

Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler® – część IV - Badania kliniczne

T E R A P I A

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Zakładu Alergologii
i Pneumonologii
Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

Modern inhalation therapy with Easyhaler® - part IV. Clinical studies

S U M M A R Y

Efficacy and safety of the new inhalator Easyhaler® has been proven in numerous clinical studies. In previous articles I have focused on research and development of the generator, equivalency of the doses between Easyhaler® and the reference inhalers (Turbuhaler, Dyskhaler, Aerolizer, pMDI) and patient satisfaction with the new inhaler. In the analyzed clinical studies it has been shown that most COPD and asthmatic patients are able to achieve the flow of 28 L/min critical for aerolization of the dry powder in Easyhaler®. Deposition ranged from 24% to 28% in healthy volunteers and asthmatics. For comparison deposition seen in pMDI users is approximately 26,2% in analyzed studies. Results of the cited studies allow interchangeability of the most popular devices (pMDI, Turbuhaler, Aerolizer) with the Easyhaler® device

Skuteczność i bezpieczeństwo nowego inhalatora oraz produktów leczniczych wykazane są w szeroko prowadzonych badaniach klinicznych. W poprzednich artykułach dotyczących inhalatora Easyhaler omówione zostały prace rozwojowe nad samym inhalatorem, równoważnością dawek terapeutycznych inhalatora Easyhaler i inhalatorów referencyjnych oraz omówione zostały prace określające preferencje oraz satysfakcje chorych korzystających z inhalatora Easyhaler. W analizowanych licznych badaniach klinicznych wykazano że większość chorych generuje przepływ minimalny (28L/min) pozwalający skutecznie aerolizować proszek leczniczy z inhalatora Easyhaler®. A depozycja badana zarówno na zdrowych ochotnikach jak i chorych na astmę wynosi od 24% do 28%. Dla porównania depozycja w przypadku pMDI wynosi 26,2%. Ponadto wykazano możliwość zamiany dotychczasowych najpopularniejszych generatorów (Turbuhaler, Aerolizer, pMDI) na Easyhaler®. Dotyczy to chorych na astmę jak i na POChP, dorosłych jak i dzieci

Pirożyński M.: Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler® – część IV. Badania kliniczne. Alergia, 2014, 4: 19-22

Stosowane w pracy skróty: AUC obszar pod krzywą; BDP beklometazon; BUD budesonid; DPI inhalator suchego proszku; ESH Easyhaler; FEV1 natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ; (ang. forced expiratory volume in one second); FOR formoterol; HFA hydrofluoroalkan – gaz nośnikowy stosowany w generatorach pMDI; KI komora inhalacyjna (ang. spacer); IvKI komora inhalacyjna o dużej objętości (large volume); pMDI inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; POChP przewlekła obturacyjna choroba płuc; SABA krótkodziałające beta mimetyki; SAL salbutamol; TBH Turbuhaler; VAS wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale); w.n. wartość należna; wGKS wziewne glikokortykosteroidy;

Skuteczność i bezpieczeństwo nowego inhalatora oraz produktów leczniczych wykazane są w szeroko prowadzonych badaniach klinicznych. W poprzednich artykułach dotyczących inhalatora Easyhaler omówione zostały prace rozwojowe nad samym inhalatorem, równoważnością dawek terapeutycznych inhalatora Easyhaler i inhalatorów referencyjnych oraz omówione zostały prace określające preferencje oraz satysfakcje chorych korzystających z inhalatora Easyhaler (1).

Astma oraz POChP to dwie jednostki chorobowe o rosnących wskaźnikach epidemiologicznych stających się najczęstszą przyczyną wizyt chorych u lekarzy pierwszego kontaktu oraz lekarzy specjalistów w zakresie chorób płuc. Rosnące wskaźniki epidemiologiczne widoczne są niezależnie od wieku chorych tym samym dotyczą zarówno dzieci jak i dorosłych (2). Pomimo wprowadzania nowych inhalatorów, i nowych molekuł do leczenia chorych nadal obserwujemy niepokojące trendy w epidemiologii astmy i POChP. Ogromna różnorodność inhalatorów dostępnych na rynku farmaceutycznym, nie tylko produktów innowacyjnych ale również odtwórczych stanowi ogromne wyzwanie dla lekarzy. Muszą nie tylko wiedzieć kiedy dany inhalator z daną molekułą zastosować (w jakiej jednostce chorobowe), ale również odpowiedzieć choremu na pytanie dlaczego ten a nie inny inhalator będzie najbardziej choremu przydatny. Wielokrotnie to chory dokonuje wyboru inhalatora, a lekarze muszą jedynie sprawdzić technikę inhalacyjną demonstrowaną przez chorego (3).

