

Stałe połączenie budesonidu i formoterolu w inhalatorze suchego proszku na przykładzie inhalatora Easyhaler® – zastosowanie w astmie i POChP

Fixed combination of budesonide / formoterol in a dry powder inhaler – an example of Easyhaler® in the treatment of asthma / COPD

S U M M A R Y

The aim of therapy of asthma and / or COPD is the full control of the disease with decrease of symptom intensity, dyspnea, cough and decrease of exacerbations. This all leads to optimal lung function and better quality of life. This is normally achieved with the use of inhalation therapy - through the long-term use of both maintenance (long-term anti-inflammatory) and reliever (short-term symptom relief) therapies. Inhalation therapy is not only challenging to the patient but also to the health providers. In testing, new solutions it is mandatory to determine and demonstrate the utility of the inhaler in real life setting. The easiness of Easyhaler® use demonstrated in patients irrespective of age and airway disorder is a key factor in placement of this inhaler in modern inhalation therapy. Three steps – shake, click, inhale – are simple, easy to remember and easily repeated. In various clinical studies this was the factor that distinguished this DPI from other inhalers. In real life setting Easyhaler® delivered a reproducible deposited dose and FDP irrespective of the environmental effect on the inhaler (shaking, moisture, dropping etc.). These studies have demonstrated that Easyhaler® is a reliable inhaler, fool proof DPI enabling correct and optimal inhalation therapy in asthma / COPD patients irrespective of their age and gender.

Celem leczenia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest osiągnięcie pełnej kontroli występowania objawów chorobowych (duszności, kaszlu, spłyconego oddechu, itp.) jak również ograniczenie możliwości wystąpienia zaostrzeń choroby. Terapia inhalacyjna jest jednak bardzo wymagająca nie tylko dla lekarzy ją ordynujących, ale również dla samych chorych, którzy bardzo często nie są w stanie wykonać czynności umożliwiających prawidłowe korzystanie z inhalatorów. Poprawę w skuteczniejszym leczeniu astmy jak i POChP należy upatrywać w lepszym wyszkoleniu personelu służby zdrowia (lekarzy, pielęgniarek, rehabilitantów), poprawie w zrozumieniu istotnych i immanentnych cech terapii inhalacyjnej (dobór właściwego inhalatora dla konkretnego chorego), ale również w lepszym stosowaniu wziewnych steroidów oraz leków o działaniu bronchodilatacyjnym. Kluczowym jednak elementem jest wykazanie, że inhalatory stosowane przez chorych będą niezawodne w codziennym użytkowaniu. Prostota omawianego inhalatora Easyhaler® w warunkach rzeczywistych ułatwia naukę prawidłowej techniki inhalacyjnej – wstrząśnij, kliknij, zainhaluj. Trzy proste czynności. W badaniach klinicznych była to cecha wyróżniająca właśnie ten inhalator. W warunkach rzeczywistych, nie stwierdzono, aby codzienne stosowanie tego inhalatora z sztywnym połączeniem budesonid / formoterol miało wpływ na zmiany w DD i FDP. Co istotne nie wykazano, by wstrząsanie, opuszczanie na podłogę, zamrażanie, zawilgocenie, odmrażanie miały jakikolwiek wpływ na powtarzalność emitowanej dawki leku. Te fakty wykazane w wielu badaniach świadczą o niezawodności Easyhaler®. Sprzyja to prawidłowej, skutecznej i bezpiecznej terapii inhalacyjnej zarówno u chorych na POChP, astmę, u osób młodych jak i starszych.

Piroyński M.: Stałe połączenie budesonidu i formoterolu w inhalatorze suchego proszku na przykładzie inhalatora Easyhaler® – zastosowanie w astmie i POChP. *Alergia*, 2017, 3; 39-41

Na podstawie międzynarodowych zaleceń celem leczenia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest osiągnięcie pełnej kontroli nad występowaniem objawów chorobowych (duszności, kaszlu, spłyconego oddechu, itp.) jak również ograniczenie możliwości wystąpienia zaostrzeń choroby (1, 2).

