

Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler® – część II

Równoważność dawek terapeutycznych różnych systemów inhalacyjnych

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Zakładu Alergologii
i Pneumonologii
Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

T E R A P I A

Modern inhalation therapy with the use of Easyhaler® – part 2. Therapeutic equivalency of different inhalatory systems

S U M M A R Y

Introduction of a new inhalatory system, inhaler with known active substance requires in most cases determination of therapeutic equivalence with the reference product. A review of literature is made demonstrating therapeutic equivalence with such devices as pMDI, DPI – Turbuhaler, Aerolizer, Diskhaler with the following active substances – salbutamol, formoterol, beclomethasone and budesonide. The demonstrated therapeutic equivalence allows the interchangeability of Easyhaler® with the most often used inhalers.

Wprowadzenie nowego inhalatora z dotychczas znanymi substancjami czynnymi wymaga wykazania równoważności obu produktów inhalacyjnych. Przedstawiono wyniki badań klinicznych na podstawie, których wykazano możliwość zamiany inhalatora DPI – Easyhaler, z generatorami aerozolu pMDI, DPI – Turbuhaler, Aerolizer, Diskhaler dla szeregu substancji aktywnych: salbutamolu, formoterolu, beklometazonu, oraz budesonidu. Wykazana równoważność terapeutyczna pozwala na zamienne stosowanie inhalatora Easyhaler z innymi generatorami aerozoli zawierającymi tożsame substancje czynne.

Pirożyński M.: Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler® – część II. Równoważność dawek terapeutycznych różnych systemów inhalacyjnych. *Alergia*, 2014, 2: 45-47



Wprowadzenie nowego inhalatora z dotychczas znanymi substancjami czynnymi wymaga wykazania równoważności obu produktów inhalacyjnych. Każdy układ inhalator – substancja, w którym zmianie ulega jedna z części musi być przebadany na grupie w którym ma on być stosowany (najczęściej chorych na astmę / POChP w zależności od wskazania klinicznego danej substancji czynnej). Inhalator aerozolu z dotychczas znaną substancją czynną może generować chmurę aerozolu o odmiennej jakości (innej MMAD, GSD, FPF, DD, ED), może również zachowywać się odmiennie przy innych generowanych przepływach. Tym samym skuteczność kliniczna takiego układu inhalacyjnego może być zupełnie inna, czasami nieprzewidywalna w oparciu o wyniki in-

vitro (1). Dlatego konieczne są badania wykazujące równoważność terapeutyczną nowego układu inhalacyjnego z referencyjnym układem.

Haahtela i wsp wykazali równorzędność terapeutyczną dla salbutamolu generowanego z inhalatora pMDI i DPI – Easyhaler® (2).

Oceniając wpływ rosnących, dostarczanych dawek salbutamolu (90, 90, 180, 360 µg, dawka kumulacyjna 720 µg) autorzy stwierdzili, że odchylenia w przyroście FEV1 nie różnią się między oboma systemami inhalacyjnymi (23% dla stosujących pMDI, 24% dla używających Easyhaler).

W przypadku salbutamolu wyniki te uzasadniają możliwość zamiany inhalatorów (2), zwłaszcza że obserwowane objawy niepożądane nie różnicowały obu grup chorych (liczba ogólna objawów, stężenie cukru i potasu w surowicy, czynność serca, ciśnienie tętnicze krwi).

Do podobnych wniosków doszli Silvasti i wsp. (3) oraz Tammivaara i wsp (4). Vidgren i wsp również wykazali równoważność kliniczną salbutamolu inhalowanego z Easyhaler i pMDI (5).

W obu grupach przyrost FEV1 (Easyhaler 2,82 L pMDI 2,77 L), jak również wartości pola pod krzywą AUC były podobne. Obserwowane objawy niepożądane nie różnicowały obu grup.

Nieminen i wsp porównując skuteczność kliniczną salbutamolu inhalowanego z Easyhaler i z inhalatora pMDI, doszli do wniosku, że salbutamolu z nowego inhalatora suchego proszku wykazuje podobne efekty kliniczne oraz działania niepożądane. Generator Easyhaler jest przy tym znacznie łatwiejszy do stosowania w porównaniu z dozownikiem ciśnieniowym (6).