Wady i zalety poszczególnych generatorów aerozolu stosowane w leczeniu astmy i POChP są znane od dawna (2). Generatory pMDI choć znane od 1956 roku i najczęściej stosowane przez chorych obarczone są wieloma wadami, przede wszystkim depozycją zależną od koordynacji wdechu z wyzwoleniem aerozolu. Generator ten jest aktywnym inhalatorem, a aerozol wytwarzany jest dzięki zewnętrznemu źródłowi, samo rozprężającemu się gazowi nośnikowemu (HFA). Natomiast generatory DPI będące pasywnymi inhalatorami, coraz częściej stosowanymi przez chorych, obarczone są wadą. Depozycja drobin zależna jest od przepływu generowanego przez chorych, a przede wszystkim przez objętość wdechu, która warunkuje nie tylko aerolizację ale również penetrację aerozolu.

Easyhaler® jest inhalatorem charakteryzującym się stosunkowo wysoką depozycją ponad 29% dawki nominalnej (1;2). Dawka dostarczona jest wyższa od tej spotykanej u ochotników lub chorych stosujących pMDI, a depozycja jest porównywalna z uzyskiwaną z inhalatora Turbuhaler (4;5). Rozmieszczenie deponowanych drobin w płucach jest porównywalne między pMDI, Easyhaler® i Turbuhaler (2).

Badania u chorych na astmę

Działanie bronchodilatacyjne β_2 mimetyków u chorych na astmę jest porównywalne przy stosowaniu pMDI jak również Easyhaler® (2;5-10). Porównując Easyhaler® i pMDI+IvKI wykazano podobne wyniki skuteczności mierzone przyrostem FEV1 u dzieci jak również

dorosłych chorych na astmę łagodną i umiarkowaną (11-13). Co jest również istotne, gdy porównywano Easyhaler® , pMDI+lvKI oraz nebulizację efekt rozszerzenia oskrzeli był podobny u dzieci w wieku 5 – 18 lat u których stwierdzono nagłe zaostrzenie astmy , (13) (Rycina 1). Badanie Direkwatanachai i wsp. nie tylko wykazało porównywalną skuteczność salbutamolu generowanego przez pMDI, Easyhaler i nebulizację ale również podobny profil bezpieczeństwa. Ważne jest również zdolność generowania przepływu powietrza przez ESH u większości dzieci włączonych do badania (13).

RYC. 1 Liczba skutecznie leczonych chorych wg Direkwatanachai i wsp (13)

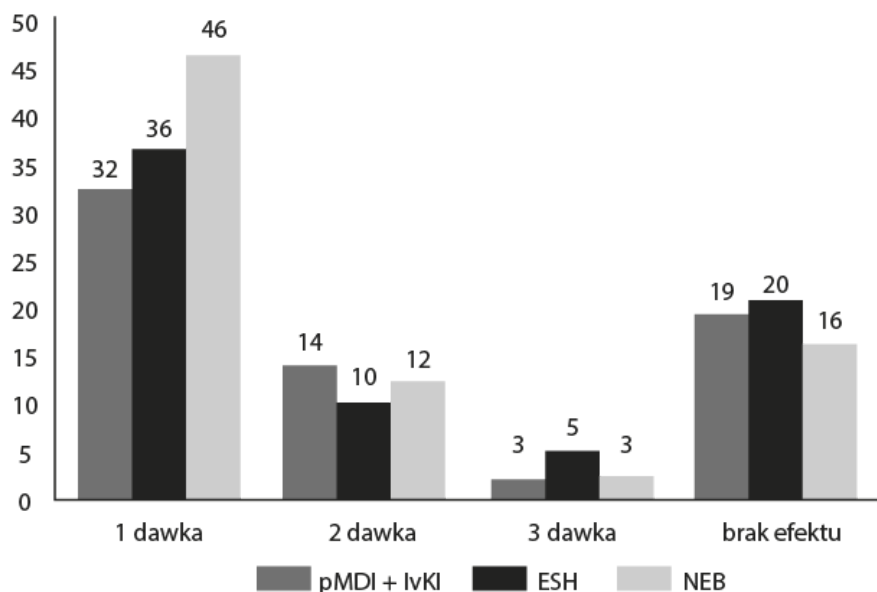


TABELA 1 Badania porównujące skuteczność terapii przy pomocy Easyhaler® z innymi inhalatorami