Od dawna jako standard w leczeniu chorób obturacyjnych układu oddechowego jest dołączenie do terapii wziewnych steroidów. GINA w swoich rekomendacjach już od 1996 roku podkreśla rolę tej grupy leków w kontrolowaniu procesów zapalnych dróg oddechowych jak również podkreśla konieczność ich stosowania według powszech-



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

Kierownik Centrum
Alergologii, Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej –
Ośrodek Symulacji CMKP
w Warszawie

Słowa kluczowe:

DPI, Easyhaler, terapia inhalacyjna,

Key words:

DPI, Easyhaler®, inhalation therapy,

nie dostępnych schematów (3, 4). Niemniej pomimo tego postępu, nadal stwierdza się, że kontrola astmy nie jest optymalna, zaostrzenia są często obserwowane, a obciążenie systemu opieki zdrowotnej konieczność powtarzanych wizyt u lekarzy bardzo duże (5).

Poprawę kontroli astmy należy osiągnąć poprawiając m.in. diagnostykę chorób obturacyjnych (astmy jak i POChP), szybsze włączenie terapii inhalacyjnej oraz poprawę adherencji chorych stosujących leki inhalacyjne.

Terapia inhalacyjna jest bardzo wymagająca dla chorych, ale również dla lekarzy (6-8). Lepsze zrozumienie zasad działania leków, interakcja molekuł z receptorami, wpływ aktu oddychania na depozycję leku oraz identyfikacja miejsca docelowego działania molekuł leczniczych jest niestychanie istotne (6).

Poprawę w leczeniu astmy jak i POChP należy upatrywać w lepszym wyszkoleniu personelu służby zdrowia (lekarzy, pielęgniarek, rehabilitantów), w zrozumieniu istotnych i immanentnych cech terapii inhalacyjnej (dobór właściwego inhalatora dla konkretnego chorego), ale również w skuteczniejszym stosowaniu wziewnych steroidów oraz leków o działaniu bronchodilatacyjnym (5, 8, 9). Jednym z istotniejszych czynników poprawiających adherencję w terapii inhalacyjnej jest wprowadzenie sztywnych połączeń leków w jednym inhalatorze. Obserwowano to w przypadku leczenia chorych wziewnym steroidem (wGKS) i długodziałającym β 2 mimetykiem (LABA - Long acting beta agonist) w jednym inhalatorze jak również lekami o działaniu rozszerzającym oskrzela (LABA, długodziałający cholinolityk) (10, 11).

Terapia inhalacyjna stosująca jeden inhalator z wieloma lekami poprawia nie tylko adherencję, ale również zmniejsza dobowe zapotrzebowanie na konieczność stosowania

krótkodziałających β -2 mimetyków (SABA – short acting beta agonist) (10-12).

Stosując wGKS i LABA należy pamiętać, że obie molekuły posiadają odmienny mechanizm działania, jak również odmienne, związane z rozkładem receptorów, optymalne miejsce depozycji (13, 14).

Jednym z bezpieczniejszych wGKS w terapii inhalacyjnej jest budesonid, a wśród LABA – formoterol (15, 16).

Połączenie tych dwóch molekuł w jednym inhalatorze okazuje się bardzo bezpiecznym i skutecznym lekiem stosowanym w leczeniu astmy oraz POChP. Bezpieczeństwo i skuteczność udowodniono w wielu badaniach klinicznych III i IV fazy (17, 18). Wykazano również możliwość stosowania niższych dobowych dawek obu molekuł w porównaniu z stosowanymi w pojedynczych inhalatorach (19-21).

Udowodniono, że połączenie budesonid / formoterol jest skuteczniejsze w porównaniu z dotychczasowym sposobem leczenia (wGKS + LABA + SABA „na żądanie”) (17, 22, 23). Budesonid wywierając działanie przeciwzapalne, a formoterol rozszerzające na drogi oddechowe wywierają znacznie silniejsze działanie lecznicze, gdy są podawane w jednym wdechu w jednym inhalatorze (15, 24, 25).

Ważnym wręcz kluczowym elementem optymalnej i skutecznej terapii inhalacyjnej jest właściwie dobrany inhalator (6). Algorytm doboru inhalatora oraz na co zwracać uwagę przy selekcji inhalatora omawiane były w wielu opracowaniach (9, 26). W Polsce rozpowszechnione są leki podawane w postaci suchego proszku (DPI), ale nadal równie popularne są inhalatory ciśnieniowe (pMDI) (27, 28).

