

# Miejsce i rola $\beta_2$ mimetyków w terapii wybranych chorób układu oddechowego (Formoterol Easyhaler)

Prof. dr hab. n. med.  
**Michał Pirożyński**

Kierownik Zakładu Alergologii i  
Pneumonologii  
Centrum Medycznego  
Kształcenia Podyplomowego  
Warszawa

T E R A P I A

## Role of $\beta_2$ agonists in treatment of selected diseases of the respiratory system

### S U M M A R Y

The main therapeutic agents used in treatment of obstructive pulmonary diseases are bronchodilators, consisting of short acting agents (SABA -  $\beta_2$  agonists and SAMA – antimuscarinic molecules – ipratropium bromide), long acting (LABA –  $\beta_2$  agonists – salmeterol, formoterol and LAMA – tiotropium) and ultra long acting molecules (ULABA – indacaterol, vilanterol, olodaterol, abedeterol, carmoterol, AZD 3199). LABA agents are the cornerstones of therapeutic agents in treatment of asthma and COPD. The latest guidelines of using LABA are discussed, in which formoterol proved to be the the most quickly acting LABA of all, a with a proven safety profile. Aerolized by the almost ideal inhaler – Easyhaler, it is chosen by patients with severely abnormal inhalation profiles it has proven to be the LABA agent of choice.

**Podstawowymi lekami w terapii chorób obturacyjnych układu oddechowego to leki bronchodilatacyjne. Wśród nich wyróżniamy te o krótkim działaniu (do 6 godzin) –  $\beta_2$  mimetyki (SABA- adrenalina, izoprenalina, salbutamol, fenoterol, terbutalina) oraz cholinolityki (SAMA – bromek ipratropium) długodziałające (do 12 godzin) –  $\beta_2$  mimetyki (LABA – salmeterol, formoterol), cholinolityki (LAMA – tiotropium, glikopyronium) oraz ultra długo działające (> 18 godzin) –  $\beta_2$  mimetyki (ULABA - indakaterol, vilanterol, olodaterol, abedeterol, carmoterol, AZD 3199). LABA są podstawą leczenia zarówno POChP jak i astmy. Przedstawiono schematy terapeutyczne wprowadzone w ostatnich latach z umiejscowieniem w nich poszczególnych produktów leczniczych. Wśród nich formoterol okazuje się być najbezpieczniejszym i z najszybszym początkiem działania. W połączeniu ze zbliżonym do idealnego inhalatora, jakim jest Easyhaler, formoterol chętnie jest wybierany przez chorych o najtrudniejszych profilach oddechowych. Może być podstawą terapii astmy i POChP.**

Pirożyński M.: Miejsce i rola  $\beta_2$  mimetyków w terapii wybranych chorób układu oddechowego (Formoterol Easyhaler). Alergia, 2015, 1: 52-54

