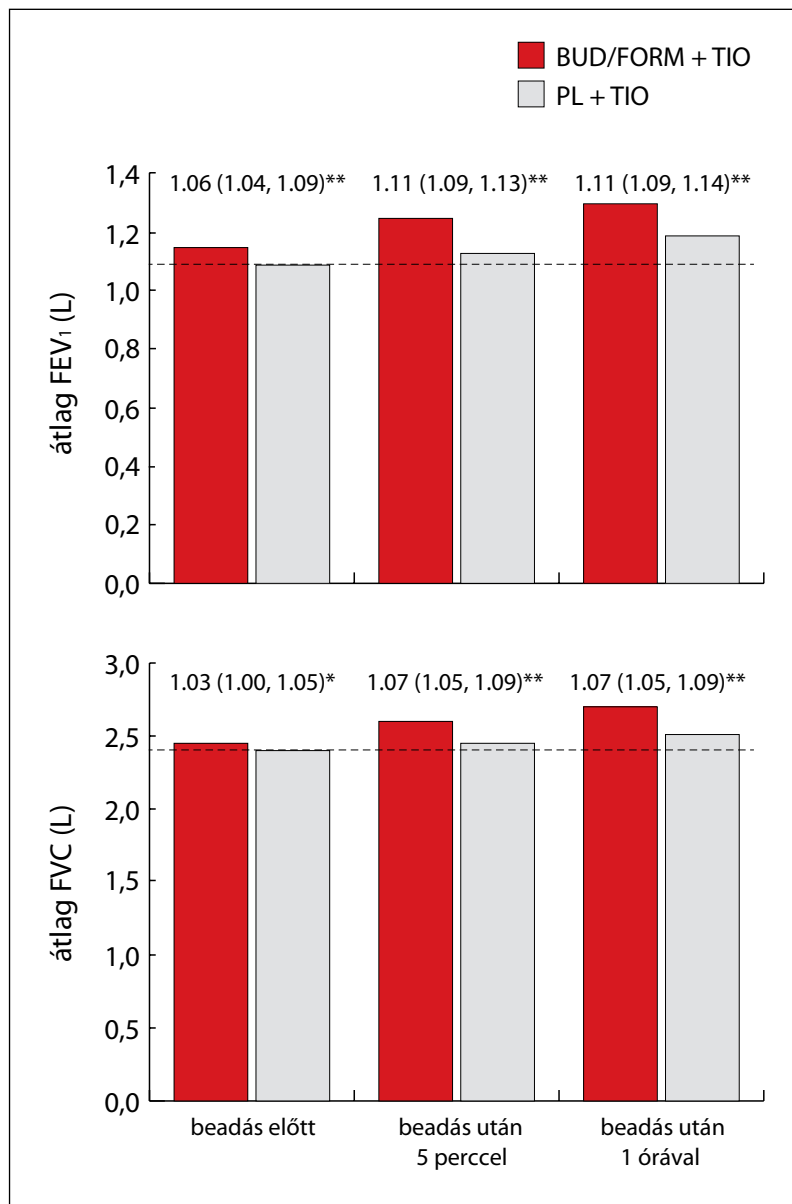
A budezonid/formoterol Turbuhaler® klinikai hatékonyságát középsúlyos, illetve súlyos COPD-ben számos, minimum tizenkét hetes időtartamú, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, multicentrikus vizsgálat során tanulmányozták. A kombinációs kezelés több esetben is egyértelműen előnyösebbnek bizonyult a monoterápiában alkalmazott budezonid, valamint formoterol kezeléssel szemben.

A budezonid/formoterol Turbuhaler® tizenkét hónapig tartó alkalmazásakor az átlag FEV<sub>1</sub> értékben tapasztalt növekedés a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradt, míg monoterápia esetén ez az előnyös hatás az idő múlásával mérséklődött. A kombinációs kezelés során a kiindulási értékhez képest a FEV<sub>1</sub> szignifikánsan nagyobb mértékben növekedett a budezonid vagy formoterol monoterápia alatt elért eredményekkel összehasonlítva. Az egy évig tartó budezonid/formoterol kombinációs terápia mellett szignifikánsan hosszabb idő telt el a következő exacerbáció jelentkezéséig, mint placebo, formoterol vagy budezonid alkalmazása esetén (az első exacerbációig eltelt idő 254, 96, 154 és 178 nap volt). Az önmagában budezoniddal vagy formoterollal kezelt csoportok és a placebo csoport között e tekintetben nem volt szignifikáns különbség. Kombináció esetében a betegek később szorultak orális kortikoszteroid adására, mint placebo, formoterol vagy budezonid inhalációjakor, és ritkábban fordult elő szisztémás kortikoszteroid kezelést igénylő exacerbáció.