Czym wyróżnia się Easyhaler® na tle innych inhalatorów suchego proszku

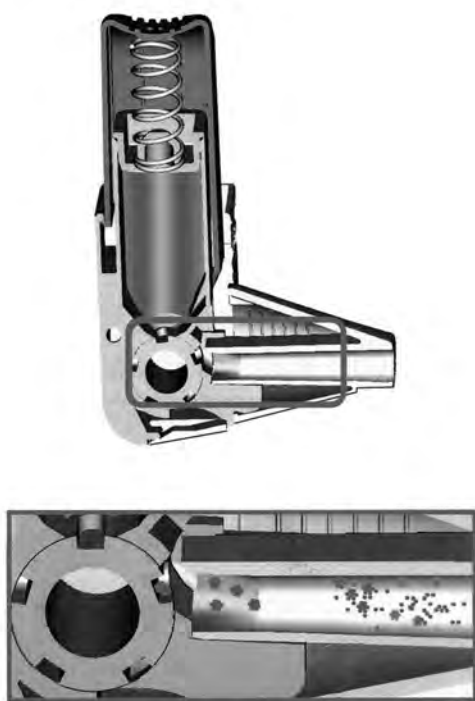
Właśnie połączeniem cech tych dwóch inhalatorów (8) (Rycina 1). Kształt inhalatora przypomina w swej budowie inhalator pMDI (Rycina 2). Sposób ładowania dawki proszku oraz inhalacji również przypomina technikę stosowaną w przypadku pMDI (Rycina 3). Nacięcia w górnej części inhalatora ułatwiają jego trzymanie nawet przez osoby starsze. Poprzeczne żebrzowanie jedynie zapobiega wyslizgnięciu się inhalatora, nie są to otwory dysz wdechowych inhalatora. Te umiejscowione są nad ustnikiem tuż poniżej wytłoczenia Easyhaler® (Rycina 2).

Ta prostota w stosowaniu pomaga w warunkach rzeczywistych naukę prawidłowej techniki inhalacyjnej – wstrząśnij, kliknij, zainhaluj (Rycina 3). Trzy proste czynności. W badaniach klinicznych była to cecha wyróżniająca właśnie ten inhalator. Będąc inhalatorem suchego proszku, którego działanie opiera się na sile i objętości własnego wdechu chorego, nie wymaga manewru koordynacji wdechu z wyzwoleniem leku, utrudniającym prawidłowe stosowanie dozowników ciśnieniowych (pMDI) (29, 30). W badaniach klinicznych zwracano uwagę na fakt łatwiejszego nauczania prawidłowej techniki inhalacji w porównaniu z innymi inhalatorami (24, 31). W porównaniu z innymi inhalatorami pacjenci preferowali Easyhaler® (31).

Easyhaler® cechuje wyższy opór wewnętrzny w porównaniu do referencyjnego produktu Turbuhaler® (15). Wykazano – co wyróżnia ten inhalator od produktu referencyjnego – że w zasadzie dostarcza on dawkę leku

1
Ryc.

Rycina 1: Schemat budowy Easyhaler®



2

Ryc.

Zdjęcie Easyhaler®



3

Ryc.

Przypominamy jak używać Easyhaler®

Wstrząsnąć



Wcisnąć



Wykonać wdech



niezależnie od siły wdechu. Do 98% dawki zdeponowanej (DD) i do 93% dawki zawartej we frakcji drobnocząstkowej (FDP) obserwowano przy generowanym przepływie 45 L/min (32). U chorych na POChP, generowany przepływ > 28L/min zapewniał powtarzalność dawki deponowanej aż u 91 spośród 93 chorych (33).

W warunkach rzeczywistych, nie stwierdzono, aby codzienne stosowanie tego inhalatora z sztywnym połączeniem budesonid / formoterol miało wpływ na zmiany w DD i FDP. Co istotne nie wykazano, by wstrząsanie, opuszczanie na podłogę, zamrażanie, zawilgocenie, odmrażanie miały jakikolwiek wpływ na powtarzalność emitowanej dawki leku (34). Jest to bardzo istotne bowiem większość chorych nieprawidłowo przechowuje swoje inhalatory, a tylko niewielka część chorych jest instruowana w trakcie wizyty jak powinna obchodzić się ze swoim inhalatorem (35).

Czy te fakty mają istotny wpływ na wybór inhalatora? Oczywiście że tak. Brutalne traktowanie inhalatora w życiu codziennym wpływa na bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Wykazanie w warunkach „real life setting” zbliżonych do codziennych warunkach aktywności chorego, że inhalator spełnia wymogi inhalatora bezpiecznego, skutecznego zapewniającego prawidłowe dawkowanie leku jest niezwykle istotne (34).