Nieminen i wsp ocenili równoważność kliniczną dipropionianu beklometazonu aeroszowanego z pMDI + KI oraz Easyhaler® (7). Doszli oni do wniosków, że beklometazon aeroszowany z obu inhalatorów wykazuje podobne efekty pod względem odpowiedzi klinicznej (ochrony przed działaniem histaminy) oraz występowania objawów niepożądanych. Do podobnych wniosków doszli Zetterstrom i wsp oceniając efekt zapobiegania skurczowi oskrzeli pod wpływem prowokacji histaminowej, gdy aeroszol salbutamolu wytwarzany był przez inhalator Easyhaler i Turbuhaler (8). Wykazali oni równoważność terapeutyczną obu wielodawkowych DPI.

Laurikainen i wsp doszli do podobnych wniosków porównując Easyhaler z referencyjnym DPI (9). Oceniając parametry czynnościowe (FEV1), nie wykazali oni różnic między grupami inhalującymi się salbutamolem z obu generatorów. Salbutamol – Easyhaler przyczynił się do wzrostu FEV1 o 3,25L, natomiast salbutamolu – referencyjny DPI o 3,28L. Nie zaobserwowano znamiennych różnic w AUC(0-4h) jak również częstości występowania objawów niepożądanych (ciśnienie tętnicze krwi, czynność serca).

Omawiając porównanie skuteczności klinicznej inhalatora Easyhaler z innymi generatorami zwraca uwagę praca Direkwatanachai i wsp, w której analizowano zamienność dozownika ciśnieniowego, nebulizacji z Easyhaler u dzieci chorych na przewlekłą astmę (10). SABA a zwłaszcza salbutamol stosowane są na całym świecie jako podstawowe leki na ratunek, podawane w zaostrzeniach astmy. Należy jednak pamiętać, że bardzo często podstawową formą podania takiego leku jest nebulizacja. Autorzy porównali skuteczność kliniczną salbutamolu w zaostrzeniach astmy umiarkowanej i ciężkiej, podawanego przy pomocy nebulizacji, pMDI + KI oraz DPI – Easyhaler. Jest to jedne z pierwszych porównań bezpośrednich nebulizacji i indywidualnych inhalatorów, w tym DPI. Prace wykonano wielośrodkowo na dzieciach w

wieku 5 – 18 lat. Salbutamol podawano w przypadku pMDI i DPI w dawce 6 wdechów, a w nebulizacji w dawce 0,15 mg/kg. Zmienną pierwotną była zmiana punktacji w zmodyfikowanej skali Wood'a, zmiennymi wtórnymi – konieczność hospitalizacji, ponowna konsultacja w okresie 3 dni od pierwszej wizyty, stosowanie steroidów systemowych oraz częstość występowania objawów niepożądanych. Autorzy nie wykazali znamienych różnic między grupami. Stwierdzili jedynie, że w grupie otrzymującej salbutamolu przy pomocy inhalatora Easyhaler obserwowano znamienne niższe wartości czynności serca. Zatem podanie krótkodziałającego β 2 mimetyku w proszkowym inhalatorze Easyhaler okazało się równie skuteczne jak standardowa terapia przy pomocy nebulizacji czy dozownika ciśnieniowego oraz komory inhalacyjnej.

Praca ta dobitnie pokazała, że dziecko z ciężkim lub umiarkowanym napadem jest w stanie własnym wdechem przeprowadzić deagregację, aerolizację i depozycję proszkowego leku.

Do podobnych wniosków doszli Juntunen-Backman i wsp. w 2007 roku (11) choć praca ich koncentrowała się na porównaniu skuteczności klinicznej pMDI+KI oraz inhalatora Easyhaler w inhalacji salbutamolu i beklametazonu u dzieci chorych na przewlekłą astmę. Zmienną pierwotną był ranny pomiar PEF. Zmiennymi wtórnymi były: wieczorny pomiar PEF, liczba wdechów leku „na ratunek”, codzienna ocena kontroli astmy oraz wyniki spirometrii wykonanej na zakończenie 4 tygodniowego badania. W trakcie całego badania bronchodilatacja osiągnięta po inhalacji z Easyhaler była porównywalna z tą obserwowaną w grupie chorych stosujących pMDI+KI. Ponadto częstość objawów niepożądanych była niższa w grupie chorych stosujących Easyhaler (13 chorych) w porównaniu z grupą korzystającą z pMDI+KI (16 chorych).

