

Miejsce i rola stałych połączeń leków inhalacyjnych w jednym inhalatorze w leczeniu astmy

na przykładzie inhalatora Easyhaler

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Centrum Alergologii,
Pneumonologii, Medycyny
Ratunkowej Ośrodek Symulacji
CMKP

T E R A P I A

The place and role of ICS and LABA in one inhaler (Easyhaler) in the treatment of asthma

S U M M A R Y

Inhaled corticosteroids have been the main line treatment of chronic asthma, irrespective of the disease severity. Based on the current clinical guidelines patients not well controlled with ICS alone should have a LABA added to their treatment plan. This combination therapy has an obvious scientific rationale as LABA and ICS may optimize each other's beneficial actions in the airways. Combining both molecules in one inhaler simplifies the dosing regimens and improves adherence and compliance, improving the overall efficacy of asthma / COPD treatment. The use of one fixed OIP (budesonid / formoterol) is discussed in studies assessing their use in asthma and in COPD. Equivalence regarding both safety and efficacy between OIP, budesonide/formoterol Easyhaler and Symbicort Turbuhaler was based on PK data and analysis of the generated aerosol cloud by both devices. Therapeutic equivalence thus has been shown.

Stale połączenie dwóch lub więcej leków inhalacyjnych w jednym inhalatorze znalazło poczesne miejsce w leczeniu astmy oraz POChP. Połączenia te mogą dotyczyć inhalatorów pMDI oraz DPI. Autor przedstawia prace, które stały się podstawą obecnych zaleceń terapeutycznych astmy i POChP. Omawia również sposób dopuszczania do obrotu produktów leczniczych zawierających identyczne molekuly lecznicze i różne inhalatory. Wykazuje możliwość zamiennego stosowania inhalacyjnych produktów leczniczych na przykładzie dwóch generatorów aerozoli – Easyhaler i Turbuhaler.

Pirożyński M.: Miejsce i rola stałych połączeń leków inhalacyjnych w jednym inhalatorze w leczeniu astmy na przykładzie inhalatora Easyhaler. *Alergia*, 2016, 2: 16-18

Stałe połączenie dwóch lub więcej leków inhalacyjnych w jednym inhalatorze znalazło poczesne miejsce w leczeniu astmy oraz POChP. Stałe połączenia są już obecne nie tylko w inhalatorach proszkowych (DPI) (1-4), ale również w dozownikach ciśnieniowych (pMDI) (5). Zgodnie z zaleceniami GINA 2015 sztywne połączenie wGKS oraz LABA zalecane jest, gdy zaistnieje konieczność intensyfikacji leczenia (6). Połączenie szybko działającego LABA (formoterol) i niskiej dawki wGKS (budesonid lub beklometazon) w jednym inhalatorze stosowane jest zarówno jako lek kontrolujący jak i objawowy prowadząc do skutecznej kontroli astmy (7). Wykazano również przydatność takiego sztywnego połączenia w zapobieganiu zaostrzeń w grupie chorych, u których stwierdzono większe ryzyko zaostrzeń astmy (6).

W latach 80-tych XX wieku do powszechnego stosowania w leczeniu astmy został wprowadzony budesonid (8). Już w 1982 roku wykazano, że efekt rozszerzania dróg oddechowych występuje dopiero po 4 godzinach od podania jego w inhalacji (9). W tej samej pracy Dahl i wsp wykazali, że podanie jednoczesne (ale w dwóch inhalatorach) terbutaliny (lek o działaniu bronchodilatacyjnym) oraz budesonidu (steroidu) powoduje bardzo szybki przyrost PEF, który utrzymywał się dzięki działaniu budesonidu (9).

Pierwsze prace wykazujące przydatność sztywnego połączenia budesonidu z formoterolem w jednym inhalatorze pochodzą z lat 90 tych XX wieku. Zwrócono wówczas uwagę na nieadekwatną kontrolę astmy u chorych otrzymujących nawet wysokie dawki wGKS (10). Połączenie obu molekuł (LABA i GKS) intensyfikuje działanie ich w drogach oddechowych (11).

Korzystanie przez chorego z jednego inhalatora jest uzasadnione również biorąc pod uwagę mniejszą częstość występowania krytycznych błędów inhalacyjnych (12).

Początkowo wykorzystywano sztywne połączenie formoterol/budesonid wyłącznie jako leczenie podtrzymujące w przewlekłej astmie (13, 14).

