

# Jak dostarczyć lek w miejsce gdzie powinien działać – leki dwuskładnikowe na przykładzie inhalatora

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

Kierownik Centrum Alergologii,  
Pneumonologii, Medycyny  
Ratunkowej Ośrodek Symulacji  
CMKP

T E R A P I A

## How do target the aerosolized combination drug product – an example of a new DPI - Easyhaler?

S U M M A R Y

Inhalation therapy is the main form of treating chronic diseases of the airways. It has been shown that the use of orally inhaled products allows using a lower but much safer dose in comparison with the parenteral or oral route. The main factor of correct inhalation therapy is knowledge of the place where the drug particles should deposit, and above all the size of deposited dose of the drug. International guidelines only partially recognize the need of correct dosing patterns, usually stating only the needed daily nominal dose. Using the term nominal daily dose we usually believe that this is the required therapeutical dose, which it is not. This is especially true in inhalation therapy. The therapeutical dose is not the nominal dose, it is rather the deposited dose, especially the fine particle dose (FPD). The deposited dose is only a fraction of the nominal dose. Clinical efficacy in OIP depends on the inhalator itself, formulation of the powder, and respiratory parameters of the treated patient. Deposition is influenced by the place of the disease process (large or small airways). In asthma these are the airways, with emphasis on the small airways. A major asset of Easyhaler is that the same dose is delivered to the airways irrespective of age, disease severity; environ humidity or handling of the device. Also the high FPD guarantees a good clinical efficacy. Fixed combination products have an established position among treatment options of asthma. Therapy with Easyhaler with budesonide / formoterol fixed combination has been shown to be equivalent to that of Turbuhaler. Also studies have shown that patients can have their DPI's replaced with Easyhaler without loss of clinical efficacy.

Podstawową terapii przewlekłych chorób dróg oddechowych jest terapia inhalacyjna. Wykazano, że zastosowanie leku w postaci aerozolu pozwala na podanie znacznie mniejszej, ale i skuteczniejszej oraz bezpieczniejszej dawki w porównaniu z podaniem droga doustną lub parenteralną. Istotą prawidłowo zaplanowanej terapii inhalacyjnej jest wiedza gdzie lek ma być zdeponowany oraz jaka ma być jego zdeponowana dawka. Międzynarodowe zalecenia tylko częściowo uwzględniają kwestię prawidłowego dawkowania leków inhalacyjnych,

opierają się bowiem na pojęciu dobowej dawki nominalnej danego leku. Mówiąc o dawce nominalnej bardzo często myślimy, że dawka ta jest dawką leczniczą. Nic bardziej mylnego. Zjawisko to uwidacznia się przede wszystkim w terapii inhalacyjnej. W przypadku leku inhalacyjnego nie wolno nam zakładać, że inhalujemy dawkę równoważną dawce nominalnej leku. Dawka zainhalowana jest bowiem tylko ułamkiem tej nominalnej. Efekt kliniczny stosowanych leków inhalacyjnych związany jest z dawką zdeponowaną aerozolu drobnocząsteczkowego (FPD). Skuteczna depozycja jest funkcją inhalatora i odpowiedniej formulacji leku oraz odpowiedniego doboru tego układu dla danego chorego, do jego czynności układu oddechowego. Na dotarcie drobin aerozolu leczniczego do miejsca docelowego w drogach oddechowych ma wpływ szereg czynników. Wśród nich należy wymienić przede wszystkim miejsce toczącego się procesu chorobowego. W przypadku astmy, jest to głównie strefa przewodzenia oraz granica strefy przewodzenia i wymiany gazowej, obszar małych oskrzeli. W celu dotarcia do tej strefy drobiny aerozolu chmura generowanego aerozolu musi charakteryzować się niską wartością MMAD, tak aby całe drzewo oskrzelowe mogło być miejscem zdeponowanego aerozolu. Efekt kliniczny stosowanych leków inhalacyjnych związany jest z dawką zdeponowaną aerozolu drobnocząsteczkowego (FPD). Easyhaler charakteryzuje niska zmienność pomiędzy emitowanymi dawkami, oraz wysoką FPD, co gwarantuje skuteczne leczenie astmy. Znacznym postępowaniem w leczeniu inhalacyjnym astmy stały się inhalatory zawierające dwu składnikowe formułacje. Biorąc pod uwagę cechy charakterystyczne inhalatora Easyhaler, można wnioskować, że terapia inhalatorem Easyhaler z formułacją dwuskładnikową jest porównywalna z wynikami stosowania Turbuhaler u chorych na astmę. Można bezpiecznie zamieniać stosowane DPI na Easyhaler. Jest to inhalator wygodny dla pacjentów.