Zamiana jednego inhalatora DPI na drugi z tą samą substancją czynną nie jest taka oczywista (12). Różnice w oporze wewnętrznym generatora aerozolu, jak również w formulacji suchego proszku mogą wpłynąć na różnice w skuteczności klinicznej, co może skutkować gorszą kontrolą astmy czy POChP. Jednym z najczęściej stosowanych długodziałających β 2 mimetyków jest formoterol. Zamiennosc stosowania inhalatorów autolizujących tę właśnie substancję jest ważne z punktu widzenia bezpieczeństwa chorych. Dubakiene i wsp. porównali efekt kliniczny formoterolu inhalowanego przy pomocy inhalatora Aerolizer z Easyhaler (13). Praca ma charakter badania krzyżowej, podwójnie ślepej próby, porównującej standardowe dawki formoterolu. Ponadto oceniono wpływ formoterolu na FEV1 po zainhalowaniu dawki 12 i 48 μ g oraz placebo. Pomiar FEV1 przez 12 godzin od podania, pozwolił na określenie wartości AUC(0-12) jako zmiennej pierwotnej. Zmienną wtórna były wartości FEV1 (max), FVC oraz konieczność stosowania SABA. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie wpływu inhalacji na czynność serca, ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości występowania objawów niepożądanych. Wykazano, że inhalacja formoterolu przy pomocy generatora Easyhaler daje co najmniej takie same efekty jak ta przy pomocy Aerolizer. Nie stwierdzono znamienych różnic w pierwotnych jak i wtórnych zmiennych. Nie stwierdzono różnic w profilach bezpieczeństwa w grupach stosujących oba inhalatory. Częstość objawów wzrosła w grupie chorych otrzymujących czterokrotnie wyższą dawkę formoterolu od tej zalecanej. Wyniki pracy pozwoliły sformułować autorom wniosek, o równoważności dawki formoterolu inhalowanego przy pomocy Easyhaler i Aerolizer.

Podobne wnioski wyciągnięto w pracy Malinen i wsp. w której porównano efekt bronchodilacyjny dwóch różnych krótkodziałających β 2-mimetyków (salbutamolu i terbutaliny) inhalowanych z dwóch różnych inhalatorów DPI – Easyhaler i Turbuhaler (14). Osiągnięto podobny efekt bronchodilacyjny. Nie obserwowano znamienych różnic w częstości występowania objawów niepożądanych. Zatem dawka salbutamolu (100 μ g) i terbutaliny (250 μ g) dostarczanej przy pomocy dwóch proszkowych inhalatorów DPI – Easyhaler i Turbuhaler była równoważna.

O ile łatwiej udowodnić jest równoważność leków rozszerzających oskrzela inhalowanych z dwóch różnych generatorów aerozolu to nieco trudniej uczynić to oceniając leki o działaniu przeciwzapalnym. W przypadku leków o działaniu przeciwzapalnym czas oddziaływania jest dłuższy (15). Koskela i wsp oceniali równoważność terapeutyczną beklometazonu inhalowanego z Easyhaler i dozownika ciśnieniowego z komorą inhalacyjną (pMDI+KI) (16). Oceniana była dawka 800 µg beklometazonu inhalowanego z inhalatora DPI Easyhaler oraz pMDI+KI u chorych na przewlekłą astmę nigdy nie leczonych steroidami. Wnioski wysnuto na podstawie wyników u 144 chorych leczonych przez 8 tygodni, w oparciu o analizę porannego i wieczornego PEF, częstości występowania objawów chorobowych, spirometrii, prowokacji histaminą, jakości życia oraz porannego pomiaru kortyzolu w surowicy. W obu badanych grupach zaobserwowano wzrost zmiennej pierwotnej (poranny pomiar PEF). W analizowanych parametrach skuteczności terapeutycznej oraz bezpieczeństwa nie wykazano statystycznej znamienności między obiema grupami chorych. Autorzy stwierdzili, że oba inhalatory są zamienne, dostarczając równoważną dawkę leczniczą u badanych chorych.