Jednak nowe dowody kliniczne wykazały, że można to sztywne połączenie w jednym inhalatorze dwóch molekuł (formoterolu i budesonidu) wykorzystać, jako leku stosowanego doraźnie, w przypadku pogarszającej się kontroli astmy (15). Ten schemat podawania (SMART – Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) zyskał miano standardu w leczeniu astmy przewlekłej (6, 15, 16).

Takie połączenie steroidu wziewnego oraz LABA nie tylko okazało się skuteczne w leczeniu astmy stopnia 3, 4 i 5, ale również bezpieczne.

Ten ostatni aspekt jest o tyle istotny, gdyż zagadnienie bezpieczeństwa LABA były ostatnio podkreślane przez agencje rejestrujące produkty lecznicze (FDA, EMA) (17-20). Sears i Radner w swojej metaanalizie poświęconej bezpieczeństwu budesonidu/formoterolu, w oparciu o analizę 6 badań klinicznych, w których uczestniczyło 14 346 chorych zwrócili uwagę, na niższą śmiertelność oraz mniejszą liczbę ciężkich objawów niepożądanych w grupie chorych leczonych przewlekłe i na żądanie połączeniem budesonidu/formoterolu w jednym inhalatorze (21). Pogląd ten został podtrzymany w 2014 gdy Sears i Radner opublikowali swoją analizę bezpieczeństwa formoterolu w leczeniu przewlekłej astmy (22). W wymienionych pracach nie tylko bezpieczeństwo obu łączonych molekuł, ale również skuteczność kliniczna była zauważalna.

TABELA 1. Schemat postępowania w przewlekłej astmie (6)

			Stopień 4 średnia/wysoka dawka wGKS/LABA	Stopień 5 dodaj tiotropium omalizumab mepolizumab
Preferowany lek kontrolujący	Stopień 1	Stopień 2 wGKS mała dawka	Stopień 3 mała dawka wGKS/LABA	
Alternatywny lek kontrolujący	wGKS mała dawka	LTRA teofilina mała dawka	mała, duża dawka wGKS mała dawka wGKS+LTRA (lub + teofilina)	dodaj tiotropium wysoka dawka wGKS+ LTRA (lub + teofilina) dodaj niska dawka sGKS
Lek objawowy	SABA na żądanie		SABA na żądanie lub wGKS/formoterol	

Legenda: wGKS – wziewne glikortikosteroidy, GKS – systemowe glikortikosteroidy, LABA – b2 mimetyki długodziałające, LTRA – leki antyleukotrienowe, wGKS/formoterol – wGKS i formoterol w jednym inhalatorze

TABELA 2. Schemat zalecanej farmakoterapii POChP wg GOLD 2015 (37)

Grupa chorych	Farmakoterapia z wyboru	Alternatywna farmakoterapia	inne możliwości farmakoterapii
A	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA lub SABA+SAMA	teofilina
B	LAMA lub LABA	LABA+LAMA	SABA i/lub SAMA teofilina
C	wGKS+LABA lub LAMA	LABA + LAMA lub LABA + IPDE4	SABA i/lub SAMA teofilina
D	wGKS+LABA i/lub LAMA	wGKS+LABA i LAMA lub wGKS+LABA i IPDE4 lub LABA+LAMA lub LAMA+IPDE4	karbocysteina N-acetylcysteina SABA i/lub SAMA teofilina

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy, LAMA – długodziałające cholinolityki, LABA – długodziałające b2 mimetyki, SAMA – krótkodziałające cholinolityki, SABA – krótkodziałające b2 mimetyki, IPDE4 – inhibitory fosfodiesterazy 4, A – grupa chorych, u których objawy i zaostrzenia występują rzadko, B – grupa chorych z nasilonymi objawami ale z niskim ryzykiem wystąpienia zaostrzeń, C – grupa chorych z niską częstością objawów, ale z wysokim ryzykiem wystąpienia zaostrzeń, D – grupa chorych, u których często stwierdza się objawy i istnieje wysokie ryzyko zaostrzeń

Ryzyko wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych związanych z zaostrzeniem astmy było niższe o ponad 40%, a okres do wystąpienia pierwszych objawów zaostrzenia wydłużony o 41% (21).

Ta wyższa skuteczność kliniczna sztywnego połączenia budesonidu / formoterolu w jednym inhalatorze nie jest związana z niższym bezpieczeństwem stosowania jednego inhalatora. Skąd zatem ta ogromna troska o bezpieczeństwo stosowania LABA w leczeniu chorych na astmę? Wynika ono przede wszystkim z analizy post-marketingowej salmeterolu, a zwłaszcza badania SMART (Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial).