Pirożyński M.: Easyhaler – inhalator dla leku dwuskładnikowego z prawidłową dawką w miejscu zapalenia. *Alergia*, 2016, 1: 9-11

## Cechy prawidłowego leczenia inhalatorem

Podstawą terapii chorób dróg oddechowych jest leczenie inhalacyjne [1]. Wykazano, że zastosowanie leku w postaci aerozolu pozwala na podanie znacznie mniejszej, ale i skuteczniejszej oraz bezpieczniejszej dawki w porównaniu z podaniem drogą doustną lub parenteralną [2].

Istotą prawidłowo zaplanowanej terapii inhalacyjnej jest wiedza gdzie lek ma być zdeponowany oraz jaka ma być jego zdeponowana dawka [3].

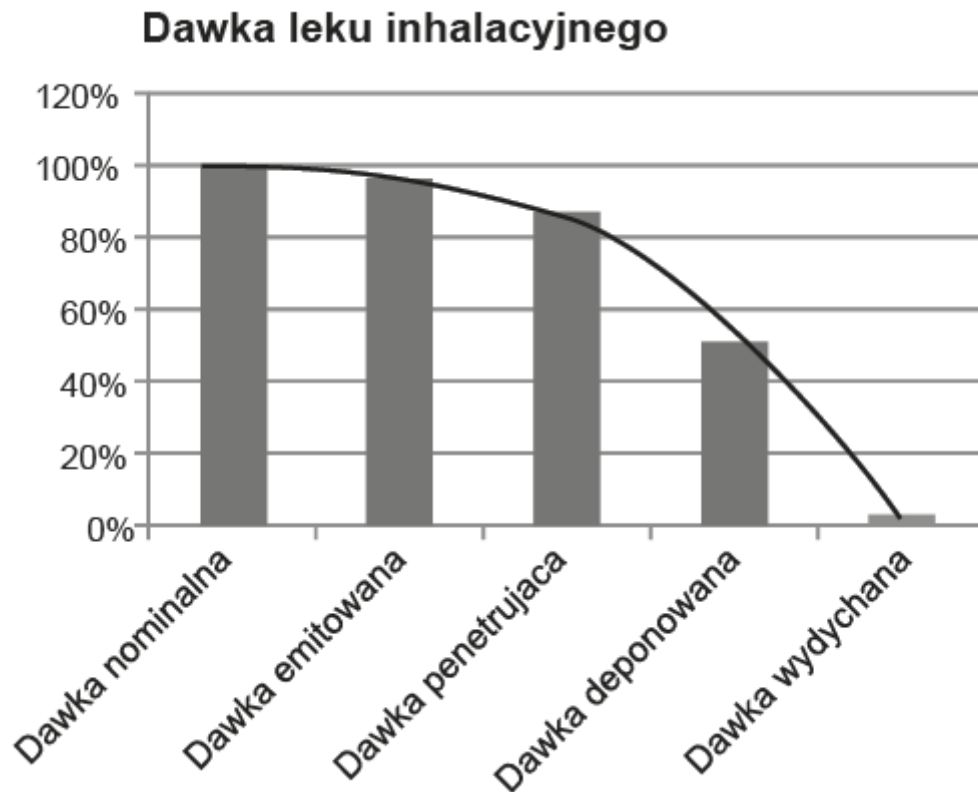
Międzynarodowe zalecenia tylko częściowo uwzględniają kwestię prawidłowego dawkowania leków inhalacyjnych, opierają się bowiem na pojęciu dobowej dawki nominalnej danego leku [4]. Z przyzwyczajenia mówimy o podaniu choremu 1 tabletki leku czy 1 inhalacji, ale co to oznacza? W przypadku tabletki znamy jej dawkę nominalną, i w zasadzie możemy przyjąć że będzie ona całkowicie wchłonięta z przewodu pokarmowego oddziałując na narządy docelowe. Jest to jednak zbytnim uproszczeniem. Przecież istnieje szereg mechanizmów zmieniających dawkę danego leku oddziałującą na narząd docelowy. Chociażby wpływ zróżnicowanego wchłaniania

leku z przewodu pokarmowego oraz jego metabolizmu, na który wpływ ma mechanizm pierwszego przejścia.

Mechanizm pierwszego przejścia jest najczęściej pomijany przez nas gdy planujemy i dobieramy dawki leku dla naszego chorego.

Mówiąc o dawce nominalnej bardzo często myślimy, że dawka ta jest dawką leczniczą. Nic bardziej mylnego. Zjawisko to uwidacznia się przede wszystkim w terapii inhalacyjnej. Na Rycinie 1 przykładowo pokazano dawkę nominalną (100%), emitowaną z teoretycznego inhalatora, penetrującą, zdeponowaną oraz wydychaną.