Wynik tej pracy można wytłumaczyć faktem, że w obu przypadkach frakcja drobnych cząstek (FPF) jest podobna w obu inhalatorach nawet przy generowaniu niskich przepływów. Easyhaler wytwarza stałą FPF niezależnie od przepływu w granicach 30 – 60 L/min (17). Zatem penetracja cząstek jest przesunięta w kierunku obwodowych dróg oddechowych, co jest istotą skutecznej terapii przeciwzapalnej (18).

Newman w swojej analizie podkreślił, że inhalator Easyhaler dostarcza więcej cząstek beklometazonu do płuc w porównaniu z pMDI+KI (18,9% +/- 9,5 vs 11,2% +/- 5,3) (19). Wyniki te były znamienne statystycznie. Gdy jednak porównano masę dostarczonej substancji aktywnej (Easyhaler 37,8 µg – pMDI+KI 28,0 µg) znamienności statycznej nie osiągnięto. Autorzy wnioskuje, że inhalator Easyhaler dostarcza znamienne więcej cząstek do obwodowych dróg oddechowych w porównaniu z dozownikiem ciśnieniowym z komorą inhalacyjną (19).

Porównując inhalator Easyhaler z innym generatorem DPI – Turbuhaler do podobnych wniosków o równoważności terapeutycznej doszli Lähelmä i wsp. Praca poświęcona była porównaniu depozycji płucnej budesonidu inhalowanego w dawce nominalnej 200 µg z Easyhaler i Turbuhaler. Oba inhalatory oceniono na grupie zdrowych ochotników. Wykazano równoważność terapeutyczną w aspekcie osiągnięcia t_{max} jak i analizy $AUC(0-\infty)$ (20).

Wyniki te nie dziwią po analizie danych określających jakość chmury aerozolowej z inhalatorów DPI – Easyhaler, Turbuhaler oraz dozownika ciśnieniowego (pMDI) (21). Dawka zawarta we frakcji drobnych cząstek (FDP) wahała się dla generatora pMDI od 22µg +/-2 do 31µg +/-1, dla inhalatora Easyhaler 61µg +/-10 a dla Turbuhaler 49µg +/-6. Ponadto wykazano, że generacja drobnicy cząstek w przypadku Turbuhaler jest zależna od przepływu a w przypadku Easyhaler nie jest (21).

Wcześniej Schweisfurth i wsp dokonali oceny równoważności terapeutycznej dwóch inhalatorów DPI – Easyhaler i Turbuhaler w dostarczaniu budesonidu w dobowej nominalnej dawce 400 µg (22). Wnioski opracowali na podstawie analizy 192 chorych na przewlekłą umiarkowaną astmę, nigdy nie leczonych wziewnymi steroidami. Nie stwierdzono różnic w zmiennej pierwotnej (poranny wynik pomiaru PEF) co pozwoliło postawić wniosek o równoważności terapeutycznej obu terapii.

Czy ta równoważność terapeutyczna dotyczy tylko inhalatorów Easyhaler, Turbuhaler, pMDI+KI – nie. Wykazano ją również w przypadku inhalacji beklometazonu z inhalatora Diskhaler, coraz rzadziej obecnie stosowanego (23).

Podsumowując wszystkie badania inhalator suchego proszku Easyhaler okazał się równoważny terapeutycznie w zakresie badanych substancji (salbutamolu, terbutaliny, formoterolu, beklametazonu, budesonidu) z innymi generatorami aerozoli – pMDI, p[MDI+KI oraz DPI – Diskhaler, Turbuhaler. Ta równoważność pozwala na zamienne jego stosowanie.

□

Skróty zastosowane w pracy: DD – dawka zdeponowana, DPI – inhalator suchego proszku, ED – dawka emitowana, FPD – dawka zawarta we frakcji drobnych cząstek, FPF – frakcja drobnych cząstek, GKSw – glikokortykosteroidy wziewne, GSD – gemotryczne odchylenie standardowe, KI – Komora inhalacyjna, MMAD – średnica aerodynamiczna cząstki odpowiadająca medianie rozkładu masowego, ND – dawka nominalna, pMDI – inhalator ciśnieniowy dozujący, POChP – przewlekła obturacyjna choroba, SABA – krótkodziałające b2-mimetyki inhalacyjne.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2014.06.03
Zaakceptowano do druku 2014.06.05

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)