Két, egy évig tartó klinikai vizsgálatban a budezonid/formoterol COPD-s tünetekre kifejtett hatását elemezték. Az egyik vizsgálatban a budezonid/formoterol Turbuhaler®-rel kezelt betegeknél szignifikánsan nagyobb mértékben javultak a betegségre jellemző panaszok (éjjeli ébredés gyakorisága, nehézlégzés, köhögés, mellkasi diszkomfort), mint a budezoniddal kezelt csoportban. Az alvászavar tekintetében szintén előnyösebbnek bizonyult a kombináció

budezonid	formoterol
<ul style="list-style-type: none"> <li>– dózis-dependens módon, magas affinitással kötődik a glukokortikoid és gyenge affinitással a mineralokortikoid-receptorokhoz</li> <li>– az inhalációban használt budezonid reverzibilis helyi észterifikációjával hosszabb hatás érhető el, míg az eredeti vegyület mérsékelt lipofilitása meggátolja a szer bejutását a perifériás szövetekbe (ez összességében a helyi hatások előtérbe kerülését eredményezi a szisztémás hatásokkal szemben)</li> <li>– asztmás betegeknél a budezonid változatos gyulladáscsökkentő hatásainak köszönhetően csökken a gyulladásban részt vevő sejtek száma, a citokinek és egyéb gyulladáshoz vezető mediátorok (IL-8, TNF-<math>\alpha</math>) szintézise és felszabadulása, mérséklődik a különböző allergének által kiváltott bronchiális hiperreaktivitás, a korai és a késői gyulladáshoz vezető válaszreakció</li> <li>– COPD-s betegeknél a budezonid igazolt hatékonysága elsősorban gyulladásgátló hatásának köszönhető</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– szelektív, hosszú hatástartamú <math>\beta_2</math>-receptor agonista (a hörgők simaizomzatának domináns adrenerg receptora), mely alacsony affinitással kötődik a <math>\beta_1</math>-receptorokhoz (elsősorban a szívben előforduló adrenerg receptor), elhanyagolható hatást fejt ki az <math>\alpha</math>-adrenerg receptorokon</li> <li>– gyors hatáskezdetű (1–3 perc), hosszú hatástartamú hörgőtágító, dózis-dependens módon fokozza a hörgők simaizomzatának relaxációját az intracellulárisan található adenilát-cikláz aktivációján keresztül; a cAMP szint sejten belüli emelkedése bronchodilatációt eredményez</li> <li>– csökkenti a hörgők simaizomzatának kóros proliferációját, a tüdőerekben az artériás oldalon vazodilatációt hoz létre, elősegíti a légúti nyák hatékonyabb eltávolítását</li> <li>– az azonos hatástartamú szalmeterolhoz képest gyorsabb hatáskezdettel rendelkezik</li> </ul>

**1. táblázat:**  
Az inhalációban alkalmazott budezonid és formoterol farmakodinámiai tulajdonságainak áttekintése (korábbi összefoglalók alapján)



**1. ábra:** A CLIMB vizsgálatban a budeszolid/formoterol + tiotropium (BUD/FOR + TIO) hármas kombinációval kezelt COPD-s betegeknél szignifikánsan magasabb mélyponti és beadás utáni FEV<sub>1</sub> és FVC értékek voltak, mint a placebo + tiotropium (PL + TIO) csoportban (az oszlopok feletti értékek a két kezelési karban tapasztalt javulás hányadosát jelentik, a 95%-os konfidencia-intervallum értékei mellett; \* = szignifikáns eltérés)

alkalmazása a formoterol monoterápiával szemben. A panaszok enyhülésével párhuzamosan csökkent a rövid hatású hörgőtágítók alkalmazásának igénye.

A CLIMB vizsgálat során II-IV. GOLD súlyosságú COPD-ben a tiotropium mellett alkalmazott budeszolid/formoterol Turbuhaler® hatékonyságát tanulmányozták tiotropiumhoz hozzáadott placebo kontrollal szemben. A hármas kombinációs kezelés (budeszolid/formoterol + tiotropium) esetén szignifikánsan nagyobb emelkedést tapasztaltak a szerek közvetlen alkalmazása előtti (mélyponti) és a beadott dózis utáni FEV<sub>1</sub>, FVC és IC értékekben (1. ábra).

Szintén szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a súlyos – hospitalizációt, illetve sürgősségi ellátást igénylő – exacerbációk gyakorisága a budeszolid/formoterollal kezelt csoportban. A tüneti kérdőívek során elért pontszámok szin-

tén előnyösebb tüneti kontrollt igazoltak hármas kombináció esetén, a tiotropium + placebo kontrollal összehasonlítva.

Végül ismert, hogy a COPD az egész világon jelentős anyagi terhet ró a társadalomra és az egészségügyi rendszerre egyrészt a keletkező direkt (egészségügyi források felhasználása), másrészt az indirekt (korai halálozás, a beteg és/vagy az őt gondozó jövedelemkiesése) költségek révén. A direkt költségek nagyságát leginkább a kórházi ellátást igénylő akut exacerbációk gyakorisága határozza meg.