Autor	liczba chorych wskazanie	wiek chorych (lata)	inhalator referencyjny	typ badania	substancja czynna	zmienne końcowe	wynik
Dubakiene i wsp 2006 (10)	67 astma	18 – 65	Aerolizer	randomizowane podwójnie zaślepienie, „double dummy” kontrolowane placebo, krzyżowe	formoterol	AUC0-12 FEV1 FEV1 , FVC dodatkowe inhalacje SABA czas do wzrostu o 12% FEV1	porównywalny przyrost FEV1 w okresie 0 – 12 godzin; czas odpowiedzi na dawki wdychane porównywalny między grupami, znamienne wyższy w stosunku do placebo
Haahtela i wsp 1994 (7)	20 astma	23 – 66	pMDI	randomizowane trzydniowe	salbutamol, dawka skumulowana 700 µg	FEV1, FVC, PEF objawy	porównywalny efekt bronchodilatacyjny
Haahtela i wsp 1998 (18)	18 astma	16 – 61	Rotadysk	otwarte, randomizowane, krzyżowe	salbutamol 200 µg	FEV1, PEF	efekt rozkurczowy po prowokacji histaminowej porównywalny w obu grupach
Haahtela i wsp 2011 (19)	231 72 astma 122 POChP	18 – 65 6 – 17 40 – 75	Aerolizer	otwarte, randomizowane, krzyżowe	formoterol 12 µg	działania niepożądane FEV1 dobowe zużycie SABA	porównywalne bezpieczeństwo i skuteczność; produkty zamienne

Jager i wsp 2000 (20)	79 astma	19 – 84	TBH	randomizowane, krzyżowo, naprzemienne 8 tyg.	BDP – ESH BUD – TBH	poranny pomiar PEF, FEV1, FVC, dodatkowe inhalacje SABA objawy	porównywalna poprawa w parametrach czynnościowych, zmniejszeniu się objawów astmy, zużyciu SABA
Juntunen-Backman i wsp 2002 (21)	43 astma	6-16	pMDI+KI	otwarte, randomizowane, krzyżowo naprzemienne 2 + 4 tygodnie	salbutamol 100µg BDP400 µg	poranny pomiar PEF wieczorny pomiar PEF dodatkowe inhalacje SABA spirometria, objawy	stopień bronchodilacyjny podobny w obu grupach; bez różnic w objawach i częstoci stosowania SABA
Koskela i wsp 1999 (6)	144 astma	41±15	pMDI+lvKI	8 tygodniowe randomizowane dwuramiennie, podwójnie zaślepione „double dummy” równoległe	BDP 800 µg	PEF, zużycie SABA, objawy astmy, spirometria, prowokacja z histaminą	wykazano równoważność obu inhalatorów pod względem skuteczności i bezpieczeństwa
Koskela i wsp 2000 (12)	21 astma	7 – 65 (9 dorosłych)	pMDI+KI	randomizowane, podwójnie zaślepione „double dummy” krzyżowane	salbutamol 100 µg	FEV1	przy niskim przepływie 28,71 l/min efekt bronchodilacyjny porównywalny
Laurikainen i wsp 1997 (22)	25 astma	18 – 70	Dyskhaler	otwarte, randomizowane, krzyżowe	salbutamol 200 µg	FEV1, FVC, PEF	porównywalna bronchodilatacja
Malinen i wsp 2000 (23)	29 astma	19 – 71	TBH	randomizowane, podwójnie zaślepione „double dummy” krzyżowe	salbutamol ESH 100µg terbutalina TBH 250µg	FEV1, AUC FEV1, FEV1 tmax	produkty równoważne terapeutycznie
Malmberg i wsp 2010 (15)	93 POChP	47 – 84	—	otwarte	ocena generowanego przez chorych PIF	PIFEH	średnia wartość PIFEH wyniosła 54 L/min (26 – 95 L/min). Dwóch chorych nie osiągnęło wymaganej wartości 28 L/min dla skutecznego zainhalowania się z ESH wartość PIFEH koreluje z płcią i wiekiem
Malmstrom i wsp 1999 (16)	120 astma	4 – 16	pMDI	otwarte nie randomizowane	salbutamol 200µg	PIFEH	ocena osiągnięcia PIFEH wykonano u 120 dzieci średnia wartość PIFEH 56L/min (22 – 83 L/min). 4 dzieci nie