Badanie SMART wykazało wzrost śmiertelności spowodowanej zaostrzeniami astmy grupy chorych leczonych salmeterolem (23, 24). Na podkreślenie zasługuje fakt, że ten wysoki odsetek ciężkich objawów niepożądanych był widoczny w grupie chorych o niższym statusie społeczno – ekonomicznym oraz stosujących salmeterol w monoterapii.

Z przedstawionych analiz wynika również, że sztywne połączenie budesonidu/formoterolu jest dobrze tolerowane przez chorych na astmę, zarówno gdy jest stosowany w terapii podtrzymującej jak i w terapii „na żądanie” (21).

Zatem połączenie budesonidu i formoterolu w leczeniu przewlekłej astmy jest celowe.

A co z chorymi na POChP?

Również wśród chorych na POChP, wykazano, że polecenie budesonidu / formoterolu w jednym inhalatorze poprawia czynność płuc, zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz intensywność objawów POChP, tym samym poprawiając jakość życia tych chorych (25-27). Analiza korzyści wynikających ze stosowania poszczególnych reżimów terapeutycznych pozwoliła zaproponować schematy najczęściej stosowanej farmakoterapii u chorych w poszczególnych grupach POChP [Rycina 2].

Należy jednak zwrócić uwagę, na możliwość nadużywania wGKS u chorych na POChP (28). Często zaleca się połączenia wGKS+LABA u chorych, u których takich wskazań nie ma (Grupy A i B POChP). Według danych z badania de Miguel-Diez i wsp aż 18,2% chorych otrzymujących wGKS+LABA nie powinni być w ten sposób leczeni (29).

Większość badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przeprowadzono na połączeniu budesonid / formoterol w inhalatorze proszkowym – Turbuhaler. Zatem czy inny inhalator proszkowy zawierający tę samą substancję czynną może być bezpiecznie i skutecznie u tych chorych stosowany? Zalecenia EMA z 2009 roku (European Medicines Agency) określają jakie warunki musi spełnić nowy (hybrydowy) produkt leczniczy, by mógł być bezpiecznie i skutecznie stosowany w podobnej populacji chorych (30). Każdy produkt leczniczy przed wprowadzeniem do obrotu musi zostać oceniony pod kątem spełnienia odpowiednich kryteriów jakościowych, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

stosowania (31). W przypadku produktów inhalacyjnych proces ten jest wyjątkowo złożony, bowiem nie dotyczy tylko molekuly leczniczej, ale również łącznego stosowania z unikatowym generatorem aerozolu. Ocena jakościowa produktu obejmuje nie tylko ogólną ocenę jakości substancji czynnej ale również ocenę substancji dodatkowych (m.in. nośników) oraz samego generatora aerozolu. Wytyczne dotyczące rejestracji inhalacyjnych produktów leczniczych w wielu regionach świata różnią się między sobą (32). Wielość przytoczonych wytycznych wskazuje na bardzo skomplikowaną naturę procesu rejestracji inhalacyjnych produktów leczniczych stosowanych do leczenia chorób obturacyjnych układu oddechowego (33). Wśród chorych jak i personelu służby zdrowia pokutuje pogląd, że każdy z leków inhalacyjnych jest podobny.

Chory w podobny sposób inhaluje, dawka nominalna danej substancji czynnej jest taka sama, to znaczy że taka sama dawka musi dotrzeć do dróg oddechowych (32). Nic bardziej mylnego.

W procesie rejestracyjnym bardzo zwracamy uwagę, na wielkość dawki docierającej do miejsca docelowego dla konkretnej substancji czynnej. Porównujemy charakterystykę generatorów aerozolu, ale również określamy zachowanie się chmury aerozolu w zależności od zaawansowania choroby w badanych grupach chorych.

W przypadku procesu rejestracyjnego inhalatora Easyhaler z budesonidem / formoterolem jako substancjami czynnymi referencyjnym inhalatorem był Turbuhaler. W licznych badaniach farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych wykazano niemalże podobny efekt obu inhalatorów z tymi samymi substancjami czynnymi (34-36). Pozwala to stwierdzić, że oba inhalatorami z tymi substancjami czynnymi są zamienne. □

Pracę nadesłano 2016.7.17
Zaakceptowano do druku 2016.7.18

Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)