**RYC. 1** Podstawowe pojęcia dotyczące dawek w terapii inhalacyjnej



W przypadku leku inhalacyjnego nie wolno nam zakładać, że inhalujemy dawkę równoważną dawce nominalnej leku. Dawka zainhalowana jest bowiem tylko ułamkiem tej nominalnej (Ryc. 1). Zawsze należy pamiętać o takim drobiazgu jak zdolności penetracji leku, zdeponowaniu w odpowiednim dla danej molekulej regionie układu oddechowego oraz oddziaływaniu cyklu inhalacyjnego na wdychaną chmurę aerozolu.

- Krótki raptowny wdech może całkowicie zmienić zakładany profil inhalacyjny dla danego leku.
- Gwałtowny wdech, w którym przepływ jest bardzo turbulentny (inercja odgrywa wówczas główną rolę w depozycji) już w samej jamie ustnogiardłowej i krtani dochodzi do znacznego oczyszczania powietrza z wdychanych drobin, nie tylko tych dużych ale również i tych drobnych.
- Chmura aerozolu składająca się z bardzo dużych cząstek traci znaczne ilości drobin właśnie w rejonie ustnogiardłowej.
- Chmura składająca się głównie z małych cząstek (o niskiej wartości MMAD) ma większe szanse na penetrację do obwodowych dróg oddechowych.

Wszystkie te czynniki mają wpływ na efekt kliniczny stosowanego leku inhalacyjnego. Zatem podsumowując ten wątek skuteczną depozycją jest funkcją inhalatora i

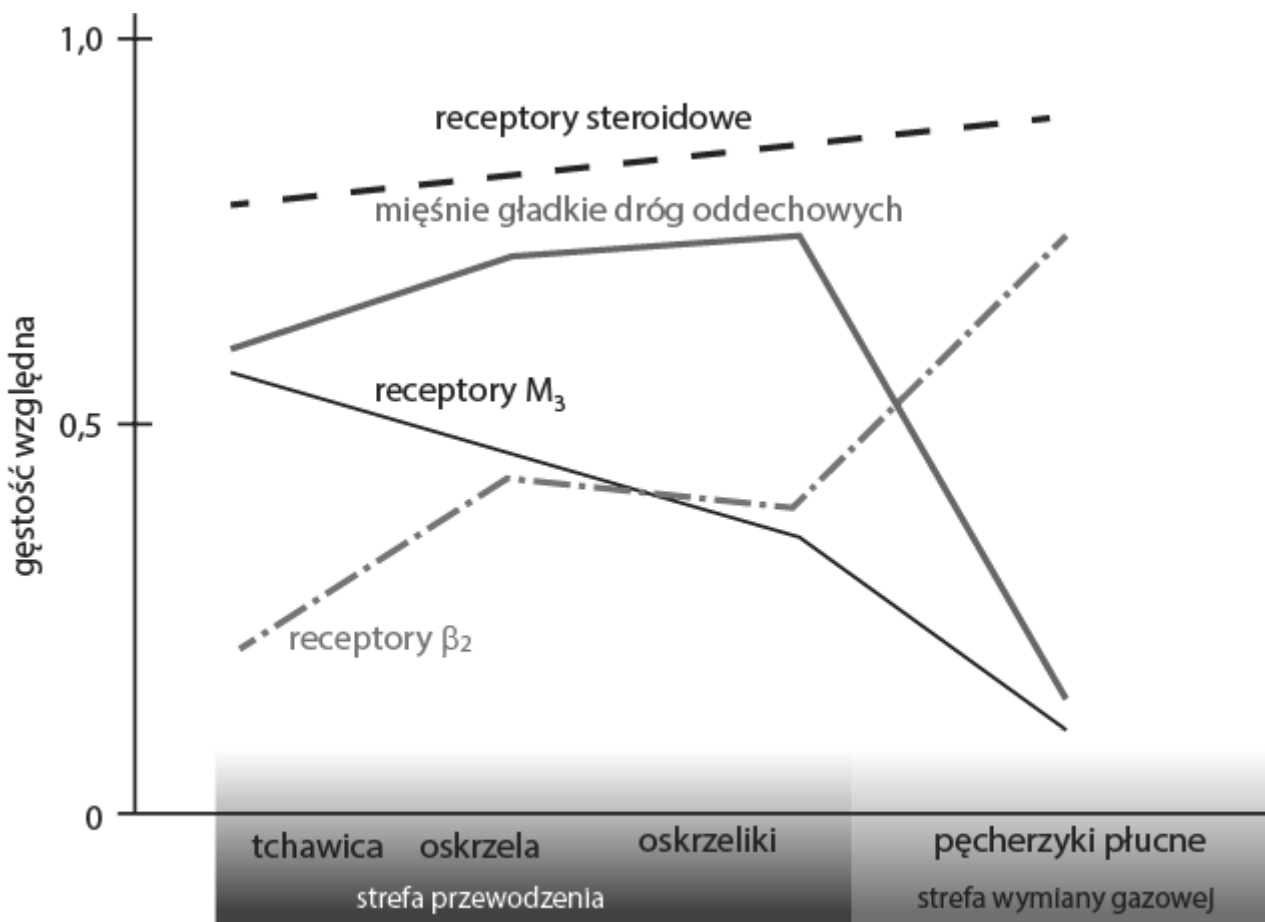
odpowiedniej formulacji leku oraz odpowiedniego doboru tego układu dla danego chorego, do jego czynności układu oddechowego.