							wygenerowała wartości minimalnej dla Easyhaler® - 28 L/min. Korelacja PIFEH z wzrostem, wiekiem i wartością PEF u 15 chorych wykonano analizę porównawczą między EHS i pMDI wykazując równoważność terapeutyczną
Nieminen i wsp 1994 (24)	21 astma	20 – 73	pMDI	randomizowana podwójnie zaślepiona próba krzyżowa	salbutamol 200 µg	FEV1, FVC, parametry życiowe objawy niepożądane	produkty równoważne terapeutycznie
Nieminen i wsp 1998 (25)	126 astma	18 – 68	pMDI+lvKI	otwarte, randomizowane, równoległe	BDP 800 µg	FEV1, PEF, parametry życiowe, kortyzol w surowicy, objawy niepożądane	produkty równoważne terapeutyczne i pod względem profilu bezpieczeństwa
Poukkula i wsp 1998 (26)	148 astma	46 ± 13	pMDI+lvKI	otwarte, randomizowane, równoległe, faza III	BDP 1000 µg	PEF, FEV1, FVC, dodatkowe zużycie SABA, objawy astmy, prowokacja histaminą	produkty równoważne terapeutyczne i pod względem profilu bezpieczeństwa
Randell i wsp (27)	20 astma / nadreaktywność	16 – 74	pMDI	randomizowane, podwójnie zaślepione „double dummy” krzyżowe	salbutamol 100µg	FEV1, AUC FEV1, MEF50	przeciwdziałanie skurczowi oskrzeli po prowokacji histaminowej równoważne w obu grupach, narastanie wartości FEV1 szybsze w grupie leczonej ESH
Randell i wsp 2005 (9)	33 astma	18 – 70	Aerolizer	randomizowane, podwójnie zaślepione „double dummy” krzyżowe, kumulacyjne	formoterol dawka skumulowana 96 µg	potas w surowicy, czynność serca, QT, RR, glukoza w surowicy, spirometria	działania niepożądane zależne od dawki wyniki wskazują na równoważność obu produktów leczniczych
Schweisfurth i wsp 2002 (28)	326 astma	18 – 70	TBH	randomizowane, podwójnie zaślepione „double dummy” równoległe,	BUD 400 µg	PEF, FEV1, FVC, zużycie SABA, objawy astmy, VAS	równoważność obu produktów leczniczych
Silvasti i wsp 1993 (29)	19 astma	19 – 65	pMDI	randomizowane, podwójnie zaślepione „double dummy” krzyżowe	salbutamol 200 µg	PEF, FEV1, FVC, AUC FEV1	równoważność obu produktów leczniczych