Prace nadesłano

03.08.2017

Zaakceptowano do druku 05.08.2017

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

Piśmiennictwo: 1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Pobrane z: <http://www.ginasthma.org/>. 2016. 2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pobrane z: <http://goldcopd.org/>. 2017. 3. CCMRC/GINA. Workshop on asthma management and prevention in the Caribbean. July 1-3, 1997, Trinidad. Commonwealth Caribbean Medical Research Council. Global Initiative for Asthma. West Indian Med J. 1998;47(4):133-52. 4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report.: National Institutes of Health; 1995. 5. Bousquet J, Winchester C, Papi A, Virchow JC, Haughey J, Costa D, et al. Inhaled corticosteroid/long-acting beta(2)-agonist combination therapy for asthma: attitudes of specialists in Europe. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):303-10. 6. Pirożyński M. Terapija inhalacyjna u progu XXI wieku. Terapija i Lek. 2001;29(2):19-23. 7. Pirożyński M. Terapija inhalacyjna u chorych w starszym wieku. Przewodnik Lekarski. 2010;6(121):37-40. 8. Pirożyński M. Nowoczesna terapija inhalacyjna przy pomocy Easyhaler - część 1. Alergia. 2014;1(58):38-40. 9. Pirożyński M, Werzanowski P. Drogowskaz terapii inhalacyjnych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017. 10. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;3:CD010844. 11. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD009019. 12. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015;6:CD011438. 13. White MV. Muscarinic receptors in human airways. J Allergy Clin Immunol. 1995;95(5 Pt 2):1065-8. 14. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(4):345-51. 15. Keating GM. Budesonide/formoterol Easyhaler®: a guide to its use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Drugs & Therapy Perspectives. 2017;33(3):95-101. 16. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med. 1997;337(20):1405-11. 17. Ståhlberg B, Naya I, Ekelund J, Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015;53(6):447-55. 18. Hantulnik P, Wittig K, Henschel Y, Ochse J, Vahteristo M, Rytla P. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: an open, non-interventional observational study in Poland and Germany. Pneumonol Alergol Pol. 2015;83(5):365-77. 19. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med. 2007;101(12):2437-46. 20. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract. 2007;61(5):725-36. 21. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(2):129-36. 22. Ståhlberg B, Ekström T, Neij F, Olsson P, Skoogh BE, Wennergren G, et al. A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma. Respir Med. 2008;102(10):1360-70. 23. Ståhlberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindark N, Ekström T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. Int J Clin Pract. 2003;57(8):656-61. 24. Pirożyński M. Nowoczesna terapija inhalacyjna przy pomocy Easyhaler. Część 4. Badania kliniczne. Alergia. 2014(4):19-22. 25. Pirożyński M. Miejsce i rola b2 mimetyków w terapii wybranych chorób układu oddechowego (Formoterol Easyhaler). Alergia. 2015(1):52-4. 26. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diet P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37(6):1308-31. 27. Emeryk A, Pirożyński M. Nowe inhalatory suchego proszku. Pneumonol Alergol Pol. 2015;83(1):83-7. 28. Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H. Polski Przewodnik Inhalacyjny. Gdańsk: ViaMedica; 2015. 29. Pirożyński M. Easyhaler® - czym się wyróżnia na tle innych DPI? Alergia. 2017;44(2):44-6. 30. Abadeleh M, Hazim F, Chrystyn H, Bagherisadeghi G, Rahmouni H, Larhib H. Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition in-vitro from an Easyhaler(R) dry powder inhaler. Eur J Pharm Sci. 2017;104:180-7. 31. Pirożyński M. Nowoczesna terapija inhalacyjna przy pomocy Easyhaler. Część 3. Satisfakcja chorych. Alergia. 2014;3:15-8. 32. Malmberg LP, Everard ML, Haikarainen J, Lahelma S. Evaluation of in vitro and in vivo flow rate dependency of budesonide/formoterol Easyhaler(R). J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014;27(5):329-40. 33. Malmberg LP, Rytla P, Happonen P, Hahtela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:257-62. 34. Haikarainen J, Seilros O, Lyytinen T, Metsärinne S, Happonen A, Rytla P. Budesonide/Formoterol Easyhaler®: Performance Under Simulated Real-Life Conditions. J Pulm Ther. 2017;3(1):125-38. 35. Norderud Laerum B, Telg G, Strateilis G. Need of education for dry powder inhaler storage and retention - a patient-reported survey. Multidiscip Respir Med. 2016;11:21.