A CLIMB vizsgálat eredményeit felhasználva egy retrospektív farmakoökonomiai elemzés során megvizsgálták a budeszolid/formoterol + tiotropium együttes alkalmazásának költség-hatékonyságát. Az adatok szerint a kombináció alkalmazása gazdaságosabbnak bizonyult a tiotropium monoterápiával szemben. Az összkidrás és az akut exacerbációk gyakorisága is kisebb volt.

### Adagolás és tolerabilitás

A budeszolid/formoterol Turbuhaler® szárazpor inhalátor által kimért hatóanyag mennyiség 200 µg budeszolid és 6 µg formoterol, melyből az eszköz szájrészén belégzéskor kilépő adag 160 µg budeszolidot és 4,5 µg formoterolt tartalmaz. A COPD-s betegek kezelése során ajánlott dózis 320 µg/9 µg alkalmazása naponta kétszer.

A budeszolid/formoterol Turbuhaler® inhalációs terápiát az előbb tárgyalt klinikai vizsgálatok során a COPD-s betegek jól tolerálták. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a fejfájás, a tremor, a palpitatio, a torok enyhe irritációja, a köhögés és a rekedtség voltak, amelyek a monokomponenseknek megfelelő gyakorisággal jelentkeztek.

### A budeszolid/formoterol Turbuhaler® alkalmazásának helye a COPD terápiájában

A COPD az egész világon vezető morbiditási és mortalitási tényező, jelentős gazdasági és egészségügyi terhet ró a társadalomra. A betegség heterogén lefolyásából következik, hogy a COPD hatékony kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel. Az optimális hatás eléréséhez nem elegendő csupán az aktuális tünetek kezelése, törekedni kell a hosszú távú kimenetel javítására és a késői következmények, rizikótényezők (pl.

---

**Előnyök**

- hozzáférhető szárazpor inhalátorban (Turbuhaler®) és adagolószelepes aeroszolban (egyres EU országokban és az Egyesült Államokban)
- gyorsabb hatáskezdet, mint szalmeterol/flutikazon vagy formoterol monoterápia esetén
- emelkedett reggeli terhelhetőség (placebóhoz és formoterolhoz képest is)
- jobb légzésfunkció, kevesebb exacerbáció, kevesebb tünet, jobb egészséggel összefüggő életminőség, mint formoterol, budeszoid vagy placebo esetén
- több beteg esetében jobb reggeli teljesítőképesség, mint szalmeterol/flutikazon esetén
- biztonságos

---

**Hátrányok**

- a budeszoid/formoterol és flutikazon/szalmeterol kezelés direkt összehasonlításának hiánya COPD-ben
  - a budeszoid/formoterol és az újabb LABA készítmények (pl. indakaterol) direkt összehasonlításának hiánya COPD-ben
- 

**2. táblázat:**  
**A budeszoid/formoterol  
legfontosabb jellemzői  
COPD-ben**

exacerbációk rizikója, morbiditás és mortalitás) megelőzésére is.

A mai napig nem igazán rendelkezünk olyan gyógyszerrel, amely a tüdő funkciójának romlását lassítaná, az egyetlen progressziót befolyásoló tényező a dohányzás abbahagyása. Azonban a GOLD irányelvek által megfogalmazott legfontosabb célok eléréséhez (a tünetek javítása, a terhelhetőség fokozása, illetve a beteg rizikójának csökkentése az akut állapotromlások megelőzése révén) hatékony inhalációs készítmények állnak rendelkezésre.

A budeszoid/formoterol Turbuhaler® hatékonyságát COPD-ben jelentős mennyiségű adat, a legmagasabb szintű evidenciák támasztják alá. Legfontosabb tulajdonságait a 2. táblázat foglalja össze. A készítmény a hosszú távú, COPD-s betegek bevonása mellett történt vizsgálatok során javította a légzésfunkciót, a betegek általános egészségi állapotát és reggeli terhel-

hetőségét, csökkentette az exacerbációk gyakoriságát, a tünetek intenzitását placebóval és budeszoid vagy formoterol monoterápiával összehasonlítva. Továbbá, előnyös hatásokat értek el tiotropium mellett alkalmazott budeszoid/formoterol kombinációval, az önmagában alkalmazott tiotropiumhoz hasonlítva. A formoterol gyors hatáskezdete a COPD-s betegek javuló reggeli terhelhetőségében egyértelmű klinikai hasznot jelent.

Nagy mennyiségű bizonyíték van arra, hogy a budeszoid/formoterol kombináció önmagában vagy más gyógyszeres terápiával együtt, a GOLD irányelvnek megfelelő módon alkalmazva, hasznos terápiás lehetőség COPD esetén. ■

A cikk megjelenését az AstraZeneca Kft. támogatta.  
Engedélyszám: PESY1800HU20140324  
Lezárás dátuma: 2014. 03. 24.