						parametry życiowe	
Tammivaara i wsp 1997 (30)	113 astma	49 ± 13	pMDI	otwarte, randomizowane, równoległe	salbutamol 200 µg	PEFR, FEV1, FVC, objawy astmy, objawy niepożądane, zużycie SABA	równoważność obu produktów leczniczych (77 chorych stosował ESH, 36 pMDI)
Tukiainen i wsp 2002 (31)	161 astma	18 – 70	TBH	randomizowane, podwójnie zaślepione, „double dummy” równoległe	BUD 1600 µg	stężenie kortyzolu w surowicy i moczu, objawy niepożądane	stosunek randomizacji ESH: TBH - 2:1 nie stwierdzono różnic między obiema grupami
Vanto i wsp (32)	229 astma	5 – 10	TBH	randomizowane, podwójnie zaślepione, „double dummy” równoległe	BUD 400 µg przez 2 miesiące, 200 µg przez 4 miesiące	PEFR, FEV1, FVC, zmienność dobową PEF, objawy niepożądane, stężenie kortyzolu w surowicy i moczu, zużycie SABA, liczba zaostrzeń astmy	wykazano równoważność terapeutyczną obu produktów leczniczych, większe oddziaływanie systemowe budesonidu inhalowanego z Turbuhaler
Vidgren i wsp 1994 (17)	20 astma	16 – 57	pMDI+KI Dyskhaler	otwarte, randomizowane, krzyżowe, trójfazowe	BDP 800 µg	PEF, FEV1, FVC, objawy niepożądane, stężenie kortyzolu, zużycie SABA, prowokacja histaminą	wykazano równoważność terapeutyczną trzech produktów leczniczych
Vidgren i wsp 1995 (8)	40 astma	18 – 78	pMDI	randomizowane, podwójnie zaślepione, „double dummy” krzyżowe	salbutamol 100 µg	FEV1, AUC FEV1, FVC, PEF, parametry życiowe, objawy niepożądane	wykazano równoważność terapeutyczną obu produktów leczniczych oraz podobny profil bezpieczeństwa
Vidgren i wsp 1994 (17)	12 (niepalących) astma	41 – 61	pMDI	otwarte, nierandomizowane, krzyżowe	salbutamol 200 µg; drobiny znakowane 99mTc	badanie gamma kamerą (ocena depozycji), FEV1, AUC FEV1, FEV1MAX, FVC, PEF	depozycja drobin generowanych przez Easyhaler 24%, równoważność terapeutyczna obu produktów leczniczych
Vidgren i wsp 1994 (17)	8 zdrowi ochotnicy	BD	pMDI	otwarte, nierandomizowane, krzyżowe, kontrolowane	znakowane 99mTc drobiny salbutamolu	badanie gamma kamerą (ocena depozycji); PIF	depozycja pMDI – 26,2% ± 6,6% dawki nominalnej ESH – 28,9% ± 11,6% dawki nominalnej,

							średnia wartość PIF 57,8 ± 15,9 L/min (pomiar przez ESH) średnia wartość PIF ochotników 78,6 ± 32,5 L/min
Wettengel i wsp 2000 (33)	156 astma	> 18	Dyskhaler	otwarte, randomizowane, równoległe	BDP - Dyskhaler – 200 µg; ESH - 200 µg ESH - 400 µg	PEF, FEV1, objawy niepożądane zużycie SABA, stężenie kortyzolu w surowicy	wykazano równowagę terapeutyczną
Zetterstrom i wsp 2000 (34)	32 astma	19 – 56	Turbuhaler	randomizowane, podwójnie zaślepienie, „double dummy” krzyżowe	salbutamol 100 µg	FEV1, AUC FEV1 , FVC, PEF	ocena efektu bronchodilatoryjnego salbutamolu po prowokacji histaminą nie wykazała różnic w obu grupach

Istotą leczenia astmy jest kontrola procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych (14). Dlatego też ocena tej cechy w porównaniu z innymi inhalatorami jest niezwykle ważna (Tabela 1). W licznych pracach przeprowadzonych zarówno na ochotnikach jak i chorych na astmę oraz POChP wykazano równowagę terapeutyczną inhalatora Easyhaler® w stosunku do inhalatorów Turbuhaler, Dyskhaler, Aerolizer oraz pMDI bez KI jak i z KI. Wykazano, że większość chorych generuje przepływ minimalny (28L/min) pozwalający skutecznie aerolizować proszek leczniczy (15;16). A depozycja badana zarówno na zdrowych ochotnikach jak i chorych na astmę wynosi od 24% do 28%. Dla porównania depozycja w przypadku pMDI wynosi 26,2% (8;17). Ponadto wykazano możliwość zamiany dotychczasowych najpopularniejszych generatorów (Turbuhaler, Aerolizer, pMDI) na Easyhaler®. Dotyczy to chorych na astmę jak i na POChP, dorosłych jak i dzieci. □

Pracę nadesłano 2014.12.08

Zaakceptowano do druku 2014.12.11

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Zamknij

Drukuj