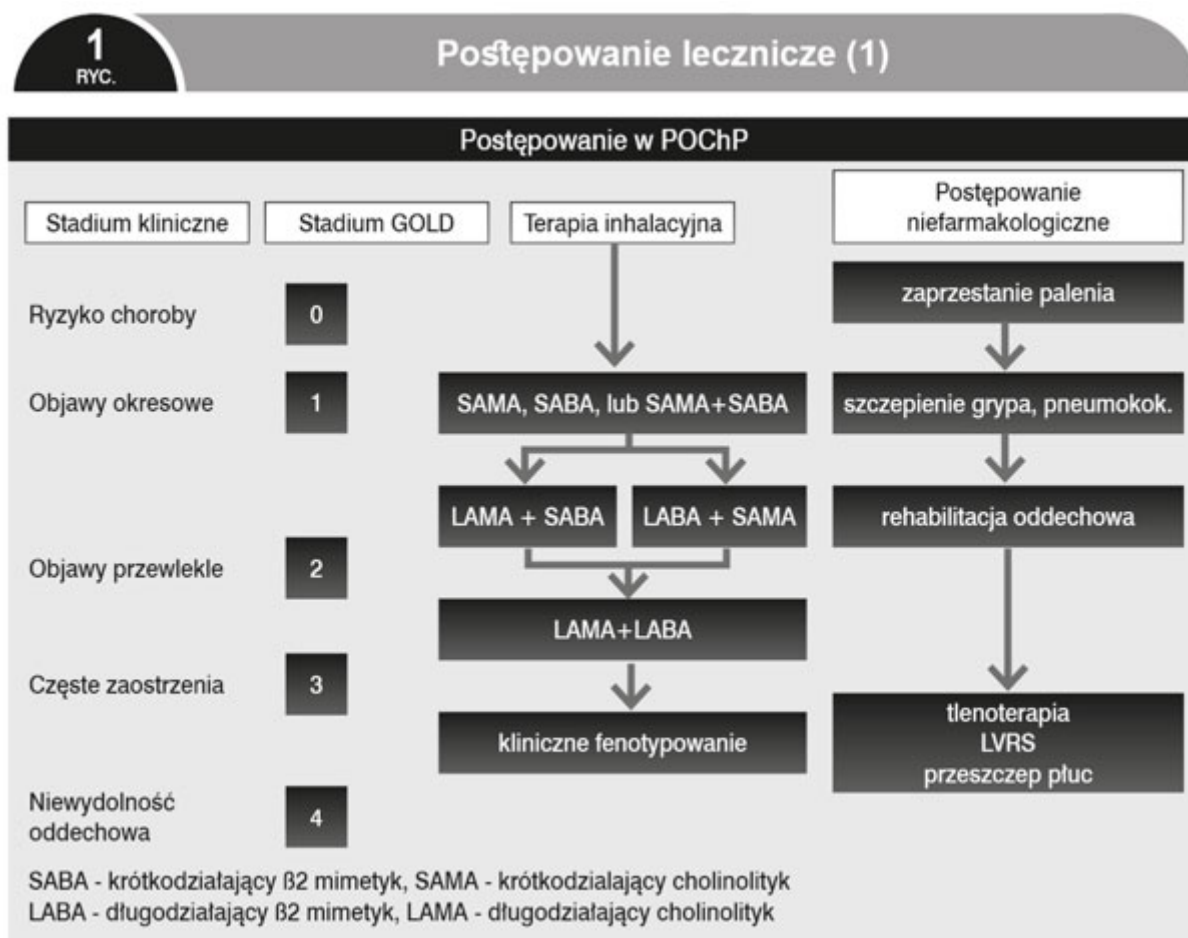
Leki o działaniu bronchodilatacyjnym, zarówno te o długim jak i krótkim działaniu, stanowią podstawę w leczeniu obturacyjnych chorób układu oddechowego – głównie astmy i przewlekłej

obturacyjnej choroby płuc (POChP). Spośród nich w astmie stosujemy głównie b 2 mimetyki natomiast w POChP – zarówno cholinolityki jak i b – 2 mimetyki.

Od lat 90-tych XX wieku coraz szersze zastosowanie znajdują nie tylko te o krótkim działaniu (SABA - adrenalina, salbutamol, fenoterol), ale również długodziałające b mimetyki (LABA - salmeterol, formoterol) oraz ostatnio ultra długo działające (ULABA - indakaterol, vilanterol, olodaterol, abedeterol, carmoterol, AZD 3199).

$\beta$ -2 mimetyki wywierają swoje działanie poprzez połączenie się z receptorem  $\beta$ 2. Cechuje je szybkie działanie objawowe, dzięki silnemu działaniu rozkurczowemu. Krótkodziałające wywierają swoje działanie już po kilku minutach od podania do dróg oddechowych, jednocześnie utrzymując oskrzela w rozkurczu do 6 godzin. Wprowadzenie ich do terapii zrewolucjonizowało sposób leczenia objawowego astmy. Pomimo wątpliwości, co do bezpiecznego stosowania (zgony związane z nadmiernym ich stosowaniem w Nowej Zelandii, Kanadzie) stanowią podstawę schematów terapeutycznych astmy jak i POChP. Krótkodziałające b – 2 mimetyki cechuje krótki czas działania (jak wspomniałem do 6 godzin), co zmusza chorych do częstszego ich stosowania. Jednak ich bardzo szybki początek działania, czyni z nich bardzo skuteczny lek ratunkowy w przypadku ciężkich zaostrzeń astmy jak i POChP. b – 2 mimetyki o długim i ultradługim działaniu posiadają przewagę nad SABA w postaci przewlekłego oddziaływania na b-2 receptor a tym samym dłuższym działaniu bronchodilacyjnym.

Pisząc o LABA mamy obecnie na myśli głównie dwie molekuły – salmeterol i formoterol. Oba leki cechuje czas działania ponad 12 godzin, co pozwala na ich dawkowanie 2 x na dobę. Oba leki znalazły poczesne miejsce w schematach leczenia astmy w ostatnich latach (Rycina 1 i 2) (1;2).