Istotą procesu chorobowego toczącego się w drogach oddechowych w przebiegu astmy jak również POChP jest zapalenie. W astmie zmienność procesu zapalnego (jego intensyfikacja, przewlekłość), toczące się procesy przebudowy ściany dróg oddechowych przyczyniają się do prowadzenia terapii inhalacyjnej celowanej na dotarcie przede wszystkim do obwodowych dróg oddechowych. W tym regionie od samego początku procesu chorobowego występują zmiany zapalne [5, 6].

Receptory steroidowe rozmieszczone są równomiernie w całym układzie oddechowych, niemniej ich największa gęstość znajduje się w ścianach pęcherzyków płucnych, śródbłonku oraz mięśniach gładkich naczyń płucnych i oskrzelowych [7]. Na ich gęstość ma również wpływ toczący się proces zapalny oraz jego intensywność [8].

W oskrzelach średnich znajduje się najwięcej receptorów  $\beta$ -2 (Ryc. 2) [9]. Istotnym jest również fakt większej intensywności procesu zapalnego właśnie w małych, obwodowych oskrzelach w porównaniu z oskrzelami dużymi [7]. Zatem aerozol leczniczy powinien właśnie tam docierać, by kontrolować proces zapalny [8].

**RYC. 2. Rozmieszczenie receptorów  $\beta$ 2, M3, GKS oraz komórek mięśni gładkich w układzie oddechowym (modyfikacja własna [8, 28, 29]).**



*Uwaga – receptory steroidowe obecne nie tylko w drogach oddechowych, również w komórkach efektorowych zapalenia*

Na dotarcie drobin aerozolu leczniczego do miejsca docelowego w drogach oddechowych ma wpływ szereg czynników. Wśród nich należy wymienić przede wszystkim miejsce toczącego się procesu chorobowego.

W przypadku astmy, miejscem toczącego się procesu chorobowego jest głównie strefa przewodzenia oraz granica strefy przewodzenia i wymiany gazowej, obszar małych oskrzeli [10, 11].

W celu dotarcia do tej strefy drobin aerozolu chmura generowanego aerozolu musi się charakteryzować niską wartością MMAD, tak aby całe drzewo oskrzelowe mogło być miejscem zdeponowanego aerozolu. Formułacje leków aerozolowych o niskiej wartości MMAD mają znacznie wyższą depozycję obwodową w stosunku do tych o wysokiej wartości MMAD [12].

Efekt kliniczny stosowanych leków inhalacyjnych związany jest z dawką zdeponowaną aerozolu drobnocząsteczkowego (FPD). FPD zależna jest od dawki wyemitowanej oraz penetrującej [13, 14].

Easyhaler charakteryzuje niską zmienność pomiędzy emitowanymi dawkami, dzięki czemu mamy znacznie większą pewność prowadzonej terapii inhalacyjnej [14, 15]. Powtarzalna depozycja niemalże tej samej dawki leku, daje gwarancję stałej kontroli terapii inhalacyjnej [16].

## **Inhalatory zawierające dwuskładnikowe formułacje**

Znacznym postępowaniem w leczeniu inhalacyjnym astmy stały się inhalatory zawierające dwuskładnikowe formułacje (budesonid/formoterol, flutykazon/salmeterol, beklometazon/formoterol, flutykazon/formoterol) [17]. Co prawda już w 1982 roku pojawiła się pierwsza praca o możliwości stosowania w leczeniu astmy leku dwuskładnikowego w jednym inhalatorze (fenoterol, bromek ipratropium), to jednak dopiero ostatnie lata przyniosły prawdziwy postęp w terapii dwu- i więcej składnikowymi inhalatorami [18]. Wprowadzenie inhalatora dwuskładnikowego zdecydowanie poprawiło kontrolę astmy przewlekłej, zmniejszając zaostrzenia i redukując nasilenie procesu zapalnego [17]. Dlaczego zaobserwowano taką poprawę w leczeniu astmy?