2 RYC.					Postępowanie terapeutyczne astmy (2)				
← redukujej								→ zwiększaj	
STOPNIE LECZENIA									
STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4	STOPIEŃ 5					
Edukacja chorego									
Kontrola środowiska									
SABA na żądanie	SABA na żądanie								
Leki kontrolujące	Wybierz jeden	Wybierz jeden	Do stopnia 3 dodaj jeden lub więcej	Do stopnia 4 dodaj jeden z wymienionych					
	Niska dawka wGKS	Niska dawka wGKS plus LABA	Średnia lub wysoka dawka wGKS plus LABA	Doustna GKS (najniższa dawka)					
	Lek antyleukotrienowy	Średnia lub wysoka dawka wGKS	Lek antyleukotrienowy	AntyIgE					
		Niska dawka wGKS plus lek antyleukotrienowy	Teofilina o przedłużonym działaniu						
		Niska dawka wGKS plus teofilina o przedłużonym działaniu							

Czarne pole – zalecany sposób kontrolowania

Wykazano, że przewlekłe leczenie LABA przyczynia się do lepszej kontroli objawów astmy i POChP, zmniejsza nocne objawy choroby, poprawia tolerancję wysiłku, parametry czynności płuc oraz zmniejsza konieczność stosowania dodatkowych dawek SABA / SAMA.

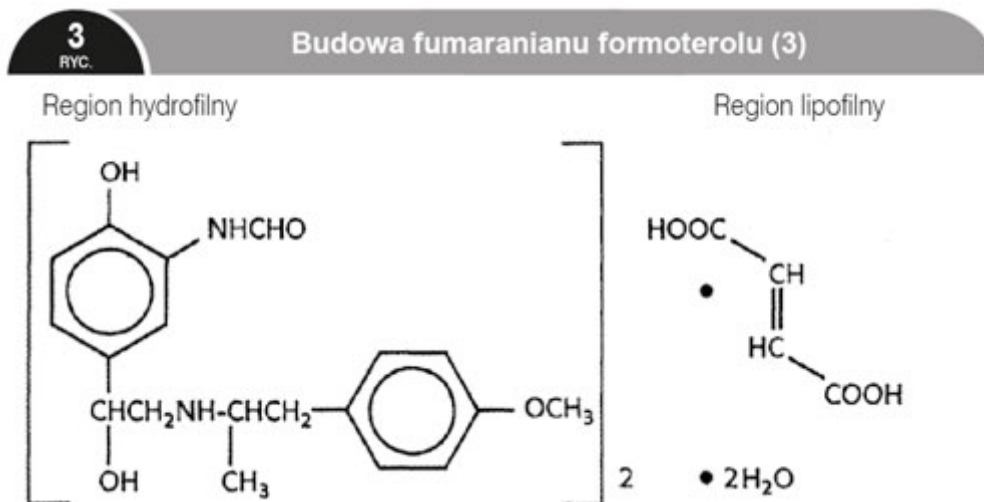
## Fumaranian formoterolu

Fumaranian formoterolu jest długodziałającym selektywnym b – 2 mimetykiem stosowanym drogą inhalacyjną w leczeniu chorób obturacyjnych płuc (3). Jest molekułą lipofilną, co czyni go podobnym do salmeterolu, jednak mechanizm działania jest zupełnie odmienny. Formoterol znacznie szybciej od salmeterolu łączy się z receptorem b 2 (stad szybszy efekt bronchodilacyjny), jednocześnie część molekuły pozostaje w ścianie komórki jej warstwie fosfolipidowej, tworząc mikromagazyn, skąd jest później powoli uwalniany (Rycina 3) (4). Oceniając szybkość osiągnięcia efektu bronchodilacyjnego w porównaniu z dawka 400 mcg salbutamolu, wykazano początek działania rozkurczowego w 1 – 3 minucie od inhalacji, oraz porównywalną szybkość osiągnięcia rozkurczu (5;6). Czas trwania efektu rozkurczu oskrzeli po inhalacji dawki 12 jak i 24 mcg formoterolu wynosi około 12 godzin (7;8). Oceniając skuteczność i tolerancję przewlekłego podawania formoterolu w inhalacji oparto się na pierwszych tego typu badaniach w których łącznie oceniono 1326 chorych (6;9-11). Stwierdzono w nich większą skuteczność formoterolu (w dawce 12 jak i 24 mcg) w porównaniu z dawka 400 mcg salbutamolu oraz placebo. Wykazano znaczący efekt bronchodilacyjny, poprawę czynności układu oddechowego, zmniejszenie objawów nocnych astmy, zmniejszenie konieczności stosowania SABA u chorych otrzymujących obie dawki formoterolu. Jedynie w grupie starszych chorych (> 65 lat) nie wykazano w tych badaniach tak korzystnych zmian. Wy tłumaczeniem tego jest

przewlekłość procesu chorobowego toczącego się u osób starszych. Część z wspomnianych badań 3 miesięcznych była kontynuowana przez 12 miesięcy. Wykazano w nich utrzymywanie się efektu bronchodilatacyjnego, bez wzrostu częstości występowania objawów niepożądanych (9-11).