Glikokortykosteroidy redukują intensywność procesu zapalnego w przewlekłej astmie zmniejszając również nadreaktywność oskrzeli, natomiast długodziałający b<sub>2</sub> agonista posiada działanie bronchodilatacyjne ale również hamują wydzielanie przez mastocyty mediatorów oraz zmniejsza aktywację receptorów nerwowych w oskrzelach [19].

Jednoczesne podanie obu wymienionych składników przyczynia się do lepszej kontroli astmy. W badaniach klinicznych porównujących lek dwuskładnikowy z pojedynczymi jego składnikami, wykazano zdecydowaną wyższość właśnie wymienionych stałych połączeń leków w jednym inhalatorze [19].

W przypadku dwu lub więcej składnikowych leków inhalacyjnych musimy zdawać sobie sprawę nie tylko z tego, że nie leczymy dawką nominalną ale przede wszystkim gdzie dawka penetrująca drogi oddechowe ostatecznie deponuje się. Nie jest bowiem uzasadnione twierdzenie, że dawka emitowana zdeponuje się tam gdzie mieści się największe skupisko receptorów docelowych leku. Zatem lek musi deponować w całym drzewie oskrzelowym, zarówno w strefie dróg przewodzących oraz na jej granicy z strefą wymiany gazowej (Rycina 2).

Ważnym elementem strategii leczenia inhalacyjnego inhalatorami proszkowymi jest odpowiedni dobór inhalatorów. Okazuje się, że profil inhalacyjny (czas trwania i objętość

wdechu) dorosłych chorych na astmę uzasadnia stosowanie w tej grupie inhalatorów proszkowych [20].

Zatem wskazane jest stosowanie inhalatora Easyhaler z formacją leku dwuskładnikowego u chorych na astmę. W licznych badaniach w tym w meta-analizie wykazano również, że stosowanie połączenia budesonid/formoterol w jednym inhalatorze jest skuteczne i bezpieczne w leczeniu podtrzymującym, jak również w leczeniu zaostrzeń [21-23].

Price i wsp. wykazali możliwość zamiany innych DPI na Easyhaler u chorych na astmę leczonych przewlekłe [24]. Jest to wynik zgodny z wcześniejszymi pracami w których udowodniono podobne profile inhalacyjne (PIF, objętość wdechowa, czas wdechu) u chorych stosujących inhalatory Turbuhaler oraz Easyhaler [25]. Ważne jest też to, że inhalator Easyhaler należy do jednych z łatwiejszych do nauki terapii inhalacyjnej [26].

Lahelma i wsp. wykazali równoważności dawki zainhalowanej między inhalatorami Easyhaler i Turbuhaler w przypadku stosowania leku dwuskładnikowego składającego się z budesonidu i formoterolu [27]. Wykazano również, że oba inhalatory są porównywalne pod kątem skuteczności klinicznej jak również bezpieczeństwa.

## Podsumowanie

U chorych na astmę terapia inhalatorem Easyhaler z formacją dwuskładnikową jest porównywalna z wynikami przy zastosowaniu Turbuhalera. Można zatem bezpiecznie zamieniać stosowane DPI na Easyhaler a jednocześnie dzięki łatwości w wykonywaniu i nauczaniu inhalacji, jest to inhalator dobrze przyjmowany przez chorych. □

Podstawowe terminy stosowane w terapii inhalacyjnej:

ND (ang. nominal dose) – dawka leku nominalna (dawka określająca zawartość substancji w jednej odmierzonej porcji leku przygotowanej do inhalacji), ED (ang. emitted dose) – dawka opuszczająca inhalator, DD (ang. deposited dose) – dawka zdeponowana w układzie oddechowym, FPF (ang. fine particle fraction) – frakcja cząstek drobnych o średnicy <5 µm, FPD (ang. fine particle dose) – dawka zawarta w FPF, MMAD mediana rozkładu masowego aerodynamicznych średnic cząstek aerozolu (w µm), dzieli na dwie równe wagowo części chmurę aerozolu, GSD geometryczne odchylenie standardowe (w µm), miara jednorodności aerozolu

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2016.04.01

Zaakceptowano do druku 2016.04.07

Konflikt interesów nie występuje.

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

Zamknij

Drukuj