Bezpieczeństwo i tolerancję fumaranianu formoterolu stwierdzono w maksymalnej inhalacyjnej dawce 96 mcg. Efekt ten wykazano porównując z działaniem salbutamolu jak i terbutaliny (3;12). Najczęściej wymieniane objawy niepożądane po inhalacji formoterolu to: bóle głowy, drżenie, zawroty głowy, pobudzenie, palpacje oraz kurcz mięśni. Na częstość wspomnianych objawów nie miały wpływu płeć, wiek, współistniejące choroby, oraz długość ekspozycji (6).

Te dane są bardzo istotne, bowiem w 1993 z chwilą publikacji badania SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) zwrócono uwagę na bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w leczeniu astmy. Po przedwczesnym zakończeniu wspomnianego badania FDA ogłosiła w 2003 ostrzeżenie przed stosowaniem salmeterolu w monoterapii, by w końcu 2010 ostrzeżeniem tym objąć całą klasę LABA (13).



W ostatnim okresie przeprowadzono liczne metaanalizy oraz ocenę badania SMART, i choć podkreślano konieczność ostrożnego stosowania LABA, to w okresie kilku lat liczba sprzedanych w USA opakowań tych produktów leczniczych prawie podwoiła się (13). Dopiero po ponownej (w roku 2010) analizie danych przez FDA i utrzymaniu rekomendacji, zaobserwowano spadek sprzedaży salmeterolu, jednocześnie wzrost leków kontrolujących proces zapalny (13). Odnośnie formoterolu nie stwierdzono niepokojących danych (14). Niemniej kolejne zalecenia dotyczące stosowania LABA w astmie spodziewane są po 2017 roku, kiedy to opublikowane zostanie 5 dużych badań dotyczących bezpieczeństwa LABA u chorych na astmę zleconych przez FDA.

W 2015 roku zaproponowano nowe zalecenia postępowania farmakologicznego i niefarmakologicznego w POChP (Rycina 1) (1). Zwraca uwagę fakt, iż długodziałające b<sub>2</sub>-mimetyki wprowadzone są już w 2 fazie klinicznej, kiedy u chorych dominują objawy przewlekłe a chorzy wymagają leczenia stałego. Jest to grupa chorych, u których stwierdza się dalsze zaawansowanie zmian patofizjologicznych, ale ich objawy nie są jeszcze tak dokuczliwe, a to głównie z powodu samoograniczenia się chorego przed większym wysiłkiem. Leczenie u tych chorych najczęściej jest opóźniane, właśnie przez samoograniczenie wysiłku fizycznego i tym samym redukcję objawów chorobowych. Objawy codzienne- duszność, utrata tchu powinny być zredukowane lekami o szybkim działaniu (SABA, SAMA). Mogą być również modyfikowane dzięki formoterolowi, który z wszystkich b<sub>2</sub>-mimetyków ma najszybszy początek działania.

Formoterol może być wykorzystywany, jak wykazali Rubinfeld i wsp oraz Malolepszy i wsp, jako lek „na ratunek”, właśnie dzięki szybkiemu początkowi działania. (12;15). Ponadto leki z grupy LABA / LAMA poprawiają u tych chorych tolerancję wysiłku fizycznego, zmniejszają częstość występowania zaostrzeń, poprawiają transport śluzowo – rzęskowy, oraz zmniejszają ryzyko kolonizacji dolnych dróg oddechowych szczepami bakterii (16).

Chorzy, którzy nadal wymagają dodatkowych inhalacji lekami krótkodziałającymi a u których już stosujemy LABA lub LAMA, to doskonali kandydaci do stałego połączenia LAMA + LABA.

Wykazano bezpieczeństwo i udowodniono skuteczność formoterolu w inhalacji u chorych na astmę jak również na POChP. Wykazano również, że Easyhaler jest zbliżonym do idealnego inhalatorem suchego proszku dla chorych na POChP jak również w ciężkich zaostrzeniach astmy (17-20) oraz, że dawka skumulowana formoterolu z inhalatora Easyhaler jest porównywalna z dawką z Aerolizera (21). Zatem formoterol inhalowany z generatora Easyhaler jest bezpieczny u chorych na astmę i POChP.



Pracę nadesłano 2015.04.07  
Zaakceptowano do druku 2015.04.08  
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)